



(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)   
**1-0021750**

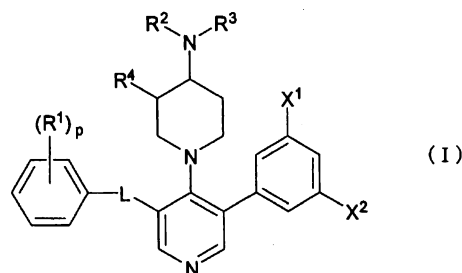
(51)<sup>7</sup> **C07D 401/04, A61K 31/4545, A61P**  
**1/00, 43/00, 5/08**

(13) **B**

- 
- (21) 1-2016-01112 (22) 29.09.2014  
(86) PCT/JP2014/075794 29.09.2014 (87) WO2015/046482A1 02.04.2015  
(30) 2013-205027 30.09.2013 JP  
2013-268902 26.12.2013 JP  
(45) 25.09.2019 378 (43) 27.06.2016 339  
(73) ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)  
1-5, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5418526, Japan  
(72) ISHIDA, Akiharu (JP), MATSUSHITA, Takeshi (JP), SEKIGUCHI, Tetsuya (JP),  
OKABE, Yasuyuki (JP), KOMAGATA, Tatsuya (JP), NISHIO, Takuya (JP)  
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)
- 

(54) **HỢP CHẤT CÓ HOẠT TÍNH CHỦ VẬN THỤ THỂ SOMATOSTATIN, DƯỢC PHẨM VÀ THUỐC CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến chất chủ vận thụ thể somatostatin kiểu phụ 2, là hợp chất có công thức chung (I):



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như được nêu trong phần mô tả; muối, N-oxit hoặc solvat của nó. Hợp chất này là hợp chất phân tử thấp có hoạt tính chủ vận thụ thể somatostatin kiểu phụ 2 mạnh, và do đó có thể được dùng theo cách đơn giản, có độ ổn định cao và có độc tính thấp. Do đó, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin như bệnh to đầu chi và tắc dạ dày - ruột. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và thuốc chứa hợp chất nêu trên.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I) được mô tả dưới đây có hoạt tính chủ vận thụ thể somatostatin, cụ thể, có hoạt tính chủ vận thụ thể somatostatin kiểu phụ 2, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, dược phẩm và thuốc chứa hợp chất này.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

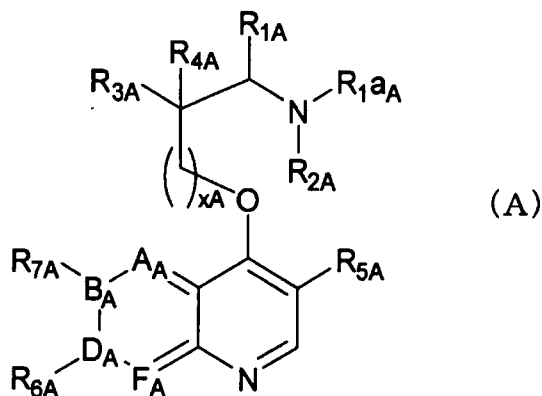
Bệnh to đầu chi là rối loạn hormone dẫn đến từ việc tiết dư hormone tăng trưởng từ tuyến yên gây ra bởi u tuyến yên và các bệnh tương tự. Người bệnh bị mắc bệnh này có sự phình to đầu, xương ở bàn tay và bàn chân và mô mềm. Tỷ lệ mắc bệnh của bệnh to đầu chi là khoảng 60 người bệnh trên một triệu người, tỷ lệ này không được xem là cao. Tuy nhiên, bệnh này ảnh hưởng đến cuộc sống của người bệnh do sự khác thường ở các bộ phận của cơ thể và là bệnh nghiêm trọng có nguy cơ tử vong cao bởi các bệnh tim mạch mà xuất hiện ở một phần ba trong số những người bệnh.

Người bệnh mắc bệnh to đầu chi hiện được điều trị bởi, ngoài liệu pháp cắt bằng phẫu thuật u tuyến tiết hormone tăng trưởng và bằng xạ trị, liệu pháp dùng thuốc để dùng ngoại sinh chất tương tự của somatostatin, một hormone mà kìm hãm sự tiết hormone tăng trưởng. Các chất tương tự somatostatin bao gồm octreotit axetat (Sandostatin®) là sản phẩm của Novartis Pharmaceuticals và lanreotit axetat (Somatuline®) là sản phẩm của Ipsen Pharma S.P.S., mà tác dụng của nó đã được ghi nhận và được đảm bảo. Trong khi đó các thuốc này là thuốc loại peptit và do đó đòi hỏi việc dùng bằng cách tiêm, và đã có báo cáo rằng, việc tiêm trong cơ chế phẩm giải phóng duy trì của nó một lần trong vài tuần kèm theo đau đáng kể. Để giải quyết vấn đề này, người ta cho rằng lựa chọn tốt nhất là thu được hợp chất phân tử thấp không peptit, dùng được theo đường miệng mà không phải thuốc peptit khi dùng cần phải tiêm.

Trong khi, đã phát hiện ra rằng, có 5 kiểu phụ thụ thể somatostatin, từ SSTR1 đến SSTR5, và đã có báo cáo rằng, octreotit axetat và lanreotit axetat liên kết với thụ thể somatostatin kiểu phụ 2 (SSTR2) với ái lực cao. Cũng đã có báo cáo rằng, các thuốc liên kết vào thụ thể somatostatin kiểu phụ 3 (SSTR3) và thụ thể somatostatin kiểu phụ 5 (SSTR5) với ái lực vừa phải và không liên kết với thụ thể somatostatin kiểu phụ 1 (SSTR1) hoặc thụ thể somatostatin kiểu phụ 4 (SSTR4).

Do sự khác nhau về ái lực của octreotit axetat và lanreotit axetat về phía các kiểu phụ của thụ thể này đã được phát hiện một cách khoa học, một vài chất chủ vận thụ thể somatostatin, phân tử thấp, không peptit đã được tổng hợp.

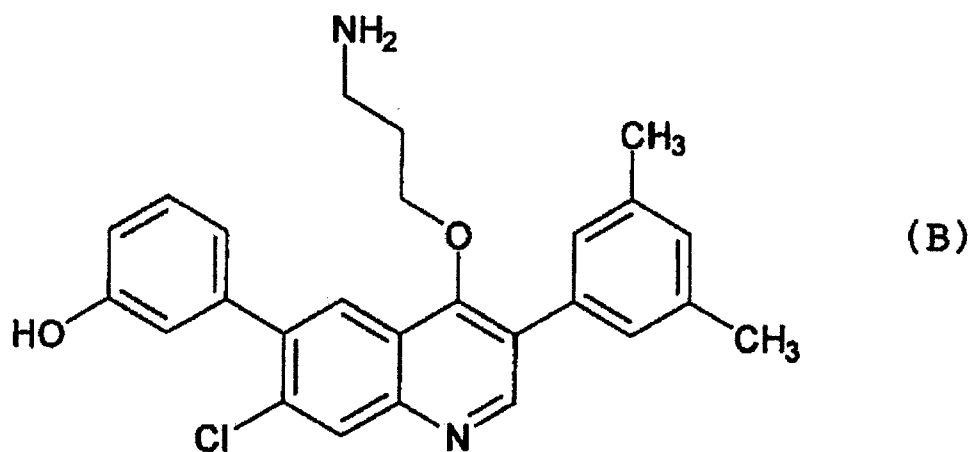
Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 mô tả rằng hợp chất có công thức chung (A):



trong đó  $B_A$  và  $D_A$  độc lập là cacbon hoặc nitơ;  $A_A$  và  $F_A$  độc lập là CH hoặc nitơ, với điều kiện là chỉ hai hoặc ít hơn trong số  $A_A$ ,  $B_A$ ,  $D_A$  và  $F_A$  đồng thời là nitơ;  $R_{1A}$  và  $R_{1aA}$  độc lập là hydro, C1-12 alkyl hoặc nhóm tương tự;  $R_{2A}$  là hydro, C1-12 alkyl hoặc nhóm tương tự;  $R_{3A}$  và  $R_{4A}$  độc lập là hydro, halogen, C1-12 alkyl hoặc nhóm tương tự;  $R_{5A}$  là  $(CH_2)_{m_A}$  C6-10 aryl hoặc  $(CH_2)_{m_A}$  C5-10 heteroxyclyl;  $R_{6A}$  là hydro, halogen, CN hoặc nhóm tương tự;  $R_{7A}$  là hydro, halogen, C1-6 alkyl hoặc nhóm tương tự;  $m_A$  là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và  $x_A$  là số nguyên nằm trong khoảng từ 1 đến 3;

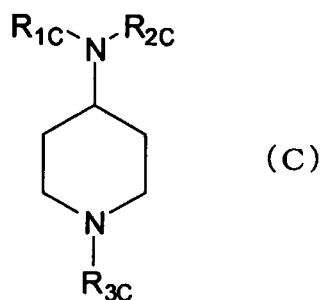
và muối được dụng, este, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc hỗn hợp của nó (các định nghĩa của các nhóm tương ứng đã được đưa ra) là chất chủ vận đặc hiệu SSTR2 và là hữu dụng để điều trị bệnh đái tháo đường và các tổn thương liên quan (bệnh vồng mạc, bệnh thần kinh, bệnh thận, v.v.).

Tài liệu phi sáng chế 1 bộc lộ hợp chất có công thức sau (B):



có hoạt tính chủ vận SSTR2 và kìm hãm tiết hocmon tăng trưởng bằng cách dùng qua đường nội hấp và kìm hãm tổn thương mạch máu mắt bằng cách dùng khu trú.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 2 bộc lộ hợp chất có công thức chung (C):

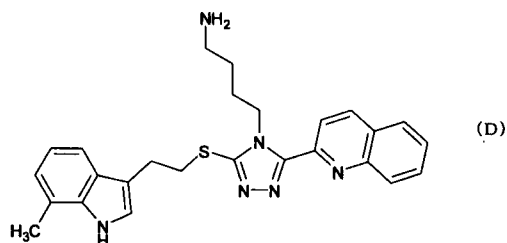


trong đó  $R_{1C}$  là nhóm (C1-C16)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl hoặc nhóm tương tự;  $R_{2C}$  là nhóm được thể hiện bởi  $-C(Y_C)NHX_{1C}$ ,  $-C(O)X_{2C}$  hoặc  $-SO_2X_{3C}$ ;  $Y_C$  là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;  $R_{3C}$  là nguyên tử hydro, nhóm alkyl mà có thể được thế, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl, nhóm aralkyl mà có thể được thế, nhóm heteroarylalkyl có thể được thế hoặc nhóm tương tự;  $X_{1C}$  là nhóm (C1-C15)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm alkenyl, nhóm alkynyl hoặc tương tự;  $X_{2C}$  là nhóm (C1-C10)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm alkenyl mà có thể được thế bằng nhóm phenyl hoặc nhóm tương tự;  $X_{3C}$  là nhóm (C1-C10)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm alkenyl mà có thể được thế bằng nhóm phenyl hoặc nhóm tương tự;

hoặc muối cộng của nó với axit vô cơ hoặc hữu cơ được dụng (các định nghĩa tương ứng đã được đưa ra) thể hiện ái lực được ưu tiên về phía thụ thể somatostatin và là đặc

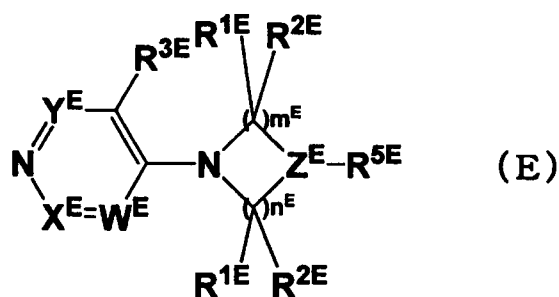
biệt hữu dụng để điều trị các tình trạng bệnh và các bệnh trong đó có liên quan đến thụ thể somatostatin.

Tài liệu phi sáng chế 2 bộc lộ hợp chất 3-thio-1,2,4-triazol là hợp chất có công thức (D) sau:



là chất chủ vận SSTR2 và SSTR5.

Hơn nữa, tài liệu sáng chế 3 bộc lộ rằng, hợp chất có khung pyridin-piperidin có công thức (E) sau:



trong đó W<sup>E</sup>, X<sup>E</sup> và Y<sup>E</sup> lần lượt và độc lập là CH, C(R<sup>4E</sup>) hoặc N; Z<sup>E</sup> là C(R<sup>6E</sup>) hoặc N; R<sup>1E</sup> và R<sup>2E</sup> lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-6 alkyl; R<sup>3E</sup> và R<sup>4E</sup> lần lượt và độc lập là halogen hoặc nhóm được chọn từ C1-6 alkyl, C1-6 alkoxy, vòng cacbon và dị vòng, bất kỳ trong số đó có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R<sup>aE</sup>; khi Z<sup>E</sup> là C(R<sup>6E</sup>), R<sup>5E</sup> là nguyên tử hydro, CN, -N(R<sup>6E</sup>)R<sup>7E</sup>, -C(O)N(R<sup>7E</sup>)R<sup>8E</sup> hoặc nhóm tương tự; R<sup>6E</sup> là nguyên tử hydro, C1-6 alkyl hoặc nhóm tương tự; R<sup>7E</sup> và R<sup>8E</sup> lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm được chọn từ C1-6 alkyl mà có thể chứa 1 đến 3 nguyên tử khác loại, vòng cacbon và dị vòng, bất kỳ trong số đó có thể được thế bằng từ 1 đến 5 nhóm R<sup>aE</sup>; từng R<sup>aE</sup> độc lập là halogen, triflometyl, oxo, -N(R<sup>bE</sup>)R<sup>cE</sup>, R<sup>dE</sup> hoặc nhóm tương tự; R<sup>bE</sup> và R<sup>cE</sup> lần lượt và độc lập là hydro hoặc R<sup>dE</sup>; R<sup>dE</sup> được chọn từ hydrocacbon, vòng cacbon, vòng cacbon-C1-6 alkyl hoặc dị vòng, bất kỳ trong số đó có

thể được thể bằng từ 1 đến 5 phần tử thể được chọn từ halogen, xyano, hydroxy và tương tự;  $m^E$  và  $n^E$  lần lượt và độc lập là 1 đến 3; là hợp chất ức chế sự truyền tín hiệu Wnt.

Tuy nhiên, không có tài liệu nào trong số các tài liệu tình trạng kỹ thuật bộc lộ hợp chất được mô tả trong sáng chế này, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó, hoặc sử dụng chúng làm dược phẩm, mà có thể không được suy ra từ việc kết hợp bất kỳ của các tài liệu tình trạng kỹ thuật đã biết nêu trên.

Các tài liệu tình trạng kỹ thuật

Tài liệu Patent

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn Quốc tế số WO 2008/051272

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn yêu cầu cấp Patent Pháp số 2802206

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn Quốc tế số WO 2010/041054

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Tạp chí Journal of Medicinal Chemistry, 2011, Vol.54, p.2351-2358

Tài liệu phi sáng chế 2: Tạp chí Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2005, Vol.15, p.3555-3559

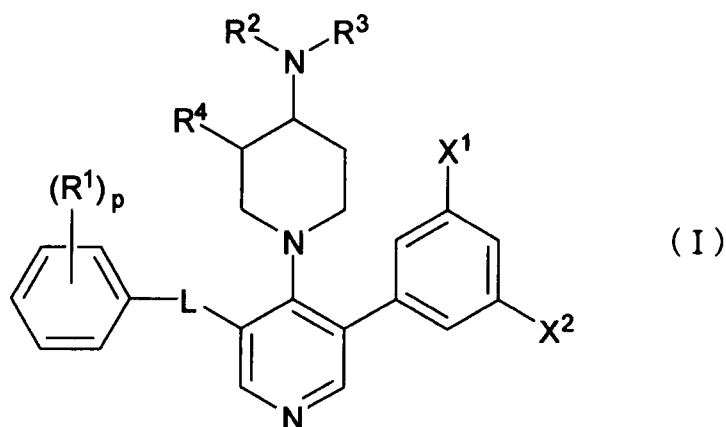
### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất phân tử thấp mà không phải là dược chất dạng peptit khi dùng cần phải tiêm, hợp chất này là chất chủ vận thụ thể somatostatin thông thường và mà có hoạt tính đối kháng thụ thể somatostatin, cụ thể là hoạt tính chủ vận SSTR2, có thể được dùng theo cách đơn giản, có độ ổn định cao và có độc tính thấp.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu để đạt được mục đích nêu trên đây, và kết quả là, đã phát hiện ra rằng hợp chất có công thức chung (I) được mô tả dưới đây, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó có thể giúp đạt được mục đích nêu trên đây. Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu hơn nữa và đã hoàn thiện sáng chế.

Do đó các phương án cụ thể được bộc lộ ở đây bao gồm, ví dụ, các phương án sau:

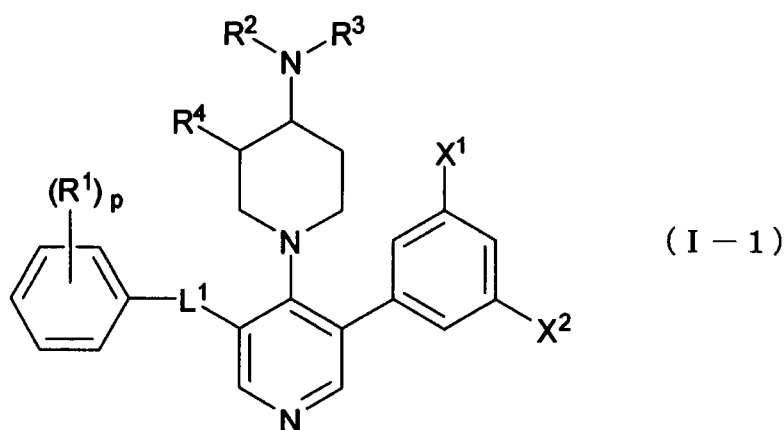
[A01] Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó  $R^1$  là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm xyano, (3) C1-4 alkyl, (4) C1-4 alkoxy hoặc (5) C3-8 xycloalkyl, trong đó C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy và C3-8 xycloalkyl có thể lần lượt và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen và/hoặc nhóm xyano;  $p$  là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2; khi  $p$  là 2, nhiều  $R^1$  có thể là giống hoặc khác nhau;  $R^2$  và  $R^3$  lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl;  $R^4$  là nguyên tử hydro; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng với nguyên tử mà chúng gắn liên kết vào có thể tạo thành dị vòng no có 5 đến 8 cạnh chứa nitơ;  $L$  là (1) liên kết, (2)  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  hoặc (3)  $-C(=O)-NR^D\rightarrow$  (trong đó trong mỗi nhóm, mũi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin);  $R^A$ ,  $R^B$  và  $R^D$  lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl;  $X^1$  và  $X^2$  lần lượt và độc lập là nguyên tử halogen;

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[A02] hợp chất, có công thức chung (I-1):



trong đó  $L^1$  là (1)  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  hoặc (2)  $-C(=O)-NR^D\rightarrow$  (trong đó trong mỗi nhóm, mũi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin); và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được mô tả trong mục [A01],

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[A03] hợp chất theo mục [A02] nêu trên, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridiny]-3-clobenzamit;
- (2) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]vinyl}benzonitril;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridiny}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin;
- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidiny]-3-pyridiny]vinyl}benzonitril;
- (7) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridiny}-N-etyl-4-piperidinamin;
- (8) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-1-propen-2-yl}benzonitril;

(9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamino)-1-piperidiny]-3-pyridiny]-1-propen-2-yl]benzonitril; và

(10) N-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-5-flo-2-metoxybenzamid,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[A04] hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(1) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-3-piperidinol;

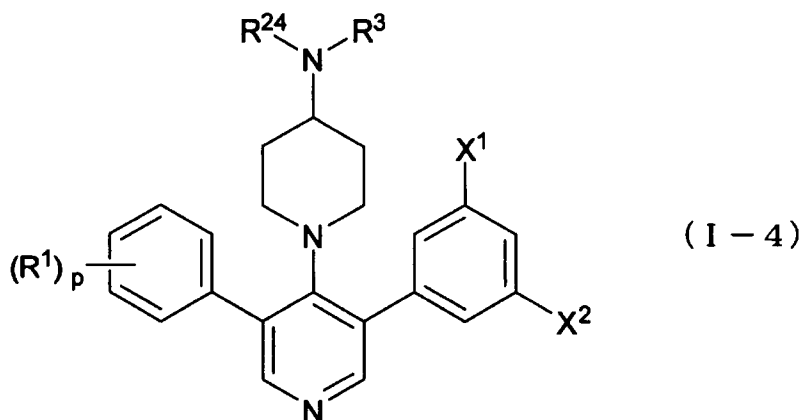
(2) rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-3-metoxi-4-piperidinamin; và

(3) rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-3-metoxi-4-piperidinamin,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[A05] hợp chất là 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[(4aS,8aS)-octahydro-6H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-6-yl]-3-pyridiny}phenyl)xyclopropanacbonitril, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[A06] hợp chất có công thức chung (I-4):



trong đó  $R^{24}$  là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được mô tả trong mục [A01],

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

hợp chất theo [A06], trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (3) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (4) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}xyclopropanacarbonitril;
- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (6) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacarbonitril;
- (7) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril;
- (8) 2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)-2-metylpropannitril;
- (9) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin; và
- (10) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[B01] hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridinyl]-3-clobenzamit;
- (2) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]vinyl}benzonitril;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin;

- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(ethylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl} vinyl]benzonitril;
- (7) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-N-ethyl-4-piperidinamin;
- (8) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril;
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(ethylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril;
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-5-flo-2-metoxybenzamid;
- (11) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol;
- (12) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[(4aS,8aS)-octahydro-6H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-6-yl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (13) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (14) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (15) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (16) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}xyclopropanacbonitril;
- (17) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (18) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(ethylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (19) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril;
- (20) 2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(ethylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)-2-metylpropannitril;

(21) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;

(22) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;

(23) rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin; và

(24) rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[B02] hợp chất theo mục [B01], trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

(1) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridinyl]-3-clobenzamit;

(2) 3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]vinyl}benzonitril;

(3) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;

(4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril;

(5) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-5-flo-2-metoxibenzamit;

(6) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol;

(7) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[(4aS,8aS)-octahydro-6H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-6-yl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;

(8) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}xyclopropanacbonitril; và

(9) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[B03] hợp chất theo mục [B01], trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (2) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin;
- (3) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}vinyl]benzonitril;
- (4) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (5) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (6) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (7) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (8) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;
- (9) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;
- (10) rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin; và
- (11) rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[B04] hợp chất theo mục [B01], trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;

(2) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-1-propen-2-yl}benzonitril;

(3) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin; và

(4) 2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidiny]-3-pyridiny}phenyl)-2-metylpropannitril,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[C01] dược phẩm chứa hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó và chất mang dược dụng;

[C02] dược phẩm theo mục [C01], trong đó dược phẩm này để phòng hoặc điều trị bệnh đối với bệnh liên quan đến somatostatin;

[C03] dược phẩm theo mục [C02], trong đó bệnh liên quan đến somatostatin là bệnh to đầu chi hoặc triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột;

[D01] thuốc chứa hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm pegvisomant, bromocriptin và cabergolin;

[D02] thuốc chứa hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm procloperazin, levomepromazin, risperidon, metoclopramit, domperidon, diphenhydramin, clopheniramin, dimenhydrinat, prometazin, diprophylin, famotidin, ximetidin, scopolamin, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprit, mosaprit, dexametason, betametason, prednisolon, aprepitant, olanzapin, quetiapin, perospiron, metylnaltrexon và morphin;

[E01] hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin;

[F01] hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó để sản xuất dược phẩm phòng hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin;

[Z01] hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-

2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó;

[Z02] dược phẩm chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó và chất mang dược dụng;

[Z03] dược phẩm theo mục [Z02], trong đó dược phẩm này là để phòng hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin;

[Z04] dược phẩm theo mục [Z03], trong đó bệnh liên quan đến somatostatin là bệnh to đầu chi hoặc triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột;

[Z05] thuốc chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của chúng kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm pegvisomant, bromocriptin và cabergolin;

[Z06] thuốc chứa hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của chúng kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm procloperazin, levomepromazin, risperidon, metoclopramit, domperidon, diphenhydramin, clopheniramin, dimenhydrinat, prometazin, diprophylin, famotidin, ximetidin, scopolamin, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprit, mosaprit, dexametason, betametason, prednisolon, aprepitant, olanzapin, quetiapin, perospiron, metylnaltrexon và morphin;

[Z07] hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm: (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của chúng để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin; và

[Z08] hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm (1) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, (3) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril, (4) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril, (5) (3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol và (6) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin, muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của

chúng để sản xuất được phẩm phòng hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền dược chất của nó (dưới đây được gọi chung là hợp chất theo sáng chế) được bộc lộ ở đây là hợp chất phân tử thấp có hoạt tính chủ vận mạnh đặc hiệu, đặc biệt là đối với, trong số thụ thể somatostatin, thụ thể somatostatin kiểu phụ 2 (SSTR2), và có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua da. Do đó, hợp chất theo sáng chế không đòi hỏi tiêm trong cơ mà là cách được yêu cầu để dùng thuốc peptit hiện nay, thường bao gồm octreotit axetat và lanreotit axetat, và có thể dễ dàng được dùng và có thể làm giảm bớt chứng đau kèm theo khi điều trị bệnh cho người bệnh. Hợp chất theo sáng chế còn được đặc trưng bởi độc tính thấp của nó, và do đó có thể được sử dụng an toàn cho người bệnh với các bệnh liên quan đến somatostatin cần dùng chúng, cụ thể đối với người bệnh với bệnh to đầu chi và tắc dạ dày - ruột.

#### **Mô tả chi tiết sáng chế**

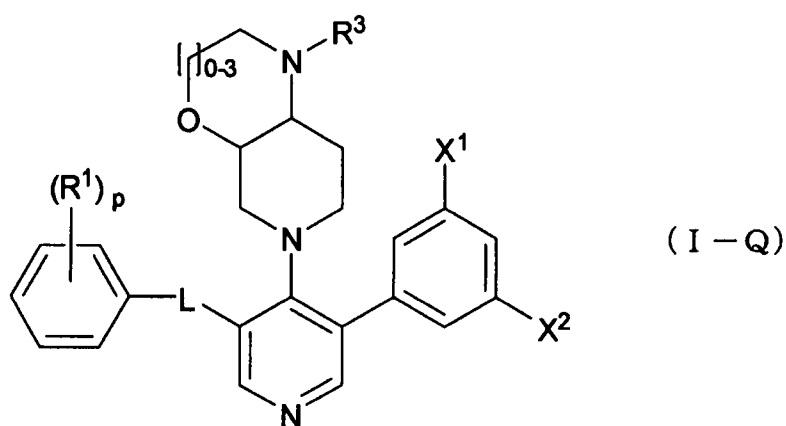
Các ví dụ về “nguyên tử halogen” được sử dụng ở đây bao gồm nguyên tử flo, clo, brom và iot.

“C1-4 alkyl” được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, sec-butyl, tert-butyl và isobutyl.

“C1-4 alkoxy” được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy và isobutoxy.

“C3-8 xycloalkyl” được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Như được sử dụng ở đây, các ví dụ về “dị vòng no có 5 đến 8 cạnh chứa nito” được tạo thành bởi  $R^2$  và  $R^4$  cùng với nguyên tử mà chúng gắn vào bao gồm oxazolidin, morpholin, 1,4-oxazepam, 1,4-oxazocan và tương tự. Khi  $R^2$  và  $R^4$  cùng với nguyên tử mà chúng liên kết vào để tạo thành vòng này, công thức tổng quát (I) có thể, ví dụ, được đại diện bởi công thức chung (I-Q):



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây.

Trong bản mô tả này, trừ khi được nêu cụ thể theo cách khác, ký hiệu:



chỉ ra rằng, liên kết hướng xuống dưới mặt phẳng của tờ giấy (tức là cấu hình  $\alpha$ ), ký hiệu:



chỉ ra rằng, liên kết hướng lên trên mặt phẳng của tờ giấy (tức là có cấu hình  $\beta$ ), và ký hiệu:



chỉ ra rằng, liên kết có cấu hình  $\alpha$ , có cấu hình  $\beta$  hoặc hỗn hợp của các cấu hình này ở tỷ lệ tùy ý, là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Trong bản mô tả này, các vòng, các nhóm và các nguyên tử mà là  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $L$ ,  $X^1$  và  $X^2$  tất cả là được ưu tiên, và các hợp chất có công thức chung (I) bao gồm dạng kết hợp của các vòng, các nhóm và các nguyên tử được ưu tiên là được ưu tiên hơn và các hợp chất được mô tả trong các ví dụ là được ưu tiên đặc biệt. Các vòng được

ưu tiên, các nhóm được ưu tiên và các nguyên tử được ưu tiên đã được mô tả ở đây. Tất cả các ký hiệu được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây.

Trong bản mô tả này,  $R^1$  tốt hơn là, ví dụ, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-4 alkyl được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C1-4 alkoxy mà có thể được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, nhóm C3-8 xycloalkyl được thế bằng nhóm xyano, nhóm C1-4 alkyl được thế bằng nhóm xyano và các nhóm tương tự. Cụ thể, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm triflometyl, nhóm diflometoxy, nhóm metoxy, nhóm 1-xyanoxyclopropyl và nhóm 2-xyanopropan-2-yl và nhóm tương tự là được ưu tiên.

