



(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) 
1-0020745

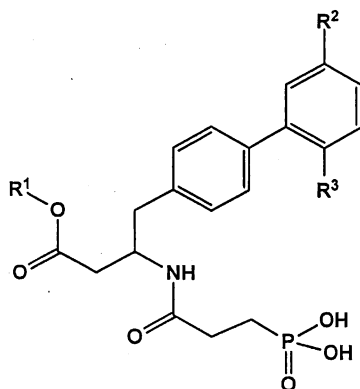
(51)⁷ **C07F 9/38, A61K 31/66, A61P 25/00,**
9/00

(13) **B**

-
- (21) 1-2015-03055 (22) 12.02.2014
(86) PCT/US2014/015980 12.02.2014 (87) WO2014/126979A1 21.08.2014
(30) 61/764,679 14.02.2013 US
(45) 25.04.2019 373 (43) 25.11.2015 332
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) BARNES, David, Weninger (US), COHEN, Scott, Louis (US), RIGEL, Dean,
Franklin (US)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)
-

(54) **HỢP CHẤT AXIT BISPHENYL BUTANOIC PHOSPHONIC ĐƯỢC THỂ LÀM CHẤT ỨC CHẾ ENDOPEPTIDAZA TRUNG TÍNH (NEP), DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) **Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I);**



(I)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R¹, R² và R³ được xác định trong bản mô tả. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất nêu trên. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm của hợp chất này và chế phẩm chứa hợp chất nêu trên và chất có hoạt tính dược lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế endopeptidaza trung tính (neutral endopeptidase - NEP) (EC 3.4.24.11), hợp chất này để sử dụng trong ức chế NEP ngoại vi và để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh liên quan đến việc ức chế NEP.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các peptit kích thích tăng bài tiết natri-niệu tâm nhĩ nội sinh (Endogenous Atrial natriuretic Peptide - ANP), còn được gọi là yếu tố kích thích tăng bài tiết natri-niệu tâm nhĩ (Atrial Natriuretic Factor-ANF) có chức năng lợi tiểu, tăng bài tiết natri-niệu và giảm huyết áp trong các loài động vật có vú. Các peptit ANF thông thường bị bất hoạt về chuyển hóa, cụ thể là do enzym phân giải được phát hiện là tương ứng với enzym endopeptidaza trung tính EC 3.4.24.11 này, cũng chịu trách nhiệm cho, ví dụ, sự bất hoạt chuyển hóa của các enkephalin.

Endopeptidaza trung tính (cũng được biết đến là NEP, endopeptidaza 24.11, EC 3.4.24.11; neprilysin, enkephalinaza; atriopeptidaza; metaloelastaza của nguyên bào sợi, peptidaza trung tính rìa bàn chải thận, metalopeptidaza A của màng, metalopeptidaza MME g.p. của màng (các loài thuộc *homo sapien*), kháng nguyên phổ biến của bệnh bạch cầu cấp thể lympho (Common Acute Lymphocytic Leukemia Antigen- CALLA) hoặc kháng nguyên CD (CD10)) là metaloproteaza chứa kẽm được tìm thấy trong nhiều mô và cơ quan bao gồm não, thận, phổi, ống tiêu hóa, tim và hệ mạch máu ngoại vi. NEP phân cắt nhiều loại cơ chất peptit trên chiều amin của các gốc kỵ nước [xem *Pharmacol Rev*, Vol. 45, p. 87 (1993)]. Cơ chất của enzym này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, peptit kích thích bài tiết natri-niệu từ tâm nhĩ, peptit kích thích bài tiết natri-niệu từ não (Brain Natriuretic Peptide-BNP), enkephalin met và enkephalin leu, bradykinin, neurokinin A, endothelin-1, các angiotensin, adrenomedulin, các peptit giống glucagon, glucagon, chuỗi B của insulin, các amyloid beta và chất P. Một vài trong số các peptit này có chức năng làm thuốc giãn tĩnh mạch

mạnh và chức năng hormon thần kinh mạnh, lợi tiểu và hoạt động kích thích bài tiết natri-niệu hoặc trung gian các tác động tập tính. ANP là chất giảm huyết áp và kích thích bài tiết natri-niệu mạnh [xem *J Hypertens*, Vol. 19, p. 1923 (2001)]. Việc truyền ANP cho các đối tượng không mắc bệnh dẫn đến sự tăng cường, tái sản xuất sự bài tiết natri niệu và sự bài tiết nước tiểu đáng chú ý, bao gồm tăng bài tiết natri theo phân đoạn, tốc độ thải nước tiểu và tốc độ lọc cầu thận [xem *J Clin Pharmacol*, Vol. 27, p. 927 (1987)]. Tuy nhiên, ANP có thời gian bán hủy trong hệ tuần hoàn ngắn, và NEP trong các màng vỏ thận đã được chứng minh là enzym có vai trò chính trong sự phân hủy peptit này [xem *Peptides*, Vol. 9, p. 173 (1988)]. Vì thế, các chất ức chế endopeptidaza trung tính có thể làm tăng nồng độ ANP trong huyết tương và, do đó, được mong đợi để cảm ứng các tác động kích thích bài tiết natri-niệu và lợi tiểu.

Hơn nữa, enzym NEP đóng vai trò quan trọng trong sự cân bằng nội mô huyết áp và sức khỏe tim mạch.

Neprilysin và các proteaza khác như enzym phân hủy insulin (Insulin Degrading Enzyme - IDE), enzym chuyển hóa endothelin (Endothelin-Converting Enzyme - ECE), và NEP-2 là các enzym phân hủy quan trọng của peptit amyloid- β (amyloid- β A β) trong hệ thần kinh trung ương (Central Nervous System -CNS) (Bart De Strooper et al. 2010, *Physiol. Rev.* 90:465-494; Nobuhisa Iwata et al. 2001, *Science*, Vol. 292, 1550-1552, Julie A. Carson et al. 2002, *Journal of Neurochemistry*. 2002, 81, 1-8). Giảm độ thanh thải A β trong CNS đã được dự đoán là có liên quan đến sự tiến triển của sự thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer (Kwasi G. Mawuenyega et al. 2010, *Science*, Vol. 330, 1774). Hệ quả là, hợp chất ức chế NEP đi vào được các vùng quan trọng của CNS có thể ức chế NEP trong CNS và làm tăng nồng độ peptit A β trong CNS.

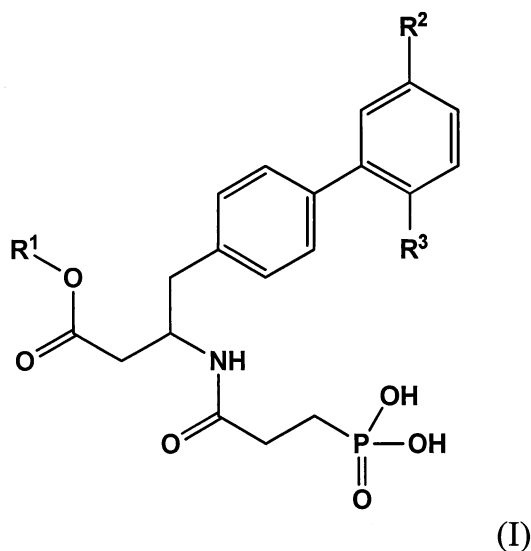
Mặc dù tác động của sự ức chế NEP về mặt dược lý lên nồng độ A β trong CNS và sự nhận thức của con người vẫn là ẩn số và hiện không có chỉ thị về lâm sàng chứng minh sự ức chế NEP sẽ liên quan đến sự suy giảm nhận thức, các chất ức chế chất ức chế NEP biểu diễn các tác dụng ức chế ngoại vi có lợi với tác động ức chế CNS nhỏ nhất có thể là có ích và có thể đưa ra cách tiềm năng một mức độ an toàn được tăng cường.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất ức chế NEP mới có hiệu quả ức chế ngoại vi có lợi và tác động ức chế CNS nhỏ nhất. Các chất ức chế NEP theo sáng chế bị hạn chế tiếp cận với CNS và vì vậy không tạo ra hoặc tạo rất ít sự tăng nồng độ peptit A β trong CNS trong liều lượng hoặc phạm vi tiếp xúc để điều trị bệnh ngoại vi. Hơn nữa, hợp chất ức chế NEP theo sáng chế không tạo ra hoặc tạo rất ít sự tăng nồng độ peptit A β trong CNS so sánh với các hợp chất trong công bố đơn quốc tế số WO2010/136493.

Sáng chế đề cập đến hợp chất, dược phẩm hoặc chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị như được mô tả ở đây. Các ví dụ về hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dùng của nó, và các hợp chất trong phần ví dụ thực hiện sáng chế.

Theo phương án 1, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R¹ là H; -C₁₋₇alkyl hoặc C₆₋₁₀aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-C(O)-O-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₁₋₇alkyl, -O-C(O)-C₁₋₇alkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, -C(O)-heteroxyclyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₇alkyl, và -C(O)N(C₁₋₇alkyl)₂;

R² là Cl, CH₃ hoặc F;

R³ là H, F, Cl, CH₃ hoặc OCH₃, hoặc

muối được dụng của nó.

Hợp chất theo sáng chế, bằng cách ức chế endopeptidaza trung tính, có thể có khả năng tạo ra các tác động của các peptit có hoạt tính sinh học. Vì thế, cụ thể là hợp chất này có ích trong điều trị nhiều rối loạn, bao gồm chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vồng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (End-Stage Renal Disease - ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (Atrial Fibrillation - AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (Myocardial Infarction - MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (Polycystic Kidney Disease - PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu và bệnh cổ trướng. Ngoài ra, do khả năng của chúng trong tăng tiềm năng các tác động của ANP, các hợp chất này có tác dụng trong điều trị bệnh tăng nhãn áp. Một kết quả khác từ khả năng của chúng là ức chế endopeptidaza trung tính E.C.3.4.24.11, hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính trong các lĩnh vực điều trị khác bao gồm, ví dụ, điều trị rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, và các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ). Hợp chất theo sáng chế cũng có thể điều trị bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẩn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét diêm tỳ), sốc nhiễm

trùng, rối loạn chức năng bài tiết axit ở dạ dày, chứng cường renin trong máu, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ.

Theo phương án được ưu tiên, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để điều trị các rối loạn về tim mạch.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn đáp ứng tốt với sự ức chế endopeptidaza trung tính, ở đối tượng cần sự điều trị này, bao gồm: dùng lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó cho đối tượng, sao cho bệnh hoặc rối loạn này đáp ứng tốt với sự ức chế endopeptidaza trung tính trong đối tượng được điều trị.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Vẫn theo một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm được chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, và sự kết hợp điều trị với một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế endopeptidaza trung tính trong đối tượng cần được điều trị, bao gồm: dùng cho đối tượng này lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, sao cho endopeptidaza trung tính bị ức chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 minh họa giản đồ nhiễu xạ bột tia x trong ví dụ 1.

FIG. 2 minh họa kết quả phân tích nhiệt quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry -DSC) và phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric Analysis -TGA) trong ví dụ 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa:

Với mục đích giải thích cho bản mô tả, các định nghĩa sau được sử dụng trừ phi có quy định khác và ở vị trí thích hợp bất kỳ, các thuật ngữ được sử dụng ở dạng số ít cũng sẽ bao gồm cả dạng số nhiều và ngược lại.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocacbon phân nhánh hoặc không phân nhánh (hoặc mạch thẳng hoặc tuyến tính) no hoàn toàn, có 1 đến 7 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là gốc alkyl này có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ điển hình cho alkyl bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, *iso*-propyl, *n*-butyl, *sec*-butyl, *iso*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, 3-methylhexyl, 2,2-dimethylpentyl, 2,3-dimethylpentyl, *n*-heptyl. Thuật ngữ " C_{1-7} alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon có từ một đến bảy nguyên tử cacbon. Tương tự, thuật ngữ " C_{1-4} alkyl" dùng để chỉ hydrocacbon có từ một đến bốn nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon vòng thơm một vòng hoặc hai vòng có 6-10 nguyên tử cacbon trong thành phần vòng. Thuật ngữ "aryl" cũng dùng để chỉ nhóm mà trong đó vòng thơm này được dung hợp với vòng xycloalkyl, trong đó gốc của sự gắn vào này ở trên vòng thơm hoặc trên vòng xycloalkyl đã được dung hợp. Các ví dụ điển hình cho aryl là phenyl, naphtyl, hexahydroindyl, indanyl hoặc tetrahydronaphtyl. Thuật ngữ " C_{6-10} aryl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon vòng thơm có 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong thành phần vòng. Thuật ngữ aryl dùng để chỉ aryl được thế và aryl không được thế. Các ví dụ cho các phần tử thế là halo, C_{1-7} alkyl, halo- C_{1-7} alkyl, C_{1-7} alkoxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "xycloalkyl" dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon một vòng, hai vòng hoặc ba vòng nhưng không phải là vòng thơm no hoặc không no. Với hệ thống xycloalkyl hai vòng và ba vòng, tất cả các vòng không phải là vòng thơm. Ví dụ của các nhóm hydrocacbon một vòng bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl và xyclohexenyl. Ví dụ của các nhóm hydrocacbon hai vòng bao gồm bornyl, decahydronaphtyl, bixyclo[2.1.1]hexyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.1]heptenyl, bixyclo[2.2.2]octyl. Ví dụ cho các nhóm hydrocacbon ba vòng bao gồm adamantyl. Thuật ngữ " C_{3-7} xycloalkyl" dùng để chỉ nhóm hydrocacbon dạng vòng có 3 đến 7 nguyên tử cacbon.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ alkyl-O-, trong đó alkyl đã được định nghĩa ở trên. Các ví dụ điển hình cho alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, 2-propoxy, butoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, hexyloxy, xyclopropyloxy-, xyclohexyloxy- và tương tự. Tốt hơn là, các nhóm alkoxy có khoảng 1-6, tốt hơn nữa là có khoảng 1-4 cacbon. Thuật ngữ “C₁₋₇alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkoxy có từ một đến bảy nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm heteroaryl một vòng hoặc hai vòng, có từ 5-10 thành phần của vòng được chọn từ cacbon và 1 đến 5 nguyên tử khác loại, và mỗi nguyên tử khác loại này độc lập được chọn từ O, N hoặc S trong đó S và N có thể được oxy hóa đến nhiều mức oxy hóa khác nhau. Với hệ thống heteroaryl hai vòng, hệ thống thống này là vòng thơm hoàn toàn (có nghĩa là, tất cả các vòng đều là vòng thơm). Thuật ngữ heteroaryl dùng để chỉ heteroaryl được thế và không được thế. Các ví dụ cho các phần tử thế là halo, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “heterocyclyl” hoặc “heterocyclo” dùng để chỉ vòng không phải vòng thơm no hoặc không no (một phần là không no), tùy ý được thế, là vòng một vòng có 4, 5, 6, hoặc 7 thành phần vòng, và chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ O, S và N, trong đó N và S đã nêu cũng tùy ý được oxy hóa đến nhiều mức oxy hóa khác nhau. Với hệ thống vòng hai vòng và ba vòng, hệ thống vòng không phải vòng thơm được xác định khi trở thành một hệ thống vòng không no một phần hoặc không hoàn toàn. Vì thế, các hệ thống vòng hai vòng và ba vòng có thể bao gồm các hệ thống vòng heterocyclyl trong đó một trong số các vòng đã được dung hợp là vòng thơm nhưng (các) vòng còn phải không phải là vòng thơm. Theo một phương án, gốc heterocyclyl dùng để chỉ vòng một vòng no có 5-7 nguyên tử của vòng và tùy ý có một nguyên tử khác loại nữa, được chọn từ O, S hoặc N. Nhóm heterocyclic này có thể được gắn vào nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Heterocyclyl đã nêu có thể chứa các vòng được tạo cầu hoặc vòng được dung hợp cũng như các vòng spirocyclic. Ví dụ của các heterocycle bao gồm dihydrofuranyl, dioxolanyl, dioxanyl, dithianyl, piperazinyl, pyrrolidin, dihydropyranyl, oxathiolanyl, dithiolan, oxathianyl, thiomorpholino, oxiranyl, aziridinyl, oxetanyl, oxepanyl, azetidiny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrrolidinyl, tetrahydropyranyl, piperidinyl, morpholino, piperazinyl, azepinyl, oxapinyl, oxazepanyl, oxathianyl, thiepanyl, azepanyl, dioxepanyl, và diazepanyl.

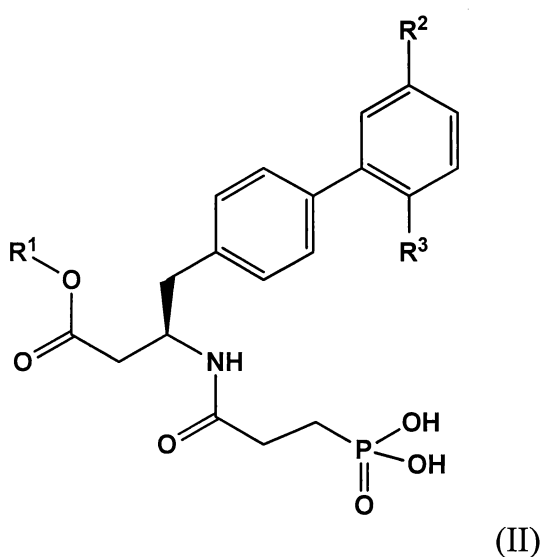
Thuật ngữ heteroxyclyl dùng để chỉ cả heteroxyclyl không được thế và được thế. Ví dụ của các phần tử thế trên heteroxyclyl là halo, C₁₋₇alkyl, halo-C₁₋₇alkyl, C₁₋₇alkoxy hoặc oxo.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” bao gồm các nguyên tử của nguyên tố bất kỳ không phải cacbon và hydro. Các nguyên tử các loại được ưu tiên là nitơ, oxy, lưu huỳnh và phospho. Theo một phương án khác, nguyên tử khác loại này là nitơ, oxy hoặc lưu huỳnh.

Hợp chất theo sáng chế:

Các phương án khác nhau theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này. Cần được hiểu rằng các đặc điểm đã được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các đặc điểm đã được xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa.

Theo phương án 2, hợp chất cụ thể có công thức (I) có cấu hình hóa lập thể (*R*) và được biểu diễn bằng hợp chất có công thức (II):



trong đó:

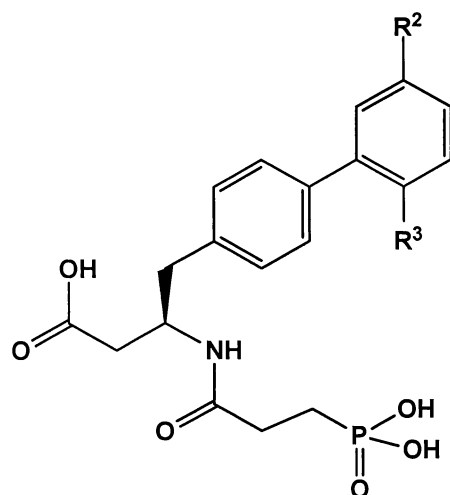
R¹ là H; -C₁₋₇alkyl hoặc C₆₋₁₀aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-C(O)-O-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₁₋₇alkyl, -O-C(O)-C₁₋₇alkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, -C(O)-heteroxyclyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₇alkyl, và -C(O)N(C₁₋₇alkyl)₂;

R² là Cl, CH₃ hoặc F;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 3, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo phương án 1 hoặc 2, trong đó R^2 là Cl và R^3 là F; hoặc muối được dụng của nó.

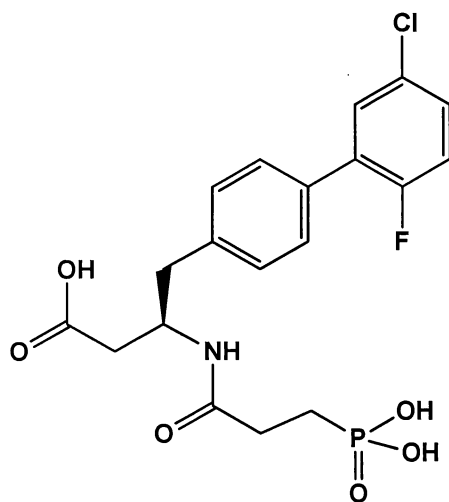
Theo phương án 4, sáng chế đề cập đến các hợp chất theo phương án 1, 2 hoặc 3, có công thức (III):



(III);

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 5, sáng chế đề cập đến hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1 đến 4 có công thức (IV):



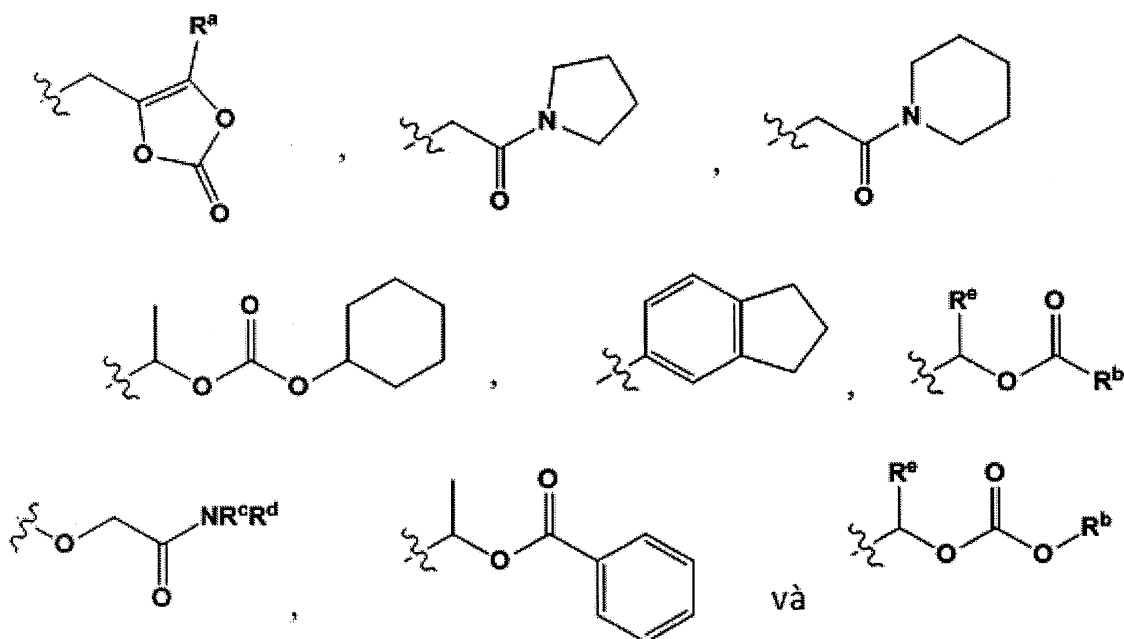
(IV);

hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 6, sáng chế đề cập đến tiền dược chất của hợp chất có công thức (III) hoặc (IV), có nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) theo phương

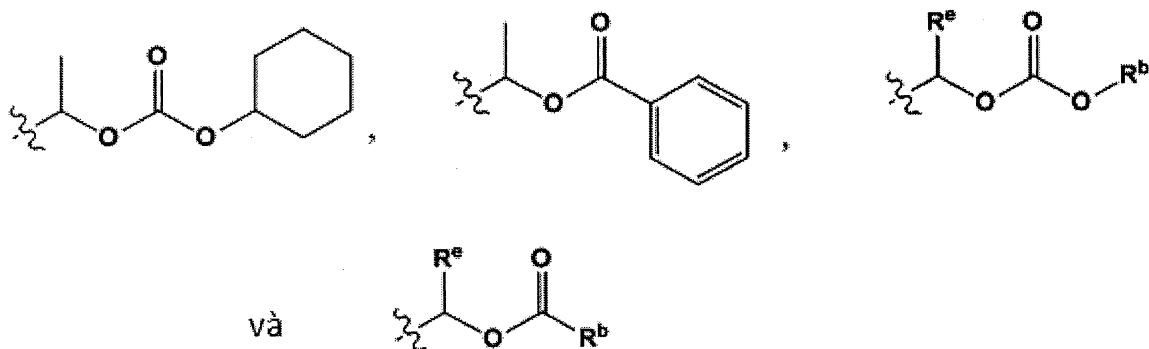
án 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là $-C_{1-7}\text{alkyl}$ hoặc $C_{6-10}\text{aryl}$; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{1-7}\text{alkyl}$, $-O-C(O)-C_{1-7}\text{alkyl}$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)-\text{heteroxyclyl}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}\text{alkyl}$, và $-C(O)N(C_{1-7}\text{alkyl})_2$; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 7, sáng chế đề cập đến tiền dược chất của hợp chất có công thức (III) hoặc (IV), có nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) theo phương án 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là $C_{1-4}\text{alkyl}$ hoặc được chọn từ các công thức sau:



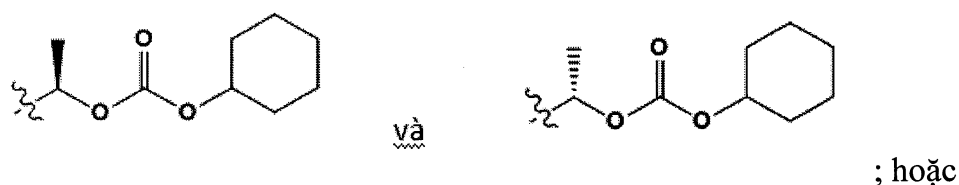
trong đó R^a và R^c độc lập được chọn từ H hoặc $C_{1-4}\text{alkyl}$ và R^b là $C_{1-4}\text{alkyl}$; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 8, sáng chế đề cập đến tiền dược chất của hợp chất có công thức (III) hoặc (IV), có nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) theo phương án 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là Me, Et hoặc được chọn từ nhóm các công thức sau:



trong đó R^e là H hoặc $C_{1-4}alkyl$, và R^b là $C_{1-4}alkyl$; hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 9, sáng chế đề cập tiền được chất của hợp chất có công thức (III) hoặc (IV), có nghĩa là, các hợp chất có công thức (I) hoặc (II) theo phương án 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là Me, Et hoặc được chọn từ nhóm các công thức sau:



muối được dụng của nó.

Theo một phương án khác, các hợp chất riêng lẻ theo sáng chế được liệt kê trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây hoặc muối được dụng của nó.

Theo phương án 10, sáng chế đề xuất dạng tinh thể A theo ví dụ 1.

