



(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)



1-0023922

(51)⁷ C07D 211/46; A61K 31/4465; A61P
13/10

(13) B

(21) 1-2015-04747

(22) 29/05/2014

(86) PCT/JP2014/064216 29/05/2014

(87) WO2014/192847A1 04/12/2014

(30) 2013-114142 30/05/2013 JP

(45) 25/06/2020 387

(43) 25/03/2016 336A

(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

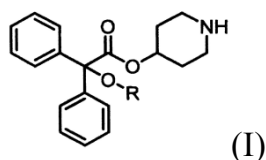
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8444, Japan

(72) NANRI, Masato (JP); NOGUCHI, Kazuharu (JP); SAKAKIBARA, Fukumitsu (JP);
AOKI, Shinichi (JP)

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ESTE CỦA AXIT BENZILIC ĐƯỢC FLO HÓA VÀ MUỐI CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ ĐƯỢC PHÂN CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất este của axit benzilic có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó,



trong đó R là alkyl thấp được flo hóa tùy ý được thế. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh chứa hợp chất này hoặc muối của nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất este của axit benzoic được flo hóa hoặc muối của nó mà hữu ích để làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị đối với bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, chẳng hạn như bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh tiểu tiện không tự chủ là tình trạng rỉ nước tiểu không tự chủ, và bệnh tiểu tiện không tự chủ bệnh lý là tình trạng trong đó quan sát được hiện tượng rò nước tiểu ngoài ý muốn, đây là vấn đề xã hội hoặc vấn đề vệ sinh. Bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh là việc rỉ nước tiểu khi tăng áp lực ở ổ bụng, chẳng hạn như trong khi ho, hắt hơi, cười, hoặc tập luyện, mặc dù không có sự co thắt bàng quang. Bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh có hai nguyên nhân chính. Một là sự tăng vận động của cổ bàng quang và niệu đạo. Hiện tượng sa cổ bàng quang do giãn cơ sàn chậu làm cho việc truyền áp lực ở ổ bụng đến niệu đạo kém. Do đó, khi tăng áp lực ở ổ bụng, thì chỉ có áp lực trong bàng quang gia tăng, dẫn đến việc rỉ nước tiểu. Hai là sự suy kém cơ thắt bên trong, nên dẫn đến việc rỉ nước tiểu khi tăng áp lực ở ổ bụng do chức năng cơ thắt suy kém. Các ví dụ về các nguyên nhân của bệnh này bao gồm việc sinh đẻ, bệnh béo phì, sự lão hóa, sự mãn kinh, và tổn thương dây thần kinh âm ở âm hộ. Bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh là loại phổ biến nhất của bệnh tiểu tiện không tự chủ, và theo báo cáo có khoảng 50% bệnh nhân tiểu tiện không tự chủ là phụ nữ (tài liệu phi sáng chế 1). Bệnh tiểu tiện không tự chủ có các tác dụng bất lợi đối với nữ giới về mặt thể chất, tinh thần, và xã hội; ngăn cản họ tham gia chơi các môn thể thao hoặc tham gia các hoạt động xã hội; và trở thành nhân tố làm giảm chất lượng cuộc sống hàng ngày (quality of daily life-QOL). Kết quả là, các bệnh nhân mắc phải bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh chịu những bất lợi này

trong cuộc sống ngày thường của họ.

Trong những năm gần đây, duloxetine, chất ức chế tái hấp thu serotonin-noradrenalin (serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor _ SNRI), đã được phát triển và được sử dụng làm thuốc điều trị mới đối với bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh ở châu Âu. Tuy nhiên, do duloxetine cũng có tác dụng chống trầm cảm, và có nhiều quan ngại về các tác dụng phụ như hành động tự sát (tài liệu phi sáng chế 2), nên duloxetine không được chấp nhận làm thuốc điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh ở các quốc gia khác, bao gồm cả Hoa Kỳ và Nhật Bản. Do đó, việc phát triển các thuốc mà hữu ích đối với bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh là điều được yêu cầu.

Tài liệu sáng chế 1 đến 3 mô tả các hợp chất este của axit benzoic.

Tài liệu sáng chế

PTL 1: JPS62-051242B

PTL 2: JP2004-534802A

PTL 3: JPS62-039567A

Tài liệu phi sáng chế

NPL 1: Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct (2000), 11 (5), 301-319

NPL 2: Bmj (2005), 330 (7488), 396

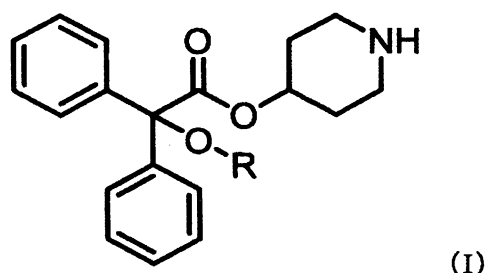
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất thuốc hữu ích cho bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, chẳng hạn như bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu kỹ lưỡng về các hợp chất có tác dụng cải thiện bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, và đã phát hiện thấy rằng hợp chất este của axit benzoic được flo hóa được thể hiện bởi công thức (I) sau đây có tác dụng làm tăng áp lực niệu đạo. Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu thêm và đã hoàn thiện sáng chế.

