



(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

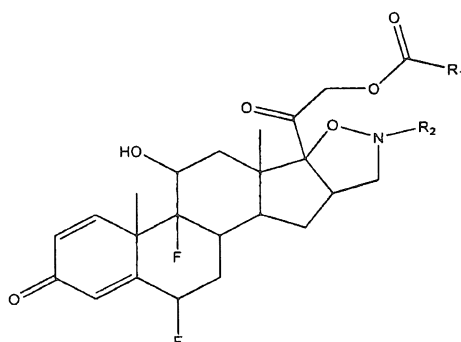
(11) 
1-0022236

(51)⁷ C07J 71/00, A61K 31/58, A61P 11/00 (13) B

(21)	1-2015-00818	(22)	23.08.2013		
(86)	PCT/EP2013/067509	23.08.2013	(87)	WO2014/040837	20.03.2014
(30)	12184286.8	13.09.2012	EP		
(45)	25.11.2019	380	(43)	25.05.2015	326
(73)	CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (IT) Via Palermo, 26/A, I-43100 Parma, Italy				
(72)	GHIDINI, Eleonora (IT)				
(74)	Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)				

(54) HỢP CHẤT ISOXAZOLIDIN, DƯỢC PHẨM VÀ TỔ HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất chống viêm và chống dị ứng thuộc nhóm glucocorticosteroid, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất glucocorticosteroid mà là dẫn xuất của isoxazolidin, có công thức (I):



(I)

trong đó, các nhóm thế là như được xác định trong bản mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất chống viêm và chống dị ứng thuộc nhóm glucocorticosteroid, dược phẩm và tổ hợp chứa hợp chất này. Cụ thể hơn là, sáng chế đề cập đến glucocorticosteroid mà là dẫn xuất isoxazolidin.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Corticosteroid là các chất chống viêm công hiệu, có khả năng làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm.

Chúng được sử dụng một cách phổ biến để điều trị một phạm vi rộng các tình trạng bệnh viêm mạn tính và cấp tính bao gồm bệnh hen, bệnh nghẽn phổi mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease-COPD), bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột và các bệnh tự miễn dịch.

Corticosteroid qua trung gian tác dụng của chúng qua thụ thể glucocorticoid (glucocorticoid receptor-GR). Việc gắn kết của corticosteroid với GR gây ra sự hoán vị nhân của nó mà, lần lượt, tác động đến nhiều con đường xuôi dòng qua các cơ chế phụ thuộc (ví dụ, chuyển hoạt hoá) và độc lập (ví dụ, chuyển biểu hiện) gắn kết ADN.

Corticosteroid để điều trị các tình trạng bệnh viêm mạn tính trong phổi như bệnh hen và COPD hiện nay được dùng bằng cách hít. Một trong số các thuận lợi của việc dùng corticosteroid dạng hít (ICS) là khả năng phân phối dược chất một cách trực tiếp tại vị trí hoạt động, giới hạn các tác dụng phụ toàn thân, do đó dẫn đến sự đáp ứng lâm sàng nhanh chóng hơn và tỷ lệ điều trị cao hơn.

Mặc dù việc điều trị ICS có thể tạo ra các lợi ích quan trọng, đặc biệt là đối với bệnh hen, điều quan trọng cần phải làm giảm thiểu sự tiếp xúc toàn thân ICS mà dẫn đến việc xuất hiện và làm trầm trọng các tác dụng phụ không mong muốn, mà có thể kết hợp với việc dùng mạn tính. Hơn nữa, khoảng thời gian hoạt động bị giới hạn của ICS hiện nay có sẵn trong thực tiễn lâm sàng góp phần vào việc quản lý bệnh ở mức gần tối ưu. Trong khi kỹ thuật dụng cụ xông là điểm then chốt để hướng đến phổi, thì việc điều biến các phân tử thể trên khung phân tử corticosteroid là quan trọng để tối ưu

hoá các đặc tính dược động học và dược lực học để làm giảm mức sinh khả dụng qua đường miệng, chỉ hạn chế hoạt tính dược lý ở phổi (tiền dược chất và dược chất dạng mềm) và làm tăng độ thanh thải toàn thân. Hơn nữa, hoạt tính ICS kéo dài ở phổi là điều vô cùng mong muốn do việc dùng ngày một lần ICS sẽ cho phép giảm tần số dùng và do đó, hầu như cải thiện sự chấp thuận của người bệnh và, kết quả là, có thể quản lý và kiểm soát bệnh. Tóm lại, có nhu cầu cấp bách về y khoa để phát triển ICS với các đặc tính dược động học và dược lực học được cải thiện.

Các dẫn xuất glucocorticoit isoxazolidin là ví dụ được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2006/005611, patent Anh số GB 1578446 và trong ấn phẩm: “Synthesis and topical anti-inflammatory activity of some steroidal [16 α ,17 α -d] isoxazolidines” (J. Med. Chem., 25, 1492-1495, 1982).

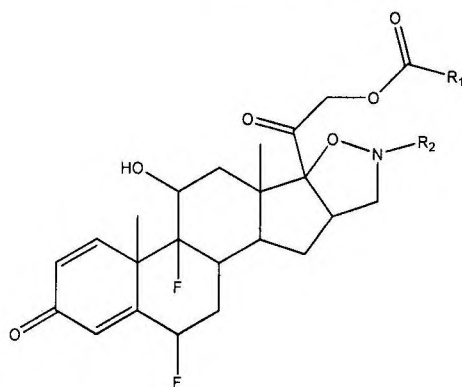
Một số dẫn xuất glucocorticoit isoxazolidin cũng được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số WO 2011/029547, WO 2012/123482 và WO 2012/123493.

Bất ngờ là, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng các hợp chất của sáng chế thể hiện các đặc tính dược động học hoặc dược lực học được cải thiện, như việc tiếp xúc toàn thân, tính chọn lọc và khoảng thời gian hoạt động.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến các hợp chất chống viêm và chống dị ứng thuộc nhóm glucocorticosteroid, đến quy trình điều chế chúng, đến dược phẩm chứa chúng, và tổ hợp với các hoạt chất dược khác để điều trị các rối loạn hô hấp, trong số chúng là chất chủ vận beta2, chất kháng thụ thể muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi chất phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế cấu trúc dưới đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu ưa trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất tiêu nhầy, chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, chất tiêu nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế kinaza Janus (JAK), chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK), chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)delta hoặc PI3Kgama, chất đối kháng M3/chất chủ vận beta2 (MABA) và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (I):



(I)

trong đó:

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm (C₁-C₁₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₂-C₁₈)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, -OR₆, aryl, aryl(C₁-C₁₆)alkyl, -SR₆, -N(R₄)(R₅), (C₃-C₈)xycloalkyl, (C₃-C₈)heteroxycloalkyl và heteroaryl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng (C₁-C₆)alkyl, và trong đó **R₄** và **R₅** độc lập được chọn từ H hoặc (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và **R₆** là (C₁-C₁₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R₂ là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và muối được dụng của nó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “halogen” bao gồm các nguyên tử flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “(C₁-C₁₆)alkyl” dùng để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh trong đó số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng từ 1 đến 16. Các ví dụ về các nhóm này là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, heptyl, octyl, etyl-butyl, propyl-butyl, metyl-butyl, etyl-metyl-propyl, hexadexyl, undexyl, dodexyl, tridexyl, quaterdexyl, quindexyl, hexadexyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₂-C₁₈)alkenyl” dùng để chỉ chuỗi cacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh có một hoặc nhiều liên kết đôi, trong đó số nguyên tử cacbon nằm trong khoảng

từ 2 đến 18. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, dextenyl, undextenyl, dodextenyl, tridextenyl, quaterdextenyl, quindextenyl, hexadextenyl, heptadextenyl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₃-C₈)xycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon một hoặc hai vòng béo có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, bixyclo[2.2.1]hept-2-yl và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(C₃-C₈)heteroxycloalkyl” dùng để chỉ các nhóm (C₃-C₈)xycloalkyl, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon vòng được thay thế bằng nguyên tử khác loại hoặc nhóm dị thơm (ví dụ, N, NH, S hoặc O). Các ví dụ bao gồm piperaziny, thiazolidiny, pyrrolidiny, piperidiny, morpholiny và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “aryl” dùng để chỉ các hệ vòng một hoặc hai hoặc ba vòng mà có từ 6 đến 20 nguyên tử vòng, tốt hơn là từ 6 đến 15 và trong đó ít nhất một vòng là thơm.

Các ví dụ về các hệ một vòng aryl thích hợp bao gồm gốc benzen và các gốc tương tự.

Các ví dụ về các hệ hai vòng aryl thích hợp bao gồm các gốc naphthalen, biphenylen và các gốc tương tự.

Các ví dụ về các hệ ba vòng aryl thích hợp bao gồm gốc floren và các gốc tương tự.

Thuật ngữ “aryl(C₁-C₆)alkyl” dùng để chỉ các nhóm (C₁-C₆)alkyl còn được thế bằng aryl.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “heteroaryl” dùng để chỉ hệ vòng một, hai hoặc ba vòng mà có từ 5 đến 20 nguyên tử vòng, tốt hơn là từ 5 đến 15, trong đó ít nhất một vòng là thơm và trong đó ít nhất một nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại hoặc nhóm dị thơm (ví dụ, N, NH, S hoặc O).

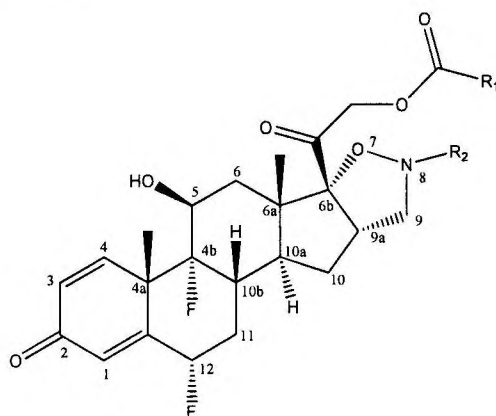
Các ví dụ về các hệ một vòng heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc thiophen, pyrol, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, pyridin, imidazolidin, piperidin, piperazin và furan như tetrahydrofuran và các gốc tương tự.

Các ví dụ về các hệ hai vòng heteroaryl thích hợp bao gồm các gốc purin, pteridin, benzotriazol, quinolin, isoquinolin, indol, isoindol, benzofuran, benzodioxan, benzothiophen và các gốc tương tự.

Sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng các hợp chất có công thức chung (I) chứa các tâm không đối xứng ít nhất ở các vị trí 4a, 4b, 5, 6a, 6b, 9a, 10a, 10b và do đó có thể tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể quang học và hỗn hợp của chúng.

Do đó, sáng chế cũng đề cập đến tất cả trong số các dạng này và hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất được ưu tiên là các hợp chất có công thức chung (I) trong đó hoá lập thể của nguyên tử cacbon không đối xứng là như được thông cáo trong công thức (I') dưới đây, cấu hình tuyệt đối được gán dựa trên danh pháp Cahn-Ingold-Prelog dựa trên các quyền ưu tiên của nhóm



(I')

và trong đó các nghĩa của R_1 và R_2 là như được xác định trên đây.

Theo một phương án được ưu tiên, đối với các hợp chất có công thức (I'), cấu hình tuyệt đối ở tâm không đối xứng 4a là (S), ở 4b là (R), ở 5 là (S), ở 6a là (S), ở 6b là (R), ở 9a là (S), ở 10a là (S), ở 10b là (S) và ở 12 là (S).

Các hợp chất có công thức chung (I) có thể tạo thành các muối cộng axit, cụ thể là với các axit được dụng.

Các muối cộng axit được dụng của hợp chất có công thức (I), do đó cũng bao gồm các hợp chất có công thức (I'), bao gồm các muối với các axit vô cơ, ví dụ axit

hydrohalogen như axit hydrofloric, clohydric, hydrobromic hoặc hydroiodic; axit nitric, sulfuric, phosphoric; và các axit hữu cơ, ví dụ các axit monocarboxylic béo như axit formic, axetic, trifloaxetic và propionic; các axit hydroxyl béo như axit lactic, xitric, tartaric hoặc malic; các axit dicarboxylic như axit maleic, fumaric, oxalic hoặc suxinic; các axit carboxylic thơm như axit benzoic; các axit hydroxy thơm và axit sulfonic.

Các muối này có thể được tạo ra từ các hợp chất có công thức (I) hoặc (I') bằng các quy trình tạo muối đã được biết đến.

Sẽ được hiểu rằng tất cả các nhóm được ưu tiên hoặc các phương án được mô tả dưới đây đối với hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp trong số chúng với nhau và cũng áp dụng với sự thay đổi cần thiết.

Nhóm được ưu tiên của hợp chất có công thức chung (I) hoặc (I') là nhóm trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_{16}) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_2-C_{18}) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-OR_6$, aryl, aryl (C_1-C_{16}) alkyl, $-SR_6$, $-N(R_4)(R_5)$, (C_3-C_8) xycloalkyl, (C_3-C_8) heteroxyxycloalkyl và heteroaryl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng (C_1-C_6) alkyl và trong đó R_4 và R_5 độc lập được chọn từ H hoặc (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và R_6 là (C_1-C_{16}) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và R_2 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Còn được ưu tiên hơn nằm trong nhóm này là các hợp chất có công thức chung (I) hoặc (I') trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, etyl, quindexyl, butyl, hexyl, heptadexenyl, metoxy, metylsulfanyl, isobutyl, isopentyl, tertbutyl, metylamino, dimetylamino, phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, metylpropanoxy, benzyl, pyridyl, piperazinyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, thiazolidinyl và furyl; và R_2 là p-clophenyl.

Sau đây, các hợp chất có công thức (I) và (I') và muối được dùng của chúng và solvat được dùng để chỉ như “hợp chất của sáng chế”.

Các ví dụ về các hợp chất được ưu tiên của sáng chế là:

Hợp chất	Tên hoá học
1	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit isobutyric
3	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit propionic
4	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit hexadecanoic
5	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit octadec-9-enoic
6	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit pentanoic
7	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit

	axetic
8	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit benzoic
9	Metyl cacbonat (Metyl format) 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este)
10	S-metyl carbonothioat (hoặc S-metyl metanthioat)2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este
11	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 3-metylbutanoic
12	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit pivalic
13	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit

	2-phenylaxetic
14	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit furan-2-carboxylic
15	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit xyclopentan-carboxylic
16	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit xyclopropan-carboxylic
17	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit isonicotinic
18	Isobutyl metyl cacbonat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este
19	Hexyl cacbonat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-

	(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este)
20	Dimetyl 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl carbamat
21	Metyl 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl carbamat
22	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit piperazin-1-carboxylic
23	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit thiazolidin-4-carboxylic
24	Prolin, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este
25	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit piperidin-4-carboxylic
--	---

Theo các quy trình và phương pháp tương tự được mô tả trong bản mô tả này, các hợp chất được ưu tiên sau đây của sáng chế có thể thu được:

Hợp chất	Tên hoá học
26	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit butanoic
27	2-metyl-, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit butanoic
28	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit xyclobutancarboxylic
29	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit xyclohexancarboxylic
30	tetrahydro-, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit

	2-thiophencarboxylic
31	tetrahydro-, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 2H-thiopyran-4-carboxylic
32	2,5-dimetyl-, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4 ^a ,6 ^a -dimetyl-2-oxo-2,4 ^a ,4b,5,6,6 ^a ,8,9,9 ^a ,10,10 ^a ,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit xyclopentanecarboxylic
33	2,6-dimetyl-, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit xyclohexancarboxylic
34	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 3-pyridincarboxylic
35	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 1H-pyrol-3-carboxylic
36	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-

	2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 3-thiophencarboxylic
37	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 3-furancarboxylic
38	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 1H-indol-7-carboxylic
39	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 1H-inden-7-carboxylic
40	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 8-quinolincarboxylic
41	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit quinolin-3-carboxylic

42	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit benzo[b]thiophen-3-carboxylic
43	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 1H-indol-3-carboxylic
44	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit benzofuran-3-carboxylic
45	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit benzofuran-2-carboxylic
46	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 2-thiophencarboxylic
47	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-

	aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 2-furancarboxylic
48	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)- 4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo- 2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8- aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 1H-pyrol-2-carboxylic
49	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)- 4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo- 2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8- aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit tetrahydro-2H-pyran-4-carboxylic
50	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)- 4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo- 2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8- aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 4-metyl piperazin-1-carboxylic
51	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)- 4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo- 2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8- aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit morpholin-4-carboxylic
52	2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)- 4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo- 2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8- aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit 2-pyridincarboxylic

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dụng và một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá được dụng.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng như hoạt chất đơn nhất hoặc trong tổ hợp với hoạt chất được khác bao gồm các hoạt chất hiện nay được sử dụng trong điều trị các rối loạn hô hấp, ví dụ chất chủ vận beta2, chất kháng thụ thể muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi chất phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế cấu trúc dưới đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu ưa trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAID), chất chống ho, chất điều hoà dịch nhầy, chất tiêu nhầy, chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, chất tiêu nhầy peptit, thuốc kháng sinh, chất ức chế kinaza Janus (JAK), chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK), chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)delta hoặc PI3Kgama, chất đối kháng M3/chất chủ vận beta2 (MABA) và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dụng, với chất chủ vận β_2 được chọn từ nhóm bao gồm carmoterol, GSK-642444, indacaterol, milveterol, arformoterol, arformoterol tartrat, formoterol, formoterol fumarat, salmeterol, salmeterol xinafoat, salbutamol, albuterol, levalbuterol, terbutalin, indacaterol (QAB-149), AZD-3199, BI-1744-CL, LAS-100977, GSK159797, GSK59790, GSK159802, GSK642444, GSK678007, GSK96108, bambuterol, isoproterenol, procaterol, clenbuterol, reproterol, fenoterol, bitolterol, brodxatelor và ASF-1020 và các muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dụng, với chất kháng thụ thể muscarin được chọn từ nhóm bao gồm aclidini, tiotropi, tiotropi bromua (Spiriva®), ipratropi, ipratropi bromua, trospi, glycopyrolat, NVA237, LAS34273, GSK656398, GSK233705, GSK57319, LAS35201, QAT370 và muối oxitropi.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dụng, với chất ức chế PDE4 được chọn từ nhóm bao gồm AN-2728, AN-2898, CBS-3595, apremilast, ELB-353, KF-66490, K-34, LAS-37779, IBFB-211913, AWD-

12-281, cipamfyllin, cilomilast, roflumilast, BAY19-8004 và SCH-351591, AN-6415, indus-82010, TPI-PD3, ELB-353, CC-11050, GSK-256066, oglemilast, OX-914, tetomilast, MEM-1414 và RPL-554.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dụng, với chất ức chế P38 MAP kinaza được chọn từ nhóm bao gồm semapimod, talmapiomod, pirfenidon, PH-797804, GSK-725, GSK856553, GSK681323, minokin và losmapimod và muối của nó.

Theo phương án được ưu tiên, sáng chế đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất ức chế IKK2.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất ức chế HNE được chọn từ nhóm bao gồm AAT, ADC-7828, aeriva, TAPI, AE-3763, KRP-109, AX-9657, POL-6014, AER-002, AGTC-0106, respriva, AZD-9668, zemaira, AAT IV, PGX-100, elafin, SPHD-400, prolantin C và prolantin được xông.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất điều biến leukotrien được chọn từ nhóm bao gồm montelukast, zafirlukast và pranlukast.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với NSAID được chọn từ nhóm bao gồm ibuprofen và ketoprofen.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất chống ho, được chọn từ nhóm bao gồm codein và dextramorphin.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất tiêu nhầy, được chọn từ nhóm bao gồm N axetyl xystein và fudostein.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, được chọn từ nhóm bao gồm ambroxol, dung dịch ưu trương (ví dụ, nước muối hoặc manitol) và chất hoạt động bề mặt.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất tiêu nhầy peptit, được chọn từ nhóm bao gồm deoxyribonucleaza I tái tổ hợp của người (dornaza-alfa và rhDNaza) và helicidin.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, với thuốc kháng

sinh, được chọn từ nhóm bao gồm azithromycin, tobramycin và aztreonam.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế với chất điều hoà nhầy được chọn từ nhóm bao gồm INS-37217, diquafosol, sibenadet, CS-003, talnetant, DNK-333, MSI-1956 và gefitinib.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dung, với chất ức chế kinaza Janus (JAK), được chọn từ nhóm bao gồm CP-690550 và GLPG0634.

Sáng chế cũng đề xuất tổ hợp chứa hợp chất của sáng chế, như hoặc như muối được dung, với chất ức chế SYK được chọn từ nhóm bao gồm R406, R343 và PRT062607.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất của sáng chế để sử dụng làm thuốc.

Phần mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế để làm giảm số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm in vitro và/hoặc in vivo.

Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất của sáng chế để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong đó việc giảm về số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm là có liên quan.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong đó việc giảm về số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm là có liên quan.

Cụ thể là, hợp chất của sáng chế riêng hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất, có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh của đường hô hấp được đặc trưng bởi sự nghẽn đường hô hấp như bệnh hen và COPD.

Theo khía cạnh khác, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất của sáng chế để bào chế thuốc để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong đó việc giảm về số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm là có liên quan.

Hơn nữa, phần mô tả bộc lộ phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong đó việc giảm về số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm là có liên quan, phương pháp này bao gồm việc cho người bệnh cần điều trị này dùng lượng hữu

hiệu về mặt điều trị của hợp chất của sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất của sáng chế thích hợp để dùng bằng việc xông, bằng việc tiêm, qua đường miệng hoặc trong mũi.

Dược phẩm có thể xông bao gồm bột có thể xông, sol khí định liều chứa chất đẩy hoặc dược phẩm có thể xông không chứa chất đẩy.

Sáng chế cũng đề cập đến thiết bị mà có thể là thiết bị xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, thiết bị xông định liều hoặc thiết bị xông khí dung, cụ thể là thiết bị xông khí dung sương mịn bao gồm hợp chất của sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến kit bao gồm dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế riêng hoặc trong tổ hợp với hoặc trong hỗn hợp với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng và thiết bị mà có thể là thiết bị xông bột khô đơn liều hoặc đa liều, thiết bị xông định liều hoặc thiết bị xông khí dung.

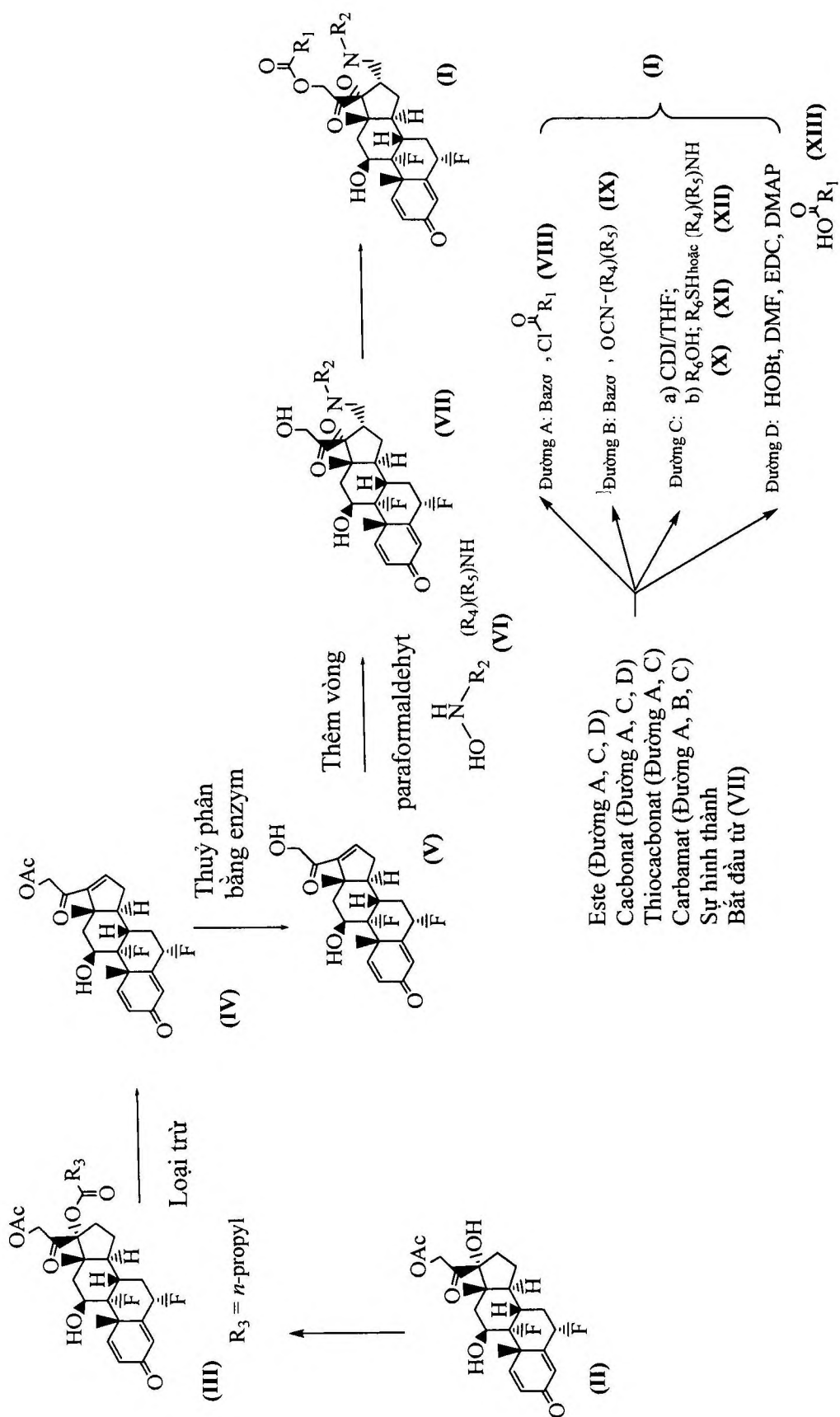
Hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra theo nhiều bước tổng hợp mà được thực hiện theo các phương pháp và kỹ thuật thông thường hoặc mà được mô tả dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các quy trình để tạo ra hợp chất của sáng chế và các hợp chất trung gian của nó.

Dựa vào phần mô tả trên đây, sẽ rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực này rằng bằng cách chọn vật liệu khởi đầu với cấu hình hoá lập thể thích hợp, có thể thu được bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể có thể có có công thức (I).

Một số trong số các quy trình được sử dụng để tạo ra các hợp chất có công thức (I'), như được mô tả trong Sơ đồ dưới đây, cũng có thể được áp dụng cho các hợp chất có công thức (I).

Sơ đồ



Quy trình điều chế hợp chất của sáng chế

Hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra theo các đường khác nhau được mô tả trong sơ đồ trên đây, phụ thuộc vào bản chất của các phần tử thể R_1 và R_2 .

Nói chung, hợp chất của sáng chế có thể được tạo ra bằng các phương pháp được minh họa trong sơ đồ phản ứng chung hoặc bằng việc biến đổi của nó, bằng cách sử dụng các vật liệu khởi đầu sẵn có, thuốc thử và quy trình tổng hợp thông thường. Trong các phản ứng này, cũng có thể sử dụng các biến thể mà đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Các hợp chất có công thức (III) có thể được tạo ra một cách dễ dàng từ các hợp chất đã được biết đến bằng các phương pháp đã được biết đến, bắt đầu từ các hợp chất có công thức chung (II) (*J. Med. Chem.* 1982, 25, 1492-1495). Chúng cũng có bán sẵn trên thị trường.

Các hợp chất có công thức (IV) có thể được tạo ra một cách thông thường theo các quy trình tiêu chuẩn được báo cáo trong tài liệu chuyên ngành. Ví dụ, chúng có thể được tạo ra bằng việc xử lý các hợp chất có công thức chung (III) bằng bazơ như kali axetat. Phản ứng này thường được thực hiện trong dung môi có cực thích hợp như DMF và thường xảy ra ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 110°C, trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 4 giờ.

Các hợp chất có công thức (V) có thể được tạo ra bằng cách thủy phân các hợp chất có công thức (IV). Tốt hơn là, phản ứng này được thực hiện bằng cách cho hợp chất (IV) vào tác dụng của enzym, như Lipaza bất động từ *Candida antarctica* (Sigma Aldrich) (*Tetrahedron*, 50, 13165-13172, 1994).

Các hợp chất có công thức chung (VII) có thể được tạo ra bắt đầu từ phản ứng của hợp chất có công thức (V) với hợp chất có công thức (VI) với sự có mặt của paraformaldehyt, bằng cách sử dụng các quy trình đã biết đối với sự hình thành isoxazolidin, bằng việc bổ sung vòng nitron (*J. Med. Chem.*, 25, 1492-1495, 1982). Thông thường, phản ứng này được thực hiện trong dung môi khởi sinh, như etanol, ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 80 đến 100°C. Hydroxyl amin có công thức (VI) là có bán sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra một cách dễ dàng bằng cách sử dụng

các quy trình đã biết, ví dụ bằng cách khử oxim bằng chất khử, như phức hệ boran pyridin (J. Med. Chem., 40, 1955-1968, 1997) hoặc bằng phản ứng của O-tetrahydropyranyl hydroxylamin với chất alkyl hoá thích hợp như alkyl halogenua (Chem.Pharm.Bull., 46, 966-972, 1998).

Sự chuyển hoá của nhóm hydroxyl của các hợp chất có công thức chung (VII) thành este, cacbonat, carbamat hoặc thiocacbonat, có thể được thực hiện một cách dễ dàng bằng cách cho các hợp chất có công thức chung (VII) phản ứng với các hợp chất có công thức chung (VIII), (IX), (X), (XI), (XII) hoặc (XIII) theo đường tổng hợp được mô tả (Đường A-D).

Chuyên gia trong lĩnh vực này có thể đưa, nếu thích hợp, các biến đổi thích hợp vào các điều kiện được mô tả một cách cụ thể trong thử nghiệm để làm thích ứng các đường tổng hợp với điều kiện của các hợp chất khác của sáng chế. Các biến đổi này có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, việc sử dụng các vật liệu khởi đầu thích hợp để tạo ra các hợp chất khác nhau, các thay đổi về dung môi và nhiệt độ phản ứng, sự thay thế của phản ứng bằng vai trò hoá học tương ứng, việc đưa vào hoặc loại bỏ các giai đoạn bảo vệ/khử bảo vệ của các nhóm chức nhạy với các điều kiện phản ứng và thuốc thử, cũng như việc đưa vào hoặc loại bỏ các bước tổng hợp cụ thể được định hướng để chức hoá hơn nữa khung hoá học.

Phản ứng của các hợp chất trung gian có công thức chung (VII) với axyl clorua (VIII), đường A sau đây, để thu được các hợp chất có công thức chung (I) được thực hiện một cách thông thường trong DCM (diclometan) làm dung môi với sự có mặt của bazơ như trietylamin hoặc DIPEA (N,N-Diisopropyl-etylamin) hoặc pyridin ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 4 đến 50 giờ.

Theo cách khác, đường B, sự chuyển hoá của nhóm hydroxyl của các hợp chất có công thức chung (VII) thành carbamat có thể được thực hiện một cách dễ dàng bằng cách cho các hợp chất có công thức chung (VII) phản ứng với các hợp chất có công thức chung (IX), các quy trình đã được biết đến sau đây. Phản ứng được thực hiện một cách thông thường trong DCM làm dung môi với sự có mặt của bazơ như DMAP, ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 4 đến 50 giờ.

Đường C sau đây, phản ứng của hợp chất trung gian có công thức chung (VII)

với CDI (1,1'-Cacbonylidiimidazol) tiếp theo bổ sung rượu mong muốn (X) hoặc thiol (XI) hoặc amin (XII) để thu được các hợp chất có công thức chung (I) được thực hiện một cách thông thường trong THF (Tetrahydrofuran) ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 4 đến 50 giờ.

Theo cách khác, đường D, sự chuyển hoá của nhóm hydroxyl của các hợp chất có công thức chung (VII) thành các hợp chất có công thức chung (I) có thể đạt được bằng cách cho các hợp chất có công thức chung (XIII) phản ứng với HOBT (Hydroxybenzotriazol) tiếp theo bằng cách bổ sung các hợp chất có công thức chung (VII), EDC (1-Etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide) và DMAP (4-Dimethylaminopyridin). Phản ứng được thực hiện một cách thông thường trong DMF làm dung môi ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian từ 4 đến 50 giờ.

Dựa vào phần mô tả trên đây, sẽ rõ ràng rằng bất kỳ trong số các nhóm được mô tả có thể có mặt như hoặc ở dạng được bảo vệ một cách đúng đắn bất kỳ.

Cụ thể là, các nhóm chức có mặt trong hợp chất trung gian và các hợp chất và mà có thể tạo ra phản ứng phụ không mong muốn và sản phẩm phụ, cần được bảo vệ một cách đúng đắn trước khi việc alkyl hoá, axyl hoá, ghép cặp hoặc sulfonyl hoá xảy ra. Tương tự, việc khử bảo vệ tiếp theo của cùng các nhóm được bảo vệ này có thể xảy ra khi kết thúc các phản ứng này.

Theo sáng chế, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "nhóm bảo vệ" có nghĩa là nhóm bảo vệ được làm thích ứng để bảo tồn chức năng của nhóm mà nó được gắn kết vào. Thông thường, các nhóm bảo vệ được sử dụng để bảo tồn các chức amino, hydroxyl hoặc carboxyl. Do đó, các nhóm bảo vệ thích hợp có thể bao gồm, ví dụ, benzyl, benzyloxycarbonyl, t-butoxycarbonyl, alkyl hoặc benzyl este hoặc tương tự, mà đã được biết đến đối với chuyên gia trong lĩnh vực này [xem, để tham chiếu chung, 20 T.W. Green; Protective Groups in Organic Synthesis (Wiley, N.Y. 1981)].

Tốt hơn là, các hợp chất của sáng chế có thể được dùng ví dụ, ở liều bao gồm từ 0,001 đến 1000mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 500mg/ngày.

Khi chúng được dùng bằng đường xông, thì liều của hợp chất của sáng chế tốt hơn là bao gồm từ 0,01 đến 20mg/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 10mg/ngày.

Tốt hơn là, hợp chất của sáng chế riêng hoặc kết hợp với các hoạt chất khác có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh nghẽn đường hô hấp bất kỳ như bệnh hen, bệnh viêm phế quản mạn tính và bệnh nghẽn phổi mạn tính (COPD).

Tuy nhiên, hợp chất của sáng chế có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh bất kỳ trong đó việc giảm về số lượng, hoạt tính và sự di chuyển của tế bào viêm là có liên quan.

Các ví dụ về các bệnh này bao gồm: các bệnh bao gồm viêm như bệnh hen và các rối loạn dị ứng khác, COPD, bệnh viêm mũi cấp tính; sự thải loại mảnh ghép cấp tính nghịch đảo và sự tăng cấp tính của các rối loạn tự miễn dịch được chọn, bệnh vật chủ chống lại mảnh ghép trong việc ghép tuỷ xương; các rối loạn tự miễn dịch như bệnh viêm khớp dạng thấp và các bệnh viêm khớp khác; các tình trạng bệnh da như luput ban đỏ toàn thân, bệnh viêm da cơ toàn thân, bệnh vẩy nến; bệnh viêm ruột, bệnh viêm mắt, các rối loạn huyết tự miễn dịch và sự tăng cấp tính của bệnh đa xơ cứng; ghép thận, gan, tim và cơ quan khác; hội chứng mắt cấp tính Behçet, bệnh viêm màng mạch nhỏ nội sinh, bệnh viêm da dị ứng, bệnh viêm ruột và hội chứng hư thận; bệnh Hodgkin và bệnh bạch huyết không Hodgkin, đa u tuỷ và bệnh bạch cầu bạch huyết mạn tính (CLL); bệnh thiếu máu do tan huyết tự miễn dịch và chứng giảm tiểu cầu kết hợp với CLL; bệnh bạch cầu và bệnh bạch huyết ác tính.

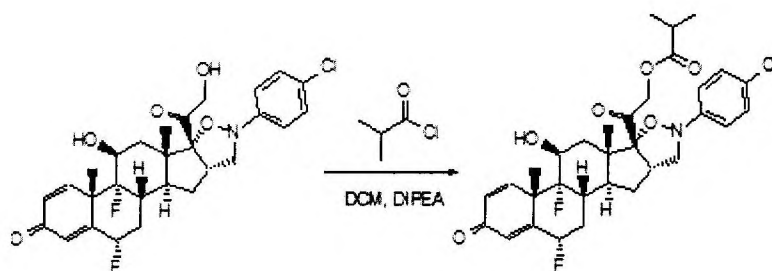
Tốt hơn là, hợp chất của sáng chế có thể được dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị các bệnh hô hấp như các tình trạng bệnh hen và COPD trầm trọng từ ôn hoà đến cấp tính.

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả tiếp bằng các ví dụ sau đây.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Trong các quy trình thử nghiệm được thông báo, các từ viết tắt sau đây có thể được sử dụng: TEA = trietylamin; DCM=diclometan; RT=nhiệt độ trong phòng; AcOEt=etyl axetat; DMF=N,N-dimetylformamit; DMSO=dimetylsulfoxit; HATU=O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat; DMAP=4-Dimetylaminopyridin; DIPEA= etyldiisopropylamin.

Ví dụ 1



Hợp chất trung gian 2

Hợp chất 1

Điều chế

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-chlorophenyl)-4b,12-difluoro-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthrene-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit isobutyric (hợp chất 1)

Thêm isobutyryl clorua (0,235ml, 2,247mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất trung gian 2 (600mg, 1,124mmol) và DIPEA (0,391ml, 2,247mmol) trong diclometan khô (30ml), trong khí nitơ ở 5°C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 5°C trong 10 phút và ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm tiếp DIPEA (0,196ml, 1,124mmol) và isobutyryl clorua (0,118ml, 1,124mmol) vào và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Thêm tiếp phần khác chứa DIPEA (0,196ml, 1,124mmol) và isobutyryl clorua (0,118ml, 1,124mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và ở 50°C trong 1,5 giờ.

Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM (100ml) và rửa lớp hữu cơ bằng 1N HCl, dung dịch bão hoà chứa NaHCO₃ và nước muối, làm khô (Na₂SO₄) và cô đặc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký nhanh silicagel trong gradient tách rửa từ DCM/AcOEt 98:2 đến DCM/AcOEt 92:8, để thu được 481mg hợp chất thô (hiệu suất 71%; R_f=0,37 trong AcOEt/DCM 10:90).

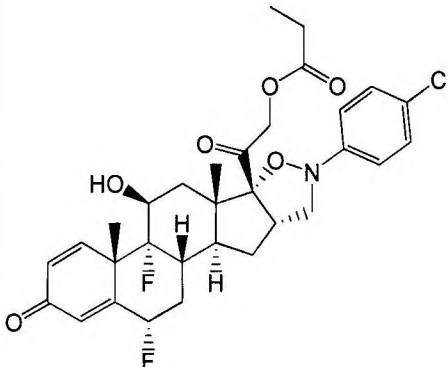
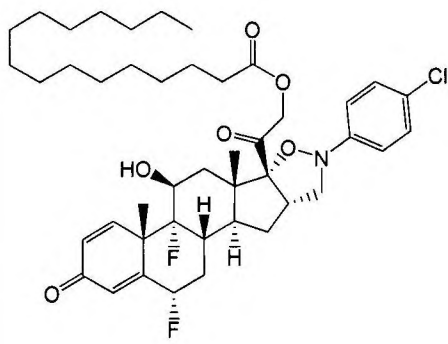
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 - 7,45 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,42 - 5,78 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,90 (d, 1 H), 4,18 - 4,32 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,56 - 2,71 (m, 2 H), 2,63 (spt, 1 H), 2,04 - 2,34 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H), 1,63 - 1,83 (m, 1 H), 1,52 - 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 1,14 (d, 3 H), 1,13 (d, 3 H), 0,94 (s, 3 H)

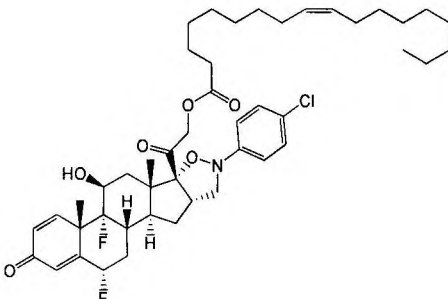
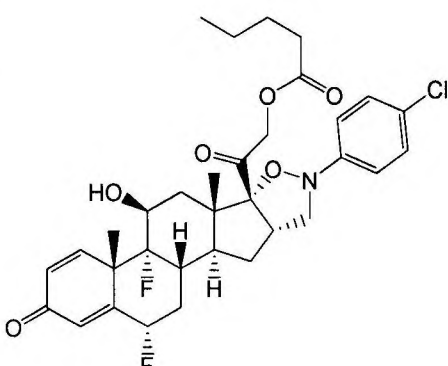
LC-MS (ESI POS): 604,10 MH⁺

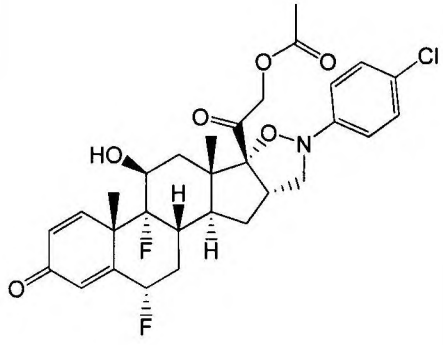
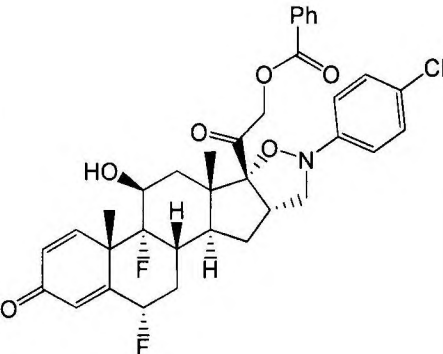
$[\alpha]_D^{25} = + 58,3$ (c 0,2; MeOH)

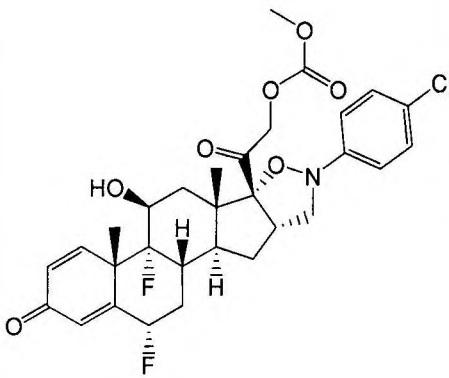
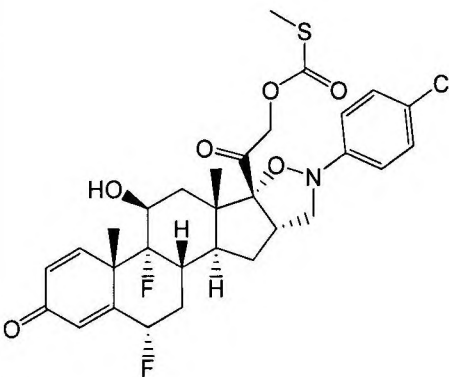
Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 1 được tạo ra như được mô tả trên đây đối với hợp chất 1, bằng việc axyl hoá hợp chất trung gian 2 với axyl clorua thích hợp:

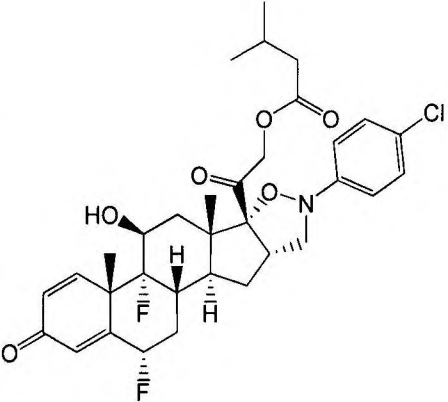
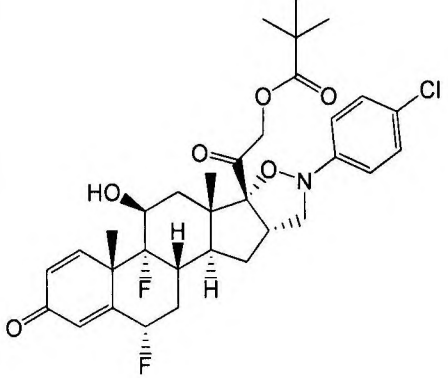
Bảng 1

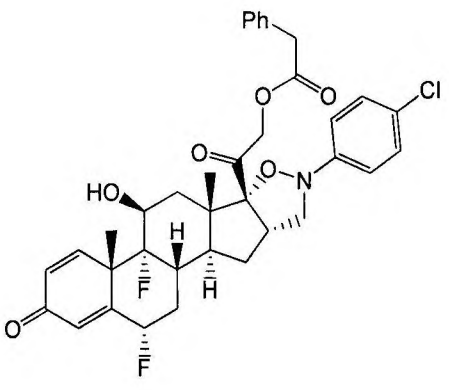
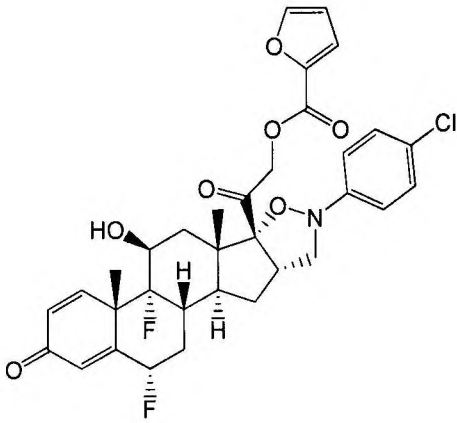
Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
3		61%	LC-MS (ESI POS): 590,14 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 59,7$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 - 7,43 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,90 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 0 H), 5,45 - 5,73 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,90 (d, 1 H), 4,19 - 4,31 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,45 - 3,64 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,41 (q, 2 H), 2,07 - 2,28 (m, 3 H), 1,82 - 1,93 (m, 1 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 3 H), 1,50 (s, 3 H), 1,07 (t, 3 H), 0,94 (s, 3 H)
4		70%	LC-MS (ESI POS): 772,6 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 65,9$ (c 0,2 CHCl₃) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,31 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,98 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,43 - 5,79 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,18 - 4,29 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,45 - 3,61 (m, 1 H), 2,55 - 2,73 (m, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 2,03 - 2,31 (m, 3 H), 1,88 (d, 1 H), 1,62 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,62

			(m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,24 (s, 24 H), 0,93 (s, 3 H), 0,86 (t, 3 H)
5			LC-MS (ESI POS): 798,31 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 47$ (c 0,0765; MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 - 7,39 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,97 - 7,09 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,47 - 5,81 (m, 1 H), 5,21 - 5,40 (m, 2 H), 5,06 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,07 - 4,31 (m, 2 H), 3,52 (q, 1 H), 2,60 (dd, 2 H), 2,37 (t, 2 H), 2,06 - 2,26 (m, 3 H), 1,92 - 2,05 (m, 4 H), 1,87 (d, 1 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 1,45 - 1,61 (m, 4 H), 1,26 (m, 20 H), 0,93 (s, 3 H), 0,85 (t, 3 H)
6		56%	LC-MS (ESI POS): 618,23 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 68,6$ (c 0,2 CHCl_3) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,93 - 7,14 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (d, 1 H), 5,42 - 5,79 (m, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,23 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,43 - 3,63 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,39 (t, 2 H), 2,00 - 2,25 (m, 3 H), 1,88 (d, 1 H), 1,63 - 1,81 (m, 1 H), 1,42 - 1,61 (m, 4 H), 1,50 (s, 3 H), 1,26 - 1,41 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H), 0,81 - 0,92 (m, 3 H)

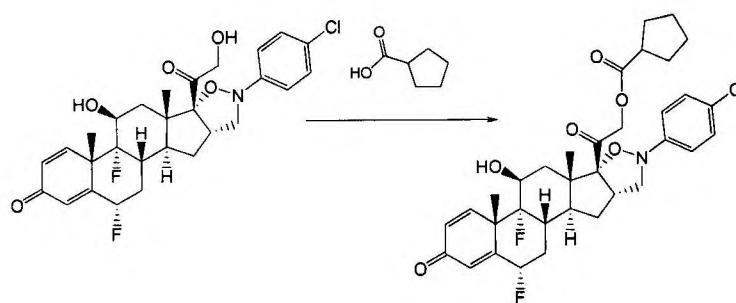
7		LC-MS (ESI POS): 576,23 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 53,8$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,30 - 7,40 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,88 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 5,39 - 5,77 (m, 1 H), 5,05 (d, 1 H), 4,88 (d, 1 H), 4,18 - 4,28 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,46 - 3,67 (m, 1 H), 2,58 - 2,71 (m, 1 H), 2,60 (dd, 1 H), 2,12 - 2,32 (m, 3 H), 2,10 (s, 3 H), 1,81 - 1,94 (m, 1 H), 1,64 - 1,81 (m, 1 H), 1,51 - 1,64 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,93 (s, 3 H)
8		LC-MS (ESI POS): 638,15 MH⁺ $[\alpha]_D^{25} = + 66$ (c 0,2 MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,93 - 8,06 (m, 2 H), 7,66 - 7,76 (m, 1 H), 7,49 - 7,63 (m, 2 H), 7,33 - 7,42 (m, 2 H), 7,28 (dd, 1 H), 7,00 - 7,15 (m, 2 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,67 (dd, 1 H), 5,49 - 5,85 (m, 1 H), 5,35 (d, 1 H), 5,17 (d, 1 H), 4,23 - 4,32 (m, 1 H), 4,21 (t, 1 H), 3,47 - 3,65 (m, 1 H), 2,56 - 2,69 (m, 2 H), 2,09 - 2,32 (m, 3 H), 1,91 - 2,04 (m, 1 H), 1,66 - 1,83 (m, 1 H), 1,53 - 1,65 (m, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 1,00 (s, 3 H)

9		LC-MS (ESI POS): 592,13 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 48,6$ (c 0,2 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 – 7,39 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,96 – 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,47 – 5,75 (m, 1 H), 5,07 (d, 1 H), 4,94 (d, 1 H), 4,19 – 4,29 (m, 1 H), 4,18 (t, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 3,45 – 3,61 (m, 1 H), 2,62 – 2,72 (m, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,04 – 2,29 (m, 3 H), 1,85 (d, 1 H), 1,63 – 1,80 (m, 1 H), 1,51 – 1,63 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,95 (s, 3 H) 54%
10		LC-MS (ESI POS): 608,08 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 50,8$ (c 0,2 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 - 7,42 (m, 2 H), 7,26 (d, 1 H), 6,94 - 7,10 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,63 (dd, 1 H), 5,45 - 5,78 (m, 1 H), 5,22 (d, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,19 - 4,27 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,59 - 2,72 (m, 1 H), 2,61 (dd, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 2,02 - 2,29 (m, 3 H), 1,80 - 1,89 (m, 1 H), 1,64 - 1,79 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H) 66%

11		LC-MS (ESI POS): 618,13 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 63,4$ (c 0,2 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,29 - 7,46 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,94 - 7,13 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,62 (dd, 1 H), 5,39 - 5,81 (m, 1 H), 5,08 (d, 1 H), 4,89 (d, 1 H), 4,21 - 4,39 (m, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 3,41 - 3,63 (m, 1 H), 2,56 - 2,70 (m, 2 H), 2,27 (d, 2 H), 2,07 - 2,25 (m, 3 H), 1,94 - 2,09 (m, 1 H), 1,80 - 1,94 (m, 1 H), 1,64 - 1,80 (m, 1 H), 1,51 - 1,62 (m, 2 H), 1,50 (s, 3 H), 0,94 (s, 3 H), 0,95 (d, 6 H) 54%
12		LC-MS (ESI POS): 618,12 MH+ $[\alpha]_D^{25} = + 53,6$ (c 0,2 MeOH) ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 7,30 - 7,41 (m, 2 H), 7,26 (dd, 1 H), 6,95 - 7,12 (m, 2 H), 6,29 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,61 (d, 1 H), 5,48 - 5,75 (m, 1 H), 5,06 (d, 1 H), 4,91 (d, 1 H), 4,17 (t, 1 H), 4,09 - 4,35 (m, 1 H), 3,53 (q, 1 H), 2,56 - 2,68 (m, 2 H), 2,04 - 2,26 (m, 3 H), 1,89 (d, 1 H), 1,62 - 1,80 (m, 1 H), 1,50 (s, 3 H), 1,57 (d, 2 H), 1,19 (s, 9 H), 0,94 (s, 3 H) 33%

13		LC-MS (ESI POS): 652,14 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 129,6$ (c 0,3; DCM) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 7,13 - 7,46 (m, 8 H), 6,76 - 7,13 (m, 2 H), 6,28 (dd, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,60 (d, 1 H), 5,40 - 5,77 (m, 1 H), 5,10 (d, 1 H), 4,93 (d, 1 H), 4,11 - 4,31 (m, 2 H), 3,78 (s, 2 H), 3,43 - 3,66 (m, 1 H), 2,55 - 2,66 (m, 2 H), 2,09 - 2,30 (m, 3 H), 1,86 (d, 1 H), 1,72 (d, 1 H), 1,49 (s, 3 H), 1,33 - 1,63 (m, 2 H), 0,93 (s, 3 H)
14		LC-MS (ESI POS): 628,2 MH⁺ $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = + 34,9$ (c 0,2, MeOH) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) ppm 8,02 (dd, 1 H), 7,32 - 7,43 (m, 3 H), 7,27 (d, 1 H), 6,98 - 7,13 (m, 2 H), 6,73 (dd, 1 H), 6,30 (dd, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,66 (d, 1 H), 5,46 - 5,79 (m, 1 H), 5,30 (d, 1 H), 5,11 (d, 1 H), 4,20 (t, 1 H), 4,09 - 4,36 (m, 1 H), 3,47 - 3,66 (m, 1 H), 2,63 (dd, 2 H), 2,06 - 2,27 (m, 3 H), 1,93 (d, 1 H), 1,64 - 1,83 (m, 1 H), 1,56 (dd, 2 H), 1,51 (s, 3 H), 0,97 (s, 3 H)

Ví dụ 2



Hợp chất trung gian 2

Hợp chất 15

Điều chế 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit xyclopentancarboxylic (hợp chất 15)

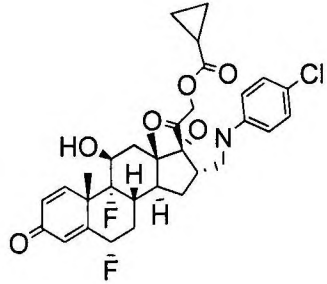
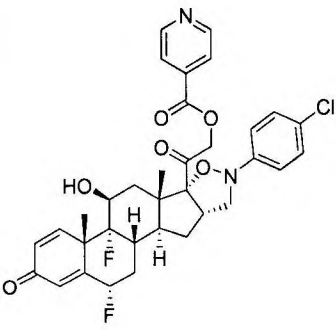
Hoà tan axit xyclopentancarboxylic (137mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng) trong DMF (5ml), thêm 1-hydroxybenzotriazol hydrat (162mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng 20 phút. Thêm hợp chất trung gian 2 (534mg, 1mmol), 4-(dimethylamino)pyridin (305mg, 2,5mmol, 2,5 đương lượng) và EDC*HCl (230mg, 1,2mmol, 1,2 đương lượng) vào theo thứ tự này và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Việc chuyển hoá được kiểm tra bằng phân tích TLC (Hex/EtOAc 7/6). Làm ngừng phản ứng bằng HCl 0,6N và sản phẩm được chiết bằng EtOAc hai lần. Rửa pha hữu cơ gom lại bằng dung dịch bão hoà NaHCO₃, nước muối và làm khô qua Na₂SO₄ khan. Tinh chế sản phẩm thô bằng cách xử lý bằng NaOH 1N (10ml), pyridin (được sử dụng để chuyển axit xyclopentancarboxylic trong lớp nước, 2ml), và EtOAc (30ml). Rửa lớp hữu cơ hai lần bằng nước và lọc trên đệm silic dioxit. Thu được hợp chất 15 là chất rắn mà được làm khô trong chân không ở 50°C trong 2 giờ (300mg, hiệu suất 47,6%).

LC-MS (ESI POS): 630,10 MH⁺

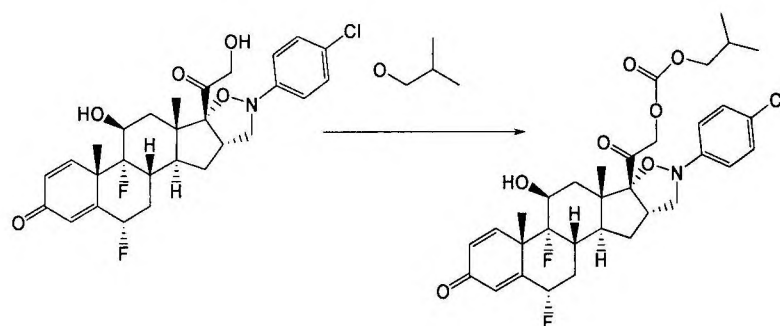
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H), 7,19 - 7,28 (m, 1 H), 7,04 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H), 6,18 - 6,37 (m, 1 H), 5,97 - 6,13 (m, 1 H), 5,46 - 5,75 (m, 2 H), 4,78 - 5,17 (m, 2 H), 4,06 - 4,31 (m, 2 H), 3,42 - 3,55 (m, 1 H), 2,78 - 2,93 (m, 1 H), 2,54 - 2,74 (m, 2 H), 2,09 (m, 3 H), 1,49 (m, 15 H), 0,93 (s, 3 H).

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng 2 được tạo ra như được mô tả trên đây đối với hợp chất 15 bắt đầu từ axit carboxylic tương ứng:

Bảng 2

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
16		71%	LC-MS (ESI POS): 602,2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,26 - 7,37 (m, 2 H), 7,14 - 7,24 (m, 1 H), 6,90 - 7,05 (m, 2 H), 6,15 - 6,40 (m, 1 H), 5,99 - 6,06 (m, 1 H), 5,39 - 5,72 (m, 2 H), 4,74 - 5,12 (m, 2 H), 4,03 - 4,22 (m, 2 H), 3,39 - 3,57 (m, 1 H), 2,50 - 2,70 (m, 2 H), 1,94 - 2,22 (m, 3 H), 1,76 - 1,90 (m, 1 H), 1,59 - 1,73 (m, 2 H), 1,36 - 1,56 (m, 5 H), 0,71 - 1,01 (m, 7 H),
17		46%	LC-MS (ESI POS): 639,2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 8,76 - 8,95 (m, 2 H), 7,76 - 7,88 (m, 2 H), 7,37 (d, <i>J</i> =8,82 Hz, 2 H), 7,23 - 7,31 (m, 1 H), 7,09 (d, <i>J</i> =8,82 Hz, 2 H), 6,24 - 6,35 (m, 1 H), 6,09 (s, 1 H), 5,51 - 5,76 (m, 2 H), 5,11 - 5,45 (m, 2 H), 4,09 - 4,32 (m, 2 H), 3,48 - 3,65 (m, 1 H), 2,59 - 2,75 (m, 2 H), 2,12 - 2,36 (m, 3 H), 1,89 - 2,06 (m, 1 H), 1,51 (m, 6 H), 0,98 (s, 3 H),

Ví dụ 3



Hợp chất trung gian 2

Hợp chất 18

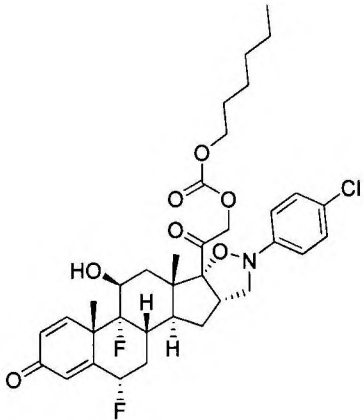
Điều chế isobutyl methyl cacbonat 2-
 [(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este (hợp chất 18)

Thêm hợp chất trung gian 2 (350mg, 0,66mmol) trong THF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng với CDI (127mg, 0,79mmol, 1,2 đương lượng) theo từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ: sự chuyển hoá được phát hiện bằng phân tích TLC (EtOAc 100%). Thêm hỗn hợp phản ứng với rượu isobutylic (1,0ml, 10mmol) ở 0°C và khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Quan sát vết của sản phẩm mong muốn. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 50°C trong bốn giờ: sự chuyển hoá gia tăng. Sau 12 giờ ở 50°C, sự chuyển hoá hoàn thành được phát hiện bằng phân tích TLC (hexan/EtOAc 3/7). Làm bay hơi dung môi trong chân không và sản phẩm thô được xử lý bằng EtOAc/H₂O. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại qua Na₂SO₄ khan, tinh chế sản phẩm thô trên đệm silic dioxit để thu được hợp chất 18 (240mg, hiệu suất 58%).

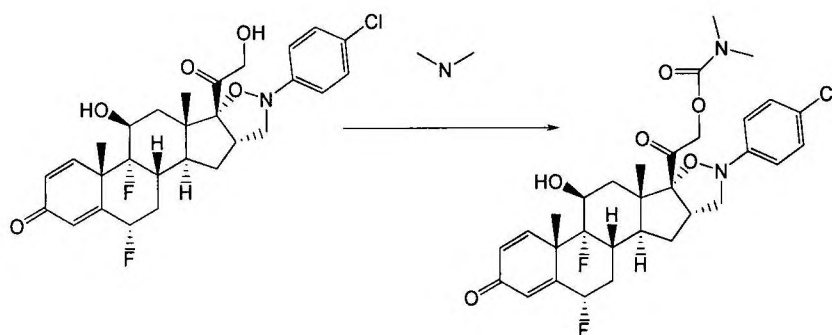
LC-MS (ESI POS): 634,2 LC-MS

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 7,34 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H), 7,20 - 7,30 (m, 1 H), 7,04 (d, *J*=8,82 Hz, 2 H), 6,21 - 6,37 (m, 1 H), 6,00 - 6,12 (m, 1 H), 5,47 - 5,72 (m, 2 H), 4,83 - 5,17 (m, 2 H), 4,10 - 4,29 (m, 2 H), 3,91 (dd, *J*=6,62, 0,88 Hz, 2 H), 3,43 - 3,60 (m, 1 H), 2,55 - 2,74 (m, 2 H), 2,04 - 2,29 (m, 3 H), 1,81 - 1,99 (m, 2 H), 1,64 - 1,76 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,81 - 0,96 (m, 9 H).

Hợp chất 19 được tạo ra như được mô tả trên đây đối với hợp chất 18 bắt đầu từ rượu hexyl:

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
19		30%	LC-MS (ESI POS): 662,2 MH+ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,33 (s, 2 H), 7,18 - 7,29 (m, 1 H), 7,00 - 7,11 (m, 2 H), 6,22 - 6,37 (m, 1 H), 6,02 - 6,11 (m, 1 H), 5,49 - 5,77 (m, 2 H), 4,79 - 5,17 (m, 2 H), 4,14 - 4,27 (m, 2 H), 4,04 - 4,13 (m, 2 H), 3,44 - 3,62 (m, 1 H), 2,53 - 2,68 (m, 2 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,77 - 1,90 (m, 1 H), 1,49 (m, 8 H), 1,22 - 1,36 (m, 6 H), 0,76 - 0,99 (m, 6 H),

Ví dụ 4



Hợp chất trung gian 2

Hợp chất 20

Điều chế dimethylcarbamate 2-[(4a*S*,4b*R*,5*S*,6a*S*,6b*R*,9a*S*,10a*S*,10b*S*,12*S*)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este (hợp chất 20)

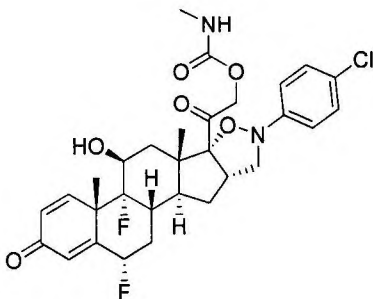
Thêm hợp chất trung gian 2 (310mg, 0,58mmol) trong CH₂Cl₂ (3ml) ở nhiệt độ trong phòng với CDI (111mg, 0,70mmol, 1,2 đương lượng) theo từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ: sự chuyển hoá hoàn thành được phát hiện bằng phân tích

TLC (EtOAc 100%). Làm bay hơi CH_2Cl_2 trong chân không và hoà tan sản phẩm thô trong THF (2ml) và sau đó thêm với 2M dung dịch dimetylamin trong THF ở 0°C (1,15ml, 2,32mmol) và khuấy 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sự chuyển hoá hoàn thành được phát hiện bằng phân tích TLC (hexan/EtOAc 2/8). Làm bay hơi dung môi trong chân không và sản phẩm thô được xử lý bằng $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại qua Na_2SO_4 khan, tinh chế sản phẩm thô trên đệm silic dioxit, sau đó nghiền chất rắn màu be thu được trong hỗn hợp hexan/etyl axetat (8/2, 8ml) trong một đêm. Làm khô chất rắn được lọc trong chân không ở 50°C cho đến khi trọng lượng không đổi, thu được hợp chất 20 (200mg, hiệu suất 57%)

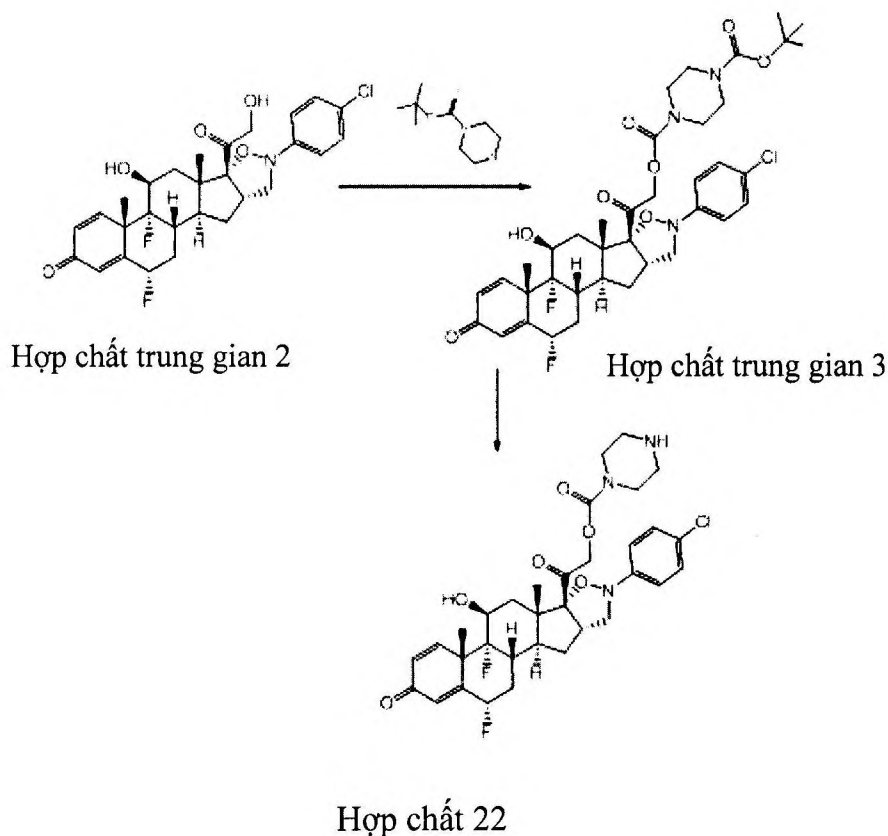
LC-MS (ESI POS): 605,2 LC-MS

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,31 - 7,44 (m, 2 H), 7,21 - 7,30 (m, 1 H), 6,99 - 7,07 (m, 2 H), 6,20 - 6,43 (m, 1 H), 6,01 - 6,12 (m, 1 H), 5,47 - 5,76 (m, 2 H), 4,69 - 5,10 (m, 2 H), 4,08 - 4,25 (m, 2 H), 3,43 - 3,59 (m, 1 H), 2,80 - 3,00 (m, 6 H), 2,55 - 2,72 (m, 2 H), 2,03 - 2,28 (m, 3 H), 1,83 - 1,96 (m, 1 H), 1,65 - 1,81 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

Hợp chất 21 được tạo ra như được mô tả trên đây đối với hợp chất 20 bắt đầu từ metylamin:

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
21		56,3%	LC-MS (ESI POS): 591,1 MH ⁺ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,34 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H), 7,15 - 7,28 (m, 2 H), 7,03 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H), 6,19 - 6,41 (m, 1 H), 6,02 - 6,12 (m, 1 H), 5,45 - 5,75 (m, 2 H), 4,62 - 5,07 (m, 2 H), 4,12 - 4,28 (m, 2 H), 3,40 - 3,56 (m, 1 H), 2,58 (m, 5 H), 2,05 - 2,34 (m, 3 H), 1,84 - 1,96 (m, 1 H), 1,56 - 1,77 (m, 1 H), 1,49 (s, 5 H), 0,93 (s, 3 H),

Ví dụ 5



Điều chế 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit piperazin-1-carboxylic (hợp chất 22)

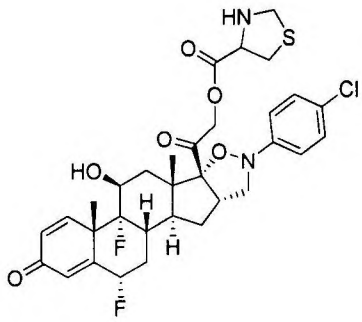
Thêm hợp chất trung gian 2 (500mg, 0,94mmol) trong THF (3,5ml) ở nhiệt độ trong phòng với CDI (180mg, 1,12mmol, 1,2 đương lượng) theo từng phần. Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ: sự chuyển hoá hoàn toàn thành hợp chất trung gian được hoạt hoá được phát hiện bằng phân tích TLC (Hexan:EtOAc 3/7). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 10°C và sau đó thêm vào với tert-butyl piperazin-1-carboxylat (174mg, 0,94mmol, 1,0 đương lượng) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sự chuyển hoá được phát hiện bằng phân tích TLC (hexan/EtOAc 3/7). Làm bay hơi dung môi trong chân không và sản phẩm thô được xử lý bằng EtOAc/H₂O. Làm khô các lớp hữu cơ gom lại qua Na₂SO₄ khan và hợp chất trung gian thô 3 được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm (260mg, hiệu suất 37%).