Trong bản mô tả này,  $R^2$  và  $R^3$  tốt hơn là nguyên tử hydro, nhóm methyl, nhóm etyl và nhóm tương tự. Cụ thể, dạng kết hợp của nguyên tử hydro và nguyên tử hydro và dạng kết hợp của nguyên tử hydro và nhóm etyl là được ưu tiên.

Trong bản mô tả này, L tốt hơn là bất kỳ trong số: liên kết,  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  và  $-C(=O)-NR^D\rightarrow$ .  $R^A$ ,  $R^B$  và  $R^D$  tốt hơn là, ví dụ, nguyên tử hydro, nhóm methyl và nhóm tương tự. Cụ thể, L tốt hơn là liên kết,  $-C(CH_3)=CH\rightarrow$ ,  $-CH=CH\rightarrow$  và  $-C(=O)-NH\rightarrow$ .

Trong bản mô tả này,  $X^1$  và  $X^2$  tốt hơn là, ví dụ, clo nguyên tử, flo nguyên tử, iot nguyên tử và nhóm tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về các phương án được ưu tiên của hợp chất có công thức chung (I) bao gồm hợp chất có công thức chung (I-1) và hợp chất có công thức chung (I-4).

#### Các chất đồng phân

Sáng chế bao gồm, trừ khi được nêu cụ thể theo cách khác, tất cả các chất đồng phân. Ví dụ, nhóm alkyl hoặc nhóm alkoxy bao gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh. Hơn nữa, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối với các liên kết đôi, các vòng và các vòng ngưng tụ (dạng E, dạng Z, dạng cis và dạng trans), các chất đồng phân nhờ vào các nguyên tử cacbon không đối xứng (các dạng R và S, các cấu hình  $\alpha$  và  $\beta$ , chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang), các chất quang hoạt có hoạt tính quay quang học (các dạng D, L, d và l), các chất có cực tính mà có thể được phân tách bằng cách sắc ký (các chất có độ phân cực cao và các chất có độ phân

cực thấp), các hợp chất cân bằng, các chất đồng phân hình học, hỗn hợp của nó ở tỷ lệ tùy ý và hỗn hợp raxemic. Sáng chế còn bao gồm các chất hồ biến.

Việc ký hiệu hợp chất được sử dụng ở đây bao gồm “rac” là đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này để chỉ ra rằng hợp chất đó là chất raxemic (tham khảo, ví dụ, Pure and Applied Chemistry, 1996, Vol.68, No.12, p.2193-2222 (cụ thể là trang 2216)).

Muối, N-oxit và solvat

Muối của hợp chất có công thức chung (I) được bộc lộ ở đây bao gồm tất cả các muối được dụng. Muối được dụng tốt hơn là muối hòa tan được trong nước với độ tính thấp. Các ví dụ về các muối thích hợp bao gồm các muối kim loại kiềm (như kali, natri và lithi), các muối kim loại kiềm thổ (như canxi và magie), các muối amoni (như các muối tetrametylamoni và các muối tetrabutylamoni), các muối của amin hữu cơ (như alkylamin [ví dụ: metylamin, dimetylamín, trimetylamín, trietylamín và các chất tương tự], amin dị vòng [ví dụ: pyridin, picolin, piperidin và các chất tương tự], alkanolamin [ví dụ: monoetanolamin, dietanolamin, trietanolamin và các chất tương tự], xyclopentylamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, benzylamin, dibenzylamin, phenetylamín, N,N'-dibenzyletylendiamin, tris(hydroxymetyl)metylamín, N-metyl-D-glucamin, axit amin bazơ có trong tự nhiên [ví dụ: arginin, lysin, ornithin, histidin và các chất tương tự] và các chất tương tự), muối cộng axit (như muối của axit vô cơ [ví dụ: hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulphat, phosphat, nitrat và các chất tương tự], muối của axit hữu cơ [ví dụ: axetat, trifloaxetat, lactat, tartrat, oxalat, fumarat, maleat, benzoat, xitrat, metansulphonat, etansulphonat, benzensulphonat, toluensulphonat, isethionat, glucuronat, gluconat và các chất tương tự], axit amin có tính axit có trong tự nhiên [ví dụ: aspartat, glutamat và các chất tương tự] và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Muối còn bao gồm các muối amoni bậc bốn. Muối amoni bậc bốn là hợp chất có công thức chung (I) trong đó nguyên tử nitơ của nó được tạo thành bazơ bậc bốn với nhóm  $R^0$ . Nhóm  $R^0$  được sử dụng ở đây là, ví dụ, nhóm C1-8 alkyl mà có thể được thế bằng nhóm phenyl.

N-oxit của hợp chất có công thức chung (I) là hợp chất có công thức chung (I) trong đó nguyên tử nitơ của nó được oxy hoá. N-oxit có thể tạo thành các muối như các

muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ, các muối amoni, các muối của amin hữu cơ và các muối cộng axit như được mô tả trên đây.

Hợp chất có công thức chung (I), muối của nó hoặc N-oxit của nó có thể tạo thành solvat với, ví dụ, nước hoặc dung môi rượu (như etanol). Solvat tốt hơn là có độc tính thấp và hòa tan được trong nước.

Hợp chất có công thức chung (I) có thể được chuyển hoá thành muối, N-oxit và solvat theo các phương pháp đã được biết rõ.

#### Tiền dược chất

Tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) là để chỉ hợp chất mà được chuyển hoá in vivo thành hợp chất có công thức chung (I) nhờ phản ứng với các enzym, axit ở dạ dày và các chất tương tự. Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) bao gồm, khi hợp chất có công thức chung (I) có nhóm amino, các hợp chất trong đó nhóm amino được axyl hoá, được alkyl hoá hoặc được phosphoryl hoá (ví dụ, các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm amino của nó được chuyển hoá thành eicosanoyl, alanyl, pentylaminocarbonyl, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl, tetrahydrofuranyl, prolidylmetyl, pivaloyloxymetyl, axetoxymetyl, tert-butyl hoặc nhóm tương tự); khi hợp chất có công thức chung (I) có nhóm hydroxy, các hợp chất trong đó nhóm hydroxy được axyl hoá, được alkyl hoá, được phosphoryl hoá hoặc được chuyển hoá thành borat (ví dụ, các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm hydroxy của nó được chuyển hoá thành axetyl, palmitoyl, propanoyl, pivaloyl, succinyl, fumaryl, alanyl, dimethylaminomethylcarbonyl hoặc nhóm tương tự); khi hợp chất có công thức chung (I) có nhóm carboxy, các hợp chất trong đó nhóm carboxy được este hoá hoặc được amit hoá (ví dụ, các hợp chất có công thức chung (I) trong đó nhóm carboxy của nó được chuyển hoá thành methyl este, ethyl este, isopropyl este, phenyl este, carboxymethyl este, dimethylaminomethyl este, pivaloyloxymethyl este, phthalidyl este, 1-{(etoxycarbonyl)oxy}ethyl este, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)methyl este, 1-{[(cyclohexyloxy)carbonyl]oxy}ethyl este, methylamit hoặc nhóm tương tự và nhóm tương tự. Tiền dược chất của hợp chất có công thức chung (I) có thể là chất mà được chuyển hoá thành hợp chất có công thức chung (I) trong các điều kiện sinh lý như các điều kiện được bộc lộ trong tài liệu: "Iyakuhin no Kaihatsu", vol. 7 "Bunshi Sekkei", trang 163-198, 1990, Hirokawa Shoten Co. Tiền dược chất của hợp

chất có công thức chung (I) có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết rõ. Tiền được chất của hợp chất có công thức chung (I) có thể tương tự tạo thành hợp chất có công thức chung (I), ví dụ, các muối kim loại kiềm, các muối kim loại kiềm thổ, các muối amoni, các muối của amin hữu cơ và các muối cộng axit, hoặc có thể tạo thành solvat với nước hoặc dung môi cồn (như etanol).

#### Hợp chất được đánh dấu

Trong bản mô tả này, hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền được chất của nó bao gồm hợp chất còn được gọi là được đánh dấu trong đó một số hoặc tất cả các nguyên tử cấu tạo nên hợp chất được thế bằng chất đồng vị của nó. Hợp chất được đánh dấu có thể được sản xuất theo các phương pháp đã được biết rõ. Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể được sử dụng để đánh dấu phù hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở,  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{16}\text{N}$ ,  $^{17}\text{O}$ ,  $^{18}\text{O}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{77}\text{Br}$ ,  $^{125}\text{I}$  và các đồng vị tương tự.

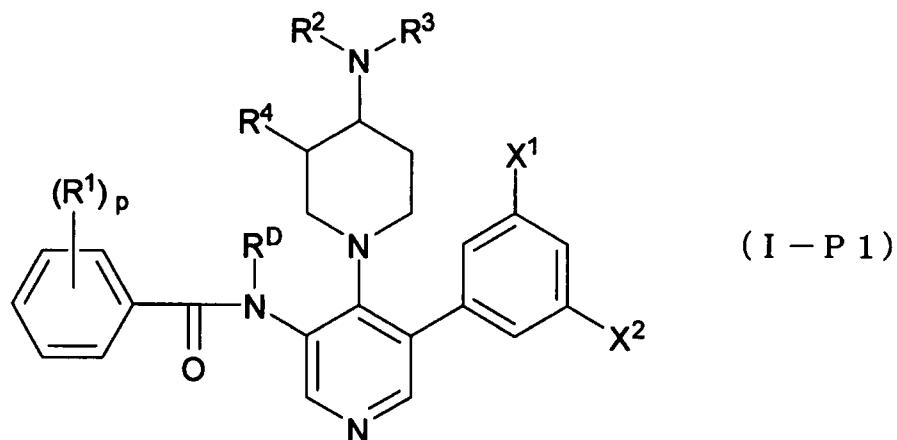
#### Phương pháp sản xuất

Hợp chất có công thức chung (I), muối, N-oxit hoặc solvat của nó, hoặc tiền được chất của nó có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết rõ, ví dụ, các phương pháp được mô tả trong các phần từ [A1] đến [A5] dưới đây, các phương pháp tương đương với các phương pháp này, các phương pháp được mô tả trong các ví dụ, các phương pháp tương đương với các phương pháp được mô tả trong các ví dụ, hoặc các phương pháp được mô tả trong tài liệu: Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999), các phương pháp được mô tả từ phần mô tả trên đây hoặc các phương pháp kết hợp với phần mô tả trên đây, nhưng sáng chế không chỉ giới hạn ở các phương pháp này. Trong các phương pháp sản xuất được mô tả dưới đây, các hợp chất vật liệu thô có thể là các loại hình thành muối. Các ví dụ về các muối bao gồm các loại được đề cập trên đây làm các muối của hợp chất có công thức chung (I).

#### [A1]

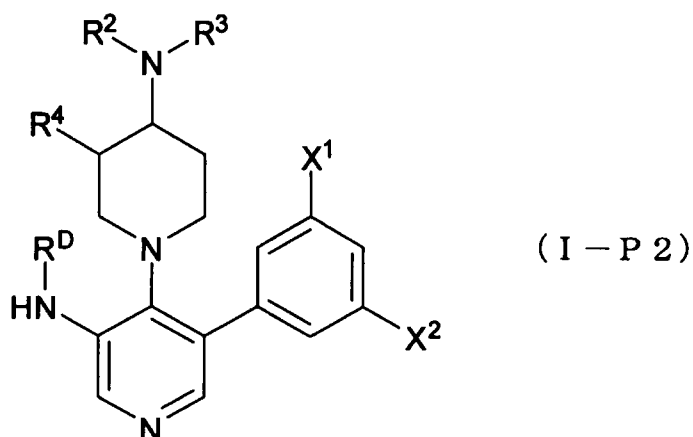
Trong số các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), hợp chất trong đó L là  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^{\text{D}}\rightarrow$  (trong đó,  $\text{R}^{\text{D}}$  là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl và mũi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin), đó là hợp chất có công thức chung (I-P1):

[0065]



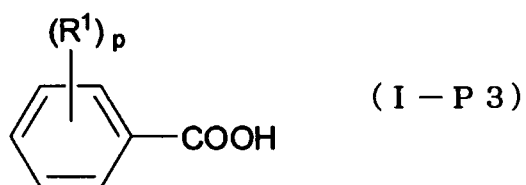
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P2):



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

và hợp chất có công thức chung (I-P3):



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng amit hoá. Tùy theo quá trình amit hoá, nhóm chức có thể tùy ý được bảo vệ và/hoặc được khử bảo vệ.

Phản ứng amit hoá là đã được biết rõ. Các ví dụ về các phản ứng này bao gồm:

- (1) phương pháp sử dụng axit halogenua;
- (2) phương pháp sử dụng hỗn hợp axit anhydrit;
- (3) phương pháp sử dụng chất ngưng tụ; các phương pháp tương tự.

Các phương pháp này được mô tả cụ thể như sau.

(1) phương pháp sử dụng axit halogenua có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, cho axit carboxylic phản ứng với axit halogenua để tạo thành chất (ví dụ: oxalyl clorua, thionyl clorua và chất tương tự) trong dung môi hữu cơ (ví dụ: clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) hoặc không có bất kỳ dung môi nào ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ  $-20^{\circ}\text{C}$  đến nhiệt độ hồi lưu và cho axit halogenua tạo thành vào phản ứng, với sự có mặt của bazơ (ví dụ: pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin và tương tự), amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ: clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến  $40^{\circ}\text{C}$ . Phương pháp có thể được tiến hành theo cách khác bằng cách cho axit halogenua tạo thành vào phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ: dioxan, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) sử dụng dung dịch kiềm trong nước (ví dụ: natri bicacbonat nước hoặc dung dịch natri hydroxit) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến  $40^{\circ}\text{C}$ .

(2) phương pháp sử dụng hỗn hợp anhydrit axit có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, cho axit carboxylic vào phản ứng với axit halogenua (ví dụ: pivaloyl clorua, tosyl clorua, mesyl clorua và các chất tương tự) hoặc dẫn xuất axit (ví dụ: etyl clorofomat, isobutyl clorofomat và các chất tương tự) trong dung môi hữu cơ (ví dụ: clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) hoặc không có bất kỳ dung môi nào, với sự có mặt của bazơ (ví dụ: pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin, diisopropyletylamin và các chất tương tự), ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến  $40^{\circ}\text{C}$  và cho hỗn hợp anhydrit axit tạo thành vào phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ: clorofom, diclometan, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến  $40^{\circ}\text{C}$ .

(3) phương pháp sử dụng chất ngưng tụ có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, cho axit carboxylic vào phản ứng với amin trong dung môi hữu cơ (ví dụ: clorofom, diclometan, dimetylformamit, dietyl ete, tetrahydrofuran hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) hoặc không có bất kỳ dung môi nào, với sự có mặt hoặc không có mặt bazơ (ví dụ: pyridin, trietylamin, dimetylanilin, dimetylaminopyridin và các chất tương tự) sử dụng chất ngưng tụ (ví dụ: 1,3-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-etyl-3-[3-(dimetylamino)propyl]carbodiimit (EDC), 1,1'-cacbonyldiimidazol (CDI), 2-clo-1-metylpyridini iodua, anhydrit vòng của axit 1-propanphosphonic (PPA), (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), (benzotriazol-1-yloxy)triprolidinophosphoni hexaflophosphat (pyBOP) và các chất tương tự) và tùy ý sử dụng 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

Các phản ứng (1), (2) và (3) được tiến hành như mong muốn trong môi trường khí trơ (argon, nitơ và các chất tương tự) và ở điều kiện khan.

Khi hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I-P1) và hợp chất vật liệu thô có công thức chung (I-P2) hoặc công thức tổng quan (I-P3) có nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm amino hoặc nhóm mercapto, nhóm chức có thể được bảo vệ thích hợp trước khi phản ứng amit hoá tiếp theo là loại nhóm bảo vệ để tạo ra hợp chất theo sáng chế, như dễ dàng được dự tính bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy bao gồm nhóm metyl, nhóm trityl, nhóm metoxymetyl (MOM), nhóm 1-etoxyetyl (EE), nhóm metoxyetoxymetyl (MEM), nhóm 2-tetrahydropyranyl (THP), nhóm trimetylsilyl (TMS), nhóm trietylsilyl (TES), nhóm t-butyldimetylsilyl (TBDMS), nhóm t-butyldiphenylsilyl (TBDPS), nhóm axetyl (Ac), nhóm pivaloyl, nhóm benzoyl, nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm alyloxyacbonyl (Alloc), nhóm 2,2,2-tricloetoxycacbonyl (Troc) và các nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxy bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, t-butyl nhóm, alyl nhóm, phenacyl nhóm, nhóm benzyl và các nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amino bao gồm nhóm benzyloxyacbonyl, nhóm t-butoxyacbonyl, nhóm alyloxyacbonyl (Alloc), nhóm 1-metyl-1-(4-biphenyl)etoxycacbonyl (Bpoc), nhóm trifloaxetyl, nhóm 9-florenylmetoxycacbonyl,

nhóm benzyl (Bn), nhóm p-metoxybenzyl, nhóm benzyloxymetyl, nhóm 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl (SEM), nhóm 2-nitrobenzensulphonyl và các nhóm tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm mercapto bao gồm nhóm benzyl, nhóm metoxybenzyl, nhóm metoxymetyl (MOM), nhóm 2-tetrahydropyranyl (THP), nhóm diphenylmetyl, nhóm axetyl (Ac) và các nhóm tương tự.

Các nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm amino hoặc nhóm mercapto không chỉ giới hạn ở các nhóm được mô tả trên đây, chỉ cần là chúng được tách dễ dàng và chọn lọc. Các nhóm bảo vệ, ví dụ, được mô tả trong tài liệu: *Protective Groups in Organic Synthesis* (T. W. Greene, John Wiley & Sons Inc., 1999) có thể được sử dụng.

Các phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxy, nhóm carboxy, nhóm amino hoặc nhóm mercapto là đã được biết rõ và các ví dụ về các phản ứng này bao gồm:

- (1) phản ứng loại nhóm bảo vệ bằng cách thủy phân trong môi trường kiềm;
- (2) phản ứng loại nhóm bảo vệ ở điều kiện axit;
- (3) phản ứng loại nhóm bảo vệ bằng cách hydro phân;
- (4) phản ứng loại nhóm bảo vệ sử dụng chelat kim loại;
- (5) phản ứng loại nhóm bảo vệ sử dụng kim loại;
- (6) phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm silyl;

và các phản ứng tương tự.

Các phương pháp được mô tả cụ thể như sau:

- (1) Phản ứng loại nhóm bảo vệ bằng cách thủy phân trong môi trường kiềm (như phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm trifloaxetyl và các nhóm tương tự) có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ: metanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng), sử dụng hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ: natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit và các chất tương tự), hydroxit của kim loại kiềm thổ (ví dụ: bari hydroxit, canxi hydroxit và các chất tương tự) hoặc muối cacbonat (ví dụ: natri cacbonat, kali cacbonat và các chất tương tự) hoặc dung dịch trong nước của nó hoặc hỗn hợp của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

(2) Phản ứng loại nhóm bảo vệ ở điều kiện axit (như phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm t-butoxycarbonyl, nhóm trityl và các nhóm tương tự) có thể được tiến hành trong, ví dụ, nước hoặc dung môi hữu cơ (ví dụ: diclometan, clorofom, 1,4-dioxan, etyl axetat, anisole hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) và trong axit hữu cơ (ví dụ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulphonic và các axit tương tự), axit vô cơ (ví dụ: axit clohydric, axit sulphuric và các axit tương tự) hoặc hỗn hợp của chúng (ví dụ: hydro bromua/axit axetic và các axit tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C.

(3) Phản ứng loại nhóm bảo vệ bằng cách hydro phân (như phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm benzyl, nhóm benzhydryl, nhóm benzyloxycarbonyl, nhóm alyloxycarbonyl và các nhóm tương tự) có thể được tiến hành, ví dụ, trong dung môi (ví dụ: các dung môi ete (ví dụ: tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxietan, dietyl ete và các dung môi tương tự), các dung môi rượu (ví dụ: metanol, etanol và các rượu tương tự), các dung môi benzen (ví dụ: benzen, toluen và các chất tương tự), dung môi keton (ví dụ: axeton, metyl etyl keton và các chất tương tự), các dung môi nitril (ví dụ: axetonitril và các dung môi tương tự), các dung môi amit (ví dụ: N,N-dimetylformamit và các amit tương tự), nước, etyl axetat, axit axetic hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) với sự có mặt của chất xúc tác (ví dụ: paladi-cacbon, paladi đen, paladi hydroxit, platin oxit, Raney niken và các chất tương tự) ở điều kiện áp suất bình thường hoặc áp suất cao trong môi trường hydro hoặc với sự có mặt của amoni fomat ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 200°C.

(4) Phản ứng loại nhóm bảo vệ sử dụng chelat kim loại (như phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm alyloxycarbonyl) có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, trong dung môi hữu cơ (ví dụ: diclometan, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, etyl axetat, axetonitril, 1,4-dioxan, etanol và các dung môi tương tự), nước hoặc hỗn hợp dung môi của nó, với sự có mặt của chất phản ứng bẫy (ví dụ: tributyltin hydrua, trietylsilan, dimedon, morpholin, dietylamin, pirolidin và các chất tương tự), axit hữu cơ (ví dụ: axit axetic, formic axit, axit 2-ethylhexanoic và các chất tương tự) và/hoặc muối của axit hữu cơ (ví dụ: natri 2-ethylhexanoat, kali 2-ethylhexanoat và các chất tương tự), với sự có mặt hoặc không có mặt chất phản ứng trên cơ sở phosphin (ví dụ: triphenylphosphin và tương tự), sử dụng chelat kim loại (ví dụ: tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua, paladi(II) axetat,

tris(triphenylphosphin)rodi(I) clorua và tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

(5) Phản ứng loại nhóm bảo vệ sử dụng kim loại có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, trong dung môi có tính axit (ví dụ: axit axetic, chất đệm có độ pH nằm trong khoảng từ 4,2 đến 7,2 hoặc hỗn hợp dung dịch nêu trên đây với dung môi hữu cơ như tetrahydrofuran) và với sự có mặt của kẽm bột, tùy ý áp dụng sóng siêu âm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

(6) Phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm silyl có thể được tiến hành bằng cách, ví dụ, trong dung môi hữu cơ trộn lẫn được với nước (ví dụ: tetrahydrofuran, axetonitril hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng), sử dụng tetrabutylamoni florua ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C.

Hợp chất mong muốn theo sáng chế có thể dễ dàng được sản xuất bằng cách dùng phản ứng thích hợp bất kỳ trong số các phản ứng loại nhóm bảo vệ theo mục đích, như dễ dàng được dự tính bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

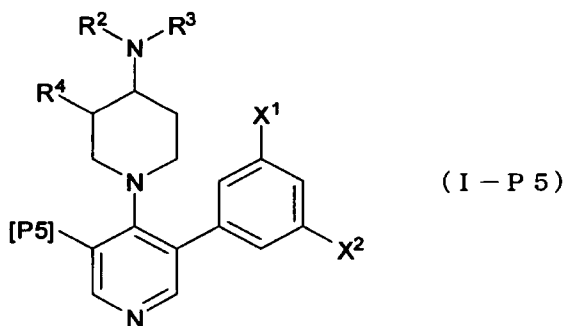
Nếu cần thiết, phản ứng còn có thể được tiếp theo bằng quy trình chuyển hoá sản phẩm thành muối mong muốn theo các phương pháp đã được biết rõ.

[A2]

Trong số các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), hợp chất trong đó L là liên kết, đó là hợp chất có công thức chung (I-P4):

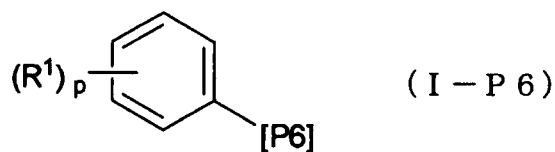
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P5):



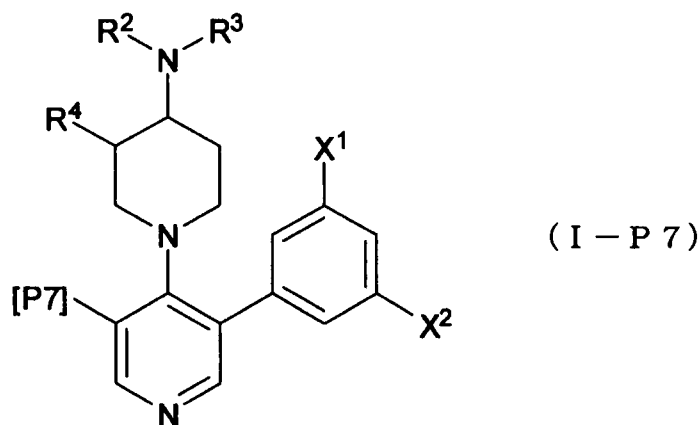
trong đó [P5] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P6):



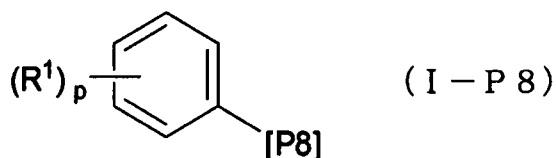
trong đó [P6] là nhóm axit boronic (-B(OH)<sub>2</sub>) hoặc nhóm este boronic (-B(OR<sub>i</sub>)(OR<sub>ii</sub>)) (trong đó, R<sub>i</sub> và R<sub>ii</sub> lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

hoặc bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P7):



trong đó [P7] là nhóm axit boronic (-B(OH)<sub>2</sub>) hoặc nhóm este boronic (-B(OR<sub>i</sub>)(OR<sub>ii</sub>)) (trong đó, R<sub>i</sub> và R<sub>ii</sub> lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P8):



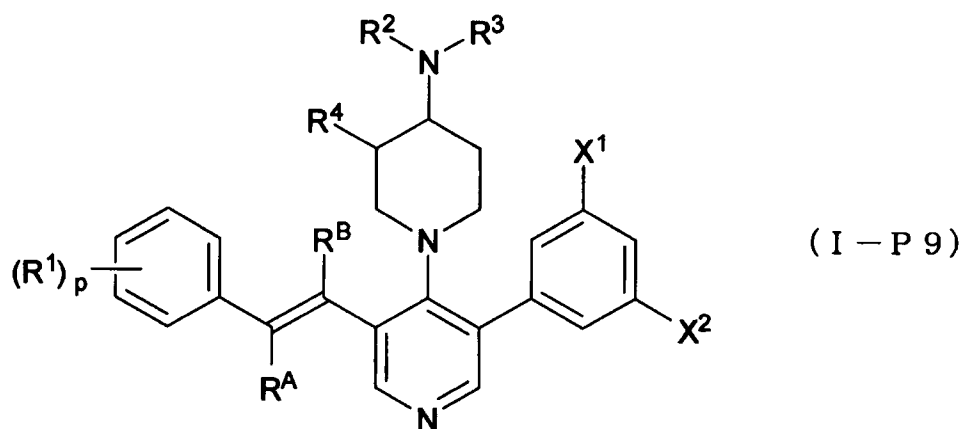
trong đó [P8] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây. Tùy theo phản ứng, nhóm chức có thể tùy ý được bảo vệ và/hoặc được khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

Phản ứng trên đây là đã được biết rõ. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ (ví dụ: benzen, toluen, dimetylformamit, dioxan, tetrahydrofuran, metanol, axetonitril, dimetoxyetan, axeton hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng), với sự có mặt của bazơ (ví dụ: natri etylat, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, natri cacbonat, natri hydro cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, tali cacbonat, trikali phosphat, xesi florua, bari hydroxit, tetrabutylamoni florua và tương tự) hoặc dung dịch trong nước của nó hoặc hỗn hợp của nó và chất xúc tác (ví dụ: bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) ((A-taPhos)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>), bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), paladi axetat (Pd(OAc)<sub>2</sub>), paladi đen, 1,1'-bis(diphenylphosphinoferoxen)diclopaladi (PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>), dialylpaladi diclorua (PdCl<sub>2</sub>(allyl)<sub>2</sub>), phenylbis(triphenylphosphin)paladi iodua (PhPdI(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) và tương tự) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C.

Phản ứng bảo vệ và/hoặc phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm chức có thể được tiến hành theo các phương pháp được mô tả trên đây.