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất dạng axit tự do tinh thể A theo ví dụ 1 đã được xác định đặc điểm bằng mẫu nhiễu xạ dạng bột tia x bao gồm bốn hoặc nhiều giá trị 2θ ($CuK\alpha\lambda=1,5418\text{\AA}$) được chọn từ nhóm bao gồm $16,5\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $20,7\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $21,9\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $27,4\pm0,2^\circ$ được đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia x, λ , bằng $1,5418\text{\AA}$.

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất dạng axit tự do tinh thể A theo ví dụ 1 đã được xác định đặc điểm bằng mẫu nhiễu xạ dạng bột tia x bao gồm năm hoặc nhiều giá trị 2θ ($CuK\alpha\lambda=1,5418\text{\AA}$) được chọn từ nhóm bao gồm $16,5\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $20,7\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $21,9\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $27,4\pm0,2^\circ$ được đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia x, λ , bằng $1,5418\text{\AA}$.

Theo phương án 13, sáng chế đề xuất dạng axit tự do tinh thể A theo ví dụ 1 có phổ nhiễu xạ tia X về cơ bản là giống với phổ nhiễu xạ mẫu dạng bột tia X được biểu diễn trong Fig. 1.

Thuật ngữ “về cơ bản là giống” với sự tham chiếu đến các vị trí của đỉnh nhiễu xạ tia X có nghĩa là độ biến thiên điển hình của vị trí và cường độ của đỉnh được đưa vào tính toán. Ví dụ, người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ mong đợi các vị trí của đỉnh (2θ) sẽ cho thấy một số độ biến thiên giữa các thiết bị, điển hình là, bằng $0,2^\circ$. Đôi khi, độ biến thiên này có thể cao hơn giá trị $0,2^\circ$ phụ thuộc vào sự khác nhau trong hiệu chuẩn thiết bị. Hơn nữa, người có hiểu biết trong lĩnh vực này sẽ mong đợi rằng các cường độ đỉnh tương đối sẽ cho thấy độ biến thiên giữa các thiết bị cũng như độ biến thiên do mức độ kết tinh hóa, hướng được ưu tiên, bề mặt mẫu được chuẩn bị, và các yếu tố khác đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và chỉ nên được dùng cho phép đo định tính.

Theo phương án 14, sáng chế đề xuất dạng axit tự do tinh thể A theo ví dụ 1 có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) về cơ bản là giống như biểu đồ được trình bày trong Fig. 2.

Theo phương án 15, sáng chế đề xuất dạng axit tự do tinh thể A theo ví dụ 1 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng (Thermo Gravimetric Analysis -TGA) về cơ bản là giống như biểu đồ được trình bày trong Fig. 2. Cần lưu ý rằng, cấu trúc của một số hợp chất theo sáng chế bao gồm các nguyên tử cacbon không đối xứng. Theo đó, cần được hiểu rằng các chất đồng phân phát sinh từ các nguyên tử không đối xứng này (ví dụ, tất cả các chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang) được bao gồm trong phạm vi bảo hộ sáng chế, trừ phi có quy định khác. Các chất đồng phân này có thể được thu ở dạng về cơ bản là tinh khiết bằng các kỹ thuật phân tách cổ điển và bằng sự tổng hợp được kiểm soát về mặt hóa lập thể. Hơn nữa, các cấu trúc này và các hợp chất và gốc khác được đề cập đến trong đơn sáng chế này cũng bao gồm tất cả các dạng hỗn biến của chúng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “chất đồng phân” được dùng để chỉ các hợp chất khác nhau có cùng công thức phân tử nhưng khác nhau ở sự sắp xếp và dạng cấu hình của các nguyên tử này. Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “chất đồng phân dị cấu quang học” hoặc “chất đồng phân lập thể” cũng được dùng để chỉ

các dạng cấu hình khác nhau của chất đồng phân lập thể có thể tồn tại của hợp chất theo sáng chế và bao gồm các chất đồng phân hình học. Vì thế, sáng chế này bao gồm chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất triệt quang của hợp chất này. “Chất đồng phân đối ảnh” là cặp chất đồng phân lập thể mà không chồng khít lên ảnh qua gương của nhau. Hỗn hợp 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là hỗn hợp “racemic”. Thuật ngữ này được dùng để chỉ hỗn hợp chất triệt quang ở vị trí thích hợp. “Chất đồng phân không đối quang” và “chất đồng phân dia” có thể được dùng thay thế cho nhau và là chất đồng phân lập thể có ít nhất hai nguyên tử không đối xứng, nhưng không là ảnh qua gương của nhau. Cấu hình hóa lập thể tuyệt đối được quy định cụ thể theo hệ thống Cahn- Ingold- Prelog R-S. Nếu hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, cấu hình hóa lập thể trên mỗi cacbon không đối xứng có thể được quy định cụ thể bằng dạng *R* hoặc *S*. Hợp chất đã được phân tách có dạng cấu hình tuyệt đối chưa biết có thể được biểu thị là (+) hoặc (-) phụ thuộc vào hướng (quay trái hoặc phải) mà nó quay mặt phẳng phân cực ánh sáng ở bước sóng vạch D của natri. Một số hợp chất cụ thể trong số các hợp chất được mô tả ở đây có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng và vì thế, làm tăng các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng chất đồng phân lập thể có thể được xác định theo quan điểm của cấu hình hóa lập thể tuyệt đối, là dạng (*R*) hoặc (*S*). Sáng chế này được dự định là bao gồm mọi chất đồng phân có thể, bao gồm hỗn hợp chất triệt quang, các dạng quang học tinh khiết và hỗn hợp sản phẩm trung gian. Chất đồng phân quang hoạt dạng (*R*) và (*S*) có thể được điều chế dùng synthon không đối xứng hoặc chất phản ứng không đối xứng, hoặc được phân tách sử dụng các phương pháp thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, phần tử thể của hợp chất này có thể ở dạng cấu hình dạng *E* hoặc *Z*. Nếu hợp chất này chứa xycloalkyl được thế hai lần, phần tử thể xycloalkyl này có thể có cấu hình dạng *cis* hoặc *trans*. Tất cả các dạng chất hữu biến được dự định là được bao gồm bởi sáng chế.

Nguyên tử không đối xứng bất kỳ (ví dụ, cacbon hoặc tương tự) của hợp chất theo sáng chế có thể xuất hiện ở cấu hình triệt quang hoặc cấu hình đồng phân đối ảnh được làm giàu, ví dụ, cấu hình dạng (*R*), (*S*) hoặc (*R,S*). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử không đối xứng có ít nhất là 50% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 60% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 70% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 80% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ít nhất là 90% lượng dư chất

đồng phân đối ảnh, ít nhất là 95% lượng dư chất đồng phân đối ảnh, hoặc ít nhất là 99% lượng dư chất đồng phân đối ảnh có cấu hình dạng (*R*) hoặc (*S*). Các phân tử thể ở các nguyên tử có liên kết đôi không no, có thể là có cấu hình dạng *cis*- (*Z*) hoặc *trans*- (*E*).

Do vậy, khi được sử dụng trong bản mô tả, hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng của một trong những chất có thể gồm các chất đồng phân, chất đồng phân quay, chất đồng phân atropi, chất hồ biến hoặc hỗn hợp của chúng, ví dụ, các chất đồng phân hình học hầu như tinh khiết (dạng *cis* hoặc *trans*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân dị cấu quang học (thể đối quang), chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp của chất đồng phân thu được bất kỳ có thể được phân tách dựa trên cơ sở của sự khác nhau về tính chất hóa lý của các thành phần của hỗn hợp, thành các chất đồng phân hình học hoặc chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang tinh khiết hoặc về cơ bản là tinh khiết, ví dụ, bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn.

Hỗn hợp chất triệt quang của sản phẩm cuối hoặc sản phẩm trung gian thu được bất kỳ có thể được phân tách thành các thể đối quang bằng các phương pháp đã biết, ví dụ, bằng cách phân tách các muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được bằng axit hoặc bazơ quang hoạt, và giải phóng ra hợp chất có tính axit hoặc bazơ quang hoạt. Cụ thể là, gốc bazơ có thể được dùng để phân tách hợp chất theo sáng chế thành các chất đồng phân dị cấu quang học của nó, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh phân đoạn của muối được tạo thành với axit quang hoạt, ví dụ, axit tatric, axit dibenzoyl tatric, axit diaxetyl tatric, axit di-*O*,*O'*-*p*-toluoyl tatric, axit mandelic, axit malic hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm raxemic có thể được phân tách bằng sắc ký không đối xứng, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) sử dụng chất hấp thụ không đối xứng.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ các muối mà giữ được hiệu quả sinh học và các tính chất của hợp chất theo sáng chế và cụ thể là không có tác dụng không mong muốn về sinh học hoặc tác dụng không mong muốn khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo ra muối axit và/hoặc muối bazơ bằng tác dụng của sự có mặt của nhóm amin và/hoặc carboxyl hoặc các nhóm giống như chúng.

Muối cộng axit được dùng có thể được tạo ra bằng axit vô cơ và axit hữu cơ, ví dụ, muối của axetat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydro bromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, clorua/hydro clorua, clotheophylonat, xitrat, etandisulfonat, fumarat, gluxepat, gluconat, glucuronat, hipurat, hydro iđua/iđua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, naphtoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, stearat, suxinat, sulfosalixylat, tartrat, tosylat và triflo axetat.

Axit vô cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và tương tự.

Axit hữu cơ mà từ đó các muối cộng axit có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit suxinic, axit fumaric, axit tatric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluensulfonic, axit sulfosalixylic, và tương tự. Muối cộng bazơ được dùng có thể được tạo ra bằng bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà từ đó các muối cộng bazơ có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, muối amoni và muối của các kim loại của cột I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo các phương án nhất định, các muối được tạo ra này là muối của natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; các muối thích hợp đặc biệt là bao gồm muối amoni, kali, natri, canxi và magie.

Bazơ hữu cơ mà từ đó các muối cộng bazơ có thể được tạo ra bao gồm, ví dụ, amin bậc một, hai, và ba, amin được thể bao gồm amin được thể có trong tự nhiên, amin vòng, nhựa trao đổi ion bazơ, và tương tự. Một số amin hữu cơ bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Muối được dùng theo sáng chế có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc ban đầu, gốc bazơ hoặc axit, bằng các phương pháp thông thường. Thông thường, các muối này có thể được điều chế bằng cách cho các dạng axit tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ bazơ thích hợp (như là Na, Ca, Mg, hoặc K hydroxit, cacbonat, bicacbonat hoặc tương tự), hoặc bằng cách cho các dạng bazơ tự do của các hợp chất này phản ứng với lượng tỷ lệ axit thích hợp. Các phản ứng này thường được thực

hiện trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc hỗn hợp của chúng. Thông thường, việc sử dụng các môi trường không chứa nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol, hoặc xetonitril là được mong muốn, nếu có thể áp dụng được. Danh sách của muối thích hợp có thể được tìm thấy trong, ví dụ, cuốn “Remington's Pharmaceutical Sciences”, 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); và trong “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, và Use” của tác giả Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Công thức bất kỳ được đề cập ở đây đều được dự định dùng để đại diện cho cả dạng không được đánh dấu cũng như dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, hydro bất kỳ được biểu diễn bằng “H” trong công thức bất kỳ theo sáng chế được dự định để đại diện cho tất cả các dạng đồng vị của hydro (ví dụ, ^1H , ^2H hoặc D, ^3H); cacbon bất kỳ được biểu diễn bằng “C” trong công thức bất kỳ theo sáng chế được dự định để đại diện cho tất cả các dạng đồng vị của cacbon (ví dụ, ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C); nitơ bất kỳ được biểu diễn bằng “N” được dự định để đại diện cho tất cả các dạng đồng vị của nitơ (ví dụ, ^{14}N , ^{15}N). Các ví dụ khác của các đồng vị được bao gồm trong sáng chế bao gồm các đồng vị của oxy, lưu huỳnh, phospho, flo, iot và clo, như là ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{125}I . Sáng chế bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị như được xác định trên đây, ví dụ, các hợp chất được đánh dấu đồng vị phóng xạ, như là ^3H , ^{13}C , và ^{14}C . Theo một phương án, các nguyên tử trong các công thức theo sáng chế xuất hiện ở dạng có nhiều trong tự nhiên của chúng. Theo một phương án khác, một hoặc nhiều nguyên tử hydro có thể được làm giàu thành ^2H ; hoặc/và một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có thể được làm giàu thành ^{11}C , ^{13}C hoặc ^{14}C ; hoặc/và một hoặc nhiều nguyên tử nitơ có thể được làm giàu thành ^{14}N . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị này là hữu ích trong các nghiên cứu về chuyển hóa (bằng ^{14}C), nghiên cứu về động học phản ứng (bằng, ví dụ, ^2H hoặc ^3H), kỹ thuật phát hiện hoặc kỹ thuật hình ảnh, như là chụp cắt lớp phát xạ pozitron (PET) hoặc chụp cắt lớp được tính phát xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các thử nghiệm về phân bố dược phẩm hoặc cơ chất trong mô, hoặc trong việc điều trị bệnh bằng chất phóng xạ cho các bệnh nhân. Cụ thể là, hợp chất ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể được đặc biệt chỉ định cho nghiên cứu PET hoặc SPECT. Do đó, hợp chất theo sáng chế được đánh dấu đồng vị và tiền dược chất của nó nhìn chung là có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế và điều chế được mô tả sau

đây bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị phóng xạ thích hợp cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị phóng xạ.

Hơn nữa, độ giàu đồng vị của các đồng vị nặng hơn, cụ thể là đoteri (ví dụ, ^2H hoặc D) có thể tạo ra một số lợi ích cụ thể trong điều trị bệnh do có độ bền chuyển hóa lớn hơn, ví dụ, tăng thời gian bán rã *in vivo* hoặc giảm yêu cầu về liều dùng hoặc sự cải thiện trong chỉ số điều trị. Cần được hiểu rằng đoteri trong bản mô tả này được coi như là phần tử thế của hợp chất có công thức (I) đến (IV). Nồng độ của đồng vị nặng hơn này, đặc biệt là đoteri, có thể được xác định bằng các chỉ số độ giàu đồng vị. Thuật ngữ "chỉ số độ giàu đồng vị" trong bản mô tả này có nghĩa là tỉ số giữa độ phong phú của đồng vị và độ phong phú của dạng có nhiều trong tự nhiên của một đồng vị cụ thể. Nếu phần tử thế trong hợp chất theo sáng chế này được dùng để chỉ đoteri, hợp chất này có chỉ số độ giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định ít nhất là 3500 (52,5% đoteri kết hợp/nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất là 4000 (60% đoteri kết hợp), ít nhất là 4500 (67,5% đoteri kết hợp), ít nhất là 5000 (75% đoteri kết hợp), ít nhất là 5500 (82,5% đoteri kết hợp), ít nhất là 6000 (90% đoteri kết hợp), ít nhất là 6333,3 (95% đoteri kết hợp), ít nhất là 6466,7 (97% đoteri kết hợp), ít nhất là 6600 (99% đoteri kết hợp), hoặc ít nhất là 6633,3 (99,5% đoteri kết hợp).

Các hợp chất được làm giàu bằng đồng vị có công thức (I) đến (IV) có thể thông thường là được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc các quy trình tương tự với các quy trình được mô tả kèm theo phần ví dụ thực hiện sáng chế và phần điều chế sử dụng chất phản ứng được làm giàu bằng đồng vị thích hợp ở vị trí của chất phản ứng không được làm giàu được sử dụng trước đó.

Solvat được dụng theo như sáng chế bao gồm solvat trong đó dung môi kết tinh hóa có thể được thế bằng đồng vị, ví dụ, D_2O , $\text{d}_6\text{-axeton}$, $\text{d}_6\text{-DMSO}$.

Hợp chất theo sáng chế, có nghĩa là, các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV) mà chứa các nhóm có khả năng hoạt động như chất cho và/hoặc chất nhận liên kết hydro có thể có khả năng tạo đồng tinh thể với chất tạo đồng tinh thể thích hợp. Các đồng tinh thể này có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV) bằng các quy trình tạo đồng tinh thể đã biết. Các quy trình này bao gồm nghiền, gia nhiệt, đồng thăng hoa, đồng nóng chảy, hoặc tiếp xúc trong dung dịch chứa các hợp chất có công thức bất kỳ trong số

các công thức (I) đến (IV) với chất tạo đồng tinh thể trong điều kiện kết tinh hóa và phân tách đồng tinh thể thu được từ các quy trình này. Chất tạo đồng tinh thể thích hợp bao gồm chất tạo đồng tinh thể được mô tả trong đơn sáng chế số công bố quốc tế WO 2004/078163. Do đó, sáng chế còn đề xuất dạng đồng tinh thể chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV hoặc muối được dụng của nó.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ hoặc mọi dung môi, môi trường phân tán, chất phủ, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản (ví dụ, chất kháng khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, dược phẩm, chất ổn định dược phẩm, chất kết dính, tá dược, chất phân tán, chất làm trơn, chất tạo ngọt, chất tạo mùi, phẩm màu bất kỳ, các nguyên liệu tương tự và tổ hợp của chúng được biết đến bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này (tham khảo, ví dụ, tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ trường hợp của chất mang thông thường bất kỳ là không tương thích với hoạt chất theo sáng chế, việc dùng nó trong điều trị hoặc dược phẩm được nằm trong dự định của sáng chế này.

Thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà tạo ra đáp ứng về mặt sinh học hoặc sức khỏe của đối tượng, ví dụ, sự giảm hoặc ức chế hoạt động của enzym hoặc protein, hoặc cải thiện các hội chứng, làm dịu các tình trạng, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển của bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh v.v. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho đối tượng, là có hiệu quả để (1) ít nhất là phần nào làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh hoặc triệu chứng của nó (i) cải thiện bằng cách ức chế endopeptidaza trung tính hoặc (ii) liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, hoặc (iii) xác định đặc điểm bằng hoạt tính bất thường của endopeptidaza trung tính; hoặc (2) giảm hoặc ức chế hoạt tính của endopeptidaza trung tính; hoặc (3) giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của endopeptidaza trung tính. Theo một phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng có hiệu quả điều trị bệnh" dùng để chỉ lượng hợp chất theo sáng chế mà khi dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không thuộc tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả để ít nhất

là phần nào làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của endopeptidaza trung tính; hoặc ít nhất là phần nào làm giảm hoặc ức chế sự biểu hiện của endopeptidaza trung tính.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “đối tượng” dùng để chỉ động vật. Điển hình, động vật này là động vật có vú. Đối tượng cũng dùng để chỉ, ví dụ, linh trưởng (ví dụ, con người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột bạch, cá, chim và tương tự. Theo phương án cụ thể, đối tượng này là linh trưởng. Theo các phương án khác nữa, đối tượng này là con người.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “ức chế”, “sự ức chế” hoặc “làm ức chế” dùng để chỉ sự giảm hoặc sự không được biểu hiện của tình trạng, hội chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh đã biết, hoặc sự giảm đáng kể trong đường hoạt động cơ bản của hoạt động hoặc quá trình sinh học.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” bệnh hoặc rối loạn bất kì đề cập trong một phương án, để cải thiện bệnh hoặc rối loạn (ví dụ, làm chậm hoặc ngăn cản hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh này hoặc ít nhất là một triệu chứng lâm sàng của nó). Theo một phương án khác “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất là một tham số vật lý bao gồm các tham số không được bệnh nhân nhận thấy rõ. Theo một phương án khác nữa, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ sự điều biến bệnh hoặc rối loạn nêu trên, có thể là về mặt vật lý, (ví dụ, làm ổn định triệu chứng không thể nhận thấy rõ), về mặt sinh lý, (ví dụ, làm ổn định tham số vật lý), hoặc cả hai. Theo một phương án khác nữa, “điều trị”, “việc điều trị” hoặc “sự điều trị” dùng để chỉ việc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc sự phát triển hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn đã nêu.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, đối tượng cần sự điều trị nếu đối tượng này sẽ nhận được lợi ích về mặt sinh học, sức khỏe hoặc trong chất lượng cuộc sống từ sự điều trị này.

Khi được sử dụng trong bản mô tả, thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ tương tự được sử dụng trong nội dung của bản mô tả (đặc biệt là trong phần nội dung của Yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là để chỉ cả dạng số ít và số nhiều trừ phi có quy định khác được đề cập trong bản mô tả hoặc đối lập rõ ràng với nội dung.

Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ phi có quy định khác hoặc trừ phi đối lập rõ ràng với nội dung. Việc sử dụng bất kỳ hoặc toàn bộ ví dụ, hoặc ngôn ngữ chỉ ví dụ (ví dụ, "như là") đã sử dụng trong bản mô tả chỉ đơn thuần nhằm minh họa rõ hơn sáng chế và không đặt ra sự giới hạn phạm vi của sáng chế trừ phi được yêu cầu bảo hộ.

Hợp chất theo sáng chế có thể thu được ở dạng tự do, như là muối của nó, hoặc ở dạng các dẫn xuất tiền dược chất của nó.

Khi cả nhóm bazơ và nhóm axit có mặt trong cùng một phân tử, hợp chất theo sáng chế cũng có thể tạo ra muối nội, ví dụ, phân tử lưỡng tính.

Cũng được mô tả ở đây là các tiền dược chất của các hợp chất theo sáng chế mà *in vivo* chuyển thành hợp chất theo sáng chế. Tiền dược chất là hợp chất dạng hoạt động hoặc không hoạt động mà được biến đổi hóa học qua tác động về sinh lý *in vivo*, như là sự thủy phân, chuyển hóa và tương tự, thành hợp chất theo sáng chế sau khi cho đối tượng dùng tiền dược chất này. Sự thích hợp và các kỹ thuật liên quan đến việc tạo ra và sử dụng tiền dược chất đã được biết rõ bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này. Theo định nghĩa, tiền dược phẩm có thể được phân chia thành hai loại không loại trừ nhau, tiền dược chất tiền phân tử sinh học và tiền dược chất chất mang. Tham khảo trong *The Practice of Medicinal Chemistry*, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Thông thường, tiền dược chất tiền phân tử sinh học là các hợp chất, không hoạt động hoặc ít hoạt động so với sự hoạt động hợp chất làm dược phẩm có hoạt tính tương ứng, mà chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ và được chuyển thành dạng hoạt động bằng quá trình chuyển hóa hoặc sự ly giải trong dung môi. Cả hai dạng của dược phẩm có hoạt tính và các sản phẩm chuyển hóa được giải phóng bất kỳ có thể có độc tính thấp ở mức cho phép. Các tiền dược chất chất mang là các hợp chất làm dược phẩm chứa gốc vận chuyển, ví dụ, để tăng cường sự hấp thu và/hoặc vận chuyển đến (các) vị trí tác động được xác định trước. Điều được mong muốn với tiền dược chất chất mang là, liên kết giữa gốc làm dược phẩm và gốc vận chuyển là liên kết cộng hóa trị, tiền dược chất này không hoạt động hoặc hoạt động ít so với hợp chất làm dược phẩm, và gốc vận chuyển được giải phóng bất kỳ là không gây độc ở mức cho phép. Với các tiền dược chất có gốc vận chuyển được dự định để tăng cường sự hấp thu, thông thường là sự giải phóng gốc vận chuyển phải là nhanh chóng. Trong các trường hợp khác, tiền dược chất này được mong muốn là chứa gốc tạo ra sự giải

phóng chậm, ví dụ, các polyme cụ thể hoặc các gốc khác, như là xyclodextrin. Các tiền dược chất mang có thể, ví dụ, được sử dụng để cải thiện một hoặc nhiều các tính chất sau: tính ưa chất béo được gia tăng, thời gian hữu hiệu của các tác động điều trị bệnh được gia tăng, tính đặc hiệu vị trí được gia tăng, độc tính và các phản ứng phụ giảm xuống, và/hoặc sự cải thiện về in thành phẩm dược phẩm (ví dụ, tính ổn định, khả năng hòa tan trong nước, sự ức chế tính chất hóa sinh lý hoặc tính chất cảm quan không mong muốn). Ví dụ, tính ưa chất béo có thể được gia tăng bằng cách este hóa (a) một hoặc nhiều nhóm hydroxyl bằng các axit carboxylic ưa mỡ (ví dụ, axit carboxylic có ít nhất là một gốc ưa mỡ), hoặc (b) các nhóm axit carboxylic bằng các ancol ưa mỡ (ví dụ, ancol có ít nhất là một gốc ưa mỡ, ví dụ, ancol béo).

Các tiền dược chất minh họa gồm, ví dụ, este của các axit carboxylic tự do và các dẫn xuất *S*-axyl của và thiol và các dẫn xuất *O*-axyl của ancol hoặc phenol, trong đó axyl có ý nghĩa như được định nghĩa trước đó. Các tiền dược chất thích hợp thường là các dẫn xuất este được dùng este có thể chuyển đổi được bằng ly giải trong dung môi trong các điều kiện sinh lý thành axit carboxylic ban đầu, ví dụ, các este của alkyl mạch ngắn, các este của xycloalkyl mạch ngắn, các este của alkenyl mạch ngắn, các benzyl este, các este của alkyl mạch ngắn được thế một lần hoặc hai lần, như là các este của ω -(amino, một-alkylamin mạch ngắn hoặc hai-alkylamin mạch ngắn, carboxy, alkoxycarbonyl mạch ngắn) với alkyl mạch ngắn, các este của (alkanoyloxy mạch ngắn, alkoxycarbonyl mạch ngắn hoặc hai-alkylamincarbonyl mạch ngắn) với alkyl mạch ngắn, như là este pivaloyloxymetyl và tương tự, được sử dụng phổ biến trong lĩnh vực này. Ngoài ra, các amin được che chắn như trong các dẫn xuất được thế arylcarbonyloxymetyl bị phân cắt bởi các esteraza *in vivo* giải phóng ra dược phẩm và formaldehyt tự do (Bundgaard, *J. Med. Chem.* 2503 (1989)). Hơn nữa, các dược phẩm chứa nhóm NH có tính axit, như là imidazol, imit, indol và tương tự, được che chắn bằng nhóm N-axyloxymetyl (Bundgaard, *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985)). Các nhóm hydroxy được che chắn như trong các este và ete. Đơn sáng chế EP 039,051 (Sloan và Little) bộc lộ các tiền dược chất của axit hydroxamic và bazơ Mannich, quy trình điều chế và sử dụng chúng.

Hơn nữa, các hợp chất theo sáng chế, bao gồm muối của chúng, cũng có thể thu được ở dạng hydrat của chúng, hoặc chứa các dung môi khác đã sử dụng cho sự kết tinh của chúng.

