



(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)



1-0027201

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 35/00; C30B 29/58; (13) B
A61K 31/519; A61P 43/00

(21) 1-2017-04279

(22) 31/03/2016

(86) PCT/JP2016/060844 31/03/2016

(87) WO 2016/159327 A1 06/10/2016

(30) 2015-070927 31/03/2015 JP

(45) 25/01/2021 394

(43) 25/01/2018 358A

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

1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan

(72) EGAMI, Kosuke (JP).

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

(54) HỢP CHẤT BENZEN ALKYNYL ĐƯỢC THỂ Ở VỊ TRÍ 3,5 Ở DẠNG TINH THỂ VÀ ĐƯỢC PHẪM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể, mà hữu ích làm thuốc chống khối u, tinh thể này ổn định, có khả năng hấp thu qua đường miệng tốt, độ tinh khiết hóa học cao, và thích hợp để sản xuất ở quy mô lớn. Sáng chế đề cập đến hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$. Sáng chế còn đề cập đến hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể mà có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

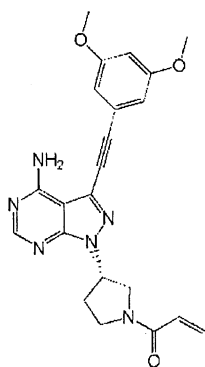
Sáng chế đề cập đến hợp chất benzen alkynyl được thế ở vị trí 3,5 ở dạng tinh thể mới mà ổn định, có khả năng hấp thu qua đường miệng tốt, và hữu ích làm thuốc chống khối u. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thông thường, dược phẩm để dùng theo đường miệng không những cần phải có độ ổn định của hoạt chất, mà còn phải có khả năng hấp thu tốt khi dùng qua đường miệng; và phương pháp bào chế dược phẩm ở quy mô lớn cũng yêu cầu như vậy.

Trong tinh thể, có thể có các dạng đa hình mà có cùng phân tử nhưng có cách bố trí phân tử khác nhau. Đã biết rằng các dạng đa hình có các đỉnh cực đại khác nhau trong phép đo mẫu nhiễu xạ bột tia X (phép đo XRD). Ngoài ra, đã biết rằng các dạng đa hình tinh thể có độ ổn định, khả năng hấp thu qua đường miệng, độ ổn định và các tính chất tương tự là khác nhau. Do vậy, các tinh thể tối ưu phải được tìm ra từ các khía cạnh khác nhau trong quá trình phát triển thuốc.

Hiện nay, nhiều chất ức chế FGFR được báo cáo là các thuốc chống khối u, và tài liệu sáng chế 1, 2, và 3 mô tả (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on (sau đây được gọi là “hợp chất 1”) là một hợp chất có hoạt tính ức chế FGFR tuyệt vời và có hoạt tính chống khối u tuyệt vời:



Hợp chất 1

Tuy nhiên, không có tài liệu nào trong số các tài liệu sáng chế 1, 2, hoặc 3 bộc lộ hoặc gợi ý đến tinh thể của hợp chất 1, cũng như độ ổn định, khả năng hấp thu qua đường miệng, và phương pháp kết tinh tinh thể.

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn WO2013/108809

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn WO2015/008844

Tài liệu sáng chế 3: Công bố đơn WO2015/008839

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất tinh thể của hợp chất 1, mà hữu ích làm thuốc chống khối u và được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1, tinh thể này ổn định, có khả năng hấp thu qua đường miệng tốt, và thích hợp để sản xuất ở quy mô lớn; và đề xuất phương pháp kết tinh hợp chất 1.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu, và phát hiện thấy rằng hợp chất 1 có ba dạng tinh thể (tinh thể I, tinh thể II, tinh thể III). Các tác giả sáng chế đã phát hiện thấy rằng trong số các dạng này, tinh thể II có độ ổn định cao, khả năng hấp thu qua đường miệng tốt, độ kết tinh cao, độ tinh khiết hóa học cao, và thích hợp để điều chế ở quy mô lớn, có mức phân bố cỡ hạt đồng đều; nhờ đó họ đã hoàn thành sáng chế. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng tinh thể II có thể thu được bằng cách bổ sung dung môi cụ thể vào hợp chất 1 để kết tinh nó. Các tác giả sáng chế cũng phát hiện thấy rằng tinh thể I của hợp chất 1 có độ ổn định cao và khả năng hấp thu qua đường miệng tốt.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất các giải pháp sau:

Mục 1:

Hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 2:

Hợp chất theo mục 1, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là năm đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 3:

Hợp chất theo mục 1 hoặc 2, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 4:

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học là 99,0% hoặc cao hơn.

Mục 5:

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 6:

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5.

Mục 7:

Dược phẩm để dùng qua đường miệng, dược phẩm này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5.

Mục 8:

Hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$.

Mục 9:

Hợp chất theo mục 8, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$.

Mục 10:

Hợp chất theo mục 8 hoặc 9, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 169°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 11:

Dược phẩm chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 8 đến 10.

Mục 12:

Dược phẩm để dùng qua đường miệng, dược phẩm này chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 8 đến 10.

Mục 13:

Hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể mà được điều chế bằng phương pháp bao gồm các bước:

i) bước (1) bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on vào một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, các rượu từ C₁₋₄, các este của axit carboxylic béo từ C₃₋₅, các keton từ C₃₋₆, các dung môi phân cực không proton từ C₂₋₅ và các hỗn hợp của các dung môi này, và

ii) bước (2) khuấy dung môi mà đã được bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở bước (1) để kết tinh (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

Mục 14:

Hợp chất theo mục 13, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 15:

Hợp chất theo mục 13 hoặc 14, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học là 99,0% hoặc cao hơn.

Mục 16:

Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ 13 đến 15, mà trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 17:

Phương pháp kết tinh hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-

on, phương pháp này bao gồm các bước:

i) bước (1) bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on vào một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, các rượu từ C₁₋₄, các este của axit carboxylic béo từ C₃₋₅, các keton từ C₃₋₆, các dung môi phân cực không proton từ C₂₋₅ và các hỗn hợp của các dung môi này, và

ii) bước (2) khuấy dung môi mà đã được bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở bước (1) để kết tinh (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

Mục 18:

Phương pháp kết tinh theo mục 17, trong đó tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 19:

Phương pháp kết tinh theo mục 17 hoặc 18, tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có độ tinh khiết hóa học là 99,0% hoặc cao hơn.

