



(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) 
1-0020901

(51)⁷ **C07D 413/04, A61K 31/513, A61P 9/00** (13) **B**

-
- (21) 1-2016-01508 (22) 05.11.2014
(86) PCT/EP2014/073801 05.11.2014 (87) WO2015/067652 14.05.2015
(30) 13192177.7 08.11.2013 EP
(45) 27.05.2019 374 (43) 25.07.2016 340
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Mullerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) OLENIK, Britta (DE), KEIL, Birgit (DE), HINZ, Martin-Holger (DE), FURSTNER,
Chantal (CH), JESKE, Mario (DE), ACKERSTAFF, Jens (DE)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

(54) MUỐI CỦA AXIT 1-(3-METYL-2-OXO-2,3-ĐIHYĐRO-1,3-BENZOXAZOL-6-YL)-2,4-ĐIOXO-3-[(1R)-4-(TRIFLOMETYL)-2,3-ĐIHYĐRO-1H-INDEN-1-YL]-1,2,3,4-TETRAHYĐROPYRIMIDIN-5-CARBOXYLIC, THUỐC CHỨA MUỐI NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY

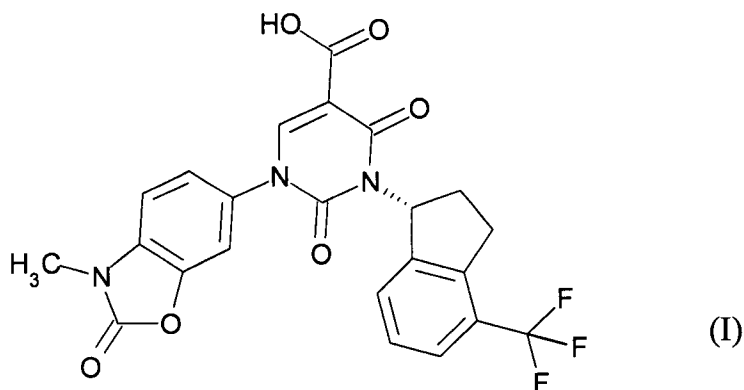
(57) Sáng chế đề cập đến muối của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-y l)-2,4-đioxo-3 - [(1R)-4-(triflomety l)-2,3 -đihydro-1H-inden-1 - y 1]- 1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic có công thức (I), cụ thể là đề cập đến muối axit amin như muối lysin và muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali, phương pháp điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Muối và thuốc này là hữu hiệu để điều trị bệnh.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic có công thức (I) dưới đây, cụ thể hơn sáng chế đề cập đến muối axit amin như muối lysin và muối kim loại kiềm như muối natri và muối kali, quy trình điều chế chúng, và thuốc chứa chúng. Các muối và thuốc này là hữu hiệu để điều trị bệnh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic, việc điều chế chúng và sử dụng chúng làm chất ức chế chymaza được mô tả trong đơn sáng chế số PCT/EP2013/059286 (xem ví dụ 189) và tương ứng với hợp chất có công thức (I):



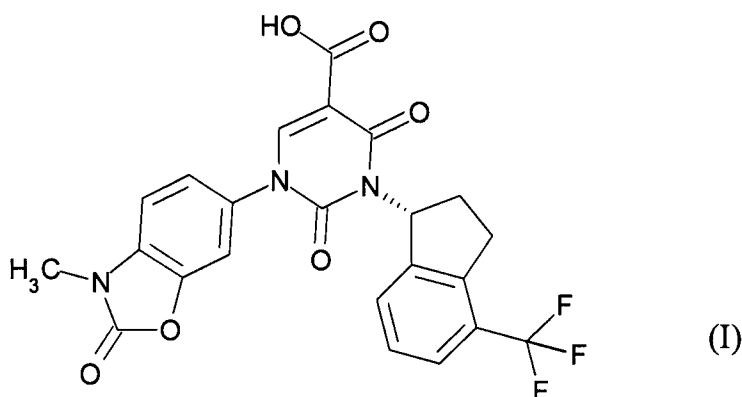
Sau đây, hợp chất có công thức (I) được dùng để chỉ axit tự do.

Hiện nay, đối với một số ứng dụng, dạng axit tự do này được xác định là có độ hòa tan không đủ hiệu quả và do đó không thích hợp một cách tuyệt đối để dùng trong bào chế thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các tác giả sáng chế đã tình cờ phát hiện ra các muối có nhiễu xạ đồ tia X khác biệt rõ rệt và đặc trưng trong mỗi trường hợp (xem, Bảng 1, các Fig. 1, 2 và 3).

Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối axit amin và muối kim loại kiềm của nó.



Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối lysin của nó, cụ thể là ở dạng muối L-lysin của nó, hoặc ở dạng muối natri hoặc muối kali của nó.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối L-lysin của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 16,9.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối L-lysin của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 16,9, 22,3 và 20,0.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối L-lysin của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 16,9, 22,3, 20,0, 16,7, 19,2, 10,9 và 12,2.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối L-lysin của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 16,9, 22,3, 20,0, 16,7, 19,2, 10,9, 12,2, 9,9 và 21,6.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối natri của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2

theta ở 17,6.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối natri của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 17,6, 17,9 và 19,1.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối natri của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 17,6, 17,9, 19,1, 18,1, 12,8, 5,9 và 18,9.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối natri của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 17,6, 17,9, 19,1, 18,1, 12,8, 5,9, 18,9, 29,0 và 19,6.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối kali của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 23,7.

Tốt hơn là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối kali của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 23,7, 15,3 và 20,5.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối kali của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 23,7, 15,3, 20,5, 10,4, 30,0, 21,7 và 6,00.

Tốt hơn là, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng muối kali của nó mà trong nhiễu xạ đồ tia X, về cơ bản có các giá trị cực đại đỉnh được ưu tiên của góc 2 theta ở 23,7, 15,3, 20,5, 10,4, 30,0, 21,7, 6,0, 19,8 và 18,0.

Các khía cạnh chung liên quan đến sáng chế là các đặc tính dược lý, khả năng xử lý, quy trình điều chế, profin tác dụng phụ, độ ổn định và hoạt tính dược lý cụ thể là của muối của hợp chất có công thức (I) với L-lysin.

Bất ngờ là, muối L-lysin và muối natri và muối kali của hợp chất có công thức (I) kết tinh và bền trong quá trình bảo quản ngay cả sau khi xử lý bằng cách tạo hỗn dịch. Vì vậy, chúng đặc biệt thích hợp để dùng trong dược phẩm như hỗn dịch hoặc kem, nhưng cũng thích hợp để dùng trong các dược phẩm khác được bào chế nhờ

hoạt chất được tạo hỗn dịch, chẳng hạn như, trong trường hợp tạo hạt ướt hoặc nghiền ướt.