Sơ đồ điều chế chung:

Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách sử dụng các phương pháp được mô tả trong các sơ đồ sau, các ví dụ, và bằng cách sử dụng các kỹ thuật được biết rõ trong lĩnh vực này. Tất cả các hợp chất được mô tả ở đây được bao gồm trong sáng chế ở dạng các hợp chất. Hợp chất theo sáng chế có thể được tổng hợp theo ít nhất là một trong số các phương pháp được mô tả trong sơ đồ sau.

Trong phạm vi của sáng chế, chỉ có nhóm có thể bị loại bỏ dễ dàng mà không phải là thành phần của sản phẩm cuối cụ thể được mong muốn của hợp chất theo sáng chế được chỉ định là "nhóm bảo vệ", trừ phi có quy định khác trong bản mô tả. Sự bảo vệ các nhóm chức bằng các nhóm bảo vệ, bản thân các nhóm bảo vệ này, và các phản ứng phân cắt của chúng được mô tả, ví dụ, trong các nghiên cứu tham chiếu tiêu chuẩn, như là tài liệu của J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London và New York năm 1973, trong tài liệu của T. W. Greene và P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", tái bản lần thứ ba, Wiley, New York năm 1999.

Các muối của hợp chất theo sáng chế có ít nhất một nhóm tạo muối có thể được điều chế theo phương thức đã được rõ. Ví dụ, các muối của hợp chất theo sáng chế có nhóm axit có thể được tạo thành, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này với các hợp chất kim loại, như là muối kim loại kiềm của các axit carboxylic hữu cơ thích hợp, ví dụ, muối natri của axit 2-ethylhexanoic, với các hợp chất hữu cơ của kim loại kiềm hoặc kim loại kiềm thổ, như là các hydroxit, cacbonat hoặc hydro cacbonat tương ứng, như là natri hoặc kali hydroxit, natri hoặc kali cacbonat hoặc natri hoặc kali hydro cacbonat, với các hợp chất canxi tương ứng hoặc với amoniac hoặc amin hữu cơ thích hợp, tốt hơn là sử dụng lượng chính xác tỷ lệ hoặc chỉ lượng dư nhỏ của chất tạo muối. Các muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế thu được theo phương thức thông thường, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất này với axit hoặc chất trao đổi anion thích hợp. Các muối nội của hợp chất theo sáng chế chứa các nhóm tạo muối axit và bazơ, ví dụ, nhóm carboxy tự do và nhóm amin tự do, có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách trung hòa muối, như là muối cộng axit, tới điểm đẳng điện, ví dụ, bằng các bazơ yếu, hoặc bằng cách xử lý với các chất trao đổi ion.

Các muối có thể được chuyển hóa thành các hợp chất tự do theo phương pháp thông thường; muối kim loại và muối amoni có thể được chuyển đổi, ví dụ, bằng cách

xử lý với axit thích hợp, và muối cộng axit, ví dụ, bằng cách xử lý với chất bazơ thích hợp.

Hỗn hợp các chất đồng phân có thể thu được theo sáng chế có thể được phân tách theo phương thức đã được biết rõ thành các chất đồng phân riêng lẻ; chất đồng phân không đối quang có thể được phân tách, ví dụ, bằng cách phân bố giữa các hỗn hợp dung môi đa pha, tái kết tinh và/hoặc sự phân tách bằng sắc ký đồ, ví dụ, sắc ký qua silicagel hoặc bằng phương pháp, ví dụ, sắc ký lỏng áp suất trung bình qua cột pha đảo, và chất triệt quang có thể được phân tách, ví dụ, bằng sự tạo thành muối với các chất tạo muối tinh khiết quang và vì thế, sự phân tách của hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có thể thu được, ví dụ, bằng cách kết tinh phân đoạn, hoặc bằng phương pháp sắc ký qua vật liệu cột quang hoạt.

Các sản phẩm trung gian và sản phẩm cuối có thể được điều chế và/hoặc được tinh sạch theo các phương pháp tiêu chuẩn, ví dụ, sử dụng các phương pháp sắc ký, phương pháp phân bố, (tái) kết tinh, và tương tự.

Điều kiện phản ứng sau thông thường là áp dụng với mọi quy trình được đề cập đến trong bản mô tả.

Tất cả các bước của quy trình nêu trên có thể được thực hiện trong các điều kiện phản ứng đã được biết rõ, bao gồm các điều kiện được đề cập cách cụ thể, trong sự vắng mặt hoặc, thông thường là, khi có mặt dung môi hoặc chất hòa tan, bao gồm, ví dụ, dung môi hoặc chất hòa tan mà có tính trơ với chất phản ứng được sử dụng và hòa tan các chất phản ứng này, trong sự vắng mặt hoặc có mặt của chất xúc tác, chất ngưng tụ hoặc chất trung hòa, ví dụ, chất trao đổi ion, như là chất trao đổi cation, ví dụ, ở dạng H^+ , phụ thuộc vào bản chất của phản ứng và/hoặc bản chất của các chất phản ứng ở nhiệt độ giảm, bình thường hoặc tăng, ví dụ, trong khoảng nhiệt độ từ $-100^{\circ}C$ đến $190^{\circ}C$, bao gồm, ví dụ, từ xấp xỉ $-80^{\circ}C$ đến xấp xỉ $150^{\circ}C$, ví dụ, ở nhiệt độ từ $-80^{\circ}C$ đến $-60^{\circ}C$, ở nhiệt độ phòng, ở nhiệt độ từ $-20^{\circ}C$ đến $40^{\circ}C$ hoặc ở nhiệt độ hồi lưu, trong áp suất không khí hoặc trong mạch kín, nếu thích hợp là trong áp suất, và/hoặc trong áp suất khí trơ, ví dụ, trong áp suất khí argon hoặc nitơ.

Ở tất cả các giai đoạn của phản ứng, hỗn hợp các chất đồng phân được tạo ra có thể được phân tách thành các chất đồng phân riêng lẻ, ví dụ, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân đối ảnh, hoặc thành hỗn hợp bất kỳ được mong muốn của các chất đồng phân, ví dụ, chất triệt quang hoặc hỗn hợp của chất đồng phân không đối

quang, ví dụ, tương tự với các phương pháp được mô tả trong “Các bước của quy trình bổ sung”.

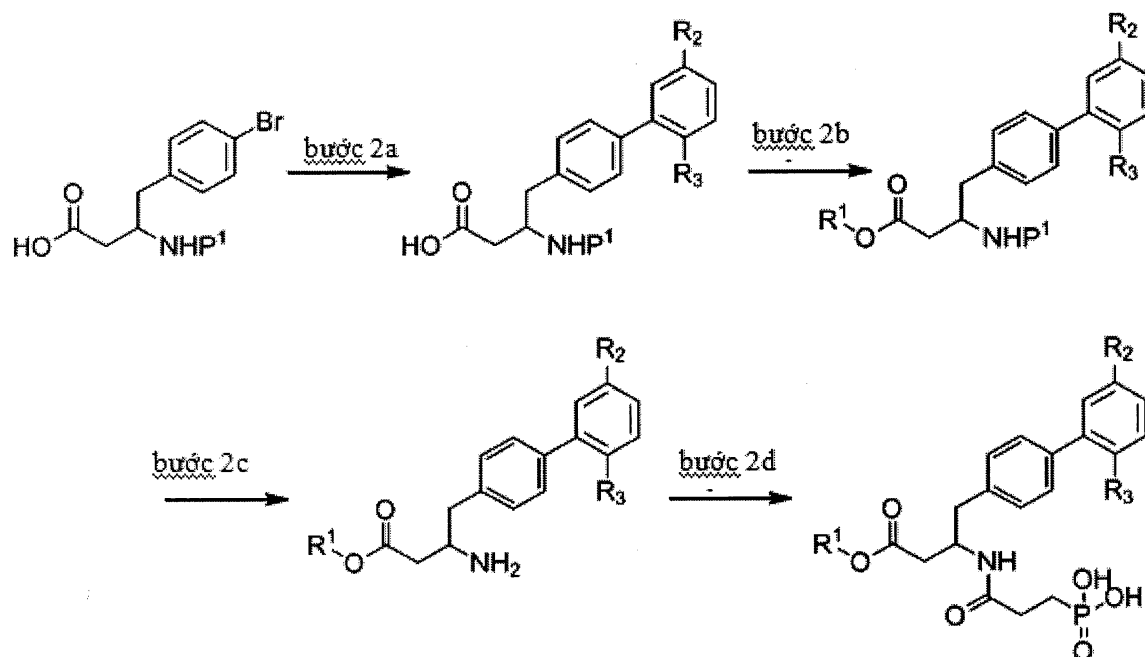
Các dung môi mà từ những dung môi này là thích hợp với phản ứng cụ thể bất kỳ có thể được chọn bao gồm các dung môi được đề cập cụ thể hoặc, ví dụ, nước, các este, như là các alkanoat mạch ngắn hơn alkyl mạch ngắn, ví dụ, etyl axetat, ete, như là ete béo, ví dụ, dietyl ete, hoặc các ete dạng vòng, ví dụ, tetrahydrofuran hoặc dioxan, các hydrocacbon vòng thơm dạng lỏng, như là benzen hoặc toluen, ancol, như là metanol, etanol hoặc 1- hoặc 2-propanol, các nitril, như là axetonitril, các hydrocacbon được halogen hóa, như là metylen clorua hoặc clorofom, các amit của axit, như là dimetylformamit hoặc dimetyl axetamit, bazơ, như là bazơ dị vòng nitơ, ví dụ, pyridin hoặc *N*-metylpyrrolidin-2-on, các anhydrit của axit carboxylic, như là anhydrit của axit alkanoic mạch ngắn, ví dụ, anhydrit của axetic, các hydrocacbon mạch vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, như là xyclohexan, hexan hoặc isopentan, metyxcyclohexan, hoặc hỗn hợp của các dung môi này, ví dụ, dung dịch chứa nước, trừ phi có quy định khác trong sự mô tả các quy trình này. Các hỗn hợp dung môi này cũng có thể được sử dụng trong điều chế, ví dụ, bằng kỹ thuật sắc ký hoặc kỹ thuật phân bố.

Các hợp chất, bao gồm muối của chúng, cũng có thể được thu ở dạng hydrat, hoặc có thể là tinh thể của chúng, ví dụ, bao gồm dung môi được sử dụng để kết tinh hóa. Các dạng tinh thể khác nhau có thể có mặt.

Sáng chế cũng đề cập đến các dạng tinh thể nêu trên từ quy trình này trong đó hợp chất có thể thu được là hợp chất trung gian ở giai đoạn bất kỳ được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và các bước còn lại của quy trình được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu ban đầu được tạo ra trong các điều kiện phản ứng hoặc được sử dụng dưới dạng dẫn xuất, ví dụ, ở dạng được bảo vệ hoặc ở dạng muối, hoặc hợp chất có thể thu được bằng quy trình theo sáng chế được tạo ra trong các điều kiện của quy trình này và tiếp đó được xử lý tại chỗ.

Tất cả nguyên liệu ban đầu, đơn vị cấu trúc, chất phản ứng, axit, bazơ, chất loại nước, dung môi và chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có bán thương mại hoặc có thể được điều chế bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21).

Thông thường, các hợp chất có các công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) có thể được điều chế theo sơ đồ được trình bày sau đây.



trong đó R^1 , R^2 , R^3 là như được xác định theo điểm 1 sau đây và P^1 là nhóm bảo vệ (ví dụ, t-butoxycarbonyl).

Trong bước (2a), các phương pháp tiêu chuẩn cho phản ứng ghép cặp Suzuki có thể được áp dụng, như là sử dụng các hợp chất paladi (hoặc niken) [ví dụ, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{phosphin}$ (ví dụ, PPh_3 , dppf , PCy_3 , $\text{P}(\text{tBu})_3$, XPhos), Pd/C , $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{phosphin}$ (ví dụ, PPh_3 , dppf , PCy_3 , $\text{P}(\text{tBu})_3$, XPhos), $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{phosphin}$ (hoặc dppe , dppb , PCy_3), $\text{Ni}(\text{dppf})\text{Cl}_2$], bazơ (ví dụ, KF , CsF , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , K_2CO_3 , Cs_2CO_3 , NaOH , KOH , $\text{NaO-}t\text{-bu}$, $\text{KO-}t\text{-bu}$), và $(\text{R}^2)_n\text{-PhB}(\text{OH})_2$ [hoặc $(\text{R}^2)_n\text{-PhBF}_3\text{K}$].

Trong bước (2b), các phương pháp tiêu chuẩn để alkyl hóa axit carboxylic có thể được sử dụng, như là sử dụng R-LG/bazơ (trong đó LG là nhóm rời chuyển được chọn từ, nhưng không bị giới hạn ở, Cl , Br , I , OMs , OTs hoặc OTf) (ví dụ, K_2CO_3 , NaHCO_3 , Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4), thionyl clorua (hoặc oxalyl clorua)/ $\text{R}^1\text{-OH}$, DCC (hoặc EDCI)/ $\text{DMAP/R}^1\text{-OH}$, $\text{BOP/R}^1\text{OK}$ (hoặc R^1ONa), $(\text{R}^1\text{O})_2\text{CHNMe}_2$, $\text{CDI/DBU/R}^1\text{-OH}$ trong đó R^1 như được xác định trong phần sau.

Trong bước (2c), các phương pháp tiêu chuẩn để loại bỏ nhóm bảo vệ P^1 có thể được áp dụng, như là phương pháp phân cắt được cảm ứng bằng axit sử dụng TFA hoặc HCl .

Trong bước (2d), các phương pháp tiêu chuẩn để ghép cặp amit có thể được sử dụng để gắn axit 3-phosphonopropionic, như là, nhưng không bị giới hạn ở HATU hoặc EDC/HOBt, khi có mặt của bazơ, chẳng hạn như, nhưng không bị giới hạn ở diisopropyletylamin.

Hơn nữa, sáng chế còn bao gồm các biến thể của quy trình theo sáng chế, trong đó, sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của quy trình này được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu và các bước tiếp theo được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu ban đầu được tạo ra tại chỗ trong các điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng là ở dạng muối của chúng hoặc các thể đối quang tinh khiết quang.

Hợp chất và các hợp chất trung gian theo sáng chế cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau theo các phương pháp nói chung là đã biết đối với người có hiểu biết trong lĩnh vực này.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang được dụng. Được phẩm theo sáng chế có thể được bào chế cho các đường sử dụng cụ thể như là dùng qua đường miệng, dùng qua đường tiêm, và dùng qua đường trực tràng v.v. Ngoài ra, các được phẩm theo sáng chế có thể được tạo ra ở dạng rắn (bao gồm, không có sự giới hạn, viên nang, viên nén, viên nén tròn, dạng hạt, dạng bột hoặc dạng thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, không có sự giới hạn, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Được phẩm này có thể là đối tượng cho các quy trình xử lý được phẩm thông thường như là khử trùng và/hoặc có thể chứa các chất hòa tan trợ, chất pha loãng trợ, hoặc chất đệm trợ thông thường, cũng như tá được, như là chất bảo quản, chất ổn định, chất thấm ướt, chất tạo nhũ tương và chất đệm v.v.

Thông thường, được phẩm này là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa hoạt chất theo sáng chế cùng với

a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenloloza và/hoặc glyxin;

b) chất làm trơn, ví dụ, silic oxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc canxi và/hoặc polyetylglycol của nó; ngoài ra còn với viên nén

c) chất kết dính, ví dụ, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, nhựa tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenloloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn

d) chất gây rã, ví dụ, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp gây sủi bọt; và/hoặc

e) chất hấp thụ, chất tạo màu, hương liệu và chất tạo ngọt.

Viên nén có thể được bao phim hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế ở dạng viên nén, viên ngậm, huyền phù chứa nước hoặc huyền phù chứa dầu, dạng bột hoặc dạng hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc sirô hoặc cốm ngọt. Các chế phẩm được dự định để sử dụng qua đường miệng được điều chế theo phương pháp đã biết bất kỳ trong lĩnh vực kỹ thuật này để bào chế được phẩm và các chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản để cung cấp dạng được phẩm đẹp mắt và dễ uống. Viên nén có thể chứa hoạt chất theo sáng chế trộn lẫn với tá dược được dụng không độc thích hợp để bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, như là canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; chất kết dính, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và chất pha loãng trợ, ví dụ, magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén này không được phủ hoặc được phủ bằng các kỹ thuật đã biết để trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong ống tiêu hóa và do đó, cung cấp sự hoạt động được duy trì trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, chất trì hoãn thời gian như là glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng. Chế phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được trình bày ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với chất hòa tan rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hoạt chất theo sáng chế được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu đậu phộng, parafin dạng lỏng hoặc dầu oliu.

Các chế phẩm có thể tiêm cụ thể là dung dịch hoặc huyền phù chứa nước đẳng trương, và dạng thuốc đạn được bào chế cách thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù chứa mỡ. Các chế phẩm đã nêu có thể được khử trùng và/hoặc chứa các tá dược, như là chất bảo quản, chất ổn định, chất thẩm ướt hoặc chất tạo nhũ tương, các dung dịch chất điều khiển, các muối để điều hòa áp suất thẩm thấu và/hoặc chất đệm. Ngoài ra, các chế phẩm này có thể còn chứa các chất dùng trong điều trị có giá trị. Các chế phẩm

đã nêu được điều chế theo các phương pháp tương ứng là trộn, tạo hạt hoặc phủ thông thường, và chứa khoảng 0,1-75%, hoặc chứa khoảng 1-50%, hoạt chất theo sáng chế.

Chế phẩm thích hợp sử dụng qua da chứa lượng có hiệu quả của hợp chất theo sáng chế với chất mang thích hợp. Chất mang thích hợp để vận chuyển qua da chứa các dung môi được dụng có thể hấp thụ được để hỗ trợ được phẩm đi qua da của vật chủ. Ví dụ, các thiết bị dùng qua da ở dạng băng chứa phần phía sau, phần chứa đựng hợp chất theo sáng chế tùy ý với chất mang, tùy ý với hàng rào kiểm soát để vận chuyển hợp chất theo sáng chế qua da của vật chủ ở tốc độ đã được xác định trước và được kiểm soát trong khoảng thời gian được kéo dài, và có nghĩa là để bảo đảm thiết bị này gắn với da của vật chủ.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng trên bề mặt, ví dụ, với da và mắt, bao gồm các chế phẩm dạng dung dịch, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel chứa nước hoặc chế phẩm dạng xịt được, ví dụ, vận chuyển bằng sol khí hoặc vận chuyển tương tự. Các hệ thống vận chuyển trên bề mặt này cụ thể là thích hợp để sử dụng bên ngoài da, ví dụ, để điều trị bệnh ung thư da, ví dụ, tác dụng phòng bệnh trong kem, dạng dung dịch chứa nước, dạng xịt chống nắng và các chế phẩm tương tự. Vì thế, các chế phẩm này cụ thể là thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các chế phẩm này có thể chứa chất hòa tan, chất ổn định, chất tăng cường tính tương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được dùng trong bản mô tả, sử dụng tại chỗ cũng có thể bao gồm sử dụng bằng cách hít hoặc sử dụng trong mũi. Chế phẩm này có thể được phân phối thuận tiện ở dạng bột khô (có thể là dạng riêng lẻ, dạng hỗn hợp, ví dụ, trộn khô với lactoza, hoặc chế phẩm dạng hạt thành phần được trộn, ví dụ, với phospholipit) từ chế phẩm hít dạng bột khô hoặc từ chế phẩm xịt sol khí từ bình chứa, bơm, bình xịt, bình phun hoặc ống phun điều áp, bao gồm hoặc không bao gồm việc sử dụng bộ phận đẩy thích hợp.

Hơn nữa, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm và các dạng liều dùng dạng khan chứa hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt tính, do nước có thể tăng cường sự phân hủy của các hợp chất cụ thể.

Các dược phẩm và các dạng liều dùng dạng khan theo sáng chế có thể được bào chế sử dụng các thành phần chứa độ ẩm thấp hoặc ở dạng khan và trong các điều kiện độ ẩm thấp hoặc tỷ lệ hơi nước thấp. Dược phẩm dạng khan có thể được bào chế và

bảo quản sao cho bản chất khan của nó được duy trì. Do đó, các chế phẩm dạng khan được đóng gói bằng cách sử dụng các nguyên liệu đã biết để ngăn chặn sự tiếp xúc với nước sao cho các chế phẩm này có thể được bao gồm trong các kit thành phẩm thích hợp. Ví dụ về bao gói thích hợp bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dạng phôi kim loại, dạng nhựa, vật để chứa đơn vị liều (ví dụ, dạng ống), túi dạng vi rỗng, và túi dạng dài được hàn kín.

Ngoài ra sáng chế còn đề xuất dược phẩm và các dạng liều lượng chứa một hoặc nhiều chất làm giảm tốc độ mà khi hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất sẽ bị phân hủy. Các chất này được đề cập trong bản mô tả là "chất ổn định" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất chống oxy hóa như là axit ascorbic, đệm pH, hoặc đệm muối, ...

Các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của nó, ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dụng, tạo ra các tính chất dược lý có giá trị, ví dụ, các tính chất điều biến endopeptidaza trung tính, ví dụ, như được chỉ ra trong các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* như được trình bày trong các phần tiếp theo và vì thế, được chỉ định để điều trị bệnh.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, có thể là hữu ích trong điều trị một trong các chỉ thị bệnh được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vồng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội

chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, và các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẩn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét điểm tỳ), sốc nhiễm trùng, rối loạn chức năng bài tiết axit ở dạ dày, chứng cường renin trong máu, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ. Vì thế, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, việc điều trị bệnh này được chọn từ bệnh liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính. Theo một phương án khác, bệnh này được chọn từ danh sách đã nêu, thích hợp là chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận, suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, đái tháo đường typ 2, và các biến chứng do đái tháo đường và thích hợp nhất là các rối loạn tim mạch, như là chứng tăng huyết áp, bệnh suy giảm chức năng thận bao gồm chứng phù nề và chứng suy tim xung huyết. Vì thế, theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng trong liệu pháp, nhờ đó các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, trong điều trị bệnh. Theo phương án khác, liệu pháp này được chọn từ bệnh có thể được xử lý bằng cách ức chế hoạt tính của hoạt tính của endopeptidaza trung tính.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất sử dụng cho phương pháp điều trị bệnh mà bệnh này liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính bao gồm dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó. Theo phương án khác, bệnh này

được chọn từ danh sách được liệt kê trước đó, thích hợp là chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận, suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, đái tháo đường typ 2, và các biến chứng do đái tháo đường và thích hợp nhất là các rối loạn tim mạch, như là chứng tăng huyết áp, bệnh suy giảm chức năng thận bao gồm chứng phù nề và chứng suy tim xung huyết.

Dược phẩm hoặc chế phẩm được theo sáng chế có thể là ở dạng liều dùng đơn vị chứa khoảng 1-1000mg thành phần hoạt tính với đối tượng khoảng 50-70kg, hoặc khoảng 1-500mg hoặc khoảng 1-250mg hoặc khoảng 1-150mg hoặc khoảng 0,5-100mg, hoặc khoảng 1-50mg thành phần hoạt tính. Liều dùng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế, dược phẩm, hoặc chế phẩm chứa nó, phụ thuộc vào loài của đối tượng, trọng lượng cơ thể, tuổi và tình trạng cá nhân cụ thể, loại bệnh hoặc rối loạn và độ nghiêm trọng của bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị. Chuyên viên y tế, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình có thể nhanh chóng xác định được lượng có hiệu quả của mỗi thành phần trong số các thành phần hoạt tính cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến trình của bệnh hoặc rối loạn nêu trên.

Các tính chất liều dùng được đề cập trước đó có thể chứng minh được bằng các thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* sử dụng các động vật có vú ưu thế, ví dụ, chuột, chuột bạch, chó, khỉ hoặc mô, cơ quan cô lập và các thành phẩm của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng *in vitro* ở dạng dung dịch, ví dụ, dung dịch chứa nước, và *in vivo* có thể là dùng qua đường ruột, dùng qua đường tiêm, cụ thể là tiêm tĩnh mạch, ví dụ, dung dịch huyền phù hoặc dung dịch nước. Khoảng liều *in vitro* có thể nằm trong khoảng 10^{-3} nồng độ mol đến 10^{-9} nồng độ mol. Lượng có hiệu quả điều trị *in vivo* có thể thay đổi phụ thuộc vào đường sử dụng, trong khoảng 0,1-500mg/kg, hoặc trong khoảng 1-100mg/kg.

Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng các phương pháp *in vitro* và *in vivo* sau và/hoặc bằng các phương pháp *in vitro* và *in vivo* đã được mô tả rất rõ trong lĩnh vực này. Tham khảo tài liệu của Doering K, Mederg, Hinnenberger M, Woelcke J, Mayr LM, Hassiepen U, (2009) "A fluorescence

lifetime-bazod assay for protease inhibitor profiling on human kallikrein 7", Biomol Screen, Jan; 14(1):1-9.

Cụ thể là, sự ức chế endopeptidaza trung tính của người tái tổ hợp *in vitro* có thể được xác định như sau:

Endopeptidaza trung tính của người tái tổ hợp (được biểu hiện trong các tế bào của côn trùng và được tinh sạch bằng cách sử dụng các phương pháp tiêu chuẩn, nồng độ cuối là 7pM) được ủ trước với các hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ phòng trong dung dịch đệm natri phosphat có nồng độ là 10mM có độ pH là 7,4, chứa NaCl có nồng độ là 150mM NaCl và CHAPS có nồng độ là 0,05 % (khối lượng/thể tích). Phản ứng có xúc tác enzym này được bắt đầu bằng sự bổ sung thêm peptit cơ chất tổng hợp nhân tạo Cys(PT14)-Arg-Arg-Leu-Trp-OH đến nồng độ cuối là 0,7μM. Sự thủy phân cơ chất dẫn đến sự tăng thời gian tồn tại tín hiệu huỳnh quang (Fluorescence Lifetime-FLT) của PT14 được đo bằng thiết bị đọc FLT như được mô tả bởi Doering et al. (2009) như được tham chiếu trước đó. Tác động của hợp chất theo sáng chế lên hoạt tính xúc tác của enzym được xác định sau khi ủ trong thời gian 1 giờ (t = 60 phút) ở nhiệt độ phòng. Các giá trị IC₅₀, tương ứng với nồng độ của chất ức chế theo sáng chế tạo ra sự giảm là 50% của các giá trị FLT đo được khi không có mặt chất ức chế, được tính toán từ đồ thị giữa phần trăm ức chế với nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm phân tích sự hồi quy không tuyến tính.