Sáng chế đề xuất hợp chất este của axit benzilic hoặc muối của nó và thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, chẳng hạn như bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, thuốc này chứa hợp chất este của axit benzilic hoặc muối của nó làm thành phần hoạt tính.

Mục 1. Hợp chất este của axit benzilic có công thức (I) sau đây hoặc muối của nó,



trong đó R là alkyl thấp được flo hóa tùy ý được thể.

Mục 2. Hợp chất este của axit benzilic theo mục 1 hoặc muối của nó, trong đó R là C₁₋₆ alkyl mạch thẳng được flo hóa.

Mục 3. Hợp chất este của axit benzilic theo mục 1 hoặc 2 hoặc muối của nó, trong đó R là *n*-propyl trong đó 2 đến 7 nguyên tử hydro được thay thế bằng flo.

Mục 4. Hợp chất este của axit benzilic theo mục bất kỳ trong số các mục từ mục 1 đến 3 hoặc muối của nó, trong đó R là 3,3,3-triflopropyl, 3-flopropyl, 3,3-diflopropyl, 2,2-difloetyl, 2,2,3,3-tetraflopropyl, hoặc 2,2,3,3,3-pentaflopropyl.

Mục 5. Hợp chất este của axit benzilic theo mục bất kỳ trong số các mục từ (a) đến (f), hoặc muối của nó:

- (a) 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)axetat,
- (b) 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3-flopropoxy)axetat,
- (c) 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3,3-diflopropoxy)axetat,
- (d) 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2-difloetoxy)axetat,
- (e) 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)axetat, và

(f) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3,3-pentafluoropropoxy)acetat.

Mục 6. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 hoặc muối của nó, và chất mang được dùng.

Mục 7. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 hoặc muối của nó, và chất mang được dùng.

Mục 8. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 hoặc muối của nó, và chất mang được dùng.

Mục 9. Hợp chất este của axit benzoic theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 hoặc muối của nó để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo.

Sáng chế đề xuất hợp chất este của axit benzoic được flo hóa được thể hiện bởi công thức (I) ở trên hoặc muối của nó, mà là hữu ích làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh.

Đã nhận thấy rằng hợp chất este của axit benzoic hoặc muối của nó theo sáng chế thể hiện tác dụng làm tăng áp lực niệu đạo in vivo tuyệt vời. Do đó, hợp chất este của axit benzoic hoặc muối của nó theo sáng chế có thể được cho là có tác dụng làm thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, chẳng hạn như bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh.

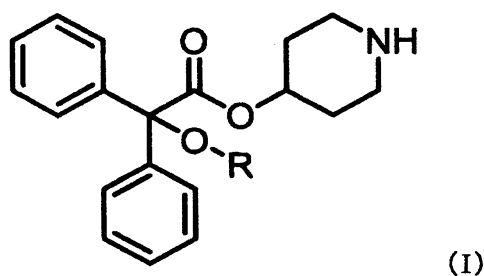
Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 thể hiện sự thay đổi về áp lực niệu đạo cơ sở 8 giờ sau khi sử dụng các chất thử nghiệm.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “trị liệu” hoặc “điều trị” có nghĩa là việc điều trị hoặc việc cải thiện bệnh hoặc triệu chứng, hoặc sự thuyên giảm của triệu chứng; thuật ngữ bao gồm “phòng ngừa”. Thuật ngữ “phòng bệnh” hoặc “phòng ngừa” có nghĩa là phòng ngừa biểu hiện của bệnh hoặc triệu chứng.

Hợp chất este của axit benzilic theo sáng chế là hợp chất este của axit benzilic được flo hóa được thể hiện bởi công thức (I) sau hoặc muối của nó,



trong đó R là alkyl thấp được flo hóa tùy ý được thể.

Hợp chất este của axit benzilic theo sáng chế, mà được thể hiện bởi công thức (I) ở trên, là hợp chất mới mà chưa được bộc lộ cụ thể trong, ví dụ, tài liệu được đề cập ở trên.

Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 (JPS62-051242B) bộc lộ dẫn xuất 1-metyl-4-piperidyl este của axit α,α -diphenyl- α -alkoxyaxetic là hợp chất mà có thể điều trị hiệu quả trạng thái tăng trương lực chức năng trong vùng bàng quang. Tuy nhiên, hợp chất này khác với hợp chất theo sáng chế ở chỗ nó có metyl ở vị trí 1 của piperidin và ở chỗ nó không được flo hóa.

Tài liệu sáng chế 2 (JP2004-534802A) bộc lộ các aminoalkyl este của axit diphenyl alkoxy axetic được thể ở nguyên tử N và vị trí α được đoteri hóa mà là hữu ích làm dược phẩm để điều trị các tình trạng trương lực chức năng. Tuy nhiên, chúng khác với hợp chất theo sáng chế ở chỗ chúng có metyl ở vị trí 1-của piperidin, và ở chỗ chúng không được flo hóa nhưng được đoteri hóa.

