



(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)



1-0023871

(51)⁷ A61K 31/56; C07J 7/00; C07J 17/00;
C07J 31/00; A61K 9/00; C07J 13/00

(13) B

(21) 1-2014-01815

(22) 09/11/2012

(86) PCT/US2012/064293 09/11/2012

(87) WO2013/071009 16/05/2013

(30) 61/558,775 11/11/2011 US

(45) 25/05/2020 386

(43) 27/10/2014 319A

(73) ALLERGAN, INC. (US)

2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America

(72) EDELMAN, Jeffrey L. (US); NEHME, Alissar (US); MALONE, Thomas C. (US)

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT 4-PREGENEN-11BETA-17-21-TRIOL-3,20-DION ĐỂ ĐIỀU TRỊ
TÌNH TRẠNG BỆNH LÝ Ở MẮT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất các hợp chất là dẫn xuất 4-pregenen-11 β -17-21-triol-3,20-dion và
dược phẩm chứa nó để sử dụng làm chất điều biến thụ thể glucocorticoit hoặc thụ thể
mineralocorticoit. Cụ thể hơn, sáng chế đề xuất hợp chất này và dược phẩm chứa nó để sử
dụng trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến điều biến thụ thể glucocorticoit hoặc thụ
thể mineralocorticoit.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là dẫn xuất của 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dion, quy trình điều chế nó, dược phẩm chứa nó để sử dụng làm chất điều biến thụ thể glucocorticoit hoặc mineralocorticoit. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất này và dược phẩm chứa nó để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến sự điều biến thụ thể glucocorticoit hoặc mineralocorticoit.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các chất chủ vận glucocorticoit (GC) là nhóm bao gồm các hợp chất kháng viêm mà có thể được dùng để điều trị nhiều tình trạng ở mắt bao gồm áp lực trong mắt tăng, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, các dạng khác nhau của chứng phù điểm vàng, bệnh viêm sau phẫu thuật, các tình trạng viêm của kết mạc mí mắt và kết mạc hành, giác mạc, và phần trước của nhãn cầu, như bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh Rosacea mắt, bệnh khô mắt, bệnh viêm mí mắt, bệnh bong võng mạc, bệnh rối loạn chức năng tuyến sụn mi (meibomian gland dysfunction - MGD), bệnh viêm giác mạc có các chấm nông, bệnh viêm giác mạc do bệnh zona gây ra, bệnh viêm mỏng mắt, bệnh viêm thể mi, bệnh viêm kết mạc nhiễm khuẩn chọn lọc, tổn thương giác mạc do hóa chất, bức xạ, hoặc bỏng nhiệt, xâm nhập của dị vật, dị ứng, hoặc kết hợp của chúng.

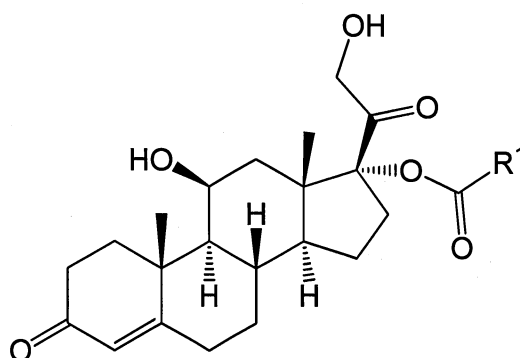
Giới hạn sử dụng tiềm tàng và tác dụng phụ đe dọa thị lực của các liệu pháp chủ vận GC thông thường (ví dụ, floxinolon axetonide) là tình trạng nhãn áp cao mà có thể bị gây ra bởi sự gia tăng cản trở dòng thủy dịch đi qua mạng lưới sợi mô liên kết. Cơ chế của sự cản trở dòng ra do chất chủ vận GC và hậu quả là tình trạng nhãn áp cao vẫn chưa được biết rõ.

Do vậy, việc điều biến GC thông qua hoạt tính chủ vận hoặc đối kháng các thụ thể GC mà không làm tăng áp lực trong mắt hoặc các tác dụng phụ khác là cần thiết trong lĩnh vực kỹ thuật này và được bộc lộ trong bản mô tả này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất là dẫn xuất của 4-pregnen-11 β -17-21-triol-3,20-dion có thể dùng để điều trị một hoặc nhiều tình trạng ở mắt và dược phẩm chứa hợp chất này.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, các chất đồng phân đối ảnh của nó, các chất đồng phân không đối quang, các hydrat, các solvat, các dạng tinh thể và các chất đồng phân đơn lẻ, các chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó,



Công thức I

trong đó:

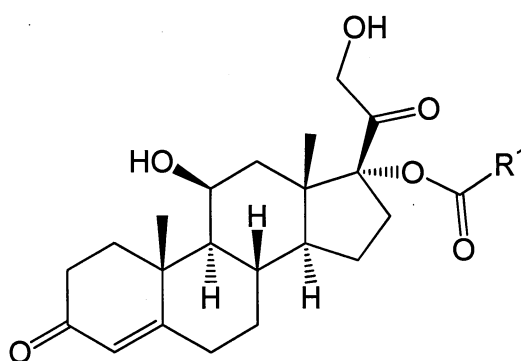
R¹ là C₇-C₁₁ alkyl tùy ý được thế, C₂-C₈ alkenyl tùy ý được thế, C₂-C₈ alkynyl tùy ý được thế C₄ hoặc C₆₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, benzyl được thế, dị vòng tùy ý được thế, C₃-C₁₀ xycloalkenyl tùy ý được thế, C₅-C₁₀ xyclodien tùy ý được thế, O(C₃-C₆) alkyl tùy ý được thế, các nhóm amino, các nhóm sulfonamit, các nhóm amit, trừ phenyl.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế và dược phẩm chứa nó được dùng để điều trị một hoặc nhiều tình trạng ở mắt. Các tình trạng ở mắt được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất và/hoặc các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tình trạng áp lực trong mắt tăng, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm màng mạch nho, các tình trạng tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng, bệnh võng mạc

do bệnh đái tháo đường gây ra, các dạng khác nhau của chứng phù điểm vàng, bệnh viêm sau phẫu thuật, các tình trạng viêm kết mạc mí mắt và kết mạc hành, giác mạc, và phần trước của nhãn cầu, như bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh Rosacea mắt, bệnh khô mắt, bệnh viêm mí mắt, bong vẩy mạc, rối loạn chức năng tuyến sụn mi (MGD), bệnh viêm giác mạc có các chấm nông, bệnh viêm giác mạc do bệnh zona gây ra, bệnh viêm mống mắt, bệnh viêm thể mi, bệnh viêm kết mạc nhiễm khuẩn chọn lọc, tổn thương giác mạc do hóa chất, bức xạ, hoặc bỏng nhiệt, xâm nhập của dị vật, dị ứng, hoặc kết hợp của chúng.

Do đó, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, các chất đồng phân đối ảnh của nó, các chất đồng phân không đối quang, các hydrat, các solvat, các dạng tinh thể và các chất đồng phân đơn lẻ, các chất hỗ biến hoặc muối được dụng của nó,

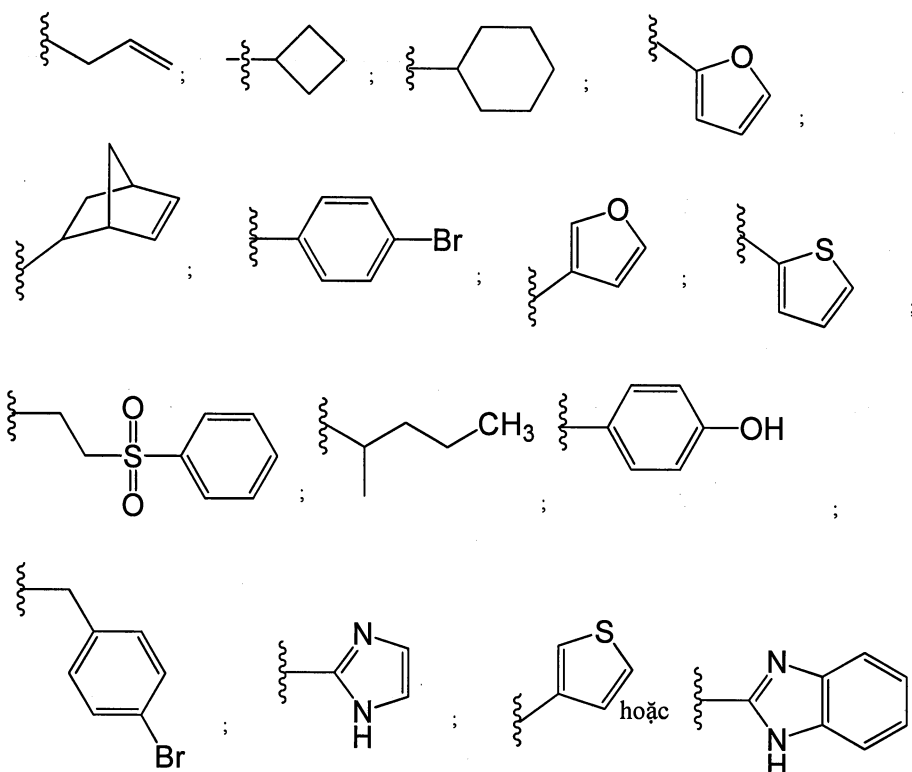


Công thức I

trong đó:

R^1 là C_7 - C_{11} alkyl tùy ý được thế, C_2 - C_8 alkenyl tùy ý được thế, C_2 - C_8 alkynyl tùy ý được thế C_4 hoặc C_{6-8} xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, benzyl được thế, dị vòng tùy ý được thế, C_3 - C_{10} xycloalkenyl tùy ý được thế, C_5 - C_{10} xyclodien tùy ý được thế, $O(C_3$ - $C_6)$ alkyl tùy ý được thế, các nhóm amino, các nhóm sulfonamit, các nhóm amit, trừ phenyl.