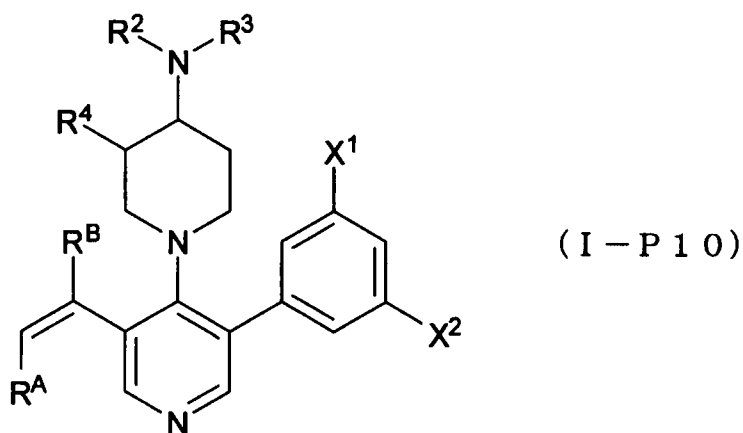
[A3]

Trong số các hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I), hợp chất trong đó L là  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  (trong đó, R<sup>A</sup> và R<sup>B</sup> lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl và mũi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin), đó là hợp chất có công thức chung (I-P9):



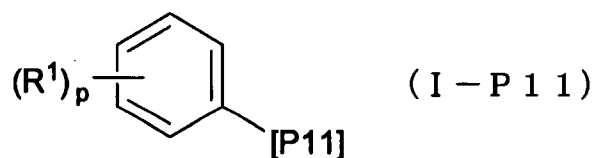
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P10):



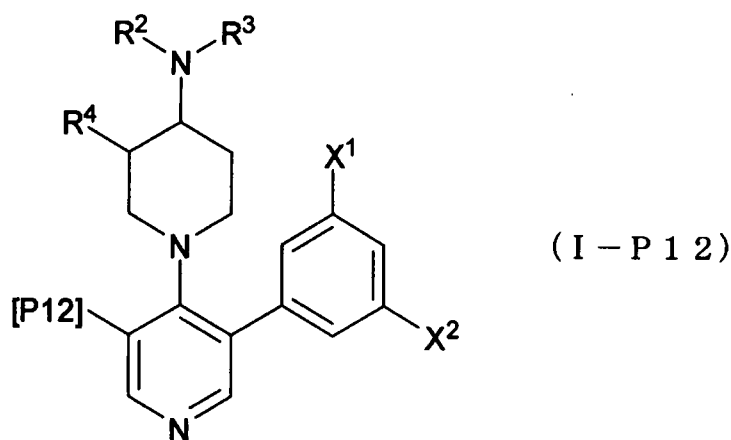
trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P11):



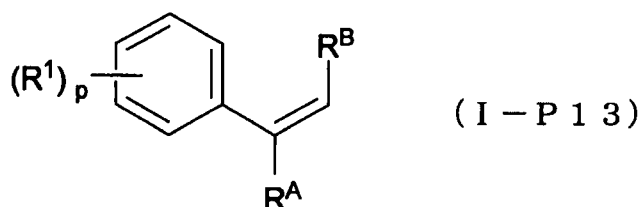
trong đó [P11] là nguyên tử halogen và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

hoặc bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P12):



trong đó [P12] là nguyên tử halogen và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P13):



trong đó tất cả các ký hiệu có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây. Tùy theo phản ứng, nhóm chức có thể tùy ý được bảo vệ và/hoặc được khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

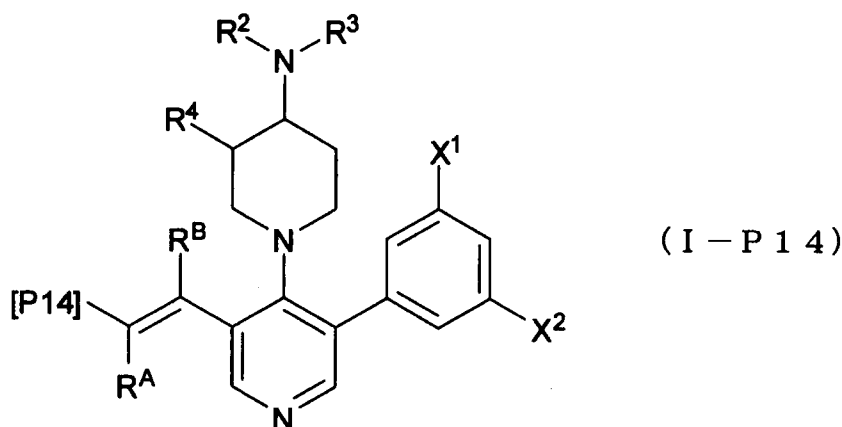
Phản ứng trên đây là đã được biết rõ. Ví dụ, phản ứng có thể được tiến hành trong dung môi hữu cơ (ví dụ: dioxan, toluen, dimethylaxetamid, dimethylformamid, dimethyl sulphoxit, nitrometan, metanol, etanol, axetonitril hoặc hỗn hợp các dung môi trong số chúng) hoặc hỗn hợp dung môi của dung môi hữu cơ với nước, với sự có mặt của bazơ (ví dụ: dicyclohexylmetylamin, trikali phosphat, kali cacbonat, natri cacbonat, bạc cacbonat, canxi cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, trietylamin, tributylamin, natri axetat, xesi cacbonat, kali tert-butoxit, natri tert-butoxit, lithi hydroxit và các chất tương tự) hoặc dung dịch trong nước của nó hoặc hỗn hợp của nó và chất xúc tác (ví dụ: tetrakis(triphenylphosphin)paladi ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ), bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) ( $\text{Pd}(\text{tBu}_3\text{P})_2$ ), paladi, paladi axetat ( $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ( $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ), diclo(1,2-bis(diphenylphosphino)etan)paladi(II) ( $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$ ), paladi clorua ( $\text{PdCl}_2$ ), dialylpaladi diclorua ( $\text{PdCl}_2(\text{allyl})_2$ ), đồng axetat ( $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ), tributylphosphin ( $\text{PBu}_3$ ),

triphenylphosphin ( $\text{PPh}_3$ ), tri-o-tolylphosphin ( $\text{P(o-tolyl)}_3$ ) hoặc hỗn hợp chất xúc tác của nó ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến  $160^\circ\text{C}$ .

Phản ứng bảo vệ và/hoặc phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm chức có thể được tiến hành theo các phương pháp được mô tả trên đây.

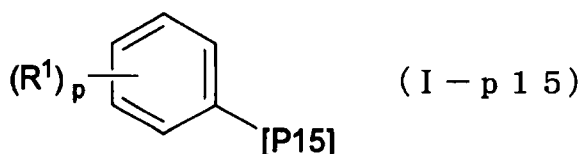
[A4]

Hợp chất có công thức chung (I-P9) có thể được sản xuất theo cách khác bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P14):



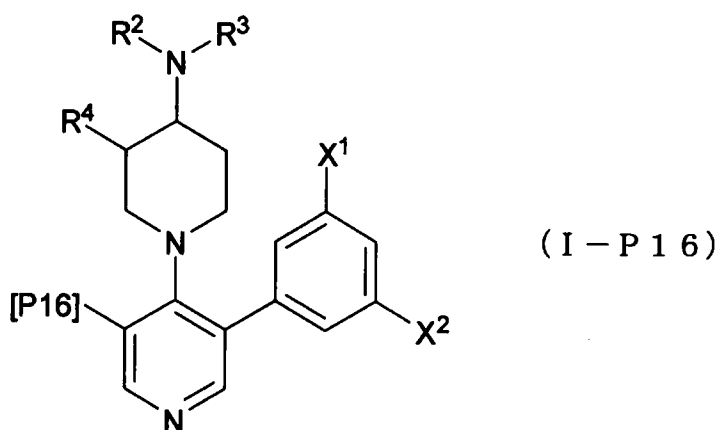
trong đó [P14] là nhóm axit boronic ( $-\text{B}(\text{OH})_2$ ) hoặc nhóm este boronic ( $-\text{B}(\text{ORi})(\text{ORii})$ ) (trong đó, Ri và Rii lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-p15):



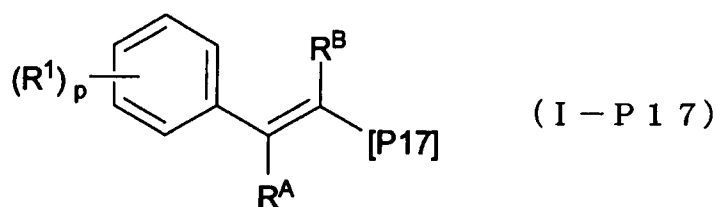
trong đó [P15] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

hoặc bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P16):



trong đó [P16] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P17):



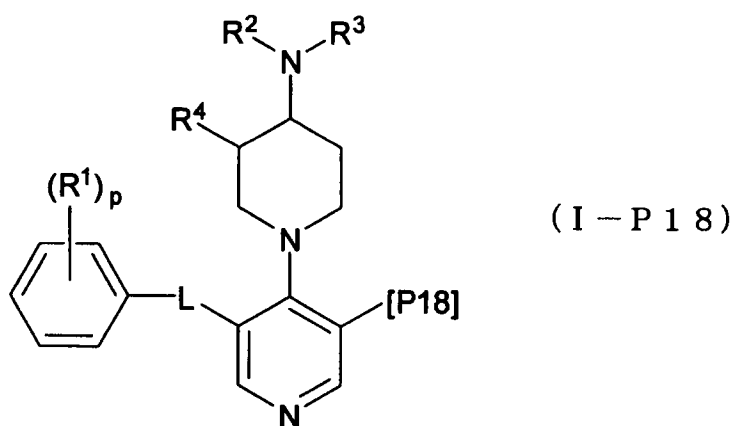
trong đó [P17] là nhóm axit boronic ( $-B(OH)_2$ ) hoặc nhóm este boronic ( $-B(OR_i)(OR_{ii})$ ) (trong đó,  $R_i$  và  $R_{ii}$  lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây. Tùy theo phản ứng, nhóm chức có thể tùy ý được bảo vệ và/hoặc được khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

Phản ứng trên đây có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phản ứng được mô tả trong mục [A2].

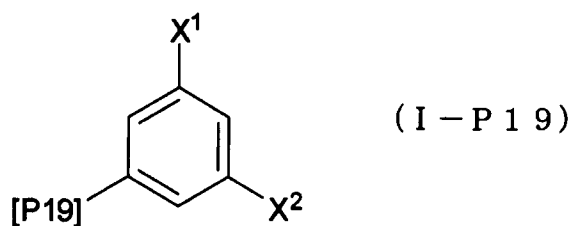
Phản ứng bảo vệ và/hoặc phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm chức có thể được tiến hành theo các phương pháp được mô tả trên đây.

[A5]

Hợp chất theo sáng chế có công thức chung (I) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P18):

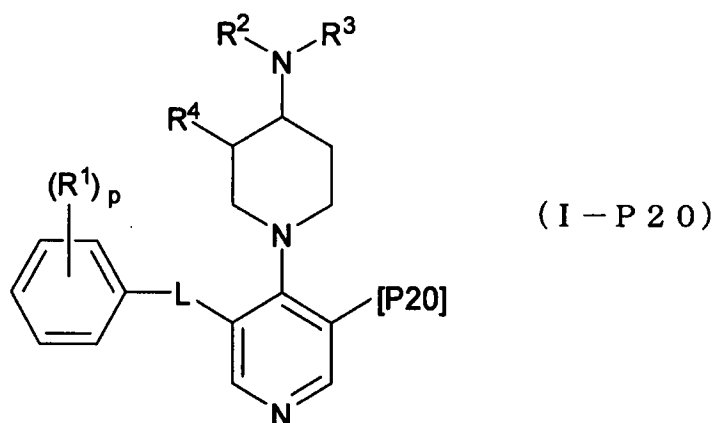


trong đó [P18] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây; vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P19):



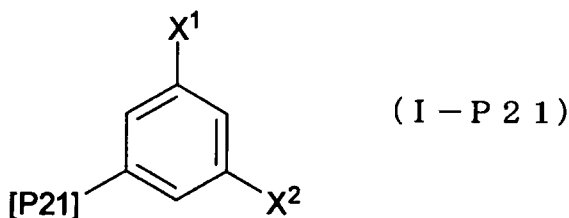
trong đó [P19] là nhóm axit boronic ( $-B(OH)_2$ ) hoặc nhóm este boronic ( $-B(OR_i)(OR_{ii})$ ) (trong đó,  $R_i$  và  $R_{ii}$  lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

hoặc bằng cách đưa hợp chất có công thức chung (I-P20):



trong đó [P20] là nhóm axit boronic ( $-B(OH)_2$ ) hoặc nhóm este boronic ( $-B(OR_i)(OR_{ii})$ ) (trong đó,  $R_i$  và  $R_{ii}$  lần lượt và độc lập là C1-3 alkyl hoặc có thể cùng với nhau tạo thành vòng) (ví dụ, nhóm 4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây;

vào phản ứng với hợp chất có công thức chung (I-P21):



trong đó [P21] là nhóm rời chuyển (ví dụ: nguyên tử halogen, mesylat, triflat và các nhóm tương tự) và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như đã nêu trên đây. Tùy theo phản ứng, nhóm chức có thể tùy ý được bảo vệ và/hoặc được khử bảo vệ như được mô tả trên đây.

Phản ứng trên đây có thể được tiến hành theo phương pháp tương tự như phản ứng được mô tả trong mục [A2].

Phản ứng bảo vệ và/hoặc phản ứng loại nhóm bảo vệ cho nhóm chức có thể được tiến hành theo các phương pháp được mô tả trên đây.

Trong số các hợp chất theo sáng chế, các hợp chất quang hoạt có thể được sản xuất với vật liệu khởi đầu quang hoạt hoặc chất phản ứng, hoặc được sản xuất bằng cách hoà tan chất trung gian raxemic và dẫn sản phẩm đã được hoà tan vào hợp chất theo sáng chế hoặc bằng cách hoà tan hợp chất raxemic theo sáng chế.

Phương pháp hoà tan là đã được biết rõ và các ví dụ về phương pháp này bao gồm phương pháp trong đó muối hoặc chelat được tạo thành với chất quang hoạt khác, tiếp theo là tái kết tinh và tách hợp chất mong muốn hoặc phương pháp trong đó việc tách được tiến hành trực tiếp với cột không đối xứng và các phương pháp tương tự.

Các hợp chất khởi đầu, tức là các hợp chất có công thức chung (I-P2), (I-P3), (I-P5), (I-P6), (I-P7), (I-P8), (I-P10), (I-P11), (I-P12), (I-P13), (I-P14), (I-P15), (I-P16), (I-P17), (I-P18), (I-P19), (I-P20) và (I-P21), là đã được biết rõ về bản chất, hoặc có thể dễ dàng được tạo ra bằng các phương pháp đã được biết rõ về bản chất hoặc dạng kết hợp

của các phương pháp được mô tả trong tài liệu, ví dụ, *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations*, 2nd Edition (Richard C. Larock, John Wiley & Sons Inc., 1999) và tương tự.

Trong các phản ứng minh họa ở đây, phương tiện gia nhiệt bất kỳ như bể nước, bể dầu, bể cát và lò vi sóng có thể được sử dụng.

Trong các phản ứng minh họa ở đây, chất phản ứng được hỗ trợ bởi pha rắn được đỡ trên polyme (như polystyren, polyacrylamit, polypropylen và polyetylen glycol) có thể được sử dụng, nếu thích hợp.

Các sản phẩm từ các phản ứng minh họa ở đây có thể được tinh chế bằng các cách tinh chế thông thường, ví dụ, chưng cất ở áp suất giảm hoặc áp suất thông thường, sắc ký (như sắc ký lỏng hiệu năng cao, sắc ký lớp mỏng hoặc sắc ký cột) sử dụng silicagel, nhựa trao đổi ion, nhựa lọc sạch tạp chất hoặc magie silicat, hoặc bằng cách rửa hoặc tái kết tinh. Tinh chế có thể được tiến hành sau từng bước phản ứng hoặc sau hàng loạt các phản ứng.

#### Độc tính

Hợp chất theo sáng chế có độc tính thấp và do đó có thể được sử dụng an toàn làm thuốc.

#### Ứng dụng cho thuốc

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận thụ thể somatostatin, và do đó có thể được sử dụng làm dược chất để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh liên quan đến somatostatin (các bệnh trong đó liên quan đến chính somatostatin hoặc hormone được điều biến bởi somatostatin) ở động vật có vú, cụ thể là ở người.

Ví dụ về các bệnh này bao gồm các bệnh về hormone (ví dụ: bệnh to đầu chi, không lồ, không lồ tuyến yên, bệnh Cushing, bệnh Graves, tăng năng tuyến giáp và các bệnh tương tự), kém phát triển (ví dụ: loạn sản xương, hội chứng Noonan, béo phì, kém phát triển kết hợp béo phì, giảm sản tử cung, suy thận kết hợp kém phát triển, hội chứng X và các bệnh tương tự), ung thư hoặc u tuyến (ví dụ: bệnh bạch cầu, sarcoma, u melanin, u mỡ, u màng não, u nguyên bào thần kinh, u tuyến yên, đau đầu kết hợp u tuyến yên, u tuyến tiết hormone tăng trưởng, u tuyến tiết yếu tố giải phóng hormone tăng trưởng, u tuyến tiết gonadotropin, u tiết prolactin, hướng giáp tố, VIPoma, u tuyến tiết

ACTH, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến giáp tủy, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư gan, dạ dày ruột và u tuyến thần kinh-nội tiết tụy, gastrinoma, hội chứng caxinoit, ung thư ruột, ung thư tụy, caxinom tế bào tiểu đảo, caxinom tiết insulin, glucagonoma, ung thư tuyến tiền liệt, chứng suy mòn do ung thư, u máu ở ruột và các chứng bệnh tương tự), các bệnh dạ dày - ruột (ví dụ: các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, bệnh trào ngược dạ dày ruột tá, tiết dư axit dạ dày, loét dạ dày, hội chứng Zollinger-Ellison, dạ dày - ruột mất protein, hội chứng đăm ping (tràn ngập), chứng ruột ngắn, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, hội chứng ruột kích thích, hội chứng kết tràng kích thích, rò ruột-da, rối loạn chức năng tiêu hóa, buồn nôn, nôn mửa, sinh bụng và các bệnh tương tự), tiêu chảy (ví dụ: hội chứng tiêu chảy phân nước, tiêu chảy thứ phát mạn tính, tiêu chảy do hóa trị liệu, tiêu chảy khó chữa kết hợp do hội chứng suy giảm miễn dịch, tiêu chảy kết hợp hội chứng ruột kích thích, tiêu chảy sau phẫu thuật và các dạng tương tự), các bệnh về mạch (ví dụ: bệnh vông mạc tăng sinh, thoái hóa điểm, thoái hóa điểm liên quan đến tuổi tác, xuất huyết dạ dày ruột, loét dạ dày ruột tá xuất huyết, giãn tĩnh mạch thực quản xuất huyết, giãn tĩnh mạch xuất huyết ở người bệnh xơ gan, tăng huyết áp cửa, ghép mạch xuất huyết, tái hẹp, tạo sẹo, bệnh vảy nến, xơ cứng toàn thân (bệnh cứng bì), thải loại mảnh ghép khác loại mạn tính, huyết áp thấp, xơ cứng động mạch, tái hẹp sau PTCA, phì đại cơ tim, xơ cứng động mạch, bệnh van tim, nhồi máu cơ tim và các bệnh tương tự), xơ hóa (ví dụ: xơ hóa da, xơ hóa hệ thần kinh trung ương, xơ hóa mũi, xơ hóa phổi, xơ hóa gan, xơ hóa thận, xơ hóa do hóa trị liệu và các dạng tương tự), bệnh đái tháo đường và các biến chứng của bệnh đái tháo đường (ví dụ: bệnh đái tháo đường, bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin, bệnh vông mạc do đái tháo đường, bệnh thận do đái tháo đường, bệnh thần kinh do đái tháo đường, hiện tượng bình minh, kháng insulin, tăng insulin huyết, tăng lipit huyết và các bệnh tương tự), các bệnh viêm (ví dụ: viêm khớp, viêm thấp khớp, bệnh vảy nến, viêm khu trú, bỏng nắng, bệnh chàm và các bệnh tương tự), các bệnh hệ thần kinh trung ương (ví dụ: sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer, động kinh và các bệnh tương tự), các bệnh đường hô hấp (ví dụ: hội chứng ngừng thở khi ngủ và các bệnh tương tự), các bệnh ở tụy (ví dụ: viêm tụy, viêm tụy cấp tính, viêm tụy mạn tính, rò ở da do viêm tụy, nang giả tụy, cổ trướng, tụy rò, các triệu chứng liên quan đến phẫu thuật tụy và các bệnh tương tự), các bệnh về gan (ví dụ: nang gan và các dạng tương tự), các bệnh về thận (ví dụ: hội chứng gan thận, nang thận, bệnh thận và các dạng tương tự), các bệnh ở

buồng trứng (ví dụ: hội chứng đa nang buồng trứng và các bệnh tương tự), các bệnh xương và khớp (ví dụ: loãng xương, viêm xương khớp và các bệnh tương tự), đau, đau đầu và các bệnh tương tự. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để tạo hình ảnh khối u có thụ thể somatostatin, sau khi đưa chất phóng xạ (ví dụ:  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  và các đồng vị tương tự) vào hợp chất theo cách trực tiếp hoặc nhờ nhóm đệm thích hợp. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để tạo đích khối u có thụ thể somatostatin, sau khi đưa thuốc chống khối u vào hợp chất trực tiếp hoặc nhờ nhóm đệm thích hợp.

Trong số các tác dụng khác, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh to đầu chi, khổng lồ, khổng lồ tuyến yên, u tuyến yên, đau đầu kết hợp u tuyến yên, u tuyến tiết hormone tăng trưởng, dạ dày ruột và u tuyến thần kinh-nội tiết tụy, gastrinoma, hội chứng carcinoid, carcinom tiết insulin, glucagonoma, các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột, nang thận, nang gan, giãn tĩnh mạch thực quản xuất huyết, tăng huyết áp cửa, bệnh vồng mạc do đái tháo đường, sa sút trí tuệ, bệnh Alzheimer, đau và đau đầu. Hợp chất theo sáng chế là đặc biệt phù hợp để phòng và/hoặc điều trị bệnh to đầu chi và các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột.

Các ví dụ về các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột được sử dụng ở đây bao gồm các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột quan sát được trong việc chăm sóc tạm thời đối với người bệnh bị ung thư tiến triển và tái phát, mà có thể được giảm nhẹ bằng hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ về các phương pháp thử nghiệm khác các phương pháp được mô tả trong các ví dụ để đánh giá hoạt tính dược lý của hợp chất theo sáng chế bao gồm hệ thống đánh giá của kim hãm tiết axit dạ dày sử dụng chuột. Ví dụ, kim hãm tiết axit dạ dày bởi hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp sau.

Đánh giá kim hãm tiết axit dạ dày sử dụng chuột

Chuột (chuột đực Crl:CD(SD) IGS 7 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) được để đói qua đêm và thiếu nước qua 2 giờ trước khi đánh giá. Đặt kim ở trong trong đuôi của chuột được gây mê bằng isofluran. Sau khi chúng tỉnh lại, chuột được truyền liên tục vào trong tĩnh mạch bằng dung dịch (nước muối (Otsuka Normal Saline, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) hoặc hợp chất thử nghiệm được hòa tan

trong môi trường thông qua kim ở trong. Một giờ sau khi bắt đầu dùng, mở bụng chuột ở gây mê isofluran và buộc môn vị lại bằng dây. Sau khi đóng bụng, chuột được hồi tỉnh. Ở 5 giờ sau khi bắt đầu dùng (4 giờ sau khi buộc môn vị), lại mở bụng chuột ở gây mê isofluran, tâm vị dạ dày được kẹp bằng phóc-xép và giết chuột bằng cách làm chảy máu. Thành phần trong dạ dày được ly tâm ở  $500 \times g$  trong 15 phút, gom dịch nổi bề mặt làm dịch dạ dày và xác định lượng của dịch dạ dày cho mỗi thể trọng (mL/100 g-BW). Nồng độ axit (mmol/mL) của dịch dạ dày được xác định bằng chuẩn độ ngược sử dụng chuẩn độ tự động COM-1600ST (Hitachi High-Technologies Corporation (Hiranuma Sangyo Co., Ltd.)). Lượng sản phẩm dịch dạ dày và nồng độ axit được xác định làm lượng tiết axit dạ dày (mmol/100 g-BW), và khi đó tỷ lệ phần trăm (%) của kim hãm tiết axit dạ dày được xác định theo phương trình: {[tỷ lệ phần trăm của kim hãm tiết axit dạ dày (%)] = ([lượng tiết axit dạ dày của nhóm được dùng với môi trường] - [lượng tiết axit dạ dày của nhóm được dùng với hợp chất thử nghiệm]) / [lượng tiết axit dạ dày của nhóm được dùng với môi trường]  $\times$  100}. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, theo hệ thống đánh giá này, octreotit, ví dụ, thể hiện tỷ lệ phần trăm kim hãm tiết axit dạ dày là 39% ở chuột dùng 1mcg (microgram)/kg/giờ.

Ngoài các bệnh được liệt kê trên đây, hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh với các tình trạng bệnh khác nhau trong đó có liên quan đến somatostatin, ví dụ, các bệnh được mô tả trong tài liệu: Life Sciences, 1987, Vol.40, p.419-437; and The European Journal of Medicine, 1993, Vol.2, p.97-105.

Tùy thuộc vào việc sử dụng hợp chất theo sáng chế đối với các mục đích được dụng, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng không chỉ làm thuốc đơn lẻ mà còn có thể là thuốc được kết hợp với thành phần hoạt tính bổ sung, ví dụ các loại được liệt kê dưới đây, đối với các mục đích, ví dụ, (1) bổ sung và/hoặc cải thiện tác dụng của nó để phòng bệnh, chữa bệnh và/hoặc cải thiện các triệu chứng, (2) xúc tiến động lực học và việc hấp thụ, giảm liều dùng của nó và/hoặc (3) làm nhẹ bớt tác dụng phụ của nó.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh to đầu chi, các ví dụ về các thuốc mà có thể được sử dụng với hợp chất theo sáng chế ở dạng kết hợp bao gồm các chất tương tự somatostatin, chất đối kháng thụ thể hormone tăng trưởng, chất chủ vận thụ thể dopamin và các chất tương tự.

Người bệnh mắc bệnh to đầu chi thường kết hợp với các bệnh liên quan đến lối sống như bệnh đái tháo đường, tăng huyết áp, tăng lipit huyết và béo phì và các bệnh khác nhau khác. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với, ví dụ, chất có tác dụng điều trị bệnh đái tháo đường (ví dụ: chất nhạy insulin, chất cải thiện tiết insulin (ví dụ: sulphonylure và các chất tương tự), biguanit, insulin, chất ức chế  $\alpha$ -glucosidaza, chất chủ vận thụ thể  $\beta_3$  adrenalin, chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV, chất chủ vận amylin, chất ức chế phosphotyrosin phosphataza, chất ức chế tạo đường, các chất ức chế SGLT (chất đồng vận chuyển natri-glucoza) và chất có tác dụng điều trị khác đối với bệnh đái tháo đường), chất có tác dụng điều trị đối với các biến chứng của bệnh đái tháo đường (ví dụ: các chất ức chế aldoza reductaza, chất ức chế glycation (glycosyl hoá không enzym), các chất ức chế protein kinaza C, yếu tố dinh dưỡng thần kinh, chất làm tăng yếu tố dinh dưỡng thần kinh, chất xúc tiến tái tạo thần kinh và chất có tác dụng điều trị khác đối với các biến chứng của bệnh đái tháo đường), chất có tác dụng điều trị đối với tăng huyết áp (ví dụ: các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin, chất đối kháng canxi, các chất mở kênh kali, chất đối kháng angiotensin II và tương tự), chất có tác dụng điều trị đối với tăng lipit huyết (ví dụ: chất ức chế HMG-CoA reductaza, các hợp chất tạo sợi, chất ức chế tổng hợp squalen, các chất chống oxy hóa và tương tự), chất chống béo phì (ví dụ: chất ức chế lipaza tụy, chất chống béo phì tác động trung tâm, các chất chứa peptit giảm thèm ăn, chất chủ vận cholecystokinin và chất chống béo phì khác), chất có tác dụng điều trị đối với viêm khớp, chất chống lo âu, chất chống trầm cảm, chất có tác dụng điều trị đối với chứng loãng xương, thuốc chống đông kinh, chất hóa trị liệu, chất có tác dụng điều trị miễn dịch, chất chống huyết khối, chất có tác dụng điều trị đối với sa sút trí tuệ, chất có tác dụng điều trị đối với rối loạn cương cứng, chất có tác dụng điều trị đối với tiểu tiện bất tiện/thường xuyên, chất có tác dụng điều trị đối với rối loạn tiểu, chất chống viêm không steroid, chất gây mê cục bộ, vitamin và các chất tương tự. Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các hormone mà thúc đẩy quá trình tiết các hormone tăng trưởng khác (ví dụ: GHRHs), GH, IGF-1, các xytokin và chất cải thiện tác dụng của các xytokin.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột, các ví dụ về các thuốc mà có thể được sử dụng với hợp chất theo sáng chế ở dạng kết hợp bao gồm các chất tương tự somatostatin, chất đối kháng thụ thể dopamin D2, chất đối kháng thụ thể histamin H1,

được chất đồng phát của chất đối kháng thụ thể histamin H1 và các chất ức chế PDE, chất đối kháng thụ thể histamin H2, chất chống tiết axetyl cholin, chất đối kháng thụ thể serotonin 5HT3, chất đối kháng thụ thể serotonin 5HT4, corticosteroid, chất đối kháng thụ thể NK1, chất chống loạn thần không điển hình (MARTAs), opioit, chất đối kháng opioit và tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng thay đổi kết hợp với, ví dụ, procloperazin, levomepromazin và tương tự.

Các ví dụ về các chất tương tự somatostatin bao gồm octreotit, lanreotit, pasireotit và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể hormone tăng trưởng bao gồm pegvisomant và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chủ vận thụ thể dopamin bao gồm bromocriptin, cabergolin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất nhạy insulin bao gồm balaglitazon, netoglitazon, pioglitazon, rivoglitazon, rosiglitazon, farglitazar, muraglitazar, naveglitazar, ragaglitazar, tesaglitazar, reglixan, BM-13,1258, FK-614, KRP-297, LM-4156, LY-510929, MBX-102, MX-6054, R-119702, T-131, THR-0921, các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2001/038325, các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 1999/058510 (như axit (E)-4-[4-(5-metyl-2-phenyl-4-oxazolylmetoxy)benzyloxyimino]-4-phenylbutyric) và các chất tương tự.

Các ví dụ về sulphonylure bao gồm axetohexamit, clopropamit, glibenclamid, gliclazit, glimepirit, glipizit, glybuzol, glycopyramit, mitiglinit, nateglinit, repaglinit, senaglinit, tolazamit, tolbutamit, JTT-608 và các chất tương tự.