Ngoài ra, tài liệu sáng chế 3 (JPS62-039567A) bộc lộ dẫn xuất 4 piperidyl este của axit benzilic có tác dụng làm tăng dung tích của bàng quang. Tuy nhiên,

hợp chất này khác với hợp chất theo sáng chế ở chỗ nó không được flo hóa, và ở chỗ nó không có tác dụng đáng kể đối với áp lực niệu đạo cơ sở, như được thể hiện trong ví dụ thử nghiệm (ví dụ so sánh) được mô tả sau đây.

Trong bản mô tả này, nhóm alkyl thấp của “alkyl thấp được flo hóa tùy ý được thể” được thể hiện bởi R là C₁₋₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ của chúng bao gồm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, và tương tự. C₁₋₆ alkyl mạch thẳng được ưu tiên, và *n*-propyl được ưu tiên hơn.

Các ví dụ về nhóm thế của “alkyl thấp được flo hóa tùy ý được thể” được thể hiện bởi R bao gồm nguyên tử clo, nguyên tử brom, nguyên tử iot, hydroxyl, xyano, amino, nitro, oxo, carboxyl, carbamoyl, xycloalkyl (chẳng hạn như xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl), alkenyl (chẳng hạn như vinyl, 1- hoặc 2-propenyl, và 1-butenyl), alkynyl (chẳng hạn như etynyl, 1- hoặc 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butylnyl, và 1-metyl-2-propynyl), alkoxy (chẳng hạn như metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *tert*-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, và hexyloxy), axyl (chẳng hạn như formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, và benzoyl), axyloxy (chẳng hạn như formyloxy, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, và benzoyloxy), alkoxycarbonyl (chẳng hạn như metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl, isopentyloxycarbonyl, và hexyloxycarbonyl), các nhóm dị vòng no (chẳng hạn như azetidino, pyrolidino, imidazolidino, oxazolidino, thiazolidino, piperazino, piperidino, morpholino, và thiomorpholino), các nhóm dị vòng không no (chẳng hạn như furyl, thienyl, pyrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, indolyl, quinolyl, isoquinolyl, benzo[b]thienyl, và benzimidazolyl), các nhóm hydrocacbon thơm (chẳng hạn như phenyl, naphtyl, tolyl, xylyl, antraxenyl, phenantrenyl, và biphenyl), alkylamino (chẳng hạn như metylamino, etylamino, *n*-propylamino,

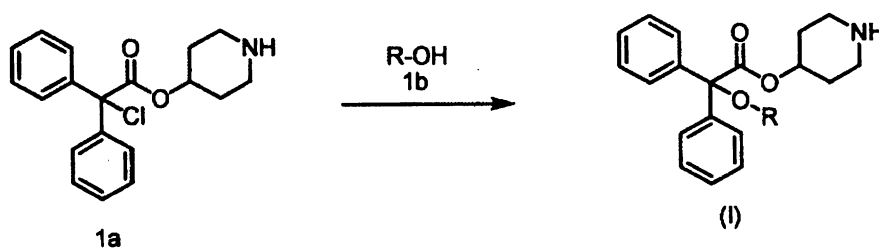
isopropylamino, *n*-butylamino, isobutylamino, *sec*-butylamino, *tert*-butylamino, *n*-pentylamino, và *n*-hexylamino), axylamino (chẳng hạn như formylamino, axetylamin, propionylamin, butyrylamin, isobutyrylamin, và benzoylamin), aralkyloxy (chẳng hạn như benzyloxy, phenetyloxy, phenylpropyloxy, và naphthylmetyloxy), và tương tự. Nhóm hydroxyl được ưu tiên. Khi các nhóm thế này có mặt, thì số nhóm thế thường là một đến ba.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “được flo hóa” thể hiện rằng một đến tất cả các nguyên tử hydro là R được thay thế bằng flo, và tốt hơn là thể hiện rằng hai đến bảy nguyên tử hydro là R được thay thế bằng flo.

Đặc biệt tốt hơn nếu nhóm alkyl thấp flo hóa tùy ý được thế là 3,3,3-triflopropyl, 3-flopropyl, 3,3-diflopropyl, 2,2-difloetyl, 2,2,3,3-tetraflopropyl, hoặc 2,2,3,3,3-pentaflopropyl.

Hợp chất este của axit benzilic theo sáng chế có thể được điều chế theo sơ đồ phản ứng 1 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng 1



(trong sơ đồ phản ứng 1 ở trên, R là giống như đã nêu ở trên.)

Hợp chất được thể hiện bởi công thức (I) có thể thu được bằng cách cho hợp chất được thể hiện bởi công thức (1a) phản ứng với hợp chất được thể hiện bởi công thức (1b) trong dung môi thích hợp. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1a) có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp đã được bộc lộ trong tài liệu Pharmazie (1988), 43 (2), 86-90 và có thể là muối cộng axit với axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulphuric, axit nitric, và axit phosphoric, hoặc muối cộng axit với axit hữu cơ,

chẳng hạn như axit fomic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit xitric, axit tatric, axit carbonic, axit picric, axit metansulfonic, axit paratoluensulfonic, và axit glutamic. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1b) sẵn có trên thị trường.