Trong dược phẩm, các muối theo sáng chế của hợp chất có công thức (I), cụ thể là muối L-lysin và muối natri và muối kali, được sử dụng ở độ tinh khiết cao. Vì lý do độ ổn định, dược phẩm chủ yếu chứa muối của hợp chất có công thức (I), cụ thể là muối L-lysin hoặc muối natri hoặc muối kali, và không chứa dạng bất kỳ khác của hợp chất có công thức (I) với tỷ lệ lớn hơn. Tốt hơn là, dược phẩm chứa nhiều hơn 90 phần trăm trọng lượng, đặc biệt tốt hơn là nhiều hơn 95 phần trăm trọng lượng, hợp chất có công thức (I) ở dạng muối tương ứng, dựa trên tổng lượng hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm.

Muối theo sáng chế có các đặc tính dược lý có giá trị và có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật. Muối theo sáng chế là chất ức chế chymaza và vì vậy thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tim mạch, viêm, dị ứng và/hoặc xơ hóa.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Nhiễu xạ đồ tia X của muối L-lysin của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

Fig. 2: Nhiễu xạ đồ tia X của muối natri của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

Fig. 3: Nhiễu xạ đồ tia X của muối kali của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo sáng chế, rối loạn thuộc hệ tim mạch hoặc rối loạn tim mạch được hiểu có nghĩa là, chẳng hạn, các rối loạn sau đây: suy tim cấp tính và mạn tính, tăng huyết áp động mạch, bệnh tim-mạch vành, đau thắt ngực ổn định và không ổn định, chứng thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, sốc, chứng xơ vữa động mạch, phì đại

tim, xơ hóa tim, loạn nhịp tâm nhĩ và tâm thất, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đột quỵ, tiền sản giật, rối loạn tim mạch do viêm, rối loạn mạch ngoại biên và tim, rối loạn tưới máu ngoại biên, tăng huyết áp động mạch phổi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên, chứng huyết khối, rối loạn huyết khối tắc mạch, phát triển phù, chẳng hạn phù phổi, phù não, phù thận hoặc phù liên quan đến suy tim, và chứng tái hẹp như sau khi điều trị tan huyết khối, tạo hình nong lòng mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty - PTA), tạo hình mạch vành bằng cách nong lòng mạch (transluminal coronary angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật nối tắt, và tổn thương mạch máu lớn và nhỏ (viêm mạch máu), tổn thương tái tưới máu, chứng huyết khối động mạch và tĩnh mạch, albumin niệu vi lượng, thiếu năng cơ tim, rối loạn chức năng nội mô, rối loạn mạch ngoại biên và tim, rối loạn tưới máu ngoại biên, phù liên quan đến suy tim, mức fibrinogen gia tăng và mức LDL tỷ trọng thấp gia tăng và nồng độ chất hoạt hóa/chất ức chế plasminogen 1 (PAI-1) gia tăng.

Theo sáng chế, thuật ngữ “chứng suy tim” cũng bao gồm cả các loại bệnh có liên quan và cụ thể hơn, như chứng suy tim mất bù cấp, chứng suy tim bên phải, chứng suy tim bên trái, chứng suy yếu tổng thể, bệnh cơ tim do thiếu máu cục bộ, bệnh giãn cơ tim, khuyết tật tim bẩm sinh, khuyết tật van tim, chứng suy tim đi kèm với khuyết tật van tim, chứng hẹp van hai lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch chủ, chứng thiếu năng van động mạch chủ, chứng hẹp van ba lá, chứng thiếu năng van ba lá, chứng hẹp van động mạch phổi, chứng thiếu năng van động mạch phổi, khuyết tật van tim kết hợp, chứng viêm cơ tim (viêm cơ tim), viêm cơ tim mạn tính, viêm cơ tim cấp tính, viêm cơ tim do virus, chứng suy tim do đái tháo đường, bệnh cơ tim do rượu, các rối loạn về lưu trữ của tim, và chứng suy tim tâm trương và tâm thu.

Muối theo sáng chế còn thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thận đa u nang (polycystic bệnh thận - PCKD) và hội chứng tiết ADH không thích đáng (syndrome of inappropriate ADH secretion - SIADH). Muối theo sáng chế còn thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thận, đặc biệt là thiếu năng thận cấp tính và mạn tính và suy thận cấp tính và mạn tính.

Theo sáng chế, thuật ngữ “thiếu năng thận cấp tính” bao hàm các biểu hiện

cấp tính của bệnh thận, các biểu hiện cấp tính của suy thận và/hoặc thiếu năng thận có cần và không cần lọc máu, và cũng bao hàm các bệnh thận cơ bản hoặc có liên quan như giảm tưới máu thận, hạ huyết áp trong lọc máu chu kỳ, thiếu hụt thể tích (nghĩa là khử nước, mất máu), sốc, viêm thận tiểu cầu cấp tính, hội chứng tan máu-tăng ure huyết (hemolytic-uremic syndrome - HUS), tai biến mạch (chứng huyết khối hoặc tắc động mạch hoặc tĩnh mạch), chứng tắc mạch do cholesterol, bệnh thận Bence-Jones cấp tính trong trường hợp u tương bào, tắc dòng trên mạch hoặc dưới mạch cấp tính, rối loạn thận miễn dịch học như thải loại mảnh ghép thận, bệnh thận gây ra do phức hợp miễn dịch, nong ống thận, tăng phosphat huyết và/hoặc các rối loạn thận cấp tính được đặc trưng bởi sự cần thiết phải lọc máu, bao gồm cả trường hợp cắt bỏ một phần thận, khử nước thông qua lợi tiểu cưỡng bức, tăng huyết áp không kiểm soát được với chứng tăng huyết áp ác tính, nghẽn và nhiễm và thoái hóa dạng tinh bột đường tiết niệu, và các rối loạn toàn thân với các yếu tố cầu thận, như các rối loạn toàn thân do thấp khớp-miễn dịch, chẳng hạn bệnh luput ban đỏ, chứng huyết khối động mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch thận, bệnh thận do dùng thuốc giảm đau và nhiễm axit ống thận, và rối loạn kẽ thận cấp tính gây ra bởi các tác nhân tương phản tia X và thuốc.