Do đó theo phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I, trong đó R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



Thuật ngữ "alkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ các gốc hydrocacbon hóa trị một hoặc hóa trị hai, no có các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc tổ hợp của chúng và chứa 7 đến 11 nguyên tử cacbon. Một nhóm metylen ($-\text{CH}_2-$) của nhóm alkyl có thể được thế bằng oxy, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bằng C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bằng dị vòng hóa trị hai, hoặc bằng nhóm aryl hóa trị hai. Các nhóm alkyl có thể được thế độc lập bằng các nguyên tử halogen, các nhóm hydroxyl, các nhóm xycloalkyl, các nhóm amino, các nhóm dị vòng, các nhóm aryl, nhóm axit carboxylic, các nhóm este, các nhóm keton, các nhóm axit phosphonic, các nhóm axit sulphonic, các nhóm axit phosphoric, các nhóm nitro, các nhóm amit, các nhóm sulfonamit.

Thuật ngữ "xycloalkyl" được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có 4, và 6 đến 8 nguyên tử cacbon thu được từ hydrocacbon vòng no. Các nhóm xycloalkyl có thể là một vòng hoặc đa vòng. Xycloalkyl có thể được thế độc lập bằng các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl C_{1-8} alkyl, các nhóm sulfoxit C_{1-8} alkyl, các nhóm sulfonamit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm $-\text{OC}_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-\text{SC}_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$

alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C₃₋₈ xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 3 đến 10 nguyên tử cacbon thu được từ xycloalkyl no có ít nhất một liên kết đôi. Các nhóm xycloalkenyl có thể là một vòng hoặc đa vòng. Các nhóm xycloalkenyl có thể được thế độc lập bằng các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl, các nhóm sulfoxit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm -OC₁₋₆ alkyl, các nhóm -SC₁₋₆alkyl, các nhóm -C₁₋₆ alkyl, các nhóm -C₂₋₆ alkenyl, các nhóm -C₂₋₆ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C₃₋₈ xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “xyclodien” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 5 đến 10 nguyên tử cacbon thu được từ xycloalkyl no có hai liên kết đôi. Các nhóm xyclodien có thể là một vòng hoặc đa vòng. Các nhóm xyclodien có thể được thế độc lập bằng các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl, các nhóm sulfoxit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm -OC₁₋₆ alkyl, các nhóm -SC₁₋₆ alkyl, các nhóm -C₁₋₆ alkyl, các nhóm -C₂₋₆ alkenyl, các nhóm -C₂₋₆ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C₃₋₈ xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “halogen” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nguyên tử clo, brom, flo, iot.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, thu được từ alkyl no, có ít nhất một liên kết đôi. Một nhóm metylen (-CH₂-), của alkenyl có thể được thế bằng oxy, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bằng C₃₋₈ xycloalkyl hóa trị hai, bằng dị vòng hóa trị hai, hoặc bằng nhóm aryl hóa trị hai. C₂₋₈ alkenyl có thể có cấu hình E hoặc Z. Các nhóm alkenyl có thể được thế bằng các nhóm alkyl như nêu trên hoặc bằng các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “alkynyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 2 đến 8 nguyên tử cacbon, thu được từ alkyl no, có ít nhất một liên kết ba. Một nhóm metylen ($-\text{CH}_2-$), của alkynyl có thể được thế bằng oxy, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bằng C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bằng dị vòng hóa trị hai, hoặc bằng nhóm aryl hóa trị hai. Các nhóm alkynyl có thể được thế bằng các nhóm alkyl, như nêu trên, hoặc bằng các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “dị vòng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ vòng có từ 3 đến 10 cạnh, mà có thể là thơm hoặc không thơm, no hoặc không no, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxy, nitơ, lưu huỳnh, hoặc tổ hợp của ít nhất hai trong số chúng, làm gián đoạn cấu trúc nhân vòng cacbon. Nhân dị vòng này có thể bị gián đoạn bởi $\text{C}=\text{O}$; các nguyên tử khác loại S và N có thể được oxy hóa. Các dị vòng có thể là một vòng hoặc đa vòng. Các gốc nhân dị vòng có thể được thế bằng các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl, các nhóm sulfoxit, các nhóm nitơ, các nhóm xyano, các nhóm $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-\text{SC}_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “aryl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ gốc hữu cơ thu được từ hydrocacbon thơm bao gồm nhân có 6 đến 10 nguyên tử cacbon, bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Aryl có thể được thế bằng các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl C_{1-6} alkyl, các nhóm sulfoxit C_{1-6} alkyl, các nhóm sulfonamit, các nhóm axit carboxycyclic, các nhóm C_{1-6} alkyl carboxylat (este), các nhóm amit, các nhóm nitơ, các nhóm xyano, các nhóm $-\text{OC}_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-\text{SC}_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-\text{C}_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các aldehyt, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl. Các aryl có thể là một vòng hoặc đa vòng.

Thuật ngữ “hydroxyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “ $-\text{OH}$ ”.

Thuật ngữ “cacbonyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-C(O)-”.

Thuật ngữ “keton” được dùng trong bản mô tả này để chỉ hợp chất hữu cơ có nhóm cacbonyl liên kết với nguyên tử cacbon như $-(CO)R^x$, trong đó R^x có thể là alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng như nêu trên.

Thuật ngữ “amin” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-NR^xR^y”, trong đó R^x và R^y có thể là giống nhau hoặc độc lập là hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng như nêu trên.

Thuật ngữ “carboxyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-C(O)O-”.

Thuật ngữ “sulfonyl” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-SO₂-”.

Thuật ngữ “sulfat” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-O-S(O)₂-O-”.

Thuật ngữ “sulfonat” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-S(O)₂-O-”.

Thuật ngữ “axit carboxylic” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-C(O)OH”.

Thuật ngữ “nitro” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-NO₂”.

Thuật ngữ “xyano” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-CN”.

Thuật ngữ “amit” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-C(O)NR^xR^y”, trong đó R^x và R^y có thể là giống nhau hoặc độc lập là hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng như nêu trên.

Thuật ngữ “este” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-C(O)OR^x”, trong đó R^x là alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng như nêu trên.

Thuật ngữ “sulfonamit” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-S(O)₂NR^xR^y”, trong đó R^x và R^y có thể là giống nhau hoặc độc lập là hydro, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng như nêu trên.

Thuật ngữ “sulfoxit” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-S(O)-”.

Thuật ngữ “axit phosphonic” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-P(O)(OH)₂”.

Thuật ngữ “axit phosphoric” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-OP(O)(OH)₂”.

Thuật ngữ “axit sulphonic” được dùng trong bản mô tả này để chỉ nhóm có công thức “-S(O)₂OH”.

Công thức “H”, như được dùng trong bản mô tả này, là nguyên tử hydro.

Công thức “O”, như được dùng trong bản mô tả này, là nguyên tử oxy.

Công thức “N”, như được dùng trong bản mô tả này, là nguyên tử nitơ.

Công thức “S”, như được dùng trong bản mô tả này, là nguyên tử lưu huỳnh.

Các hợp chất theo sáng chế là:

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimetyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl (4-bromophenyl)axetat;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl 3-(phenylsulfonyl)propanoat;

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl 2-furoat.