Dung môi được sử dụng trong sơ đồ phản ứng 1 là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó trơ với phản ứng. Các ví dụ về dung môi bao gồm các ete, chẳng hạn như diethyl ete và tetrahydrofuran; các este, chẳng hạn như ethyl axetat và butyl axetat; các hydrocacbon được halogen hóa, chẳng hạn như metylen clorua và clorofom; các hydrocacbon thơm, chẳng hạn như benzen, toluen, và clobenzen; các dung môi phân cực không proton, chẳng hạn như *N,N*-dimetylformamit, *N,N*-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, và axetonitril; và các alkylketon, chẳng hạn như axeton và metyl ethyl keton. Các dung môi này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc được sử dụng ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi. Trong phản ứng này, axit có thể được bổ sung. Axit này tốt hơn là axit clohydric, axit sulphuric, axit metansulfonic, hoặc axit paratoluensulfonic, và tốt hơn là có thể được sử dụng với lượng mol gấp 1 đến khoảng 2 lần so với hợp chất được thể hiện bởi công thức (1a).

Trong phản ứng này, hợp chất được thể hiện bởi công thức (1b) được sử dụng với lượng mol gấp 1 đến khoảng 20 lần, và tốt hơn là 1 đến khoảng 5 lần, so với hợp chất được thể hiện bởi công thức (1a). Hợp chất được thể hiện bởi công thức (1b) có thể được sử dụng làm dung môi. Nhiệt độ phản ứng là khoảng 50 đến khoảng 200°C, và tốt hơn là khoảng 80 đến khoảng 120°C. Phản ứng diễn ra có lợi nếu thời gian phản ứng là khoảng 1 đến khoảng 240 giờ.

Nếu một hoặc nhiều cacbon không đối xứng có mặt trong hợp chất (I), mà là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc theo sáng chế, thì các chất đồng phân quang học do các nguyên tử cacbon không đối xứng (các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân phi đối ảnh) và các chất đồng phân khác có thể có mặt. Sáng chế bao gồm mỗi chất đồng phân mà được cô lập, và hỗn hợp của chúng.

Hợp chất (I), mà hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc theo sáng chế, bao gồm các tiền chất dược dụng. Các tiền chất dược dụng này là các hợp chất có các nhóm chức mà có thể được chuyển hóa, trong các điều kiện hóa học, chẳng hạn như sự phân ly trong dung môi, hoặc trong các điều kiện sinh lý, thành nhóm amino, hydroxyl, carboxyl, carbonyl, hoặc các nhóm chức tương tự của hợp chất (I), mà là thành phần hoạt tính của thuốc theo sáng chế. Các nhóm chức tiêu biểu của các tiền chất bao gồm các nhóm đã được đề cập trong tài liệu “*Iyakuhin no Kaihatsu* [Development of Pharmaceuticals],” Vol. 7, pp. 163-198, Hirokawa Publishing (1990).

Hợp chất (I), mà là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc theo sáng chế, có thể tạo muối cộng axit. Muối này thuộc phạm vi sáng chế miễn là nó là muối dược dụng.

Các ví dụ cụ thể của nó bao gồm các muối cộng axit với các axit vô cơ, chẳng hạn như axit clohydric, axit bromhydric, axit hydroiodic, axit sulphuric, axit nitric, và axit phosphoric, hoặc các axit hữu cơ, chẳng hạn như axit fomic, axit axetic, axit propionic, axit oxalic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit maleic, axit lactic, axit malic, axit xitric, axit tatric, axit carbonic, axit picric, axit metansulfonic, axit paratoluensulfonic, và axit glutamic.

Sáng chế còn bao gồm các hydrat, các solvat, và các chất đa hình tinh thể của hợp chất (I), mà là hữu ích làm thành phần hoạt tính của thuốc theo sáng chế, và các muối dược dụng của nó.

Hợp chất (I) hữu ích làm thành phần hoạt tính theo sáng chế có thể được sử dụng cho động vật có vú kể cả người (ví dụ, người, gia súc, ngựa, lợn, khỉ, chó, mèo, chuột nhắt, chuột cống, thỏ, dê, cừu và tương tự), và tốt hơn là được sử dụng cho người.

Khi dược phẩm chứa hợp chất este của axit benzoic hoặc muối của nó theo sáng chế, chất mang dược dụng có thể được bổ sung, nếu cần, do đó tạo ra dạng liều thích hợp theo các mục đích phòng ngừa hoặc điều trị bệnh. Các ví dụ về dạng liều bao gồm các chế phẩm dùng đường miệng, chế phẩm để tiêm, các

thuốc đạn, các thuốc mỡ, các miếng dán, và tương tự. Trong số chúng, tốt hơn là các chế phẩm dùng đường miệng. Các dạng liều này có thể được tạo ra bằng phương pháp điều chế thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Để làm chất mang dược dụng, các chất mang vô cơ và hữu cơ khác thông thường được sử dụng làm chất phụ gia bào chế có thể được trộn dưới dạng tá dược, chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, hoặc chất tạo màu trong các chế phẩm dạng rắn; hoặc dưới dạng dung môi, chất hòa tan, chất tạo hỗn dịch, chất tạo đẳng trương, chất đệm, hoặc chất làm mềm da trong các chế phẩm dạng lỏng. Ngoài ra, chất phụ gia bào chế dược dụng, chẳng hạn như chất sát trùng, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, và chất ổn định, cũng có thể được sử dụng, nếu cần.