Theo sáng chế, thuật ngữ “thiếu năng thận mạn tính” bao hàm các biểu hiện mạn tính của bệnh thận, suy thận và/hoặc thiếu năng thận có cần và không cần lọc máu, và cũng bao hàm các bệnh thận cơ bản hoặc có liên quan như giảm tưới máu thận, hạ huyết áp trong lọc máu chu kỳ, tắc nghẽn đường niệu, bệnh tiểu cầu thận, prtein niệu trong cầu thận và ống thận, phù thận, chứng huyết niệu, viêm thận tiểu cầu nguyên phát, thứ phát và mạn tính, bệnh cầu thận màng và tăng sinh màng, hội chứng Alport, chứng xơ cứng tiểu cầu thận, rối loạn ống thận-kẽ thận, rối loạn do các bệnh về thận như bệnh thận nguyên phát và bẩm sinh, viêm thận, rối loạn thận miễn dịch học như thải loại mảnh ghép thận, bệnh thận gây ra do phức hợp miễn dịch, bệnh thận do đái tháo đường và không do đái tháo đường, chứng viêm thận, nang thận, xơ cứng thận, xơ cứng thận do tăng huyết áp và hội chứng thận hư, mà có thể được mô tả đặc trưng về mặt chẩn đoán, chẳng hạn, bởi sự bài tiết creatinin và/hoặc nước giảm bất thường, nồng độ ure, nitơ, kali và/hoặc creatinin trong máu cao bất thường, hoạt tính của các enzym trong thận thay đổi, chẳng hạn glutamyl synthetaza,

nồng độ osmol của nước tiểu hoặc thể tích nước tiểu thay đổi, albumin niệu vi lượng tăng, albumin niệu vĩ lượng tăng, tổn thương cầu thận và động mạch nhỏ, nồng độ phosphat huyết và/hoặc cần thiết phải lọc máu, và trong trường hợp ung thư biểu mô tế bào thận, sau khi cắt bỏ một phần thận, khử nước nhờ lợi tiểu cưỡng bức, tăng huyết áp không kiểm soát được với chứng tăng huyết áp ác tính, nghẽn và nhiễm và thoái hóa dạng tinh bột đường tiết niệu, và các rối loạn toàn thân với các yếu tố cầu thận, như các rối loạn toàn thân do thấp khớp-miễn dịch, chẳng hạn bệnh luput ban đỏ, và cũng bao hàm chứng hẹp động mạch thận, chứng huyết khối động mạch thận, chứng huyết khối tĩnh mạch thận, bệnh thận do dùng thuốc giảm đau và nhiễm axit ống thận. Ngoài ra, rối loạn thận kẽ mạn tính gây ra bởi các tác nhân tương phản tia X và thuốc, hội chứng chuyển hóa và rối loạn mỡ máu. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa di chứng của thiếu năng thận, ví dụ chứng phù phổi, chứng suy tim, chứng tăng ure huyết, chứng thiếu máu, rối loạn điện giải (ví dụ chứng tăng kali huyết, chứng giảm natri huyết) và rối loạn về xương và chuyển hóa cacbohydrat.

Ngoài ra, muối theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa tăng huyết áp động mạch phổi (pulmonary arterial hypertension - PAH) và các dạng tăng huyết áp phổi khác (tăng áp phổi - PH), bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (acute respiratory distress syndrome - ARDS), tổn thương phổi cấp tính (acute lung injury - ALI), thiếu hụt alpha-1-antitrypsin (alpha-1-antitrypsin deficiency - AATD), xơ hóa phổi, tràn khí phổi (chẳng hạn tràn khí phổi gây ra do hút thuốc), xơ nang (cystic fibrosis - CF), hội chứng mạch vành cấp tính (acute coronary syndrome - ACS), bệnh viêm cơ tim (chứng viêm cơ tim) và các rối loạn tim tự miễn khác (viêm màng ngoài tim, viêm màng trong tim, viêm van tim, viêm động mạch chủ, bệnh cơ tim), sốc tim, chứng phình mạch, nhiễm trùng (SIRS), suy đa cơ quan (multiple organ failure - MODS, MOF), rối loạn thận do viêm, rối loạn ruột mạn tính (IBD, bệnh Crohn's, UC), viêm tụy, viêm phúc mạc, rối loạn do thấp khớp, rối loạn da do viêm và rối loạn mắt do viêm.

Muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa

các rối loạn do hen ở các mức độ nghiêm trọng khác nhau với đặc tính liên tục hoặc gián đoạn (hen kháng trị, hen phế quản, hen dị ứng, hen nội tại, hen ngoại sinh, hen gây ra do bụi hoặc thuốc), các dạng viêm phế quản khác nhau (viêm phế quản mạn tính, viêm phế quản do lây nhiễm, viêm phế quản ưa eosin), viêm tiểu phế quản tắc nghẽn, giãn phế quản, viêm phổi, viêm phổi kẽ tự phát, bệnh phổi của người làm vườn và các rối loạn liên quan, ho và cảm lạnh (ho do viêm mạn tính, ho do khám bệnh hoặc điều trị), viêm niêm mạc mũi (bao gồm viêm mũi có liên quan đến thuốc, viêm mũi vụn mạch và viêm mũi dị ứng theo mùa, chẳng hạn sốt mùa cỏ khô) và polyp.

Các muối theo sáng chế còn thích hợp trong điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn xơ hóa ở nội tạng như, ví dụ, phổi, tim, thận, xương và đặc biệt là gan, và cả chứng xơ hóa da và các rối loạn xơ hóa mắt. Theo sáng chế, thuật ngữ “các rối loạn xơ hóa” gồm, đặc biệt là, các thuật ngữ sau: xơ gan, xơ hóa gan, chứng xơ hóa phổi, chứng xơ hóa màng trong tim, bệnh cơ tim, bệnh thận, bệnh viêm thận-tiểu-cầu, chứng xơ hóa kẽ thận, tổn thương xơ hóa do đái tháo đường, xơ hóa xương và các rối loạn xơ hóa tương tự, bệnh cứng bì, bệnh cứng bì khu trú, u sùi, sẹo lồi (cũng xuất hiện sau phẫu thuật), novii, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, và chứng tăng sinh dịch kính - vồng mạc.

Muối theo sáng chế cũng thích hợp để kiểm soát sẹo sau phẫu thuật, ví dụ như do phẫu thuật tăng nhãn áp.

Ngoài ra, muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng trong thẩm mỹ cho da bị lão hóa hoặc keratin hóa.

Ngoài ra, muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn mỡ máu (tăng cholesterol, tăng triglycerit, nồng độ triglycerit trong huyết tương sau khi ăn là cao, giảm alphalipoprotein huyết, tăng lipit huyết kết hợp), bệnh thận và bệnh thần kinh), ung thư (ung thư da, khối u não, ung thư vú, khối u tủy xương, bệnh bạch cầu, sarcom mỡ, ung thư biểu mô đường dạ dày-ruột, ung thư gan, tụy, phổi, thận, đường tiết niệu, tuyến tiền liệt và đường sinh dục, và cùng bao gồm các khối u ác tính thuộc hệ tăng sinh mô bạch huyết, chẳng hạn u bạch huyết Hodgkin và không phải Hodgkin), các rối loạn thuộc đường dạ dày-ruột và bụng

(viêm lưỡi, viêm lợi, viêm nha chu, viêm thực quản, viêm dạ dày ruột ưa eosin, tân sản tế bào nuôi, bệnh Crohn, viêm ruột kết, viêm trực tràng, ngứa hậu môn, tiêu chảy, bệnh rối loạn tiêu hóa, bệnh viêm gan, bệnh viêm gan mạn tính, bệnh xơ tế bào gan, xơ gan, viêm tụy và viêm túi mật), các rối loạn thuộc da (các rối loạn thuộc da do dị ứng, bệnh vẩy nến, viêm nang bã, eczema, viêm da thần kinh, các dạng viêm da khác, và cũng bao gồm viêm giác mạc, bóng nước, viêm mạch máu, viêm mô tế bào, viêm mô mỡ dưới da, bệnh luput ban đỏ, bệnh ban đỏ, u bạch huyết, ung thư da, hội chứng Sweet, hội chứng Weber-Christian, sẹo, mụn cơm, cước), các rối loạn thuộc bộ xương và khớp, các rối loạn thuộc cơ vân (các dạng viêm khớp khác nhau, các dạng bệnh khớp khác nhau, xơ cứng bì và các rối loạn khác với hợp phần miễn dịch hoặc viêm, chẳng hạn hội chứng rối loạn do tế bào ung thư bị phá vỡ gây ra, trong trường hợp phản ứng thải loại sau khi cấy ghép cơ quan và để làm lành vết thương và hình thành mạch, đặc biệt là trong trường hợp các vết thương mạn tính).