Các ví dụ về biguanit bao gồm buformin, fenformin, metformin và các chất tương tự.

Các ví dụ về insulin bao gồm insulin có nguồn gốc từ động vật được chiết xuất từ tuyến tụy của bò hoặc lợn, insulin người bán tổng hợp được tổng hợp từ insulin chiết từ tuyến tụy của lợn, insulin người được tổng hợp theo kỹ thuật di truyền sử dụng *Escherichia coli* hoặc nấm men, insulin kẽm chứa từ 0,45 đến 0,9 (trọng lượng/trọng lượng)% của kẽm, insulin protamin kẽm được sản xuất từ kẽm clorua, protamin sulphat và insulin và tương tự. Insulin có thể là đoạn hoặc dẫn xuất (ví dụ: INS-1 và tương tự)

của nó và có thể là chế phẩm insulin dùng theo đường miệng. Insulin bao gồm các dạng khác nhau như insulin tác động cực nhanh, tác động nhanh, hai pha, tác động trung bình và tác động kéo dài, tất cả trong số chúng có thể được sử dụng bằng cách lựa chọn một cách thích hợp dạng insulin theo các tình trạng bệnh của người bệnh.

Các ví dụ về chất ức chế  $\alpha$ -glucosidaza bao gồm acarboza, emiglitat, miglitol, vogliboza và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chủ vận thụ thể  $\beta_3$  adrenalin bao gồm AJ-9677, AZ40140 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV bao gồm sitagliptin, alogliptin, vildagliptin, linagliptin, anagliptin, saxagliptin, teneligliptin, bisegliptin, carmegliptin, evogliptin, omarigliptin, denagliptin, dutogliptin, gemigliptin, gosogliptin, melogliptin, NVP-DPP-728, PT-100, P32/98, TS-021, TA-6666, KRP-104, DSP-7238, SYR-472 (trelagliptin), TAK-100 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chủ vận amylin bao gồm pramlintit và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế phosphotyrosin phosphataza bao gồm natri vanadat và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế tạo đường bao gồm chất ức chế glycogen phosphorylaza, các chất ức chế glucoza-6-phosphataza, chất đối kháng glucagon và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất ức chế SGLT (chất đồng vận chuyển natri-glucoza) bao gồm ipragliflozin, luseogliflozin, tofogliflozin, canagliflozin, dapagliflozin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với bệnh đái tháo đường khác với các chất có tác dụng điều trị được đề cập trên đây bao gồm bromocriptin, leptin, BAY-27-9955, chất chủ vận thụ thể GLP-1 (ví dụ: GLP-1, GLP-1MR, liraglutit, AC-2993 (exendin-4), BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH<sub>2</sub>, CJC-1131, exenatit và các chất tương tự), chất chủ vận GPR40 (ví dụ: TK-875 và các chất tương tự), chất chủ vận GPR119, các chất ức chế  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydroaza (ví dụ: BVT-3498 và các chất tương tự), adiponectin hoặc chất chủ vận của nó, các chất ức chế IKK (ví dụ: AS-2868 và tương tự), chất nhạy leptin, các chất chủ vận thụ thể somatostatin (ví dụ: các hợp

chất được bộc lộ trong các Công bố đơn Quốc tế số WO 2001/025228, WO 2003/042204, WO 1998/044921, WO 1998/045285, WO 1999/022735 và các chất tương tự), chất hoạt hóa glucokinaza (ví dụ: RO-28-1675 và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất ức chế aldoza reductaza bao gồm tolrestat, epalrestat, imirestat, zenarestat, fidarestat, zopolrestat, minalrestat, ranirestat, CT-112 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế glycation (glycosyl hoá không enzym) bao gồm pimagedin, ALT-946, ALT766, EXO-226 và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất ức chế protein kinaza C bao gồm ruboxistaurin mesylat và các chất tương tự.

Các ví dụ về yếu tố dinh dưỡng thần kinh bao gồm NGF, NT-3, BDNF và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất làm tăng yếu tố dinh dưỡng thần kinh bao gồm neurotrophin sản xuất/tiết-cải thiện được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2001/014372 (ví dụ: 4-(4-clophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl]oxazol và các chất tương tự).

Các ví dụ về chất xúc tiến tái tạo thần kinh bao gồm Y-128, VX-853, prosaptit và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị khác đối với các biến chứng của bệnh đái tháo đường khác với các phương pháp được đề cập trên đây bao gồm alprostadil, tiaprit, cilostazol, mexiletin, etyl icosapentat, memantin, pimagedlin, các chất ức chế AGE (ví dụ: ALT-946, alagebrium, pyridorin, pyridoxamin và các chất tương tự), chất loại trừ oxy hoạt hoá (ví dụ: axit thioctic và các chất tương tự), các chất chủ vận thụ thể somatostatin (ví dụ: BIM-23190), các chất ức chế (ASK-1) kinaza-1 điều phối tín hiệu chết theo chương trình và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin bao gồm captopril, enalapril, alacepril, delapril, lisinopril, imidapril, benazepril, cilazapril, temocapril, trandolapril và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng canxi bao gồm manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nicardipin và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất mở kênh kali bao gồm levcromakalim, AL0671, NIP-121 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng angiotensin II bao gồm losartan, candesartan cilexetil, eprosartan, valsartan, irbesartan, olmesartan medoxomil, E4177, axit 1-[[2'-(2,5-dihydro-5-oxo-4H-1,2,4-oxadiazol-3-yl)biphenyl-4-yl]methyl]-2-etoxy-1H-benzimidazol-7-carboxylic và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế HMG-CoA reductaza bao gồm pravastatin, simvastatin, atorvastatin, fluvastatin, pitavastatin, rosuvastatin và các chất tương tự.

Các ví dụ về các hợp chất tạo sợi bao gồm bezafibrat, clonofibrat, clofibrat, simfibrat, fenofibrat và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế tổng hợp squalen bao gồm các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 1997/010224 (ví dụ: Axit N-[[[(3R,5S)-1-(3-axetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-clo-5-(2,3-dimetoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzooxazepin-3-yl]axetyl]piperidin-4-axetic và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về các chất chống oxy hóa bao gồm axit lipoic, probucol và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất ức chế lipaza tụy bao gồm orlistat, cetilistat và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống béo phì ức chế trung ương bao gồm mazindol, dexfenfluramin, fluoxetin, sibutramin, fenfluramin, phentermin, amfepramon, dexamfetamin, phenylpropanolamin, clobenzorex và các chất tương tự.

Các ví dụ về peptit giảm thèm ăn bao gồm leptin, các CNTF (yếu tố dinh dưỡng thần kinh ở thể mi) và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chủ vận cholecystokinin bao gồm lintitript, FPL-15849 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống béo phì khác với các chất được đề cập trên đây bao gồm lipstatin, chất đối kháng thụ thể MCH (ví dụ: SB-568849, SNAP-7941, các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2001/082925, các hợp chất được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2001/087834 và các chất tương tự), chất đối kháng neuropeptit Y (ví dụ: CP-422935 và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể canabinoit (ví dụ: SR-141716, rimonabant và các chất tương tự), các chất đối kháng ghrelin, các chất ức chế  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydroaza (ví dụ: BVT-3498 và các chất tương tự), chất chủ vận  $\beta 3$  (ví dụ: AJ-9677, AZ40140 và các chất tương tự), các chất chống ăn (ví dụ: P-57 và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với viêm khớp bao gồm ibuprofen và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống lo âu bao gồm clodiazepoxit, diazepam, oxazolam, medazepam, cloxazolam, bromazepam, lorazepam, alprazolam, fludiazepam và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống trầm cảm bao gồm fluoxetin, fluvoxamin, imipramin, paroxetin, sertralin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với loãng xương bao gồm alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavon, risedronat dinatri, pamidronat dinatri, alendronat natri hydrat, incadronat dinatri và các chất tương tự.

Các ví dụ về thuốc chống động kinh bao gồm gabapentin, trileptal, keppra, zonegran, pregabalin, harkoserit, carbamazepin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất hóa trị liệu bao gồm chất alkyl hoá (ví dụ: xyclophosphamit, ifosfamit và các chất tương tự), các chất chống chuyển hoá (ví dụ: metotrexat, các dẫn xuất 5-flouraxil, 5-flouraxil (ví dụ: doxifluridin và các chất tương tự) và các chất tương tự), các kháng sinh chống ung thư (ví dụ: mitomycin, doxorubixin và các chất tương tự), chất chống ung thư có nguồn gốc thực vật (ví dụ: vincristin, vindesin, paclitaxel và các chất tương tự), cisplatin, carboplatin, etoposid và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị miễn dịch bao gồm các thành phần của vi sinh vật hoặc vi khuẩn (ví dụ: các dẫn xuất muramyl dipeptit, picibanil và các chất tương tự), polysacarit có hoạt tính kích thích miễn dịch (ví dụ: lentinan, sizofiran,

Krestin® và các chất tương tự), các xytokin thu được bằng quy trình của kỹ thuật di truyền (ví dụ: interferon (chất kìm hãm sinh sản), intolokin (IL) (ví dụ: IL-1, IL-2, IL-12 và tương tự) và các chất tương tự), các yếu tố kích thích khuẩn lạc (ví dụ: các yếu tố kích thích khuẩn lạc tế bào hạt, erythropoietin (EPO) và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống huyết khối bao gồm heparin (ví dụ: dalteparin, heparin và các chất tương tự), varfarin (ví dụ: varfarin và các chất tương tự), kháng trombin (ví dụ: argatroban và các chất tương tự), chất làm tan huyết khối (ví dụ: urokinaza, tisokinaza, alteplaza, nateplaza, monteplaza, pamiteplaza và các chất tương tự), các chất ức chế kết tụ tiểu cầu (ví dụ: ticlopidin, cilostazol, etyl icosapentat, beraprost, sarpogrelat và các chất tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với sa sút trí tuệ bao gồm donepezil, galanthamin, rivastigmin, tacrin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với rối loạn cương cứng bao gồm apomorphin, sildenafil và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất có tác dụng điều trị đối với rối loạn tiểu bao gồm các chất ức chế axetylcholin esteraza (ví dụ: distigmin và tương tự) và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống viêm không steroid bao gồm axetaminophen, aspirin, indometaxin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất gây mê cục bộ bao gồm capsaixin, lidocain và các chất tương tự.

Các ví dụ về vitamin bao gồm vitamin B1, vitamin B12 và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể dopamin D2 bao gồm procloperazin, levomepromazin, risperidon, metoclopramit, domperidon và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể histamin H1 bao gồm diphenhydramin, clopheniramin, dimenhydrinat, prometazin và các chất tương tự.

Các ví dụ về dược chất đồng phát của chất đối kháng thụ thể histamin H1 với các chất ức chế PDE bao gồm dược chất đồng phát diphenhydramin/diprophylin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể histamin H<sub>2</sub> bao gồm famotidin, ximetidin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống tiết axetyl cholin bao gồm scopolamin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể serotonin 5HT<sub>3</sub> bao gồm tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể serotonin 5HT<sub>4</sub> bao gồm cisaprit, mosaprit và các chất tương tự.

Các ví dụ về corticosteroid bao gồm dexametason, betametason, prednisolon và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng thụ thể NK<sub>1</sub> bao gồm aprepitant, fosaprepitant và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất chống loạn thần không điển hình (MARTA) bao gồm olanzapin, quetiapin, perospiron và các chất tương tự.

Các ví dụ về opioit bao gồm morphin và các chất tương tự.

Các ví dụ về chất đối kháng opioit bao gồm metylnaltrexon và các chất tương tự.

Dược chất kết hợp của hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ sung có thể được dùng ở dạng dược chất đồng phát chứa cả hai thành phần trong một chế phẩm, hoặc chế phẩm riêng rẽ có thể được dùng với cùng một đường dùng hoặc các đường dùng khác nhau. Không cần thiết là, chế phẩm riêng rẽ được dùng đồng thời và chế phẩm riêng rẽ có thể được dùng tuần tự trong các thời điểm khác nhau. Khi chế phẩm được dùng tuần tự, trình tự cách dùng không bị giới hạn cụ thể và có thể được điều chỉnh thích hợp sao cho có thể thu được hiệu quả mong muốn của thuốc.

Liều dùng của dược chất bổ sung mà được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế có thể được tăng hoặc được giảm thích hợp theo liều dùng lâm sàng của nó hoặc dược chất tương tự. Tỷ lệ giữa hợp chất theo sáng chế và dược chất bổ sung có thể được điều chỉnh thích hợp bằng cách xem xét đến độ tuổi và thể trọng của đối tượng, phương pháp dùng, thời gian dùng, bệnh đích và tình trạng bệnh và các yếu tố tương tự. Nhìn chung, 1 phần trọng lượng của hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với từ

0,01 đến 100 phần trọng lượng của dược chất bổ sung. Nhiều dược chất bổ sung có thể được sử dụng. Dược chất bổ sung có thể là, ngoài các loại dược đề cập trên đây, dược chất có cùng cơ chế như các loại dược chất được đề cập trên đây. Dược chất bổ sung này không chỉ bao gồm loại dược chất đã được nghiên cứu cho đến nay mà còn cả các loại dược chất sẽ được tạo ra trong tương lai.

Liều dùng của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo độ tuổi, trọng lượng, tình trạng bệnh, tác dụng điều trị, phương pháp dùng, giai đoạn điều trị và các yếu tố tương tự. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo đường miệng cho người lớn một lần đến vài lần mỗi ngày với lượng nằm trong khoảng từ 1mg đến 300mg cho mỗi lần dùng, được dùng ngoài đường tiêu hóa cho người lớn một lần đến vài lần mỗi ngày với lượng nằm trong khoảng từ 0,1mg đến 150mg cho mỗi lần dùng hoặc trong tĩnh mạch và được dùng liên tục từ 1 giờ đến 24 giờ mỗi ngày.

Như dược mô tả trên đây, liều dùng có thể thay đổi theo các điều kiện khác nhau, và do đó lượng ít hơn so với liều dùng được mô tả trên đây có thể là đủ trong một số trường hợp và lượng vượt quá liều dùng trên đây có thể được yêu cầu trong trường hợp khác.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh nêu trên đây ở dạng dược chất đơn lẻ hoặc dược chất được kết hợp với dược chất bổ sung, hợp chất theo sáng chế mà là thành phần hoạt tính thường được bào chế với chất mang dược dụng như các chất phụ trợ hoặc các dung môi khác nhau và thu được chế phẩm được dùng qua đường nội hấp hoặc dùng khu trú và dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Chất mang dược dụng được sử dụng ở đây là để chỉ chất khác với thành phần hoạt tính mà thường được sử dụng cho chế phẩm thuốc. Chất mang dược dụng tốt hơn là không thể hiện hoạt tính dược lý, không có hại và không kìm hãm tác dụng điều trị bệnh của thành phần hoạt tính ở liều dùng của chế phẩm. Chất mang dược dụng còn có thể được sử dụng để làm tăng tác dụng của thành phần hoạt tính và chế phẩm, để tạo thuận tiện cho việc sản xuất của chế phẩm, để làm ổn định chất lượng hoặc cải thiện khả năng sử dụng. Cụ thể, các chất được mô tả trong tài liệu: “Iyakuhin Tenkabutsu Jiten”, 2000, Yakuji Nippo Ltd. (Ed. IPEC Japan) có thể được chọn thích hợp theo nhu cầu.

Các ví dụ về dạng liều dùng bao gồm chế phẩm dùng theo đường miệng (ví dụ: các viên nén, viên nang, dạng hạt, dạng bột, dạng lỏng dùng theo đường miệng, xi-rô, chế phẩm gel (thạch) dùng theo đường miệng và các dạng tương tự), chế phẩm dùng trong khoang miệng (ví dụ: các viên nén để dùng trong khoang miệng, chế phẩm phun xịt để dùng trong khoang miệng, chế phẩm bán rắn để dùng trong khoang miệng, chế phẩm súc rửa miệng và các chế phẩm tương tự), chế phẩm để tiêm (ví dụ: dung dịch tiêm và các chế phẩm tương tự), chế phẩm để thẩm tách (ví dụ: chất để thẩm tách và tương tự), chế phẩm để xông hít (ví dụ: chất để xông hít và các chế phẩm tương tự), chế phẩm dùng cho mắt (ví dụ: dung dịch dùng cho mắt, thuốc mỡ dùng cho mắt và tương tự), chế phẩm khoa tai (ví dụ: nhỏ mắt và các chế phẩm tương tự), chế phẩm dùng cho mũi (ví dụ: nhỏ mũi và các chế phẩm tương tự), chế phẩm dùng qua trực tràng (ví dụ: thuốc đạn, chế phẩm bán rắn để dùng qua trực tràng, chế phẩm lỏng dùng để thụt và các chế phẩm tương tự), chế phẩm dùng âm đạo (ví dụ: các viên nén đặt âm đạo, thuốc đạn đặt âm đạo và các chế phẩm tương tự), chế phẩm dùng cho da (ví dụ: chế phẩm rắn dùng khu trú, chế phẩm lỏng dùng khu trú, chế phẩm phun xịt, thuốc mỡ, kem bôi, gel, miếng dán và chất bám dính nhạy áp và các chế phẩm tương tự) và các chế phẩm tương tự.

#### Chế phẩm dùng theo đường miệng

Các ví dụ về chế phẩm dùng theo đường miệng bao gồm viên nén, viên nang, dạng hạt, dạng bột, dạng lỏng dùng theo đường miệng, xi-rô, chế phẩm gel (thạch) dùng theo đường miệng và các chế phẩm tương tự. Chế phẩm dùng theo đường miệng có thể được phân loại thành chế phẩm phân rã nhanh mà sự giải phóng thành phần hoạt tính từ chế phẩm không bị kiểm soát theo cách cụ thể và chế phẩm giải phóng có kiểm soát mà việc giải phóng được chất được kiểm soát theo mục đích bằng cách điều chỉnh thiết kế liều dùng và phương pháp sản xuất, như chế phẩm tan trong ruột và chế phẩm giải phóng duy trì. Chế phẩm tan trong ruột là để chỉ chế phẩm mà được thiết kế để giải phóng thành phần hoạt tính chủ yếu trong ruột non hơn là trong dạ dày với mục đích ngăn ngừa sự phân hủy của thành phần hoạt tính trong dạ dày hoặc giảm kích thích dạ dày bởi thành phần hoạt tính. Chế phẩm tan trong ruột có thể thường được sản xuất bằng cách đề xuất việc bao vỏ tan trong ruột không hòa tan được trong axit. Chế phẩm giải phóng duy trì là để chỉ chế phẩm mà tốc độ giải phóng, thời gian giải phóng và vị trí giải phóng của thành phần hoạt tính từ chế phẩm được kiểm soát với mục đích làm

giảm tần xuất dùng hoặc giảm tác dụng phụ. Chế phẩm giải phóng duy trì có thể thường được sản xuất bằng cách sử dụng chất thích hợp để giải phóng duy trì. Trong số các chế phẩm dùng theo đường miệng, viên nang, dạng hạt, các viên nén có thể được đề xuất với việc bao màng thích hợp được tạo từ sacarit, rượu đường, hợp chất polyme và các chất tương tự với mục đích dễ tiêu hoặc ngăn ngừa sự phân hủy thành phần hoạt tính.

#### (1) Viên nén

Viên nén là chế phẩm rắn được dùng theo đường miệng có hình dạng nhất định. Các ví dụ về viên nén bao gồm các loại thường được đề cập đến các viên nén như các viên nén đơn giản, các viên nén được bao màng, các viên nén được bao đường, các viên nén nhiều lớp và các viên nén được bao khô cũng như các viên nén phân rã trong miệng, các viên nén nhai được, các viên nén sủi bọt, các viên nén phân tán được, các viên nén hòa tan được và tương tự. Các viên nén đơn giản có thể thường được sản xuất theo quy trình (a), (b) hoặc (c) sau:

(a) Trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc, chất liên kết và chất gây rã để thu được hỗn hợp đồng nhất mà được tạo hạt bằng phương pháp thích hợp sử dụng nước hoặc dung dịch chứa chất liên kết, được trộn với chất làm trơn và các chất tương tự, sau đó nén và dập khuôn;

(b) Trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc, chất liên kết và chất gây rã để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được trực tiếp nén và dập khuôn, hoặc các hạt được điều chế với chất phụ trợ được trộn với thành phần hoạt tính, chất làm trơn và các chất tương tự để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được nén và dập khuôn;

(c) Trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc và chất liên kết để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được làm ướt và được làm nhuyễn với dung môi, dập khuôn trong khuôn nào đó và làm khô bằng phương pháp thích hợp. Các viên nén được bao màng có thể thường được sản xuất bằng cách tạo ra màng bao mỏng thích hợp bằng polyme và tương tự trên các viên nén đơn giản. Các viên nén được bao đường có thể thường được sản xuất bằng cách tạo ra các lớp màng bao chứa sacarit hoặc rượu đường trên các viên nén đơn giản. Các viên nén nhiều lớp có thể được sản xuất bằng cách xếp chồng các lớp gồm các hạt bột có các chế phẩm khác nhau, sau đó nén và dập khuôn sản phẩm theo phương pháp thích hợp. Các viên nén được bao khô có thể được sản xuất bằng cách bao viên nén nhân ở trong với các lớp ngoài có các chế phẩm khác

nhau. Các viên nén có thể được tạo thành ở dạng viên nén tan trong ruột hoặc viên nén giải phóng duy trì theo các phương pháp thích hợp đã được biết rõ. Các viên nén phân rã theo đường miệng, các viên nén nhai được, các viên nén sủi bọt, các viên nén phân tán được và các viên nén hòa tan được là các viên nén các chức năng duy nhất được đưa vào đó bằng cách lựa chọn các chất phụ trợ thích hợp, và có thể được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với các viên nén. Các viên nén phân rã theo đường miệng là để chỉ viên nén được uống bằng cách hòa tan nhanh hoặc gâp rã trong khoang miệng; các viên nén nhai được là để chỉ viên nén được uống bằng cách nhai; các viên nén sủi bọt là để chỉ viên nén mà được hòa tan hoặc được phân tán trong nước với sự sủi bọt nhanh; các viên nén phân tán được là để chỉ viên nén mà được uống sau khi phân tán trong nước; và các viên nén hòa tan được là để chỉ viên nén mà được uống sau khi hòa tan trong nước. Các viên nén sủi bọt có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất phụ trợ mà là chất có tính axit thích hợp, muối cacbonat, muối hydro cacbonat và tương tự.

## (2) Viên nang

Viên nang là chế phẩm gồm vỏ nang được nạp thành phần hoạt tính hoặc thành phần hoạt tính được bao bằng vỏ nang. Các ví dụ về chúng bao gồm viên nang cứng, viên nang mềm và các dạng tương tự. Viên nang cứng có thể được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc để thu được hỗn hợp đồng nhất, hoặc thu được các hạt hoặc chất được dập khuôn bằng phương pháp thích hợp, mà sau đó được bổ sung trực tiếp, hoặc được bổ sung sau khi dập khuôn thích hợp vào vỏ nang. Viên nang mềm có thể được sản xuất bằng cách tạo nang và dập khuôn hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và chất phụ trợ thành hình dạng nhất định với vỏ nang thích hợp như gelatin có tính dẻo tăng bằng cách bổ sung glyxerol, D-sorbitol hoặc nhóm tương tự. Viên nang có thể được tạo thành ở dạng viên nang tan trong ruột hoặc viên nang giải phóng duy trì theo các phương pháp thích hợp đã được biết rõ. Vỏ nang có thể được bổ sung với chất tạo màu, chất bảo quản hoặc các chất tương tự.

## (3) Các hạt

Các hạt là chế phẩm được tạo hạt. Các ví dụ về chúng bao gồm các loại nhìn chung là đề cập đến các hạt cũng như các hạt sủi bọt. Các hạt có thể thường được sản xuất theo quy trình (a), (b) hoặc (c) sau:

(a) Trộn thành phần hoạt tính dạng bột với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc, chất liên kết hoặc chất gây rã để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được tạo hạt bằng phương pháp thích hợp;

(b) Trộn thành phần hoạt tính cần được tạo hạt với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc để thu được hỗn hợp đồng nhất;

(c) Trộn thành phần hoạt tính cần được tạo hạt với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được tạo hạt bằng phương pháp thích hợp. Các hạt có thể tùy ý được tạo ra có lớp màng hoặc có thể được tạo thành ở dạng các hạt tan trong ruột hoặc giải phóng duy trì sử dụng các phương pháp thích hợp đã được biết rõ. Các hạt sủi bọt có thể được sản xuất bằng cách sử dụng chất phụ trợ là chất axit thích hợp, muối cacbonat, muối hydro cacbonat và các chất tương tự. Các hạt sủi bọt là để chỉ hạt các hạt được hòa tan hoặc được phân tán trong nước với sự sủi bọt nhanh. Các hạt còn có thể được tạo thành là các hạt mịn bằng cách kiểm soát cỡ hạt.

#### (4) Thuốc bột

Thuốc bột là chế phẩm dạng bột và có thể thường được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc để thu được hỗn hợp đồng nhất.

#### (5) Dạng lỏng dùng theo đường miệng

Dạng lỏng dùng theo đường miệng là chế phẩm ở dạng dung dịch hoặc chảy được và gel nhớt. Các ví dụ về chúng bao gồm các loại thường được đề cập đến dạng lỏng dùng theo đường miệng cũng như cồn ngọt, dung dịch huyền phù, nhũ tương, nước chanh và các dạng tương tự. Dạng lỏng dùng theo đường miệng có thể thường được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ và nước tinh khiết để hòa tan đồng nhất, nhũ hóa hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính và tùy ý lọc sản phẩm. Cồn ngọt là để chỉ dạng lỏng trong dùng theo đường miệng chứa etanol có vị ngọt và hương thơm. Cồn ngọt có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan thành phần hoạt tính rắn hoặc chất lỏng ngâm chiết của nó trong etanol, nước tinh khiết, chất tạo hương và sucroza, chất sacarit hoặc chất tạo ngọt bổ sung và thu được chất lỏng trong bằng cách lọc hoặc các phương pháp khác. Dung dịch huyền phù là để chỉ dạng lỏng dùng theo đường miệng trong đó thành phần hoạt tính được nghiền mịn và được tạo thành dung dịch huyền phù đồng nhất. Dung dịch huyền phù có thể thường được

sản xuất bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt tính rắn trong chất tạo huyền phù hoặc chất phụ trợ bổ sung và nước tinh khiết hoặc dầu và tạo đồng nhất toàn bộ sản phẩm theo phương pháp thích hợp. Nhũ tương là để chỉ dạng lỏng dùng theo đường miệng trong đó thành phần hoạt tính được nghiền mịn và đồng nhất được nhũ hóa. Nhũ tương có thể thường được sản xuất bằng cách bổ sung chất nhũ hóa và nước tinh khiết vào thành phần hoạt tính lỏng và nhũ hóa và tạo đồng nhất toàn bộ sản phẩm theo phương pháp thích hợp. Nước chanh là để chỉ dạng lỏng trong dùng theo đường miệng có vị ngọt và vị chua.

#### (6) Xi-rô

Xi-rô là chế phẩm lỏng nhớt hoặc chế phẩm rắn chứa chất sacarit hoặc chất tạo ngọt. Các ví dụ về chúng bao gồm chất dùng cho xi-rô. Xi-rô có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan, trộn, tạo huyền phù hoặc nhũ hóa thành phần hoạt tính trong dung dịch chứa sucroza, chất sacarit khác hoặc chất tạo ngọt hoặc chỉ xi-rô và tùy ý đun sôi sản phẩm, tiếp theo là lọc kèm gia nhiệt. Chế phẩm đối với xi-rô là để chỉ chế phẩm dạng hạt hoặc dạng bột mà nước được bổ sung vào đó để tạo thành xi-rô và đôi khi có thể gọi là xi-rô khô. Chế phẩm dùng cho xi-rô có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với dạng hạt hoặc dạng bột bằng cách sử dụng chất sacarit hoặc chất tạo ngọt làm chất phụ trợ.

#### (7) Chế phẩm gel (thạch) dùng theo đường miệng

Chế phẩm gel (thạch) dùng theo đường miệng là chế phẩm gel được tạo hình mà không có tính chảy. Chế phẩm gel (thạch) dùng theo đường miệng có thể thường được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ và nền gel polyme, cho phép tạo thành gel và tạo hình thành hình dạng nhất định theo các phương pháp thích hợp.

Chế phẩm dùng trong khoang miệng

##### (1) Các viên nén để dùng trong khoang miệng

Các viên nén để dùng trong khoang miệng là chế phẩm có hình dạng nhất định mà được dùng cho khoang miệng. Các ví dụ về các loại thuốc dùng cho khoang miệng bao gồm viên thuốc dẹt và tròn, các viên nén dùng dưới lưỡi, các viên nén dùng qua miệng, các viên nén bám dính, các viên nén gôm nhai và các dạng tương tự. Các viên

nén để dùng trong khoang miệng có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả đối với các viên nén. Viên thuốc dẹt và tròn là để chỉ viên nén để dùng trong khoang miệng mà được hòa tan dần dần hoặc được gậy rã trong khoang miệng và được dùng khu trú trong khoang miệng hoặc hầu (họng); các viên nén dùng dưới lưỡi là để chỉ viên nén để dùng trong khoang miệng để được hòa tan nhanh dưới lưỡi để cho phép hấp thu thành phần hoạt tính thông qua màng nhầy ở miệng; các viên nén dùng trong miệng là để chỉ viên nén để dùng trong khoang miệng để được hòa tan dần dần giữa răng hàm và má để cho phép hấp thu thành phần hoạt tính thông qua màng nhầy miệng; các viên nén bám dính là để chỉ viên nén để dùng trong khoang miệng mà bám dính vào màng nhầy miệng; và các viên nén gồm nhai là để chỉ viên nén để dùng trong khoang miệng để được nhai nhằm giải phóng thành phần hoạt tính.