Một số hợp chất có công thức I và một số chất trung gian của chúng có ít nhất một nguyên tử cacbon không đối xứng trong cấu trúc của chúng. Nguyên tử cacbon không đối xứng này có thể có mặt ở cấu hình R hoặc S, ký hiệu R và ký hiệu S này được dùng theo các quy luật nêu trong: *Pure Appli. Chem.* (1976), 45, 11-13.

Thuật ngữ “các muối được dụng” được dùng để chỉ các muối hoặc các phức mà giữ được hoạt tính sinh học mong muốn của các hợp chất nêu trên và không thể hiện các tác dụng gây độc không mong muốn hoặc thể hiện tác dụng gây độc không mong muốn ở mức thấp nhất. “Các muối được dụng” theo sáng chế bao gồm các dạng muối axit hoặc muối bazơ không độc, có tác dụng điều trị mà các hợp chất có công thức I có thể tạo ra.

Dạng muối cộng axit của hợp chất có công thức I mà xuất hiện ở dạng tự do của nó như bazơ có thể thu được bằng cách xử lý bazơ tự do này bằng axit thích hợp như axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ, ví dụ, axit axetic, hydroxyaxetic, propanoic, lactic, pyruvic, malonic, axit fumaric, axit maleic, axit oxalic, axit tartric, axit suxinic, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit tanic, pamoic axit, xitric, metylsulfonic, etansulfonic, benzensulfonic, formic và các axit tương tự (*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.Heinrich Stahl& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345).

Dạng muối cộng bazơ của hợp chất có công thức I mà xuất hiện ở dạng axit của nó có thể thu được bằng cách xử lý axit bằng bazơ thích hợp như bazơ vô cơ, ví dụ, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, amoniac và các bazơ tương tự; hoặc bazơ hữu cơ, ví dụ, L-Arginin, etanolamin, betain, benzathine, morpholin và các

bazơ tương tự. (*Handbook of Pharmaceutical Salts*, P.Heinrich Stahal& Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Các hợp chất có công thức I và muối của chúng có thể ở dạng solvat, mà được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các solvat này bao gồm các hydrat, các alcoholat và các solvat tương tự.

Liên quan đến sáng chế, việc viện dẫn đến hợp chất hoặc các hợp chất được dự định bao gồm hợp chất này ở mỗi dạng đồng phân có thể của nó và các hỗn hợp của chúng, trừ khi một dạng đồng phân cụ thể được đề cập đến một cách cụ thể. Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng chất đa hình khác nhau. Mặc dù không được thể hiện một cách rõ ràng trong công thức trên, các dạng này được dự định bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng để điều trị nhiều tình trạng ở mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh áp lực trong mắt tăng, bệnh tăng nhãn áp, bệnh viêm màng mạch nhỏ, các tình trạng tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng ở mắt, bệnh võng mạc do bệnh đái tháo đường gây ra, các dạng khác nhau của chứng phù điểm vàng, bệnh viêm sau phẫu thuật, các tình trạng viêm kết mạc mí mắt và kết mạc hành, giác mạc, và phần trước của nhãn cầu, như bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh Rosacea mắt, bệnh khô mắt, bệnh viêm mí mắt, bong võng mạc, rối loạn chức năng tuyến sụn mi (MGD), bệnh viêm giác mạc có các chấm nông, bệnh viêm giác mạc do bệnh zona gây ra, bệnh viêm móng mắt, bệnh viêm thể mi, bệnh viêm kết mạc nhiễm khuẩn chọn lọc, tổn thương giác mạc do hóa chất, bức xạ, hoặc bỏng nhiệt, xâm nhập của dị vật, dị ứng, hoặc kết hợp của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến điều biến các thụ thể glucocorticoit (GR) và/hoặc các thụ thể mineralocorticoit (MR). Các phương pháp này có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng, hoặc các muối được dùng, các hydrat, các solvat, các

dạng tinh thể và các chất đồng phân đơn lẻ, các chất đồng phân đối ảnh, và các chất đồng phân không đối quang của chúng.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế trong chất mang dược dụng. Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở các liều hữu hiệu để làm thuốc. Các liều này thường là liều thấp nhất cần thiết để đạt được tác dụng điều trị mong muốn. Nói chung, các liều này nằm trong khoảng từ 1mg/ngày đến 1000mg/ngày; tốt hơn nữa nằm trong khoảng từ 10mg/ngày đến 500mg/ngày. Theo phương án ví dụ khác, hợp chất hoặc các hợp chất này có thể có trong chế phẩm hoặc dạng bào chế với lượng nằm trong khoảng từ 0,5mg/kg/ngày đến 100mg/kg/ngày hoặc nằm trong khoảng từ 1mg/kg/ngày đến 100mg/kg/ngày. Tuy nhiên, lượng hợp chất thực tế cần được dùng trong trường hợp nhất định sẽ được xác định bởi thầy thuốc dựa trên tình huống cụ thể, như lứa tuổi và thể trọng của bệnh nhân, thể trạng chung của bệnh nhân, mức độ nặng của tình trạng ở mắt, và đường dùng. Trong một số trường hợp, việc định liều được đánh giá dựa trên trường hợp cụ thể.

Theo phương án ví dụ khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất trong chất mang dược dụng. Các dược phẩm có thể được sử dụng ở dạng rắn, dung dịch, nhũ tương, hỗn dịch, mixen, liposom, và các dạng tương tự, trong đó dược phẩm thu được chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế làm thành phần hoạt chất, kết hợp với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ hoặc tá dược thích hợp để sử dụng trong hoặc ngoài đường tiêu hóa. Một hoặc nhiều hợp chất có thể được kết hợp, ví dụ, với các chất mang dược dụng không độc, thông thường cho viên nén, viên tròn, viên nang, thuốc đạn, dung dịch, nhũ tương, huyền phù, và dạng bất kỳ khác thích hợp cho việc sử dụng. Các chất mang có thể được sử dụng bao gồm glucoza, lactoza, gôm acacia, gelatin, manitol, bột nhão từ tinh bột, magie trisilicat, bột talc, tinh bột ngô, keratin, silic đioxit dạng keo, tinh bột khoai tây, urê, triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, dextran, và các chất mang khác thích hợp để sử dụng trong quá trình bào chế chế phẩm, ở dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Ngoài ra, các chất phụ gia, các chất làm ổn định, các chất làm đặc và các chất tạo màu và các chất tạo mùi thơm có thể được sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế được đưa vào dược phẩm với lượng đủ để tạo ra tác dụng mong muốn đối với quá trình hoặc tình trạng bệnh.

Theo phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng ở dạng thích hợp bất kỳ, như viên nén, chất lỏng, viên nang, bột và các dạng tương tự. Tuy nhiên, các đường dùng khác có thể là mong muốn hoặc cần thiết, đặc biệt nếu bệnh nhân bị buồn nôn. Các đường dùng khác có thể bao gồm, mà không có ngoại lệ, các đường phân phối qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong mũi, nội tủy mạch, trong cơ, trong tĩnh mạch, và trong trực tràng. Ngoài ra, các chế phẩm có thể được thiết kế để làm chậm sự giải phóng hoạt chất trong khoảng thời gian nhất định, hoặc để kiểm soát một cách thận trọng lượng được chất được giải phóng tại thời điểm nhất định trong quá trình điều trị.

Các dược phẩm ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, được dùng dưới dạng viên nén, viên dẹt, viên ngậm, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt có thể phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc viên nang mềm, hoặc siro hoặc cồn ngọt. Các dược phẩm được dự tính để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để bào chế dược phẩm và các dược phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt như sucroza, lactoza, hoặc sacarin, các chất tạo mùi vị như bạc hà, tinh dầu cây lộc đề hoặc anh đào, chất tạo màu và chất bảo quản để tạo ra các dược phẩm đẹp và thơm ngon. Viên nén chứa hợp chất theo sáng chế kết hợp với tá dược được dùng không độc cũng có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết.

Các dược phẩm có thể ở dạng huyền phù vô trùng để tiêm. Huyền phù này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Dược phẩm vô trùng để tiêm còn có thể là dung dịch hoặc huyền phù vô trùng để tiêm trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc được chấp nhận sử dụng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Dầu vô trùng không bay hơi thường được dùng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Nhằm mục đích này, dầu nhớt không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm monoglyxerit hoặc diglyxerit tổng hợp, các axit béo (bao gồm axit oleic), các loại dầu thực vật có trong tự nhiên như dầu vừng, dầu dừa, dầu lạc, dầu hạt bông, v.v., hoặc các tá dược lỏng béo tổng hợp như etyl oleat hoặc các chất tương tự.

