



(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)



1-0027446

(51)⁷ C07D 417/10; A61P 1/04; A61P 1/12; (13) B
A61P 11/00; A61P 13/04; A61P 13/12;
A61P 19/06; A61P 3/06; A61P 3/10;
A61P 35/00; A61P 37/06; A61P 43/00;
A61P 9/04; A61P 9/10; A61P 9/12;
A61K 31/427; A61P 1/00

(21) 1-2017-00670

(22) 29/07/2015

(86) PCT/JP2015/071530 29/07/2015

(87) WO/2016/017708 04/02/2016

(30) 2014-155032 30/07/2014 JP; 2014-155030 30/07/2014 JP

(45) 25/02/2021 395

(43) 27/11/2017 356A

(73) TEIJIN PHARMA LIMITED (JP)

2-1, Kasumigaseki 3-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 1000013, Japan

(72) KAWANA, Asahi (JP); NOZATO, Hisae (JP); KANAZAWA, Chikashi (JP).

(74) Văn phòng Luật sư MINERVAS (MINERVAS)

(54) TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT AZOL BENZEN, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT
HOẶC TINH THỂ NÀY, VÀ PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic, muối natri của nó và các tinh thể của chúng hữu dụng làm chất điều trị và chất phòng ngừa bệnh gút, bệnh tăng axit uric trong máu và các bệnh tương tự, và phương pháp sản xuất chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất và tinh thể của hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất azol benzen và tinh thể của hợp chất này mà hữu dụng làm chất điều trị hoặc chất phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như bệnh gút, bệnh tăng axit uric trong máu, hội chứng phân giải khối u, bệnh sỏi tiết niệu, bệnh tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, bệnh tiểu đường, bệnh tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, bệnh thận như bệnh thận do tiểu đường, các bệnh về đường hô hấp như bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột hoặc các bệnh tự miễn, và phương pháp sản xuất tinh thể này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xantin oxidaza là enzym xúc tác sự chuyển hóa hypoxantin thành xantin và tiếp theo thành axit uric trong sự chuyển hóa axit nucleic.

Chất ức chế xantin oxidaza ức chế sự tổng hợp axit uric để làm giảm nồng độ axit uric trong máu liên quan đến hoạt động của xantin oxidaza. Đó là, chất ức chế xantin oxidaza có tác dụng như chất điều trị bệnh tăng axit uric trong máu và nhiều bệnh khác do tăng axit uric trong máu gây ra. Mặt khác, bệnh viêm khớp gút và gút u cục được gọi là bệnh gút là điều kiện lâm sàng gây ra do kết quả của sự lắng đọng các tinh thể urat sau khi tăng axit uric trong máu kéo dài. Ngoài ra, bệnh tăng axit uric trong máu được coi là yếu tố trọng yếu trong các bệnh về lối sống liên quan đến bệnh béo phì, cao huyết áp, rối loạn lipid máu và bệnh tiểu đường hoặc hội chứng chuyển hóa, và gần đây, qua các cuộc điều tra dịch tễ học đã làm rõ được rằng tăng axit uric trong máu là một yếu tố nguy cơ đối với tổn thương thận, sỏi tiết niệu và các bệnh tim mạch (Ủy ban Duyệt lại Hướng dẫn của Hiệp hội về Bệnh Gút và Chuyển hóa Axit Nucleic Nhật Bản, biên soạn, Hướng dẫn kiểm soát bệnh tăng axit uric trong máu và bệnh gút, tái bản lần 2, Kiểm soát y tế (2010)). Ngoài ra, chất ức chế xantin oxidaza được mong đợi là hữu dụng cho việc điều trị các bệnh liên quan đến các gốc oxy hóa mạnh bằng hoạt động ức chế sự tạo thành các gốc oxy hóa mạnh, ví dụ, để điều trị các bệnh tim mạch nhờ hoạt động cải thiện chức năng mạch máu (Hệ tuần hoàn. 2006;

114: 2508-2516).

Allopurinol và febuxostat được sử dụng trên lâm sàng như chất điều trị tăng axit uric trong máu, nhưng allopurinol đã được báo cáo là có tác dụng phụ như hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử biểu bì nhiễm độc, rối loạn chức năng gan và rối loạn chức năng thận (Nippon Rinsho, 2003; 61, Suppl 1: 197-201).

Về hợp chất có hoạt động ức chế xantin oxidaza, ví dụ, hợp chất 2-phenylthiazol đã được báo cáo (Tài liệu sáng chế 1 đến 3).