Sử dụng thử nghiệm kiểm tra (như được mô tả trên đây), hợp chất theo sáng chế đã biểu hiện tiềm lực ức chế theo như bảng 1, được trình bày sau đây.

Bảng 1 Hoạt động ức chế của các hợp chất theo sáng chế

Hợp chất: Ví dụ #	IC ₅₀ (nM) NEP của người
Ví dụ 2	0,11

Các hoạt tính điều trị bệnh vùng ngoại vi và vùng CNS có liên quan của các chất ức chế NEP được xem xét trong hai mô hình động vật không phải là lâm sàng. Các hợp chất hoặc chất dẫn thuốc của chúng được sử dụng qua đường miệng cho chuột thử nghiệm ở trạng thái tỉnh táo, và có thể là sự tăng nồng độ peptit Aβ(1-40) trong dịch não tủy (cerebrospinal fluid-CSF; "mô hình Aβ") hoặc sự tăng nồng độ cơ

chất của NEP trong huyết tương, peptit kích thích bài tiết natri-niệu từ tâm nhĩ (ANP; “mô hình sự tăng tiềm lực của ANP”) đã được xác định. Vì thế, các chất ức chế NEP mà không tạo ra hoặc tạo ra sự gia tăng rất ít nồng độ A β trong CSF ở sự tăng ANP huyết tương đã biết có thể là có lợi hơn so với các chất ức chế khởi nguồn cho sự gia tăng đáng kể nồng độ A β .

Tác giả sáng chế đã đánh giá tính hiệu lực và các tác động ngoại vi của các chất ức chế NEP bằng cách sử dụng mô hình sự tăng tiềm lực của ANP được mô tả như sau

Mô hình sự tăng tiềm lực của ANP

Các peptit kích thích bài tiết natri-niệu bị loại bỏ khỏi cơ thể qua hai con đường chính: 1) gắn kết với các thụ thể thanh thải peptit kích thích bài tiết natri-niệu, sau đó là sự nhập bào và sự thủy phân tại lysosom và 2) sự thủy phân bằng metaloproteaza kèm gắn kết với màng tế bào phân cắt NEP, đã được xác định trong nhiều loại mô như là thận, phổi, ruột, não, và các bạch cầu trung tính (Maack T (2006) The broad homeostatic role of natriuretic peptides. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 50:198-207; Okolicany J, McEnroe GA, Koh GY, et al (1992) Clearance receptor and neutral endopeptidase-mediated metabolism of atrial natriuretic factor. *Am J Physiol*; 263:F546-53.). Trong các động vật khỏe mạnh, các thụ thể thanh thải chiếm ưu thế trong việc phân hủy các peptit kích thích bài tiết natri-niệu (theo Maack 2006, được tham chiếu trước đó). Ngược lại, trong các tình trạng mà các thụ thể thanh thải bị bão hòa bởi mức độ tuần hoàn cao của các peptit kích thích bài tiết natri-niệu (ví dụ, chứng suy tim xung huyết), vai trò của NEP trong việc bất hoạt các peptit kích thích bài tiết natri-niệu có ý nghĩa sống còn (theo Maack 2006 được tham chiếu trước đó, Okolicany, et al 1992 được tham chiếu trước đó).

Khảo sát sau đó đã được thực hiện để xem xét các tác động ngoại vi của các chất ức chế NEP. Bằng cách truyền ANP ngoại sinh để bão hòa thụ thể thanh thải, các tác động chuyển hóa ANP của NEP đã được làm rõ trong các chuột thử nghiệm ở trạng thái tỉnh táo khỏe mạnh (Gu, Jessie et al. (2010), “Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi)”, *Journal of Clinical Pharmacology* , 50(4), 401-414; , Okolicany, et al 1992 referenced *supra*, Trapani AJ, Beil ME, Bruseo CW, et al (2004) CGS 35601

and its orally active prodrug CGS 37808 as triple inhibitors of endothelin-converting enzyme-1, neutral endopeptidase 24.11, and angiotensin-converting enzyme. *J Cardiovasc Pharmacol*; 44(Suppl 1):S211-5.). Vì thế, tiềm lực của ANP huyết tương đã được sử dụng như một chỉ số của quy mô và thời gian ức chế NEP ngoại vi bằng các hợp chất được dùng qua đường miệng.

Chuột thử nghiệm Wistar Han (WH) đực, trưởng thành (trọng lượng cơ thể: 483 ± 58 g, giá trị trung bình $\pm$ SD; tuổi: 9-10,5 tháng) được mua của hãng Charles River Labs. Chúng được nuôi theo chu kỳ 12 giờ sáng/tối (thời gian sáng: 6 giờ sáng đến 6 giờ tối) ở các điểm nhiệt độ và độ ẩm tương đối cài đặt tương ứng là 72°F và 55%. Chuột thử nghiệm được cung cấp thức ăn thông dụng (hãng Harlan Teklad 8604) và nước thoải mái ngoại trừ khoảng thời gian nhịn đói trước và trong suốt thí nghiệm. Trong trường hợp này, buổi tối trước thí nghiệm (khoảng 5 giờ chiều) hai viên trong số thức ăn của chuột thử nghiệm đã bị mang đi. Vào buổi sáng ngày làm thí nghiệm, lượng thức ăn còn lại bất kỳ bị mang đi. Tuy nhiên, trong hầu hết các trường hợp, cả hai viên thức ăn này bị tiêu thụ qua đêm. Thức ăn được mang trở lại khi thí nghiệm kết thúc.

Chuột thí nghiệm được đặt máy móc vào bằng phẫu thuật gồm các ống thông để thu mẫu máu động mạch và dùng ANP trong tĩnh mạch (i.v.). Gây mê chuột thí nghiệm và giữ cố định trên mặt phẳng phẫu thuật gây mê bằng isofluran (2% trong 100% oxy). Sử dụng chất làm trơn cho mắt để phòng ngừa sự kích ứng giác mạc. Sử dụng Meloxicam (0,2mg/kg s.c.) để giảm đau. Khi cần thiết phải quản lý sự đau đớn, mũi tiêm meloxicam thứ hai có thể được sử dụng vào ngày đầu tiên sau phẫu thuật. Liều kháng sinh penicillin G (50,000U/kg i.m.) cũng được sử dụng trước phẫu thuật để ngăn ngừa sự xâm nhiễm.

Trong các điều kiện phẫu thuật vô khuẩn, phân tách động mạch và tĩnh mạch đùi, chèn các ống thông. Các ống thông bao gồm ống Tygon (PVC) Microbore dài khoảng 55cm (0,020", 0,060" O.D.) nối xyclohexanon với ống polyuretan dài 4,5cm (0,012" I.D., 0,025" O.D., Micro-Renathane loại MRE-025, Braintree Scientific, Inc., Braintree, MA). Các ống thông này được luồn dưới da và vị trí thông ra bên ngoài ở vùng ngực/bụng giữa mặt lưng. Các ống thông chạy qua qua hệ thống dây/khớp xoay c neo giữ nằm dưới da cho phép các động vật thí nghiệm di chuyển không bị giới hạn trong lồng Plexiglas chuyên dụng với sàn cứng được đục lỗ. Bơm rửa các ống thông

bằng nước muối nồng độ 0,9% vô khuẩn và được cố định bằng 200U/ml heparin trong nước muối nồng độ 0,9% vô khuẩn sau khi phẫu thuật hoàn thành.

Chuột thí nghiệm được hồi phục trong ít nhất là một tuần trước khi được nghiên cứu trong khi tỉnh táo và không bị kiểm soát. Truyền trong tĩnh mạch (tốc độ 450ng/kg/phút) ANP của chuột (ANP (1-28), Product #14-5-41, hãng American Peptit Company, Inc., Sunnyvale, CA) cho chuột thử nghiệm. Sau thời gian 1 giờ truyền ANP, chuột thử nghiệm được điều trị với 1ml/kg chất dẫn thuốc (metylxenluloza nồng độ 0,5% + Tween 80 nồng độ 0,1%) hoặc liều lượng đã được chọn chất ức chế NEP bằng cách dụng cụ qua đường miệng (oral gavage). Việc truyền ANP được tiếp tục trong khoảng thời gian 8 giờ nữa. Các mẫu máu động mạch (0,20ml) được rút ra từ các ống thông ở động mạch đùi ở nhiều thời điểm (đường cơ sở hoặc thời điểm 0 giờ, 0,25 giờ, 0,5 giờ, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, và 8 giờ) vào các ống thu mẫu chứa 0,004ml dung dịch hỗn hợp chất ức chế proteaza (Protease Inhibitor-PI)/EDTA. Ly tâm các mẫu máu ở nhiệt độ 4°C và tốc độ 20K g để phân tách huyết tương. Chia nhỏ mẫu huyết và giữ đông (-70°C) cho các phân tích ANP huyết tương và nồng độ hợp chất sau này.

Dung dịch hỗn hợp để thu máu chứa serin quang phổ rộng và các PI cystein và EDTA. Sự kết hợp này đã được xác định (trong các thí nghiệm thêm chuẩn của ANP *in vitro* trong máu toàn phần) để ngăn chặn sự mất ANP trong huyết tương thu được khi được ủ ở nhiệt độ 37°C. Nó cũng có vai trò chống đông máu.

Các thành phần sau được sử dụng để chuẩn bị dung dịch hỗn hợp EDTA/PI:

1. Các viên nén hỗn hợp PI hoàn toàn không chứa EDTA (hãng Roche Catalog #11 873 580 001)
2. K3EDTA từ các ống thu máu Vacutainer (Mã sản phẩm #366450; nắp đậy thông thường màu hoa oải hương; ~Thể tích máu rút ra: 7mL; Dung dịch bổ sung: dung dịch chứa K3EDTA nồng độ là 15%, 0,081mL, 12,15 mg)

Dung dịch hỗn hợp này được chuẩn bị như sau:

1. Hòa tan 2 viên nén PI nguyên vẹn về kích thước trong 0,94ml nước Millipore (thể tích cuối là 1,0ml = dung dịch có nồng độ là 100X). Các viên nén sẽ tan trong khoảng 1 phút bằng cách trộn xoáy (vortex).
2. Bổ sung 1,0ml EDTA vào dung dịch PI nói trên. Trộn xoáy để trộn kỹ. Dung dịch thu được phải trong.
3. Chia hỗn hợp nêu trên thành các phần nhỏ và giữ đông lạnh ở nhiệt độ -70°C (có độ bền trong ít nhất là 12 tuần khi được giữ đông lạnh).

Vào ngày tiến hành thí nghiệm, một ống dung dịch hỗn hợp PI/EDTA được làm rã đông và giữ trên đá để sử dụng trong suốt thí nghiệm. Cũng vậy, các ống thu mẫu máu chứa dung dịch hỗn hợp này được giữ trên đá cho đến thời điểm thu mẫu máu để tránh sự hư hại PI.

Nồng độ ANP huyết tương được đo bằng kit thử nghiệm miễn dịch thương mại (Kit EIA của các yếu tố (1-28) (của người) kích thích bài tiết natri-niệu từ tâm nhĩ, S-1131; Peninsula Laboratories, Inc., San Carlos, CA). Mẫu huyết tương đông lạnh được làm rã đông trên đá và pha loãng 10 μl huyết tương này theo tỷ lệ 1:10 trong dung dịch đệm thử nghiệm nồng độ 1x được cung cấp kèm theo bộ kit. Sau đó, 10 μl mẫu đã pha loãng được thử nghiệm. Làm theo các hướng dẫn của nhà sản xuất cho tiến trình thử nghiệm (tổng thể tích/giếng được mở rộng thành 50 μl với dung dịch đệm thử nghiệm nồng độ 1x). Khoảng tuyến tính của các đường chuẩn đã được sử dụng để ngoại suy nồng độ ANP của các mẫu nêu trên nằm trong khoảng 8pg/giếng đến 500pg/giếng. Các giá trị IC_{50} cho đường chuẩn là $24,5 \pm 3,6\text{pg/giếng}$ (giá trị trung bình $\pm$ SD).

Các tác động của các chất ức chế NEP CNS được đánh giá trong một mô hình chuột thử nghiệm khác (“mô hình A β ”). Trong nghiên cứu này, các tác giả sáng chế đã đo nồng độ A β trong dịch não tủy (CSF) làm chất chỉ thị nhạy với nồng độ A β của CNS (theo Kwasi G. Mawuenyega, 2010, Science, Vol 330, 1774)).

Mô hình A β :

Các thí nghiệm được thực hiện trên chuột WH, đực, mới trưởng thành, chưa sử dụng loại thuốc nào mua của hãng Charles River Labs (trọng lượng cơ thể: $495 \pm 53\text{g}$,

giá trị trung bình $\pm$ SD; tuổi: 8,5-12 tháng) được nuôi và cho ăn như đã nêu. Chuột thí nghiệm được điều trị qua đường miệng xuống đường dạ dày bằng 1ml/kg chất dẫn thuốc (metylxenluloza nồng độ 0,5% + Tween 80 nồng độ 0,1%) hoặc liều lượng đã được chọn chất ức chế NEP trong khoảng thời gian từ 7:30 sáng đến 10:00 sáng. Năm giờ sau đó, chuột thử nghiệm được gây mê bằng isofluran, phẫu thuật mở khoang bụng được thực hiện, mẫu máu động mạch chủ bụng đã được thu lại trong EDTA. Ly tâm các mẫu máu ở nhiệt độ 4°C và 20K g để phân tách huyết tương. Chia mẫu huyết tương thành các phần và giữ đông (-70°C) cho các phân tích nồng độ hợp chất trong huyết tương sau này. Sau khi rút cạn máu của chuột thử nghiệm, phần da và cơ phủ lên phần chứa dịch não tủy được loại bỏ. Thu mẫu CSF bằng cách chọc đầu mũi kim trực tiếp qua màng cứng não lộ ra vào trong bể chứa dịch não tủy. Mẫu CSF được chuyển vào các ống có độ bám dính thấp được làm lạnh trước (đặt trên đá) (các ống Protein LoBind, 1,5ml, Mã sản phẩm No. 022431081, Eppendorf) sử dụng các đầu tip pipet có độ bám dính thấp (VWR Catalog #37001-164) càng nhanh càng tốt để giảm thiểu sự đông tụ và bám dính A β lên có công cụ này. Làm đông lạnh các mẫu CSF (-70° C) để cho các phân tích A β sau đó.

Định lượng A β 40 trong CSF bằng cách sử dụng bộ Kit siêu nhạy với A β 40 (4G8) của người/chuột đa dây 96 giếng (K110FTE-2) hãng MesoScale Discovery (MSD, Gaithersburg, MD).

Thử nghiệm này được thực hiện theo các hướng dẫn của nhà sản xuất ngoại trừ việc chuẩn bị mẫu và đường chuẩn. Phần đã chia nhỏ 10 μ l của mỗi mẫu CSF được trộn với 190 μ l dung dịch BSA nồng độ 1%/Tris nồng độ 1X (“Dung dịch cố định mẫu A” từ bộ kit) thành dung dịch pha loãng CSF tỷ lệ 1:20. Peptit A β 1-40 tổng hợp nhân tạo (từ bộ kit) được pha loãng theo dải nồng độ liên tục trong dung dịch BSA nồng độ 1%/Tris nồng độ 1X để thu các điểm chuẩn từ 10,000pg/ml-10pg/ml cho đường chuẩn gồm 8 điểm.

Các đĩa peptit A β 40 MSD MULTI-SPOT từ bộ kit được ủ trong thời gian 1 giờ sau khi bổ sung bằng pipet với 150 μ l/giếng dung dịch BSA nồng độ 1%/Tris nồng độ 1X. Rửa đĩa này 3 lần bằng 400 μ l dung dịch đệm rửa Tris nồng độ 1X (từ bộ kit) sử dụng thiết bị rửa đĩa tự động EL406 BioTek (Winooski, VT). Với các mẫu chuẩn và mẫu CSF thử nghiệm được 25 μ L dung dịch chứa kháng thể phát hiện SULFO-TAG 4G8 nồng độ 1X/“Dung dịch cố định mẫu G” nồng độ 1X/ BSA nồng độ 1%/Tris nồng

độ 1X (“dung dịch kháng thể phát hiện” từ bộ kit) bổ sung bằng pipet vào trong đĩa thử nghiệm. Các mẫu CSF thử nghiệm và mẫu chuẩn được bổ sung 25µl/giếng bằng pipet vào các đĩa thử nghiệm sau khi bổ sung dung dịch kháng thể phát hiện. Ủ các đĩa này trong thời gian 2 giờ và rửa 3 lần bằng 400µl dung dịch đệm rửa Tris nồng độ 1X sử dụng thiết bị rửa đĩa tự động EL406. Bổ sung bằng pipet “đệm đọc T” (từ bộ kit), 150µl nồng độ 1X/giếng vào đĩa thử nghiệm. Các đĩa MSD này được đọc ngay lập tức trên các thiết bị đọc Imager 6000 SECTOR MSD.

Mẫu chuẩn được thử nghiệm lặp lại ba lần. Các mẫu thử nghiệm được thử nghiệm lặp lại hai lần. Việc xây dựng đường cong, các phép tính toán hồi quy, % phục hồi, và sử dụng suy các nồng độ mẫu thử nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm công cụ phân tích dữ liệu MSD DISCOVERY WORKBENCH bản 3.0. Tín hiệu tạo ra bằng các mẫu chuẩn được đánh dấu lên đồ thị và dựng đồ thị sử dụng phương pháp dựng đồ thị đường cong liên quan đến bốn tham số tùy chọn với hàm trọng số $1/y^2$. Các nồng độ của mẫu thử nghiệm pg/ml được nội suy từ đồ thị đường cong nêu trên. Giới hạn dưới của định lượng thử nghiệm (Lower Limit Of Quantification - LLOQ) là 10pg/ml và giới hạn trên của định lượng thử nghiệm (Upper Limit Of Quantification - ULOQ) là 10,000pg/ml. Định nghĩa của LLOQ và ULOQ là %phục hồi $\pm 20\%$ và $CV < 20\%$. Các nồng độ pg/ml của mẫu thử nghiệm được chuyển thành pmol/ml dựa trên khối lượng phân tử là 4329,8g/mol.

Nồng độ hợp chất trong huyết tương

Phương pháp LC-MS/MS đã được sử dụng để phát hiện các chất ức chế NEP (tiền dược chất trong ví dụ 1 theo sáng chế và dược phẩm có hoạt tính của nó: Ví dụ 2 theo sáng chế, ví dụ 1-2 (WO2010/136493) và dược phẩm có hoạt tính của nó: Ví dụ 11-1(WO2010/136493), ví dụ 1-17 (WO2010/136493) và dược phẩm có hoạt tính của nó: Ví dụ 11-39 (WO2010/136493) trong huyết tương. Phần phân ước (25µL) của huyết tương chuột được xử lý với hợp chất trong ví dụ 1 theo sáng chế, ví dụ 1-2 (WO2010/136493), hoặc ví dụ 1-17 (WO2010/136493), là đối tượng cho sự ngưng kết protein bằng 150µl axetonitril chứa 100ng/ml dung dịch nội cân bằng (glyburua). Các mẫu thử nghiệm này được trộn nhanh bằng vortex và ly tâm ở tốc độ 40000 vòng/phút trong thời gian 10 phút. Sau đó, chuyển dịch nổi (125µl) sáng đĩa 96 giếng 1ml, sau đó,

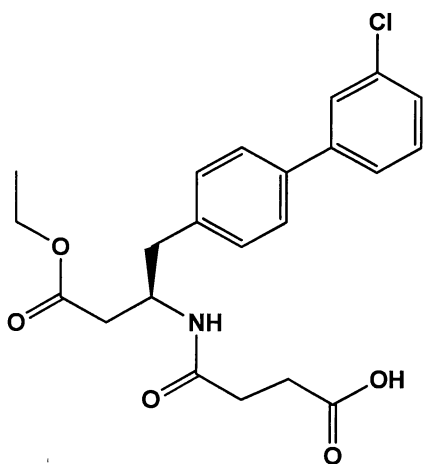
bổ sung 50µl nước. Sự phân tích này được thực hiện bằng các sử dụng sự phân tách HPLC kèm theo sự phát hiện đo quang khối khối lượng.

Bơm HPLC kênh đôi LC-20AC Shimadzu với thiết bị tự nạp mẫu SIL-20AC (Shimadzu Corporation, Kyoto, Nhật Bản) đã được sử dụng cho mọi bước phân tách LC. Sự phân tách sắc ký đồ chất phân tích thu được trên cột C18 ACE® C18 (MacMod, Chadds Ford, PA) (3µm, 2,1×30mm) từ MAC-mOD Analytical, Inc. (Chadds Ford, PA), kết hợp với các điều kiện gradien nhanh và các pha động A (nước chứa axit formic nồng độ 0,1%) nhanh và pha động B (axetonitril chứa axit formic nồng độ 0,1%) nhanh. Sử dụng thiết bị khối phổ tam tứ cực (MS/MS) được trang bị mặt tiếp xúc Phun Ion Turbo (Sciex API4000; Applied Biosystems, Framingham, MA) để phát hiện. Thiết bị này được vận hành trong chế độ giám sát đa phản ứng (Multiple Reaction Monitoring - mRM) ion âm (Negative-Neg) hoặc dương (Positive-Pos) sử dụng nitơ làm khí va chạm. Các sự chuyển trạng thái MRM sau của cả tiền dược chất và dược phẩm có hoạt tính đều được giám sát: m/z 613,28 → 425,12 ví dụ 1 theo sáng chế (Neg); m/z 442,33 → 133,89 ví dụ 2 theo sáng chế (Neg); m/z 418,42 → 231,12 ví dụ 1-2 (WO2010/136493) (Pos); m/z 390,75 → 256,14 ví dụ 11-1 (WO2010/136493) (Pos); m/z 436,4 → 248,0 ví dụ 1-17 (WO2010/136493) (Pos); m/z 408,10 → 248,03 ví dụ 11, 39 (WO2010/136493) (Pos); và m/z 494,2 → 169,2 (Pos) hoặc 492,13 → 169,84 (Neg) với glyburua (ISTD). Thu và xử lý dữ liệu bằng phần mềm Sciex Analyst bản 1.4.2.

Sự hồi quy và các phép tính trở lại tiêu chuẩn cho các nồng độ chưa biết được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Thermo Watson bản 7.3 mua của hãng Thermo Fisher Scientific, Inc. (Philadelphia, PA). Sự định lượng các hợp chất gốc ban đầu được dựa trên đường cong hiệu chuẩn chứa ít nhất là 5 điểm. Khoảng đường chuẩn hiệu chuẩn này được đặt từ 1ng/ml (LLOQ) đến 10.000ng/ml (ULOQ) ví dụ 1 và ví dụ 2 theo sáng chế, ví dụ 1-2 và ví dụ 11-1 theo WO2010/136493; 0,1ng/ml (LLOQ) đến 5.000ng/ml (ULOQ) ví dụ 1-17 theo WO2010/136493 và đến 10,000ng/ml (ULOQ) ví dụ 11-39 theo WO2010/136493. Độ chệch của các chất chuẩn hiệu chỉnh và các mẫu đối chứng định tính nằm trong chuẩn mực chấp nhận được là ± 30%.

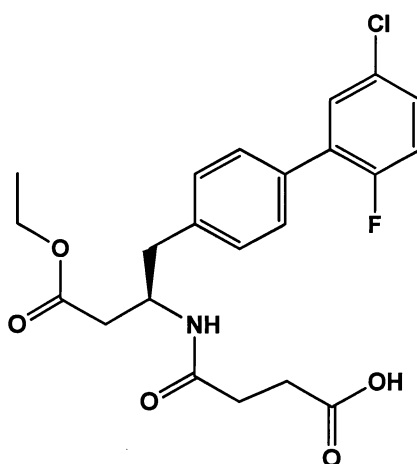
Sự chuyển đổi từ tiền dược chất thành dược phẩm có hoạt tính là >97% với mọi ví dụ và thí nghiệm theo sáng chế.

Tác giả của sáng chế đã xác định các tác động ức chế CNS và vùng ngoại vi có liên quan của chất ức chế NEP theo sáng chế và so sánh các tác động ức chế này với hợp theo ví dụ 1-17 và 1-2 đã được bộc lộ trong WO 2010/136493.



Ví dụ 1-2

WO 2010/136493



Ví dụ 1-17

Kết quả:

Nồng độ ANP trong huyết tương là $10,7 \pm 2,8$ ng/ml (giá trị trung bình $\pm$ SD) ở thời điểm cơ sở (sau khi truyền ANP, trước điều trị). Hợp chất điều trị (Ví dụ 1-2 theo WO2010/136493: 0,03-3mg/kg p.o.; ví dụ 1-17 theo WO2010/136493: 0,01-3mg/kg p.o.; ví dụ 1 theo sáng chế: 0,3-3mg/kg p.o.) tốc độ nhanh (0,5-1 giờ) và các nồng độ ANP trong huyết tương đã gia tăng phụ thuộc vào liều lượng đến nồng độ cân bằng ổn định, nồng độ này vẫn tăng trong khoảng thời gian thí nghiệm. Các nồng độ hợp chất và ANP trong huyết thanh trung bình sau khi dùng chất điều trị trong khoảng 4 đến 6 giờ đã được sử dụng để tạo ra mối tương quan tiếp xúc-đáp ứng.

Sau khi dùng chất dẫn thuốc, nồng độ A β trong CSF là khoảng 0,6pmol/ml. Các hợp chất được sử dụng ở các liều lượng sau: ví dụ 1-2 theo WO2010/136493 (0,1-30mg/kg p.o.), ví dụ 1-17 theo WO2010/136493 (1-30mg/kg p.o.) và Ví dụ 1 theo sáng chế (3-30mg/kg p.o.). Các nồng độ hợp chất trong huyết thanh và nồng độ A β trong CFS ở thời điểm 5 giờ sau điều trị đã được sử dụng để thiết lập mối tương quan tiếp xúc-đáp ứng.