Mục 20:

Phương pháp kết tinh theo mục bất kỳ trong số các mục từ 17 đến 19, trong đó tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 21:

Phương pháp làm giảm sự tạo cặn của tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on, phương pháp này bao gồm các bước:

i) bước (1) bổ sung (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on vào dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, các rượu C₁₋₄, các este của axit C₃₋₅ carboxylic béo, các C₃₋₆

keton, các dung môi hữu cơ phân cực không proton C₂₋₅, và các hỗn hợp của các dung môi này, và

ii) bước (2) khuấy dung môi mà đã được bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở bước (1) để kết tinh (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

Mục 22:

Phương pháp làm giảm sự tạo cặn của tinh thể theo mục 21, trong đó tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.

Mục 23:

Phương pháp làm giảm sự tạo cặn của tinh thể theo mục 21 hoặc 22, trong đó tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có độ tinh khiết hóa học là 99,0% hoặc cao hơn.

Mục 24:

Phương pháp làm giảm sự tạo cặn của tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 21 đến 23, trong đó tinh thể (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on thu được ở bước (2) có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 25:

Hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể có thể thu được bằng phương pháp bao gồm các bước:

i) bước (1) bổ sung (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on vào dung môi bao gồm C₇₋₁₀ hydrocarbon, C₂₋₈ ete, este của axit C₆₋₁₀ carboxylic béo, hoặc dung môi hỗn hợp gồm C₇₋₁₀ hydrocarbon và este của axit C₃₋₅ carboxylic béo, và

ii) bước (2) khuấy dung môi mà đã được bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-

((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở bước (1) để kết tinh (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

Mục 26:

Hợp chất theo mục 25, mà có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$.

Mục 27:

Hợp chất theo mục 25 hoặc 26, mà có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 169°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Mục 28:

Phương pháp kết tinh hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on, phương pháp này bao gồm các bước:

i) bước (1) bổ sung (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on vào dung môi bao gồm C_{5-10} hydrocarbon, C_{2-8} ete, este của axit C_{6-10} carboxylic béo, hoặc dung môi hỗn hợp gồm C_{5-10} hydrocarbon và este của axit C_{3-5} carboxylic béo, và

ii) bước (2) khuấy dung môi mà đã được bổ sung hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở bước (1) để kết tinh (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on.

Mục 29:

Phương pháp kết tinh theo mục 28, trong đó (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)ethynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể thu được ở bước (2) có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$.

Mục 30:

Hợp chất ở dạng tinh thể theo mục 28 hoặc 29, trong đó hợp chất này có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 169°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.

Hiệu quả của sáng chế

Tinh thể II của hợp chất 1 theo sáng chế có độ ổn định cao, khả năng hấp thu qua đường miệng tuyệt vời, độ kết tinh cao, và độ tinh khiết hóa học cao, và còn thích hợp để điều chế ở quy mô lớn, với mức phân bố cỡ hạt đồng đều. Do đó, tinh thể II có thể được sử dụng làm thuốc dùng qua đường miệng. Ngoài ra, tinh thể I của hợp chất 1 có độ ổn định cao, khả năng hấp thu qua đường miệng tuyệt vời, độ kết tinh cao, và độ tinh khiết hóa học cao. Do đó, tinh thể I có thể được sử dụng làm thuốc dùng qua đường miệng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 minh họa phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể II của hợp chất 1 (trục tung: cường độ (cps), trục hoành: góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig. 2 minh họa phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể I của hợp chất 1 (trục tung: cường độ (cps), trục hoành: góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig. 3 minh họa phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể III của hợp chất 1 (trục tung: cường độ (cps), trục hoành: góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig. 4 minh họa đường cong nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể II của hợp chất 1.

Fig. 5 minh họa đường cong nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể I của hợp chất 1.

Fig. 6 minh họa đường cong nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể III của hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất 1 theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp điều chế được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1.

Tinh thể dùng để chỉ chất rắn, trong đó các nguyên tử hoặc các phân tử được bố trí theo kiểu lặp lại có trình tự, và khác với chất rắn vô định hình mà không có các đơn vị lặp lại. Các tinh thể và các chất rắn vô định hình có thể được kiểm nghiệm bằng các phương pháp như đo nhiễu xạ bột tia X (phép đo XRD), đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC), đo nhiệt trọng - phân tích nhiệt vi sai (TG-DTA), hoặc phổ hồng ngoại (IR).

Trong tinh thể, có thể có các dạng đa hình mà có cùng phân tử nhưng có cách bố trí phân tử khác nhau. Các dạng đa hình như vậy được biết là có các đỉnh cực đại khác với các dạng đa hình trong phép đo nhiễu xạ bột tia X (phép đo XRD). Các dạng đa hình như vậy cũng được biết là có độ hòa tan, khả năng hấp thu qua đường miệng, độ

ổn định, và các tính chất tương tự là khác nhau. Do vậy, các tinh thể tối ưu phải được tìm ra từ các khía cạnh khác nhau trong quá trình phát triển thuốc.

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu chuyên sâu, và đã phát hiện thấy rằng hợp chất 1 có ba dạng tinh thể (tinh thể I, tinh thể II, và tinh thể III).

Tinh thể III có thể thu được bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp gồm ethyl axetat và hexan. Tuy nhiên, theo kết quả đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC), tinh thể III có đỉnh thu nhiệt hoặc đỉnh tỏa nhiệt khoảng 145°C, điều này có nghĩa là tinh thể III có thể là kém hơn tinh thể I hoặc tinh thể II về độ ổn định, và có thể bị biến đổi dạng tinh thể, ví dụ, trong quy trình sản xuất hoặc bào chế thuốc. Do đó, tinh thể III được cho là không thích hợp làm tinh thể để bào chế thuốc đòi hỏi tính ổn định.

Ngược lại, phép đo DSC của tinh thể I không tìm thấy đỉnh thu nhiệt hoặc đỉnh tỏa nhiệt, và điều này khẳng định rằng tinh thể I là tinh thể ổn định, gần như không bị biến đổi dạng tinh thể, trong quá trình bào chế thuốc và tương tự, và rất ổn định về mặt hóa học. Ngoài ra, vì có khả năng hấp thu qua đường miệng cực kỳ tốt, tinh thể I là thích hợp làm tinh thể để sản xuất thuốc, mà cần phải ổn định và có khả năng hấp thu qua đường miệng tuyệt vời.

Phép đo DSC của tinh thể II cũng không tìm thấy đỉnh thu nhiệt hoặc đỉnh tỏa nhiệt, và điều này khẳng định rằng tinh thể II là tinh thể ổn định, gần như không bị biến đổi dạng tinh thể, trong quá trình bào chế thuốc và tương tự, và rất ổn định về mặt hóa học. Ngoài ra, tinh thể II không dính chặt vào thiết bị, như thiết bị phản ứng và cánh khuấy, trong quá trình nó kết tủa trong dung môi, và là thích hợp để điều chế ở quy mô lớn. Tinh thể II cũng là thích hợp để thu được một cách hiệu quả hợp chất 1 với độ tinh khiết hóa học cực kỳ cao. Do đó, tinh thể II là thích hợp làm tinh thể để sản xuất thuốc mà đòi hỏi nguồn cung cấp ổn định tinh thể ổn định và có độ tinh khiết cao.

Tinh thể I có thể là tinh thể bất kỳ miễn là tinh thể I này chứa tinh thể I của hợp chất 1. Tinh thể II có thể là tinh thể bất kỳ miễn là tinh thể II này chứa tinh thể II của hợp chất 1. Tinh thể I hoặc tinh thể II có thể là đơn tinh thể của tinh thể I hoặc tinh thể II, hoặc hỗn hợp đa hình chứa các tinh thể khác. Cụ thể là, tốt hơn nếu 90 % trọng lượng tinh thể hoặc nhiều hơn là tinh thể I hoặc tinh thể II, và tốt hơn nữa là 95 % trọng lượng tinh thể hoặc nhiều hơn là tinh thể I hoặc tinh thể II, và đặc biệt tốt hơn là 99 % trọng lượng tinh thể hoặc nhiều hơn là tinh thể I hoặc tinh thể II.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tinh khiết hóa học” dùng để chỉ độ tinh khiết

xác định được bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao, và độ tinh khiết hóa học của hợp chất 1 biểu thị độ tinh khiết xác định được bằng cách xác định hợp chất I bằng cách sắc ký lỏng hiệu năng cao. Bước sóng dò dùng để đo độ tinh khiết có thể được xác định. Cụ thể là, độ tinh khiết hóa học của tinh thể của hợp chất 1 tốt hơn là 95,0% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là 98,0% hoặc cao hơn, và đặc biệt tốt hơn là 99,0% hoặc cao hơn.

Mỗi trong số tinh thể I và tinh thể II theo sáng chế bao gồm các tinh thể với các dạng tinh thể khác nhau (tức là, hình dạng bên ngoài khác nhau) do sự phát triển bề mặt tinh thể khác nhau. Do đó, mỗi trong số tinh thể I và tinh thể II bao gồm các tinh thể có các cường độ tương đối của các đỉnh cực đại khác nhau, ngay cả khi các mẫu cực đại ở góc nhiễu xạ 2θ của tinh thể I hoặc tinh thể II được xác định bằng cách đo XRD là như nhau. Cường độ tương đối được sử dụng ở đây đề cập đến trị số của mỗi vùng đỉnh cực đại so với vùng đỉnh cực đại rộng nhất (đặt là 100), trong số các đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ 2θ , trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

Sai số của các đỉnh cực đại ở góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X theo sáng chế là khoảng $\pm 0,2^\circ$. Đây là sai số do thiết bị được sử dụng trong phép đo, việc điều chỉnh mẫu, các phương pháp phân tích dữ liệu, v.v. Do đó, các trị số đo XRD của các tinh thể theo sáng chế bao gồm sai số $\pm 0,2^\circ$ đối với các trị số ở góc nhiễu xạ 2θ .

Đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) xác định được theo DSC có thể thay đổi tùy thuộc vào tốc độ tăng nhiệt độ trên phút, trọng lượng mẫu, độ tinh khiết của mẫu và các yếu tố khác. Trong bản mô tả này, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là $\pm 5,0^\circ\text{C}$.

Hợp chất ở dạng tinh thể II theo sáng chế có thể thu được bằng cách bổ sung hợp chất 1 vào dung môi cụ thể, và khuấy hỗn hợp này để kết tinh hợp chất 1. Do đó, sáng chế đề xuất phương pháp kết tinh để tạo ra tinh thể II, phương pháp này bao gồm các bước:

- i) bước (1) bổ sung hợp chất 1 vào dung môi; và
- ii) bước (2) khuấy dung môi đã được bổ sung hợp chất 1 ở bước (1) để kết tinh hợp chất 1.

Phương pháp này cũng có thể được hiểu là phương pháp làm giảm sự tạo cặn của tinh thể hợp chất 1, phương pháp này bao gồm các bước:

- i) bước (1) bổ sung hợp chất 1 vào dung môi; và
- ii) bước (2) khuấy dung môi đã được bổ sung hợp chất 1 ở bước (1) để kết tinh hợp chất 1, bằng cách đó thu được tinh thể II.

Các dung môi có thể sử dụng cho quá trình kết tinh để thu được tinh thể I theo sáng chế bao gồm các C_{7-10} hydrocacbon, các C_{2-8} ete, các este của axit C_{6-10} carboxylic béo, và các dung môi hỗn hợp của các C_{7-10} hydrocacbon và các este của axit C_{3-5} carboxylic béo.

Các C_{7-10} hydrocacbon đề cập đến các hydrocacbon có 7 đến 10 nguyên tử cacbon, và các ví dụ bao gồm heptan và decan, tốt hơn là heptan.

Các C_{2-8} ete đề cập đến các ete có 2 đến 8 nguyên tử cacbon, và các ví dụ bao gồm diethyl ete, tert-butyl methyl ete, xyclopentyl methyl ete, và tetrahydrofuran, được ưu tiên là tert-butyl methyl ete.

Các este của axit C_{6-10} carboxylic béo đề cập đến các este của axit carboxylic béo có 6 đến 10 nguyên tử cacbon trong toàn bộ este, và các ví dụ bao gồm butyl axetat, pentyl axetat, hexyl axetat, octyl axetat, và butyl propionat, được ưu tiên là butyl axetat.

Các este của axit C_{3-5} carboxylic béo đề cập đến các este của axit carboxylic béo có 3 đến 5 nguyên tử cacbon trong toàn bộ este, và các ví dụ bao gồm methyl axetat, ethyl axetat, propyl axetat, isopropyl axetat, methyl propionat, và ethyl propionat, được ưu tiên là ethyl axetat.

Các dung môi có thể sử dụng cho việc kết tinh để thu được tinh thể I theo sáng chế bao gồm các dung môi được chọn từ nhóm bao gồm C_{7-10} hydrocacbon, C_{2-8} ete, este của axit C_{6-10} carboxylic béo, các este của C_{7-10} hydrocacbon-axit C_{3-5} carboxylic béo, và các hỗn hợp của các dung môi này, được ưu tiên là heptan, tert-butyl methyl ete, butyl axetat và dung môi hỗn hợp của heptan-ethyl axetat.

Các dung môi có thể sử dụng để thu được tinh thể II theo sáng chế bao gồm các dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, rượu C_{1-4} , este của axit C_{3-5} carboxylic béo, C_{3-6} keton, các dung môi hữu cơ phân cực không proton C_{2-5} , và các hỗn hợp của các dung môi này.

Rượu C_{1-4} đề cập đến các rượu có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, và các ví dụ bao gồm metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, và t-butanol, được ưu tiên là ethanol và isopropanol.

Các este C_{3-5} carboxylic béo đề cập đến các este của axit carboxylic béo nêu trên, và ethyl axetat là được ưu tiên.

Các C_{3-6} keton đề cập đến các keton có 3 đến 6 nguyên tử cacbon trong toàn bộ keton, và các ví dụ bao gồm axeton, methyl ethyl keton, methyl isobutyl keton, và

xyclohexanon, được ưu tiên là axeton và metyl etyl keton.

Các dung môi phân cực hữu cơ không proton C_{2-5} bao gồm axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidon, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, và dimetyl sulfoxit.

Các dung môi có thể dùng cho quá trình kết tinh để thu được tinh thể II theo sáng chế bao gồm các dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, các rượu C_{1-4} , các este của axit C_{3-5} carboxylic béo, các C_{3-6} keton, các dung môi hữu cơ phân cực không proton C_{2-5} , và các hỗn hợp của các dung môi này, các dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, các rượu C_{1-4} , các este của axit C_{3-5} carboxylic béo, các C_{3-6} keton, và các hỗn hợp của các dung môi này là được ưu tiên. Các dung môi được ưu tiên hơn bao gồm etanol, isopropanol, axeton, metyl etyl keton, etyl axetat, và dung môi hỗn hợp của nước-etanol. Dung môi được đặc biệt ưu tiên là dung môi hỗn hợp của nước-etanol. Khi sử dụng dung môi hỗn hợp của nước-rượu C_{1-4} , tỷ lệ giữa rượu C_{1-4} với nước có thể được điều chỉnh một cách thích hợp sao cho rượu C_{1-4} có mặt với lượng thông thường từ 0,01 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn là từ 0,1 đến 50 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là từ 1 đến 30 phần trọng lượng, trên phần trọng lượng của nước.

Lượng dung môi cần được bổ sung vào tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế là, từ khía cạnh hiệu suất kết tinh, từ 1 đến 100 lần (thể tích/trọng lượng), tốt hơn là từ 2 đến 50 lần (thể tích/trọng lượng), và tốt hơn nữa là từ 4 đến 30 lần (thể tích/trọng lượng) nhiều bằng khối lượng của hợp chất 1.

Nhiệt độ kết tinh để thu được tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế có thể được xác định một cách thích hợp theo dung môi để sử dụng trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Nhiệt độ kết tinh không nhất thiết phải ở cùng nhiệt độ, và việc gia nhiệt hoặc làm lạnh có thể được thực hiện trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi. Thuật ngữ gia nhiệt được sử dụng ở đây có nghĩa là việc duy trì nhiệt độ dung môi ở 40°C hoặc cao hơn, và việc làm lạnh có nghĩa là duy trì nhiệt độ của dung môi ở dưới 15°C.

Việc khuấy trong quá trình kết tinh để thu được tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế có thể được thực hiện một cách thích hợp bằng cách sử dụng thiết bị khuấy, cánh khuấy, thiết bị khuấy từ, hoặc các thiết bị khuấy khác, theo lượng dung môi, và kích thước lò phản ứng, và tương tự. Tốc độ khuấy thường nằm trong khoảng từ 1 đến 600 vòng trên phút, và tốt hơn là từ 10 đến 300 vòng trên phút.

Tốt hơn là, thời gian khuấy trong quá trình kết tinh để thu được tinh thể I hoặc

tinh thể II theo sáng chế là khoảng thời gian định trước hoặc nhiều hơn đủ để tạo thuận lợi cho việc kết tinh và thu được tinh thể với hiệu suất cao, và tốt hơn là ít hơn khoảng thời gian định trước để làm giảm sự biến dạng của tinh thể, mà làm giảm hiệu suất. Thời gian khuấy là từ phút đến 120 giờ, tốt hơn là từ 1 đến 72 giờ, và tốt hơn nữa là từ 3 đến 48 giờ.

Việc làm giảm sự tạo cặn của tinh thể II trong khi kết tinh theo sáng chế có nghĩa là làm giảm lượng tinh thể còn lại trong thiết bị phản ứng xuống dưới 20% hiệu suất theo lý thuyết; tốt hơn nếu lượng này là nhỏ hơn 10%, và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5% hiệu suất theo lý thuyết.

Hợp chất ở dạng tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế kết tủa trong dung môi có thể được tách ra và tinh chế bằng các kỹ thuật tách và tinh thể đã biết, như lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, và làm khô dưới áp suất giảm. Các dung môi hữu cơ dùng để rửa bao gồm các dung môi được mô tả trên đây, và tốt hơn là các dung môi hữu cơ này là etanol, isopropanol, axeton, metyl etyl keton, etyl axetat, và dung môi hỗn hợp của nước-etanol. Áp suất khí quyển để làm khô dưới áp suất giảm là 0,1atm hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn là 0,05atm hoặc nhỏ hơn. Nhiệt độ để làm khô dưới áp suất giảm là từ 0 đến 200°C, và tốt hơn là từ 25 đến 100°C.

Để kết tinh theo sáng chế, tinh thể I hoặc tinh thể II có thể được bổ sung dưới dạng mầm tinh thể. Mầm tinh thể cần được bổ sung nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10% trọng lượng, và tốt hơn là từ 1 đến 3% trọng lượng của hiệu suất theo lý thuyết của hợp chất kết tinh 1.

Tinh thể I của hợp chất 1 thu được như vậy có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$. Tốt hơn nữa là, như được thể hiện trên Fig.2, tinh thể I của hợp chất 1 có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$. Theo phương án điển hình, tinh thể I của hợp chất 1 có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất), ví dụ, nằm trong khoảng từ 164 đến 174°C, tốt hơn nữa là khoảng 169°C, như được thể hiện trên ở kết quả đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC) trên Fig.5.

Tinh thể I của hợp chất 1 thu được như vậy có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là bảy đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$, và có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao

nhất) nằm trong khoảng từ 164 đến 174°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC). Tốt hơn nữa là, tinh thể I của hợp chất 1 có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là 13,5°, 17,9°, 19,5°, 20,6°, 22,0°, 22,6°, 23,3°, 23,7°, và 24,2° như được thể hiện trên Fig.2, và có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 169°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC).

Tinh thể II của hợp chất 1 thu được như vậy có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2°. Tốt hơn nữa là, tinh thể II của hợp chất 1 có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là năm đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2°. Còn tốt hơn nữa nếu tinh thể II của hợp chất 1 có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2° như được thể hiện trên Fig.1. Theo phương án điển hình, tinh thể II của hợp chất 1 có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất), ví dụ, nằm trong khoảng từ 161 đến 171°C, và tốt hơn nữa là khoảng 166°C như được thể hiện ở kết quả đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC) trên Fig.4.

Hợp chất ở dạng tinh thể II theo sáng chế có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2°, và có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) nằm trong khoảng từ 161 đến 171°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC). Tốt hơn nữa là, tinh thể II có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là năm đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2°, và có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC). Vẫn tốt hơn nữa nếu tinh thể II có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa bảy đỉnh cực đại ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ 9,5°, 14,3°, 16,7°, 19,1°, 20,8°, 21,9°, và 25,2°, và có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC).

Vì hợp chất 1 có hoạt tính ức chế FGFR tuyệt vời, cả tinh thể I lẫn tinh thể II theo sáng chế đều hữu ích làm thuốc chống khối u. Mặc dù không bị giới hạn đặc biệt, các ví dụ về bệnh ung thư đích bao gồm ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày - ruột non (chẳng hạn, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, u mô đệm đường tiêu hóa, u tá tràng, ung thư gan, ung thư đường mật (chẳng hạn, ung thư túi mật, và ung thư ống dẫn mật), ung thư tuyến tụy, ung thư ruột non, ung thư ruột già (chẳng hạn, ung thư kết trực tràng,

ung thư đại tràng, và ung thư ruột kết)), ung thư phổi, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (chẳng hạn, ung thư cổ tử cung và ung thư niêm mạc tử cung), ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô, xacôm xương và mô mềm, ung thư máu (chẳng hạn, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, u lympho tế bào T ngoại vi, hội chứng loạn sản tủy, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, và bệnh bạch cầu lympho cấp tính), bệnh đa u tủy, ung thư da, và u trung biểu mô.

Để sử dụng tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế làm thuốc, chất mang được dụng có thể tùy ý được bổ sung vào tinh thể I hoặc tinh thể II để điều chế dạng liều lượng thích hợp theo mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị. Các ví dụ về dạng liều lượng bao gồm thuốc dùng theo đường miệng, thuốc dùng để tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, và tấm dán, được ưu tiên là thuốc dùng theo đường miệng. Các dạng liều này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Chất mang được dụng để sử dụng bao gồm các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thường được sử dụng cho các dược chất; và chất mang được bổ sung dưới dạng tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, hoặc chất tạo màu cho các thuốc dạng rắn, hoặc dưới dạng dung môi, chất ổn định, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm hoặc chất làm dịu cho các thuốc dạng lỏng. Các chất phụ gia bào chế được phẩm như các chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, và chất ổn định, cũng có thể tùy ý được bổ sung vào.

Các thuốc dạng rắn sử dụng theo đường miệng có thể được bào chế bằng cách bổ sung tá dược, tùy ý cùng với một tá dược, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, chất giấu vị hoặc chất tạo hương vị, v.v vào tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế để tạo ra viên nén, viên nén bao phim, hạt, bột, viên nang hoặc loại tương tự theo phương pháp thông thường.

Các thuốc dùng để tiêm có thể được bào chế bằng cách bổ sung chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, chất gây mê cục bộ, v.v, vào tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế, và xử lý hỗn hợp này thành thuốc dùng để tiêm dưới da, trong cơ hoặc trong tĩnh mạch theo phương pháp thông thường.

Lượng tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế cần được bổ sung vào mỗi đơn vị liều lượng thay đổi tùy thuộc vào triệu chứng của bệnh nhân được sử dụng thuốc hoặc phụ thuộc vào dạng liều lượng. Tuy nhiên, lượng mong muốn trên mỗi đơn vị liều

lượng thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000mg đối với thuốc dùng theo đường miệng, từ 0,01 đến 500mg đối với thuốc dùng để tiêm, và từ 1 đến 1000mg đối với thuốc đạn.

Liều lượng thuốc dùng hằng ngày theo dạng liều được mô tả trên đây thay đổi tùy thuộc vào triệu chứng, thể trọng, độ tuổi, giới tính của bệnh nhân, và v.v; và không thể tổng quát hóa. Tuy nhiên, liều dùng tính theo hàm lượng tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000mg, và tốt hơn là từ 0,1 đến 1000mg, cho người trưởng thành (cân nặng: 50kg) mỗi ngày, và tốt hơn là sử dụng thuốc theo một liều hoặc khoảng hai đến ba liều chia nhỏ mỗi ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây sáng chế được mô tả chi tiết có viện dẫn tới các ví dụ; tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này. Mặc dù sáng chế được mô tả một cách đầy đủ trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này vẫn có thể bổ sung các thay đổi và/hoặc cải biến cho sáng chế. Trừ phi các thay đổi và/hoặc cải biến vượt quá phạm vi của sáng chế, sáng chế bao gồm cả các thay đổi và/hoặc cải biến như vậy.

Các chất phản ứng được sử dụng trong các ví dụ có bán trên thị trường, trừ phi được chỉ ra theo cách khác.

Đo nhiễu xạ bột tia X (phép đo XRD)

Nhiễu xạ bột tia X của chất thử nghiệm được đo trong các điều kiện dưới đây sau khi tán nhẹ một lượng chất thử nghiệm trong vữa agat nếu cần.

Thiết bị: Rigaku Corporation: RINT-ULTIMA+2100

Đích: Cu

Đầu ra tia X: 40mA, 40kV

Phạm vi quét: 5,0 đến 40,0°

Kích thước bước: 0,010°

Tốc độ quét: 5,00°C/phút.

Khe phân kỳ: 1/2°

Khe phân tán: 3,00mm

Khe nhận: 13,00mm

Thiết bị và dữ liệu được xử lý theo các phương pháp và quy trình như được hướng dẫn cho thiết bị.

Đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC)

Phép đo DSC được thực hiện trong các điều kiện sau.

Thiết bị: TA Instruments Q1000

Mẫu: khoảng 1mg

Vật chứa mẫu: làm bằng nhôm

Tốc độ tăng nhiệt độ: 10°C/phút

Khí trong khí quyển: Nitơ

Lưu lượng khí nitơ: 50ml/phút

Thiết bị và dữ liệu được xử lý theo các phương pháp và quy trình như được hướng dẫn cho thiết bị.

Sắc ký lỏng hiệu năng cao

Phép đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao được thực hiện trong các điều kiện sau.

Thiết bị: 1200 series binary LC system (Agilent Technologies)

Mẫu: 0,1mg/ml 0,1% dung dịch axit phosphoric-dung dịch axetonitril (1/1)

Pha động A: Dung dịch nước axit phosphoric 0,1%

Pha động B: axetonitril

Cột: Ascentis Express C18, 4,6×150mm, S=2,7µm

Bước sóng đo: 210nm

Thiết bị và dữ liệu được xử lý theo các phương pháp và quy trình như được hướng dẫn cho thiết bị.

Việc đo bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao cũng được thực hiện trong các điều kiện thử nghiệm sau.

Thiết bị: ACQUITY SQD, Quadrupole (Waters)

Mẫu: Dung dịch axetonitril 0,1mg/ml

Pha động A: dung dịch axit formic 0,1%

Pha động B: 0,1% axit formic-axetonitril

Cột: YMC-Triart C18, 2,0×50mm, 1,9µm (YMC)

Bước sóng đo: 254nm

Thiết bị và dữ liệu được xử lý theo các phương pháp và quy trình như được hướng dẫn cho thiết bị.

Ví dụ 1: Điều chế tinh thể II của (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on

Etanol (9ml) và nước (1ml) được bổ sung vào hợp chất 1 (1,00g) thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, và hỗn hợp này được khuấy ở 75°C trong 5 phút. Tiếp theo, nhiệt độ được giảm đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy trong 26 giờ, sau đó lọc chất kết tủa, nhờ đó thu được tinh thể II của hợp chất 1 (771mg, hiệu suất 77%).

Như được thể hiện trên Fig. 1, tinh thể II có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$. Như được thể hiện trên Fig.4, tinh thể II có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC).

Ví dụ 2: Điều chế tinh thể I của hợp chất 1

t-Butyl methyl ete (1ml) được bổ sung vào hợp chất 1 (50mg) thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, nhờ đó thu được tinh thể I của hợp chất 1 (28mg, hiệu suất 56%).

Như được thể hiện trên Fig.2, tinh thể I có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $13,5^\circ$, $17,9^\circ$, $19,5^\circ$, $20,6^\circ$, $22,0^\circ$, $22,6^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$. Như được thể hiện trên Fig.5, tinh thể I có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 170°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC).

Ví dụ so sánh 1: Tinh thể III của hợp chất 1

Từ hợp chất 1 (1,91g) thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1, tinh thể III của hợp chất 1 được điều chế (821mg, hiệu suất 43%) bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp gồm etyl axetat và n-hexan theo cùng cách như trong ví dụ 1.

Như được thể hiện trên Fig.3, tinh thể III của hợp chất 1 có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $9,5^\circ$, $12,6^\circ$, $13,5^\circ$, $20,1^\circ$, $20,6^\circ$, $22,5^\circ$, $23,3^\circ$, $23,7^\circ$, và $24,2^\circ$. Như được thể hiện trên Fig.6, tinh thể III của hợp chất 1 có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) khoảng 140°C và 170°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC).

Ví dụ thử nghiệm 1: Độ ổn định trạng thái rắn của tinh thể II của hợp chất 1

Tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1 được để ở 40°C , 40°C (độ ẩm 75%), hoặc 60°C trong 1 tháng. Sau đó, độ tinh khiết hóa học của chúng được đo bằng sắc ký lỏng

hiệu năng cao, và sự thay đổi độ tinh khiết hóa học là 0,1% hoặc nhỏ hơn trong mọi điều kiện. Trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC) của các ví dụ 1 và 2 và ví dụ so sánh 1, không giống như tinh thể III của hợp chất 1 được thể hiện trong ví dụ so sánh 1, tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1 không có đỉnh cực đại, điều này gợi ý có sự chuyển tiếp pha khi nhiệt độ được gia tăng. Các kết quả này chỉ ra rằng tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1 có độ ổn định trạng thái rắn tuyệt vời.

Ví dụ thử nghiệm 2: Khả năng hấp thu qua đường miệng của tinh thể II của hợp chất 1

Tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1 được tạo huyền phù riêng rẽ trong dung dịch nước HPMC 0,5%, và được sử dụng theo đường miệng cho chuột BALB/c với liều là 50mg/kg. Sau 0,5, 1, 2, 4, và 6 giờ từ khi sử dụng, máu của mỗi con chuột được lấy từ xoang sau hốc mắt, và nồng độ của hợp chất 1 trong huyết tương được xác định. Bảng 1 thể hiện các kết quả. Khả năng hấp thu qua đường miệng của cả tinh thể I lẫn tinh thể II của hợp chất 1 đều tuyệt vời, trong đó khả năng hấp thu qua đường miệng của tinh thể I là tốt hơn. Khả năng hấp thu qua đường miệng của cả tinh thể I lẫn tinh thể II đều được xác nhận là đạt được nồng độ đủ để tạo ra hiệu quả y tế.

Bảng 1

	Tinh thể I	Tinh thể II
AUC $\mu\text{M}\cdot\text{giờ}$	9,82	4,99

Ví dụ thử nghiệm 3: So sánh độ tinh khiết hóa học giữa tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1 từ cùng một mẫu

Hợp chất thô 1 (50mg, độ tinh khiết hóa học 98,6%) thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 được bổ sung vào 1ml axeton, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp theo là lọc chất kết tủa, nhờ đó thu được tinh thể II của hợp chất 1.

Tương tự, hợp chất thô 1 thu được như được mô tả ở trên được bổ sung vào etyl axetat, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp theo là lọc chất kết tủa, nhờ đó thu được tinh thể II của hợp chất 1.

Hợp chất thô 1 thu được như được mô tả trên đây được bổ sung vào tert-butyl methyl ete, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ, tiếp theo là

lọc chất kết tủa, nhờ đó thu được tinh thể I của hợp chất 1.

Bảng 2 thể hiện độ tinh khiết hóa học của hợp chất thô 1, và tinh thể II và tinh thể I của hợp chất 1 thu được từ hợp chất thô 1 bằng cách sử dụng các dung môi tương ứng. Việc kết tinh lại thường được mong đợi để làm tăng độ tinh khiết hóa học, và các kết quả này cho thấy rằng tinh thể II là tinh thể mà từ đó các tạp chất có thể được loại bỏ một cách hiệu quả. Vì hướng dẫn ICH-Q3A của Ủy ban quốc tế về sự hài hòa các yêu cầu kỹ thuật đối với dược phẩm dùng cho người (Nhật Bản, Mỹ, và châu Âu) quy định lượng tạp chất trong dược chất là 0,03% hoặc cao hơn sẽ phải chịu sự điều chỉnh, các kết quả của các ví dụ thử nghiệm là hữu dụng.

Bảng 2

	Chất thô	Tinh thể II		Tinh thể I
	Hợp chất 1	Axeton	Etyl axetat	TBME
Độ tinh khiết hóa học (%)	98,7	99,0	99,1	98,4

Ví dụ thử nghiệm 4: So sánh sự tạo cặn giữa tinh thể I và tinh thể II của hợp chất 1

Hợp chất thô 1 thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 (được điều chế để thu được 767mg theo hiệu suất lý thuyết) và dung môi hỗn hợp gồm etyl axetat (30ml) và heptan (24ml) được cho vào bình phản ứng, và được gia nhiệt đến hồi lưu trong 1,5 giờ. Sau khi làm lạnh, chất kết tủa được phân tán trong dung môi trong bình phản ứng được lọc để thu được tinh thể I của hợp chất 1 (290mg, hiệu suất 38%). Một cách riêng rẽ, chất kết tủa bám vào bình phản ứng và thiết bị khác (sự tạo cặn) được thu gom và thu được tinh thể I của hợp chất 1 (312mg, hiệu suất 41%).

Từ hợp chất thô 1, tinh thể II được điều chế bằng cách sử dụng dung môi hỗn hợp gồm nước và etanol, axeton, hoặc etyl axetat theo cùng cách thức, như sự tạo cặn của tinh thể II là nhỏ hơn 5%.

Các kết quả thể hiện rằng sự tạo cặn mà xảy ra trong quá trình điều chế tinh thể I của hợp chất 1 vào khoảng 40% hiệu suất, gợi ý rằng sự tạo cặn có thể làm giảm hiệu suất hoặc làm hư hỏng thiết bị ở quy mô công nghiệp. Tuy nhiên, không có gợi ý nào đến vấn đề tạo cặn đối với tinh thể II, và tinh thể II được cho là thích hợp để điều chế ở quy mô lớn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất (S)-1-(3-(4-amino-3-((3,5-dimethoxyphenyl)etynyl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-1-yl)-1-pyrrolidinyl)-2-propen-1-on ở dạng tinh thể, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là ba đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa ít nhất là năm đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có phổ nhiễu xạ bột tia X chứa đỉnh cực đại đặc trưng ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $9,5^\circ$, $14,3^\circ$, $16,7^\circ$, $19,1^\circ$, $20,8^\circ$, $21,9^\circ$, và $25,2^\circ$.
4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có độ tinh khiết hóa học là 99,0% hoặc cao hơn.
5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có đỉnh thu nhiệt (trị số đỉnh cực đại cao nhất) ở vùng lân cận 166°C theo phép đo nhiệt lượng quét vi sai.
6. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.
7. Dược phẩm để dùng qua đường miệng, trong đó dược phẩm này chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5.