Mặt khác, trong Tài liệu sáng chế 4 và 5, hợp chất axit dithiazol carboxylic có vòng benzen ở trung tâm đã được báo cáo. Hơn nữa, trong Tài liệu sáng chế 6 và 7, hợp chất axit biphenyl thiazol carboxylic đã được báo cáo.

Danh sách tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: Công bố quốc tế số 92/09279;

Tài liệu sáng chế 2: Sáng chế Nhật Bản đã công bố số 2002-105067;

Tài liệu sáng chế 3: Công bố quốc tế số 96/31211;

Tài liệu sáng chế 4: Công bố quốc tế số 2011/139886;

Tài liệu sáng chế 5: Công bố quốc tế số 2011/101867;

Tài liệu sáng chế 6: Công bố quốc tế số 2010/018458.

Tài liệu sáng chế 7: Công bố quốc tế số 2010/128163

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất và tinh thể của nó mà hữu dụng làm chất điều trị hoặc chất phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như gút, tăng axit uric trong máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiểu đường, bệnh tim mạch như xơ cứng động mạch hoặc suy tim, bệnh thận như bệnh thận do tiểu đường, các bệnh về đường hô hấp như bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, viêm ruột, bệnh tự miễn. Ngoài ra, mục đích khác là đề xuất phương pháp sản xuất mà có thể tái thực hiện được các tinh thể ổn định về mặt hóa học và thích hợp làm

thành phần hoạt chất được phẩm.

Giải pháp cho vấn đề

Là kết quả của việc nghiên cứu nghiêm túc các mục đích nêu trên, các nhà sáng chế đã tìm ra rằng axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic (sau đây cũng được gọi là hợp chất (I)) có hiệu quả tuyệt vời làm giảm axit uric như chất ức chế xantin oxidaza, có khả năng kết tinh và tồn tại ít nhất ở ba dạng tinh thể. Ngoài ra, các nhà sáng chế đã tìm ra rằng natri 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat (sau đây cũng được gọi là hợp chất (II)) có hiệu quả tuyệt vời làm giảm axit uric như chất ức chế xantin oxidaza và hợp chất (II) có thể được kết tinh.

Đó là, sáng chế đề xuất như sau.

- [1] Tinh thể của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic;
- [2] Tinh thể theo điểm [1], trong đó tinh thể này có dạng tinh thể A;
- [3] Tinh thể theo điểm [2], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$ and $29,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.
- [4] Tinh thể theo điểm [2], trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 1;
- [5] Tinh thể theo điểm [2], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các dịch chuyển hóa học 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm và 165,5 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó;
- [6] Tinh thể theo điểm [2], trong đó phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 5;
- [7] Tinh thể theo điểm [2], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$ và 1705 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).
- [8] Tinh thể theo điểm [2], trong đó phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp

KBr) có dạng như được thể hiện ở Fig. 8;

[9] Tinh thể theo điểm [2], trong đó đỉnh tỏa nhiệt của nó trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là ở 222°C ;

[10] Tinh thể theo điểm [1], trong đó tinh thể này có dạng tinh thể B;

[11] Tinh thể theo điểm [10], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 10,1^{\circ}, 12,6^{\circ}, 13,1^{\circ}, 14,0^{\circ}, 18,6^{\circ}, 24,2^{\circ}, 25,2^{\circ}, 25,7^{\circ}, 27,2^{\circ}$ và $30,5^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó;

[12] Tinh thể theo điểm [10], trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 2;

[13] Tinh thể theo điểm [10], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở dịch chuyển hóa học 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm và 166,6 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó;

[14] Tinh thể theo điểm [10], trong đó phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 6;

[15] Tinh thể theo điểm [10], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng 744 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1005 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr);

[16] Tinh thể theo điểm [10], trong đó phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr) có dạng như được thể hiện trong Fig. 9;

[17] Tinh thể theo điểm [10], trong đó đỉnh tỏa nhiệt của nó trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là ở 225°C và nó là tinh thể khan;

[18] Tinh thể theo điểm [1], trong đó tinh thể này có dạng tinh thể C;

[19] Tinh thể theo điểm [18], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 7,2^{\circ}, 12,5^{\circ}, 13,0^{\circ}, 14,7^{\circ}, 19,2^{\circ}, 20,0^{\circ}, 21,4^{\circ}, 21,7^{\circ}, 24,7^{\circ}$ và $26,0^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó;