Các chế phẩm rắn dùng đường miệng có thể được điều chế như sau. Tá dược, tùy ý cùng với chất kết dính, chất phân rã, chất bôi trơn, chất tạo màu, chất tạo ngọt/chất điều vị, hoặc tương tự, được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế để tạo ra các viên nén, các viên nén được bao, các hạt, bột, các viên nang, hoặc tương tự, bằng cách sử dụng phương pháp thông thường.

Các ví dụ về các tá dược này bao gồm lactoza, sucroza, D-manitol, glucoza, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza vi tinh thể, anhydrit của axit silic, và chất tương tự.

Các ví dụ về các chất kết dính bao gồm nước, etanol, 1-propanol, 2-propanol, xirô đường, glucoza lỏng, α -tinh bột lỏng, gelatin lỏng, D-manitol, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl tinh bột, methyl xenluloza, etyl xenluloza, senlac, canxi photphat, polyvinylpyrrolidon, và tương tự.

Các ví dụ về các chất phân rã bao gồm tinh bột khô, natri anginit, bột aga, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, natri lauryl sulfat, monoglixerit của axit stearic, lactoza, và tương tự.

Các ví dụ về các chất bôi trơn bao gồm talc tinh khiết, natri stearat, magie stearat, borac, polyetylen glycol, và tương tự.

Các ví dụ về các chất tạo màu bao gồm titan oxit, sắt oxit, và tương tự.

Các ví dụ về các chất tạo ngọt/các chất điều vị bao gồm sucroza, vỏ cam đại, axit xitric, axit tatric, và tương tự.

Các chế phẩm dạng lỏng sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế như sau. Chất tạo ngọt/chất điều vị, chất đệm, chất ổn định, hoặc tương tự, được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế để tạo ra thuốc dạng lỏng bên trong, xirô, cồn ngọt, hoặc tương tự, bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Trong trường hợp này, có thể sử dụng các chất tạo ngọt/chất điều vị như đã được mô tả ở trên. Các ví dụ về các chất đệm bao gồm natri xitrat và tương tự, và các ví dụ về các chất ổn định bao gồm nhựa tragacan, gôm arabic, gelatin, và tương tự. Nếu cần, lớp bao tan trong ruột hoặc lớp bao để tăng thời gian duy trì tác dụng có thể được tạo ra bằng các phương pháp đã biết đối với các chế phẩm dùng đường miệng. Các ví dụ về các chất bao này bao gồm hydroxypropyl methylxenluloza, etyl xenluloza, hydroxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, polyoxy etylen glycol, Tween 80 (nhãn hiệu đã được đăng ký), và tương tự.

Thuốc tiêm có thể được bào chế như sau. Chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất tạo đẳng trương, chất gây tê cục bộ, hoặc tương tự, được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế để tạo ra thuốc tiêm dưới da, tiêm trong cơ, hoặc tiêm trong tĩnh mạch bằng cách sử dụng phương pháp đã biết. Các ví dụ về các chất điều chỉnh độ pH và các chất đệm có thể được sử dụng trong trường hợp này bao gồm natri xitrat, natri axetat, natri phosphat, và tương tự. Các ví dụ về các chất ổn định bao gồm natri pyrosulfit, EDTA, axit thioglycolic, axit thiolactic, và tương tự. Các ví dụ về các chất gây tê cục bộ bao gồm procain hydroclorua, lidocain hydroclorua, và tương tự. Các ví dụ về các chất tạo đẳng trương bao gồm natri clorua, glucoza, D-manitol, glyxerin, và tương tự.

Các viên thuốc đạn có thể được bào chế như sau. Chất mang được dùng đã

được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này, chẳng hạn như polyetylen glycol, lanolin, bơ cacao, hoặc triglyxerit của axit béo, được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với chất hoạt động bề mặt tương tự, chẳng hạn như Tween 80 (nhãn hiệu đã được đăng ký), sau đó được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thường.

Các thuốc mỡ có thể được bào chế như sau. Chất nền thông thường, các chất ổn định, chất thấm ướt, chất bảo quản, hoặc tương tự, nếu cần được bổ sung vào hợp chất theo sáng chế, và được trộn và được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp thông thường. Các ví dụ về các chất nền bao gồm parafin lỏng, vazolin trắng, sáp ong trắng, rượu octyldodexyl, parafin, và tương tự. Các ví dụ về các chất bảo quản bao gồm metyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat, và tương tự.

Các tấm dán có thể được bào chế bằng cách phủ chất mang thông thường với thuốc mỡ, kem, gel, bột nhão nêu trên hoặc tương tự, sử dụng phương pháp thông thường. Các ví dụ về các chất mang bao gồm các vải dệt hoặc các vải không dệt được làm từ bông, vải nguyên liệu, và các sợi hóa học; và các màng và các tấm xếp làm bằng vinyl clorua mềm, polyetylen, và polyuretan.