Các dung dịch đậm, chất bảo quản, các chất chống oxy hóa, và các chất tương tự có thể được kết hợp vào nếu cần.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng ở dạng thuốc đạn để dùng thuốc qua đường trực tràng. Các dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với tá dược không kích ứng thích hợp, như bơ cacao, các este glyxerit tổng hợp của các polyetylen glycol, mà là rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng hóa lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để giải phóng dược chất. Lượng thực tế của hợp chất cần được dùng trong trường hợp nhất định sẽ được xác định bởi thầy thuốc dựa trên tình huống cụ thể, như mức độ nặng của tình trạng, lứa tuổi và thể trọng của bệnh nhân, thể trạng chung của bệnh nhân, nguyên nhân gây ra tình trạng, và đường dùng. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có khả năng điều biến các thụ thể glucocorticoit (GR) và/hoặc các thụ thể mineralocorticoit (MR). Các hợp chất được mô tả có thể có hiệu lực liên kết và/hoặc hoạt hóa GR mạnh hơn so với hợp chất như cortisol. Như vậy, các hợp chất này có thể điều trị một cách có hiệu quả các chỉ định điều trị ở mắt. Các hợp chất này còn có thể được chuyển hóa bởi các enzym esteaza bên trong mắt để tạo ra cortisol chủ vận tự nhiên, nhờ đó giảm nguy cơ tăng nhãn áp. Cortisol còn lại trong mắt và cơ thể được chuyển hóa tiếp để làm bất hoạt các hợp chất thông qua các dehydroxylaza có trong tự nhiên và các enzym khác khiến liệu pháp điều trị này trở nên an toàn.

Ở các bệnh nhân, cortisol chủ vận GC nội sinh có trong tự nhiên (hydrocortison) có tác động nhỏ nhất lên áp suất trong mắt khi được dùng tại chỗ bằng thuốc nhỏ mắt so với các GC tổng hợp như dexamethason, prednisolon, và flometholon (Cantrill et al., 1975). Cơ sở khác chứng minh độ an toàn chung tốt hơn của cortisol để làm thuốc điều trị là việc nhiều chế phẩm hydrocortison dùng khu trú khác nhau hiện được bán một cách trực tiếp cho người tiêu dùng không cần kê đơn.

Không muốn ràng buộc với lý thuyết cụ thể bất kỳ nào, bất ngờ phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế có thể có tác dụng điều biến thụ thể glucocorticoit tốt hơn so với cortisol do sự cải biến đối với vị trí 17 của phân tử cortisol.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là lượng dược phẩm mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở đối tượng có nhu cầu điều trị mà đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc. Theo một số phương án, đối tượng có nhu cầu điều trị là động vật có vú. Theo một số phương án, động vật có vú là người.

Các tá dược được sử dụng có thể, ví dụ, là (1) chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; (2) chất tạo hạt và chất gây rã như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc axit alginic; (3) chất liên kết như gôm tragacan, tinh bột ngô, gelatin hoặc acaxia, và (4) chất làm trơn như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Các viên nén có thể không được bao hoặc chúng có thể được bao theo các kỹ thuật đã biết để làm chậm sự phân rã và sự hấp thu trong đường tiêu hóa và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu làm chậm giải phóng như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được sử dụng.

Trong một số trường hợp, các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng, trong đó hợp chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh. Chúng còn có thể ở dạng viên nang gelatin mềm, trong đó hợp chất được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng, hoặc dầu ô liu.

Các hợp chất theo sáng chế còn có thể được dùng làm chế phẩm hoặc dạng bào chế chấp nhận được cho mắt. Chất lỏng mà chấp nhận dùng được cho mắt được bào chế sao cho nó có thể được dùng khu trú cho mắt. Mức tiện dụng có thể được tối đa hóa nhiều nhất có thể, mặc dù đôi khi các cân nhắc về mặt chế phẩm (ví dụ, tính ổn định) có thể ít cần thiết hơn so với mức tiện dụng tối ưu. Trong trường hợp mà sự tiện dụng không thể được tối đa hóa, thì chất lỏng cần được bào chế sao cho chất lỏng này là dễ dung nạp cho bệnh nhân để dùng khu trú cho mắt. Ngoài ra, chất lỏng chấp nhận được để dùng cho mắt có thể được đóng gói để sử dụng một lần, hoặc chứa chất bảo quản để ngăn ngừa sự nhiễm bẩn sau nhiều lần dùng.

Để dùng cho mắt, dung dịch hoặc thuốc thường được bào chế bằng cách sử dụng dung dịch nước muối sinh lý làm tá dược lỏng chính. Tốt hơn, nếu dung dịch dùng cho mắt được duy trì ở độ pH thích hợp với hệ dung dịch đệm thích hợp. Các chế phẩm này còn có thể chứa chất bảo quản, chất làm ổn định và chất hoạt động bề mặt được dùng thông thường.

Các chất bảo quản mà có thể được dùng trong các dược phẩm dùng cho mắt theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, benzalkoni clorua, clorobutanol, thimerosal, phenylmercuric axetat và phenylmercuric nitrat. Ví dụ, chất hoạt động bề mặt hữu dụng là Tween 80. Tương tự, các tá dược lỏng hữu dụng khác nhau có thể được dùng trong các dược phẩm dùng cho mắt được bộc lộ trong bản mô tả này. Các tá dược lỏng này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu polyvinyllic, povidon, hydroxypropyl metyl xenluloza, poloxame, carboxymetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza và nước cất.

Các chất điều chỉnh độ trương có thể được bổ sung vào nếu cần hoặc nếu thuận lợi. Chúng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối, đặc biệt là natri clorua, kali clorua, manitol và glyxerin, hoặc chất điều chỉnh độ trương thích hợp bất kỳ khác được chấp nhận dùng cho mắt.

Các dung dịch đệm và các phương tiện khác nhau để điều chỉnh độ pH có thể được sử dụng miễn là chế phẩm tạo ra được chấp nhận dùng cho mắt. Do đó, các dung dịch đệm bao gồm các dung dịch đệm axetat, các dung dịch đệm xitrat, các dung dịch đệm phosphat và các dung dịch đệm borat. Các axit hoặc các bazơ có thể được dùng để điều chỉnh độ pH của các chế phẩm này nếu cần.

Theo một phương án thực hiện làm ví dụ, dược phẩm dùng cho mắt như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể chứa các thành phần được dùng với các lượng được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

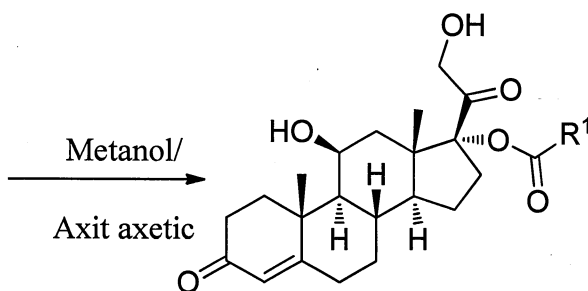
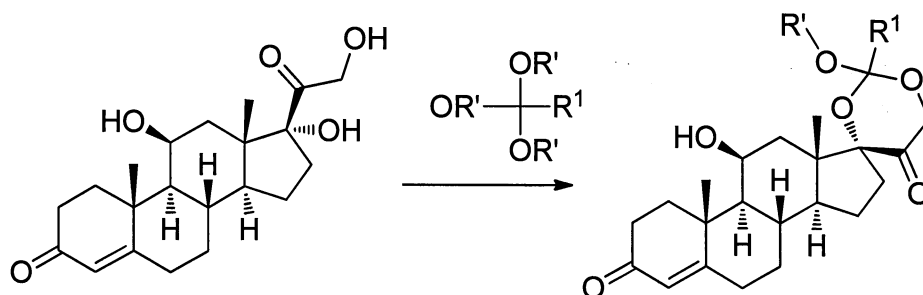
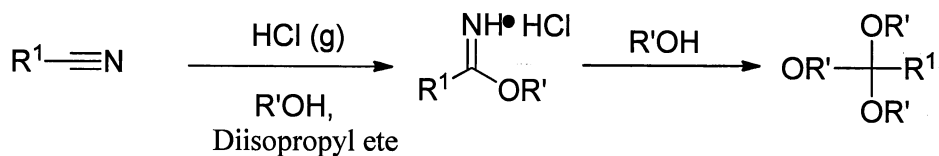
Bảng 1

<u>Thành phần</u>	<u>Lượng (% khối lượng/thể tích)</u>
hoạt chất	khoảng 0,001 đến 5
chất bảo quản	0 đến 0,10
tá dược lỏng	0 đến 40
chất điều chỉnh độ trương	1 đến 10
chất đệm	0,01 đến 10
chất điều chỉnh độ pH	vừa đủ độ pH=4,5 đến 7,5
chất chống oxy hóa	nếu cần
chất hoạt động bề mặt	nếu cần
nước tinh khiết	nếu cần thiết để tạo ra 100%

Theo các phương án khác, chất lỏng chấp nhận được để dùng cho mắt có thể được bào chế để tiêm nội nhãn. Các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng lỏng, bột nhão dạng gel, hoặc dạng tương tự để tiêm nội nhãn. Ngoài ra, các hợp chất có thể được bào chế thành dạng cấy trong mắt giải phóng có kiểm soát hoặc giải phóng duy trì chứa các polyme có thể thoái biến sinh học như axit polylactic, axit poly glycolic, hỗn hợp của chúng và các chất tương tự.