[20] Tinh thể theo điểm [18], trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 3;

[21] Tinh thể theo điểm [18], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở dịch chuyển hóa học 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm và 167,0 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó;

[22] Tinh thể theo điểm [18], trong đó phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó có dạng được thể hiện trong Fig. 7;

[23] Tinh thể theo điểm [18], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr);

[24] Tinh thể theo điểm [18], trong đó phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr) có dạng được thể hiện trong Fig. 10;

[25] Tinh thể theo điểm [18], trong đó đỉnh thu nhiệt của nó là ở 88°C và đỉnh tỏa nhiệt là ở 225°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai;

[26] Hợp chất natri 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat;

[27] Tinh thể của hợp chất theo điểm [26];

[28] Tinh thể theo điểm [27], trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 7,2^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $13,3^{\circ}$, $15,9^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $20,8^{\circ}$, $22,1^{\circ}$, $25,2^{\circ}$, $26,1^{\circ}$ và $29,1^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó;

[29] Tinh thể theo điểm [27], trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của nó có dạng như được thể hiện ở Fig. 4;

[30] Tinh thể theo điểm [27], trong đó đỉnh tỏa nhiệt của nó trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là ở 281°C ;

[31] Dược phẩm bao gồm hợp chất hoặc tinh thể của nó theo bất kỳ điểm nào từ [1] đến [30] và chất mang dược dụng;

[32] Chất ức chế xantin oxidaza bao gồm hợp chất hoặc tinh thể của nó theo bất kỳ điểm nào từ [1] đến [30] làm hoạt chất;

[33] Chất điều trị hoặc chất phòng ngừa một hoặc nhiều loại bệnh được chọn từ

nhóm bao gồm gút, tăng axit uric trong máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiểu đường, bệnh tim mạch, bệnh thận, các bệnh về đường hô hấp, bệnh viêm ruột và các bệnh tự miễn, bao gồm hợp chất hoặc tinh thể của nó theo bất kỳ điểm nào từ [1] đến [30] làm hoạt chất;

[34] Phương pháp sản xuất dạng tinh thể A của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic, bao gồm các bước:

làm lơ lửng alkyl este của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic trong dung môi và thực hiện sự thủy phân bằng cách thêm dung dịch nước của bazơ vào đó và trung hòa sản phẩm phản ứng;

[35] Phương pháp sản xuất theo điểm [34], tiếp theo bao gồm bước thêm nước vào sản phẩm được trung hòa và khuấy nó;

[36] Phương pháp sản xuất dạng tinh thể B của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic, bao gồm bước làm lơ lửng dạng tinh thể A của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic trong dung môi;

[37] Phương pháp sản xuất theo điểm [36], tiếp theo bao gồm bước đun nóng huyền phù;

[38] Phương pháp sản xuất tinh thể theo điểm [36] hoặc [37], trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm ete, keton, este, rượu, nước, và hỗn hợp dung môi của chúng; và

[39] Phương pháp sản xuất dạng tinh thể C của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic, bao gồm sự kết tinh từ dung dịch N,N-dimetylformamit của nó.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Sáng chế đề xuất các tinh thể của hợp chất azol benzen mà hữu dụng làm chất điều trị hoặc chất phòng ngừa các bệnh liên quan đến xantin oxidaza như bệnh gút, bệnh tăng axit uric trong máu, hội chứng phân giải khối u, bệnh sỏi tiết niệu, bệnh tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, bệnh tiểu đường, bệnh tim mạch như xơ cứng động mạch

hoặc suy tim, bệnh thận như bệnh thận do tiểu đường, các bệnh về đường hô hấp như bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, bệnh viêm ruột hoặc các bệnh tự miễn, và phương pháp sản xuất của chúng. Tinh thể của hợp chất (I), hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của nó có thể được sử dụng làm thành phần hoạt chất được phẩm để sản xuất dược chất. Ngoài ra, phương pháp của sáng chế để sản xuất tinh thể của hợp chất (I), hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của nó là phù hợp để sản xuất công nghiệp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là hình phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A của hợp chất (I).

Fig. 2 là hình phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể B của hợp chất (I).

Fig. 3 là hình phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C của hợp chất (I).

Fig. 4 là hình phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A của hợp chất (II).

Fig. 5 là hình phổ ^{13}C NMR dạng rắn của dạng tinh thể A của hợp chất (I).