## (2) Chế phẩm phun xịt để dùng trong khoang miệng

Chế phẩm phun xịt để dùng trong khoang miệng là chế phẩm để phun xịt thành phần hoạt tính ở dạng mù, dạng bột, bột hoặc bột nhão. Chế phẩm phun xịt để dùng trong khoang miệng có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong dung môi hoặc chất tương tự, tùy ý lọc chúng và đóng gói sản phẩm vào trong vật chứa cùng với khí hoá lỏng hoặc khí nén, hoặc bằng cách bào chế dung dịch hoặc dung dịch huyền phù với thành phần hoạt tính và chất phụ trợ và đóng gói sản phẩm vào trong vật chứa mà bơm phun xịt được gắn vào đó.

## (3) Chế phẩm bán rắn để dùng trong khoang miệng

Chế phẩm bán rắn để dùng trong khoang miệng là chế phẩm được dùng cho màng nhầy miệng. Các ví dụ về chế phẩm bán rắn bao gồm kem bôi, gel, thuốc mỡ và các dạng tương tự. Chế phẩm bán rắn để dùng trong khoang miệng có thể thường được sản xuất bằng cách nhũ hóa thành phần hoạt tính cùng với chất phụ trợ trong nước tinh khiết và thành phần dầu như vazolin vàng, hoặc bằng cách trộn thành phần hoạt tính và chất phụ trợ với bazơ như gel polyme hoặc chất dầu hoặc chất béo và thu được hỗn hợp đồng nhất. Kem bôi là để chỉ chế phẩm bán rắn ở dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu và chế phẩm ưa béo ở dạng nhũ tương nước trong dầu còn có thể là để chỉ kem bôi trên cơ sở dầu. Kem bôi có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế pha dầu từ vazolin vàng hoặc rượu cao hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất

nhũ hóa, bào chế riêng rẽ pha nước từ nước tinh khiết hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất nhũ hóa, bổ sung thành phần hoạt tính hoặc là vào pha dầu hoặc là vào pha nước, gia nhiệt cả hai pha và trộn pha dầu và pha nước cho đến khi đồng nhất để thu được nhũ tương. Gel là để chỉ chế phẩm gel và các ví dụ về chúng bao gồm gel trên cơ sở nước, gel trên cơ sở dầu và chế phẩm tương tự. Gel trên cơ sở nước có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong chất phụ trợ như hợp chất polyme và nước tinh khiết và cho phép liên kết ngang bằng cách gia nhiệt và làm mát hoặc bổ sung chất tạo gel. Gel trên cơ sở dầu có thể được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với bazơ dầu lỏng như glycol hoặc rượu cao và chất phụ trợ. Thuốc mỡ là để chỉ chế phẩm bán rắn chứa thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được phân tán trong bazơ. Các ví dụ về chúng bao gồm thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo, thuốc mỡ hòa tan được trong nước và tương tự. Thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ trên cơ sở dầu hoặc chất béo như dầu hoặc chất béo, sáp và hydrocacbon bao gồm parafin bằng cách gia nhiệt, hòa tan hoặc phân tán thành phần hoạt tính trong đó rồi trộn và làm nhuyễn để thu được hỗn hợp đồng nhất. Thuốc mỡ hòa tan được trong nước có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ hòa tan được trong nước như macrogol bằng cách gia nhiệt rồi trộn và làm nhuyễn thành phần hoạt tính trong đó để thu được hỗn hợp đồng nhất.

#### (4) Dung dịch súc miệng

Dung dịch súc miệng là chế phẩm lỏng được dùng khu trú cho khoang miệng hoặc hầu (họng) và có thể bao gồm chế phẩm rắn mà được hòa tan khi sử dụng. Dung dịch súc miệng có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan đồng nhất thành phần hoạt tính trong dung môi và chất phụ trợ và tùy ý lọc dung dịch thu được. Chế phẩm rắn mà được hòa tan tùy thuộc vào việc sử dụng có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả đối với chế phẩm viên nén và chế phẩm dạng hạt.

#### Chế phẩm để tiêm

##### (1) Dung dịch tiêm

Dung dịch tiêm là chế phẩm vô trùng ở dạng dung dịch, dung dịch huyền phù hoặc nhũ tương hoặc rắn để được hòa tan hoặc được tạo huyền phù khi sử dụng, được dùng trực tiếp cho mô cơ thể và các cơ quan như dưới da, trong cơ hoặc cho mạch. Các

ví dụ về chúng bao gồm các loại thường được đề cập đến dung dịch tiêm cũng như dung dịch tiêm được làm đông khô, bột để tiêm, ống tiêm được nạp trước, ống thuốc, việc truyền, thuốc tiêm có thể cấy được, tiêm giải phóng duy trì và tương tự. Dung dịch tiêm có thể thường được sản xuất theo quy trình (a) hoặc (b) sau:

(a) Thành phần hoạt tính hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính với chất phụ trợ được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được nhũ hóa trong nước để tiêm hoặc dung môi là nước khác hoặc dung môi không phải là nước và sản phẩm được bao gói trong vật chứa để tiêm mà sau đó khử trùng;

(b) Thành phần hoạt tính hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính với chất phụ trợ được hòa tan, được tạo huyền phù hoặc được nhũ hóa trong nước để tiêm hoặc dung môi là nước khác hoặc dung môi không phải là nước và sản phẩm được đưa vào lọc vô trùng hoặc sản phẩm được tạo ra đồng nhất theo cách vô trùng và được nạp vào trong vật chứa để tiêm mà sau đó được làm kín. Dung dịch tiêm được làm đông khô có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan thành phần hoạt tính hoặc thành phần hoạt tính cùng với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc trong nước để tiêm, đưa dung dịch vào lọc vô trùng, nạp dung dịch trong vật chứa để tiêm tiếp theo là làm đông khô hoặc làm đông khô dung dịch trong vật chứa được dùng để làm đông khô, sau đó đóng gói sản phẩm trong vật chứa để tiêm. Bột để tiêm có thể thường được sản xuất bằng cách lọc vô trùng và tinh thể hoá để thu được bột mà được nạp trực tiếp hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ tiệt trùng được nạp vào trong vật chứa để tiêm. Ống tiêm được nạp trước có thể thường được sản xuất bằng cách nạp thành phần hoạt tính hoặc dung dịch, dung dịch huyền phù hoặc nhũ tương của thành phần hoạt tính và chất phụ trợ vào trong ống tiêm. Ống thuốc là để chỉ bộ dụng cụ tiêm ở dạng ống thuốc chứa dung dịch thuốc để được đặt trong ống tiêm chuyên dụng. Ống thuốc chứa dung dịch thuốc có thể thường được sản xuất bằng cách nạp thành phần hoạt tính hoặc dung dịch, dung dịch huyền phù hoặc nhũ tương của thành phần hoạt tính và chất phụ trợ vào trong ống thuốc. Dung dịch truyền là để chỉ dung dịch tiêm thường là 100mL và hơn nữa mà được dùng trong tĩnh mạch. Thuốc tiêm có thể cấy được là để chỉ thuốc tiêm ở dạng rắn hoặc gel, mà được đặt nhờ sử dụng dụng cụ cấy hoặc bằng cách phẫu thuật dưới da hoặc trong cơ để giải phóng thành phần hoạt tính trong thời gian dài. Thuốc tiêm có thể cấy được có thể thường được sản xuất bằng cách tạo viên, vi cầu hoặc gel với hợp chất polyme phân hủy sinh học. Thuốc tiêm giải phóng duy trì là để chỉ thuốc tiêm được đặt trong cơ để

giải phóng thành phần hoạt tính trong thời gian dài và có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dầu thực vật hoặc thu được dung dịch huyền phù vi cầu với hợp chất polyme phân hủy sinh học.

Chế phẩm để thẩm tách

#### (1) Chế phẩm để thẩm tách

Chế phẩm để thẩm tách là chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm rắn được hòa tan tùy thuộc vào việc sử dụng để được sử dụng cho thẩm tách màng bụng hoặc thẩm tách máu. Các ví dụ về chúng bao gồm các chế phẩm để thẩm tách màng bụng, chế phẩm để thẩm tách máu và các chế phẩm tương tự. Chế phẩm để thẩm tách màng bụng là để chỉ chế phẩm vô trùng để thẩm tách được sử dụng cho thẩm tách màng bụng và có thể thường được sản xuất bằng cách nạp dung dịch chứa thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong dung môi ở thể tích nào đó hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và chất phụ trợ vào trong vật chứa, làm kín và tùy ý tạo vô trùng. Chế phẩm rắn để được hòa tan khi sử dụng có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với chế phẩm viên nén và chế phẩm dạng hạt. Chế phẩm để thẩm tách máu là để chỉ chế phẩm để thẩm tách được sử dụng cho thẩm tách máu và có thể thường được sản xuất bằng cách nạp dung dịch chứa thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong dung môi ở thể tích nào đó hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và chất phụ trợ vào trong vật chứa. Chế phẩm rắn để được hòa tan tùy thuộc vào việc sử dụng có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với chế phẩm viên nén và chế phẩm dạng hạt.

Chế phẩm để xông hít

#### (1) Chế phẩm để xông hít

Chế phẩm để xông hít là chế phẩm được sử dụng cho phế quản hoặc phổi bằng cách hít sol khí của thành phần hoạt tính. Các ví dụ về chúng bao gồm chất để xông hít dạng bột, chất để xông hít dạng lỏng, sol khí để xông hít và tương tự. Chế phẩm để xông hít dạng bột là để chỉ chế phẩm để được hít ở dạng sol khí gồm các hạt rắn ở lượng được xác định trước, và có thể thường được sản xuất bằng cách bảo chế các hạt mịn chứa thành phần hoạt tính và tùy ý trộn chúng với chất phụ trợ như lactoza để thu được hỗn hợp đồng nhất. Chế phẩm để xông hít dạng lỏng là để chỉ chất ở dạng lỏng để xông hít được áp dụng bằng máy khí dung và thiết bị tương tự và có thể thường được

sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù đồng nhất thành phần hoạt tính trong dung môi, chất tạo trương thích hợp, chất kiểm soát pH và các chất tương tự và tùy ý lọc sản phẩm. Sol khí để xông hít là để chỉ chất đã được định liều để xông hít để phun xịt lượng được xác định trước của thành phần hoạt tính được đóng gói trong vật chứa cùng với nhiên liệu phun khí. Sol khí để xông hít có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế dung dịch hoặc dung dịch huyền phù từ thành phần hoạt tính, dung môi, chất phân tán, tạo ổn định thích hợp và tương tự và nạp sản phẩm vào trong vật chứa chịu áp được gắn với van điều tiết dòng chảy cùng với phần phun khí nhiên liệu lỏng.

Chế phẩm dùng cho mắt

#### (1) Dung dịch dùng cho mắt

Dung dịch dùng cho mắt là chế phẩm lỏng vô trùng hoặc chế phẩm rắn vô trùng để được hòa tan hoặc được tạo huyền phù tùy thuộc vào việc sử dụng, mà được áp dụng cho mô mắt như túi màng kết. Dung dịch dùng cho mắt có thể thường được sản xuất bằng cách nạp dung dịch hoặc dung dịch huyền phù chứa thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong dung môi hoặc nhóm tương tự ở thể tích nào đó hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong vật chứa.

#### (2) Thuốc mỡ dùng cho mắt

Thuốc mỡ dùng cho mắt là chế phẩm bán rắn vô trùng được áp dụng cho mô mắt như túi màng kết, và có thể thường được sản xuất bằng cách nạp hỗn hợp đồng nhất của nền như vazolin vàng và dung dịch hoặc bột mịn của thành phần hoạt tính có trong vật chứa.

Chế phẩm dùng cho tai

#### (1) Thuốc dùng cho tai

Thuốc dùng cho tai là chế phẩm lỏng hoặc chế phẩm bán rắn hoặc chế phẩm rắn để được hòa tan hoặc được tạo huyền phù tùy thuộc vào việc sử dụng, mà được dùng cho tai ngoài hoặc tai giữa. Thuốc dùng cho tai thường được sản xuất bằng cách nạp dung dịch hoặc dung dịch huyền phù chứa thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong dung môi hoặc nhóm tương tự ở thể tích nào đó hoặc hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và chất phụ trợ trong vật chứa.

Chế phẩm dùng cho mũi

## (1) Dung dịch nhỏ mũi

Dung dịch nhỏ mũi là chế phẩm để dùng cho khoang mũi hoặc màng nhầy mũi và các ví dụ về chúng bao gồm bột dùng cho mũi, chế phẩm lỏng dùng cho mũi và chế phẩm tương tự. Bột dùng cho mũi là để chỉ giọt nhỏ mũi ở dạng bột mịn để dùng cho khoang mũi và có thể thường được sản xuất bằng cách tạo ra bột mịn của thành phần hoạt tính một cách thích hợp và tùy ý trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ để thu được hỗn hợp đồng nhất. Chế phẩm dùng lỏng cho mũi là để chỉ thuốc nhỏ mũi mà ở dạng lỏng hoặc rắn để được hòa tan hoặc được tạo huyền phù tùy thuộc vào việc sử dụng và được dùng cho khoang mũi. Chế phẩm dùng lỏng cho mũi có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dung môi và chất phụ trợ và tùy ý lọc sản phẩm. Chất phụ trợ đối với chế phẩm dùng lỏng cho mũi mà có thể được sử dụng bao gồm chất tạo trương, chất kiểm soát pH và các chất tương tự.

Chế phẩm dùng qua trực tràng

## (1) Thuốc đạn

Thuốc đạn là chế phẩm bán rắn có hình dạng nhất định, mà được dùng trong trực tràng và giải phóng thành phần hoạt tính bằng cách làm tan chảy ở nhiệt độ cơ thể hoặc hòa tan hoặc phân tán dần dần trong nước. Thuốc đạn có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc đồng nhất phân tán hỗn hợp đồng nhất của thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất phân tán và chất nhũ hóa trong bazơ hoá lỏng bằng cách gia nhiệt và tương tự, nạp lượng được xác định trước của sản phẩm trong vật chứa và hóa rắn/dập khuôn. Vỏ bọc đối với thuốc đạn mà thường có thể sử dụng được bao gồm bazơ trên cơ sở dầu hoặc chất béo và bazơ ưa nước.

## (2) Chế phẩm bán rắn để dùng qua trực tràng

Chế phẩm bán rắn để dùng qua trực tràng là chế phẩm được dùng quanh hoặc trong hậu môn và các ví dụ về chúng bao gồm kem bôi trực tràng, gel trực tràng, thuốc mỡ cho trực tràng và các dạng tương tự. Chế phẩm bán rắn để dùng qua trực tràng có thể thường được sản xuất bằng cách nhũ hóa thành phần hoạt tính cùng với chất phụ trợ trong nước tinh khiết và thành phần dầu như vazolin vàng, hoặc bằng cách trộn đồng nhất thành phần hoạt tính và chất phụ trợ với bazơ là gel polyme hoặc chất dầu hoặc chất béo. Kem bôi trực tràng có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế pha dầu từ

vazolin vàng hoặc rượu cao hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất nhũ hóa, bào chế riêng rẽ pha nước từ nước tinh khiết hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất nhũ hóa, bổ sung thành phần hoạt tính hoặc là vào pha dầu hoặc là vào pha nước, gia nhiệt cả hai pha và trộn pha dầu và pha nước cho đến khi đồng nhất để thu được nhũ tương. Gel trực tràng là để chỉ chế phẩm gel và các ví dụ về chúng bao gồm gel trên cơ sở nước, gel trên cơ sở dầu và tương tự. Gel trên cơ sở nước có thể được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong chất phụ trợ như hợp chất polyme và nước tinh khiết và cho phép liên kết ngang bằng cách gia nhiệt và làm mát hoặc bổ sung chất tạo gel. Gel trên cơ sở dầu có thể được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với bazơ dầu lỏng như glycol hoặc rượu cao và chất phụ trợ. Thuốc mỡ cho trực tràng là để chỉ chế phẩm bán rắn chứa thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong bazơ và các ví dụ về chúng bao gồm thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo, thuốc mỡ hòa tan được trong nước và tương tự. Thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ trên cơ sở dầu hoặc chất béo như dầu hoặc chất béo, sáp và hydrocacbon bao gồm parafin bằng cách gia nhiệt, hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong đó rồi trộn và làm nhuyễn để thu được hỗn hợp đồng nhất. Thuốc mỡ hòa tan được trong nước có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ hòa tan được trong nước như macrogol bằng cách gia nhiệt rồi trộn và làm nhuyễn thành phần hoạt tính trong đó để thu được hỗn hợp đồng nhất.

### (3) Chế phẩm lỏng dùng để thụt

Chế phẩm lỏng dùng để thụt là chế phẩm lỏng hoặc gel nhớt được dùng qua hậu môn. Chế phẩm lỏng dùng để thụt thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dung môi hoặc nhóm tương tự ở thể tích nào đó có sử dụng nước tinh khiết hoặc an thích hợp dung môi là nước và nạp sản phẩm vào trong vật chứa. Chất phụ trợ mà có thể được sử dụng để bào chế chế phẩm lỏng dùng để thụt bao gồm chất phân tán, chất ổn định, chất kiểm soát pH và các chất tương tự.

Chế phẩm dùng trong âm đạo

#### (1) Các viên nén đặt âm đạo

Các viên nén đặt âm đạo là chế phẩm rắn có hình dạng nhất định, mà được dùng trong âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính bằng cách hòa tan hoặc phân tán dần

dẫn trong nước. Các viên nén đặt âm đạo có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với các viên nén.

## (2) Thuốc đạn đặt âm đạo

Thuốc đạn đặt âm đạo là chế phẩm bán rắn có hình dạng nhất định, mà được dùng trong âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính bằng cách làm tan chảy ở nhiệt độ cơ thể hoặc hòa tan hoặc phân tán dần dần trong nước. Thuốc đạn đặt âm đạo có thể thường được sản xuất theo quy trình sản xuất được mô tả trên đây đối với thuốc đạn dùng cho trực tràng và các loại thuốc tương tự.

Chế phẩm dùng cho da

### (1) Chế phẩm rắn dùng khu trú

Chế phẩm rắn dùng khu trú là chế phẩm rắn được áp dụng hoặc trải rộng trên da bao gồm da đầu hoặc móng và các ví dụ về chúng bao gồm bột dùng khu trú. Bột dùng khu trú là để chỉ chế phẩm bột rắn dùng khu trú và có thể thường được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với chất phụ trợ như chất dẫn thuốc để thu được hỗn hợp đồng nhất mà sau đó được tạo thành dạng bột.

### (2) Dạng lỏng dùng khu trú

Dạng lỏng dùng khu trú là chế phẩm lỏng được bôi lên da bao gồm da đầu hoặc móng và các ví dụ về chúng bao gồm dầu xoa bóp, nước thơm và các dạng tương tự. Dạng lỏng dùng khu trú có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan, nhũ hóa hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong dung môi, chất phụ trợ và tương tự và tùy ý lọc sản phẩm. Dầu xoa bóp là để chỉ dạng lỏng hoặc bột nhão dùng khu trú bằng cách xoa bóp vào da. Nước thơm là để chỉ dạng lỏng dùng khu trú chứa thành phần hoạt tính được hòa tan, được nhũ hóa hoặc được phân tán mịn trong chất lỏng dạng nước. Nước thơm có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế dung dịch, dung dịch huyền phù hoặc nhũ tương của thành phần hoạt tính, chất phụ trợ và nước tinh khiết để thu được sản phẩm đồng nhất.

### (3) Chế phẩm phun xịt

Chế phẩm phun xịt là chế phẩm để phun xịt thành phần hoạt tính ở dạng mù, dạng bột, bọt hoặc bột nhão lên da và các ví dụ về chúng bao gồm sol khí dùng khu trú, chế phẩm phun xịt để bơm và tương tự. Chế phẩm phun xịt có thể thường được sản xuất

bằng cách bào chế dung dịch hoặc dung dịch huyền phù chứa thành phần hoạt tính, tùy ý lọc sản phẩm và nạp sản phẩm vào trong vật chứa. Sol khí dùng khu trú là để chỉ chế phẩm phun xịt mà phun xịt thành phần hoạt tính cùng với khí hoá lỏng hoặc khí nén được đóng gói trong vật chứa. Sol khí dùng khu trú có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế dung dịch hoặc dung dịch huyền phù chứa thành phần hoạt tính và đóng gói sản phẩm vào trong vật chứa chịu áp được gắn với van tiêm liên tục cùng với phun khí nhiên liệu lỏng. Chất phụ trợ như chất phân tán và ổn định có thể tùy ý được bổ sung vào sol khí dùng khu trú. Chế phẩm phun xịt để bơm là để chỉ chế phẩm phun xịt mà phun xịt thành phần hoạt tính có trong vật chứa bằng cách bơm. Chế phẩm phun xịt để bơm có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính và chất phụ trợ và nạp sản phẩm vào trong vật chứa mà bơm được gắn vào đó.

#### (4) Thuốc mỡ

Thuốc mỡ là chế phẩm bán rắn được bôi trên da chứa thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được phân tán trong bazơ. Các ví dụ về chúng bao gồm thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo, thuốc mỡ hòa tan được trong nước và các dạng tương tự. Thuốc mỡ trên cơ sở dầu hoặc chất béo có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ trên cơ sở dầu hoặc chất béo như dầu hoặc chất béo, sáp và hydrocacbon bao gồm parafin bằng cách gia nhiệt, hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong đó rồi trộn và làm nguội để thu được hỗn hợp đồng nhất. Thuốc mỡ hòa tan được trong nước có thể thường được sản xuất bằng cách làm tan chảy bazơ hòa tan được trong nước như macrogol bằng cách gia nhiệt rồi trộn và làm nguội thành phần hoạt tính trong đó để thu được hỗn hợp đồng nhất.

#### (5) Kem bôi

Kem bôi là chế phẩm bán rắn ở dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu được bôi trên da và chế phẩm ưa béo ở dạng nhũ tương nước trong dầu còn có thể là để chỉ kem bôi trên cơ sở dầu. Kem bôi có thể thường được sản xuất bằng cách bào chế pha dầu từ vazolin vàng hoặc rượu cao hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất nhũ hóa, bào chế riêng rẽ pha nước từ nước tinh khiết hoặc hỗn hợp của nó với chất phụ trợ như chất nhũ hóa, bổ sung thành phần hoạt tính hoặc là vào pha dầu hoặc là vào pha nước, gia nhiệt cả hai pha và trộn pha dầu và pha nước cho đến khi đồng nhất để thu được nhũ tương.

## (6) Gel

Gel là chế phẩm gel được bôi trên da và các ví dụ về chúng bao gồm gel trên cơ sở nước và gel trên cơ sở dầu. Gel trên cơ sở nước có thể thường được sản xuất bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính trong chất phụ trợ như hợp chất polyme và nước tinh khiết và cho phép liên kết ngang bằng cách gia nhiệt và làm mát hoặc bổ sung chất tạo gel. Gel trên cơ sở dầu có thể được sản xuất bằng cách trộn thành phần hoạt tính với bazơ dầu lỏng như glycol hoặc rượu cao và chất phụ trợ.

## (7) Miếng dán và chất bám dính nhạy áp

Chất tạo dẻo và chất bám dính nhạy áp là chế phẩm để bám dính được trên da và các ví dụ về chúng bao gồm các dải băng và thuốc đắp. Miếng dán và chất bám dính nhạy áp có thể thường được sản xuất bằng cách trộn đồng nhất thành phần hoạt tính với bazơ là hợp chất polyme hoặc hỗn hợp của nó, trải rộng hỗn hợp trên vật đỡ hoặc làm thẳng (vật liệu giải phóng) và tạo dạng cho nó. Miếng dán và chất bám dính nhạy áp có thể được tạo thành ở dạng chế phẩm hấp thụ qua da bằng cách sử dụng lớp màng kiểm soát việc giải phóng. Chất phụ trợ như chất bám dính hoặc chất cải thiện hấp thụ có thể tùy ý được sử dụng cho miếng dán và chất bám dính nhạy áp. Các dải băng là để chỉ miếng dán và chất bám dính nhạy áp chứa bazơ mà chứa ít nước và các ví dụ về chúng bao gồm miếng dán và tương tự. Các dải băng có thể thường được sản xuất với bazơ mà hợp chất polyme không hòa tan được trong nước ở dạng tự nhiên hoặc tổng hợp như nhựa, chất dẻo, cao su hoặc nhóm tương tự bằng cách trải rộng trên vải hoặc trải rộng trên hoặc kết hợp thành phần hoạt tính hoặc hỗn hợp đồng nhất của thành phần hoạt tính và chất phụ trợ vào trong lớp màng bằng chất dẻo và tạo dạng sản phẩm. Các dải băng còn có thể được sản xuất bằng cách kết hợp hỗn hợp gồm thành phần hoạt tính và bazơ hoặc chất phụ trợ khác vào trong vật liệu giải phóng được tạo từ lớp màng kiểm soát việc giải phóng, đỡ và làm thẳng (vật liệu giải phóng) và tạo dạng cho nó. Thuốc đắp là để chỉ miếng dán và chất bám dính nhạy áp gồm nền chứa nước và có thể thường được sản xuất bằng cách trộn đồng nhất thành phần hoạt tính với chất lỏng như nước tinh khiết hoặc glyxerol hoặc trộn đồng nhất và làm nhuyễn hợp chất polyme tự nhiên hoặc tổng hợp như polyme nước hòa tan được trong nước hoặc polyme hấp thụ nước và nước tinh khiết cùng với thành phần hoạt tính, trải rộng hỗn hợp trên vải hoặc nhóm tương tự và tạo dạng cho nó.

Trừ khi được nêu ra cụ thể theo cách khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật và các chữ viết tắt được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa như các ý nghĩa được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này mà sáng chế liên quan.

Nội dung của tất cả các tài liệu sáng chế và các tài liệu phi sáng chế được nêu ra rõ ràng ở đây được kết hợp làm một phần của bản mô tả này.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sáng chế được mô tả cụ thể dưới đây thông qua các ví dụ và các ví dụ sinh học. Các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế. Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất được mô tả trong các ví dụ được gọi tên bằng cách sử dụng Quy ước ACD/Name (version 6.00, có được từ Advanced Chemistry Development Inc.) hoặc Chemdraw Ultra (version 12.0, có được từ Cambridge Soft).

Các dung môi được mô tả trong ngoặc đơn trong các phân tách về tách sắc ký và TLC đề cập đến các dung môi rửa giải hoặc các dung môi tráng được sử dụng và tỷ lệ được thể hiện bằng tỷ lệ theo thể tích. Việc đề cập đến “NH silic oxit” cho thấy rằng CHROMATOREX NH TLC PLATE (catalo số: 3800003) có được từ Fuji Silysia Chemical Ltd. được sử dụng.

Việc đề cập đến “Hi-flash SI” và “Hi-flash NH” trong ngoặc đơn trong phần sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình tương ứng chỉ ra dạng cột được sử dụng (Hi-flash SI: silicagel (mua từ Yamazen Corporation) và Hi-flash NH:silicagel được liên kết bởi nhóm aminopropyl (mua từ Yamazen Corporation)).

LC-MS/ELSD được tiến hành ở các điều kiện sau (1):

Điều kiện (1) {cột: Waters Xterra MS C<sub>18</sub> (đường kính hạt: 5 x 10<sup>-6</sup>m; độ dài cột: 50 x 4,6mm I.D.); tốc độ dòng chảy: 1,5mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C; pha động (A): dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước; pha động (B): 0,1% dung dịch axit trifloaxetic-metanol; gradien (tỷ số pha động (A) : pha động (B)): [0 phút] 95:5; [1 phút] 95:5; [4 phút] 0:100; [4,5 phút] 0:100; [4,51 phút] 95:5; [6 phút] 95:5; máy dò: UV(PDA), ELSD, MS}.

UPLC-MS/ELSD được tiến hành ở các điều kiện sau (2):

Điều kiện (2) {cột: Waters ACQUITY C<sub>18</sub> (đường kính hạt: 1,7 x 10<sup>-6</sup>m; độ dài cột: 30 x 2,1mm I.D.); tốc độ dòng chảy: 1,0mL/phút; nhiệt độ cột: 40°C; pha động

(A): dung dịch axit trifloaxetic 0,1% trong nước; pha động (B): dung dịch axit trifloaxetic-axetonitril 0,1%; gradien (tỷ số pha động (A) : pha động (B)): [0 phút] 95:5; [0,1 phút] 95:5; [1,2 phút] 5:95; [1,4 phút] 5:95; [1,41 phút] 95:5; [1,5 phút] 95:5; máy dò :UV(PDA), ELSD, MS}.

Các giá trị bằng số được chỉ ra trong phần NMR là các giá trị được đo trên  $^1\text{H}$ -NMR sử dụng các dung môi đã được chỉ ra.

Trong công thức cấu trúc, một số nhóm chức có thể được chỉ ra với các ký hiệu hoặc các chữ viết tắt. Ví dụ, “Boc” là để chỉ “nhóm tert-butoxycarbonyl”.

Ví dụ sinh học 2 như được mô tả dưới đây là ví dụ về thử nghiệm thể hiện tác dụng của hợp chất theo sáng chế đối với bệnh to đầu chi. Tuy nhiên, các bệnh mà hợp chất theo sáng chế hướng đến, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh to đầu chi. Đã mô tả trên đây rằng, hợp chất theo sáng chế là hữu dụng để phòng và/hoặc điều trị bệnh cho tất cả các bệnh trong đó có liên quan đến chính somatostatin hoặc hocmon được điều biến bởi somatostatin.

Ví dụ tham khảo A1:

Metyl 5-bromo-4-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-piperidinyl]pyridin-3-carboxylat

Bổ sung triethylamin (1,84 mL) và 4-tert-butoxycarbonylaminopiperidin (CAS# 73874-95-0) (2,63g) vào dung dịch chứa metyl 5-bromo-4-iodopyridin-3-carboxylat (3,0g) trong dimethylformamit (20 mL) sản xuất được bằng phản ứng của axit 5-bromo-4-iodopyridin-3-carboxylic (CAS# 491588-98-8) với trimetylsilyldiazometan và khuấy hỗn hợp ở 70°C trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và rửa với nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô, cô đặc lớp hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình (mua từ Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexan : etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,47g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: bột màu trắng-vàng nhạt;

TLC (Rf): 0,26 (n-hexan : etyl axetat = 1:2);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,54 (br. s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,76-3,63 (m, 1H), 3,36-3,25 (m, 2H), 3,16-3,03 (m, 2H), 2,09-1,98 (m, 2H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo A2:

Metyl 4-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-1-piperidinyl]-5-phenylpyridin-3-carboxylat

Bổ sung trikali phosphat (425mg), phenylaxit boronic (CAS# 98-80-6) (122mg) và bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (7,1mg) vào dung dịch chứa hợp chất (207mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo A1 trong 1,4-dioxan (8 mL) và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 2 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với etyl axetat và rửa với nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khô, cô đặc lớp hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình (mua từ Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexan : etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (206mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất dầu màu trắng-vàng nhạt;

TLC (R<sub>f</sub>): 0,31 (n-hexan : etyl axetat = 1:2);

MASS (APCI, Pos.): 412 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo A3:

tert-butyl N-(1-{3-[(3,5-dimethylphenyl)carbonyl]-5-phenyl-4-pyridyl}-4-piperidinyl)carbamate

Trong môi trường argon, làm mát dung dịch chứa 3,5-dimetylanilin (CAS# 108-69-0) (194mg) trong tetrahydrofuran được khử nước (10 mL) đến 0°C, bổ sung dung dịch chứa n-butyllithi (1,6 mol) trong hexan (2,0 mL) vào đó và đưa dung dịch quay trở về nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 10 phút. Làm mát dung dịch phản ứng đến -78°C, rồi bổ sung dung dịch chứa hợp chất (206mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo A2 trong tetrahydrofuran (10 mL) vào đó. Đưa dung dịch phản ứng quay trở về nhiệt độ trong phòng sau 3 giờ hoặc hơn nữa, sau đó bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào đó kết thúc phản ứng và được đưa vào chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ với dung dịch natri clorua bão hòa, làm khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình (mua từ Yamazen

Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexan : etyl axetat = 3:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (52mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: bột màu trắng-vàng nhạt;

TLC (Rf): 0,33 (n-hexan : etyl axetat = 1:1);

MASS (APCI, Pos.): 501 (M+H)<sup>+</sup>.

[0268] Ví dụ tham khảo B1:

4-(4-amino-1-piperidinyl)-N-(3,5-dimethylphenyl)-5-phenyl-pyridin-3-carboxamit

Bổ sung axit trifloaxetic (2 mL) vào dung dịch chứa hợp chất (52mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo A3 trong diclometan (2 mL) ở nhiệt độ trong phòng, khuấy trong 30 phút và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách tách sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình (mua từ Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash NH) (etyl axetat : metanol = 95:5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (26mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: vô định hình màu be;

Độ tinh khiết (LC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 3,45 phút);

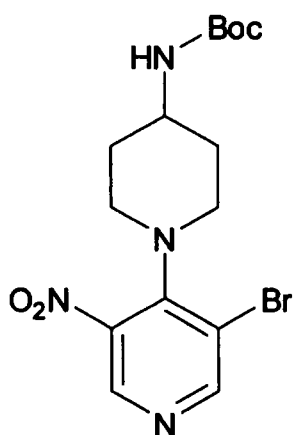
TLC (Rf): 0,24 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,94 (br. s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,53-7,28 (m, 7H), 6,81 (s, 1H), 3,21-3,05 (m, 2H), 2,83-2,56 (m, 3H), 2,34 (s, 6H), 1,74-1,59 (m, 2H), 1,48 (br. s, 2H), 1,35-1,18 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 401 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 1:

tert-butyl N-[1-(3-bromo-5-nitro-4-pyridyl)-4-piperidinyl]carbammat



Bổ sung triethylamin (46 mL) và 4-tert-butoxycarbonylaminopiperidin (CAS# 73874-95-0) (36,35g) vào dung dịch chứa 3-bromo-4-clo-5-nitropyridin (CAS# 31872-63-6) (39,18g) trong tetrahydrofuran (200 mL), và khuấy hỗn hợp ở điều kiện làm mát bằng đá lạnh trong 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào trong nước (800 mL) kèm khuấy và rửa kỹ với nước (700 mL). Lọc hợp chất màu vàng lắng đọng và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (59,78g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: bột màu vàng;

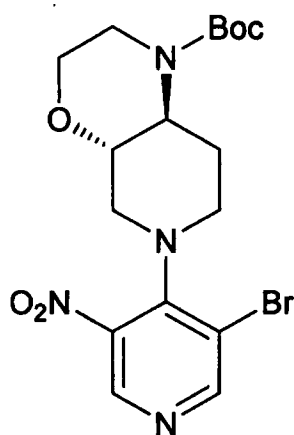
TLC (Rf): 0,23 (n-hexan : etyl axetat = 4:1).

Ví dụ tham khảo 1(1)-Ví dụ tham khảo 1(3):

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý sau đây theo phương pháp tương tự như trong ví dụ tham khảo 1 bằng cách sử dụng, thay vì 4-tert-butoxycarbonylaminopiperidin, (4aS,8aS)-tert-butyl octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxylat (CAS# 1391733-55-3), tert-butyl (rac-(3R,4R)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat (CAS# 1033748-33-2) hoặc tert-butyl (rac-(3R,4S)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamat (CAS# 808739-28-8).

Ví dụ tham khảo 1(1):

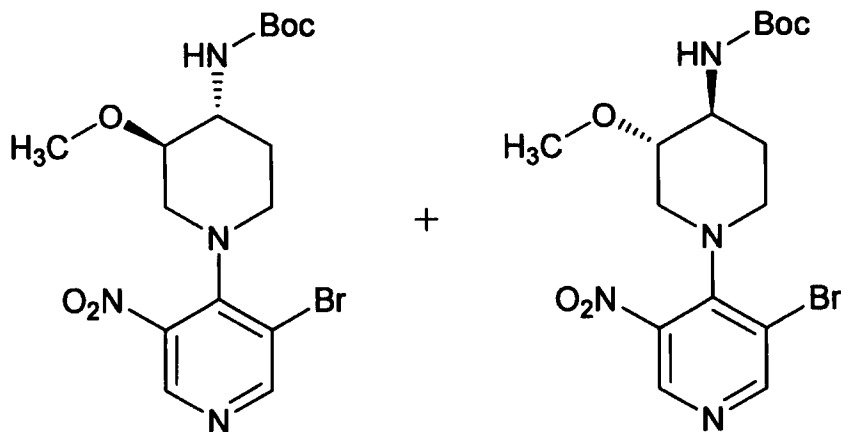
(4aS,8aS)-tert-butyl 6-(3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-1-carboxylat



NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,73 (d,  $J=0,4\text{Hz}$ , 1H), 8,72 (d,  $J=0,4\text{Hz}$ , 1), 4,01-3,81 (m, 2H), 3,81-3,60 (m, 2H), 3,42 (ddd,  $J=11,9$ , 4,5, 2,6Hz, 1H), 3,38-3,19 (m, 3H), 3,06 (td,  $J=12,6$ , 2,3Hz, 1H), 2,95 (dd,  $J=11,9$ , 10,1Hz, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,20-2,03 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo 1(2):

tert-butyl (rac-(3R,4R)-1-(3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamát



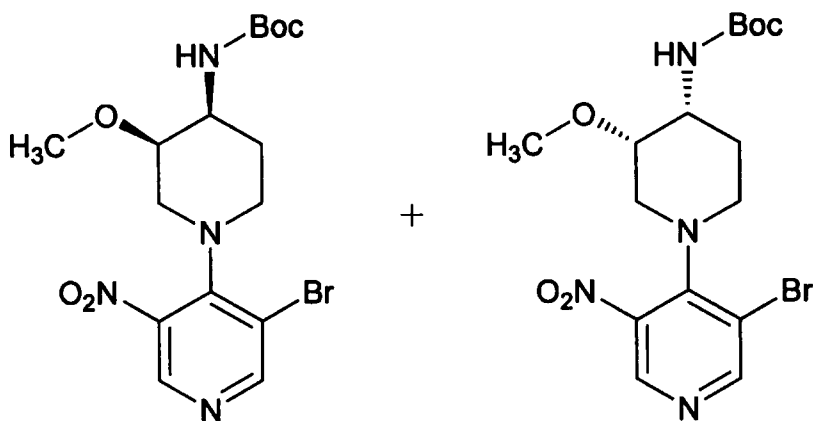
Chất raxemic ( 1 : 1 )

TLC (Rf): 0,46 (n-hexan : etyl axetat = 3:1);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 4,63 (br. s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,33 (td,  $J=9,1$ , 4,4Hz, 1H), 3,23-3,04 (m, 2H), 2,85 (dd,  $J=12,2$ , 9,1Hz, 1H), 2,38-2,22 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 1H), 1,46 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo 1(3):

tert-butyl (rac-(3R,4S)-1-(3-bromo-5-nitropyridin-4-yl)-3-metoxypiperidin-4-yl)carbamate



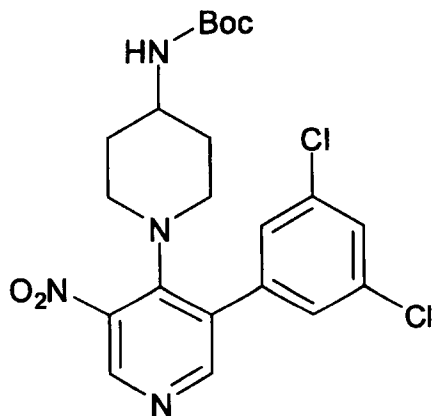
Chất racemic (1 : 1)

TLC (Rf): 0,64 (n-hexan : etyl axetat = 2:1);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 4,99 (d, J=5,7Hz, 1H), 3,87 (br. s, 1H), 3,59 (s, 1H), 3,47 (q, J=3,3Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,16-2,98 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 1,92-1,76 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Ví dụ tham khảo 2:

tert-butyl N-{1-[3-(3,5-diclophenyl)-5-nitro-4-pyridyl]-4-piperidiny}l}carbamate



Bổ sung dung dịch trikali phosphat 2M trong nước (39,72 mL), axit 3,5-diclophenylboronic (CAS# 67492-50-6) (64,08g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,84g) vào dung dịch chứa hợp chất (128,35g) được thu được trong ví dụ tham khảo 1 trong 1,4-dioxan (1283 mL) và khuấy hỗn hợp ở 100°C trong 5 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng

với etyl axetat và rửa với nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khan, cô đặc lớp hữu cơ để tạo ra phần còn lại (168g) chứa hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý sau đây. Phần còn lại thu được được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

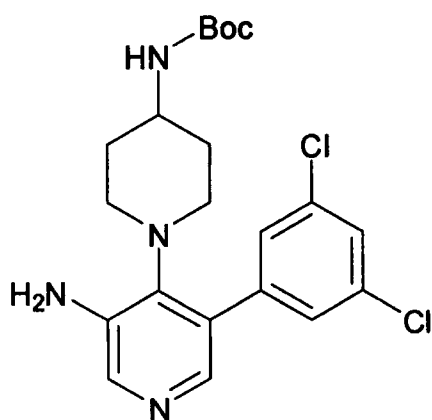
Các đặc tính: bột màu vàng;

TLC (Rf): 0,40 (n-hexan : etyl axetat = 4:1);

MASS (ESI, Pos.): 467 (M+H)<sup>+</sup>.

[0285] Ví dụ tham khảo 3:

tert-butyl N-{1-[3-amino-5-(3,5-diclophenyl)-4-pyridyl]-4-piperidinyl}carbamate



Gia nhiệt cho dung dịch huyền phù chứa sắt (3,58g) trong axit axetic (80 mL) đến 80°C, sau đó bổ sung vào đó dung dịch chứa hợp chất (6,00g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 2 trong axit axetic (10 mL) sử dụng phễu nhỏ giọt và khuấy hỗn hợp trong 2 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và loại phần không hòa tan bằng cách qua Celite. Cô đặc dịch lọc và pha loãng trong khi làm mát trên đá lạnh với tert-butyl methyl ete và dung dịch natri hydroxit 5N trong nước để tạo ra hỗn hợp bazơ. Lọc hỗn hợp lần nữa thông qua Celite để loại phần không hòa tan và sau đó rửa lớp hữu cơ với nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Sau khi làm khan, cô đặc lớp hữu cơ để tạo ra phần còn lại (4,40g) chứa hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý sau đây. Phần còn lại thu được được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế.

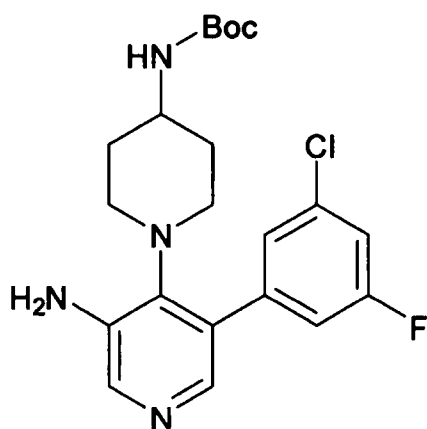
Các đặc tính: màu nâu vô định hình;

TLC (Rf): 0,51 (etyl axetat, NH silic oxit);

MASS (ESI, Pos.): 437 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 3(1):

tert-butyl N-{1-[3-amino-5-(3-clo-5-flophenyl)-4-pyridyl]-4-piperidinyl} carbamat



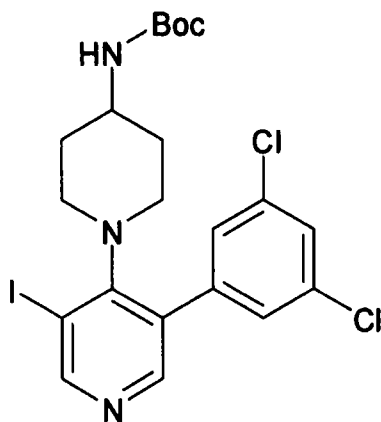
Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong các ví dụ tham khảo 2 → 3 bằng cách sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, axit 3-clo-5-flophenylboronic (CAS# 328956-61-2).

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,09 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,16-6,86 (m, 3H), 3,91 (brs, 2H), 3,45 (brs, 1H), 2,96-2,91 (m, 2H), 2,55-2,47 (m, 2H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,47-1,22 (m, 4H);

MASS (ESI, Pos.): 421 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 4:

tert-butyl N-{1-[3-(3,5-diclophenyl)-5-iodo-4-pyridyl]-4-piperidinyl} carbamat



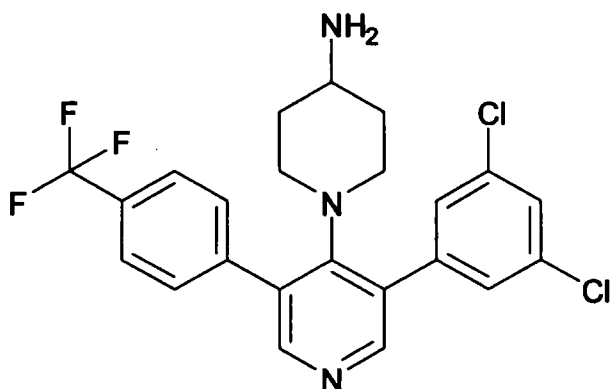
Bổ sung phức chất boron triflorua dietyl ete (BF<sub>3</sub>-Et<sub>2</sub>O) (649mg) và amyl nitrit (0,68 mL) vào huyền phù chứa hợp chất (1,00g) thu được trong ví dụ tham khảo 3 trong axetonitril làm mát trên đá lạnh, bằng cách sử dụng ống tiêm và khuấy hỗn hợp ở điều kiện làm mát bằng đá lạnh trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch chứa natri iodua (CAS# 7681-82-5) (1,02g) trong axeton (5,00 mL) vào dung dịch phản ứng và gia nhiệt cho hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung dung dịch natri hydroxit 1M trong nước và dung dịch natri sulphit bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng và lọc chất dịch lỏng đông và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng. Tinh chế phần còn lại đã được làm khô bằng cách tái kết tinh sử dụng axeton và nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,85g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: bột màu be;

TLC (R<sub>f</sub>): 0,44 (n-hexan : etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 1:

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo B1 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4 và sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, axit 4-(triflometyl)phenylboronic (CAS# 128796-39-4).

Các đặc tính: bột màu trắng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,9% (thời gian lưu: 0,58 phút);

TLC (R<sub>f</sub>): 0,71 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

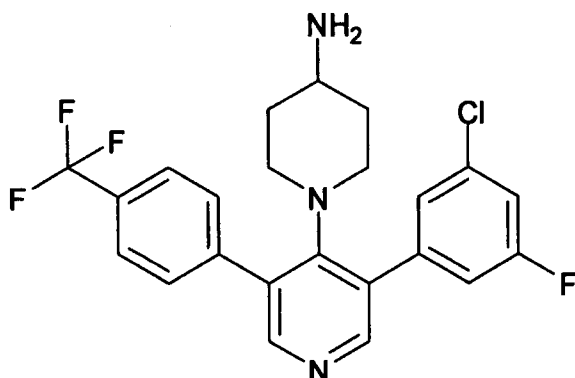
NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,20 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,62 (d, J=8,1Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,43 (d, J=1,8Hz, 2H), 2,91 (br. d, J=13,0Hz, 2H), 2,52-2,35 (m, 3H), 1,49-1,37 (m, 2H), 1,06-0,88 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 466 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 2:

1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin

[0298]



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ 1 bằng cách sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, axit 3-clo-5-flophenylboronic (CAS# 328956-61-2).

Các đặc tính: bột màu trắng;

TLC (R<sub>f</sub>): 0,32 (etyl axetat, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,27 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,73 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,49 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,14 (dt, J=8,4, 2,1Hz, 1H), 7,03 (ddd, J=9,0, 2,1, 1,5Hz, 1H), 2,85 (d, J=13,0Hz, 2H), 2,52 (s, 1H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,45 (dd, J=11,6, 2,7Hz, 2H), 0,94 (qd, J=11,6, 3,9Hz, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 450 (M+H)<sup>+</sup>.

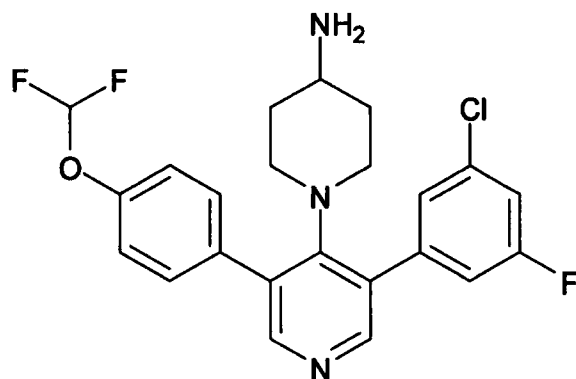
Ví dụ 2(1)-Ví dụ 2(7):

Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví

dụ 1 bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1 hoặc thay cho sản phẩm được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1(1), ví dụ tham khảo 1(2) hoặc ví dụ tham khảo 1(3), sử dụng axit 3,5-diclophenylboronic hoặc thay cho axit 3-clo-5-flophenylboronic, và sử dụng axit 4-(triflometyl)phenylboronic hoặc thay cho hợp chất axit boronic tương ứng.

Ví dụ 2(1):

1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin



Các đặc tính: chất dầu nhớt màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,3% (thời gian lưu: 0,53 phút);

NMR (300 MHz, CLOROFOM-d):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 7,16-7,10 (m, 1H), 7,06-6,99 (m, 1H), 6,59 (t,  $J=73,6\text{Hz}$ , 1H), 2,85 (br. d,  $J=13,0\text{Hz}$ , 2H), 2,58-2,32 (m, 3H), 1,52-1,32 (m, 2H), 1,04-0,86 (m, 2H);

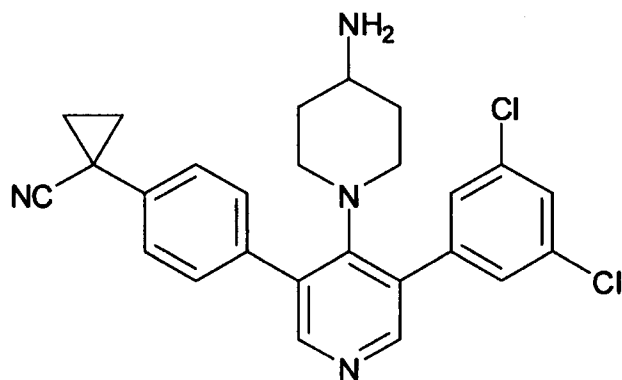
MASS (ESI, Pos.): 448 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 2(2):

1-{4-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}xyclopropanacbonitril

[0305]

21750



Các đặc tính: bột màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,8% (thời gian lưu: 0,55 phút);

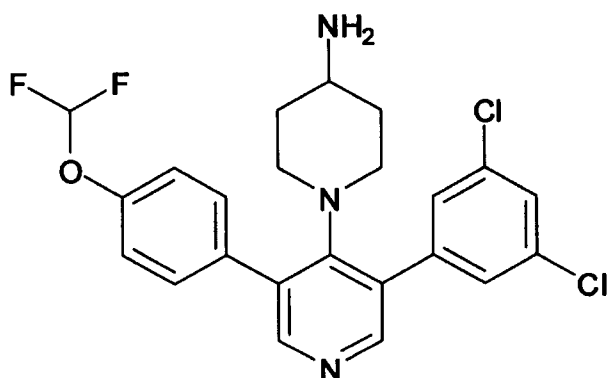
TLC (Rf): 0,51 (etyl axetat, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFOM-d):  $\delta$  8,27-8,20 (m, 2H), 7,43-7,24 (m, 7H), 2,84 (br. d,  $J=13,0\text{Hz}$ , 2H), 2,69-2,51 (m, 1H), 2,48-2,30 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 4H), 1,12-0,93 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 449 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 2(3):

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin



Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,54 phút);

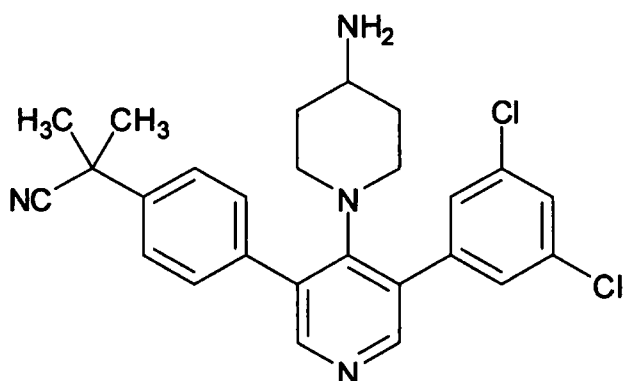
TLC (Rf): 0,57 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFOM-d):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,41-7,30 (m, 5H), 7,26-7,19 (m, 2H), 6,58 (t,  $J=73,6\text{Hz}$ , 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,57-2,34 (m, 3H), 1,47-1,38 (m, 2H), 1,03-0,86 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 464 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 2(4):

2-{4-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril



Các đặc tính: bột vô định hình màu ngà;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 94,6% (thời gian lưu: 0,70 phút);

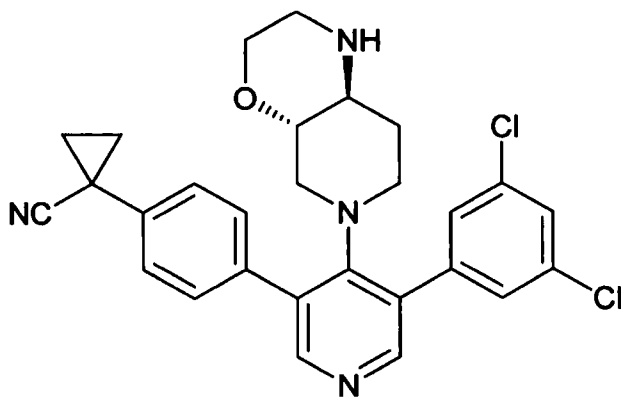
TLC (R<sub>f</sub>): 0,74 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d): δ 8,27 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,57 (d, J=8,4Hz, 2H), 7,41-7,31 (m, 5H), 2,89-2,79 (m, 2H), 2,60-2,32 (m, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,50-1,41 (m, 2H), 1,03-0,84 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 465 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 2(5):

1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[(4aS,8aS)-octahydro-6H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-6-yl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril

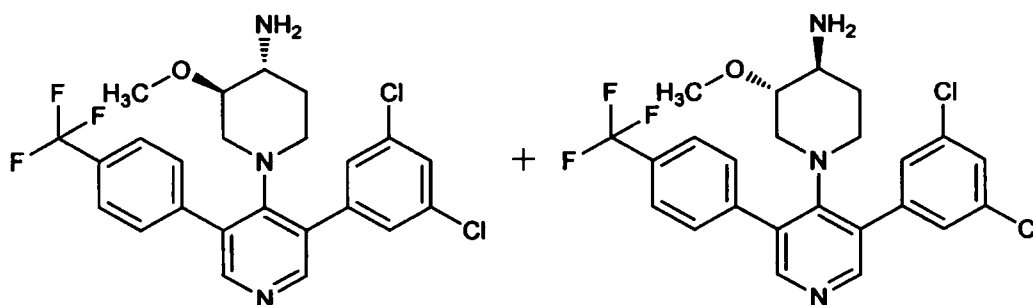


Các đặc tính: bột màu vàng nhạt;

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,27 (s, 2H), 7,42-7,20 (m, 7H), 3,75 (dd,  $J=11,1, 2,1$ Hz, 1H), 3,47 (ddd,  $J=11,1, 11,1, 2,7$ Hz, 1H), 3,00-2,75 (m, 5H), 2,53 (ddd,  $J=12,6, 12,6, 2,7$ Hz, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,55-1,45 (m, 2H), 1,30 (m, 1H), 1,02 (m, 1H).

Ví dụ 2(6):

rac-(3R,4R)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin



Chất raxemic ( 1 : 1 )

Các đặc tính: bột màu trắng;

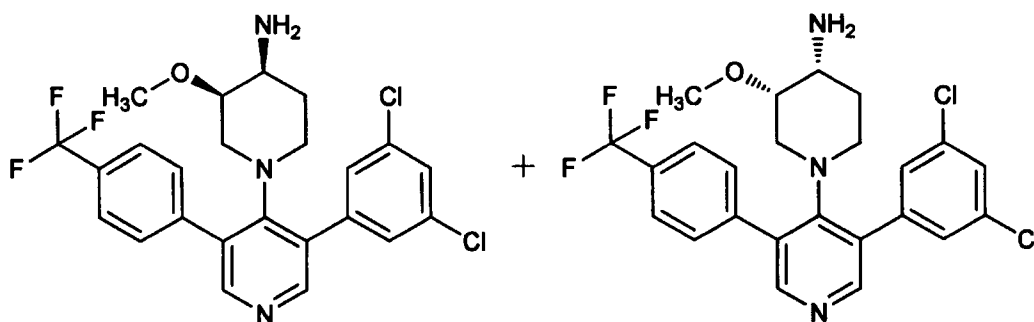
Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,62 phút);

TLC (Rf): 0,68 (n-hexan : etyl axetat = 1:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,74 (d,  $J=8,1$ Hz, 2H), 7,50 (d,  $J=8,1$ Hz, 2H), 7,42 (d,  $J=1,8$ Hz, 2H), 7,39 (t,  $J=1,8$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,04-2,90 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,24 (dd,  $J=12,7, 2,1$ Hz, 1H), 1,33-1,11 (m, 2H).

Ví dụ 2(7):

rac-(3R,4S)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-metoxi-4-piperidinamin



Chất raxemic ( 1 : 1 )

Các đặc tính: bột màu trắng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,63 phút);

TLC (Rf): 0,68 (n-hexan : etyl axetat=1:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,76 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,49 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,42 (t, J=1,8Hz, 1H), 7,28 (d, J=1,8Hz, 2H), 3,16-3,29 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,74-2,61 (m, 1H), 2,45-2,14 (m, 4H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,22-1,03 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo 5:

#### 2-[(E)-2-(3-flophenyl)-1-propenyl]-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

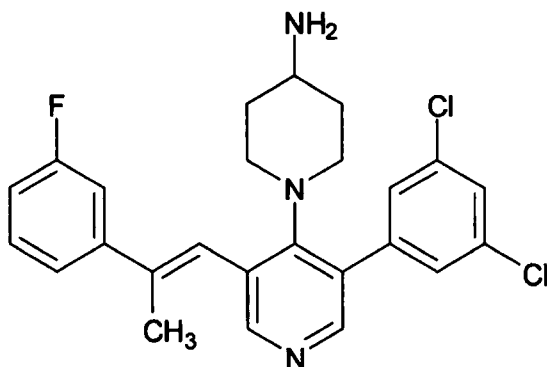
Làm khô bình phản ứng bằng cách gia nhiệt và làm sạch không khí bằng argon bổ sung đồng clorua (206mg), 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (1,2g) và bis(pinacolato)diboron (11,1g) vào đó. Bổ sung tetrahydrofuran được khử nước (107 mL) vào bình và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng và bổ sung với dung dịch chứa natri t-butoxit trong tetrahydrofuran (1 M) (43 mL). Bổ sung 1-etylnyl-3-flo-benzen (5,0g) và metyl iodua (10,4 mL) vào hỗn hợp, và khuấy hỗn hợp ở 35°C trong 18 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua Celite và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel (n-hexan : etyl axetat = 100:0  $\rightarrow$  96:4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,3g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất dầu màu vàng nhạt;

TLC (Rf): 0,37 (n-hexan : etyl axetat = 12:1).

Ví dụ 3:

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo B1 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4 và sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 5.

Các đặc tính: bột màu trắng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,8% (thời gian lưu: 0,77 phút);

TLC (Rf): 0,19 (n-hexan : etyl axetat = 2:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>): δ 8,26 (d, J=0,9Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,39 (m, 5H), 7,09-7,00 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,19-3,09 (m, 2H), 2,73-2,53 (m, 3H), 2,22 (d, J=1,3Hz, 3H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,34-1,18 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 456 (M+H)<sup>+</sup>.

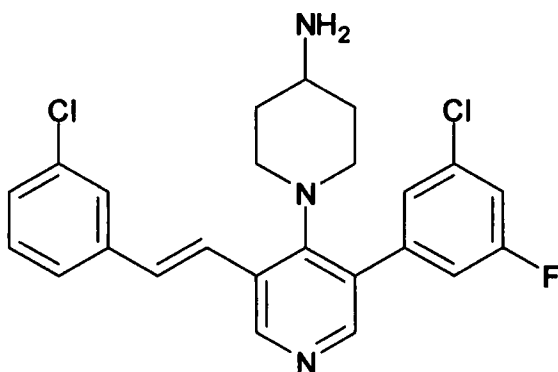
Ví dụ 3(1)-Ví dụ 3(2):

Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 → ví dụ 3 bằng cách sử dụng hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1 hoặc thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1(1), sử dụng axit 3,5-diclophenylboronic hoặc thay cho axit 3-clo-5-flophenylboronic và sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 5, este boronic tương ứng.

Ví dụ 3(1):

1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin

[0328]



Các đặc tính: bột màu vàng nhạt;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,9% (thời gian lưu: 0,60 phút);

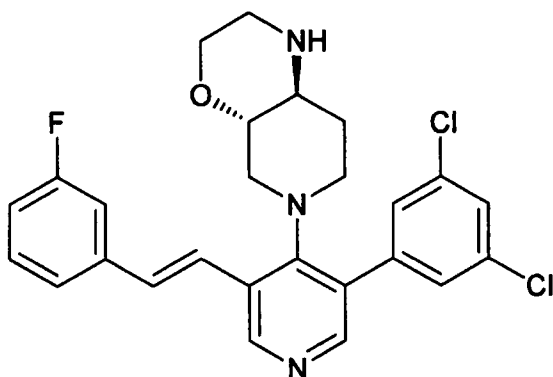
TLC (Rf): 0,65 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,55 (d, J=7,7Hz, 1H), 7,42-7,05 (m, 6H), 3,23 (br. d, J=13,4Hz, 2H), 3,15-3,02 (m, 1H), 2,80-2,65 (m, 2H), 1,91 (br. d, J=12,1Hz, 2H), 1,73-1,54 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 442 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 3(2):

(4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin



Các đặc tính: bột màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,7% (thời gian lưu: 0,78 phút);

TLC (Rf): 0,20 (n-hexan : etyl axetat = 2:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,61 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,56-7,52 (m, 1H), 7,47-7,33 (m, 5H), 7,30 (d, J=16,5Hz, 1H), 7,17 (d, J=16,5Hz, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 1H), 3,67-3,55 (m, 1H), 3,23-3,14 (m, 1H), 3,12-3,03 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 3H), 2,47-2,30 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 6:

### 3-etylnylbenzonitril

Trộn 3-Iodobenzonitril (3,115g) và đồng iodia (103mg) và bổ sung tetrahydrofuran (13 mL) và trietylamin (3,0 mL) vào hỗn hợp và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khử khí và làm sạch với argon, bổ sung diclopaladi triphenylphosphin (191mg) và khử khí và làm sạch bằng argon. Bổ sung từng giọt etynyl(trimetyl)silan (2,38 mL) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc dung dịch phản ứng qua Celite và chiết lớp hữu cơ bằng cách bổ sung etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ tạo thành với dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước và dung dịch natri clorua, làm khan trên magie sulphat khan và cô đặc. Hòa tan phần còn lại thu được (3,11g) trong metanol (20 mL) rồi bổ sung kali cacbonat (1,8g) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lọc dung dịch phản ứng qua Celite, rửa với methyl tert-butyl ete và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel (n-hexan : etyl axetat = 100:0 → 95:5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,22g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất lỏng màu nâu nhạt;

TLC (Rf): 0,40 (n-hexan : etyl axetat = 13:1).

Ví dụ tham khảo 7:

### 3-[(E)-1-metyl-2-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)vinyl]benzonitril

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 5 bằng cách sử dụng, thay cho 1-etylnyl-3-flo-benzen, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 6.

Các đặc tính: chất dầu màu vàng nhạt;

TLC (Rf): 0,32 (n-hexan : etyl axetat = 13:1).

Ví dụ tham khảo 8:

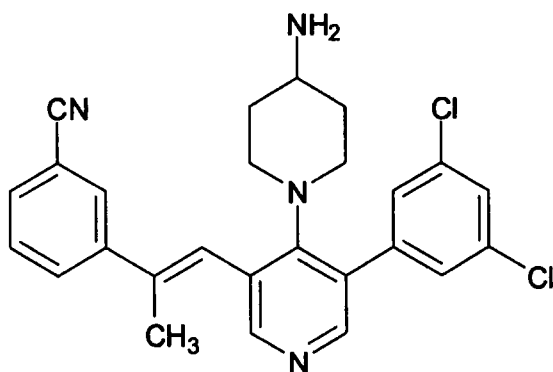
tert-butyl N-(1-{3-[(E)-2-(3-xyanophenyl)-1-propenyl]-5-(3,5-diclophenyl)-4-pyridyl}-4-piperidiny)carbamat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 4 và sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 7.

TLC (Rf): 0,14 (n-hexan : etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 4:

3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-1-propen-2-yl}benzonitril



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý sau đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo B1 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo A3, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 8.

Các đặc tính: bột màu trắng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,58 phút);

TLC (Rf): 0,31 (n-hexan : etyl axetat= 1:1, NH silic oxit);

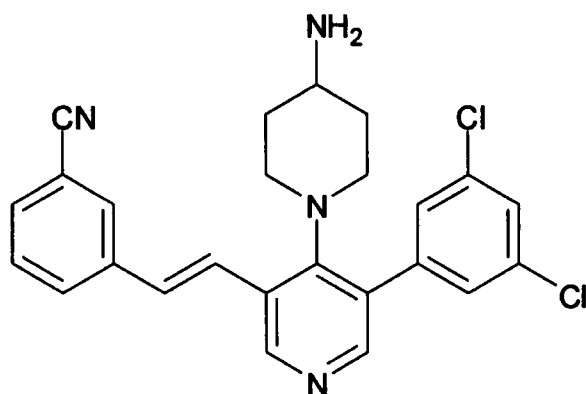
NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 7,53 (t, J=1,9Hz, 1H), 7,38 (d, J=2,0Hz, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,23-3,13 (m, 2H), 2,90-2,76 (m, 1H), 2,75-2,63 (m, 2H), 2,25 (d, J=1,1Hz, 3H), 1,79-1,69 (m, 2H), 1,41-1,25 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 463 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 4(1):

3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]vinyl}benzonitril

[0340]



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 8 → ví dụ 4 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 7, este boronic tương ứng.

Các đặc tính: bột màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 97,7% (thời gian lưu: 0,59 phút);

TLC (R<sub>f</sub>): 0,51 (etyl axetat, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFOM-d):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,83-7,74 (m, 2H), 7,63-7,46 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,27 (d, J=16,1Hz, 1H), 7,19 (d, J=1,8Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 3,08 (br. d, J=13,0Hz, 2H), 2,87-2,71 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 2H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 449 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 9:

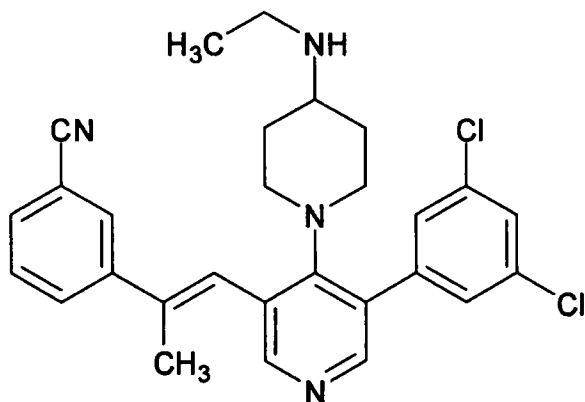
tert-butyl N-(1-{3-[(E)-2-(3-cyanophenyl)-1-propenyl]-5-(3,5-dichlorophenyl)-4-pyridyl}-4-piperidiny)-N-ethylcarbamate

Khuấy dung dịch chứa hợp chất (82mg) thu được trong ví dụ tham khảo 8 trong dimethylformamit khan (1 mL) trong môi trường argon ở 0°C. Bổ sung etyl iodua (171 microL) và natri hydrua (17mg) vào dung dịch và khuấy hỗn hợp ở 0°C. Hoàn thiện phản ứng bằng cách bổ sung một cách thích hợp natri hydrua và sau đó bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước. Chiết lớp hữu cơ bằng cách bổ sung etyl axetat và nước vào dung dịch phản ứng. Rửa lớp hữu cơ tạo thành với nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khan trên magie sulphat khan và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel (n-hexan : etyl axetat = 90:10 → 70:30) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

TLC (Rf): 0,18 (n-hexan : etyl axetat = 4:1).

Ví dụ 5:

3-[(1E)-1-{5-(3,5-dichlorophenyl)-4-[4-(ethylamino)-1-piperidiny]-3-pyridiny]-1-propen-2-yl]benzonitril



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo B1 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo A3, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 9.

Các đặc tính: bột màu nâu;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 97,1% (thời gian lưu: 0,62 phút);

TLC (Rf): 0,27 (n-hexan : etyl axetat = 1:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8,30 (d,  $J=0,7\text{Hz}$ , 1H), 8,16 (s, 1H), 7,99-7,93 (m, 2H), 7,72-7,67 (m, 1H), 7,63-7,56 (m, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 3,24-3,14 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 5H), 2,25 (d,  $J=1,3\text{Hz}$ , 3H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,39-1,27 (m, 2H), 1,12 (t,  $J=7,2\text{Hz}$ , 3H);

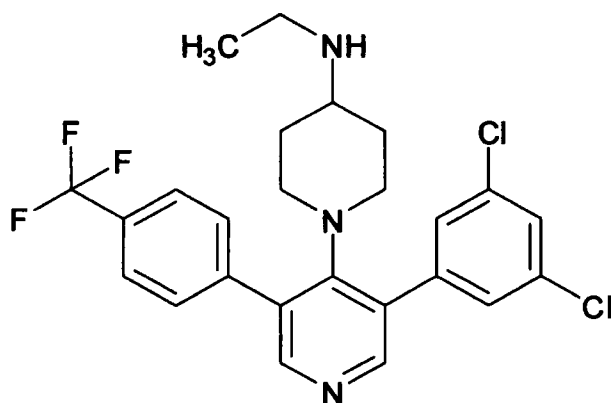
MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(1)-Ví dụ 5(6):

Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 9  $\rightarrow$  ví dụ 5 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 8, các hợp chất tương ứng.

Ví dụ 5(1):

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin



Các đặc tính: bột vô định hình màu trắng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,67 phút);

TLC (R<sub>f</sub>): 0,63 (n-hexan : etyl axetat = 1:1, NH silic oxit);

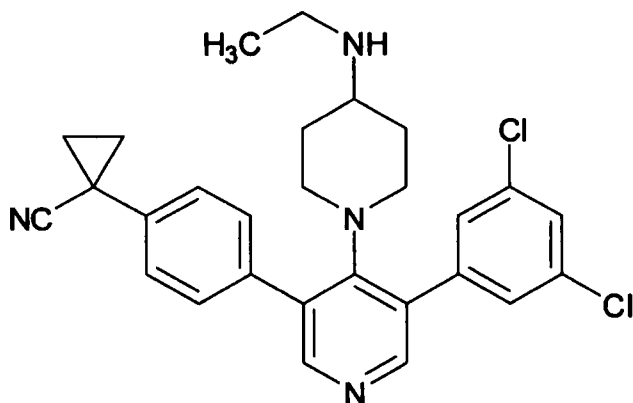
NMR (300 MHz, CHROLOFORM-d):  $\delta$  8,26 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,73 (d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H), 7,49 (d,  $J=8,1\text{Hz}$ , 2H), 7,40 (t,  $J=1,8\text{Hz}$ , 1H), 7,29 (d,  $J=1,8\text{Hz}$ , 2H), 2,86 (d,  $J=12,6\text{Hz}$ , 2H), 2,56 (q,  $J=7,0\text{Hz}$ , 2H), 2,40 (dt,  $J=12,6, 3,2\text{Hz}$ , 2H), 2,37-2,25 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 2H), 1,05 (t,  $J=7,0\text{Hz}$ , 3H), 1,02-0,89 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 494 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(2):

21750

1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidiny]-3-pyridiny}phenyl)xyclopropanacbonitril



Các đặc tính: bột vô định hình màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 88,2% (thời gian lưu: 0,74 phút);

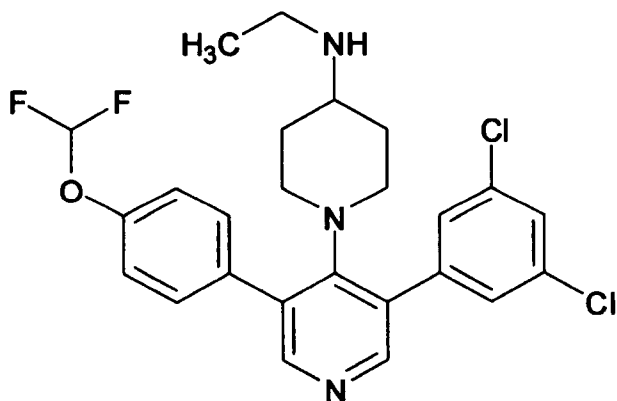
TLC (Rf): 0,75 (etyl axetat, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFOM-d):  $\delta$  8,26-8,21 (m, 2H), 7,44-7,25 (m, 7H), 2,87 (br. d,  $J=12,8\text{Hz}$ , 2H), 2,58 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 2,51-2,28 (m, 3H), 1,84-1,76 (m, 2H), 1,59-1,42 (m, 4H), 1,12-0,93 (m, 5H);

MASS (ESI, Pos.): 491 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(3):

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridiny}-N-etyl-4-piperidinamin



Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,9% (thời gian lưu: 0,57 phút);

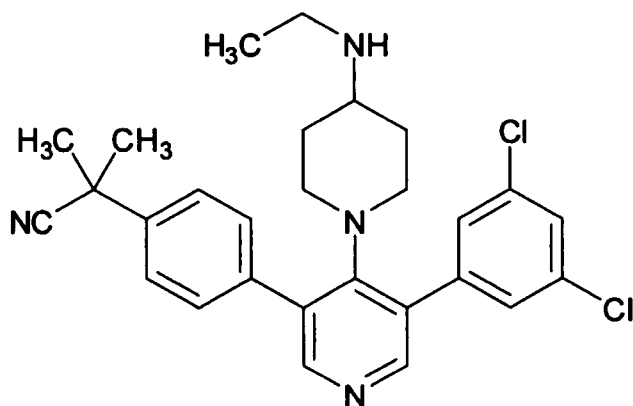
TLC (Rf): 0,60 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40-7,33 (m, 3H), 7,30-7,28 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 2H), 6,59 (t,  $J=73,7\text{Hz}$ , 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,56 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 2,47-2,25 (m, 3H), 1,51-1,43 (m, 2H), 1,05 (t,  $J=7,1\text{Hz}$ , 3H), 1,01-0,86 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 492 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(4):

2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)-2-metylpropanitrit



Các đặc tính: bột vô định hình màu vàng nhạt;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 99,4% (thời gian lưu: 0,59 phút);

TLC (Rf): 0,42 (n-hexan : etyl axetat = 1:1, NH silic oxit);

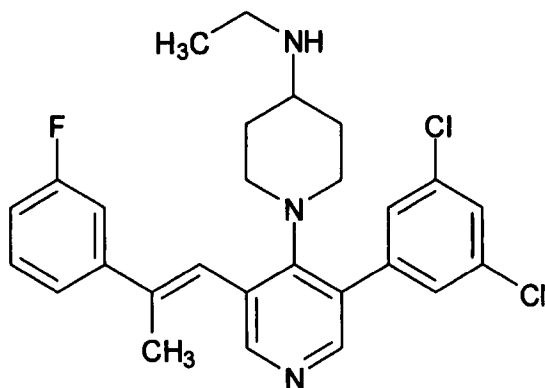
NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,25 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,57 (d,  $J=8,6\text{Hz}$ , 2H), 7,42-7,29 (m, 5H), 2,87 (br. d,  $J=13,0\text{Hz}$ , 2H), 2,56 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 2,47-2,24 (m, 3H), 1,79 (s, 6H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,05 (t,  $J=7,1\text{Hz}$ , 3H), 1,01-0,88 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 493 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(5):

1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin

21750



Các đặc tính: bột màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,65 phút);

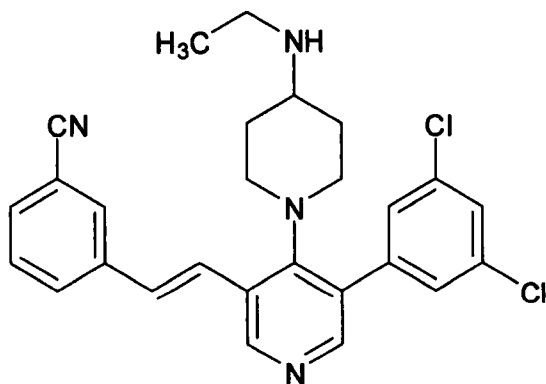
TLC (R<sub>f</sub>): 0,30 (n-hexan : etyl axetat = 3:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,36 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 3H), 7,08-6,95 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,75-2,54 (m, 5H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,43-1,31 (m, 2H), 1,11 (t, J=7,1Hz, 3H);

MASS (ESI, Pos.): 484 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 5(6):

3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}vinyl]benzonitril



Các đặc tính: bột màu vàng;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,66 phút);

TLC (R<sub>f</sub>): 0,52 (n-hexan : etyl axetat = 2:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,62 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86-7,79 (m, 1H), 7,78-7,75 (m, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,42 (t,  $J=1,9\text{Hz}$ , 1H), 7,27 (d,  $J=16,5\text{Hz}$ , 1H), 7,18 (d,  $J=1,8\text{Hz}$ , 2H), 7,02 (d,  $J=16,5\text{Hz}$ , 1H), 3,17-3,04 (m, 2H), 2,73 (q,  $J=7,1\text{Hz}$ , 2H), 2,68-2,56 (m, 3H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,58-1,41 (m, 2H), 1,15 (t,  $J=7,1\text{Hz}$ , 3H);

MASS (ESI, Pos.): 477 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 10:

benzyl (3R,4R)-4-[benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-hydroxypiperidin-1-carboxylat

Bổ sung triethylamin (7,9 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl N-benzyl-N-[(3R,4R)-3-hydroxy-4-piperidinyl]carbamate (Synlett, 2013, 24, 0305-0312; Organic Process Research and Development, 2012, 16, 1558-1565) (5,8g) trong metylen clorua (47 mL), và khuấy hỗn hợp trong môi trường argon ở -5°C. Bổ sung benzyl clorofomat (3,6g) vào hỗn hợp và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết với metylen clorua, và rửa lớp hữu cơ tạo thành với dung dịch natri clorua. Sau khi làm khan trên magie sulphat khan, cô đặc lớp hữu cơ. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel (n-hexan : etyl axetat = 84:16 → 63:37) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,7g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất dầu màu tím nhạt;

TLC (Rf): 0,68 (n-hexan : etyl axetat = 1:1).

Ví dụ tham khảo 11:

benzyl (3R,4R)-4-[benzyl(tert-butoxycarbonyl)amino]-3-metylsulphonyloxy-piperidin-1-carboxylat

Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (7,7 mL) vào dung dịch chứa hợp chất (6,51g) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 10 trong metylen clorua (50 mL) và khuấy hỗn hợp ở 0°C. Bổ sung metansulphonyl clorua (1,7 mL) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết với metylen clorua. Rửa lớp hữu cơ tạo thành với dung dịch natri clorua, làm khan trên magie sulphat khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được trên cột silicagel (n-hexan : etyl

axetat = 90:10 → 75:25) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,4g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất dầu không màu;

TLC (Rf): 0,51 (n-hexan : etyl axetat = 3:2).

Ví dụ tham khảo 12:

benzyl (3aS,7aR)-1-benzyl-2-oxo-4,6,7,7a-tetrahydro-3aH-oxazolo[5,4-c]pyridin-5-carboxylat

Khuấy dung dịch chứa hợp chất (3,4g) thu được trong ví dụ tham khảo 11 trong toluen (20 mL) ở 100°C trong 30 phút. Để dung dịch phản ứng mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và chiết với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tạo thành với dung dịch natri clorua, làm khan trên magie sulphat khan và sau đó cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel (n-hexan : etyl axetat = 75:25 → 50:50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,2g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất dầu không màu;

TLC (Rf): 0,21 (n-hexan : etyl axetat = 1:1).

Ví dụ tham khảo 13:

(3aS,7aR)-1-benzyl-3a,4,5,6,7,7a-hexahydrooxazolo[5,4-c]pyridin-2-on

Bổ sung paladi hydroxit/cacbon (Pd 20%) (sản phẩm ướt với khoảng 50% nước) (230mg) vào dung dịch chứa hợp chất (1,2g) thu được trong ví dụ tham khảo 12 trong etanol (10 mL) và khuấy hỗn hợp trong môi trường hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua Celite và sau đó chưng cất dung môi để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,78g) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: chất rắn màu vàng nhạt;

TLC (Rf): 0,19 (etyl axetat : metanol : 28% amoniac trong nước = 80:20:2).

Ví dụ tham khảo 14:

(3aS,7aR)-1-benzyl-5-(3-bromo-5-nitro-4-pyridyl)-4,6,7,7a-tetrahydro-3aH-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 1 bằng cách sử dụng, thay cho 4-tert-butoxycarbonylaminopiperidin, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 13.

Các đặc tính: bột màu vàng;

TLC (R<sub>f</sub>): 0,25 (n-hexan : etyl axetat = 2:1).

[0370] Ví dụ tham khảo 15:

(3aS,7aR)-1-benzyl-5-[3-(3,5-diclophenyl)-5-iodo-4-pyridyl]-4,6,7,7a-tetrahydro-3aH-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 → ví dụ tham khảo 3 → ví dụ tham khảo 4 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 14.

Các đặc tính: bột màu vàng;

TLC (R<sub>f</sub>): 0,46 (n-hexan : etyl axetat = 2:1).

Ví dụ tham khảo 16:

(3aS,7aR)-1-benzyl-5-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridyl}-4,6,7,7a-tetrahydro-3aH-oxazolo[5,4-c]pyridin-2-on

Thu được hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo 2 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 1, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 15 và sử dụng, thay cho axit 3,5-diclophenylboronic, axit 4-(triflometyl)phenylboronic (CAS# 128796-39-4).

Các đặc tính: chất dầu màu vàng;

Thời gian duy trì (UPLC): 0,99 phút

Ví dụ tham khảo 17:

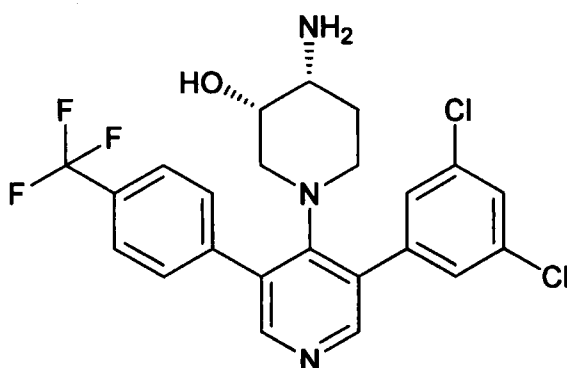
(3S,4R)-4-(benzylamino)-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridyl}piperidin-3-ol

Bổ sung dung dịch natri hydroxit 5N trong nước (0,3 mL) vào dung dịch chứa hợp chất (108mg) thu được trong ví dụ tham khảo 16 trong etanol (2 mL) và khuấy hỗn hợp ở 90°C trong 24 giờ. Để dung dịch phản ứng mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và chiết với metylen clorua. Sau khi làm khan, cô đặc lớp hữu cơ tạo thành để tạo ra phần còn lại (100mg) chứa hợp chất nêu ở đề mục này có các đặc tính vật lý sau đây. Phần còn lại thu được được sử dụng trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế.

Thời gian duy trì (UPLC): 0,72 phút

Ví dụ 6:

(3S,4R)-4-amino-1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-3-piperidinol



Bổ sung isopropyl (NE)-N-isopropoxycarbonyliminocarbamat (38 microL) vào dung dịch chứa hợp chất (100mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 17 trong toluen (2 mL) và khuấy hỗn hợp ở 110°C trong 1 giờ. Để dung dịch phản ứng mát đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung axit clohydric 1N (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Làm mát dung dịch phản ứng đến 0°C, trung hòa với dung dịch natri hydroxit 1N trong nước được bổ sung với natri bicacbonat bão hòa trong nước và chiết với etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ tạo thành với dung dịch natri clorua, làm khô trên natri sulphat khan và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cột silicagel được tạo chức amino (n-hexan : etyl axetat = 75:25 → 0:100, etyl axetat : metanol = 100:0 → 95:5) để tạo ra hợp chất theo sáng chế (30mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

Các đặc tính: bột màu vàng nhạt;

Độ tinh khiết (UPLC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,60 phút);

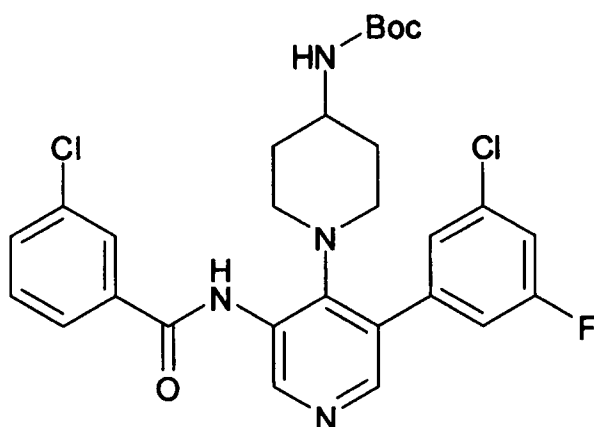
TLC (Rf): 0,69 (n-hexan : etyl axetat = 1:4, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  8,29 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,74 (d, J=7,9Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,1Hz, 2H), 7,47 (d, J=1,8Hz, 2H), 7,43-7,39 (m, 1H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,05-2,94 (m, 1H), 2,80-2,59 (m, 3H), 2,26 (dd, J=12,6, 2,2Hz, 1H), 1,19-1,07 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 482 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ tham khảo 18:

tert-butyl {1-[3-(3-clo-5-flophenyl)-5-(3-clobenzamit)pyridin-4-yl]piperidin-4-yl}carbamate



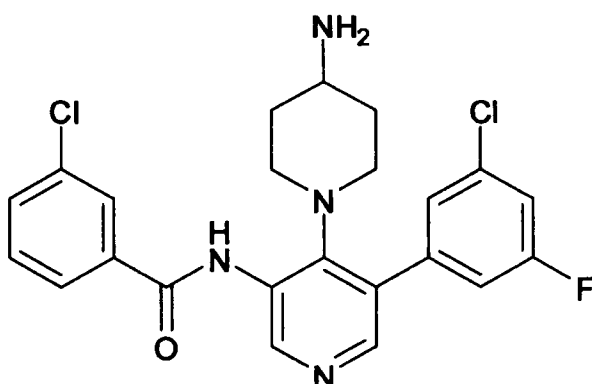
Bổ sung pyridin (0,5 mL) và 3-clobenzoyl clorua (72 microL) vào dung dịch chứa hợp chất (150mg) được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3(1) trong diclometan (2 mL) ở 0°C và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chiết với etyl axetat và sau đó rửa với dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khan lớp hữu cơ và cô đặc. Tinh chế phần còn lại thu được bằng cách sắc ký lỏng điều chế ở áp suất trung bình (mua từ Yamazen Corporation, YFLC-Wprep-2XY) (Hi-flash SI) (n-hexan : etyl axetat = 1:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (198mg) có các đặc tính vật lý sau đây.

TLC (Rf): 0,58 (etyl axetat, NH silic oxit);

MASS (ESI, Pos.): 559 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 7:

N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridinyl]-3-clobenzamit



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình tương tự như trong ví dụ tham khảo B1 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo A3, hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 18.