Một số dược phẩm làm ví dụ có thể chứa hỗn hợp gồm hai hoặc nhiều hợp chất như được bộc lộ trong bản mô tả này. Các hợp chất có thể được bào chế theo tỷ lệ khác nhau tùy theo tình trạng cụ thể ở mắt hoặc tập hợp các tình trạng đang được điều trị. Do mỗi đối tượng riêng biệt có thể thể hiện thay đổi đáng kể về mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và mỗi dược phẩm có các đặc tính điều trị bệnh đơn nhất, nên đường dùng và liều lượng chính xác sử dụng cho mỗi đối tượng cần được quyết định bởi người có chuyên môn.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức I. Các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được điều chế theo cách tương tự với phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ tổng hợp đã biết. Sơ đồ tổng hợp nêu dưới đây minh họa cách điều chế các hợp chất theo sáng chế.



Công thức I

R' là C_1 - C_4 alkyl, hoặc nhóm tương tự, tốt hơn là CH_3

Cần phải hiểu rằng cả phần mô tả chung nêu trên lẫn phần mô tả chi tiết dưới đây chỉ để làm ví dụ và mang tính minh họa và không giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Trong bản mô tả này, việc sử dụng số ít bao gồm cả số nhiều, trừ khi có quy định khác một cách rõ ràng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận thấy rằng một số hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều tâm bất đối, sao cho các hợp chất này có thể tồn tại ở dạng đồng phân đối ảnh cũng như dạng đồng phân không đối quang. Trừ khi có quy định rõ ràng khác, phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp triệt quang. Một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo muối với các axit hoặc bazơ được dụng, và các

muối được dựng đó của các hợp chất theo sáng chế cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được làm giàu đồng vị được dựng. Hợp chất bất kỳ theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị được làm giàu hoặc khác với tỷ lệ tự nhiên như đơteri ^2H (hoặc D) thay cho protii ^1H (hoặc H) hoặc sử dụng nguyên liệu làm giàu ^{13}C thay cho ^{12}C và các chất tương tự. Các thay thế tương tự có thể được áp dụng đối với N, O và S. Việc sử dụng các đồng vị có thể hỗ trợ về mặt phân tích cũng như điều trị bệnh theo sáng chế. Ví dụ, việc sử dụng đơteri có thể làm tăng thời gian bán thải *in vivo* bằng cách làm thay đổi (tốc độ) chuyển hóa các hợp chất theo sáng chế. Các hợp chất này có thể được điều chế theo các quy trình điều chế đã được mô tả bằng cách sử dụng các chất phản ứng đã được làm giàu đồng vị.

Các ví dụ sau chỉ nhằm mục đích minh họa và không được dự định, và cũng không nên được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu được rằng các thay đổi và các cải biến có thể được tạo ra đối với các ví dụ sau mà không vượt quá phạm vi hoặc tinh thần của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần phải hiểu rằng các dạng đồng phân riêng biệt có thể thu được bằng cách tách hỗn hợp của chúng theo cách thông thường. Ví dụ, trong trường hợp của các chất đồng phân không đối quang, bước tách sắc ký có thể được áp dụng.

Tên các hợp chất được tạo ra bằng ACD phiên bản 12.0; và tên các chất trung gian và chất phản ứng được dùng trong các ví dụ được tạo ra bằng phần mềm như Chem Bio Draw Ultra phiên bản 12.0 hoặc Auto Nom 2000 từ MDL ISIS Draw 2.5 SP1.

Nói chung, việc phân tích các hợp chất này được thực hiện theo các phương pháp sau:

Phổ NMR được ghi trên Varian 300MHz và/hoặc 600MHz và thu được ở nhiệt

độ phòng. Độ dịch chuyển hóa học được đưa ra theo ppm tham chiếu đến TMS nội bộ hoặc tín hiệu dung môi.

Tất cả các chất phản ứng, các dung môi, các chất xúc tác mà quy trình tổng hợp chúng không được mô tả đều được mua từ các nhà cung cấp hóa chất như Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, AK Scientific, AmFine Com, Carbocore, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; tuy nhiên, một số chất trung gian đã biết được điều chế theo các quy trình đã công bố.

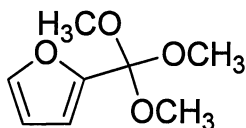
Thông thường, các hợp chất theo sáng chế được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (cột tự động) trên Teledyne-ISCO CombiFlash có cột silic dioxit, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chất trung gian 1

2-(Trimetoxymethyl)furan



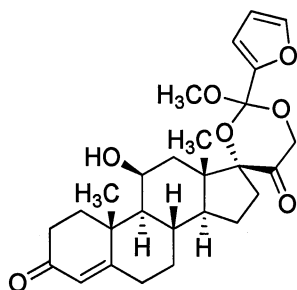
Dung dịch HCl trong metanol khan được điều chế bằng cách bổ sung từ từ axetyl clorua (10,5ml) vào metanol (20ml) ở nhiệt độ phòng. Dung dịch này được khuấy trong thời gian 2 giờ. Sau khi làm nguội trong bể nước đá trong khí quyển nitơ, 2-furonitril (12ml, 137mM) được bổ sung vào bằng bơm tiêm. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong khí quyển khô ở 0°C qua đêm. Sau khi làm ấm đến nhiệt độ phòng, chất trung gian được làm kết tủa bằng cách bổ sung ete khô (50ml) vào. Chất trung gian này được lọc ra trong phễu lọc thủy tinh xốp khô trong hộp sấy và rửa bằng ete khô. Sau khi ete bay hơi, chất rắn được xử lý bằng metanol khô và khuấy ở 50°C trong thời gian 70 giờ. Hỗn

hợp này được xử lý bằng ete khô (60ml) và amoni clorua được loại bỏ bằng cách lọc qua phễu lọc thủy tinh xốp khô. Cô dịch lọc đó tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6g) ở dạng dầu không màu.

Ví dụ 2

Chất trung gian 2

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-(2-furyl)-11-hydroxy-2'-metoxy-10,13-dimethyl-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-spiro[xyclopenta[a]phenanthren-17,4'-[1,3]dioxan]-3,5'(2H)-dion

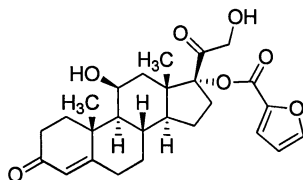


Dung dịch chứa cortisol (10,4g, khoảng 28mM), đã được sấy khô bằng cách làm bay hơi từ etanol-butanol) trong tetrahydrofuran khan (40ml) được xử lý bằng Chất trung gian 1 thô (5,4g, 32mM) và 0,5ml dung dịch chứa axit p-toluensulfonic khan trong toluen (khoảng 0,7M). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 48 giờ. THF khan được bổ sung thêm vào (100ml) và dung dịch p-TSA khan (2ml), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô một phần và khuấy một đêm nữa. Hỗn hợp phản ứng này được phân bố giữa etyl axetat và dung dịch nước diaxit natri phosphat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, sấy khô, và làm bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica gel, 30 đến 70 etyl axetat-diclorometan) và tạo ra Chất trung gian 2 (0,9g).

Ví dụ 3

Hợp chất 1

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a] phenanthren-17-yl 2-furoat



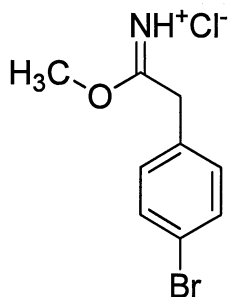
Chất trung gian 1 được hòa tan trong tetrahydrofuran (20ml) và làm nguội trong và bể nước đá/muối trong khí quyển trơ. Dung dịch này được xử lý bằng 0,37ml dung dịch nước axit sulfuric 1M. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy lạnh trong thời gian 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng dung dịch diaxit natri phosphat và etyl axetat. Dung dịch etyl axetat được rửa bằng nước muối, sấy khô và làm bay hơi. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp sắc ký (silica gel 60, 50-50 etyl axetat-diclorometan) và cô. Cặn được kết tinh ra khỏi diclorometan – hexan để tạo ra hợp chất 1 (1,9g, 82%).