Fig. 6 là hình phổ ^{13}C NMR dạng rắn của dạng tinh thể B của hợp chất (I).

Fig. 7 là hình phổ ^{13}C NMR dạng rắn của dạng tinh thể C của hợp chất (I).

Fig. 8 là hình phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của dạng tinh thể A của hợp chất (I).

Fig. 9 là hình phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của dạng tinh thể B của hợp chất (I).

Fig. 10 là hình phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của dạng tinh thể C của hợp chất (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

“Xantin oxidaza” được sử dụng theo nghĩa rộng rằng nó là enzym xúc tác phản ứng oxy hóa từ hypoxantin thành xantin và tiếp theo thành axit uric và cả theo nghĩa hẹp rằng nó là xantin oxidoreductaza loại oxidaza mà là một trong các enzym xúc tác phản ứng nêu trên. Trong sáng chế, trừ khi được định nghĩa khác, “xantin oxidaza” được gọi chung là enzym xúc tác phản ứng oxy hóa từ hypoxantin thành xantin và tiếp theo thành axit uric. Trong số các xantin oxidoreductaza gây ra phản ứng này có mặt hai loại oxidoreductaza loại oxidaza và oxidoreductaza loại dehydrogenaza và cả hai

loại này đều bao gồm trong xantin oxidaza của sáng chế. Trừ khi được định nghĩa khác, “xantin oxidaza” trong “hoạt động ức chế xantin oxidaza”, “chất ức chế xantin oxidaza” và các chất tương tự cũng có nghĩa tương tự như được định nghĩa ở trên.

Tinh thể của sáng chế được đặc trưng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X, phổ ^{13}C NMR dạng rắn, phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) và/hoặc phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) và các dạng tương tự. Phổ nhiễu xạ bột tia X (XRD), phổ ^{13}C NMR dạng rắn và phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của các tinh thể này bộc lộ các dạng đặc trưng, và mỗi tinh thể có giá trị góc nhiễu xạ 2θ riêng. Ngoài ra, từng tinh thể này cũng bộc lộ tính chất nhiệt đặc trưng trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) của nó.

Dạng tinh thể A của hợp chất (I) có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$ và $29,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó. Ngoài ra, dạng tinh thể A của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 1 trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

Dạng tinh thể A của hợp chất (I) có các đỉnh ở dịch chuyển hóa học 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm và 165,5 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn. Ngoài ra, dạng tinh thể A của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 5 trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.

Dạng tinh thể A của hợp chất (I) có các đỉnh hấp thụ ở các số sóng 745 cm^{-1} , 822 cm^{-1} , 889 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} và 1705 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr). Ngoài ra, dạng tinh thể A của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 8 trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).

Dạng tinh thể A của hợp chất (I) có đỉnh tỏa nhiệt ở 222°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA). Dạng tinh thể A là tinh thể khan.

Dạng tinh thể B của hợp chất (I) có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 10,1^\circ, 12,6^\circ, 13,1^\circ, 14,0^\circ, 18,6^\circ, 24,2^\circ, 25,2^\circ, 25,7^\circ, 27,2^\circ$ và $30,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó. Ngoài ra, dạng tinh thể B của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 2 trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

Dạng tinh thể B của hợp chất (I) có các đỉnh ở các dịch chuyển hóa học 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm và 166,6 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó. Ngoài ra, dạng tinh thể B của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 6 trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.

Dạng tinh thể B của hợp chất (I) có các đỉnh hấp thụ ở các số sóng 744 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1005 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr). Ngoài ra, dạng tinh thể B của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 9 trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).

Dạng tinh thể B của hợp chất (I) có đỉnh tỏa nhiệt ở 225°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/TDA). Dạng tinh thể B là tinh thể khan.

Dạng tinh thể C của hợp chất (I) có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 7,2^{\circ}$, $12,5^{\circ}$, $13,0^{\circ}$, $14,7^{\circ}$, $19,2^{\circ}$, $20,0^{\circ}$, $21,4^{\circ}$, $21,7^{\circ}$, $24,7^{\circ}$ và $26,0^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó. Ngoài ra, dạng tinh thể C của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 3 trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

Dạng tinh thể C của hợp chất (I) có các đỉnh ở dịch chuyển hóa học 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm và 167,0 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.

Dạng tinh thể C của hợp chất (I) có các đỉnh hấp thụ ở các số sóng 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr). Ngoài ra, dạng tinh thể C của hợp chất (I) có dạng được thể hiện trong Fig. 10 trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).