Hồi quy tuyến tính đã được sử dụng để thiết lập mối tương quan giữa sự tiếp xúc hợp chất trong huyết tương với sự đáp ứng của ANP trong huyết tương (% ANP ở thời điểm cơ sở hoặc với sự đáp ứng của A β trong CSF (% đối chứng là chất dẫn thuốc của A β). Nồng độ hợp chất trong huyết tương tương ứng với sự tăng ANP trong huyết tương gần phần đỉnh của các tương quan tiếp xúc-đáp ứng (200% đến 240% so với thời điểm ban đầu) được thay đổi với từng hợp chất. Sau đó, các nồng độ của các hợp chất này được áp dụng với sự hồi quy tuyến tính tiếp xúc-A β để ước lượng các giá trị A β (% đối chứng là chất dẫn thuốc) tương ứng với các ANP tương ứng (% ở thời điểm ban đầu). Như được trình bày trong bảng sau, hợp chất theo ví dụ 1 đã cho thấy sự tăng nhỏ nhấy của A β ở tất cả sự gia tăng ANP trong huyết tương. Ngược lại, % tăng A β trong CSF lần lượt là cao hơn gấp 4 lần và 5 đến 9 lần đã được quan sát thấy ở các hợp chất theo ví dụ 1-17 và 1-2 theo WO 2010/136493.

Bảng 2: CSF A β (% đối chứng là chất dẫn thuốc) tương ứng với các sự tăng khác nhau trong nồng độ ANP trong huyết tương do hợp chất của ví dụ 1 theo sáng chế so sánh với các hợp chất của ví dụ 1-2 và 1-17 theo WO 2010/136493.

Hợp chất	ANP trong huyết tương (% so với thời điểm cơ sở)				
	200	210	220	230	240
Ví dụ 1	114	120	126	132	139
Ví dụ 1-17 (WO2010/136493)	156	179	202	225	248
Ví dụ 1-2 (WO2010/136493)	225	242	260	277	295

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế tạo ra sự gia tăng A β trong CSF nhỏ hơn 25%, hoặc nhỏ hơn 20% hoặc nhỏ hơn 15% ở các sự tiếp xúc cảm ứng tiềm lực của ANP là 200%.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước hoặc sau, một hoặc nhiều các chất điều trị khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng tách riêng, bằng đường sử dụng giống hoặc khác, hoặc cùng với các chất điều trị khác trong cùng một dược phẩm.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, và ít nhất là một chất điều trị khác làm chế phẩm kết hợp cho việc sử dụng đồng thời, tách riêng hoặc theo trình tự trong điều trị bệnh. Theo một phương án, việc điều trị bệnh này là việc điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính.

Các sản phẩm được đề xuất làm chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của nó, và cùng với (các) chất điều trị khác trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của nó, và (các) chất điều trị khác ở dạng tách riêng, ví dụ, ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, và (các) chất điều trị khác. Tùy ý là, dược phẩm này có thể chứa tá dược được dụng, như được mô tả trước đó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến bộ kit bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất là một trong những dược phẩm này chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, bộ kit này bao gồm các vật dụng để giữ riêng rẽ các chế phẩm đã nêu, như là bình chứa, lọ được chia, hoặc túi phôi kim loại được chia. Một ví dụ của bộ kit là túi dạng vỉ rỗng, thường được sử dụng để đóng gói viên nén, viên con nhộng và tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng cho các dạng liều dùng khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để sử dụng các chế phẩm riêng rẽ này ở các quãng liều dùng khác nhau, hoặc để chuẩn hóa liều lượng của các chế phẩm tách rời này với chế phẩm khác. Để hỗ trợ việc sử dụng đúng, bộ kit theo sáng chế thông thường là kèm theo các hướng dẫn sử dụng.

Trong các liệu pháp điều trị kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác có thể được sản xuất và/hoặc được phối chế từ các nhà sản xuất giống hoặc khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác có thể được đưa vào cùng nhau thành liệu pháp điều trị kết hợp: (i) trước khi giới thiệu sản phẩm kết hợp này cho bác sĩ điều trị (ví dụ, trong trường hợp bộ kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác); (ii) do bản thân các bác sĩ điều trị (hoặc dưới sự

chỉ dẫn của bác sĩ điều trị) ngay trước khi sử dụng; (iii) do bản thân bệnh nhân, ví dụ, trong quá trình sử dụng tuân tự hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác. Theo đó, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó được phẩm này được bào chế để sử dụng với một chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một chất điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó được phẩm này được sử dụng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế để dùng với một chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất một chất điều trị khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó chất điều trị khác này được bào chế để sử dụng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (I) đến (IV) hoặc muối được dụng của nó, được sử dụng với một chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất một chất điều trị khác để dùng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó chất điều trị khác này được dùng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất để sử dụng có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV hoặc muối được dụng của nó, để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó bệnh nhân này trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) đã được điều trị bằng chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất để sử dụng với chất điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó bệnh nhân này

trước đó (ví dụ, trong vòng 24 giờ) đã được điều trị bằng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV, hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, chất điều trị khác này được chọn từ: chất ức chế HMG - Co-A reductaza, chất ngăn chặn thụ thể angiotensin (Angiotensin Receptor Blocker - ARB, chất đối kháng thụ thể angiotensin II), enzym chuyển hóa angiotensin (Angiotensin Converting Enzyme - ACE) chất ức chế, chất ngăn chặn kênh canxi (Calcium Channel Blocker - CCB), chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất lợi tiểu, chất bất chức ApoA-I, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm béo phì, chất ngăn chặn thụ thể Aldosteron, chất ngăn chặn thụ thể endothelin, chất ức chế Aldosteron synthaza (ASI), chất ức chế CETP và chất ức chế phosphodiesteraza typ 5 (Phosphodiesterase type 5-PDE5).

Thuật ngữ “trong sự kết hợp với” chất thứ hai hoặc sự điều trị thứ hai bao gồm sự đồng áp dụng hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I-IV hoặc hợp chất khác đã được mô tả theo sáng chế) với chất thứ hai hoặc sự điều trị thứ hai, áp dụng hợp chất theo sáng chế trước, sau đó áp dụng chất thứ hai hoặc sự điều trị thứ hai và áp dụng chất thứ hai hoặc sự điều trị thứ hai trước, sau đó áp dụng hợp chất theo sáng chế.

Thuật ngữ “chất thứ hai” bao gồm chất bất kỳ đã được biết trong lĩnh vực này để điều trị, ngăn ngừa, hoặc làm giảm bao gồm chất bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này để điều trị, phòng ngừa, hoặc làm giảm các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong sáng chế, ví dụ, bệnh hoặc rối loạn đáp ứng với sự ức chế endopeptidaza trung tính, như là, ví dụ, chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vồng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm

thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẩn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét điểm tỳ), sốc nhiễm trùng, chứng rối loạn tiết axit dạ dày, tăng renin huyết, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ.

Ví dụ của các chất thứ hai bao gồm các chất ức chế HMG-Co-A reductaza, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), các chất ngăn chặn kênh canxi (CCB), các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất lợi tiểu, các chất bất chước ApoA-I, các chất chống đái tháo đường, các chất làm giảm béo phì, các chất ngăn chặn thụ thể aldosteron, các chất ngăn chặn thụ thể endothelin, các chất ức chế aldosteron synthaza (ASI), các chất ức chế phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) và các chất ức chế CETP.

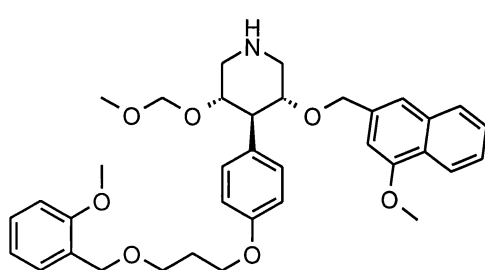
Thuật ngữ “chất ức chế HMG-Co-A reductaza” (còn được gọi là các chất ức chế beta-hydroxy-beta-methylglutaryl-co-enzym-A reductaza) bao gồm chất có hoạt tính có thể được sử dụng để làm giảm nồng độ lipid bao gồm cholesterol trong máu. Ví dụ, bao gồm atorvastatin, xerivastatin, compactin, dalvastatin, dihydrocompactin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin, và velostatin, hoặc, muối được dùng của chúng.

Thuật ngữ “chất ức chế ACE” (còn được gọi là các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin) bao gồm các phân tử làm gián đoạn sự phân hủy tạo enzym của angiotensin I thành angiotensin II. Các hợp chất này có thể được sử dụng để điều hòa

huyết áp và để điều trị chứng suy tim xung huyết. Ví dụ, bao gồm alaxepiril, benazepril, benazeprilat, captopril, xeronapril, xilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, và trandolapril, hoặc, muối được dụng của chúng.

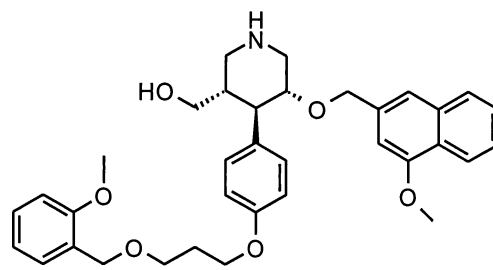
Thuật ngữ “chất đối kháng endothelin” bao gồm bosentan (cf. EP 526708 A), tezosentan (cf. WO 96/19459), hoặc, muối được dụng của chúng.

Thuật ngữ “chất ức chế renin” bao gồm ditekiren (tên hóa học: [1*S*, [1*R**,2*R**,4*R**(1*R**,2*R**)]]-1-[(1,1-dimetyloxy)carbonyl]-L-prolyl-L-phenylalanyl-N-[2-hydroxy-5-metyl-1-(2-metylpropyl)-4-[[[2-metyl-1-[(2-pyridinylmethyl)amino]carbonyl]butyl]amino]carbonyl]hexyl]-*N*-alfa-metyl-L-histidinamit); terlakiren (tên hóa học: [*R*-(*R**,*S**)]-N-(4-morpholinylcarbonyl)-L-phenylalanyl-N-[1-(xyclohexylmetyl)-2-hydroxy-3-(1-metyloxy)-3-oxopropyl]-S-metyl-L-cysteineamit); aliskiren (tên hóa học: (2*S*,4*S*,5*S*,7*S*)-5-amino-*N*-(2-carbamoyl-2,2-dimetyletyl)-4-hydroxy-7-{[4-metoxi-3-(3-metoxypoxy) phenyl]metyl}-8-metyl-2-(propan-2-yl)nonanamit) và zankiren (tên hóa học: [1*S*, [1*R**,*R**(*R**)],2*S**,3*R**)]-*N*-[1-(xyclohexylmetyl)-2,3-dihydroxy-5-metylhexyl]-alfa-[[2-[[[4-metyl-1-piperaziny]sulfonyl]metyl]-1-oxo-3-phenylpropyl]-amino]-4-thiazolpropanamit), hoặc, các muối hydroclorua của chúng, hoặc, SPP630, SPP635 và SPP800 được phát triển bởi Speedel, hoặc RO 66-1132 và RO 66-1168 có công thức (A) và (B):



(A)

và



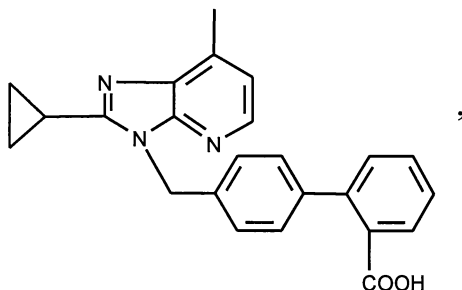
(B)

hoặc, muối được dụng của chúng.

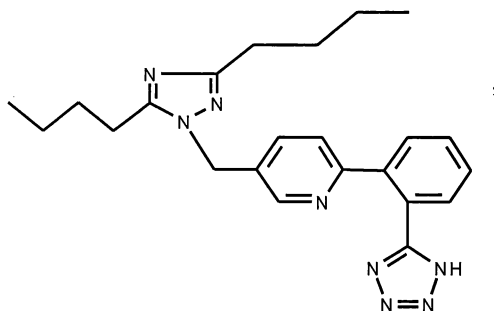
Thuật ngữ “aliskiren”, nếu không được định nghĩa cách cụ thể, nên được hiểu là bazơ tự do và hiểu là muối của nó, đặc biệt là muối được dụng của nó, tốt nhất là muối hemi-fumarat của nó.

Chất đối kháng thụ thể angiotensin II hoặc muối được dụng của nó nên được hiểu là thành phần hoạt tính gắn với thụ thể AT₁ phân loại dưới của thụ thể angiotensin II nhưng không dẫn đến sự hoạt hóa thụ thể này. Như là một hệ quả của sự ức chế thụ thể AT₁, những chất đối kháng này có thể, ví dụ, được sử dụng làm các chất chống chứng tăng huyết áp hoặc để điều trị chứng suy tim xung huyết.

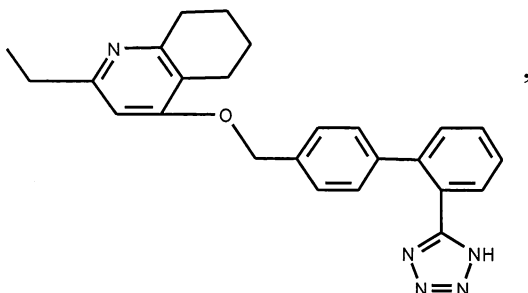
Loại chất đối kháng thụ thể AT₁ gồm các hợp chất có các đặc điểm về cấu trúc khác nhau, về cơ bản được ưu tiên là các hợp chất receptor không phải là peptit. Ví dụ, sự đề cập có thể được tạo ra từ các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm valsartan, losartan, candesartan, eprosartan, irbesartan, saprisartan, tasosartan, telmisartan, hợp chất với số chỉ định E-1477 có công thức sau:



hợp chất có số chỉ định SC-52458 có công thức sau:



và hợp chất có số chỉ định ZD-8731 có công thức sau:



hoặc, trong mỗi trường hợp nêu trên là, muối được dụng của nó.

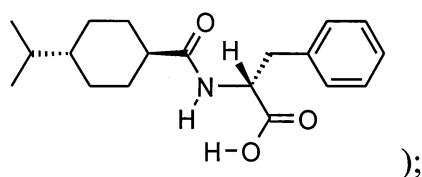
Các chất đối kháng thụ thể AT_1 được ưu tiên là các chất được bán trên thị trường, chất được ưu tiên nhất là valsartan hoặc muối được dụng của nó.

Thuật ngữ “chất ngăn chặn kênh canxi (Calcium Chanel Bloker - CCB)” bao gồm các dihydropyridin (DHP) và chất không phải là DHP (ví dụ, các CCB loại diltiazem và các CCB loại verapamil). Ví dụ, bao gồm amlodipin, felodipin, ryosidin, isradipin, laxitipin, nicardipin, nifedipin, niguldipin, niludipin, nimodipin, nisoldipin, nitrendipin, và nivaldipin, và tốt hơn là một đại diện không phải là DHP được chọn từ nhóm bao gồm flunarizin, prenylamin, diltiazem, fendiline, galopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil và verapamil, hoặc, muối được dụng của chúng. Các CCB có thể được sử dụng như là các được chất chống cao huyết áp, chống bệnh tim vì nghẽn máu pectoris, hoặc chống loạn nhịp tim.

Thuật ngữ “chất lợi tiểu” bao gồm các dẫn xuất thiazua (ví dụ, clothiazua, hydrochlorothiazua, metylclothiazua, và clothalidon).

Thuật ngữ “chất bắt chước ApoA-I” bao gồm các peptit D4F (ví dụ, peptit có công thức D-W-F-K-A-F-Y-D-K-V-A-E-K-F-K-E-A-F).

Thuật ngữ “chất chống đái tháo đường” bao gồm các chất tăng cường tiết insulin thúc đẩy sự tiết insulin từ các tế bào tuyến tụy. Ví dụ, bao gồm các dẫn xuất biguanit (ví dụ, metformin), các sulfonylure (SU) (ví dụ, tolbutamit, chlorpropamit, tolazamit, axetohexamit, 4-clo-N-[(1-pyrolidinylamin)carbonyl]-benzensulfonamit (glycopyramit), glibenclamit (glyburit), gliclazit, 1-butyl-3-metanilylure, carbutamit, glibonurit, glipizit, gliquidon, glisoxepit, glybuthiazol, glibuzol, glyhexamit, glymidin, glypinamit, phenbutamit, và tolylxyclamit), hoặc muối được dụng của chúng. Các ví dụ khác nữa bao gồm các dẫn xuất phenylalanin (ví dụ, nateglinit [*N*-(*trans*-4-isopropylxyclohexylcarbonyl)-*D*-phenylalanin] (cf. EP 196222 và EP 526171) có công thức



axit repaglinít [(S)-2-etoxy-4-{2-[[3-metyl-1-[2-(1-piperidiny)phenyl]butyl]amino]-2-oxoetyl}benzoic] (cf. EP 589874, EP 147850 A2, cụ thể là Ví dụ 11 ở trang 61, và EP 207331 A1); canxi (2S)-2-benzyl-3-(*cis*-hexahydro-2-isoindolinylcarbonyl)-propionat dihydrat (ví dụ, mitiglinít (cf. EP 507534)); và glimepirít (cf. EP 31058). Các ví dụ khác nữa bao gồm các chất ức chế DPP-IV, GLP-1 và các chất chủ vận GLP-1.

DPP-IV có vai trò làm bất hoạt GLP-1. Cụ thể hơn là, DPP-IV tạo ra chất đối kháng thụ thể GLP-1 và do đó làm giảm đáp ứng về sinh lý với GLP-1. GLP-1 là chất kích thích chủ yếu của việc tiết insulin tuyến tụy và có các tác động có lợi trực tiếp lên sự phân bố glucoza.

Chất ức chế DPP-IV có thể là chứa peptit hoặc, tốt hơn là, không chứa peptit. Các chất ức chế DPP-IV trong mỗi trường hợp đã được bộc lộ cách tổng quát và cụ thể ví dụ, trong WO 98/19998, DE 196 16 486 A1, WO 00/34241 và WO 95/15309, trong mỗi trường hợp cụ thể là trong các hợp chất được yêu cầu bảo hộ và các sản phẩm cuối của phần ví dụ thực hiện sáng chế, đối tượng của các sản phẩm cuối, các chế phẩm được và các yêu cầu bảo hộ được kết hợp bằng cách này thành đơn sáng chế bằng cách tham chiếu các công bố đơn sáng chế này. Các chất ức chế được ưu tiên là các hợp chất được bộc lộ cách cụ thể trong tương ứng là ví dụ 3 theo WO 98/19998 và ví dụ 1 theo WO 00/34241. Ví dụ khác về chất ức chế DPP-IV, hiện nay được thương mại hóa là saxagliptin, sitagliptin, vidagliptin, và linagliptin.

GLP-1 là protein kích thích sản sinh insulin đã được mô tả, ví dụ, theo tác giả W.E. Schmidt et al. trong *Diabetologia*, 28, 1985, 704-707 và trong US 5,705,483.

Thuật ngữ “các chất chủ vận GLP-1” bao gồm các chất biến thể và các chất tương tự của GLP-1(7-36)NH₂ đã được bộc lộ cụ thể là trong US 5,120,712, US 5,118,666, US 5,512,549, WO 91/11457 và theo tác giả C. Orskov et al trong J. Biol. Chem. 264 (1989) 12826. Các ví dụ khác nữa bao gồm GLP-1(7-37), trong hợp chất này amit đầu carboxy có chức năng của Arg³⁶ bị chuyển chỗ sang Gly ở vị trí 37th của phân tử GLP-1(7-36)NH₂ và các chất biến thể và các chất tương tự của nó bao gồm GLN⁹-GLP-1(7-37), D-GLN⁹-GLP-1(7-37), LYS⁹-GLP-1(7-37) axetyl, LYS¹⁸-GLP-1(7-37) và, cụ thể là, GLP-1(7-37)OH, VAL⁸-GLP-1(7-37), GLY⁸-GLP-1(7-37), THR⁸-GLP-1(7-37), MET⁸-GLP-1(7-37) và 4-imidazopropionyl-GLP-1. Sự ưu tiên

đặc biệt cũng được giành cho chất tương tự chất chủ vận GLP exendin-4, được mô tả bởi tác giả Greig *et al.* trong *Diabetologia* 1999, 42, 45-50.

Cũng được bao gồm trong định nghĩa “chất chống đái tháo đường” là các chất tăng cường độ nhạy insulin giúp phục hồi chức năng của thụ thể insulin để làm giảm tính kháng insulin và hệ quả là tăng cường độ nhạy insulin. Ví dụ bao gồm các dẫn xuất hypoglycemic thiazolidindion (ví dụ, glitazon, (*S*)-((3,4-dihydro-2-(phenyl-metyl)-2*H*-1-benzopyran-6-yl)metyl-thiazolidin-2,4-dion (englitazon), 5-{[4-(3-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-1-oxopropyl)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (darglitazon), 5-{[4-(1-metyl-xyclohexyl)metoxy)-phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (xiglitazon), 5-{[4-(2-(1-indolyl)etoxyl)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (DRF2189), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-etoxyl]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (BM-13,1246), 5-(2-naphtylsulfonyl)-thiazolidin-2,4-dion (AY-31637), bis{4-[(2,4-dioxo-5-thiazolidinyl)metyl]phenyl}metan (YM268), 5-{4-[2-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolyl)-2-hydroxyetoxyl]benzyl}-thiazolidin-2,4-dion (AD-5075), 5-[4-(1-phenyl-1-xyclopropanecarbonylamino)-benzyl]-thiazolidin-2,4-dion (DN-108) 5-{[4-(2-(2,3-dihydroindol-1-yl)etoxyl)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clo-phenyl)]-2-propynyl]-5-phenylsulfonyl)thiazolidin-2,4-dion, 5-[3-(4-clophenyl)]-2-propynyl]-5-(4-flophenyl-sulfonyl)thiazolidin-2,4-dion, 5-{[4-(2-(metyl-2-pyridinyl-amino)-etoxyl)phenyl]metyl}-thiazolidin-2,4-dion (rosiglitazon), 5-{[4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxyl)phenyl]-metyl}thiazolidin-2,4-dion (pioglitazon), 5-{[4-((3,4-dihydro-6-hydroxy-2,5,7,8-tetrametyl-2*H*-1-benzopyran-2-yl)metoxy)-phenyl]-metyl}-thiazolidin-2,4-dion (troglitazon), 5-[6-(2-flo-benzyloxy)naphtalen-2-ylmetyl]-thiazolidin-2,4-dion (MCC555), 5-{[2-(2-naphtyl)-benzoxazol-5-yl]-metyl}thiazolidin-2,4-dion (T-174) và 5-(2,4-dioxothiazolidin-5-ylmetyl)-2-metoxyl-N-(4-triflometyl-benzyl)benzamid (KRP297)).

Các chất chống đái tháo đường khác bao gồm, các chất điều biến con đường truyền tín hiệu insulin, như là các chất ức chế các protein tyrosin phosphataza (protein tyrosine phosphatazas -PTPase), các hợp chất bắt chước phân tử không phải phân tử nhỏ chống bệnh đái tháo đường và các chất ức chế glutamin-fructoza-6-phosphat amidotransferaza (GFAT); các hợp chất ảnh hưởng đến sự rối loạn sản xuất glucoza trong gan, như là các chất ức chế glucoza-6-phosphataza (G6Paza), các chất ức chế fructoza-1,6-bisphosphataza (F-1,6-bpaza), các chất ức chế glycogen phosphorylaza

(GP), các chất đối kháng thụ thể glucagon và các chất ức chế phosphoenolpyruvat carboxykinaza (PEPCK); các chất ức chế pyruvat dehydrogenaza kinaza (PDHK); các chất ức chế sự rỗng dạ dày; insulin; các chất ức chế GSK-3; các chất chủ vận thụ thể retinoit X receptor (RXR); các chất chủ vận Beta-3 AR; các chất chủ vận các protein không ghép đôi (UCP); các chất chủ vận không phải là glitazon dạng PPAR γ ; các chất chủ vận của cả PPAR α / PPAR γ ; các hợp chất chứa vanadi chống bệnh đái tháo đường, các hormon incretin, các chất chủ vận giống peptit- giống như glucagon 1 (GLP-1) và GLP-1; các chất đối kháng thụ thể imidazolin tế bào beta; miglitol; các chất đối kháng adrenergic α_2 ; và muối được dụng của chúng.

Thuật ngữ “chất làm giảm béo phì” bao gồm các chất ức chế lipaza (ví dụ, hoặc listat) và các chất làm giảm độ ngon miệng (ví dụ, sibutramin và phentermin).

Chất ức chế aldosteron synthaza hoặc muối được dụng của nó được hiểu là thành phần hoạt tính có tính chất ức chế sự sản xuất aldosteron. Enzym Aldosteron synthaza (CYP11B2) của xytocrom P450 của ty thể xúc tác cho bước cuối cùng của việc sản xuất aldosteron trong vỏ thượng thận, có nghĩa là, sự chuyển đổi 11-deoxycorticosteron thành aldosteron. Sự ức chế sản xuất aldosteron bằng chất được gọi là các chất ức chế aldosteron synthaza được biết đến là biến thể thành công trong điều trị chứng hạ kali trong máu, chứng tăng huyết áp, chứng suy tim xung huyết, chứng rung tâm nhĩ hoặc suy thận. Hoạt động ức chế aldosteron synthaza này ngay lập tức được xác định bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này theo các thử nghiệm tiêu chuẩn (ví dụ, US 2007/0049616).

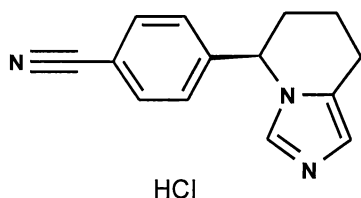
Loại chất ức chế aldosteron synthaza này bao gồm cả các chất ức chế aldosteron synthaza là steroidal và các chất ức chế aldosteron synthaza không phải là steroidal, tốt nhất là loại thứ hai.

Sự ưu tiên đối với các chất ức chế aldosteron synthaza có mặt trên thị trường hoặc các chất ức chế aldosteron synthaza được phê chuẩn bởi các cơ quan y tế.

Loại chất ức chế aldosteron synthaza này bao gồm các hợp chất có các đặc điểm về cấu trúc khác biệt. Ví dụ, sự đề cập có thể được tạo ra từ các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các chất chất ức chế không phải aromataza là steroidal anastrozol, fadrozol (bao gồm chất đồng phân đối ánh (+) của nó), cũng như chất ức

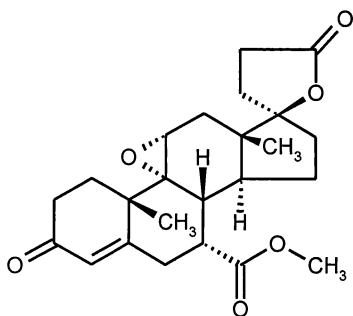
chế aromataza là steroidal exemestan, hoặc, trong mỗi trường hợp nêu trên là nếu có thể áp dụng được là, muối được dụng của nó.