Muối theo sáng chế còn thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn thuộc về mắt, chẳng hạn bệnh tăng nhãn áp, bệnh tăng nhãn áp với huyết áp bình thường, nhãn áp cao và tổ hợp của chúng, chứng thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD), AMD khô hoặc không tiết dịch, AMD ướt hoặc tiết dịch hoặc tân tạo mạch, tân mạch hắc mạc (choroidal neovascularization - CNV), bong võng mạc, bệnh võng mạc do tiểu đường, thay đổi teo đối với biểu mô sắc tố võng mạc (retinal pigment epithelium - RPE), thay đổi tương đối với biểu mô sắc tố võng mạc (RPE), phù điểm vàng do tiểu đường, tắc tĩnh mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc màng mạch, phù điểm vàng, phù điểm vàng do tắc tĩnh mạch võng mạc, hình thành mạch ở trước mắt, chẳng hạn hình thành mạch giác mạc, chẳng hạn sau khi viêm giác mạc, cấy ghép giác mạc hoặc tạo hình giác mạc, hình thành mạch giác mạc do giảm oxy mô (môi mắt khi tiếp xúc với kính áp tròng trong thời gian dài), mộng thịt màng kết, phù dưới võng mạc và phù trong võng mạc.

Ngoài ra, muối theo sáng chế thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng nhãn áp tăng và cao do xuất huyết tiền phòng do chấn thương, phù quanh hốc mắt, duy trì độ đàn hồi sau phẫu thuật, viêm nội nhãn cầu, sử dụng corticosteroid, nghẽn

đồng tử hoặc nguyên nhân tự phát, và áp lực nội nhãn cầu tăng sau khi phẫu thuật lọc và do tình trạng bệnh sau phẫu thuật.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các muối theo sáng chế để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập trên đây.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các muối theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập trên đây.

Sáng chế cũng đề xuất muối theo sáng chế để dùng trong phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng suy tim, tăng áp phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen, suy thận, bệnh thận, các rối loạn xơ hóa của các cơ quan nội tạng và xơ hóa da.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, thường cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dụng. Các thuốc này là hữu hiệu cho các mục đích được đề cập trên đây.

Muối theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc cục bộ. Cho mục đích này, chúng có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai, hoặc ở dạng cấy implant hoặc đặt stent.

Muối theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng qua đường miệng là các dạng dùng mà hoạt động theo như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc hòa tan, chẳng hạn viên nén (viên nén được bao hoặc không được bao, chẳng hạn với lớp bao không tan hoặc tan chậm hoặc kháng dịch vị dạ dày giúp điều chỉnh mức giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc màng/viên dẹt mà nó phân rã một cách nhanh chóng trong khoang miệng, màng/đông khô, viên nang (chẳng hạn viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén được bao đường, cốm, viên tròn, bột, nhũ tương, hỗn dịch, sol khí hoặc dung dịch.

Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể tránh được bước hấp thụ (ví dụ trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong tim, trong cột sống hoặc trong thất lưng) hoặc bị hấp thụ (ví dụ hít, trong cơ, dưới da, trong da, qua da hoặc trong màng bụng). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các dược phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với các đường dùng khác, các dạng bào chế sau là thích hợp được nêu làm ví dụ là thuốc dùng để xông hít (bao gồm cả các dụng cụ xông bột, dụng cụ khí dung, sol khí), dạng nhỏ giọt, dung dịch hoặc xịt; viên nén dùng tại lưỡi, dưới lưỡi hoặc trong má, viên bao phim/viên dẹt hoặc viên nang, viên đặt, dược phẩm dùng ở tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipid, mỡ bôi, kem bôi, hệ điều trị qua da (ví dụ, tấm dán), sữa, hồ nhão, dạng bột, bột mịn, mô cấy hoặc stent.

Việc dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa là được ưu tiên, đặc biệt là dùng qua đường miệng, dùng trong tĩnh mạch và dùng bằng cách xông hít.

Muối theo sáng chế có thể được bào chế thành các dạng dùng nêu trên. Việc này có thể được thực hiện theo cách đã biết, bằng cách trộn với tá dược trơ, không độc, được dụng. Các tá dược này gồm các chất mang (ví dụ xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), các dung môi (ví dụ polyetylen glycol lỏng), chất tạo nhũ và tác nhân phân tán hoặc tác nhân tạo ẩm (ví dụ natri dodexylsulfat, polyoxysorbitan oleat), chất kết dính (ví dụ polyvinylpyrrolidon), polyme tự nhiên hoặc tổng hợp (ví dụ albumin), chất ổn định (ví dụ chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ chất màu vô cơ, ví dụ oxit sắt) và chất hiệu chỉnh vị và/hoặc mùi.

Nói chung, thấy rằng có lợi nếu dùng ngoài đường tiêu hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mg/kg, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, trọng lượng cơ thể để thu được hiệu quả. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20 mg/kg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 mg/kg thể trọng.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế muối theo sáng chế bằng cách hòa tan hợp chất có công thức (I) ở dạng axit tự do chẳng hạn trong dung môi trơ (tùy ý

có bổ sung đồng dung môi) và khuấy hoặc lắc với dung dịch bazơ tạo muối ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 40°C, đặc biệt tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Tinh thể muối tạo thành được tách riêng và dung môi có mặt được loại bỏ bằng cách làm khô đến khối lượng không đổi ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao.

Dung môi trơ thích hợp là các rượu thấp như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, sec-butanol, isobutanol, 1-pentanol, các keton như axeton, các alkan như n-pentan, xyclopentan, n-hexan, xyclohexan, hoặc tetrahydrofuran, axetonitril, toluen, etyl axetat, 1,4-dioxan hoặc hỗn hợp gồm các dung môi nêu trên. Axetonitril, toluen và isopropanol hoặc hỗn hợp gồm các dung môi này là được ưu tiên.