NMR (CDCl₃, TMS): δ 1,00 (s, 3H), 1,13 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,51 (m, 1H), 2,54-1,74 (m's, 13H), 2,90 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,56 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,20 (m, 1H), 7,61 (m, 1H).

Ví dụ 4

Chất trung gian 3

Metyl 2-(4bromophenyl)axetimidat hydroclorua

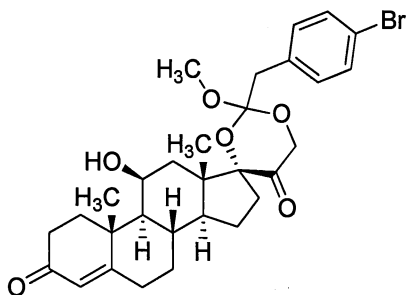


Theo cách tương tự nêu trong Ví dụ 1, 2-(4-bromophenyl) axetonitril được chuyển hóa thành Chất trung gian 3. Cặn thu được không được xử lý bằng metanol nhưng được phân tách để tạo ra Chất trung gian 3.

Ví dụ 5

Chất trung gian 4

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-(4-bromobenzyl)-11-hydroxy-2'-metoxy-10,13-dimethyl-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-spiro[xcyclopenta[a]phenanthren-17,4'-[1,3]dioxan]-3,5'(2H)-dion

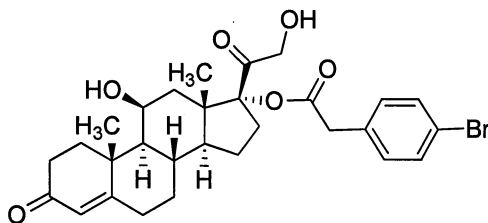


Theo cách tương tự nêu trong Ví dụ 2, cortisol và Chất trung gian 3 được chuyển hóa thành Chất trung gian 4. Tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên silicagel (rửa giải 20% etyl axetat trong CH₂Cl₂) tạo ra 24,8mg Chất trung gian 4: ICMS-ESI (m/z): được tính toán cho, C₃₀H₃₇BrO₆, 572, 574, ; [M+H]⁺ được phát hiện là 573, 575.

Ví dụ 6

Hợp chất 2

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a] phenanthren-17-yl (4-bromophenyl)axetat

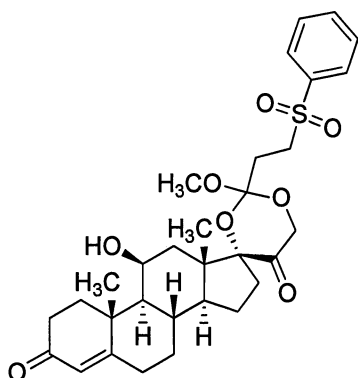


Theo cách tương tự nêu trong Ví dụ 3, Chất trung gian 4 được chuyển hóa thành Hợp chất 2. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (20% etyl axetat, metylen clorua) tạo ra 57,7mg Hợp chất 2. ICMS-ESI (m/z): được tính toán cho, $C_{29}H_{35}BrO_6$, 558, 560; $[M+H]^+$ được phát hiện ra là 559, 561.

Ví dụ 7

Chất trung gian 5

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-2'-etoxy-11-hydroxy-10,13-dimetyl-2'-[2-(phenylsulfonyl)etyl]-1,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16-dodecahydro-5'H-spiro[xyclopenta[a]phenanthren-17,4'-[1,3]dioxan]-3,5'(2H)-dion



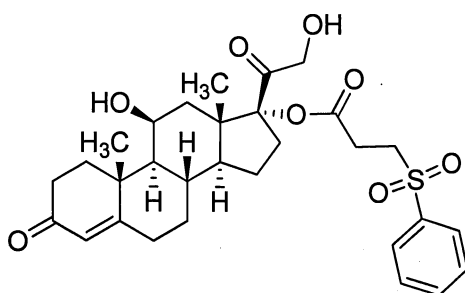
Theo cách tương tự nêu trong Ví dụ 2, cortisol và ((3,3,3-trimetoxypropyl)sulfonyl)benzen được chuyển hóa thành Chất trung gian 5. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (20% etyl axetat, metylen clorua) tạo ra 13,1mg

Chất trung gian 5. ICMS-ESI (m/z): được tính toán cho, $C_{32}H_{42}O_8S$, 586; $[M+H]^+$ được phát hiện là 587.

Ví dụ 8

Hợp chất 3

(8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R)-17-glycoloyl-11-hydroxy-10,13-dimethyl-3-oxo-2,3,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl 3-(phenylsulfonyl)propanoat



Theo cách tương tự thử nghiệm nêu trong Ví dụ 3, Chất trung gian 5 được chuyển hóa thành hợp chất nêu ở đề mục này. Tinh chế hỗn hợp phản ứng thô bằng phương pháp sắc ký trên silicagel (20% etyl axetat, metylen clorua) tạo ra 96,9mg hợp chất 3. ICMS-ESI (m/z): được tính cho $C_{30}H_{38}O_6S$, 558; $[M+H]^+$ được phát hiện ra là 559.

Ví dụ 9

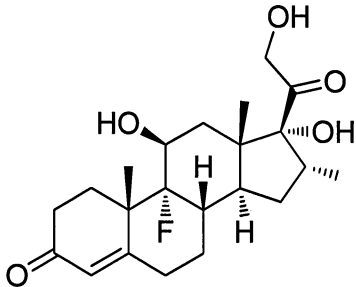
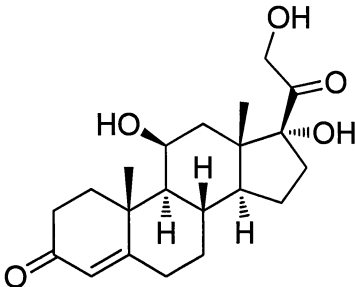
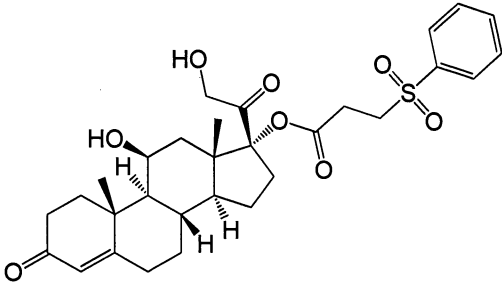
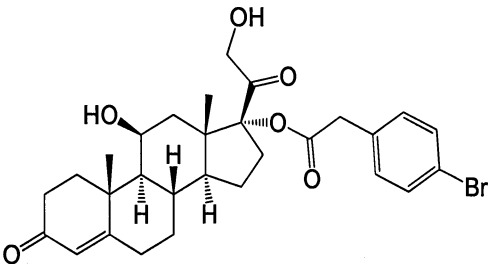
Hiệu lực chuyển hoạt hóa thụ thể glucocorticoit đối với cortisol và các chất dẫn xuất 17-este

Hiệu lực hoạt hóa thụ thể glucocorticoid (GR) được đánh giá bằng cách sử dụng dòng tế bào HeLa chứa gen chỉ thị MMTV-bla (MMTV-*bla* HeLa CELLSENSOR®, Invitrogen Corp., Carlsbad, CA). Dòng tế bào này đã được chuyển nhiễm một cách ổn định với cấu trúc biểu hiện chứa β -lactamaza cADN chịu sự kiểm soát của yếu tố đáp ứng MMTV trước đó đã được xác định là yếu tố đáp ứng thụ thể glucocorticoit. Các kết quả thu được từ một thử nghiệm được thực hiện lặp lại đối với các hợp chất và hợp chất đối chứng, dexamethason, tổng kết trong Bảng 2. Tất cả các thử nghiệm được thực hiện như các đáp ứng liều 10 điểm bằng cách sử dụng dãy pha loãng theo hệ số $10^{1/2}$ bắt đầu

với nồng độ hợp chất tối đa 100nM. Các hợp chất được ủ trong thời gian 5 giờ. Sự hoạt hóa GR nội sinh dẫn đến sự biểu hiện của β -lactamaza chỉ thị mà được phát hiện bởi sự chuyển hóa cơ chất FRET trong thử nghiệm dạng theo tỷ lệ. Thử nghiệm chức năng này cho phép đo tác dụng chủ vận thụ thể của các hợp chất và có thể được dùng để xác định hiệu lực và tính chọn lọc của hợp chất. Khả năng lặp lại thử nghiệm được xác định bằng cách tính các trị số Z' cho kích thích tối đa so với chưa xử lý. Trị số Z' lớn hơn 0,6, biểu thị khả năng lặp lại tốt của thử nghiệm dạng này.