Chất ức chế aldosteron synthaza không phải là stereoidal được ưu tiên nhất là chất đồng phân đối ánh (+) của hydroclorua của fadrozol (các bằng sáng chế US số 4617307 và 4889861) có công thức:



hoặc, nếu thích hợp là, muối được dụng của nó.

Chất đối kháng steroidal aldosteron được ưu tiên là eplerenon (cf. EP 122232 A) có công thức:



hoặc spironolacton; hoặc, trong mỗi trường hợp nêu trên là, nếu thích hợp là, muối được dụng của nó.

Các chất ức chế aldosteron synthaza hữu dụng trong sự kết hợp nêu trên là các hợp chất và các chất tương tự được bộc lộ cách khái quát và cụ thể, ví dụ, trong US2007/0049616, cụ thể là trong các hợp chất được yêu cầu bảo hộ và các sản phẩm cuối của phần Ví dụ thực hiện sáng chế, đối tượng của các sản phẩm cuối, các chế phẩm được và các yêu cầu bảo hộ được kết hợp bằng cách này thành đơn sáng chế bằng cách tham chiếu các công bố đơn sáng chế này. Các chất ức chế aldosteron synthaza được ưu tiên thích hợp để dùng trong sáng chế bao gồm, không có giới hạn, 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-c]imidazol-5-yl)-3-methylbenzonitril; (4-metoxymethyl)methylamit của axit 5-(2-clo-4-xyanophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-c]imidazol-5-carboxylic; 4'-flo-6-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-a]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitril; butyl este của axit 5-(4-xyano-2-metoxymethyl)-

6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxylic; 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metoxymetbenzonitril; 4-flobenzyl este của axit 5-(2-clo-4-xyanophenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxylic; metyl este của axit 5-(4-xyano-2-triflometoxyphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxylic; 2-isopropoxyetyl este của axit 5-(4-xyano-2-metoxymetphenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-carboxylic; 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metymbenzonitril; 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-3-flobenzonitril; 4-(6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)-2-metoxymetbenzonitril; 3-flo-4-(7-metylen-6,7-dihydro-5H-pyrolo[1,2-*c*]imidazol-5-yl)benzonitril; *cis*-3-flo-4-[7-(4-flo-benzyl)-5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,5-*a*]pyridin-5-yl]benzonitril; 4'-flo-6-(9-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitril; 4'-flo-6-(9-metyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-imidazo[1,5-*a*]azepin-5-yl)biphenyl-3-carbonitril hoặc trong mỗi trường hợp nêu trên là, chất đồng phân đối ảnh dạng (R) hoặc (S) của nó; hoặc nếu thích hợp, muối được dụng của nó.

Thuật ngữ các chất ức chế aldosteron synthaza cũng bao gồm các hợp chất và chất tương tự được bộc lộ trong WO2008/076860, WO2008/076336, WO2008/076862, WO2008/027284, WO2004/046145, WO2004/014914, WO2001/076574.

Hơn nữa, các chất ức chế aldosteron synthaza cũng bao gồm các hợp chất và chất tương tự được bộc lộ trong các đơn sáng chế U.S. gồm US2007/0225232, US2007/0208035, US2008/0318978, US2008/0076794, US2009/0012068, US20090048241 và trong các đơn PCT số công bố là WO2006/005726, WO2006/128853, WO2006128851, WO2006/128852, WO2007065942, WO2007/116099, WO2007/116908, WO2008/119744 và trong đơn sáng chế châu Âu số EP 1886695. Các chất ức chế aldosteron synthaza được ưu tiên thích hợp để dùng trong sáng chế bao gồm, không bị giới hạn 8-(4-flophenyl)-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)-2-flobenzonitril; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)-2,6-diflobenzonitril; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)-2-metoxymetbenzonitril; 3-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)phtalonitril; 4-(8-(4-xyanophenyl)-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-yl)benzonitril; 4-(5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazin-8-

yl)naphtalen-1-carbonitril; 8-[4-(1 H-tetrazol-5-yl)phenyl]-5,6-dihydro-8H-imidazo[5,1-c][1,4]oxazin được phát triển bởi Speedel hoặc trong môi trường hợp nêu trên là, chất đồng phân đối ảnh dạng (R) hoặc (S) của nó; hoặc nếu thích hợp, muối được dụng của nó.

Các chất ức chế aldosteron synthaza hữu ích trong sự kết hợp nêu trên là các hợp chất và các chất tương tự được bộc lộ cách khái quát và cụ thể, ví dụ, trong WO 2009/156462 và WO 2010/130796, cụ thể là trong các hợp chất được yêu cầu bảo hộ và các sản phẩm cuối của phần ví dụ thực hiện sáng chế, đối tượng của các sản phẩm cuối, các chế phẩm được và các yêu cầu bảo hộ.

Các chất ức chế aldosteron synthaza được ưu tiên thích hợp cho sự kết hợp vào sáng chế bao gồm, 3-(6-flo-3-metyl-2-pyridin-3-yl-1H-indol-1-ylmetyl)-benzonitril hydroclorua, 1-(4-metansulfonyl-benzyl)-3-metyl-2-pyridin-3-yl-1H-indol, 2-(5-benzyloxy-pyridin-3-yl)-6-clo-1-metyl-1H-indol, etyl este của axit 5-(3-xyano-1-metyl-1H-indol-2-yl)-nicotinic, N-[5-(6-clo-3-xyano-1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-etansulfonamit, 5-(6-clo-3-xyano-1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-yl este của axit pyrrolidin-1-sulfonic, N-metyl-N-[5-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit, 6-clo-1-metyl-2-{5-[(2-pyrrolidin-1-yl-etyl-amino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1H-indol-3-carbonitril, 6-clo-2-[5-(4-metansulfonyl-piperazin-1-ylmetyl)-pyridin-3-yl]-1-metyl-1H-indol-3-carbonitril, 6-clo-1-metyl-2-{5-[(1-metyl-piperidin-4-yl-amino)-metyl]-pyridin-3-yl}-1H-indol-3-carbonitril, [5-(6-clo-3-xyano-1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit morpholin-4-carboxylic, N-[5-(6-clo-1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-etansulfonamit, C,C,C-triflo-N-[5-(1-metyl-1H-indol-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-metansulfonamit, N-[5-(3-clo-4-xyano-phenyl)-pyridin-3-yl]-4-triflometyl-benzenesulfonamit, N-[5-(3-clo-4-xyano-phenyl)-pyridin-3-yl]-1-phenyl-metansulfonamit, N-(5-(3-clo-4-xyanophenyl)pyridin-3-yl)butane-1-sulfonamit, N-(1-(5-(4-xyano-3-metoxypheyl)pyridin-3-yl)etyl)etansulfonamit, N-((5-(3-clo-4-xyanophenyl)pyridin-3-yl)(xyclopropyl)metyl)etansulfonamit, N-(xyclopropyl(5-(1H-indol-5-yl)pyridin-3-yl)metyl)etansulfonamit, N-(xyclopropyl(5-naphtalen-1-yl-pyridin-3-yl)metyl)etansulfonamit, [5-(6-clo-1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-2-yl)-pyridin-3-ylmetyl]-amit của axit etansulfonic và {[5-(3-clo-4-xyano-phenyl)-pyridin-3-yl]-xyclopropyl-metyl}-etyl-amit của axit etansulfonic.

Thuật ngữ “chất ngăn chặn thụ thể endothelin” bao gồm bosentan.

Thuật ngữ “chất ức chế CETP” dùng để chỉ hợp chất ức chế protein vận chuyển cholesteryl este (CETP) trung gian vận chuyển nhiều loại cholesteryl este và các triglycerit từ HDL đến LDL và VLDL. Hoạt động ức chế CETP này được xác định lập tức bởi người có hiểu biết trong lĩnh vực này theo các thử nghiệm tiêu chuẩn (ví dụ, bằng sáng chế US số 6,140,343). Ví dụ bao gồm các hợp chất đã được bộc lộ trong bằng sáng chế US số 6,140,343 và bằng sáng chế US số 6,197,786 (ví dụ, etyl este của axit [2R,4S]4-[(3,5-bis-triflometyl-benzyl)-metoxycarbonyl-amino]-2-etyl-6-triflometyl-3,4-dihydro-2H-quinolinquinolin-1-carboxylic (torxetrapib); các hợp chất được bộc lộ trong bằng sáng chế US số 6,723,752 (ví dụ, (2R)-3-{[3-(4-clo-3-etyl-phenoxy)-phenyl]-[[3-(1,1,2,2-tetraflo-etoxy)-phenyl]-metyl]-amino}-1,1,1-triflo-2-propanol); các hợp chất được bộc lộ trong đơn sáng chế US số 10/807,838; các dẫn xuất polypeptit đã được bộc lộ trong bằng sáng chế US số 5,512,548; các dẫn xuất rosenonolacton và các chất tương tự của cholesteryl este chứa phosphat được bộc lộ lần lượt là trong *J. Antibiot.*, 49(8): 815- 816 (1996), và *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; 6:1951-1954 (1996). Hơn nữa, các chất ức chế CETP cũng bao gồm các chất được bộc lộ trong WO2000/017165, WO2005/095409 và WO2005/097806.

Các chất ức chế CETP hữu ích trong sự kết hợp nêu trên là các hợp chất và các chất tương tự đã được bộc lộ cách khái quát và cụ thể, ví dụ, trong WO 2008/009435, WO 2009/059943 và WO 2009/071509, cụ thể là trong các hợp chất được yêu cầu bảo hộ và các sản phẩm cuối của phần ví dụ thực hiện sáng chế, đối tượng của các sản phẩm cuối, các chế phẩm dược và các yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ cho các chất ức chế phosphodiesteraza typ 5 (PDE5) là sildenafil, avanafil, iodenafil, mirodenafil, tadalafil, vardenafil và udenafil.

Chất thứ hai được quan tâm cụ thể bao gồm các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, các chất ức chế các chất ngăn chặn kênh canxi phosphodiesteraza typ 5 (PDE5), các chất lợi tiểu, các chất kháng bệnh đái tháo đường như là các chất ức chế DPPIV, và các chất ức chế aldosteron synthaza.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất đến chế phẩm, cụ thể là chế phẩm dược, chứa lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo định nghĩa là có công thức (I),

(II), (III) hoặc (IV) muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất có hoạt tính điều trị bệnh được chọn từ các chất ức chế HMG-Co-A reductaza, các chất đối kháng thụ thể angiotensin II, các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (ACE), các chất ngăn chặn kênh canxi (CCB), các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế renin, các chất lợi tiểu, các chất bất chức ApoA-I, các chất chống đái tháo đường, các chất làm giảm béo phì, các chất ngăn chặn thụ thể aldosteron, các chất ngăn chặn thụ thể endothelin, các chất ức chế aldosteron synthaza (ASI), các chất ức chế CETP và chất ức chế phosphodiesteraza typ 5 (PDE5).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế hoạt tính của endopeptidaza trung tính trong đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước áp dụng cho đối tượng này lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo định nghĩa có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất để sử dụng cho phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đối tượng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó phương pháp bao gồm áp dụng cho đối tượng này lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo định nghĩa có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng cho phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh ở đối tượng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó rối loạn hoặc bệnh này được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vớng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng

bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, và các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẩn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét điểm tỳ), sốc nhiễm trùng, rối loạn chức năng bài tiết axit ở dạ dày, chứng cường renin trong máu, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn hoặc bệnh trong đối tượng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó rối loạn hoặc bệnh này được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim xung huyết và chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), hoặc muối được dụng của nó, để dùng làm dược phẩm điều trị bệnh.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV) hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đối tượng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đối tượng đã được xác định đặc điểm bằng hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó rối loạn hoặc bệnh đã nêu cụ thể là được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim

xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh võng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, và các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẫn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét điểm tỳ), sốt nhiễm trùng, rối loạn chức năng bài tiết axit ở dạ dày, chứng cường renin trong máu, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ. Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc rối loạn trong đối tượng đã được xác định đặc điểm bằng hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó rối loạn hoặc bệnh đã nêu cụ thể là được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim xung huyết và chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất theo sáng chế có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị bệnh

hoặc rối loạn trong đối tượng đã được xác định đặc điểm bằng hoạt tính của endopeptidaza trung tính, trong đó bệnh hoặc rối loạn này is được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, chứng đau thắt ngực, bệnh suy giảm chức năng thận (do đái tháo đường hoặc không do đái tháo đường), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vồng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận (bao gồm chứng giữ muối và phù nề), chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron (nguyên phát và thứ phát), chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là chứng trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như là mất trí nhớ và chứng lẫn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa (đặc biệt là chứng tiêu chảy và hội chứng ruột kích thích), sự lành vết thương (đặc biệt là vết thương do đái tháo đường và vết loét tĩnh mạch và loét điểm tỳ), sốc nhiễm trùng, rối loạn chức năng bài tiết axit ở dạ dày, chứng cường renin trong máu, chứng xơ nang, chứng tái hẹp hệ mạch, đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng tình dục ở nam và nữ, và cụ thể hơn là bệnh hoặc rối loạn này được chọn từ chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim xung huyết và chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau nhằm minh họa sáng chế và không được hiểu là làm giới hạn sáng chế. Các nhiệt độ được đưa ra là độ C. Nếu không có quy định khác, mọi quá trình bay hơi được thực hiện trong điều kiện áp suất giảm, thường là trong khoảng 15mmHg đến 100mmHg (= 20-133mbar). Cấu trúc của các sản phẩm cuối, các hợp chất trung gian và các nguyên liệu ban đầu được xác nhận bằng các phương pháp tiêu chuẩn dùng cho phân tích, ví dụ, vi phân tích và xác định các đặc điểm quang phổ học, ví dụ, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được sử dụng là những từ viết tắt thông thường trong lĩnh vực này.

Tất cả nguyên liệu ban đầu, các đơn vị cấu trúc, các chất phản ứng, axit, bazơ, các chất loại hydrat hóa, dung môi, và chất xúc tác được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế có thể có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã được biết bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực này (Houben-Weyl 4th Ed. 1952, Methods of Organic Synthesis, Thieme, Volume 21). Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp tổng hợp hữu cơ đã được biết bởi người có hiểu biết thông thường trong lĩnh vực này như được trình bày trong ví dụ sau.

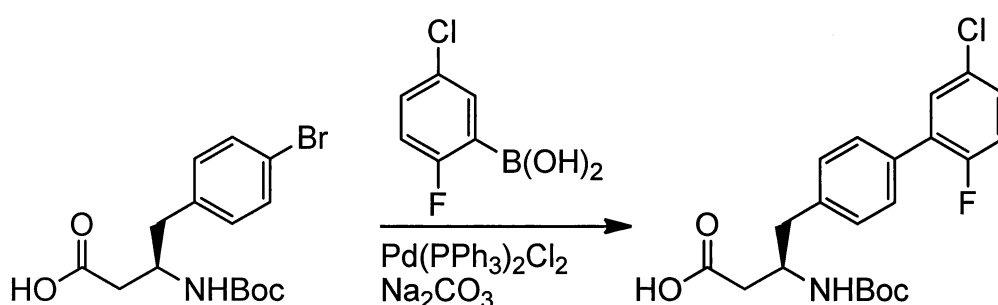
Sự minh họa bằng ví dụ theo sáng chế:

Danh mục từ viết tắt:

br: vạch phổ	bs: vạch đơn rộng
ACN: axetonitril	d: vạch đôi
dd: bội đôi	m: vạch bội
DMF: dimethylformamit	HATU: <i>O</i> -(7-azabenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium hexaflophosphat
ES: phun điện tử	HOBT: 1-hydroxybenzotriazol
DIPEA: <i>N,N</i> -diisopropyletylamin	ee: độ dư chất đồng phân đối ảnh
EDTA: Axit etylendiamintetraaxetic	EDC: (Etyl(dimetylaminpropyl)carbodiimitt hydroclorua)
EIA: thử nghiệm miễn dịch enzym	ISTD: Nội chuẩn

HPLC: sắc ký lỏng áp suất cao	LC và LCMS: sắc ký lỏng và sắc ký lỏng kết hợp khối phổ
HPLC-RT (thời gian lưu)	
H: giờ	hrs: giờ
LLOQ: giới hạn dưới của phép định lượng	Mg: miligam
MS: khối phổ	m: đa cực
min: phút	m/z: tỷ lệ giữa khối lượng và điện tích
M và mM: Mol và milimol	PI: các chất ức chế proteaza
PVC: polyvinyl clorua	NMR: cộng hưởng từ hạt nhân
RT nhiệt độ phòng	TBME: Metyl tert-butyl ete
q: tứ cực	t: tam cực
s: đơn cực	DMSO: dimetylsulfoxit
TFA: axit trifloaxetic	THF: tetrahydrofuran
μl, mL và l: microlit, mililit và lit	UV: tia cực tím
ULOQ: giới hạn trên của phép định lượng	

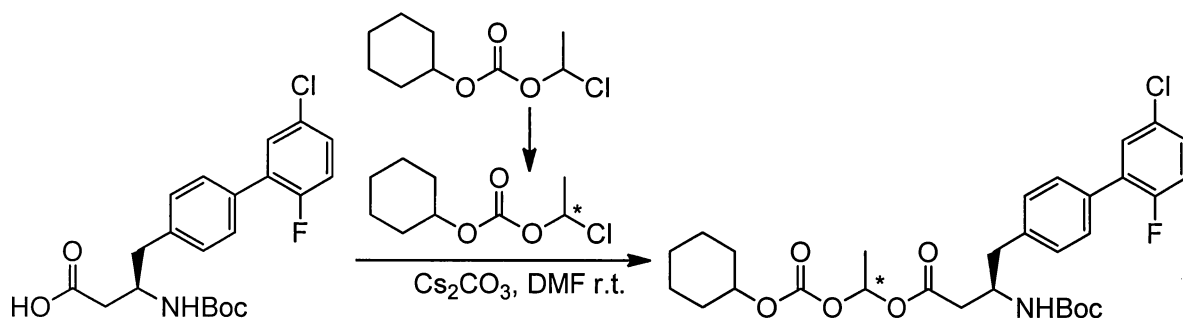
Ví dụ 1: Tổng hợp axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic



A: axit (R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoic

Bổ sung Na_2CO_3 (12,5g, 118mmol) vào dung dịch chứa axit (R)-4-(4-bromophenyl)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic (HBC2251, 14g, 39mmol) và axit 5-clo-2-flophenylboronic (8,5g, 49mmol) trong 300ml H_2O . Làm ấm dung dịch

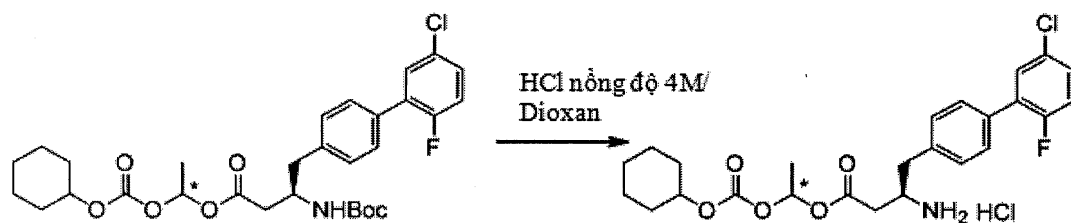
phản ứng này đến nhiệt độ 40°C và bổ sung 9ml THF, sau đó bổ sung $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,6g, 0,86mmol). Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60°C trong thời gian xấp xỉ 1 ngày. Làm mát hỗn hợp phản ứng nêu trên đến nhiệt độ 23°C, và loại bỏ THF trong điều kiện chân không. Lọc huyền phù chứa nước thu được qua xelit rửa các chất rắn bằng H_2O . Sau đó, chiết dịch lọc thu được kết hợp và H_2O sau rửa được bằng xấp xỉ là 3:1 isopropyl axetat/axeton (400ml). Sau quá trình phân tách, phân bố lớp hữu cơ. Bổ sung TBME (300ml) vào lớp nước, sau đó, bổ sung từ từ dung dịch HCl 6N (32ml). Sau đó, phân tách lớp hữu cơ này và lọc qua xelit. Rửa chất rắn bằng TBME. Cô đặc dịch lọc thu được kết hợp và dịch rửa đến chất rắn màu trắng ngà (14,96g, 36,7mmol, hiệu suất là 94%, độ tinh sạch phổ UV xấp xỉ 96% bằng LCMS). LCMS (ES⁺) $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{ClFNO}_4$: Tính toán: 407,1; Thực tế: 406,4[M-H]⁺.



B: (3R)-1-(((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)ethyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat

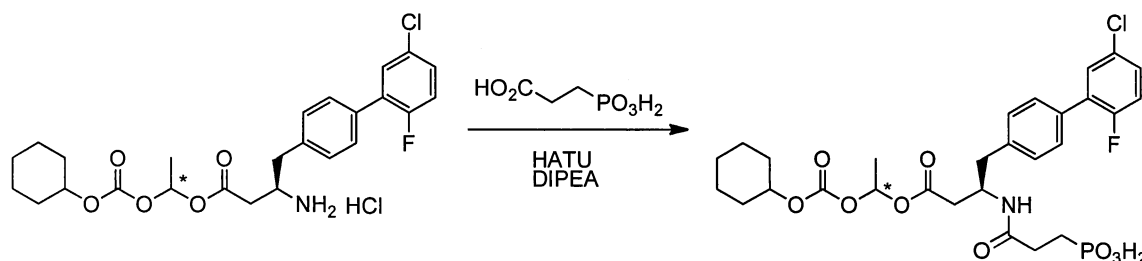
Phân tách 1-cloetyl xyclohexyl carbonat bằng HPLC trên cột Chiralpak ID thu sản phẩm sử dụng Heptan/TBME tỷ lệ 98:2 và thiết bị phát hiện đo sự phân cực. Từ sự phân giải này, đỉnh 2 được xác định là có 98% ee trên cột Chiralpak ID và đã được sử dụng trong các bước tiếp sau. Bổ sung xesi carbonat (1,2g, 3,68mmol) vào dung dịch của 1-cloetyl xyclohexyl carbonat (chất đồng phân phân đoạn rửa giải thứ hai từ cột Chiralpak ID Heptan/TBME tỷ lệ 98:2) (1,75g, 8,47mmol) và axit (R)-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoic (1,5g, 3,68mmol) trong 35ml DMF dạng khan ở nhiệt độ 0°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian 5 phút, loại bỏ bề nước đá và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian 4,5 giờ. LCMS đã cho thấy rằng độ hoàn thành của phản ứng này xấp xỉ là 40%. Khuấy hỗn hợp phản ứng này trong thời gian xấp xỉ 18 giờ, ở mỗi điểm thu

mẫu LCMS LCMS đã cho thấy rằng độ hoàn thành của phản ứng này xấp xỉ là 95%. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat và rửa bằng amoni clorua chứa nước bão hòa (độ pH của lớp nước xấp xỉ là 6-7). Sau quá trình phân tách, chiết lớp nước hai lần bằng etyl axetat. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp một lần bằng nước, một lần bằng natri clorua chứa nước bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc, cô đặc và tinh sạch bằng sắc ký trên silicagel trên cột tự động 120g silica Isco RediSep (etyl axetat-heptan nồng độ 0-20%) để thu (3R)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat (2,07g, hiệu suất là 97%, 95,8% ee khi được xác định trên HPLC chất lỏng siêu tới hạn dùng cho phân tích sử dụng cột Chiralpak AD-H MeOH có nồng độ 5-55% với NH₄OH nồng độ 20mM trong CO₂. LCMS (ES⁺) C₃₀H₃₇ClFNO₇: Tính toán: 577,2; Thực tế: 578,3[M+H]⁺.



C: (3R)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etyl 3-amino-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat

Bổ sung 9ml của dung dịch HCL nồng độ 4M trong 1,4-dioxan vào (3R)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etyl 3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat (2,02g, 3,49mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian xấp xỉ 1 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp phản ứng này gần như là đến khô để thu (3R)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etyl 3-amino-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat (xấp xỉ 1,73g, 104%) và đưa trực tiếp vào bước tiếp theo. LCMS (ES⁺) C₂₅H₂₉ClFNO₅: Tính toán: 477,2; Thực tế: 478,2[M+H]⁺.



D: axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic

Bổ sung HATU (4g, 10,5mmol) vào dung dịch chứa axit 3-phosphonopropionic (1,62g, 10,5mmol) trong 15ml DMF dạng khan. Làm mát hỗn hợp phản ứng nêu trên đến nhiệt độ 0°C và bổ sung từ từ diisopropyletylamin (9mL, 51,5mmol) đến khi hỗn hợp có màu vàng nhạt. Khi hoàn thành sự bổ sung này, loại bỏ bể nước đá và the khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong thời gian ~20 phút. Sau đó bổ sung dung dịch (3R)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)ethyl 3-amino-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat (1,73g, 3,36mmol) trong 15ml DMF dạng khan vào hỗn hợp phản ứng nêu trên, sau đó, khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 23°C trong xấp xỉ 2,5 ngày. LCMS của hỗn hợp phản ứng này đã cho thấy hỗn hợp theo tỷ lệ xấp xỉ 2:1 của sản phẩm: chất ban đầu bằng phổ UV. Bổ sung thêm diisopropyletylamin khác nữa (2,4ml, 13,7mmol) vào hỗn hợp phản ứng sau đó bổ sung axit 3-phosphonopropionic (0,54g, 3,5mmol), và HATU (1,3g, 3,5mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong xấp xỉ 4 giờ. LCMS đã cho thấy tỷ lệ xấp xỉ là 10:1 của sản phẩm: chất ban đầu bằng phổ UV. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 23°C trong xấp xỉ 18h. LCMS đã cho thấy tỷ lệ xấp xỉ là 20:1 của sản phẩm: chất ban đầu bằng phổ UV. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng ethyl axetat và rửa bằng HCl 3N (dung dịch) cho đến khi không quan sát thấy các sản phẩm phụ phân cực được biến đổi từ HATU bằng LCMS (ví dụ, ≥ 4 lần rửa). Rửa lớp hữu cơ bằng nước, sau đó bằng natri clorua chứa nước bão hòa, làm khô qua natri sulfat, lọc, và cô đặc. Khuấy chất rắn màu trắng thu được trong toluen trong xấp xỉ 3 ngày, sau đó lọc và làm khô trong điều kiện áp suất chân không cao để thu 1,3g axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic (2,1mmol, hiệu suất là 62%). Xác định cấu hình hóa lập thể tuyệt đối bằng tinh thể học tia X. Phân tách sản phẩm ở dạng tinh thể dạng A. HRMS (ES^+) $C_{28}H_{34}ClFNO_9P$: Tính toán: 613,2; Thực tế: 614,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (DMSO- d_6) δ : 10,45 (br s, 2H), 8,05 (d, $J=8,3$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=6,8, 2,7$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J=8,2, 1,5$ Hz, 2H), 7,46 (ddd, $J=6,6, 4,3, 2,1$ Hz, 1H), 7,37 (dd, $J=10,3, 8,8$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J=8,2$ Hz, 2H), 6,61 (q, $J=5,4$ Hz, 1H), 4,49-4,59 (m, 1H), 4,21-4,34 (m, 1H), 2,71-2,86 (m, 2H), 2,49-2,52 (m, 2H), 2,10-2,27 (m, 2H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,63 (m,

4H), 1,14-1,51 (m, 9H).