Lượng hợp chất theo sáng chế được chứa trong dạng liều đơn vị này thay đổi tùy theo tình trạng của bệnh nhân hoặc thay đổi theo dạng liều dùng. Lượng cần thiết trong một đơn vị liều dùng thường là khoảng 0,05 đến khoảng 1000mg trong trường hợp chế phẩm dùng đường miệng, khoảng 0,01 đến khoảng 500mg trong trường hợp thuốc tiêm, và khoảng 1 đến 1000mg trong trường hợp của viên thuốc đạn.

Liều lượng hàng ngày của thuốc trong dạng liều dùng này tùy thuộc vào tình trạng, trọng lượng cơ thể, tuổi tác, giới tính, hoặc tương tự, của bệnh nhân. Ví dụ, liều hàng ngày dùng cho người lớn (trọng lượng cơ thể: 50kg) thông thường có thể là từ khoảng 0,05 đến khoảng 5000mg, và tốt hơn là từ 0,1 đến 1000mg, và tốt hơn là được sử dụng trong một liều hoặc hai liều đến ba liều dùng riêng rẽ mỗi ngày.

Ví dụ, sử dụng thuốc chứa hợp chất theo sáng chế là hữu ích ở động vật có vú, và cụ thể là ở người, để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo. Các ví dụ về các bệnh mà có thể được điều trị, phòng ngừa, hoặc được cải thiện bằng thuốc chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, bệnh tiểu gấp không kiểm soát, bệnh tiểu tiện không tự chủ dạng hỗn hợp, và bệnh tiểu tiện không tự chủ sau khi phẫu thuật loại bỏ toàn bộ tuyến tiền liệt. Ngoài ra, thuốc chứa hợp chất theo sáng chế cũng là hữu ích đối với bệnh tiểu nhiều lần và bệnh tiểu tiện không tự chủ ở rối loạn bàng quang do thần kinh, bàng quang không ổn định, bàng quang bị kích thích (bệnh viêm bàng quang mạn tính và viêm tuyến tiền liệt mạn tính), hoặc tương tự; bệnh tiểu gấp và bệnh tiểu nhiều lần trong bệnh bàng quang tăng động; bệnh tim mạch; hội chứng kích thích ruột; và rối loạn thời ở thời kỳ mãn kinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ và ví dụ thử nghiệm được đưa ra dưới đây để mô tả chi tiết sáng chế; tuy nhiên, sáng chế không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ tham chiếu 1

4-piperidinyl 2-clo-2,2-diphenylaxetat hydroclorua

Thionyl clorua (3,1ml, 42,1mmol) và một vài giọt dimetylformamit được bổ sung vào 4-piperidinyl 2-hydroxy-2,2-diphenylaxetat hydroclorua (3,00g, 8,62mmol) thu được theo phương pháp được bộc lộ trong tài liệu Pharmazie (1988), 43 (2), 86-90, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được để nguội, và sau đó được cô trong áp suất giảm để tạo ra 4-piperidinyl 2-clo-2,2-diphenylaxetat hydroclorua. Hợp chất này được sử dụng cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế.

Ví dụ 1

4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)axetat hydroclorua

3,3,3-triflopropanol (25,0g, 1,10mol) được bổ sung vào hợp chất thu được

trong ví dụ tham chiếu 1, và hỗn hợp này được khuấy trong khi được gia nhiệt trong bình ngưng hồi lưu trong 100 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được để nguội, và sau đó được cô trong áp suất giảm. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, nhờ đó thu được các tinh thể thô. Sau đó, các tinh thể thô thu được này được tái kết tinh bằng cách sử dụng etyl axetat và 2-propanol để tạo ra 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)axetat hydroclorua (13,6 g, 56%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 2

4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3-flopropoxy)axetat hydroclorua

Theo quy trình của ví dụ 1, 3-flopropanol được sử dụng thay cho 3,3,3-triflopropanol, nhờ đó thu được 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(3-flopropoxy)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 3

4-piperidinyl 2-(3,3-diflopropoxy)axetat hydroclorua

Theo quy trình của ví dụ 1, 3,3-diflopropanol được sử dụng thay cho 3,3,3-triflopropanol, nhờ đó thu được 4-piperidinyl 2-(3,3-diflopropoxy)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 4

4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2-difloetoxy)axetat hydroclorua

Theo quy trình của ví dụ 1, 2,2-difloetanol được sử dụng thay cho 3,3,3-triflopropanol, nhờ đó thu được 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2-difloetoxy)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 5

4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)axetat hydroclorua

Theo quy trình của ví dụ 1, 2,2,3,3-tetraflopropanol được sử dụng thay cho 3,3,3-triflopropanol, nhờ đó thu được 4-piperidinyl 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 6

4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3,3-pentafloropoxy)axetat hydroclorua

Theo quy trình của ví dụ 1, 2,2,3,3,3-pentafloropropanol được sử dụng thay cho 3,3,3-trifloropropanol, nhờ đó thu được 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3,3-pentafloropoxy)axetat hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bảng 1

Ví dụ	R	¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm)	m. p. (°C)
1	-CH ₂ -CH ₂ -CF ₃	1,63-1,69 (m, 2H), 1,87-1,94 (m, 2H), 2,48-2,57 (m, 2H), 2,75-2,90 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,38-3,43 (m, 2H), 5,05-5,08 (m, 1H), 7,34-7,41 (m, 10H), 8,65 (brs, 1H)	152-153
2	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ F	1,63-1,69 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,80-2,85 (m, 2H), 2,96-2,3,02 (m, 2H), 3,25-3,32 (m, 2H), 4,46-4,50 (m, 1H), 4,58-4,62 (m, 1H), 5,03-5,06 (m, 1H), 7,31-7,40 (m, 10H), 8,67 (brs, 1H)	135-136
3	-CH ₂ -CH ₂ -CHF ₂	1,64-1,69 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,06-2,10 (m, 2H), 2,78-2,82 (m, 2H), 2,95-3,01 (m, 2H), 3,29-3,34 (m, 2H), 5,05-5,08 (m, 1H), 6,02-6,37 (m, 1H), 7,32-7,40 (m, 10H), 8,78 (brs, 1H)	130-132
4	-CH ₂ -CHF ₂	1,66-1,70 (m, 2H), 1,89-1,97 (m, 2H), 2,65-2,75 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 5,03-5,08 (m, 1H), 5,95-6,29 (m, 1H), 7,33-7,42 (m, 10H), 8,65 (brs, 1H)	172-174
5	-CH ₂ -CF ₂ -CHF ₂	1,63-1,71 (m, 2H), 1,89-2,02 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,65-3,72 (m, 2H), 5,06-5,12 (m, 1H), 6,49-6,75 (m, 1H), 7,33-7,44 (m, 10H), 8,65 (brs, 1H)	128-130
6	-CH ₂ -CF ₂ -CF ₃	1,62-1,70 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 2,78-2,84 (m, 2H), 2,95-3,05 (m, 2H), 3,84-3,90 (m, 2H), 5,07-5,11 (m, 1H), 7,32-7,46 (m, 10H), 8,64 (brs, 1H)	98-100

Ví dụ thử nghiệm 1

1. Phương pháp thử nghiệm

Các hợp chất theo sáng chế và hợp chất so sánh được sử dụng riêng qua đường miệng với lượng là 10mg/kg đối với các con chuột cái SD 11 tuần tuổi (các nhóm sử dụng chất thử nghiệm) và nước cất được sử dụng qua đường

miệng cho các con chuột cái SD 11 tuần tuổi này để làm đối chứng (nhóm sử dụng dung môi, n=8). 4-piperidyl 2,2-diphenyl-2-propoxyacetat được sử dụng làm hợp chất so sánh (Ví dụ so sánh).

Bảy giờ rưỡi sau khi sử dụng, mỗi con chuột được gây mê bằng các sử dụng 1,2g/kg uretan trong màng bụng. Sau đó, các niệu quản và vùng giữa niệu đạo và bàng quang được thắt lại, và ống thông lỗ dò bàng quang và ống đo áp lực niệu đạo được cắm và được đặt trong bàng quang và niệu đạo. Ống đo áp lực niệu đạo được cắm từ lỗ niệu đạo ngoài. Đầu còn lại của mỗi ống được nối với bộ chuyển đổi áp lực tương ứng được chia thành hai hướng qua van ba chiều tương ứng, và đầu nối còn lại của mỗi van ba chiều được nối với bộ bơm tiêm tương ứng của dụng cụ tiêm liên tục. Áp lực trong bàng quang và áp lực niệu đạo được ghi bằng máy ghi được nối với các bộ chuyển đổi áp lực. Sau khi đo áp lực, dung dịch nước muối sinh lý được bơm vào bàng quang bằng cách sử dụng bơm tiêm nhỏ được nối với bàng quang, và ngừng bơm dung dịch nước muối khi quan sát thấy bàng quang co bóp nhịp nhàng. Dung dịch nước muối sinh lý được bơm vào niệu đạo bằng cách sử dụng bơm tiêm nhỏ nối với niệu đạo ở tốc độ 3ml/giờ, và các sự thay đổi về áp lực niệu đạo liên quan đến sự co bóp bàng quang nhịp nhàng được ghi lại.

2. Mục đánh giá và phân tích thống kê

Giá trị trung bình của áp lực niệu đạo cơ sở của mỗi con chuột, tức là áp lực niệu đạo ở trạng thái trong đó bàng quang không co bóp trong 30 phút sau 8 giờ sử dụng chất thử nghiệm được tính. Các giá trị trung bình của áp lực niệu đạo cơ sở của nhóm sử dụng dung môi và các nhóm sử dụng chất thử nghiệm được tính, và kết quả được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn. Kiểm định t-Student được sử dụng để so sánh giữa nhóm sử dụng dung môi và các nhóm sử dụng chất thử nghiệm.

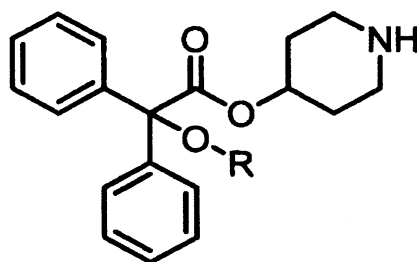
3. Các kết quả

Fig.1 thể hiện áp lực niệu đạo cơ sở của nhóm sử dụng dung môi và các nhóm sử dụng chất thử nghiệm. Hợp chất so sánh có ít tác dụng lên áp lực niệu

đạo cơ sở, ngược lại các hợp chất theo sáng chế gia tăng đáng kể áp lực niệu đạo cơ sở. Do sự giảm trong áp lực niệu đạo cơ sở được cho là nguyên nhân gây ra bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, các hợp chất theo sáng chế được tin là hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, chẳng hạn như bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất este của axit benzilic có công thức sau đây hoặc muối của nó;



trong đó R là C_{1-6} alkyl mạch thẳng được flo hóa.

2. Hợp chất este của axit benzilic theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R là *n*-propyl trong đó 2 đến 7 nguyên tử hydro được thế bằng flo.

3. Hợp chất este của axit benzilic theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R là 3,3,3-triflopropyl, 3-flopropyl, 3,3-diflopropyl, 2,2-difloetyl, 2,2,3,3-tetraflopropyl, hoặc 2,2,3,3,3-pentaflopropyl.

4. Hợp chất este của axit benzilic là hợp chất được chọn từ hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất (a) đến (f), hoặc muối của nó:

(a) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(3,3,3-triflopropoxy)axetat,

(b) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(3-flopropoxy)axetat,

(c) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(3,3-diflopropoxy)axetat,

(d) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2-difloetoxy)axetat,

(e) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)axetat, và

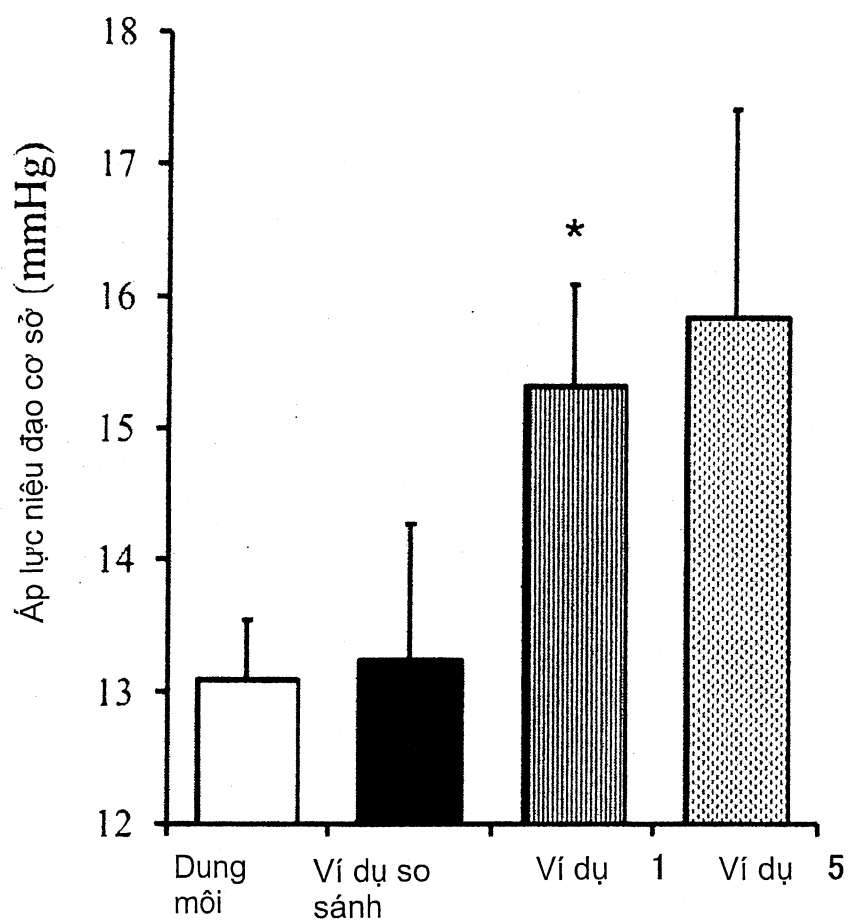
(f) 4-piperidiny 2,2-diphenyl-2-(2,2,3,3,3-pentaflopropoxy)axetat.

5. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzilic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của nó, và chất mang dược dụng.

6. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzilic theo điểm 4 hoặc muối của chúng, và chất mang dược dụng.

7. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của nó, và chất mang được dụng.
8. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh mà được cho là được cải thiện bằng cách tăng áp lực niệu đạo, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo điểm 4 hoặc muối của chúng, và chất mang được dụng.
9. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 hoặc muối của nó, và chất mang được dụng.
10. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tiểu tiện không tự chủ do tình trạng căng thẳng thần kinh, thuốc này chứa lượng hữu hiệu của hợp chất este của axit benzoic theo điểm 4 hoặc muối của chúng, và chất mang được dụng.

Fig. 1



Mỗi cột được thể hiện dưới dạng giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn của 7 hoặc 8 con chuột

*: $P < 0.05$.