Các đặc tính: bột màu vàng nhạt;

Độ tinh khiết (LC-MS/ELSD): 100% (thời gian lưu: 0,50 phút);

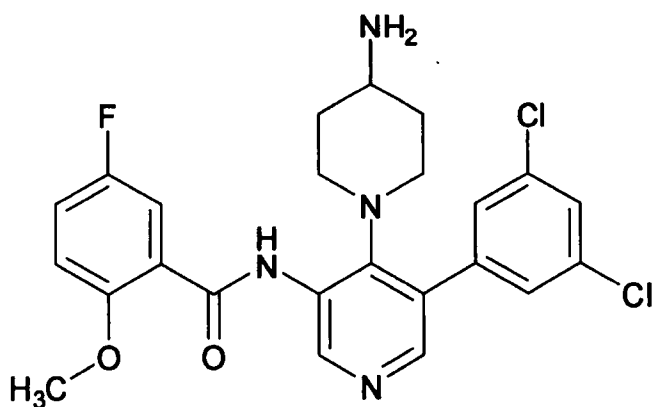
TLC (R<sub>f</sub>): 0,56 (etyl axetat : metanol = 10:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, CLOROFORM-d):  $\delta$  9,68 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 (t, J=1,8Hz, 1H), 7,85-7,77 (m, 1H), 7,64-7,44 (m, 2H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 6,99-6,89 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,78-2,51 (m, 3H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,48-1,19 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 459 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ 7(1):

N-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-dichlorophenyl)-3-pyridinyl]-5-fluoro-2-metoxibenzamit



Thu được hợp chất theo sáng chế có các đặc tính vật lý dưới đây theo quy trình như trong ví dụ tham khảo 18 → ví dụ 7 bằng cách sử dụng, thay cho hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3(1), hợp chất được tạo ra trong ví dụ tham khảo 3 và sử dụng, thay cho 3-clobenzoyl clorua, 5-flo-2-metoxybenzoyl clorua (CAS# 704-03-0).

Độ tinh khiết (LC-MS/ELSD): 99,9% (thời gian lưu: 0,54 phút);

TLC (R<sub>f</sub>): 0,64 (etyl axetat : metanol = 9:1, NH silic oxit);

NMR (300 MHz, METANOL-d<sub>4</sub>): δ 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,81-7,76 (m, 1H), 7,55 (dd, J=2,00, 1,80Hz, 1H), 7,41 (d, J=1,83Hz, 2H), 7,39-7,24 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,76-2,64 (m, 2H), 2,63-2,51 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,35-1,16 (m, 2H);

MASS (ESI, Pos.): 489 (M+H)<sup>+</sup>.

Ví dụ sinh học 1:

Đánh giá hoạt tính chủ vận SSTR2 sử dụng các tế bào biểu hiện SSTR2 ở người

[Quy trình]

(1) Phân lập gen SSTR2 ở người

ADN bọt não người được mua từ Ambion (catalo số: 7962; Lô số: 040200121). Các đoạn mỗi PCR, hSSTR2\_F1\_XhoI: 5'-CACCTCGAGGACATGGCGGATGAGCCACTCAAT-3' (SEQ ID NO: 1) và hSSTR2\_R1\_EcoRI: 5'-CCTTGAATTCGATACTGGTTTGGAGGTCTCCATT-3' (SEQ ID NO: 2) được thiết kế trên cơ sở của trình tự GenBank NM\_001050.

Phản ứng PCR (95°C trong 2 phút → [98°C trong 10 giây, 60°C trong 30 giây và 68°C trong 90 giây] × 30 chu trình) được tiến hành sử dụng ADN bọt não người làm khuôn và sử dụng KOD -plus- (TOYOBO Co., Ltd.). Sản phẩm PCR được khuếch đại được cho trải qua quá trình điện di gel 1% agarosa, được tinh chế sử dụng Kit QIAquick Gel Extraction (QIAGEN) và được tiêu với enzym nghiêm ngặt *XhoI* và *EcoRI*. Các đoạn được tiêu được gắn vào vectơ biểu hiện (pIRESneo-Myc) sử dụng Kit DNA Ligation Ver.2 (Takara) và được sử dụng để chuyển dạng *E. coli* DH5a. Plasmid pIRESneo-Myc/hSSTR2 được điều chế và trình tự ADN của nó được khẳng định.

(2) Nuôi cấy các tế bào CHO-K1

CHO-K1 (-) được nuôi cấy trong môi trường Ham's F-12 (chứa huyết thành bào thai bò (10%), penixilin (100 U/mL) và streptomycin (0,1mg/mL)). Nuôi cấy các tế bào được tải nạp trong môi trường giống nhau được bổ sung Genetixin (1mg/mL).

### (3) Các tế bào CHO-K1 được tải nạp

Các tế bào CHO-K1(-) được tải nạp với plasmit pIRESneo-Myc/hSSTR2 sử dụng Lipofectamin 2000 (Invitrogen). Sau 48 giờ, tiến hành lựa chọn bằng cách thay thế môi trường bằng môi trường chứa 1mg/mL Genetixin để thiết lập dòng tế bào biểu hiện quá mức ổn định (SSTR2-CHO-K1).

### (4) Đánh giá hoạt tính chủ vận SSTR2

Hoạt tính chủ vận SSTR2 ở người của hợp chất thử nghiệm được đánh giá theo quy trình sau bằng cách sử dụng hoạt tính kim hãm sự sản xuất AMP (cAMP) chu trình nội bào bằng cách kích thích forskolin làm chỉ số. Các tế bào SSTR2-CHO-K1 được tạo huyền phù trong môi trường Ham's F-12 (chứa huyết thành bào thai bò (10%), penixilin (100 U/mL) và streptomycin (0,1mg/mL)) được bổ sung với từ 0,25mg/mL Genetixin được ủ vào trong đĩa 96 giếng ở mật độ  $4,0 \times 10^4$  tế bào/0,1mL cho một giếng. Vào ngày hôm sau, loại môi trường và rửa hai lần với 0,1mL chất đệm rửa [0,1% albumin huyết thành bò (BSA), 20 mmol/L dung dịch (HBSS)] muối Hank được cân bằng chứa axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinthan sulphonc (HEPES) (HBSS)]. Bổ sung chất đệm thử nghiệm [500nmol/L 3-isobutyl-1-metylantoin (IBMX), 0,1% BSA, 20 mmol/L HEPES-chứa HBSS] vào các giếng ở mức 0,06mL cho một giếng và ủ đĩa trong 15 phút ở điều kiện cacbon dioxit 5% và nhiệt độ 37°C. Sau đó, chất đệm thử nghiệm chứa hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cao gấp hai lần nồng độ cuối và bổ sung 0,02 mmol/L forskolin vào các giếng ở mức 0,06mL cho một giếng và ủ đĩa trong 30 phút ở điều kiện cacbon dioxit 5% và nhiệt độ 37°C. Sau đó, bổ sung chất đệm Assay/Lysis có mặt trong kit cAMP-Screen® (mua từ Applied Biosystems) vào các giếng ở mức 0,12mL cho một giếng và ủ đĩa trong 30 phút ở điều kiện cacbon dioxit 5% và nhiệt độ 37°C. Đo nồng độ của cAMP trong các mẫu bằng ELISA theo hướng dẫn ở kit. Tính 50% nồng độ có hiệu quả (EC<sub>50</sub>) của hoạt tính chủ vận SSTR2 ở người, sau khi xác định tỷ lệ phần trăm (%) kim hãm sản xuất cAMP bằng cách kích thích forskolin đối với từng mẫu với tỷ lệ phần trăm 1000nmol/L của octreotit được lấy là 100%, bằng phân tích hồi quy không tuyến tính khi xét đến biến độc lập của nồng độ

logarit chung của hợp chất thử nghiệm và biến phụ thuộc của tỷ lệ phần trăm nồng độ tương ứng.

[Các kết quả]

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận SSTR2 mạnh. Các hợp chất và các giá trị EC50 được tương quan như sau.

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1: 0,031nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2: 0,083nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(1): 0,041nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(2): 0,013nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(3): 0,021nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(4): 0,024nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(5): 0,050nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(6): 0,47nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(7): 0,17nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3: 0,040nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(1): 0,11nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(2): 0,097nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4: 0,034nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4(1): 0,038nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5: 0,047nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(1): 0,045nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(2): 0,036nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(3): 0,028nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(4): 0,021nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(5): 0,071nmol/L

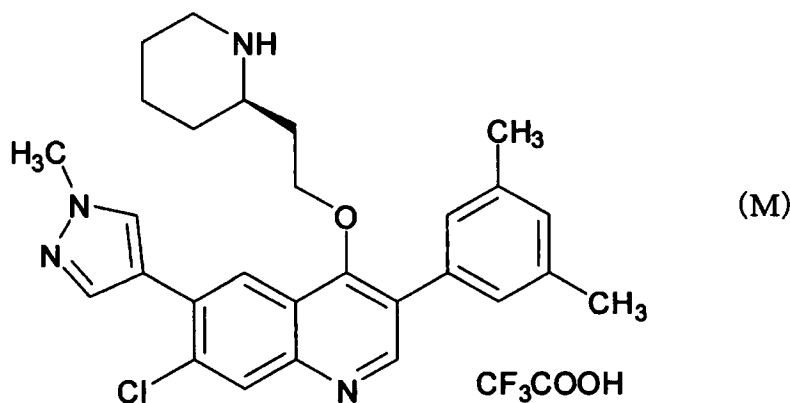
Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(6): 0,048nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 6: 0,027nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7: 0,34nmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7(1): 0,26nmol/L

Theo hệ thống đánh giá này, octreotit, ví dụ, có EC50 bằng 0,24nmol/L, hợp chất có công thức sau (M):



được bộc lộ trong công bố đơn quốc tế số WO 2008/051272 có EC50 bằng 0,06nmol/L.

Trong khi hợp chất được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 3 không thể hiện bất kỳ hoạt tính chủ vận SSTR2 nào trong hệ thống đánh giá này thậm chí ở nồng độ bằng 10 $\mu$ M.

Ví dụ sinh học 2:

Đánh giá việc kìm hãm sự tiết hocmon tăng trưởng (GH) sử dụng chuột

[Quy trình (A): Dùng hợp chất thử nghiệm 30 phút đã có sẵn]

Môi trường (nước cất (Otsuka distilled water, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) hoặc hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong môi trường được dùng theo đường miệng cho chuột (chuột đực Crl:CD(SD) IGS 7 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) và sau khi 27 phút, động vật được dùng với 50mg/kg pentothal natri (Somnopenyl, Kyoritsu Seiyaku Corporation) nhờ gây mê ở tĩnh mạch đuôi. 3 phút sau khi dùng pentothal natri, chuột được dùng với từ 0,01mg/kg hocmon giải phóng hocmon tăng trưởng (GHRH, Bachem) nhờ tĩnh mạch để dẫn đến tiết GH. Để đo nồng độ GH trong máu, gom 0,2mL máu thông qua tĩnh mạch cổ ở 5 phút sau khi dùng GHRH. Ly tâm máu gom được ở 4°C, 13.000  $\times$  g trong 5 phút để thu được plasma. Đo nồng độ GH trong máu bằng cách sử dụng ELISA Hocmon tăng trưởng Chuột

cống/Chuột (Millipore) theo hướng dẫn của kit. Tỷ lệ phần trăm (%)kìm hãm sự tiết GH được xác định bằng cách sử dụng nồng độ GH trong máu thu được và phương trình  $\{[(\%) \text{ kìm hãm sự tiết GH}] = ([\text{nồng độ GH trong máu của nhóm được dùng với môi trường}] - [\text{nồng độ GH trong máu của nhóm được dùng với hợp chất thử nghiệm}]) / [\text{nồng độ GH trong máu của nhóm được dùng với môi trường}] \times 100\}$ . Trong phương trình, nhóm được dùng với môi trường là nhóm động vật được dùng với môi trường và nhóm được dùng với hợp chất thử nghiệm là nhóm động vật được dùng với hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong môi trường.

[Quy trình (B): Dùng hợp chất thử nghiệm trước 8 giờ]

Môi trường (nước cất (Otsuka distilled water, Otsuka Pharmaceutical Factory, Inc.)) hoặc hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong môi trường được dùng theo đường miệng cho chuột (chuột đực Crl:CD(SD) IGS 7 tuần tuổi (Charles River Laboratories Japan, Inc.)) và sau 7 giờ và 57 phút, động vật được dùng với 50mg/kg pentothal natri (Somnopentyl, Kyoritsu Seiyaku Corporation) nhờ gây mê ở tĩnh mạch đuôi. 3 phút sau khi dùng pentothal natri, chuột được dùng với từ 0,01mg/kg hocmon giải phóng hocmon tăng trưởng (GHRH, Bachem) qua tĩnh mạch làm cho tiết GH. Phần còn lại của quy trình là giống như trong [Quy trình (A)] được mô tả trên đây.

Các kết quả

Hợp chất theo sáng chế thể hiện khả năng kìm hãm mạnh việc tiết GH. Các hợp chất và tỷ lệ phần trăm kìm hãm (quy trình; liều dùng) được tương quan như sau.

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1: 93% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2: 93% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(1): 91% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(2): 93% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(3): 88% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(4): 88% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(5): 85% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3: 88% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(1): 86% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(2): 84% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4: 84% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4(1): 84% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5: 90% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(1): 90% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(2): 90% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(3): 96% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(4): 89% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(5): 85% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(6): 89% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 6: 89% (Quy trình (B); 1mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7: 93% (Quy trình (B); 10mg/kg)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7(1): 88% (Quy trình (B); 3mg/kg)

Theo hệ thống đánh giá này, octreotit, ví dụ, thể hiện khả năng kìm hãm tiết GH là 98% (Quy trình (A)) ở liều dùng 0,003mg/kg (bằng cách dùng dưới da).

Ví dụ sinh học 3:

Đánh giá độc tính tế bào sử dụng tế bào gan người được nuôi cấy

[Quy trình]

Tế bào gan người bám dính đông lạnh được rã đông, được tạo huyền phù trong môi trường tế bào gan (HCM) được mua từ Lonza và được ủ vào đĩa 96 giếng được phủ collagen. Môi trường nuôi cấy của tế bào gan được nuôi cấy qua đêm trong máy ủ (5% cacbon dioxit, 95% không khí, 37°C) được trao đổi với môi trường chứa hợp chất thử nghiệm ở nồng độ bằng 0, 12,5, 25, 50, 100, 200 hoặc 400 ( $\times 10^{-6}$  mol/L) và nuôi cấy các tế bào hơn nữa trong 24 giờ. Đánh giá độc tính tế bào bằng cách đo nồng độ ATP nội bào. Cụ thể, sử dụng kit thử nghiệm phát quang Promega Celltiter-Glo mua từ Promega, rửa giải các tế bào trong chất đệm thử nghiệm có mặt trong kit và đo nồng độ của ATP được giải phóng từ các tế bào theo phát quang dẫn đến từ hoạt tính enzym luxiferin-luciferaza. Đo mức phát quang trên máy đọc đĩa SpectraMax từ Molecular

Devices. Mức độ độc tính tế bào của hợp chất thử nghiệm được thể hiện bởi nồng độ (IC50) của hợp chất ở đó 50% phát quang được chặn.

#### Các kết quả

Hợp chất theo sáng chế có độc tính thấp trên tế bào gan người được nuôi cấy. Các hợp chất và các giá trị IC50 được tương quan như sau.

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1: 0,019 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2: 0,010 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(1): 0,019 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(2): 0,011 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(3): 0,009 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(4): 0,013 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(5): 0,019 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3: 0,036 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(1): 0,019 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(2): 0,017 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4: 0,017 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4(1): không thử nghiệm

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5: 0,018 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(1): 0,018 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(2): 0,022 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(3): 0,010 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(4): 0,017 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(5): 0,017 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(6): 0,018 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7: 0,074 mmol/L

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7(1): 0,034 mmol/L

Theo hệ thống đánh giá này, hợp chất có công thức (M) thể hiện IC50 bằng 0,013 mmol/L. Trên cơ sở các giá trị về hoạt tính chủ vận SSTR2 thu được trong ví dụ sinh học 1 và các kết quả về độc tính tế bào thu được trong ví dụ sinh học 3, phát hiện ra rằng, hợp chất theo sáng chế có sự phân kỳ tốt giữa hoạt tính và độc tính.

Ví dụ sinh học 4:

Thử nghiệm độ ổn định microsome ở gan người

Quy trình

Bổ sung 0,392mL chất đệm phosphat (0,1 mol/L, pH 7,4) chứa microsome tế bào gan người (1mg/mL, Xenotech) và đồng yếu tố NADPH (NADP+ 1,3 mmol/L, BD-Bioscience) vào bình phản ứng được gia nhiệt đến 37°C trong bể nước, và ủ sơ bộ trong 5 phút. Bổ sung dung dịch axetonitril 50% (0,008 mL) chứa 0,05 mmol/L hợp chất thử nghiệm vào đó để bắt đầu phản ứng enzym (nồng độ cuối của hợp chất thử nghiệm: 0,001 mmol/L). Ngay sau khi bắt đầu phản ứng và ở 60 phút sau đó, gom tương ứng 0,050mL dung dịch phản ứng, bổ sung ngay vào dung dịch axetonitril (0,2 mL) chứa chất chuẩn nội (45nmol/L, 1-[3-(3,5-dimethylphenyl)-4-quinoliny]-4-piperidinamin) để kết thúc phản ứng enzym.

Tỷ lệ còn lại (%), là chỉ số về độ ổn định của hợp chất thử nghiệm, sử dụng tỷ số diện tích đỉnh giữa hợp chất thử nghiệm và chất nội được xác định bởi LC/MS/MS (TSQ Quantum Discuay MAX, Thermo) phân tích mẫu do đó được điều chế bởi quy trình trên đây tiếp theo là lọc, và phương trình: {[tỷ lệ còn lại (%)] = [diện tích đỉnh của hợp chất thử nghiệm trong mẫu ở 60 phút sau khi bắt đầu phản ứng / diện tích đỉnh của chất chuẩn nội] / [diện tích đỉnh của hợp chất thử nghiệm trong mẫu ngay sau khi bắt đầu phản ứng / diện tích đỉnh của chất chuẩn nội] × 100}.

Các kết quả

Hợp chất theo sáng chế là ổn định trong thử nghiệm độ ổn định microsome ở gan người. Hợp chất và tỷ lệ còn lại được tương quan như sau.

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 1: 94,6 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2: 88,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(1): 100,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(2): 100,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(3): 96,4 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(4): 94,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 2(5): 53,1 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3: 85,2 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(1): 50,3 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 3(2): 48,4 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4: 100,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 4(1): 49,9 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5: 79,7 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(1): 57,6 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(2): 80,3 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(3): 67,7 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(4): 74,9 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(5): 88,6 (%)

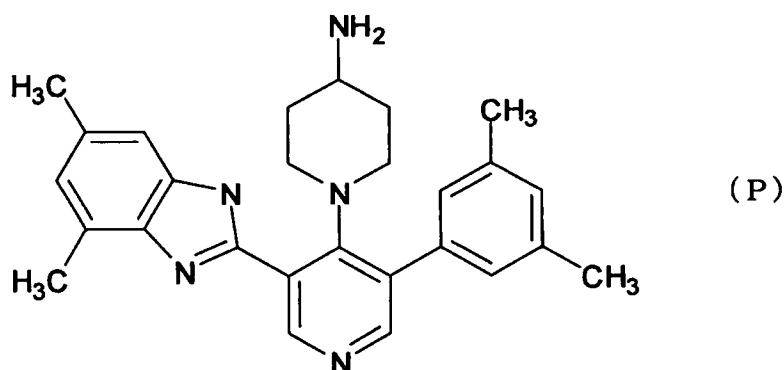
Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 5(6): 83,9 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 6: 89,9 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7: 100,0 (%)

Hợp chất được tạo ra trong ví dụ 7(1): 92,9 (%)

Theo hệ thống đánh giá này, hợp chất có công thức sau (P):



được bộc lộ trong ví dụ 21(1) của Đơn Quốc tế số PCT/JP2013/068084 có tỷ lệ còn lại là 1,2%.

Ví dụ bào chế 1:

Các viên nén chứa 5mg 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin

Trộn các thành phần sau đây và nén thành các viên nén theo các phương pháp tiêu chuẩn để thu được 10.000 viên nén, từng viên chứa 5mg thành phần hoạt tính.

1-{3-(3,5-Diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin: 50 g

Carboxymethylxenluloza canxi (chất gây rã): 20 g

Magie stiat (chất làm trơn): 10 g

Xenluloza vi tinh thể: 920 g

Ví dụ bào chế 2:

Dung dịch tiêm chứa 20mg 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin

Trộn các thành phần sau đây theo phương pháp tiêu chuẩn, và sau đó khử trùng cho dung dịch theo phương pháp tiêu chuẩn, được chia vào trong ống thuốc tiêm ở phần phân ước 5mL và làm đông khô theo phương pháp tiêu chuẩn để thu được 10.000 ống thuốc tiêm từng chứa 20mg thành phần hoạt tính.

1-{3-(3,5-Diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin: 200 g

Manitol: 20 g

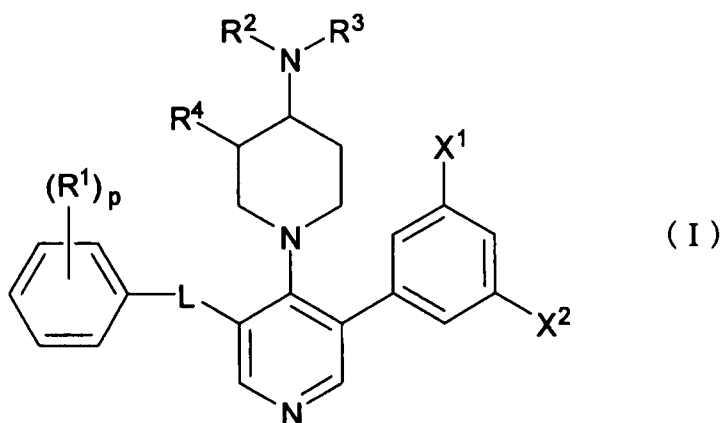
Nước cất: 50 L

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính chủ vận mạnh đối với thụ thể somatostatin, cụ thể đối với thụ thể somatostatin kiểu phụ 2, và do đó hữu dụng làm chất để phòng hoặc điều trị bệnh đối với các bệnh khác nhau trong đó liên quan đến chính somatostatin hoặc hocmon được điều biến bởi somatostatin, cụ thể bệnh to đầu chi và các triệu chứng dạ dày ruột kèm theo tắc dạ dày - ruột.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

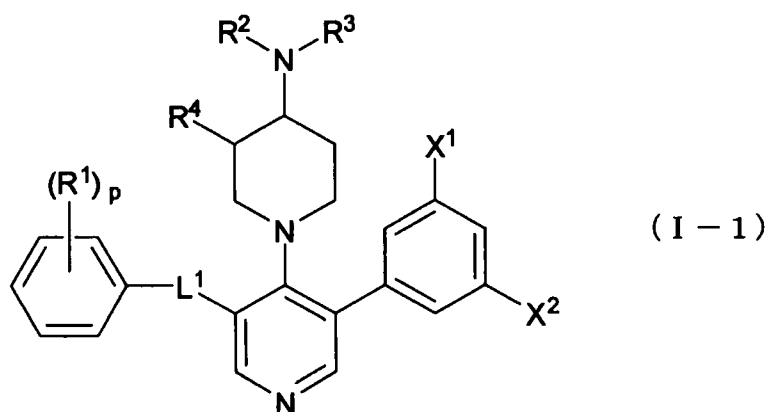
1. Hợp chất có công thức chung (I):



trong đó  $R^1$  là (1) nguyên tử halogen, (2) nhóm xyano, (3) C1-4 alkyl, (4) C1-4 alkoxy hoặc (5) C3-8 xycloalkyl, trong đó C1-4 alkyl, C1-4 alkoxy và C3-8 xycloalkyl này có thể lần lượt và độc lập được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen và/hoặc nhóm xyano;  $p$  là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2; khi  $p$  là 2, nhiều  $R^1$  có thể là giống hoặc khác nhau;  $R^2$  và  $R^3$  lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl;  $R^4$  là nguyên tử hydro; hoặc  $R^2$  và  $R^4$  cùng với nguyên tử mà  $R^2$  và  $R^4$  chúng gắn vào có thể tạo thành dị vòng no có 5 đến 8 cạnh chứa nitơ;  $L$  là (1) liên kết, (2)  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  hoặc (3)  $-C(=O)-NR^D\rightarrow$  (trong đó trong mỗi nhóm, mũi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin);  $R^A$ ,  $R^B$  và  $R^D$  lần lượt và độc lập là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl;  $X^1$  và  $X^2$  lần lượt và độc lập là nguyên tử halogen;

muối, N-oxit hoặc solvat của nó.

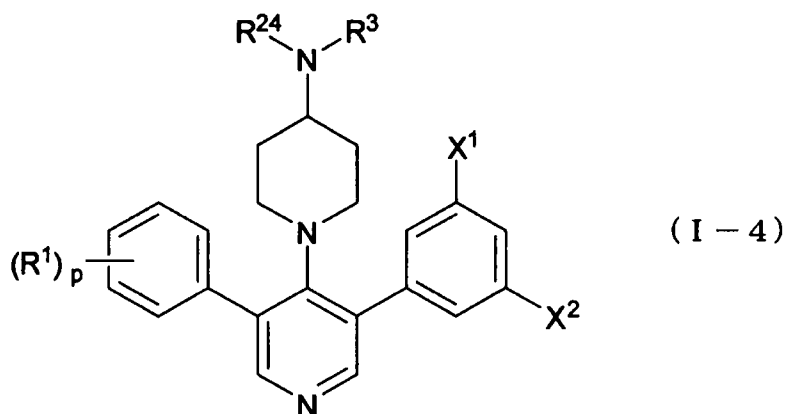
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức chung (I-1):



trong đó  $L^1$  là (1)  $-CR^A=CR^B\rightarrow$  hoặc (2)  $-C(=O)-NR^D\rightarrow$  (trong đó trong mỗi nhóm, mỗi tên chỉ ra vị trí liên kết vào vòng pyridin); và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được mô tả theo điểm 1,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức chung (I-4):



trong đó  $R^{24}$  là nguyên tử hydro hoặc C1-4 alkyl; và các ký hiệu khác có cùng ý nghĩa như được mô tả theo điểm 1,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridinyl]-3-clobenzamit;
- (2) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]vinyl}benzonitril;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridinyl}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin;
- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}vinyl]benzonitril;

- (7) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin;
- (8) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-1-propen-2-yl}benzonitril;
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}-1-propen-2-yl]benzonitril;
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]-5-flo-2-metoxibenzamit;
- (11) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[(4aS,8aS)-octahydro-6H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin-6-yl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (12) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (13) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (14) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (15) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}xyclopropanacbonitril;
- (16) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (17) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (18) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril;
- (19) 2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)-2-metylpropannitril;
- (20) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin; và
- (21) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin,

muối của chúng, N-oxit của nó hoặc solvat của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) N-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3-clo-5-flophenyl)-3-pyridiny]-3-clobenzamit;
- (2) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[(E)-2-(3-clophenyl)vinyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (3) 3-{(E)-2-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]vinyl}benzonitril;
- (4) (4aS,8aS)-6-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(E)-2-(3-flophenyl)vinyl]-4-pyridiny}octahydro-1H-pyrido[3,4-b][1,4]oxazin;
- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (6) 3-[(E)-2-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidiny]-3-pyridiny}vinyl]benzonitril;
- (7) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[(1E)-2-(3-flophenyl)-1-propen-1-yl]-4-pyridiny}-N-etyl-4-piperidinamin;
- (8) 3-{(1E)-1-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-1-propen-2-yl}benzonitril;
- (9) 3-[(1E)-1-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamin)-1-piperidiny]-3-pyridiny}-1-propen-2-yl]benzonitril; và
- (10) N-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]-5-flo-2-metoxybenzamid,

muối, N-oxit hoặc solvat của nó.

6. Hợp chất theo điểm 3, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- (1) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (2) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (3) 1-{3-(3-clo-5-flophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridiny}-4-piperidinamin;
- (4) 1-{4-[4-(4-amino-1-piperidiny)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridiny]phenyl}xyclopropanacbonitril;

- (5) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-4-piperidinamin;
- (6) 1-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)xyclopropanacbonitril;
- (7) 2-{4-[4-(4-amino-1-piperidinyl)-5-(3,5-diclophenyl)-3-pyridinyl]phenyl}-2-metylpropannitril;
- (8) 2-(4-{5-(3,5-diclophenyl)-4-[4-(etylamino)-1-piperidinyl]-3-pyridinyl}phenyl)-2-metylpropannitril;
- (9) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(triflometyl)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin; và
- (10) 1-{3-(3,5-diclophenyl)-5-[4-(diflometoxy)phenyl]-4-pyridinyl}-N-etyl-4-piperidinamin,

muối của chúng, N-oxit của nó hoặc solvat của chúng.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, muối, N-oxit hoặc solvat của nó và chất mang được dụng.

8. Thuốc chứa hợp chất theo điểm 1, muối, N-oxit hoặc solvat của nó kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm pegvisomant, bromocriptin và cabergolin.

9. Thuốc chứa hợp chất theo điểm 1, muối, N-oxit hoặc solvat của nó kết hợp với ít nhất một dược chất được chọn từ nhóm bao gồm: procloperazin, levomepromazin, risperidon, metoclopramit, domperidon, diphenhydramin, clopheniramin, dimenhydrinat, prometazin, diprophylin, famotidin, ximetidin, scopolamin, tropisetron, granisetron, ondansetron, azasetron, ramosetron, indisetron, palonosetron, cisaprit, mosaprit, dexametason, betametason, prednisolon, olanzapin, quetiapin, perospiron, metylnaltrexon và morphin.