Phép đo nhiễu xạ dạng bột tia X (X-ray Powder Diffraction - XPRD), đo nhiệt quét vi sai (DSC) và phân tích đo nhiệt trọng (TGA) sau của dạng tinh thể dạng A được thu từ mẻ lớn hơn của axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic mà được điều chế tương tự với quy trình được mô tả trên đây.

Dạng A

a) Nhiễu xạ dạng bột tia X

Mẫu nhiễu xạ dạng bột tia X được ghi lại trong thiết bị đo nhiễu xạ Bruker™ D8 GADDS Discover với cực dương là CuK α (bức xạ CuK α ($\lambda = 1,5418\text{\AA}$)).

Vì thế, kiểu nhiễu xạ tia X được biểu diễn trong Fig. 1 và được trình bày trong bảng 2 dưới đây bởi các tia phản xạ của các tia phản xạ quan trọng nhất.

Bảng 2.

Góc	% Cường độ
2-Theta °	%
3,331	48,3
5,729	47
8,734	23,7
11,423	33,2
14,4	44,8
15,861	28,4
16,545	59,6
17,525	90,7
17,817	81,5
18,732	99,8
19,611	49,1
20,153	74,4
20,68	83,4
21,169	38,1
21,696	100

21,94	66,2
23,174	31,5
23,937	48,3
24,117	57,7
24,571	61,1
25,024	62,1
25,47	50,5
27,365	51,3
27,362	40,4
27,985	31,1
28,386	36,4
29,167	39,6
29,606	48,2
30,692	45
31,789	40
32,487	34,2

b) Sự phân tích nguyên tố:

Hàm lượng nước (chuẩn độ Karl Fischer): 0,77% m/m* (khối lượng/khối lượng)

Bảng 3

Nguyên tố	Hàm lượng tính toán [% m/m]	Hàm lượng đo được [% m/m]
C	54,77	54,69*
H	5,58	6,231*
N	2,28	2,22*
F	3,09	Không được báo cáo*
Cl	5,77	Không được báo cáo*
P	5,04	Không được báo cáo*
O	23,45	Không được báo cáo*

Dữ liệu thực nghiệm tương ứng với các dự đoán cho dạng axit tự do của axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic.

c) Nhiệt quét vi sai (DSC):

Vạch nhiệt quét vi sai (DSC) và vạch phân tích đo nhiệt trọng (TGA) của Dạng A thu được bằng cách sử dụng các thiết bị TA Q2000 (DSC) và Q5000 (TGA) với khay đựng mẫu nhôm (TI20608); tốc độ gia nhiệt 10°C/phút, khoảng nhiệt độ: 25°C đến 250°C. Nhiệt độ thu nhiệt nóng chảy: $T_{\text{khởi phát}} = 146,09$, $\Delta H = 66,56\text{J/g}$; thất thoát trọng lượng ban đầu nhỏ của 0,38% trước khi bắt đầu nóng chảy.

DSC:

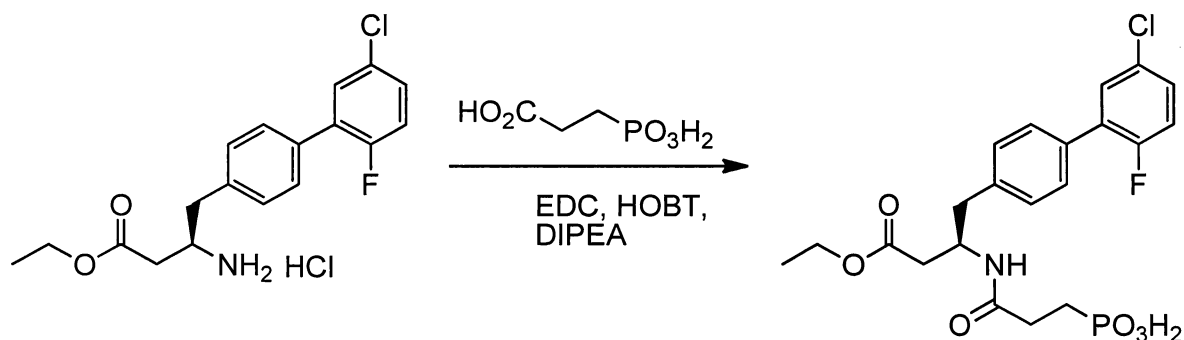
Cân cách chính xác 0,5-1,0mg chất thử nghiệm vào trong khay đựng mẫu được đóng kín. Khay mẫu trống được sử dụng làm đối chứng. Biểu đồ nhiệt DSC được ghi lại như sau: nhiệt độ của hệ thống được điều chỉnh đến khoảng -40°C, và gia nhiệt lên đến 300°C với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút, dưới dòng nitơ có tốc độ là 50ml/phút. Dụng cụ đo này được hiệu chuẩn nhiệt độ và etanpy bằng Indi, ít nhất là 99,9999% tinh sạch. Độ chính xác của nhiệt độ mẫu đo được bằng phương pháp này là trong khoảng $\pm 1^\circ\text{C}$, và nhiệt của phản ứng tổng hợp có thể được đo trong khoảng sai số tỷ đối là khoảng $\pm 5\%$.

TGA:

Cân cách chính xác 0,5-1,0mg chất thử nghiệm vào trong khay đựng mẫu hở. Biểu đồ nhiệt TGA được ghi lại như sau: nạp mẫu vào buồng đốt, nhiệt độ của hệ thống được hiệu chỉnh đến 30°C và gia nhiệt lên đến 300°C với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút, dưới dòng nitơ có tốc độ là 25mL/phút.

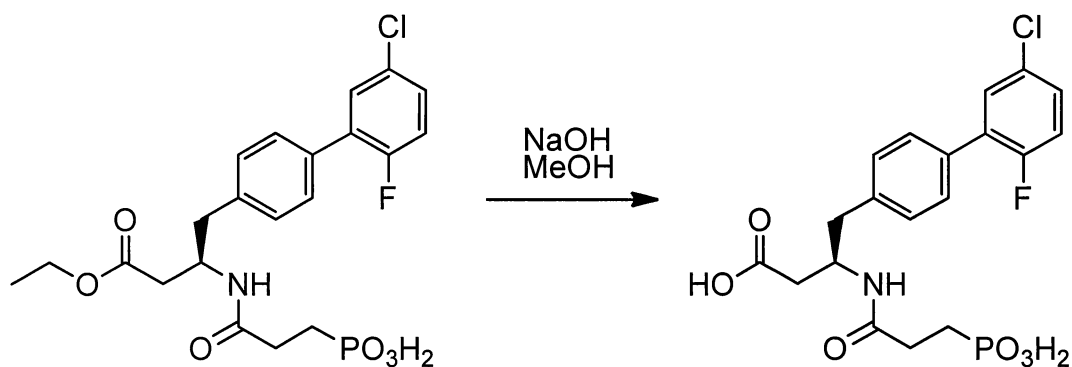
Dụng cụ đo này được hiệu chuẩn nhiệt độ bằng niken và nhôm, và được hiệu chuẩn khối lượng bằng 100mg chất chuẩn.

Ví dụ 2: Tổng hợp axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic



A: axit (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-etoxy-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic

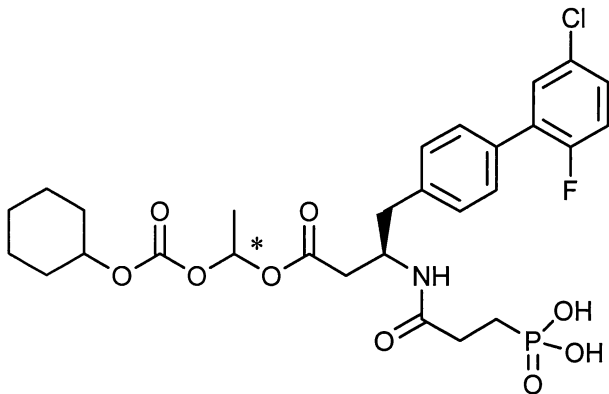
Hòa tan gần như hoàn toàn (R)-etyl 3-amino-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)butanoat (114mg, 0,306mmol), axit 3-phosphonopropionic (47,2mg, 0,306mmol), EDC (58,7mg, 0,306mmol) và HOBT (46,9mg, 0,306mmol) trong DMF (1ml), và bổ sung DIPEA (0,321ml, 1,837mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng này và gia nhiệt đến 70°C trong thời gian xấp xỉ 18 giờ, sau đó lọc và tinh sạch bằng HPLC: ACN/H₂O nồng độ 30-80% TFA nồng độ 0,1%, tốc độ 40ml/phút trong 15 phút qua 30x100 Sunfire C18, sản phẩm được chiết ra sau xấp xỉ 5,5-8 phút. Tinh sạch lại phân đoạn được kết hợp trên gradien là 20-55% trong thời gian 20 phút, và sản phẩm được chiết ra sau ~12,5-13 phút. Làm bay hơi các phân đoạn này đến khô để thu axit (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-etoxy-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic (17mg) LCMS (ES⁺) C₂₁H₂₄ClFNO₆P: Tính toán: 471,1; Thực tế: 472,0[M+H]⁺.

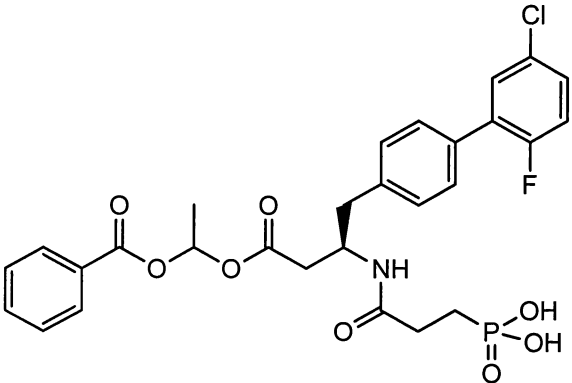
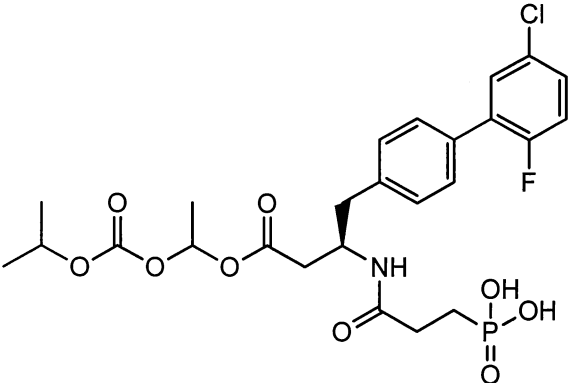
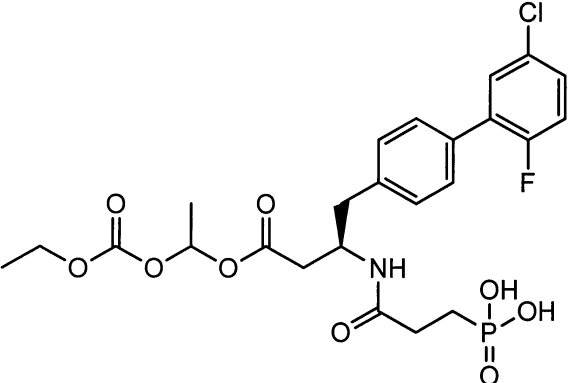


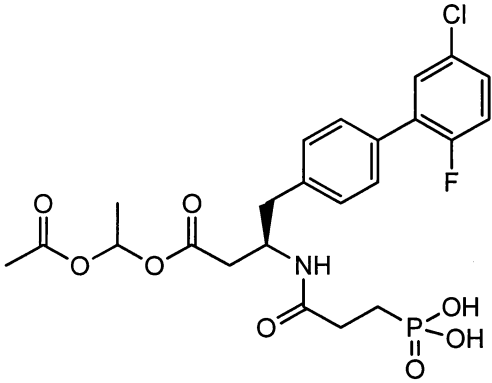
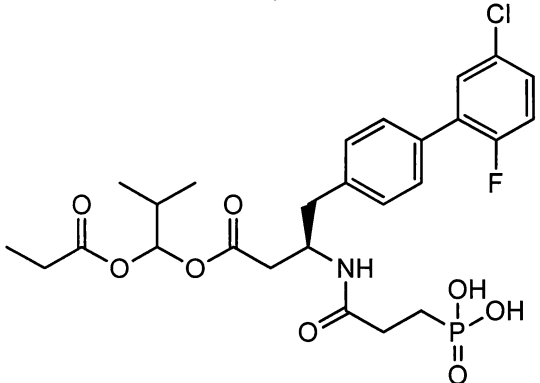
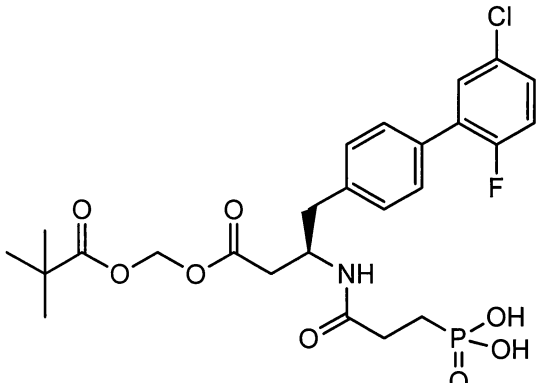
B: axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic

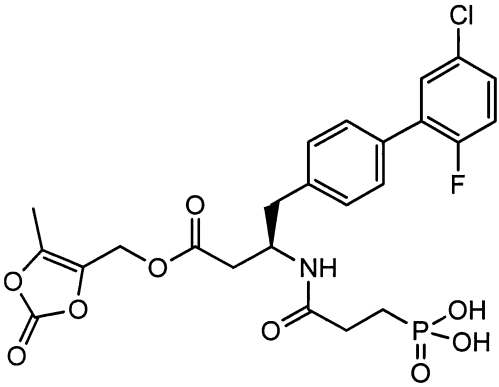
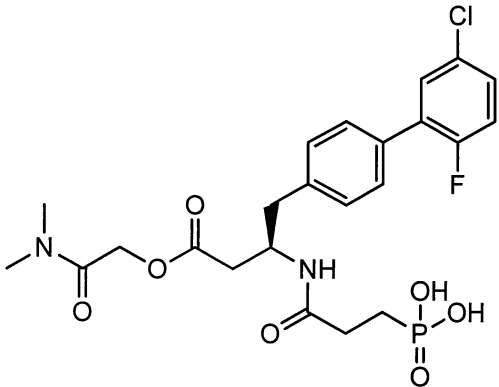
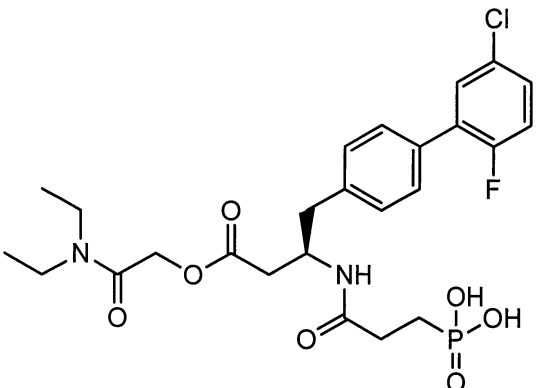
Khuấy axit (R)-(3-(((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-etoxy-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic (17mg, 0,036mmol) với 0,144ml dung dịch NaOH 1N, 0,288ml nước, sau đó 0,5ml MeOH. Bổ sung thêm nữa 0,2ml NaOH 1N và gia nhiệt dung dịch thu được đến nhiệt độ 50°C trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi dung môi, bổ sung 0,4ml dung dịch HCl 1N ở nhiệt độ 23°C và một lần nữa cô đặc hỗn hợp này đến khô. Bổ sung axetonitril, và lọc và tinh sạch hỗn hợp này bằng HPLC: ACN/H₂O nồng độ 20-55% TFA nồng độ 0,1%, trong 8 phút, tốc độ 40mL/phút 30x10 Sunfire C18, sản phẩm được chiết ra sau xấp xỉ 7-7,5 phút. Axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic (3,3mg). LCMS (ES⁺) C₁₉H₂₀ClFNO₆P: Tính toán: 443,1; Thực tế: 444,1[M+H]⁺. ¹H NMR (MeOD) δ: 7,46-7,41 (m, 3H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,16 (dd, J = 10,2, 8,8 Hz, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,01 (dd, J = 13,5, 5,5 Hz, 1H), 2,83 (dd, J = 21,3, 7,8 Hz, 1H), 2,44-2,31 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 2H).

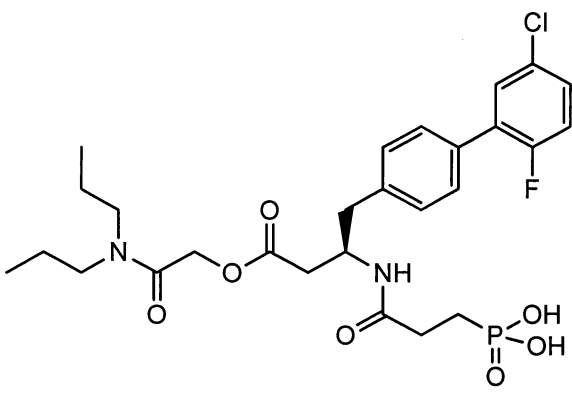
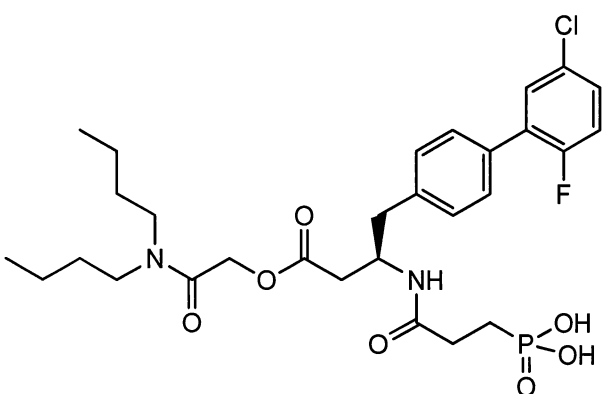
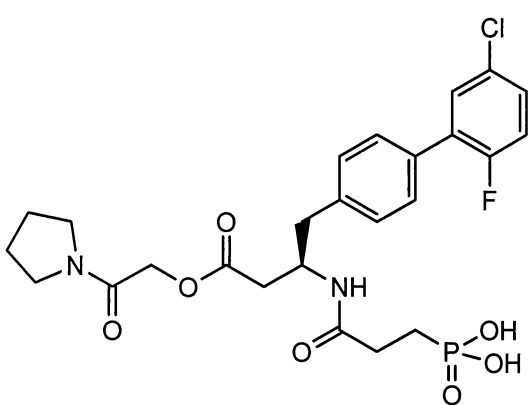
Các ví dụ 3.1-3.15 được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong ví dụ 1. Ví dụ 3.1 được điều chế bằng cách sử dụng chất đồng phân được rửa giải ra đầu tiên từ cột Chiralpak ID Heptan/TBME tỷ lệ 98:2.

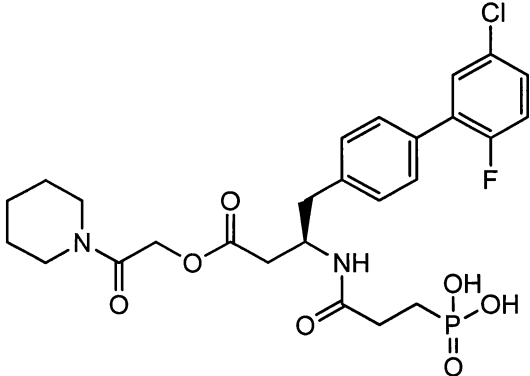
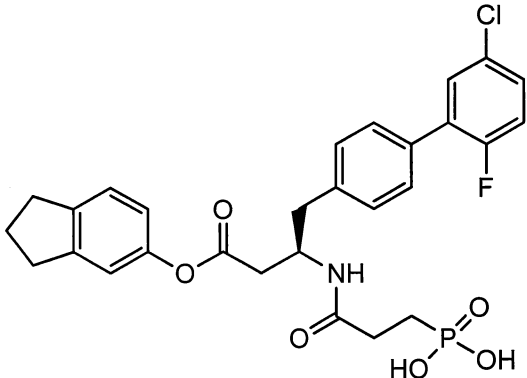
Ví dụ	Cấu trúc / Tên	LCMS: ES+ [M+H] ⁺ (r.t.)
3.1	 axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(((((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	614,3 (1,21)

3.2	 axit (3-(((2R)-4-(1-(benzoyloxy)etoxy)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	592,2 (1,24)
3.3	 axit (((10R)-10-((5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetyl-4,8,12-trioxo-3,5,7-trioxa-11-azatetradecan-14-yl)phosphonic	574,2 (1,21 phút)
3.4	 axit (((10R)-10-((5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-6-metyl-4,8,12-trioxo-3,5,7-trioxa-11-azatetradecan-14-yl)phosphonic	560,2 (1,17 phút)

3.5	 axit (3-(((2R)-4-(1-axetoxyetoxy)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	530,0 (1,11 phút)
3,6	 axit ((10R)-10-((5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)metyl)-2,6-dimetyl-4,8,12-trioxo-3,5,7-trioxa-11-azatetradecan-14-yl)phosphonic	572,2 (1,25 phút)
3.7	 axit (R)-(3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxo-4-((pivaloyloxy)methoxy)butan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	558,2 (1,21 phút)

3.8	 axitinib (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((5-metyl-2-oxo-1,3-dioxol-4-yl)metoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	556,1 (1,11 phút)
3.9	 axitinib (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(2-(dimetyl-amino)-2-oxoethoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	529,1 (1,01 phút)
3.10	 (R)-2-(diethylamino)-2-oxoethyl 3-(3-(bis(2-(diethylamino)-2-oxoethoxy)phosphoryl)propanamido)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-	557,1 (1,09 phút)

	biphenyl]-4-yl)butanoat	
3.11	 axit (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(2-(dipropylamino)-2-oxoethoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	585,2 (1,19 phút)
3.12	 axit (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(2-(dibutylamino)-2-oxoethoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic	613,3 (1,28 phút)
3.13	 axit (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxo-4-(2-oxo-	555,1 (1,06 phút)

	2-(pyrrolidin-1-yl)ethoxybutan-2-ylamino)-3-oxopropyl)phosphonic	
3.14	 axitin (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxo-4-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)ethoxy)butan-2-ylamino)-3-oxopropyl)phosphonic	569,2 (1,11 phút)
3.15	 axitin (R)-3-((1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxo-4-((2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy)butan-2-ylamino)-3-oxopropyl)phosphonic	560,1 (1,28 phút)

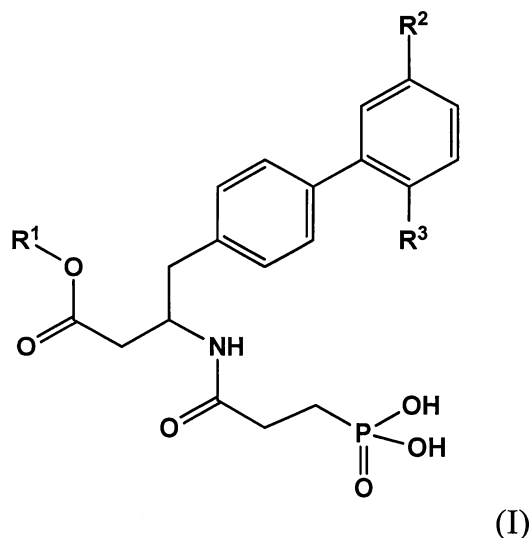
Có thể nhận thấy rằng hợp chất theo sáng chế là hữu ích để làm các chất ức chế hoạt tính của endopeptidaza trung tính và vì thế, là hữu ích trong điều trị các bệnh và tình trạng liên quan đến hoạt tính của endopeptidaza trung tính như là các bệnh được mô tả theo sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế không tạo ra hoặc tạo ra ít sự gia tăng nồng độ peptit A β trong CNS và có thể đưa ra tập hợp các đặc điểm dữ liệu an toàn có lợi.