Một số hợp chất thể hiện tác dụng kích thích phụ thuộc liều đối với con đường truyền tín hiệu GR (Bảng 2). Hai hợp chất, cortisol 17-xyclopentanoat và cortisol 17-benzoat, thể hiện hiệu lực lớn hơn khoảng 30 lần so với phân tử cortisol gốc.

Bảng 2: *Hiệu lực của thụ thể glucocorticoit*. EC_{50} (nM) và các trị số Z' được thể hiện đối với hợp chất đối chứng, dexamethason, và các hợp chất được thử nghiệm theo kiểu chủ vận.

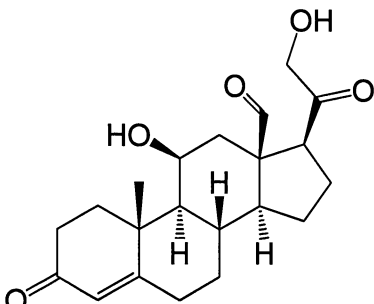
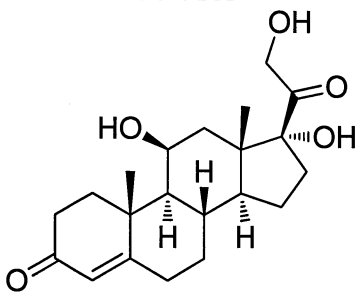
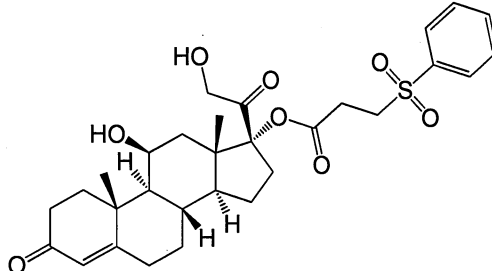
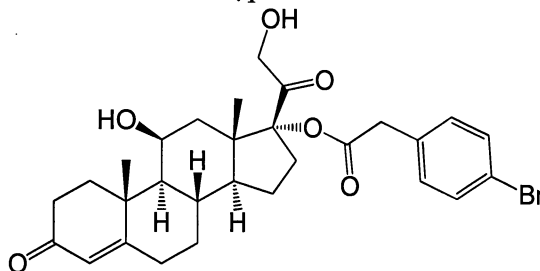
Hợp chất	EC50 (nM) GR	% hoạt hóa ở 100nM	Z'
Dexamethason 	1,05	Hợp chất đối chứng	0,87
Cortisol 	41,6	43	0,87
Hợp chất 3 	>100	17	0,87
Hợp chất 2 	-	0	0,87

Ví dụ 10

Hiệu lực chuyển hoạt hóa thụ thể mineralocorticoid đối với cortisol và các chất dẫn xuất 17-este

Hiệu lực hoạt hóa thụ thể mineralocorticoid (MR) được đánh giá bằng cách sử dụng dòng tế bào HEK 293T chứa gen chỉ thị UAS-bla (UAS-*bla* HEK 293T CELLSENSOR®). Dòng tế bào này được đồng chuyển nhiễm một cách ổn định bằng cấu trúc biểu hiện chứa β -lactamaza cADN chịu sự kiểm soát của trình tự hoạt hóa ngược dòng (Upstream Activator Sequence: UAS) GAL4 và cấu trúc biểu hiện khác mã hóa protein dung hợp GAL4(DBD)-MR(LBD). Các kết quả cho một thử nghiệm được thực hiện lặp lại đối với các hợp chất mới và hợp chất đối chứng, aldosteron, theo kiểu chủ vận được tổng kết trong Bảng 2. Tất cả các thử nghiệm được thực hiện như các đáp ứng liều 10 điểm bằng cách sử dụng dãy dung dịch pha loãng theo hệ số $10^{1/2}$ bắt đầu với nồng độ hợp chất tối đa 100nM. Các hợp chất được ủ trong thời gian 16 giờ. Sự hoạt hóa protein dung hợp GAL4(DBD)-MR(LBD) dẫn đến sự biểu hiện của β -lactamaza chỉ thị mà được phát hiện bằng sự chuyển hóa cơ chất FRET trong phân tích dạng theo tỷ lệ. Thử nghiệm chức năng này cho phép đo tác dụng chủ vận thụ thể của các hợp chất và có thể được dùng để xác định hiệu lực và tính chọn lọc của hợp chất. Khả năng lặp lại thử nghiệm được xác định bằng cách tính các trị số Z' cho kích thích tối đa so với chưa xử lý. Trị số Z' là lớn hơn 0,6, biểu thị khả năng lặp lại tốt đối với thử nghiệm dạng này. Một số hợp chất thể hiện sự tác dụng kích thích phụ thuộc liều đối với chu trình truyền tín hiệu MR (Bảng 3).

Bảng 2. *Hiệu lực đối với thụ thể mineralocorticoid*. EC_{50} (nM) và các trị số Z' được thể hiện đối với hợp chất đối chứng, aldosteron, và các hợp chất được thử theo kiểu chủ vận.

Hợp chất	EC50 (nM) GR	% hoạt hóa ở 100nM	Z'
Aldosteron 	0,47	Hợp chất đối chứng	0,77
Cortisol 	2,90	75	0,77
Hợp chất 3 	3,48	79	0,77
Hợp chất 2 	5,53	77	0,77

Ví dụ 11

Điều trị bệnh nhãn áp tăng

Một người đàn ông 58 tuổi đi khám bác sĩ nhãn khoa để kiểm tra theo định kỳ. Bác sĩ phát hiện ra là bệnh nhân này có nhãn áp tăng và có nguy cơ cao đối với các biến chứng trong tương lai. Bệnh nhân được hướng dẫn dùng chế phẩm lỏng khu trú chứa một trong số các hợp chất nêu trong Bảng 2 một lần hàng ngày cho mỗi mắt.

Bệnh nhân quay trở lại trong lần thăm khám tiếp theo sau ba tháng. Sau khi đo nhãn áp, thấy rằng nhãn áp của bệnh nhân đã giảm.

Ví dụ 12

Điều trị bệnh kích ứng mắt

Một người đàn ông 38 tuổi đi khám bác sĩ nhãn khoa và phàn nàn rằng mắt phải bị kích ứng. Bác sĩ phát hiện ra rằng mắt phải của bệnh nhân bị viêm và đỏ. Bệnh nhân được hướng dẫn dùng chế phẩm lỏng khu trú chứa một trong số các hợp chất nêu trong Bảng 2 hai lần mỗi ngày cho mắt phải.

Bệnh nhân quay trở lại trong lần khám tiếp theo sau một tuần. Khi kiểm tra mắt phải, nhận thấy rằng mắt bệnh nhân không còn đỏ nữa và bệnh nhân cho biết kích ứng đã không còn.

Trừ khi có quy định cụ thể khác, tất cả các số biểu hiện lượng thành phần, các đặc điểm như phân tử lượng, các điều kiện phản ứng, v.v. được dùng trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ đều được hiểu là được bỏ nghĩa trong mọi trường hợp bằng thuật ngữ “khoảng”. Do đó, trừ khi có quy định khác, các tham số bằng số nêu trong bản mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo là các giá trị xấp xỉ mà có thể thay đổi tùy theo các tính chất mong muốn đạt được theo sáng chế. Ít nhất, và không nhằm giới hạn việc áp dụng lý thuyết về các phương án tương đương cho phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ, mỗi tham số bằng số ít nhất được hiểu theo trị số của các con số có ý nghĩa được báo cáo và bằng cách áp dụng các cách làm tròn thông thường. Mặc dù khoảng số và các tham số thiết lập phạm vi rộng của sáng chế là các giá trị gần đúng, các giá trị số nêu trong các ví dụ cụ thể được báo cáo chính xác nhất có thể. Tuy nhiên,

giá trị số bất kỳ vốn đã chứa các sai số nhất định do sai số chuẩn phát hiện được ở các phép đo thử nghiệm tương ứng của chúng.

Các quán từ “một” đứng trước danh từ và các dấu hiệu tương tự được dùng trong ngữ cảnh mô tả sáng chế (đặc biệt là trong các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây) đều được hiểu gồm cả số ít lẫn số nhiều, trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc rõ ràng là trái với ngữ cảnh. Việc liệt kê các khoảng giá trị ở đây chỉ đóng vai trò là phương pháp đề cập nhanh đến mỗi giá trị riêng nằm trong khoảng đó. Trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này, từng giá trị số đơn lẻ được đưa vào bản mô tả giống như giá trị đó được trích dẫn riêng ở đây. Tất cả các phương pháp được mô tả ở đây có thể được thực hiện theo trình tự thích hợp bất kỳ trừ khi được chỉ ra khác đi ở đây hoặc theo cách khác rõ ràng là trái với ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc cách diễn đạt minh họa (ví dụ, “như”) được đưa ra ở đây chỉ nhằm thể hiện rõ hơn sáng chế và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách khác. Không nên hiểu rằng việc diễn đạt trong bản mô tả này chỉ ra yếu tố không được bảo hộ bất kỳ cần thiết để thực hiện sáng chế.