Tùy ý, có thể sử dụng đồng dung môi. Các đồng dung môi thích hợp là axetonitril, axeton, 2-propanol, isopropyl axetat, 2-metyltetrafurán, toluen, 1,4-dioxan hoặc các hỗn hợp khác của chúng. Tùy thuộc vào bazơ tạo muối được sử dụng, các đồng dung môi được ưu tiên là toluen, isopropyl axetat hoặc axetonitril.

Nói chung, các bazơ tạo muối thích hợp là natri hydroxit, kali hydroxit, cholin bicacbonat, amoni cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, L-lysin, tris(hydroxymetyl)aminometan, N-metyl-D-glucamin, L-arginin, natri bicacbonat hoặc kali bicacbonat. Theo sáng chế, L-lysin, natri bicacbonat và kali bicacbonat được nhận thấy là đặc biệt thích hợp để tạo muối.

Quy trình điều chế thường được thực hiện trong điều kiện áp suất khí quyển. Tuy nhiên, cũng có thể vận hành trong điều kiện áp suất giảm hoặc tăng, chẳng hạn ở áp suất nằm trong khoảng từ 50 Kpa đến 500 Kpa (từ 0,5 bar đến 5 bar).

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, tỷ lệ phần trăm trong các thử nghiệm và các ví dụ dưới đây là tỷ lệ phần trăm theo khối lượng; các phần là phần theo khối lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích.

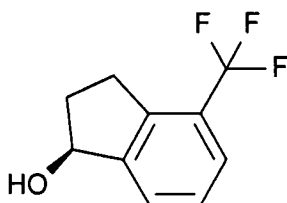
Phần thực nghiệm

Nhiều xạ đồ tia X được ghi ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế truyền qua/phản xạ XRD của X'Pert PRO (PANalytical) (phát xạ: đồng, $K\alpha_1$, chiều dài bước sóng: 1,5406 Å). Ở đây không có sự chuẩn bị mẫu.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế hợp chất có công thức (I) (axit tự do)

(S)-4-triflometylindan-1-ol

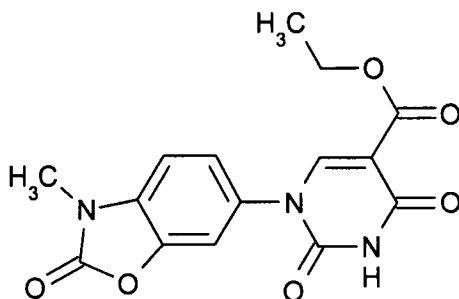


Trong môi trường khí argon, gia nhiệt dung dịch chứa 55,7 g (278,3 mmol) 4-triflometyl-1-indanon, 194 ml (1,391 mol) trietylamin và 1,60 g (2,50 mmol) $\text{RuCl}(\text{p-cymene})[(\text{S,S})\text{-TsDPEN}]$ (CAS No.: 192139-90-5; tên theo hệ thống IUPAC: (S,S)-N-(p-toluensulphonyl)-1,2-diphenyletandiamino(clo)[1-metyl-4-(propan-2-yl)benzen]rutheni(II)) trong 258 ml điclotetan đến 35°C và, ở nhiệt độ này, bổ sung từ từ 52,5 ml (1,391 mol) axit formic vào (thời gian bổ sung khoảng 40 phút). Trong quá trình bổ sung, nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng tăng đến 42°C. Sau khi bổ sung xong, khuấy hỗn hợp ở 38°C trong 2 h nữa. Loại bỏ tất cả các phần tử bay hơi trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay và trong điều kiện HV. Tiếp theo, hòa tan phần còn lại trong một chút điclotetan và tinh chế bằng cách sử dụng 1 kg silica gel (chất rửa giải: trước tiên là 3 lít xyclohexan/etyl axetat 5:1, tiếp theo là 6 lít xyclohexan/etyl axetat 1:1). Cô đặc các phân đoạn thích hợp trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay làm khô sản phẩm trong điều kiện HV. Quy trình này tạo ra 51,2 g (90% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6): δ [ppm]= 1,76 - 1,91 (m, 1H), 2,40 (ddt, 1H), 2,86 (dt, 1H), 3,01 - 3,13 (m, 1H), 5,09 (q, 1H), 5,45 (d, 1H), 7,38 - 7,48 (m, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,62 (d, 1H).

HPLC phân tích bất đối (Phương pháp 25): R_t = 7,49 phút; 99 % lượng dư chất đồng phân đối ảnh.

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat

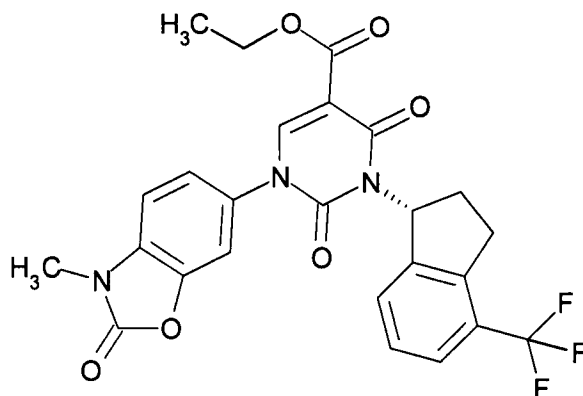


Đầu tiên nạp 40,0 g (243,7 mmol) 6-amino-3-metyl-1,3-benzoxazol-2(3H)-on trong 2,5 l etanol, và bổ sung 63,2 g (243,7 mmol) etyl 3-etoxy-2-[(etoxycarbonyl)carbamoyl]acrylat (để điều chế, xem: Senda, Shigeo; Hirota, Kosaku; Notani, Jiyoji, Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1972), 20(7), 1380-8) vào. Sau vài phút, huyền phù đặc tạo thành. Gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu trong 1,5 h. Sau khi làm nguội một chút (khoảng 60°C), bổ sung 27,3 g (243,7 mmol) potassium *tert*-butoxide vào và khuấy tiếp hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ hồi lưu trong 4,5 h. Để xử lý, làm nguội huyền phù phản ứng một chút (khoảng 60°C), tiếp theo khuấy vào khoảng 10 lít dung dịch axit clohydric 1N lạnh. Chất rắn được lọc hút ra khỏi, được rửa bằng nước và làm khô trong tủ sấy chân không ở 70°C qua đêm. Quy trình này tạo ra 64,0 g (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 0,59$ phút; MS (ESIpos): $m/z = 332$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 3,38 (s, 3H), 4,17 (q, 2H), 7,38 (s, 2H), 7,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 11,69 (s, 1H).

Etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (chất đồng phân đối ảnh R)



Phương pháp A: Trong môi trường khí argon, làm lạnh dung dịch chứa 200 mg (0,60 mmol) ethyl 1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (xem ở trên) và 475 mg (1,81 mmol) triphenylphosphin trong THF/DMF 1:1 (7,6 ml) đến -30°C . Bổ sung nhỏ giọt 238 μl (1,20 mmol) diisopropyl azodicarboxylat vào và tiếp theo bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 146 mg (0,69 mmol) (1S)-4-(trifluoromethyl)indan-1-ol (xem ở trên) trong khoảng 1 ml THF vào. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Để xử lý, làm lạnh hỗn hợp này đến 0°C , bổ sung 5 ml dung dịch axit clohydric 1M vào và làm ấm hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Tiếp theo, chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Rửa pha hữu cơ hai lần bằng dung dịch axit clohydric 1M và một lần bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được đưa đi chiết có kèm theo khuấy với etanol, và chất rắn kết tủa được lọc hút và loại bỏ. Cô đặc phần dịch lọc, hòa tan trong một chút điclorometan và tinh chế bằng cách sắc ký nhanh (điclorometan/metanol 120:1 $\rightarrow$ 20:1). Quy trình này tạo ra 135 mg (43% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết khoảng 95%.

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,13$ phút; $m/z = 516$ ($M+H$) $^{+}$.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,22 (t, 3H), 2,37 - 2,43 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu DMSO), 3,03 - 3,14 (m, 1H), 3,22 - 3,30 (m, 1H, bị che khuất một phần bởi tín hiệu nước), 3,38 (s, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,34 - 6,56 (m, 1H), 7,32 - 7,43 (m, 3H), 7,45 - 7,50 (m, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,55 - 7,64 (m, 1H), 8,35 (s, 1H).

Trong thí nghiệm tương tự, có thể tách phân đoạn với độ tinh khiết 99%. Đối với mẻ này, độ quay cực riêng đo được là:

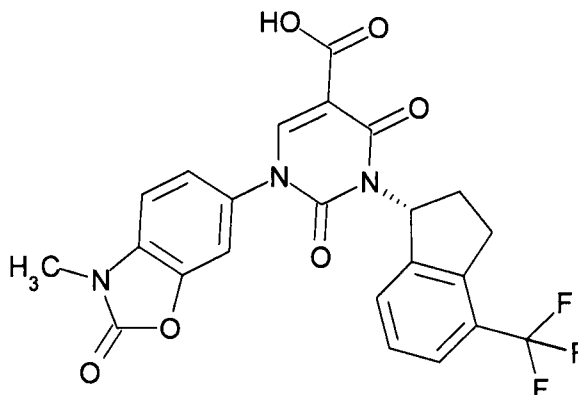
Độ quay cực riêng: $\alpha_D^{20} = +132,9^\circ$, (cloroform, $c = 0,395$ g/100 ml).

Phương pháp B: Trong môi trường khí argon, đầu tiên dung dịch chứa 5,0 g (15,1 mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-di-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat (xem ở trên), 6,73 g (25,7 mmol) triphenylphosphin và 3,66 g (18,1 mmol) (1S)-4-(triflometyl)indan-1-ol (xem ở trên) được nạp trong 240 ml DMF/THF 2:1 (v/v) và làm lạnh đến -15°C . Bổ sung nhỏ giọt từ từ 4,76 ml (24,15 mmol) diisopropyl azodicarboxylat ở tốc độ sao cho nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng không vượt quá -10°C . Sau khi bổ sung, khuấy hỗn hợp ở -10°C trong 1 h nữa, tiếp theo làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và đổ vào 1,3 l nước. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat, mỗi lần 300 ml. Rửa pha hữu cơ gộp lại bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô bằng magie sulfat và loại dung môi trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay. Tinh chế phần còn lại (18 g) bằng hai bước sắc ký: trước tiên sử dụng cột chứa 200 g silica gel với điclorometan/axeton 97,5:2,5 làm pha động. Cô đặc phân đoạn chứa sản phẩm thu được và đưa phần còn lại qua cột chứa 200 g silica gel. Sử dụng 2,5 l xyclohexan/etyl axetat 1:1 làm pha động để rửa giải tiếp các tạp chất, tiếp theo rửa giải sản phẩm mong muốn từ cột bằng điclorometan/metanol 95:5. Quy trình này tạo ra 3,40 g (44% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này với độ tinh khiết 95% (NMR cho thấy khoảng 5% etyl axetat). Thu được 920 mg nữa bằng quy trình tinh chế mới đối với phân đoạn kết hợp. Tổng sản lượng: 4,32 g (56% theo lý thuyết).

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,15$ phút; $m/z = 516$ (M+H)⁺.

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm] = 1,31 (t, 3H), 2,37 - 2,49 (m, 1H), 2,59 (dtd, 1H), 3,14 (dt, 1H), 3,40 (s, 3H), 3,42 - 3,53 (m, 1H), 4,29 (q, 2H), 6,54 - 6,68 (m, 1H), 7,06 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 8,28 (s, 1H).

Axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylic (chất đồng phân đối ảnh R)



Khuấy 3,40 g (6,60 mmol) etyl 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahyđropyrimidin-5-carboxylat (xem ở trên) trong 44 ml axit axetic bằng và 22 ml axit clohyđric đậm đặc ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 h. Sau khi làm nguội một chút (đến khoảng 60°C), cô đặc hoàn toàn hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung 50 ml isopropanol vào phần còn lại vô định hình ở trên và gia nhiệt hỗn hợp đến nhiệt độ hồi lưu trong 15 phút, trong khoảng thời gian này chất rắn được tạo thành. Tiếp theo, làm lạnh huyền phù đến 10°C và sau đó lọc hút chất rắn. Rửa chất rắn hai lần, mỗi lần bằng 15 ml isopropanol, lọc hút và làm khô trong điều kiện độ chân không cao. Quy trình này tạo ra 2,53 g (79% theo lý thuyết) hợp chất nêu ở đề mục này

LC-MS (Phương pháp 1): $R_t = 1,12$ phút; $m/z = 488$ (M+H)⁺.

HPLC phân tích bất đối (Phương pháp 14): $R_t = 13,3$ phút; lượng dư chất đồng phân đối ảnh khoảng 99 %

¹H-NMR (400MHz, CD₂Cl₂): δ [ppm]= 2,40 - 2,52 (m, 1H), 2,59 - 2,72 (m, 1H), 3,12 - 3,25 (m, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,44 - 3,56 (m, 1H), 6,58 - 6,69 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 7,15 - 7,21 (m, 1H), 7,24 (br.s, 1H), 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,53 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 12,39 (br. s, 1H).

Độ quay cực riêng $\alpha_D^{20} = +135,3^\circ$ (metanol, c = 0,43).

Trong thí nghiệm tương tự, độ quay cực riêng của sản phẩm được xác định trong cloroform: $\alpha_D^{20} = +159,5^\circ$ (chloroform, $c = 0,395$).

Phân tích cấu trúc nhờ tia X trong phức hợp với chymaza xác nhận chất đồng phân đối ảnh này có cấu hình R.

Ví dụ 1

Điều chế muối L-lysin của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic

Hòa tan khoảng 300 mg axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (axit tự do) trong 30 ml axetonitril. Bổ sung 30 ml toluen vào làm đồng dung môi, kèm theo xoay hỗn hợp. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa 90 mg L-lysin trong 10 ml nước vào, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp theo, lọc huyền phù và làm khô phần còn lại ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm môi trường. Phân tích phần còn lại bằng nhiễu xạ tia X cho thấy tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 2

Điều chế muối natri của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic

Hòa tan khoảng 300 mg axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (axit tự do) trong 30 ml axetonitril. Bổ sung 30 ml isopropyl axetat vào làm đồng dung môi, kèm theo xoay hỗn hợp. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa 65,2 mg natri bicacbonat trong 10 ml nước vào, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Tiếp theo, lọc huyền phù và làm khô phần còn lại ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm môi trường. Phân tích phần còn lại bằng nhiễu xạ tia X cho thấy tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 3

Điều chế muối kali của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic

Hòa tan khoảng 300 mg axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (axit tự do) trong 30 ml axetonitril. Bổ sung tiếp 30 ml axetonitril, đồng thời xoay hỗn hợp. Tiếp theo, bổ sung dung dịch chứa 85,1 mg kali bicacbonat trong 10 ml nước vào, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Tiếp theo, lọc huyền phù và làm khô phần còn lại ở nhiệt độ trong phòng và độ ẩm môi trường. Phân tích phần còn lại bằng nhiễu xạ kế tia X cho thấy tương ứng với hợp chất nêu ở đề mục này.

Bảng 1: Phân tích nhiễu xạ tia X axit tự do của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-đihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-đioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-đihydro-1H-inđen-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic và muối của nó

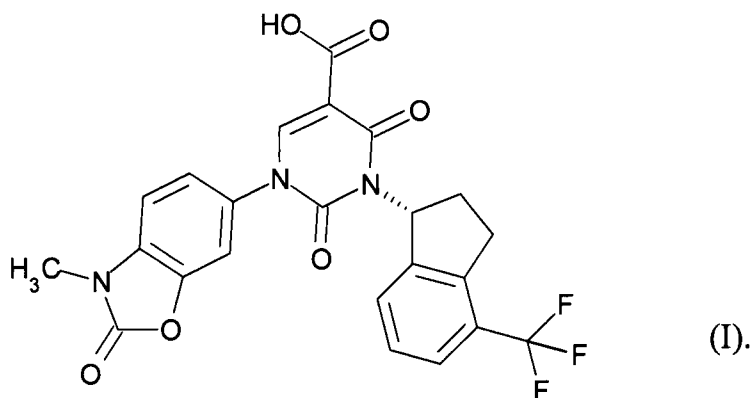
Giá trị cực đại đỉnh [2 theta]		
Muối lysin	Muối natri	Muối kali
6,1	3,6	6,0
9,9	4,3	6,5
10,9	5,3	9,4
12,2	5,9	10,4
14,1	6,0	11,2
14,9	7,2	12,0
16,2	8,0	13,0
16,7	8,6	15,3
16,9	9,0	16,5
18,5	9,6	16,8
18,7	10,6	18,0
19,2	10,9	18,5

Giá trị cực đại đỉnh [2 theta]		
Muối lysin	Muối natri	Muối kali
20,0	11,3	19,2
21,6	11,8	19,8
22,3	12,8	20,5
22,7	13,0	21,1
23,0	13,5	21,7
24,4	14,1	22,7
24,4	14,5	23,7
24,8	15,5	24,2
25,7	16,0	25,2
26,9	17,1	27,3
27,1	17,6	28,2
27,8	17,9	28,8
29,5	18,1	30,0
30,1	18,6	31,2
30,3	18,9	31,5
30,9	19,1	34,0
31,4	19,6	36,1
32,1	20,3	
33,1	20,9	
33,4	21,6	
33,8	22,0	
34,2	22,5	
35,0	23,5	
35,6	23,8	
36,1	24,3	
37,0	24,7	
37,5	25,1	
	25,8	

Giá trị cực đại đỉnh [2 theta]		
Muối lysin	Muối natri	Muối kali
	27,1	
	27,8	
	28,5	
	29,0	
	29,1	
	30,1	
	30,4	
	30,8	
	31,7	

Yêu cầu bảo hộ

1. Muối của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic có công thức (I):



2. Muối theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ, muối này là muối axit amin và muối kim loại kiềm của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

3. Muối theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, muối này là muối lysin của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

4. Muối theo điểm 1, 2 hoặc 3, đặc trưng ở chỗ, muối này là muối L-lysin của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

5. Muối theo điểm 4, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có giá trị cực đại đỉnh của góc 2 theta ở 16,9.

6. Muối theo điểm 4 hoặc 5, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có các giá trị cực đại đỉnh của góc 2 theta ở 16,9, 22,3 và 20,0.

7. Muối theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, muối này là muối natri của axit 1-(3-metyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.

8. Muối theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có giá trị cực đại đỉnh của góc 2θ ở 17,6.
9. Muối theo điểm 7 hoặc 8, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có các giá trị cực đại đỉnh của góc 2θ ở 17,6, 17,9 và 19,1.
10. Muối theo điểm 1 hoặc 2, đặc trưng ở chỗ, muối này là muối kali của axit 1-(3-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1,3-benzoxazol-6-yl)-2,4-dioxo-3-[(1R)-4-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl]-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic.
11. Muối theo điểm 10, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có giá trị cực đại đỉnh của góc 2θ ở 23,7.
12. Muối theo điểm 10 hoặc 11, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ tia X của hợp chất này có các giá trị cực đại đỉnh của góc 2θ ở 23,7, 15,3 và 20,5.
13. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 với lượng nhiều hơn 90 phần trăm trọng lượng dựa trên tổng lượng hợp chất có công thức (I) có mặt trong thuốc.
14. Thuốc chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12 với lượng nhiều hơn 95 phần trăm trọng lượng dựa trên tổng lượng hợp chất có công thức (I) có mặt trong thuốc.
15. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, quy trình này bao gồm bước hòa tan hợp chất có công thức (I) ở dạng axit tự do trong dung môi trơ và khuấy hoặc lắc với dung dịch bazơ tạo muối ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C.

Fig. 1

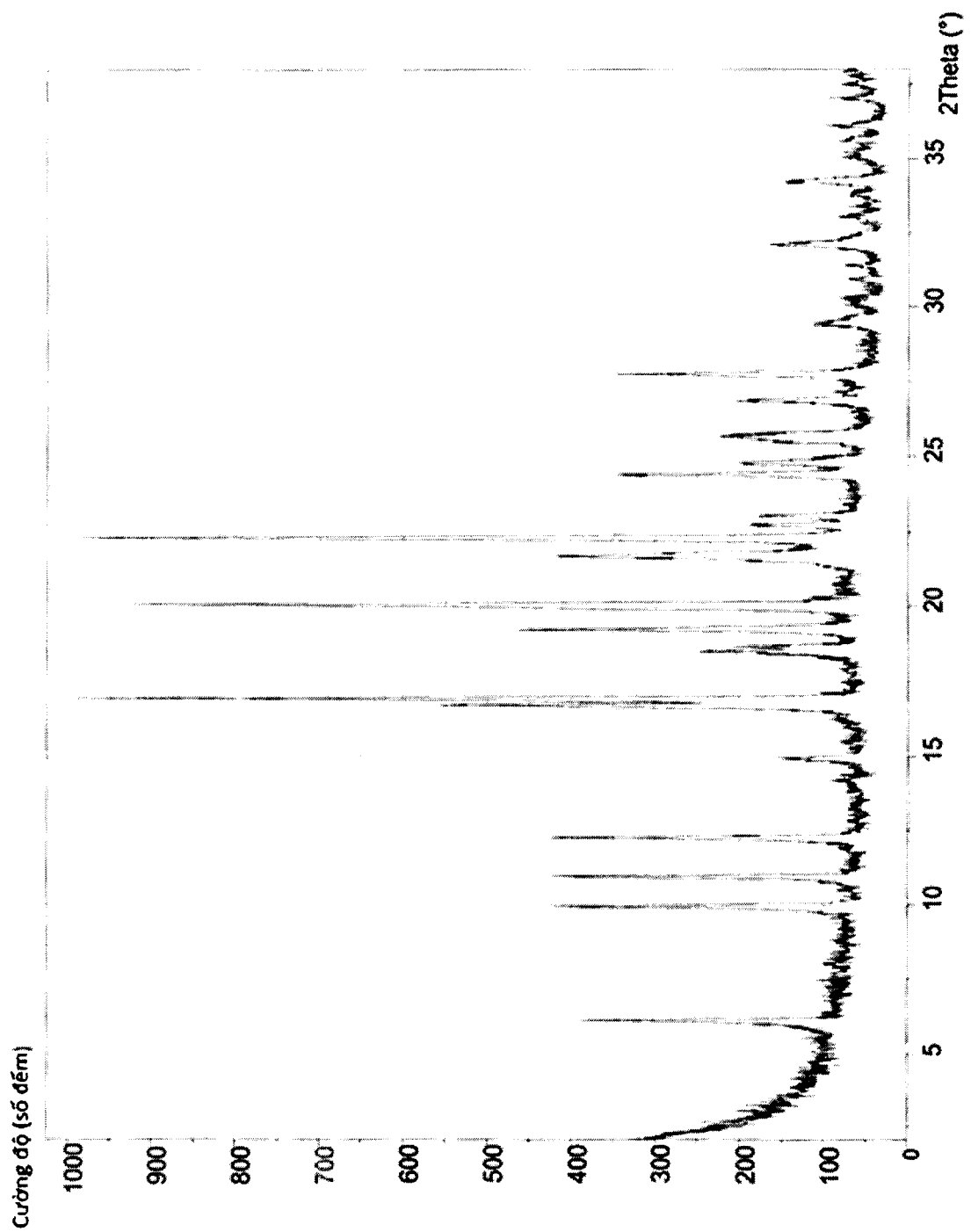


Fig. 2

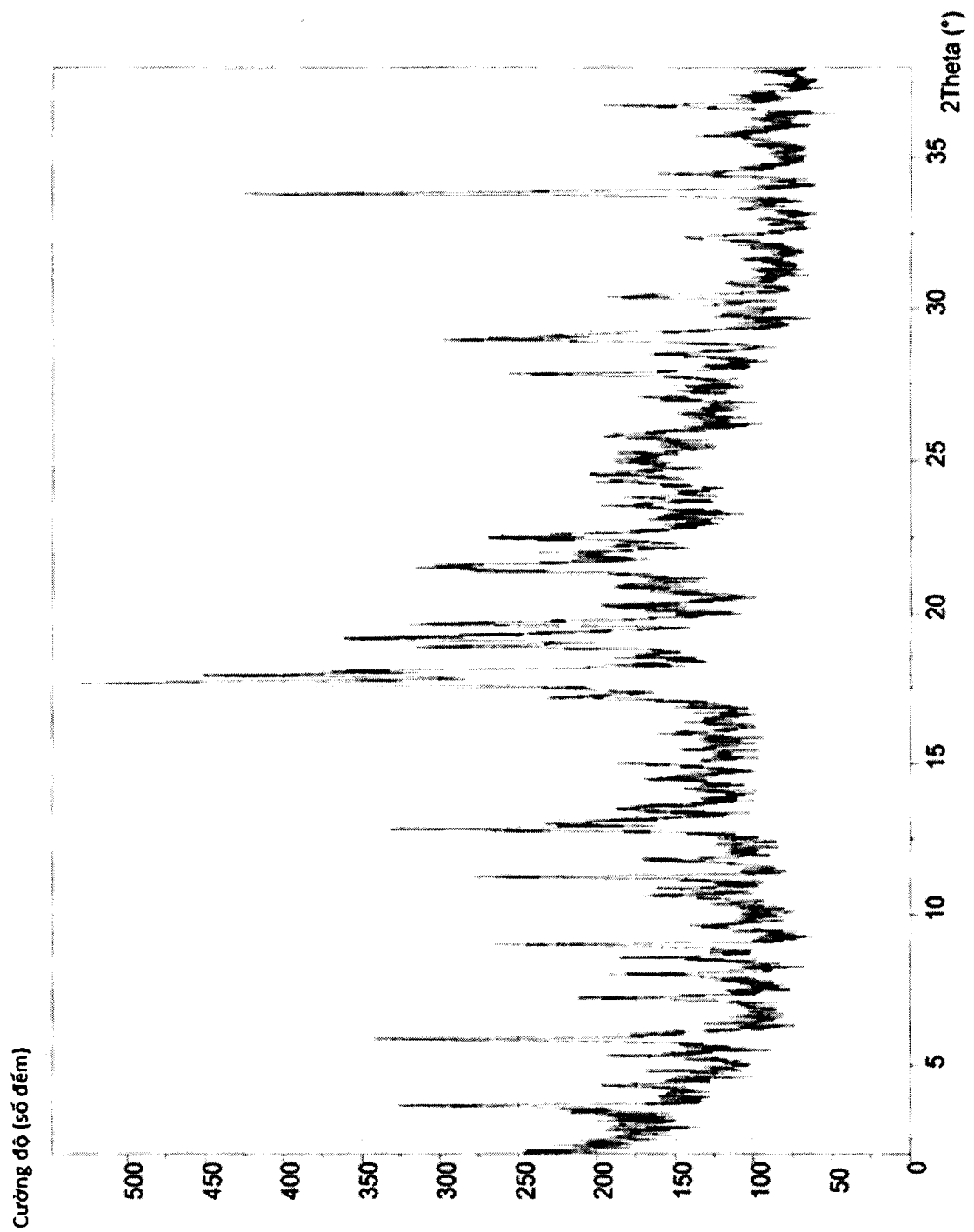


Fig. 3