Cần được hiểu rằng sáng chế được mô tả chỉ theo cách ví dụ và các biến đổi có thể được tạo ra trong khi vẫn nằm trong phạm vi và tinh thần của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

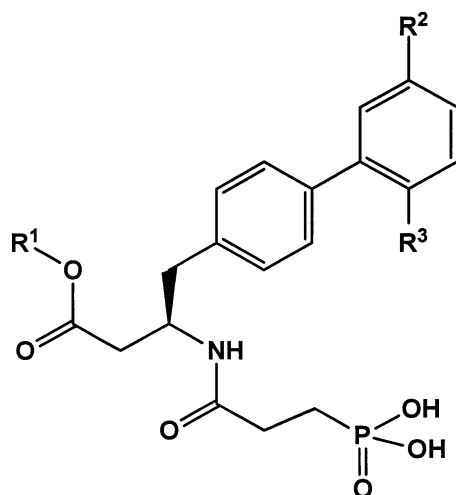
R^1 là H; $-C_{1-7}$ alkyl hoặc C_{6-10} aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C(O)-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C(O)-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-O-C(O)-C_{1-7}$ alkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)-heteroxyclyl$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}$ alkyl, và $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$;

trong đó C_{3-7} xycloalkyl là nhóm hydrocacbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng,

R^2 là Cl, CH_3 hoặc F;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (II):



(II)

trong đó:

R^1 là H; $-C_{1-7}$ alkyl hoặc C_{6-10} aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C(O)-C_{3-7}$ xycloalkyl, $-O-C(O)-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-O-C(O)-C_{1-7}$ alkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)-heteroxyclyl$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}$ alkyl, và $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$;

trong đó C_{3-7} xycloalkyl là nhóm hydrocacbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng,

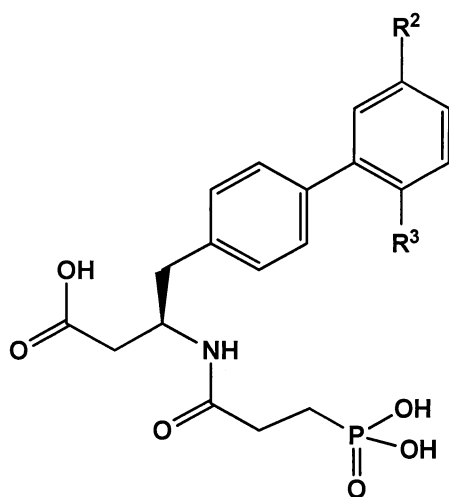
R^2 là Cl, CH_3 hoặc F;

R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc

muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^2 là Cl và R^3 là F; hoặc muối được dụng của nó.

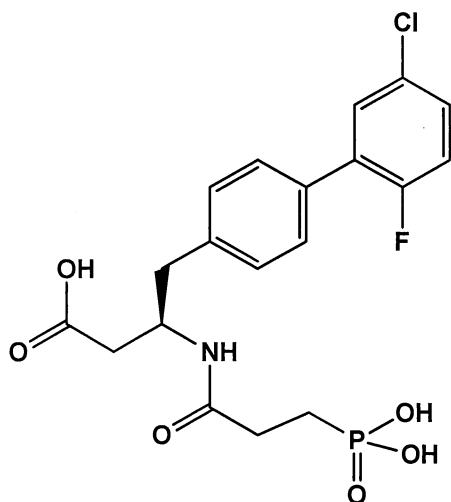
4. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó hợp chất này có công thức (III):



(III);

hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



(IV);

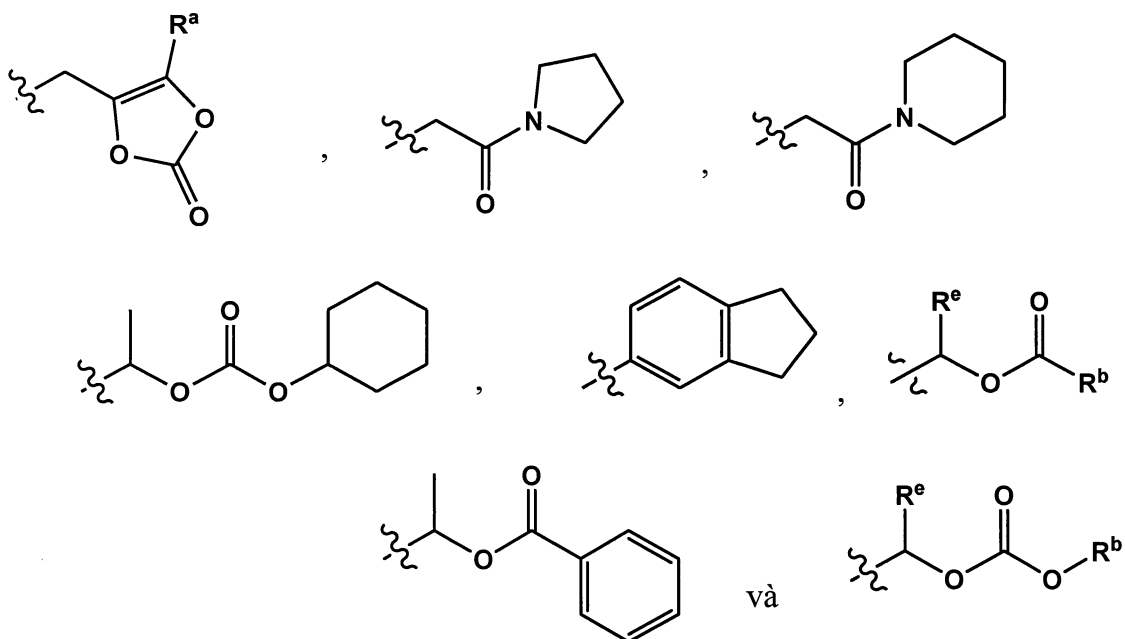
hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó R¹ là -C₁₋₇alkyl hoặc C₆₋₁₀aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phân tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -O-C(O)-O-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₃₋₇xycloalkyl, -O-C(O)-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₆₋₁₀aryl, -O-C(O)-O-C₁₋₇alkyl, -O-C(O)-C₁₋₇alkyl, heteroaryl, heteroxyclyl, -C(O)-heteroxyclyl, -C(O)NH₂, -C(O)NH-C₁₋₇alkyl, và -C(O)N(C₁₋₇alkyl)₂;

trong đó C₃₋₇xycloalkyl là nhóm hydrocacbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng,

hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là $-C_{1-4}alkyl$ hoặc R^1 được chọn từ các nhóm sau:

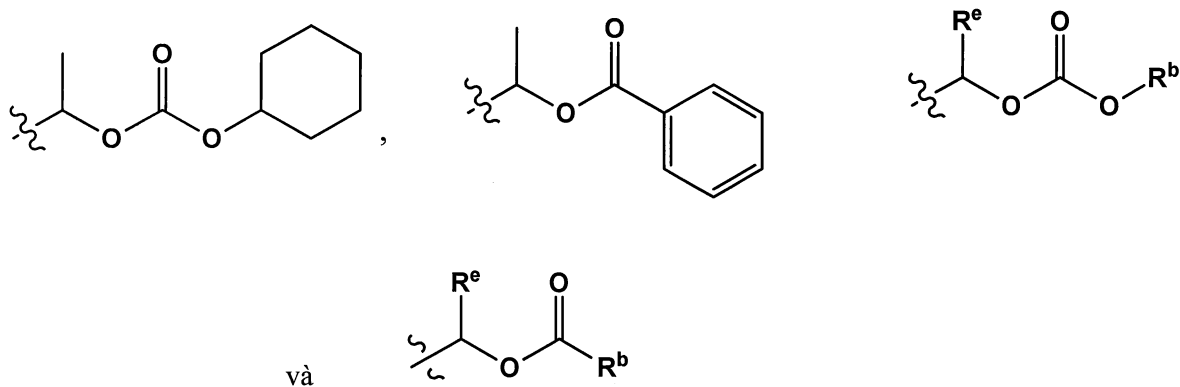


trong đó R^a và R^e độc lập được chọn từ H và $C_{1-4}alkyl$ và R^b là $C_{1-4}alkyl$; hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là $-C_{1-4}alkyl$, trong đó alkyl tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}alkyl$, và $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$;

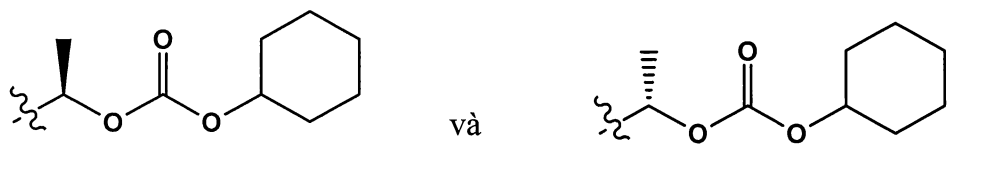
hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3, trong đó R^1 là Me, Et hoặc được chọn từ nhóm có công thức sau:



trong đó R^e là H hoặc $C_{1-4}alkyl$, và R^b là $C_{1-4}alkyl$; hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 1, 2 hoặc 3 trong đó R^1 là Me, Et hoặc được chọn từ nhóm có công thức sau:



hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

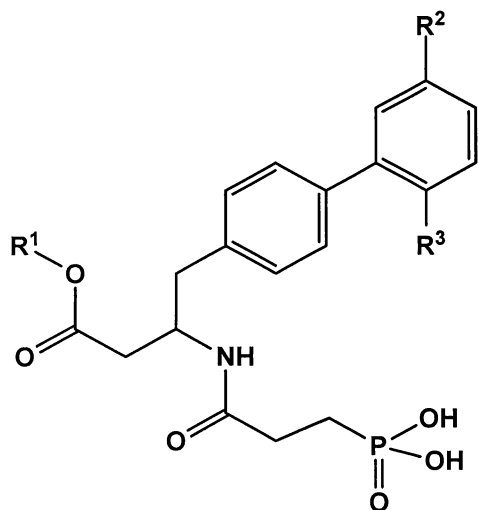
14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic ở dạng tinh thể axit tự do A được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm bốn giá trị 2θ hoặc nhiều hơn ($\text{CuK}\alpha\lambda=1,5418\text{\AA}$) được chọn từ nhóm bao gồm: $16,5\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $20,7\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $21,9\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $27,4\pm0,2^\circ$ được đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia X, λ bằng $1,5418\text{\AA}$.

15. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14, hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

16. Chế phẩm chứa: hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 14 hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều hoạt chất có hoạt tính điều trị được chọn từ chất ức chế HMG-Co-A reductaza, chất phong bế thụ thể angiotensin, chất ức chế enzyme chuyển hóa angiotensin, chất phong bế kênh canxi, chất đối kháng endothelin, chất ức chế renin, chất lợi tiểu, chất bắt chước ApoA-I, chất chống đái tháo đường, chất làm giảm béo phì, chất phong bế thụ thể aldosteron, chất phong bế thụ thể endothelin, chất

ức chế aldosteron synthaza, chất ức chế CETP và chất ức chế phosphodiesteraza typ 5 (PDE5).

17. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó: R^1 là H; $-C_{1-7}$ alkyl hoặc C_{6-10} aryl; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}$ cycloalkyl, $-O-C(O)-C_{3-7}$ cycloalkyl, $-O-C(O)-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{6-10}$ aryl, $-O-C(O)-O-C_{1-7}$ alkyl, $-O-C(O)-C_{1-7}$ alkyl, heteroaryl, heterocyclyl, $-C(O)$ -heterocyclyl, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}$ alkyl, và $-C(O)N(C_{1-7}alkyl)_2$; trong đó C_{3-7} cycloalkyl là nhóm hydrocarbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng; R^2 là Cl, CH_3 hoặc F; R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc muối được dụng của nó để sử dụng làm thuốc.

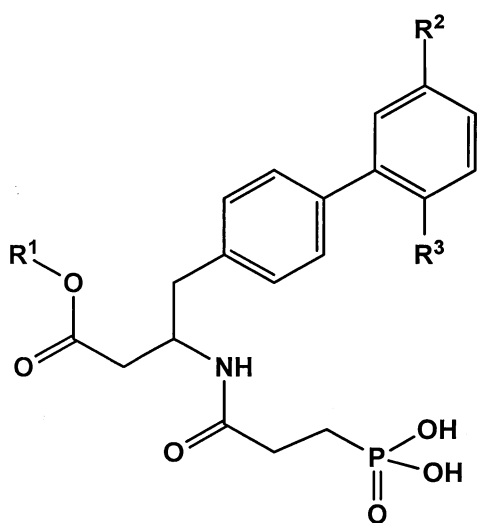
18. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic hoặc muối được dụng của nó.

19. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(1-(((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

20. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((cyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

21. Hợp chất theo điểm 17, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic ở dạng tinh thể axit tự do A được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm bốn giá trị 2θ hoặc nhiều hơn ($\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418\text{\AA}$) được chọn ở nhóm bao gồm $16,5\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $20,7\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $21,9\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $27,4\pm0,2^\circ$ đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia X, λ , bằng $1,5418\text{\AA}$.

22. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó: R^1 là H; $-C_{1-7}\text{alkyl}$ hoặc $C_{6-10}\text{aryl}$; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{1-7}\text{alkyl}$, $-O-C(O)-C_{1-7}\text{alkyl}$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)-\text{heteroxyclyl}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}\text{alkyl}$, và $-C(O)N(C_{1-7}\text{alkyl})_2$; trong đó $C_{3-7}\text{xycloalkyl}$ là nhóm hydrocacbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng; R^2 là Cl, CH_3 hoặc F; R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc muối được dung của nó, để sử dụng trong điều trị rối loạn hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính endopeptidaza trung tính và được chọn từ nhóm bao gồm chứng tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp kháng trị, chứng tăng huyết áp phổi, tăng huyết áp động mạch phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, chứng suy tim xung huyết, chứng phì đại tâm thất trái, bệnh viêm họng, thiếu năng thận, suy thận, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thận không do đái tháo

đường, bệnh thận do thuốc cản quang, hội chứng thận hư, viêm cầu thận, bệnh xơ cứng biểu bì, bệnh xơ cứng cầu thận, bệnh thận nguyên phát do protein niệu, chứng tăng huyết áp mạch máu thận, bệnh vớng mạc do đái tháo đường và bệnh thận giai đoạn cuối (ESRD), chứng rối loạn chức năng nội mô, chứng rối loạn chức năng tâm trương, bệnh phì đại cơ tim, bệnh cơ tim do đái tháo đường, chứng rối loạn nhịp tim tâm thất và rối loạn nhịp tim trên tâm thất, chứng rung tâm nhĩ (AF), chứng xơ hóa tim, chứng cuồng động nhĩ, chứng tái cấu trúc mạch máu gây hại, chứng ổn định mảng bám, chứng nhồi máu cơ tim (MI), chứng xơ hóa thận, bệnh thận đa nang (PKD), suy thận, chứng phù nề theo chu kỳ, bệnh Menière, hội chứng cường aldosteron, chứng cường canxi niệu, bệnh cổ trướng, bệnh tăng nhãn áp, rối loạn kinh nguyệt, sinh non, chứng tiền sản giật, bệnh lạc nội mạc tử cung, các rối loạn sinh sản (đặc biệt là chứng vô sinh ở cả nam và nữ, hội chứng buồng trứng đa nang, sự thất bại trong làm tổ), bệnh hen, chứng ngưng thở khi ngủ, chứng viêm, bệnh bạch cầu, hội chứng đau, chứng động kinh, các rối loạn tình cảm như là bệnh trầm cảm và tình trạng loạn tâm thần như mất trí nhớ và chứng lẩn do tuổi già, béo phì và các rối loạn về tiêu hóa, sự lành vết thương, sốc nhiễm trùng, chứng rối loạn tiết axit dạ dày, tăng renin huyết, chứng xơ nang, chứng tái hẹp van tim, bệnh đái tháo đường typ 2, hội chứng chuyển hóa, các biến chứng do đái tháo đường, chứng xơ vữa động mạch, và rối loạn chức năng sinh dục ở nam và nữ, ở đối tượng cần điều trị.

23. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic hoặc muối được dụng của nó.

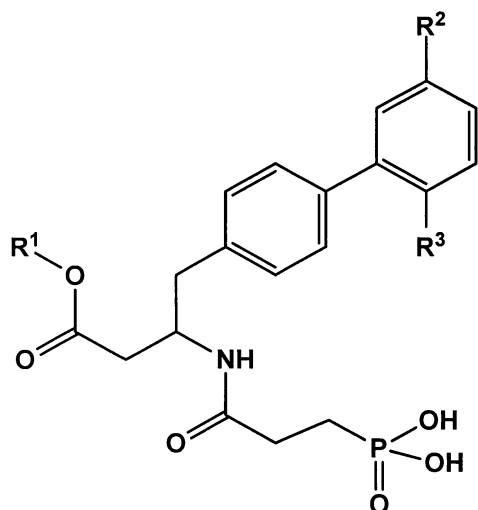
24. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

25. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

26. Hợp chất theo điểm 22, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic ở dạng tinh thể axit tự do A được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm bốn giá trị 2θ hoặc nhiều hơn ($\text{CuK}\alpha \lambda=1,5418\text{\AA}$)

được chọn từ nhóm bao gồm: $16,5 \pm 0,2^\circ$, $17,5 \pm 0,2^\circ$, $17,8 \pm 0,2^\circ$, $18,7 \pm 0,2^\circ$, $20,2 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$, $21,7 \pm 0,2^\circ$, $21,9 \pm 0,2^\circ$, $24,1 \pm 0,2^\circ$, $24,6 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $25,5 \pm 0,2^\circ$ và $27,4 \pm 0,2^\circ$ đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia X, λ bằng $1,5418\text{\AA}$.

27. Hợp chất có công thức (I):



(I)

trong đó: R^1 là H; $-C_{1-7}\text{alkyl}$ hoặc $C_{6-10}\text{aryl}$; trong đó alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-O-C(O)-O-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{3-7}\text{xycloalkyl}$, $-O-C(O)-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{6-10}\text{aryl}$, $-O-C(O)-O-C_{1-7}\text{alkyl}$, $-O-C(O)-C_{1-7}\text{alkyl}$, heteroaryl, heteroxyclyl, $-C(O)-\text{heteroxyclyl}$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NH-C_{1-7}\text{alkyl}$, và $-C(O)N(C_{1-7}\text{alkyl})_2$; trong đó $C_{3-7}\text{xycloalkyl}$ là nhóm hydrocacbon có 3 đến 7 nguyên tử cacbon, no hoặc không no, nhưng không thơm, có một vòng, hai vòng hoặc ba vòng; R^2 là Cl, CH_3 hoặc F; R^3 là H, F, Cl, CH_3 hoặc OCH_3 , hoặc muối được dụng của nó, để sử dụng trong điều trị rối loạn hoặc bệnh được chọn từ tăng huyết áp, chứng tăng huyết áp phổi, chứng tăng huyết áp tâm thu đơn độc, chứng tăng huyết áp kháng trị, bệnh mạch máu ngoại vi, chứng suy tim, hoặc tăng huyết áp động mạch phổi.

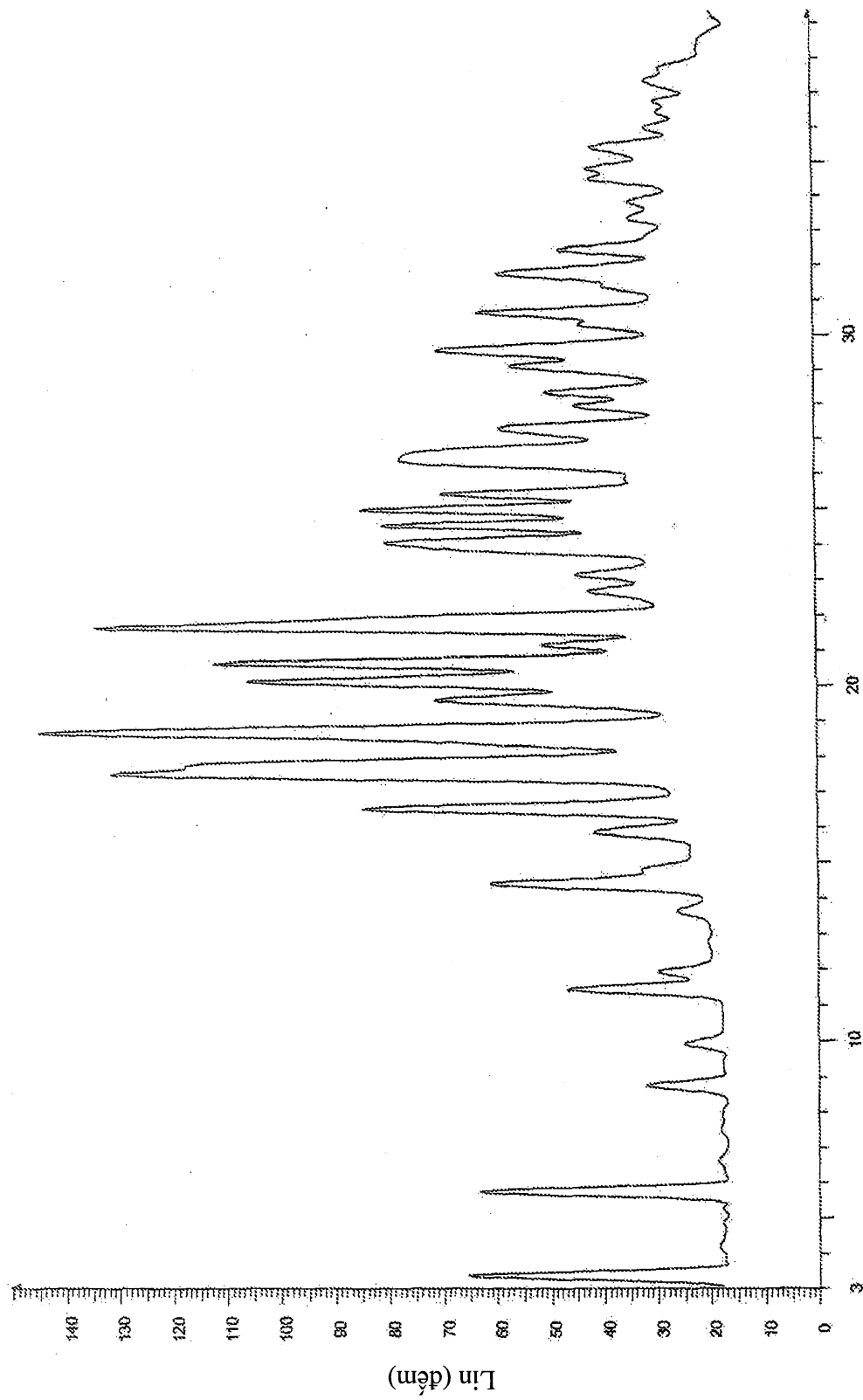
28. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là axit (R)-4-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-3-(3-phosphonopropanamido)butanoic hoặc muối được dụng của nó.

29. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là axit (3-(((2R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-(1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

30. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic hoặc muối được dụng của nó.

31. Hợp chất theo điểm 27, trong đó hợp chất này là axit (3-(((R)-1-(5'-clo-2'-flo-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-((S)-1-(((xyclohexyloxy)carbonyl)oxy)etoxy)-4-oxobutan-2-yl)amino)-3-oxopropyl)phosphonic ở dạng tinh thể axit tự do A được đặc trưng bởi giản đồ nhiễu xạ bột tia X bao gồm bốn giá trị 2θ hoặc nhiều hơn ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) được chọn ở nhóm bao gồm $16,5\pm0,2^\circ$, $17,5\pm0,2^\circ$, $17,8\pm0,2^\circ$, $18,7\pm0,2^\circ$, $20,2\pm0,2^\circ$, $20,7\pm0,2^\circ$, $21,7\pm0,2^\circ$, $21,9\pm0,2^\circ$, $24,1\pm0,2^\circ$, $24,6\pm0,2^\circ$, $25,0\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $27,4\pm0,2^\circ$ đo ở nhiệt độ khoảng 22°C và bước sóng tia X, λ bằng $1,5418\text{\AA}$.

XRPD của Ví dụ 1

Thang 2-Theta
FIG. 1

DSC và TGA của ví dụ 1

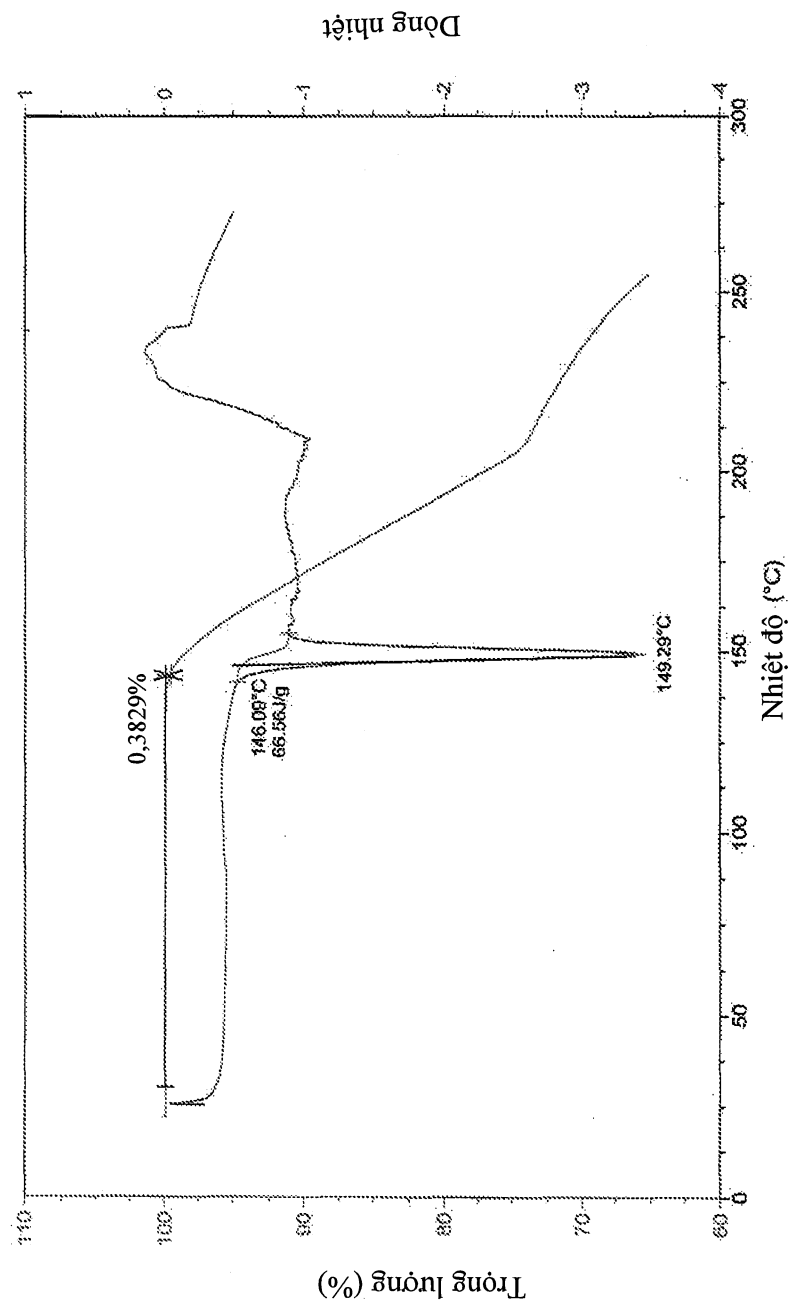


FIG. 2