Không nên hiểu rằng các nhóm của các yếu tố hoặc các phương án thay thế của sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này là nhằm mục đích giới hạn phạm vi của sáng chế. Mỗi thành viên trong nhóm có thể được đề cập đến và được yêu cầu bảo hộ riêng hoặc kết hợp bất kỳ với các thành viên khác của nhóm này hoặc các yếu tố khác được tìm thấy trong bản mô tả này. Được dự đoán là một hoặc nhiều thành viên của nhóm có thể được đưa vào, hoặc được loại bỏ khỏi, nhóm vì các lý do thuận tiện và/hoặc khả năng cấp patent. Do đó, khi đưa vào hoặc loại bỏ ra, bản mô tả được coi như chứa nhóm này như đã cải biến nhờ đó hoàn thành phần mô tả bằng văn bản của tất cả các nhóm yêu cầu bảo hộ Markush được dùng trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo.

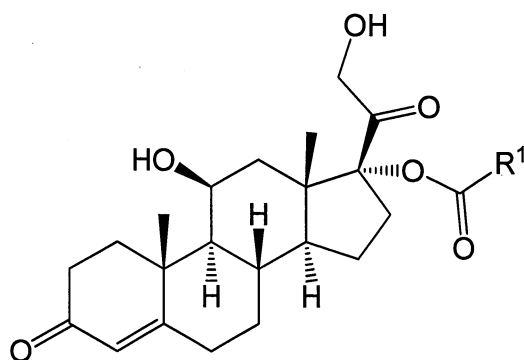
Các phương án nhất định của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm phương án tốt nhất mà các tác giả sáng chế đã biết để thực hiện sáng chế. Tất nhiên, các thay đổi đối với các phương án đã mô tả này sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sau khi đọc phần mô tả nêu trên. Tác giả sáng chế cho rằng người có hiểu biết trung bình sử dụng các thay đổi này khi cần thiết, và các

tác giả sáng chế dự định sáng chế được thực hiện theo cách khác với cách đã được bộc lộ cụ thể trong bản mô tả này. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các cải biến và phương án tương đương của đối tượng được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo theo pháp luật hiện hành. Hơn thế nữa, tổ hợp bất kỳ của các dấu hiệu nêu trên trong tất cả các thay đổi khả thi của chúng đều được bao hàm bởi sáng chế trừ khi có quy định khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác là rõ ràng là trái với ngữ cảnh.

Để kết luận, cần phải hiểu rằng các phương án của sáng chế đã được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa các nguyên lý của sáng chế. Các cải biến khác mà có thể áp dụng được đều nằm trong phạm vi của sáng chế. Do đó, bằng cách lấy ví dụ, nhưng không nhằm mục đích giới hạn, các dạng khác của sáng chế có thể được áp dụng theo phần mô tả này. Do đó, sáng chế không bị giới hạn một cách chính xác vào các phương án đã được thể hiện và mô tả.

YÊU CẦU BẢO HỘ

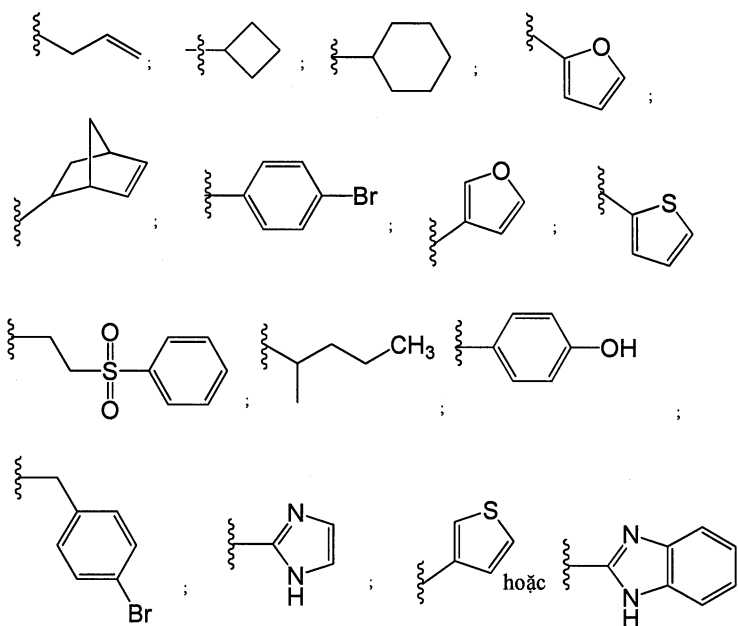
1. Hợp chất có Công thức I, các chất đồng phân đối ảnh của nó, các chất đồng phân không đối quang, các hydrat, các solvat, các chất đồng phân hỗn biến hoặc muối được dụng của nó,



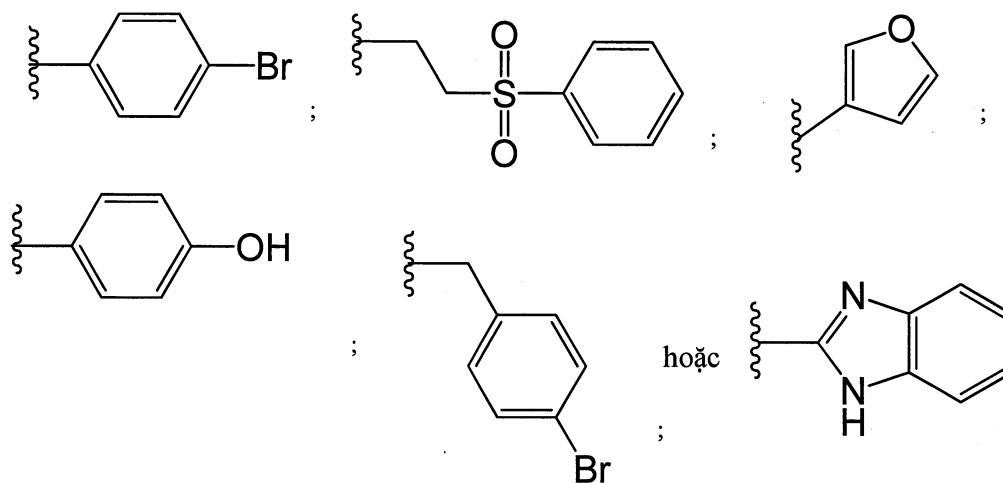
Công thức I

trong đó:

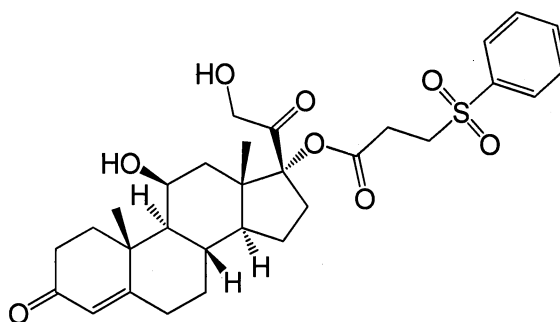
R¹ là :



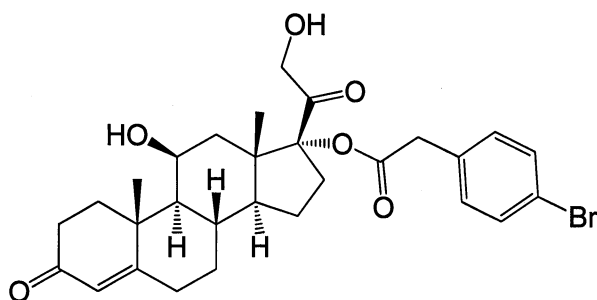
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R¹ là :



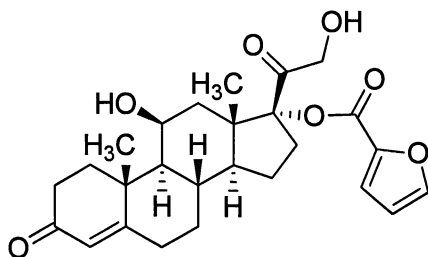
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc :



4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc :



5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có cấu trúc :



6. Dược phẩm chứa thành phần hoạt chất là hợp chất theo điểm 1 với lượng hữu hiệu điều trị và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó hợp chất này được chọn từ:

