



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



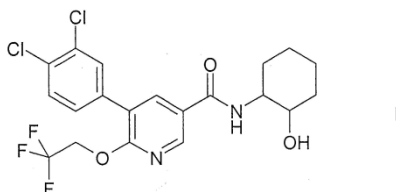
1-0025813

(51)<sup>7</sup> C07D 213/82; A61K 31/465; A61P 3/06 (13) B

- (21) 1-2012-00954 (22) 08/09/2010  
(86) PCT/EP2010/063136 08/09/2010 (87) WO/2011/029827 17/03/2011  
(30) 09170097.1 11/09/2009 EP  
(45) 26/10/2020 391 (43) 25/12/2012 297A  
(73) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (CH)  
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland  
(72) ROEVER, Stephan (DE); WRIGHT, Matthew (US).  
(74) Công ty Cổ phần Hỗ trợ phát triển công nghệ Detech (DETECH)

(54) HỢP CHẤT 5-(3,4-DICLO-PHENYL)-N-(2-HYDROXY-XYCLOHEXYL)-6-(2,2,2-TRIFLO-ETOXY)-NICOTINAMIT, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

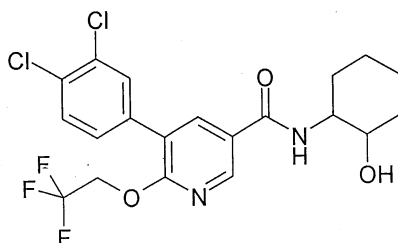
(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức:



và tất cả dạng đồng phân và các muối dược dụng của chúng, quy trình bào chế chúng, các dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này hữu dụng để làm thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh mà có thể điều trị được bằng tác nhân làm tăng HDL-cholesterol, tốt hơn là để điều trị các bệnh như rối loạn tăng lipid huyết, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch.

### Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức I:



và các dạng đồng phân và các muối được dụng của chúng, quy trình điều chế chúng, các dược phẩm chứa chúng. Hợp chất có công thức I, các dạng đồng phân và các muối được dụng dụng của chúng đặc biệt hữu dụng làm các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol.

### Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch vành liên quan đến nó là nguyên nhân chính gây chết người trong thế giới công nghiệp hóa. Nguy cơ phát triển bệnh tim mạch vành đã được chứng minh là có liên quan mật thiết đến một số mức độ lipit trong huyết tương. Các lipit được vận chuyển trong máu nhờ các lipoprotein. Cấu trúc chung của các lipoprotein là nhân của các lipit trung tính (triglycerit và cholesterol este) và vỏ của các lipit phân cực (các phospholipit và cholesterol không este hóa). Có ba loại lipoprotein trong huyết tương khác nhau với lượng lipit trong nhân khác nhau: lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) mà giàu cholesteryl este (CE); lipoprotein tỷ trọng cao (HDL) mà cũng giàu cholesteryl; và lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL) mà giàu triglycerit (TG). Các

lipoprotein khác nhau có thể được tách riêng dựa vào tỷ trọng nổi hoặc kích cỡ khác nhau của chúng.

Các lượng LDL-cholesterol (LDL-C) và triglyxerit cao là tương quan dương, trong khi các lượng HDL-cholesterol (HDL-C) cao là tương quan âm tính với nguy cơ phát triển bệnh tim mạch.

Không có liệu pháp gia tăng HDL thoả đáng hoàn toàn nào tồn tại. Niasin có thể làm tăng đáng kể HDL, nhưng có các vấn đề trầm trọng về sự dung nạp nên làm giảm sự phù hợp. Các fibrat và các chất ức chế HMG CoA reductaza chỉ làm tăng HDL-cholesterol vừa phải (-10-12%). Do đó, trong y khoa có nhu cầu mà chưa được đáp ứng một cách đầy đủ đó là cần thiết phải có một tác nhân dung nạp tốt mà có thể làm tăng đáng kể các lượng HDL trong huyết tương.

Vì vậy, các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol có thể được sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại biên, rối loạn tăng lipit huyết, bệnh tăng betalipoprotein huyết, bệnh giảm alphalipoprotein huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, bệnh tăng triglyxerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết di truyền, các rối loạn tim mạch, chứng đau thắt, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu tim cục bộ, bệnh đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, tổn thương tái tưới máu, bệnh tái phát hẹp van tim do tạo hình mạch, bệnh tăng huyết áp, và các biến chứng mạch do bệnh đái đường, chứng béo phì hoặc nội độc tố trong máu.

Ngoài ra, các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất khác, hợp chất này là chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế tiết xuất protein vận chuyển triglyxerit vi thể (MTP)/ApoB, chất hoạt hoá PPAR, chất ức chế tái hấp thu axit mật, chất ức chế protein vận chuyển cholesteryl este (CETP), chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất ức chế tổng hợp cholesterol, fibrat, niasin, các chế phẩm chứa niasin hoặc các chất chủ vận

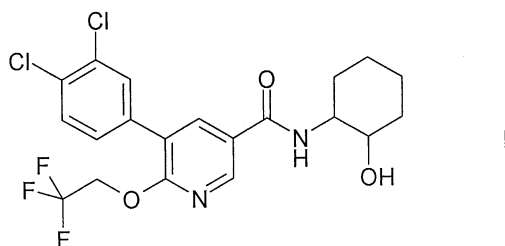
HM74a khác, nhựa trao đổi ion, chất chống oxy hoá, chất ức chế ACAT hoặc tác nhân gắn axit mật.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì vậy, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất làm tăng HDL-cholesterol hiệu nghiệm.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất, ở các nồng độ có tác dụng chữa bệnh, có thể làm tăng các nồng độ HDL, không tương tác với thụ thể CB1. Sở dĩ như vậy là do các phối tử thụ thể CB1 có thể làm suy giảm tác dụng chữa bệnh của các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol, bởi vì cả các chất chủ vận và các chất đối kháng của thụ thể CB1 có khả năng tạo ra các tác dụng phụ.

Để đạt được mục đích trên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh có thể điều trị được bằng các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol, tức là hợp chất có công thức I đặc biệt hữu dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các chứng rối loạn tăng lipid huyết, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch.



Các hợp chất với các phần tử cấu trúc chung đã được mô tả là các chất đối kháng thụ thể CB1 (WO 2006/106054) và các chất đối kháng thụ thể CB1/ các chất làm tăng cholesterol hỗn hợp (WO 2008/040651).

### Mô tả chi tiết sáng chế

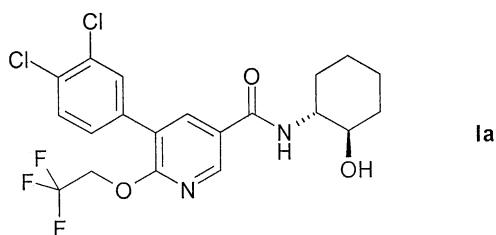
Trừ khi có chỉ định khác, các định nghĩa dưới đây được đưa ra để minh hoạ và xác định nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế ở đây.

Thuật ngữ “các dạng đồng phân” là tất cả các dạng hợp chất được đặc trưng bởi có công thức phân tử giống nhau nhưng khác nhau về bản chất hoặc trình tự liên kết của các nguyên tử của chúng hoặc về cách sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian. Tốt hơn nếu các dạng đồng phân là khác nhau về cách sắp xếp các nguyên tử của chúng trong không gian và cũng có thể được gọi là “chất đồng phân lập thể”. Chất đồng phân lập thể mà không là ảnh gương của chất đồng phân lập thể khác được gọi là “chất đồng phân không đối quang”, và chất đồng phân lập thể mà là các ảnh gương không thể chồng lên nhau được gọi là “các chất đồng phân đối ảnh”, hoặc đôi khi là các chất đồng phân di cấu quang học. Nguyên tử cacbon liên kết với bốn phân tử thể không giống nhau được gọi là “tâm không đối xứng”.

Thuật ngữ “các muối được dụng” đề cập đến các muối mà có thể giữ lại được hiệu quả và các đặc tính sinh học của các bazơ tự do hoặc các axit tự do, mà không có tác dụng không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Các muối được tạo ra bằng các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự, tốt hơn là axit clohydric, và các axit hữu cơ như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit pyruvic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit salixylic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit benzoic, axit xianamic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit salixylic, *N*-axetylxytein và các axit tương tự. Vì vậy, “các muối được dụng” được ưu tiên bao gồm muối axetat, bromua, clorua, fomat, fumarat, maleat, mesylat, nitrat, oxalat, phosphat, sulfat, tartrat và tosylat của các hợp chất có công thức I. Ngoài ra, các muối được dụng có thể được điều chế bằng cách bỏ

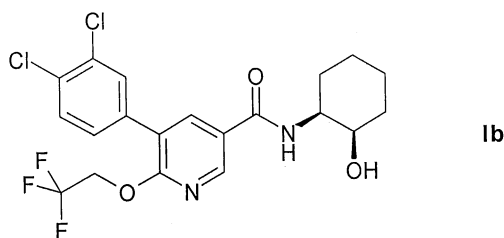
sung bazơ vô cơ hoặc bazơ hữu cơ vào axit tự do. Các muối thu được từ bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các muối natri, kali, lithi, amoni, canxi, magie và các muối tương tự. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không chỉ hạn chế ở, các muối của các amin bậc nhất, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, dietylamin, lysin, arginin, *N*-etylpipeidin, piperidin, piperazin và các loại tương tự. Hợp chất có công thức I có thể có mặt dưới dạng các ion lưỡng tính hoặc dưới dạng các hydrat. Các muối được dụng được ưu tiên đặc biệt của các hợp chất có công thức I là các muối hydroclorua.

Theo một khía cạnh ưu tiên, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-(3,4-diclo-phenyl)- *N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit, tức là hợp chất có công thức I thuộc dạng đồng phân Ia:



Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất 5-(3,4-diclo-phenyl)- *N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit và các muối được dụng của chúng.

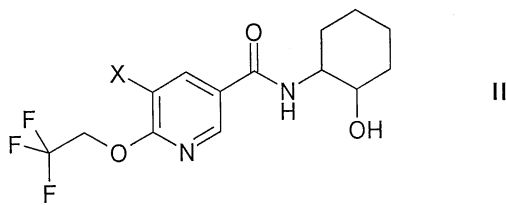
Theo một khía cạnh được ưu tiên khác, sáng chế đề cập đến hợp chất 5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit, tức là hợp chất có công thức I thuộc dạng đồng phân Ib:



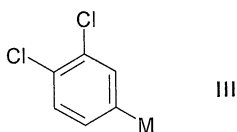
Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất 5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit và các muối được dụng của chúng.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế bằng quy trình, trong đó quy trình này bao gồm:

Cho phản ứng kết hợp hợp chất có công thức:



trong đó X là halogen, với hợp chất kim loại aryl có công thức:



trong đó M có nghĩa là axit boronic hoặc este của axit boronic, với sự có mặt của chất xúc tác Pd trong các điều kiện bazơ,

và tùy ý tách các chất đồng phân bằng cột HPLC không đối xứng,

và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất thu được có công thức I thành muối được dụng của chúng.

Tốt hơn nếu hợp chất kim loại aryl là axit aryl boronic hoặc este của axit arylboronic. Tốt hơn nếu chất xúc tác paladi là hỗn hợp paladi(II)axetat/

triphenylphosphin hoặc phức chất paladi(II)clorua-dppf mà được sử dụng với sự có mặt của bazơ, tốt hơn là trietylamin hoặc natri cacbonat. X là halogen, tốt hơn nữa nếu X là bromo hoặc iodo.

Quy trình tổng hợp các hợp chất có công thức chung I có thể được thực hiện theo các sơ đồ từ 1 đến 2 dưới đây.

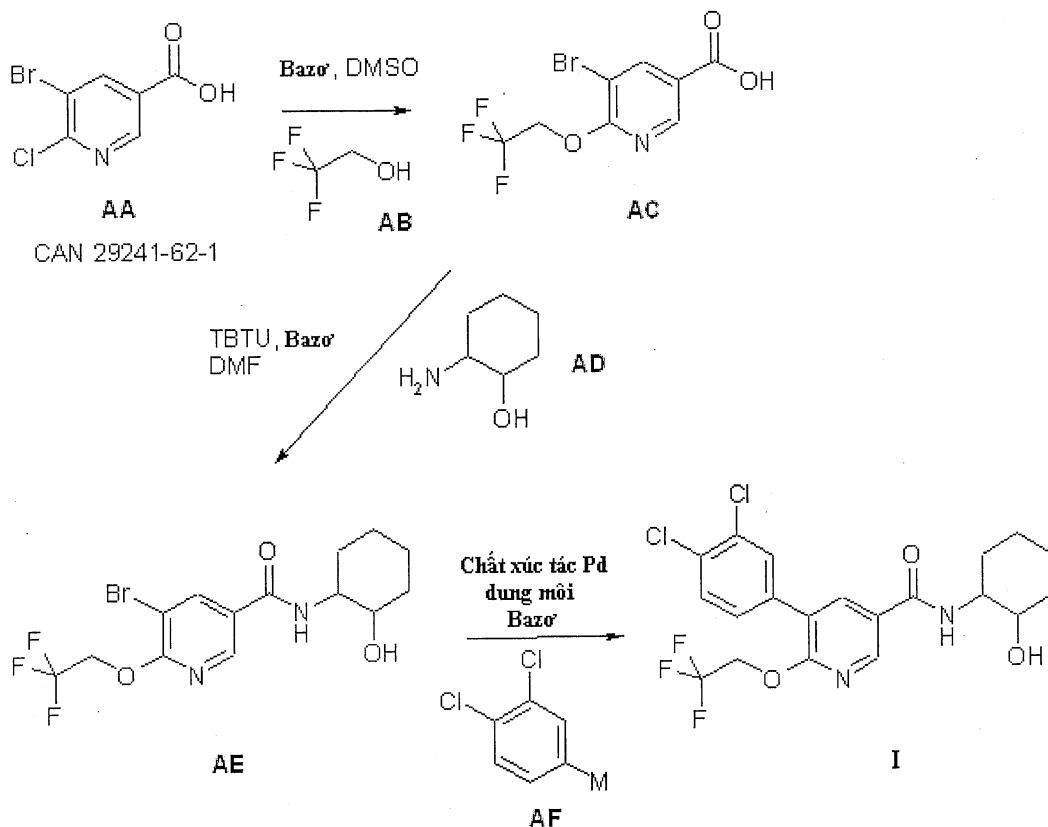
Theo quy trình trong sơ đồ 1, hợp chất AA axit (5-bromo-6-clo-3-pyridincarboxylic, CAS RN 29241-62-1) có thể được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu. AA có bán trên thị trường hoặc theo cách khác có thể được điều chế bằng quy trình nhiều bước bắt đầu từ axit 6-hydroxy-3-pyridincarboxylic theo các quy trình nêu trong tài liệu chuyên ngành dưới đây.

Hợp chất AC có thể được điều chế từ AA bằng phản ứng với rượu bậc một hoặc bậc hai được thể tùy ý có công thức AB với sự có mặt của bazơ, ví dụ kali hydroxit, trong dung môi trơ, ví dụ dimetylsulfoxit, ở các nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi, tốt hơn là ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất AE có thể được điều chế bằng phản ứng kết hợp AC với amin tương ứng có công thức AD bằng các phản ứng tạo liên kết amit thích hợp. Các phản ứng đó là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ các chất phản ứng kết hợp như N,N'-carbonyl-diimidazol (CDI), N,N'-dixyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (EDCI), 1-[bis(dimetylamino)-metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini-3-oxit hexaflorophosphat (HATU), 1-hydroxy-1,2,3-benzotriazol (HOBT), và O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU) có thể được sử dụng để tác động đến Quy trình biến đổi này. Phương pháp thuận tiện là sử dụng ví dụ TBTU và bazơ, ví dụ bazơ Hünig (N-etyldiisoprylamin) trong dung môi trơ như ví dụ dimetylformamit ở nhiệt độ trong phòng.

Theo bước dưới đây thu được các hợp chất có công thức I bằng cách tiến hành phản ứng kết hợp hợp chất aryl kim loại được thể thích hợp có công thức AF, tốt hơn là axit aryl boronic hoặc este của axit aryl boronic, với AE với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp, tốt hơn là chất xúc tác paladi và tốt hơn nữa là các hỗn hợp paladi(II)axetat/triphenylphosphin hoặc các phức chất paladi(II) clorua-dppf (1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen) và bazơ, tốt hơn là trietylamin hoặc natri cacbonat trong dung môi trơ như dimetylformamit hoặc toluen.

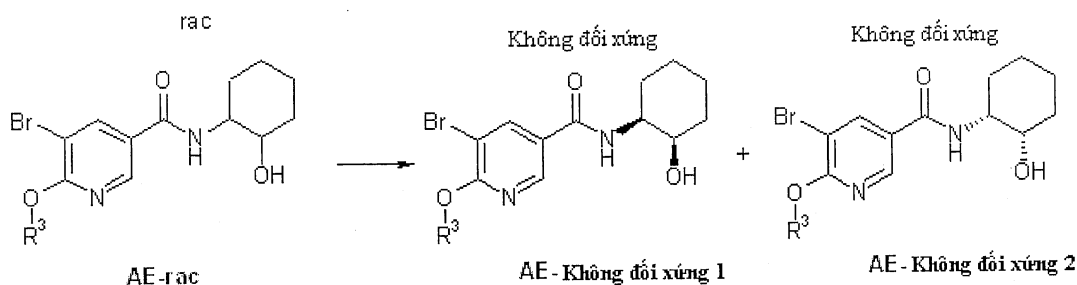
## Sơ đồ 1



Các hợp chất có công thức AE hoặc các hợp chất I mà được điều chế theo sơ đồ 1 có thể chứa một hoặc nhiều tâm không đối xứng tùy thuộc vào bản chất chính xác của amin AD. Các hợp chất không đối xứng AE-không đối xứng hoặc I-không đối xứng có thể thu được bằng nhiều phương pháp khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, như tổng hợp từ các tiền chất không đối xứng hoặc các phương pháp tách không đối xứng. Quá trình tách không đối xứng bằng cột HPLC không đối xứng có lợi được tiến hành đối với hợp chất mà tạo ra độ hòa tan cao hơn trong pha động. Các hợp chất có công thức AE nói chung hòa tan mạnh hơn trong các hỗn hợp heptan/rượu so với các hợp chất có công thức I. Quá trình tách AE-không đối xứng 1 và AE-không đối xứng 2 từ AE-rac có thể được tiến hành theo sơ đồ 2 nhờ sử dụng cột HPLC không đối xứng thích hợp như ChiralPak AD® hoặc các pha tĩnh tương tự hoặc theo mẻ hoặc bằng quy

trình tăng di động với các pha động thích hợp như các hỗn hợp heptan/isopropanol.

## Sơ đồ 2



Như được mô tả ở trên, các hợp chất có công thức I theo sáng chế có thể được dùng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh mà có thể điều trị được bằng các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol. Các ví dụ về các bệnh này là chứng xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại biên, rối loạn tăng lipid huyết, bệnh tăng betalipoprotein huyết, bệnh giảm alphasipoprotein huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, bệnh tăng triglycerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết di truyền, các bệnh tim mạch như chứng đau thắt, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu tim cục bộ, bệnh đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh tổn thương tái tưới máu, bệnh tái phát hẹp van tim do tạo hình mạch, bệnh tăng huyết áp, và các biến chứng mạch do bệnh đái đường, chứng béo phì hoặc nội độc tố trong máu. Việc dùng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh rối loạn tăng lipid huyết, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh tim mạch là được ưu tiên.

Vì vậy, sáng chế cũng đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất như được xác định ở trên và chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh có thể điều trị được bằng các tác nhân làm tăng HDL-cholesterol.

Vì vậy, sáng chế đề xuất được phẩm như được xác định ở trên để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại biên, rối loạn tăng lipid huyết, bệnh tăng betalipoprotein huyết, bệnh giảm alphasipoprotein

huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, bệnh tăng triglyxerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết di truyền, các bệnh tim mạch như chứng đau thắt, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu tim cục bộ, bệnh đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh tổn thương tái tưới máu, bệnh tái phát hẹp van tim do tạo hình mạch, bệnh tăng huyết áp, và các biến chứng mạch do bệnh đái đường, chứng béo phì hoặc nội độc tố trong máu.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên để bào chế thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh có thể điều trị được bằng các tác nhân làm tăng HDL. Ví dụ về các bệnh này là chứng xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại biên, rối loạn tăng lipit huyết, bệnh tăng betalipoprotein huyết, bệnh giảm alphaslipoprotein huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, bệnh tăng triglyxerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết di truyền, các bệnh tim mạch như chứng đau thắt, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu tim cục bộ, bệnh đột quy, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh tổn thương tái tưới máu, bệnh tái phát hẹp van tim do tạo hình mạch, bệnh tăng huyết áp, và các biến chứng mạch do bệnh đái đường, chứng béo phì hoặc nội độc tố trong máu. Các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên dùng để bào chế thuốc điều trị và/hoặc phòng chứng xơ vữa động mạch do rối loạn tăng lipit huyết và các bệnh tim mạch là được ưu tiên.

Ngoài ra, các tác nhân làm tăng HDL có công thức I là hữu dụng khi ở dạng tổ hợp hoặc kết hợp với hợp chất khác, hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế tiết xuất protein vận chuyển triglyxerit vi thể (MTP)/ApoB, chất hoạt hoá PPAR, chất ức chế protein vận chuyển cholesteryl este (CETP), chất ức chế tái hấp thu axit mật, chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất ức chế tổng hợp cholesterol, fibrat, niacin, chế phẩm chứa niacin hoặc các chất chủ vận HM74a khác, nhựa trao đổi ion, chất chống oxy hoá, chất ức chế ACAT hoặc tác nhân gắn axit mật.

Vì vậy, sáng chế cũng đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức I như được xác định ở trên trong tổ hợp hoặc kết hợp với hợp chất được chọn từ

nhóm gồm có chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế tiết xuất protein vận chuyển triglycerit vi thể (MTP)/ApoB, chất hoạt hoá PPAR, chất ức chế protein vận chuyển cholesteryl este (CETP), chất ức chế tái hấp thu axit mật, chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất ức chế tổng hợp cholesterol, fibrat, niacin, chế phẩm chứa niacin hoặc các chất chủ vận HM74a khác, nhựa trao đổi ion, chất chống oxy hoá, chất ức chế ACAT hoặc tác nhân gắn axit mật, cũng như chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dùng.

Sáng chế còn đề xuất các hợp chất có công thức I như được xác định ở trên trong tổ hợp hoặc kết hợp với hợp chất được chọn từ nhóm gồm có chất ức chế HMG-CoA reductaza, chất ức chế tiết xuất protein vận chuyển triglycerit vi thể (MTP)/ApoB, chất hoạt hoá PPAR, chất ức chế protein vận chuyển cholesteryl este (CETP), chất ức chế tái hấp thu axit mật, chất ức chế hấp thụ cholesterol, chất ức chế tổng hợp cholesterol, fibrat, niacin, chế phẩm chứa niacin hoặc các chất chủ vận HM74a khác, nhựa trao đổi ion, chất chống oxy hoá, chất ức chế ACAT hoặc tác nhân gắn axit mật để bào chế thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh như xơ vữa động mạch, bệnh mạch ngoại biên, rối loạn tăng lipid huyết, bệnh tăng betalipoprotein huyết, bệnh giảm alphasipoprotein huyết, bệnh tăng cholesterol huyết, bệnh tăng triglycerit huyết, bệnh tăng cholesterol huyết di truyền, các rối loạn tim mạch, chứng đau thắt, chứng thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu tim cục bộ, bệnh đột quỵ, bệnh nhồi máu cơ tim, bệnh tổn thương tái tưới máu, bệnh tái phát hẹp van tim do tạo hình mạch, bệnh tăng huyết áp, và các biến chứng mạch do bệnh đái đường, chứng béo phì hoặc nội độc tố trong máu.

Các hợp chất có công thức I và/hoặc các muối được dùng của chúng có thể được dùng dưới dạng các dược phẩm để sử dụng trong ruột, ngoài đường tiêu hóa hoặc dùng khu trú. Chúng có thể được dùng, ví dụ, qua đường miệng, chẳng hạn dưới dạng các viên nén, các viên nén được bao, kẹo trứng chim, các viên nang gelatin cứng và mềm, các dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù, dùng trong miệng, chẳng hạn dưới dạng sử dụng trong các khoang miệng, qua đường

trực tràng, chẳng hạn dưới dạng các viên thuốc đạn, ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn dưới dạng các dung dịch tiêm hoặc các dung dịch truyền để tiêm trong cơ, trong tĩnh mạch hoặc dưới da, hoặc sử dụng khu trú, chẳng hạn dưới dạng thuốc mỡ, kem hoặc dầu. Đường dùng qua đường miệng là được ưu tiên.

Quy trình bào chế các dược phẩm có thể được tiến hành theo cách mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này biết đến bằng cách đưa các hợp chất có công thức I đã mô tả và/hoặc các muối dược dụng của chúng, tùy ý kết hợp với các chất có giá trị chữa bệnh khác, thành dạng dược phẩm cùng với các chất mang rắn hoặc lỏng tương hợp về mặt chữa bệnh, thích hợp, không độc, trơ và, nếu muốn, các chất phụ trợ dược dụng thông thường.

Các chất mang thích hợp không chỉ là các chất mang vô cơ mà còn là các chất mang hữu cơ. Vì vậy, ví dụ, lactoza, tinh bột ngô hoặc các dẫn xuất của chúng, bột talc, axit stearic hoặc các muối của nó có thể được sử dụng làm các chất mang cho các viên nén, các viên nén được bao, kẹo trứng chim và các viên nang gelatin cứng. Các chất mang thích hợp cho các viên nang gelatin mềm, ví dụ là dầu thực vật, sáp, chất béo và các polyol bán rắn và lỏng (tùy thuộc vào bản chất của hoạt chất mà có thể không có chất mang, tuy nhiên, cần có đối với trường hợp là các viên nang gelatin mềm). Các chất mang thích hợp để bào chế các dung dịch và xiro là, ví dụ nước, các polyol, sucroza, đường nghịch chuyển và các chất mang tương tự. Các chất mang thích hợp cho các dung dịch tiêm, ví dụ là nước, rượu, các polyol, glyxerol và các dầu thực vật. Các chất mang thích hợp cho các viên thuốc đạn, ví dụ là các dầu tự nhiên hoặc hóa rắn, sáp, các chất béo và các polyol bán rắn và lỏng. Các chất mang thích hợp cho các chế phẩm dùng khu trú là các glyxerit, các glyxerit bán tổng hợp và tổng hợp, các dầu hydro hóa, sáp lỏng, các paraffin lỏng, các rượu béo lỏng, các sterol, các polyetylen glycol và các dẫn xuất xenluloza.

Các chất làm ổn định, các chất bảo quản, các chất thẩm ướt và nhũ hóa, các chất tăng cường độ quánh, các tăng cường hương vị, các muối để thay đổi áp suất thẩm thấu, các chất đệm, các chất hòa tan, các chất tạo màu và các chất

nguy trang và các chất chống oxy hóa thông thường được coi như các chất phụ trợ được dùng.

Lượng hoặc liều dùng hữu hiệu của các hợp chất có công thức I có thể thay đổi trong các giới hạn rất rộng tùy thuộc vào bệnh cần được kiểm soát, độ tuổi, và thể trạng của bệnh nhân và đường dùng thuốc, và tất nhiên sẽ được làm phù hợp với các nhu cầu riêng của từng trường hợp đặc biệt. Đối với các bệnh nhân trưởng thành, liều dùng hàng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 100 mg, đặc biệt là nằm trong khoảng từ 1 đến 50 mg được tính đến. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của bệnh và profil dược động lực chính xác mà hợp chất có thể được sử dụng với một hoặc một vài đơn vị liều dùng mỗi ngày, ví dụ từ 1 đến 3 đơn vị liều dùng.

Các dược phẩm thường chứa khoảng 1-100 mg, tốt hơn là 5-50 mg, của hợp chất có công thức I.

Theo các ví dụ dưới đây, các thử nghiệm được tiến hành để xác định hoạt tính của các hợp chất có công thức I và đặc biệt là các đặc tính dược lý giá trị của chúng được mô tả.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

MS = phép phân tích phổ khối; EI = va đập điện tử; ISP = phun ion, tương ứng với ESI (phun điện tử); dữ liệu NMR được báo cáo theo phần triệu ( $\delta$ ) so với tetrametylsilan nội chuẩn và được tham chiếu đến tín hiệu khóa đoteri từ dung môi mẫu ( $d_6$ -DMSO trừ khi có quy định khác); các hằng số kết hợp (J) là theo Hertz, mp = điểm nóng chảy; bp = điểm sôi; HPLC = LC = phép sắc ký lỏng tính năng cao, Rt = thời gian lưu giữ, TLC = phép sắc ký lớp mỏng, RT = nhiệt độ trong phòng, TBTU = O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N',N'-tetrametyl-uroni-tetrafloroborat; DMF = dimetylformamit, DMSO = dimetyl-sulfoxit, THF = tetrahydrofuran, CAN = Số đăng ký CAS.

## Ví dụ 1

## Các tác động đối với lượng lipit trong huyết thanh ở chuột đồng

Hiệu quả của các hợp chất trong quá trình điều biến lượng lipit trong huyết thanh ở chuột đồng được xác định sau 5 ngày sử dụng các hợp chất mỗi ngày. Chuột đồng đực 6-8 tuần tuổi được sử dụng trong các thử nghiệm. Sau một tuần làm thích nghi với khí hậu, các mẫu máu được thu gom sau khi các con vật nhịn ăn 4 giờ để xác định lượng lipit trong huyết thanh. Sau đó các con vật chuyển tới các nhóm điều trị dựa vào các lượng HDL-cholesterol. Các hợp chất được sử dụng qua ống thông, mỗi ngày một lần trong năm ngày. Các con vật đối chứng được cho tiếp nhận chỉ chất dẫn. Máu được lấy vào ngày 5 sau khi các con vật nhịn ăn 4 giờ, 2 giờ sau lần điều trị cuối cùng, để phân tích lipit trong huyết thanh. Toàn bộ cholesterol, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, và triglycerit được xác định dựa vào các thử nghiệm sử dụng đo màu enzym (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim, Germany). HDL-cholesterol cũng được xác định sau quá trình kết tủa chọn lọc HDL từ huyết tương bằng các quy trình chuẩn.

Bảng 1: Các tác động đối với lượng cholesterol HDL ở chuột đồng

| Hợp chất                                                                                                            | Các lượng cholesterol HDL<br>[theo % so với đối chứng]<br>@ 30 mg/kg hợp chất sử dụng qua<br>đường miệng |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-(3,4-Diclo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit | +77,9 ± 11,1 %                                                                                           |
| 5-(3,4-Diclo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit | +121,9 ± 21,0%                                                                                           |
| 5-(4-Clo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit     | +103,8 ± 14,7%                                                                                           |

## Ví dụ 2

## Ái lực thụ thể CB1 và CB2

Ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể canabinoit được xác định nhờ sử dụng các chế phẩm màng chứa các tế bào phôi thận người (HEK) trong đó thụ thể canabis CB1 người được chuyển nhiễm tạm thời nhờ sử dụng hệ Semliki Forest Virus kết hợp với [3H]-CP-55,940 làm phối tử phóng xạ. Sau khi ủ chế phẩm màng tế bào vừa mới được tạo ra với phối tử [3H], có hoặc không bổ sung các hợp chất theo sáng chế, quá trình tách phối tử liên kết và tự do được tiến hành bằng cách lọc qua các màng lọc sợi thủy tinh. Độ phóng xạ trên màng lọc được xác định bằng cách đếm nhấp nháy.

Ái lực của các hợp chất theo sáng chế đối với các thụ thể canabinoit CB2 được xác định nhờ sử dụng các chế phẩm màng chứa các tế bào phôi thận người (HEK) trong đó thụ thể canabis CB2 người được chuyển nhiễm tạm thời nhờ sử dụng hệ Semliki Forest Virus kết hợp với [3H]-CP-55,940 làm phối tử phóng xạ. Sau khi ủ chế phẩm màng tế bào vừa mới được tạo ra với phối tử [3H], có hoặc không bổ sung các hợp chất theo sáng chế, quá trình tách phối tử liên kết và tự do được tiến hành bằng cách lọc qua các màng lọc sợi thủy tinh. Độ phóng xạ trên màng lọc được xác định bằng cách đếm nhấp nháy.

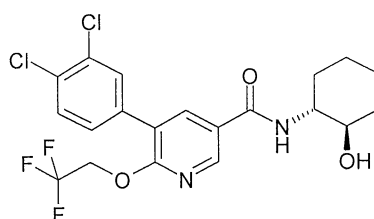
Các trị số  $K_i$  được tính toán từ  $IC_{50}$  nhờ sử dụng phương trình Cheng-Prusoff.

Bảng 2: Ái lực thụ thể CB1 và CB2

| Hợp chất                                                                                                            | Ái lực thụ thể<br>CB1<br>[K <sub>i</sub> theo μM] | Ái lực thụ thể<br>CB2<br>[K <sub>i</sub> theo μM] |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 5-(3,4-Diclo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit | 1,3                                               | >10                                               |
| 5-(3,4-Diclo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit | >10                                               | >10                                               |
| 5-(4-Clo-phenyl)- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> )-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit     | 0,028                                             | >10                                               |

Ví dụ 3

Điều chế 5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit



a) Axit 5-Brom-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinic

Axit 5-Brom-6-clo-3-pyridincarboxylic (68,0 g, 0,288 mol, CAN 29241-62-1) được hòa tan trong DMSO (1000 mL). Thêm kali hydroxit (48,25 g, 0,86 mol) vào dung dịch này kết hợp khuấy và sau 10 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng bổ sung 2,2,2-trifloetanol (26,9 mL, 0,374 mol) vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Nước (1000 mL) và axit clohydric

đậm đặc (107 mL, 1280 mmol, 37%) được thêm vào và huyền phù được khuấy mạnh trong 4 giờ. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước (4x100 mL) và làm khô trong chân không qua đêm để thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (80,4 g) dưới dạng chất rắn màu trắng ngà; MS (EI) 299, 301 (M)<sup>+</sup>.

b) 5-Brom-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit

Axit 5-Brom-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinic (50,0 g, 0,166 mol) được hòa tan trong DMF (600 mL). Thêm TBTU (58,9 g, 0,183 mol), *N,N*-diisopropyletyl amin (142,6 mL, 0,83 mol) và (1*R*,2*R*)-2-amino-xyclohexanol (21,1 g, 0,183 mol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi *trong chân không*, phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp của etyl axetat (1200 mL) và THF (300 mL). Dung dịch được rửa hai lần bằng nước (700 mL) và các pha nước được chiết bằng etyl axetat (600 mL). Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO<sub>4</sub> và cô tới khoảng 900 mL. Sản phẩm kết tủa nhờ khuấy và làm lạnh tới 0°C. Lọc, rửa bằng etyl axetat/*n*-heptan (1:1) và làm khô trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (53,1 g) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ISP) 397, 399 (M)<sup>+</sup>.

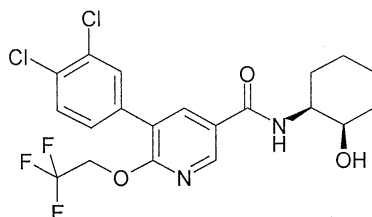
c) 5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit

5-Brom-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit (59,8 g, 151 mmol) được hòa tan trong toluen (2500 mL) và DMF (200 mL). Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6,15 g, 7,5 mmol), axit 3,4-diclophenylboronic (30,2 g, 158 mmol) và dung dịch natri cacbonat (2M, 150 mL) vào dung dịch này có khuấy. Hỗn hợp này được gia nhiệt tới 90°C trong 2 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đất tảo silic. Bánh lọc được rửa hoàn hảo bằng etyl axetat (3000 mL). Các phần dịch lọc được kết hợp, rửa hai lần bằng nước (2x2000 mL), và các pha nước được chiết bằng etyl axetat (2x1500 mL). Các pha hữu cơ được gom lại,

làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$  và các chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách lọc qua silic oxit (500g) với etyl axetat. Dung môi được loại bỏ và phần cặn được nghiền nhỏ với dietyl ete để tạo ra sau khi làm khô *trong chân không*, hợp chất được nêu ở đề mục (45,6 g) dưới dạng chất rắn màu hơi xám; MS 463,079, 465,077 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>.

## Ví dụ 4

Điều chế 5-(3,4-Diclo-phenyl)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit



a) 5-Brom-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit

Axit 5-Bromo-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinic (75,0 g, 0,25 mol) được hòa tan trong DMF (850 mL). Thêm TBTU (91,0 g, 0,275 mol), *N,N*-diisopropyletyl amin (214 mL, 1,25 mol) và (1*S*,2*R*)-2-amino-xyclohexanol hydroclorua (41,7 g, 0,275 mol) vào dung dịch này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được làm bay hơi *trong chân không*, phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (2500 mL) và dung dịch natri hydroxit 1 N (2000 mL), pha nước được tách ra, chiết một lần nữa bằng etyl axetat (1000 mL) và các pha hữu cơ được rửa 2 lần bằng nước (2x1500 mL). Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng  $\text{MgSO}_4$  và cô tới khoảng 900 mL. Sản phẩm kết tủa nhờ khuấy và làm lạnh tới 0°C. Lọc, rửa bằng etyl axetat/*n*-heptan (1:1) và làm khô trong chân không thu được hợp chất được nêu ở đề mục này (81,1 g) dưới dạng chất rắn màu trắng; MS (ISP) 397, 399 ( $\text{M}$ )<sup>+</sup>.

b) 5-Brom-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit

5-Bromo-*N*-((1*S*,2*RS*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit (91,3 g, 0,23 mol) được đưa tới HPLC điều chế trên cột ChiralPak AD® (cột 250x110 mm) nhờ sử dụng n-heptan/isopropanol 85/15 làm pha động. Quá trình tách cơ bản đạt được và hợp chất được nêu ở đề mục (43,6 g) được tách dưới dạng chất rắn không màu từ đỉnh thứ nhất; MS (ISP) 395,2, 397,2 (M-H); ORD (589 nM, 20°C, CHCl<sub>3</sub>) -21,6°.

c) 5-(3,4-Diclo-phenyl)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit

5-Bromo-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit (42,0 g, 106 mmol) được hòa tan trong toluen (1900 mL) và DMF (100 mL). Thêm [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,9 g, 1,06 mmol), axit 3,4-diclophenyl boronic (20,2 g, 106 mmol) và dung dịch natri cacbonat (2M, 106 mL) vào dung dịch này có khuấy. Hỗn hợp này được gia nhiệt tới 90°C trong 2 giờ, để nguội đến nhiệt độ trong phòng và phân bố giữa etyl axetat (1000 mL) và nước (2000 mL), pha nước được tách ra, chiết hai lần nữa bằng etyl axetat (2x1000 mL) và các pha hữu cơ được rửa một lần bằng nước và một lần bằng nước muối (mỗi loại 1000 mL). Các pha hữu cơ được gom lại, làm khô bằng MgSO<sub>4</sub> và các chất dễ bay hơi được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn được hòa tan trong dietyl ete (500 mL) và lọc qua đất tảo silic. Hợp chất được nêu ở đề mục kết tủa khi n-heptan (500 mL) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch dietyl ete, được lọc và làm khô trong chân không để thu được 33,3 g hợp chất được nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng ngà; MS 463,079 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ví dụ 5

Các viên nén được bao phim chứa các thành phần dưới đây có thể được bào chế theo cách thông thường:

| <u>Thành phần</u>              | <u>Trên viên nén</u> |          |
|--------------------------------|----------------------|----------|
| Nhân:                          |                      |          |
| Hợp chất có công thức (I)      | 10,0 mg              | 200,0 mg |
| Xenluloza vi tinh thể          | 23,5 mg              | 43,5 mg  |
| Lactosa ngâm nước              | 60,0 mg              | 70,0 mg  |
| Povidone K30                   | 12,5 mg              | 15,0 mg  |
| Glycolat tinh bột natri        | 12,5 mg              | 17,0 mg  |
| Magie stearat                  | 1,5 mg               | 4,5 mg   |
| (Khối lượng nhân)              | 120,0 mg             | 350,0 mg |
| Lớp bao phim:                  |                      |          |
| Hydroxypropyl methyl xenluloza | 3,5 mg               | 7,0 mg   |
| Polyetylen glycol 6000         | 0,8 mg               | 1,6 mg   |
| Bột talc                       | 1,3 mg               | 2,6 mg   |
| Oxit sắt (màu vàng)            | 0,8 mg               | 1,6 mg   |
| Titan đioxit                   | 0,8 mg               | 1,6 mg   |

Các thành phần hoạt tính được rây và trộn với xenluloza vi tinh thể và hỗn hợp được tạo hạt bằng dung dịch chứa polyvinylpyrrolidone trong nước. Sau đó hạt được trộn với glycolat tinh bột natri và magie stearat và nén để tạo ra các nhân có khối lượng 120 hoặc 350 mg tương ứng. Các nhân được sơn bằng dung dịch nước/huyền phù của lớp bao phim nêu trên.

## Ví dụ 6

Các viên nang chứa các thành phần dưới đây có thể được bào chế theo cách thông thường:

| <u>Thành phần</u>         | <u>Trên một viên nang</u> |
|---------------------------|---------------------------|
| Hợp chất có công thức (I) | 25,0 mg                   |
| Lactoza                   | 150,0 mg                  |
| Tinh bột ngô              | 20,0 mg                   |
| Bột talc                  | 5,0 mg                    |

Các thành phần được rây và trộn và đổ vào các viên nang cỡ 2.

## Ví dụ 7

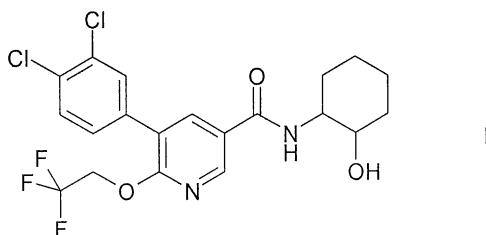
Các dung dịch tiêm có thể có thành phần dưới đây:

|                                        |                          |
|----------------------------------------|--------------------------|
| Hợp chất có công thức (I)              | 3,0 mg                   |
| Polyetylen glycol 400                  | 150,0 mg                 |
| Axit axetic                            | Bổ sung cho đủ để pH 5,0 |
| Nước dùng cho các dung dịch thuốc tiêm | Bổ sung đủ 1,0 ml        |

Thành phần hoạt tính được hòa tan trong hỗn hợp của Polyetylen glycol 400 và nước dùng cho các dung dịch thuốc tiêm (một phần). Độ pH được điều chỉnh tới 5,0 bằng cách bổ sung axit axetic. Thể tích được điều chỉnh tới 1,0 ml bằng cách bổ sung lượng nước còn lại. Dung dịch được lọc, đổ vào các lọ nhỏ sử dụng lọ kích cỡ trung bình và được tiệt trùng.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



và các dạng đồng phân lập thể và các muối được dụng của chúng.

2. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

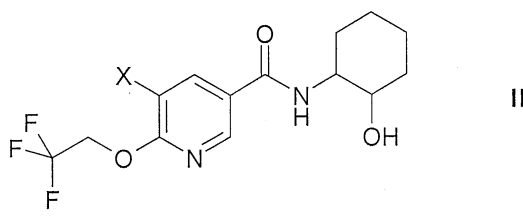
5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*R*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit.

3. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó hợp chất này là:

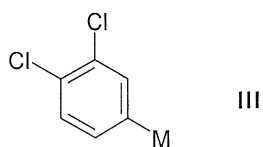
5-(3,4-diclo-phenyl)-*N*-((1*S*,2*R*)-2-hydroxy-xyclohexyl)-6-(2,2,2-triflo-etoxy)-nicotinamit.

4. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức I theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 và chất mang và/hoặc chất phụ trợ được dụng.

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức:



trong đó X là halogen, phản ứng kết hợp với hợp chất aryl kim loại có công thức:



trong đó M có nghĩa là axit boronic hoặc este của axit boronic, với sự có mặt của chất xúc tác Pd trong các điều kiện bazơ,

và tùy ý tách các chất đồng phân bằng cột HPLC không đối xứng,

và, nếu muốn, chuyển hóa hợp chất có công thức I thu được thành muối được dùng của chúng.