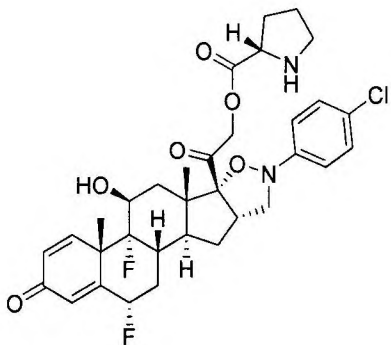
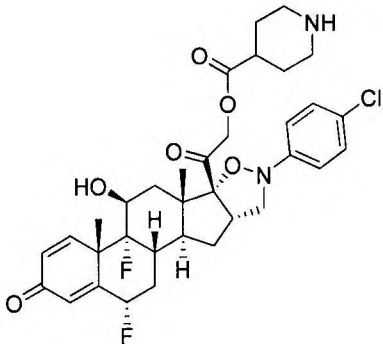
Làm mát dung dịch chứa hợp chất trung gian 3 (260mg, 0,35mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) đến 0°C và thêm nhỏ giọt với trimethyl-silyl triflometansulfonat (63 μl , 1,0 đương lượng). Khuấy hỗn hợp phản ứng 1 giờ ở 0°C và sau đó làm ngừng bằng nước được khử khoáng. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch bão hoà NaHCO_3 và sau đó bằng nước được khử khoáng, làm khô qua Na_2SO_4 khan thu được hợp chất thô, mà được tinh chế bằng sắc ký cột qua silicagel (tách rửa bằng EtOAc/TEA 99:1) và làm khô trong chân không ở 50°C cho đến khi trọng lượng không đổi để thu được hợp chất 22 (190mg, hiệu suất 84%)

LC-MS (ESI POS): 646,4 MH^+

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,33 (d, $J=8,82$ Hz, 3 H), 7,03 (d, $J=8,82$ Hz, 2 H), 6,19 - 6,39 (m, 1 H), 6,07 (s, 1 H), 5,46 - 5,76 (m, 2 H), 4,76 - 5,14 (m, 2 H), 4,05 - 4,28 (m, 2 H), 3,41 - 3,60 (m, 1 H), 3,18 - 3,30 (m, 5 H), 2,66 (m, 6 H), 1,95 - 2,28 (m, 3 H), 1,81 - 1,95 (m, 1 H), 1,57 - 1,79 (m, 1 H), 1,48 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H).

Các hợp chất được liệt kê trong Bảng sau đây được tạo ra như được mô tả trên đây đối với hợp chất 22 bắt đầu từ hợp chất trung gian tương ứng:

Hợp chất	Cấu trúc	Hiệu suất	Phân tích
23		26%	LC-MS (ESI POS): 649,4 MH^+ ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7,17 - 7,40 (m, 3 H), 6,88 - 7,11 (m, 2 H), 6,21 - 6,34 (m, 1 H), 5,99 - 6,13 (m, 1 H), 5,44 - 5,74 (m, 2 H), 4,99 - 5,23 (m, 3 H), 4,04 - 4,34 (m, 2 H), 3,39 - 3,64 (m, 1 H), 3,06 - 3,25 (m, 3 H), 2,81 - 2,92 (m, 1 H), 2,70 - 2,79 (m, 1 H), 2,54 - 2,66 (m, 2 H), 2,03 - 2,29 (m, 3 H), 1,80 - 1,92 (m, 1 H), 1,64 - 1,78 (m, 1 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H)

24		27% LC-MS (ESI POS): 631,2 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,34 (m, 3 H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,82 Hz, 2 H), 6,22 - 6,41 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,41 - 5,78 (m, 2 H), 4,74 - 5,18 (m, 2 H), 4,08 - 4,26 (m, 2 H), 3,69 - 3,84 (m, 1 H), 3,42 - 3,59 (m, 1 H), 2,71 - 2,96 (m, 2 H), 2,54 - 2,69 (m, 2 H), 1,96 - 2,25 (m, 5 H), 1,80 - 1,93 (m, 2 H), 1,60 - 1,75 (m, 3 H), 1,49 (m, 5 H), 0,93 (s, 3 H)
25		31% LC-MS (ESI POS): 645,3 MH ⁺ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 7,34 (d, <i>J</i> =8,82 Hz, 3 H), 7,04 (d, <i>J</i> =8,82 Hz, 2 H), 6,21 - 6,42 (m, 1 H), 6,08 (s, 1 H), 5,42 - 5,86 (m, 2 H), 4,80 - 5,12 (m, 2 H), 4,01 - 4,30 (m, 2 H), 3,41 - 3,58 (m, 1 H), 2,81 - 2,97 (m, 2 H), 2,52 - 2,74 (m, 2 H), 2,31 - 2,47 (m, 2 H), 1,90 - 2,27 (m, 6 H), 1,63 - 1,78 (m, 3 H), 1,49 (m, 7 H), 0,93 (s, 3 H)

Ghi chú

* NMR

s = vạch đơn

d = vạch đôi

t = vạch ba

q = vạch bốn

dd = vạch đôi của vạch đôi

m = đa vạch

br = rộng

ESI-POS=ion hoá dương tia điện

LC-MS = sắc ký lỏng-quang phổ khối

Hoạt tính dược lý của hợp chất của sáng chế

Nghiên cứu In vivo

Ví dụ 6

Lipopolysaccharit (LPS)-gây ưa bạch cầu trung tính phổi

Mức độ công hiệu và khoảng thời gian tác dụng của hợp chất được mô tả trong sáng chế được đánh giá in vivo trong mô hình cấp tính của bệnh viêm phổi theo phương pháp được mô tả trong ấn phẩm: Am. J. Respir. Crit. Care Med. Vol 162. pp1455-1461, 2000, với các cải biến nhỏ.

Các thử nghiệm được thực hiện trên chuột giống đực Sprague-Dawley (200g).

Việc truyền trong khí quản của LPS dẫn đến sự gia tăng đáng kể về mặt thống kê về nồng độ ưa bạch cầu trung tính ở BALF, dấu kiểm tra của bệnh viêm phổi khởi phát cấp tính.

Đối với liều glucocorticoid tạo ra thử nghiệm đánh giá sự ức chế 75% (liều ED75), hợp chất (từ 0,01 đến 1 μ mol/Kg thể trọng) được dùng trong khí quản như huyền phù (0,2% Tween 80 trong NaCl 0,9%) 1 giờ trước khi thử thách LPS.

Đường cong đáp ứng liều của tác dụng ức chế của các hợp chất thử nghiệm đối với LPS gây ưa bạch cầu trung tính của phổi LPS được thực hiện và liều ED50 của glucocorticoid được dùng như phép đo công hiệu trong thử nghiệm sinh học này. Trị số liều ED50 đối với một số hợp chất đại diện của sáng chế bao gồm khoảng từ 0,05 đến 0,16 μ mol/Kg thể trọng.

Trong dãy thử nghiệm thứ hai, nhằm mục đích đánh giá khoảng thời gian tác dụng, các hợp chất được dùng như huyền phù trong khí quản, ở liều ED75, được dùng 24 giờ trước khi thử thách LPS. Các hợp chất quan tâm nhất là có hoạt tính (phần trăm ức chế lớn hơn 50%) khi được dùng 24 giờ trước khi thử thách LPS.

Nghiên cứu In vitro

Ví dụ 7

Phương thức thử nghiệm hoán vị thụ thể glucocorticoid (GR)

Việc đo định lượng hoán vị nhân GR của hợp chất của sáng chế được thực hiện theo ASSAY Drug Devel.Technol., 4(3), 263-272, 2006, thông qua thử nghiệm hoán vị GR dựa trên tế bào mới trong đĩa bù mảnh enzyme (EFC) được phát triển bởi DiscoveRx (Fremont, CA).

Với sự không có mặt của glucocorticoid, các gốc thụ thể glucocorticoid (GR) trong xytosol được tạo phức với nhiều protein bao gồm protein sốc nhiệt.

Khi glucocorticoid khuếch tán qua màng tế bào vào trong tế bào chất và gắn kết với thụ thể glucocorticoid (GR), nó dẫn đến giải phóng protein sốc nhiệt và hoán vị vào trong nhân mà ở đó nó điều biến sự sao chép gen.

Thử nghiệm DiscoveRx sử dụng EFC của b-galactosidaza (b-gal) như chất chỉ thị của sự hoán vị GR trong tế bào cảm biến sinh học CHO-K1 được thao tác kỹ thuật. Mảnh thụ thể enzyme (EA) của gốc b-gal trong nhân, như được xác định qua việc sử dụng bộ bổ sung và cải biến trình tự của nó. Mảnh cho peptit enzyme nhỏ (ED) của b-gal được dung hợp một cách trực tiếp vào đầu cuối C của GR, và được khu biệt trong tế bào chất với sự không có mặt của việc truyền tín hiệu thụ thể. Khi gắn kết với phối tử GR, phức hệ hoán vị vào nhân, ở đó hoạt tính enzyme bất hoạt được khôi phục bằng việc bù và hoạt tính b-gal được phát hiện.

Tế bào CHO-K1 biểu hiện một cách ổn định mảnh thụ thể enzyme NLS (EA) của b-gal và mảnh cho enzyme GR (ED) của b-gal được duy trì trong môi trường F12 (Invitrogen, Carlsbad, CA) ở 37°C trong khí ẩm chứa 5% CO₂ và 95% không khí. Môi trường chứa 10% FBS, 2mM L-glutamin, 50 U/ml penixilin 50µg/ml streptomycin và 250µg/ml hygromycin và 500µg/ml G418 (Invitrogen).

Sự hoán vị GR được đo bằng cách sử dụng kit phát hiện PathHunter chứa thuốc thử thâm thấu màng tế bào và chất nền beta-gal (DiscoveRx, Fremont, CA). Tất cả các hợp chất được sàng lọc bằng cách sử dụng các nồng độ thay đổi nằm trong khoảng từ 10⁻¹¹ đến 10⁻⁶M. Thử nghiệm được thực hiện trong 48 giếng (105 tế bào/giếng). Việc ủ với hợp chất được sàng lọc được thực hiện ở 37°C trong hai giờ. Việc phát hiện được thực hiện bằng cách bổ sung chất đệm phát hiện từ kit được cung cấp bởi DiscoveRx và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Sự phát huỳnh quang được phát hiện bằng cách sử dụng thiết bị đọc vi đĩa CENTRO LB 960 (Berthold Technologies).

Phép phân tích thống kê và xác định EC50 được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Prism-version 3.0 Graphpad (San Diego, CA).

Một số hợp chất đại diện của sáng chế được thử nghiệm với sự hoán vị GR thể hiện EC50 bao gồm từ 3,2nM đến 207nM.

Ví dụ 8

Ức chế LPS gây ra sự sản xuất nitric oxit trong đại thực bào RAW 264.7

Mô hình in vitro dựa trên dòng tế bào của chuột đại thực bào RAW 264.7 được sử dụng để thử nghiệm các tác dụng chống viêm của corticosteroid của sáng chế.

Trong quy trình viêm, lượng lớn nitric oxit (NO) được tạo ra bằng các đồng đẳng có thể cảm ứng của NO synthaza (iNOS). Lipopolysaccharit (LPS) vi khuẩn thường được sử dụng trong các bộ thử nghiệm để kích thích các đáp ứng viêm ở đại thực bào.

Tế bào được sinh trưởng trong môi trường nuôi cấy (RPMI được bổ sung với huyết thanh bào thai bò 10% bất hoạt do nhiệt, 2mM glutamin, 100 U/ml penixilin và 0,1mg/ml streptomycin) mà không cần đỏ phenol. Sự kích thích của tế bào được tạo ra bằng cách ủ tế bào trong 24 giờ với LPS đến nồng độ cuối cùng nằm trong khoảng từ 100ng/ml. Việc xử lý bằng hợp chất của sáng chế được thực hiện bằng cách bổ sung hợp chất được tạo tá được dạng lỏng trong DMSO (nồng độ cuối cùng 0,1%) đến nồng độ mong muốn cuối cùng 15 phút trước khi phơi trần LPS. Đối với chỉ số sản xuất nitric oxit, nồng độ của nitrit được đo trong môi trường điều kiện bằng cách sử dụng phản ứng đo màu Griess (J. Neuroimmunol.,150, 29-36, 2004).

Phép phân tích thống kê và xác định IC50 được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Prism-version 3.0 Graphpad (San Diego, CA). Trị số IC50 được thử nghiệm đối với một số hợp chất đại diện của sáng chế được bao gồm trong khoảng từ 12,2 đến 151nM.

Ví dụ 9

Phương thức thử nghiệm giải phóng Interleukin-8 (IL-8)

Để đánh giá tác dụng chống viêm của các corticosteroid được xông mới, chúng ta đánh giá sự lựa chọn của các hợp chất này trong việc ức chế giải phóng IL-8 cảm

ứng $\text{TNF}\alpha$ khỏi tế bào cơ trơn của đường hô hấp của người (ASMC).

hASMC tiếp xúc với nhiều chất trung gian viêm (Tumor Necrosis Factor (TNF)- α hoặc IL-1 β) có thể trải qua sự thay đổi kiểu hình và tiết chemokin và xytokin, mà có thể tham gia vào hoặc thậm chí kéo dài các thay đổi viêm niêm mạc qua sự hoạt hoá và nhận tế bào viêm (Damera et al., 2009; Howarth et al., 2004; Chung, 2000; Koyama et al., 2000).

Bằng chứng hiện nay gợi ý rằng việc tiết chemokin và xytokin được cảm ứng bởi các chất trung gian viêm được ức chế bởi glucocorticoit trong hASMC và nguyên bào sợi của phổi (John et al., 1998; Spoelstra et al., 2002; Tobler et al., 1992). Steroit có thể ức chế sự tiết chemokin cảm ứng xytokin bởi sự tương tác ức chế giữa các thụ thể glucocorticoit hoạt hoá và yếu tố sao chép hoạt hoá, như yếu tố nhân-kappa B và chất hoạt hoá protein-1 mà điều kiện sự biểu hiện gen viêm. Ngoài ra, glucocorticoit có thể điều hoà sự biểu hiện chemokin bằng cách làm giảm độ ổn định của ARN thông tin qua sự cảm ứng nhanh chóng của chất ức chế nội sinh công hiệu của p38 MAP Kinaza, MKP-1, mà là một trong số các gen chuyển được hoạt hoá bởi steroid (King et al., 2009).

Tế bào cơ trơn của đường hô hấp nguyên thủy của người (ASMC) được mua từ LONZA (Basel, CH) và được nuôi cấy trong môi trường DMEM được bổ sung với 10% huyết thanh bào thai bò, 2mM glutamin, 100 U penixilin và 100 $\mu\text{g/ml}$ streptomycin (Invitrogen), trong không khí gồm 95% không khí và 5% CO_2 ở 37°C.

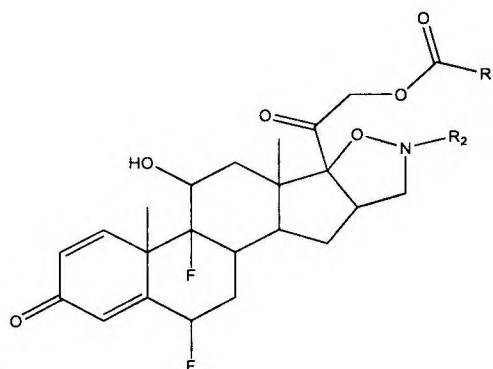
ASMC được tạo hạt trong 0,5ml DMEM chứa 10% FBS trong đĩa nuôi cấy mô 48 giếng ở mật độ 104 tế bào/giếng và được sinh trưởng trong 24 giờ ở 37°C với 5% CO_2 . Sau đó, tế bào được cho đói huyết thanh trong 18 giờ trước khi xử lý bằng nồng độ khác nhau của LAGRA (10-12M-10-6M, nồng độ DMSO cuối cùng 0,1%) trong 60 phút trước khi kích thích bằng $\text{TNF}\alpha$ (0,1ng/ml như nồng độ cuối cùng đối với ASMC). Sau khi ủ 18 giờ trong DMEM không chứa huyết thanh, IL8 giải phóng vào dịch nổi được thử nghiệm bằng cách sử dụng kit ELISA (Invitrogen). Hợp chất protein là sự biểu hiện như nồng độ có khả năng ức chế sự giải phóng IL8 nửa đối đa (50%) [IC50] trong đường cong đáp ứng liều thu được sau khi kích thích bằng $\text{TNF}\alpha$.

Tất cả các trị số đã nêu có sai số tiêu chuẩn trung bình $\pm$ có nghĩa (SEM). Hợp

chất protein (được biểu hiện như nồng độ ức chế nửa tối đa (50%) [IC₅₀]) thu được từ phép phân tích khớp đường cong lặp lại không tuyến tính bốn tham số bằng cách sử dụng phần mềm Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA). Phép phân tích thống kê, mô hình đường cong Sigmoid và phép phân tích được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Prism (Graph Pad Software, San Diego, CA).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung (I):



(I)

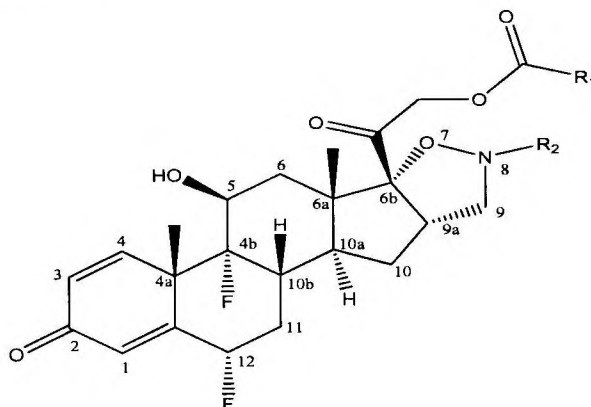
trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm (C_1-C_{16}) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_2-C_{18}) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $-OR_6$, aryl, aryl (C_1-C_{16}) alkyl, $-SR_6$, $-N(R_4)(R_5)$, (C_3-C_8) cycloalkyl, (C_3-C_8) heterocycloalkyl và heteroaryl, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro tùy ý được thay thế bằng (C_1-C_6) alkyl, và trong đó R_4 và R_5 độc lập được chọn từ H hoặc (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh và R_6 là (C_1-C_{16}) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh;

R_2 là aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử halogen; và

muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cacbon không đối xứng có hoá lập thể như được mô tả trong công thức chung (I'):



(I')

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, etyl, quindexyl, butyl, hexyl, heptadexenyl, metoxy, metylsulfanyl, isobutyl, isopentyl, tertbutyl, metylamino, dimetylamino, phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, metylpropanoxy, benzyl, pyridyl, piperazinyl, piperidiny, pyrrolidiny, thiazolidiny và furyl; và R_2 là p-clophenyl hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R_1 được chọn từ nhóm bao gồm metyl, isopropyl, etyl, quindexyl, butyl, hexyl, heptadexenyl, metoxy, metylsulfanyl, isobutyl, isopentyl, tertbutyl, metylamino, dimetylamino, phenyl, xyclopropyl, xyclopentyl, metylpropanoxy, benzyl, pyridyl, piperazinyl, piperidiny, pyrrolidiny, thiazolidiny và furyl; và R_2 là p-clophenyl hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit isobutyric;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit propionic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit hexadecanoic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit octadec-9-enoic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit pentanoic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-

hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit axetic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit benzoic;

metyl cacbonat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este;

S-metyl carbonothioat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit 3-metylbutanoic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit pivalic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit 2-phenylaxetic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit furan-2-carboxylic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit xyclopentan-

carboxylic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit xyclopropan-carboxylic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit isonicotinic;

isobutyl metyl cacbonat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este;

hexyl cacbonat 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este;

dimetyl 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl carbamat;

metyl 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl carbamat;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit piperazin-1-carboxylic;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit thiazolidin-4-carboxylic;

prolin, 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-

diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este;

2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimethyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-ethyl este của axit piperidin-4-carboxylic;

hoặc muối được dụng của nó.

6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 2 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 3 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 4 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

11. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó với một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ nhóm gồm chất chủ vận beta₂, chất kháng thụ thể muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi chất phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế cấu trúc dưới đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu ưa trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAIDs), chất chống ho, chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, chất tiêu nhầy peptit, chất ức chế kinaza Janus (JAK), chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK), chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K) delta hoặc PI3K gama, chất đối kháng M3/chất chủ vận beta₂ (MABA) và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

12. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm 5 hoặc muối được dụng của nó với một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ nhóm gồm chất chủ vận beta₂, chất kháng thụ thể

muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi chất phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế cấu trúc dưới đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu ưa trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAIDs), chất chống ho, chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, chất tiêu nhầy peptit, chất ức chế kinaza Janus (JAK), chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK), chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K) delta hoặc PI3K gama, chất đối kháng M3/chất chủ vận beta2 (MABA) và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).

13. Hợp chất 2-[(4aS,4bR,5S,6aS,6bR,9aS,10aS,10bS,12S)-8-(4-clo-phenyl)-4b,12-diflo-5-hydroxy-4a,6a-dimetyl-2-oxo-2,4a,4b,5,6,6a,8,9,9a,10,10a,10b,11,12-tetradecahydro-7-oxa-8-aza-pentaleno[2,1-a]phenanthren-6b-yl]-2-oxo-etyl este của axit isobutyric hoặc muối được dụng của nó.

14. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 13 hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược được dụng.

15. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm 13 hoặc muối được dụng của nó với một hoặc nhiều hoạt chất được chọn từ nhóm gồm chất chủ vận beta2, chất kháng thụ thể muscarin, chất ức chế protein kinaza được hoạt hoá bởi chất phân bào (P38 MAP kinaza), chất ức chế cấu trúc dưới đơn vị beta kappa-B kinaza yếu tố nhân (IKK2), chất ức chế elastaza bạch cầu ưa trung tính của người (HNE), chất ức chế phosphodiesteraza 4 (PDE4), chất điều biến leukotrien, chất chống viêm không steroid (NSAIDs), chất chống ho, chất long đờm/chất điều biến dịch nhầy, chất tiêu nhầy peptit, chất ức chế kinaza Janus (JAK), chất ức chế tyrosin kinaza lách (SYK), chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K) delta hoặc PI3K gama, chất đối kháng M3/chất chủ vận beta2 (MABA) và chất đối kháng M3/chất ức chế PDE4 (MAPI).