Fig. 1

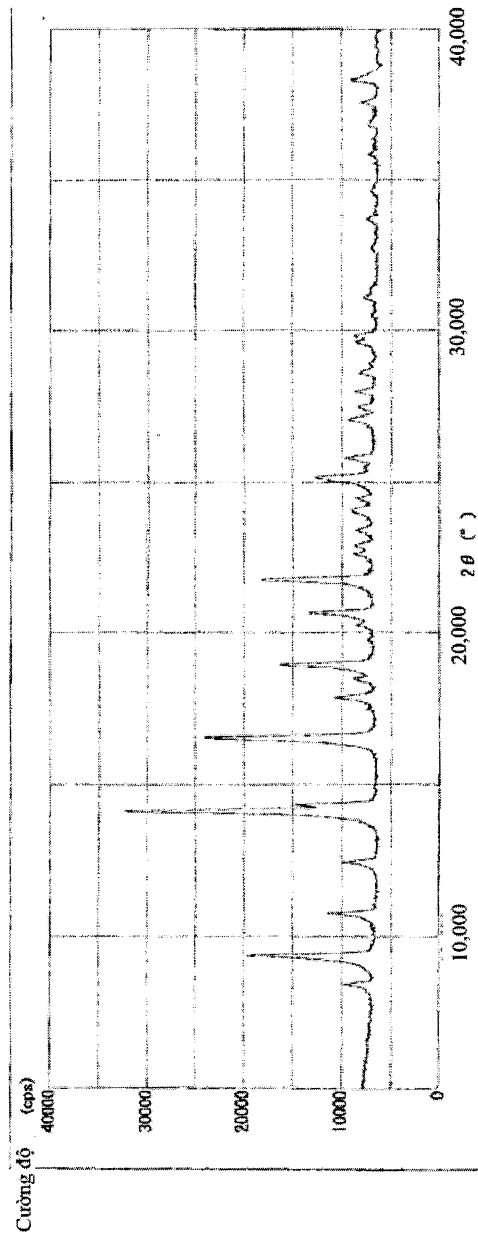


Fig. 2

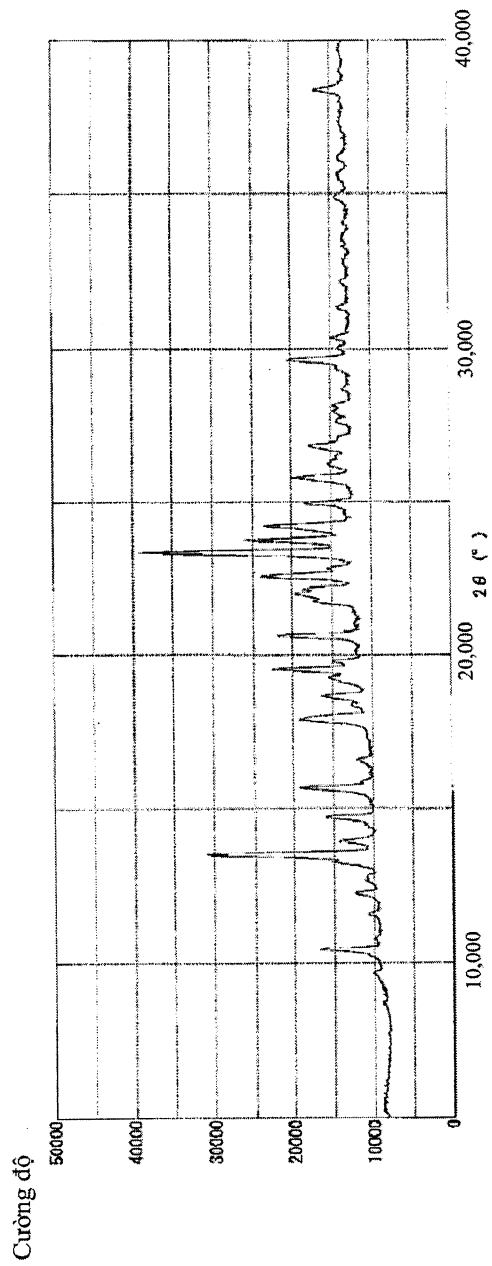


Fig. 3

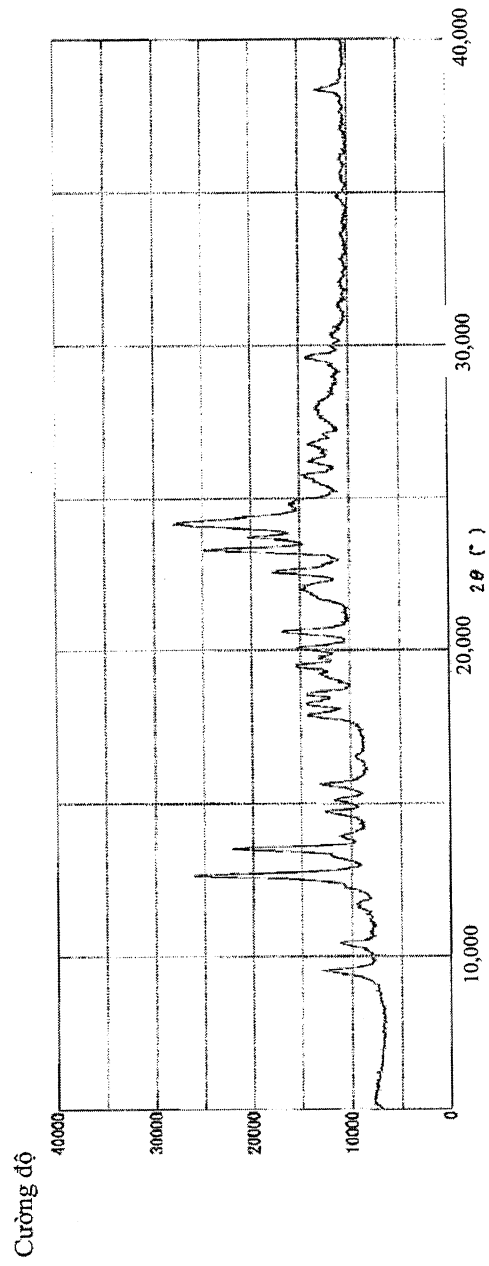


Fig. 4

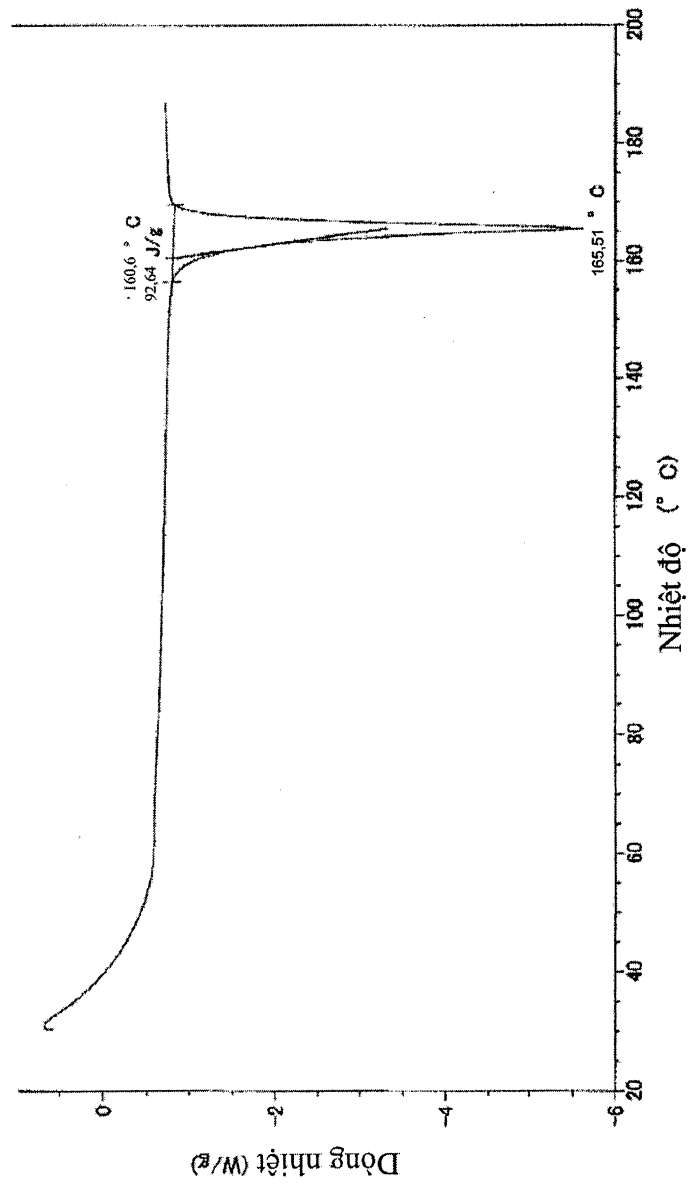


Fig. 5

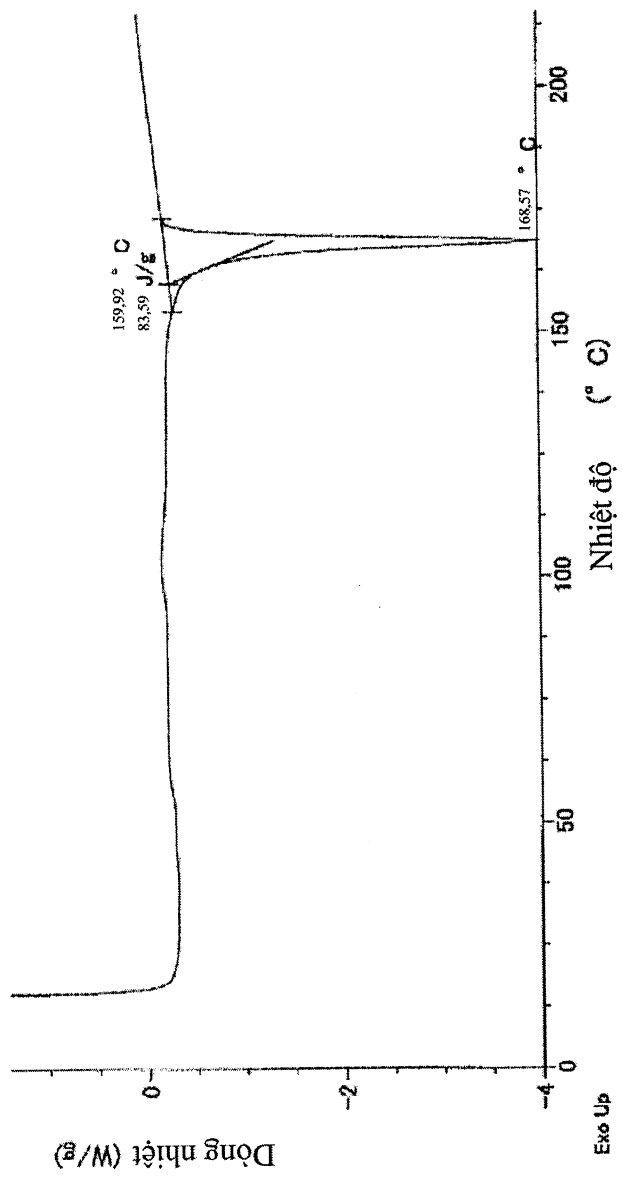


Fig. 6