Dạng tinh thể C của hợp chất (I) có đỉnh thu nhiệt ở 88°C và đỉnh tỏa nhiệt ở 225°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA). Dạng tinh thể C được coi như tạo thành solvat với dimethylformamit ở tỷ lệ 1:1.

Dạng tinh thể A của hợp chất (II) có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta =$

7,2°, 10,9°, 13,3°, 15,9°, 18,2°, 20,8°, 22,1°, 25,2°, 26,1° và 29,1° trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó. Ngoài ra, dạng tinh thể A của hợp chất (II) có dạng được thể hiện trong Fig. 4 trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó, và có đỉnh tỏa nhiệt ở 281°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA). Dạng tinh thể A là tinh thể khan.

Như được sử dụng trong sáng chế, “đỉnh đặc trưng” có nghĩa là đỉnh chính và các đỉnh độc nhất mà đều quan sát được trong phổ nhiễu xạ bột tia X, phổ ^{13}C NMR dạng rắn, và phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của từng dạng tinh thể. Các tinh thể được xác định bằng các góc nhiễu xạ của sáng chế cũng bao gồm các đỉnh ngoài các đỉnh quan sát được là các đỉnh đặc trưng như được mô tả ở trên.

Vị trí và cường độ tương đối của góc nhiễu xạ 2θ trong phổ nhiễu xạ bột tia X có thể thay đổi một chút tùy thuộc vào các điều kiện đo, và do đó, mặc dù 2θ có một chút khác biệt, tính đồng nhất của dạng tinh thể cần được công nhận bằng cách xem xét một cách thích hợp dạng của toàn bộ quang phổ. Các tinh thể trong phạm vi sai số đó cũng được bao gồm trong sáng chế. Sai số trong 2θ có thể là, ví dụ, trong phạm vi $\pm 0,5^\circ$ hoặc $\pm 0,2^\circ$. Nói cách khác, các tinh thể được xác định bằng các góc nhiễu xạ ở trên cũng bao gồm các tinh thể có các góc nhiễu xạ trong phạm vi sai số $\pm 0,5^\circ$ hoặc $\pm 0,2^\circ$.

Nói chung, sai số cũng có thể phát sinh trong dịch chuyển hóa học trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn. Những sai số này nằm trong phạm vi, ví dụ, $\pm 0,25$ ppm, và thông thường là $\pm 0,5$ ppm. Nói cách khác, các tinh thể được xác định bằng dịch chuyển hóa học nêu trên cũng bao gồm các tinh thể có dịch chuyển hóa học nằm trong phạm vi sai số $\pm 0,25$ ppm hoặc $\pm 0,5$ ppm.

Nói chung, sai số cũng có thể phát sinh tại các đỉnh hấp thụ trong phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr). Các sai số này nằm trong phạm vi, ví dụ, $\pm 2\text{ cm}^{-1}$, và thông thường là $\pm 5\text{ cm}^{-1}$. Nói cách khác, các tinh thể được xác định bằng các số sóng nêu trên cũng bao gồm các tinh thể có số sóng nằm trong phạm vi sai số $\pm 2\text{ cm}^{-1}$ hoặc $\pm 5\text{ cm}^{-1}$.

Trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA), “đỉnh tỏa

nhiệt” và “đỉnh thu nhiệt” được định nghĩa là nhiệt độ tại điểm khởi đầu của đỉnh và có nghĩa là nhiệt độ bắt đầu tỏa nhiệt và thu nhiệt xác định bằng phép ngoại suy. “Đỉnh tỏa nhiệt” và “đỉnh thu nhiệt” trong TG/DTA có thể thay đổi một chút tùy thuộc vào các điều kiện đo. Ví dụ, sai số được coi như nằm trong phạm vi $\pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc $\pm 2^{\circ}\text{C}$. Nói cách khác, các tinh thể được xác định bằng các đỉnh nêu trên cũng bao gồm các tinh thể có các đỉnh nằm trong phạm vi sai số $\pm 5^{\circ}\text{C}$ hoặc $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Hơn nữa, đối với phổ nhiễu xạ bột tia X, phổ ^{13}C NMR dạng rắn, phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) và TG/DTA, sự khác biệt giữa các giá trị đo được đối với các tinh thể là vật liệu chuẩn, ví dụ, mỗi tinh thể thu được bằng phương pháp được mô tả trong các ví dụ và các giá trị số được mô tả trong sáng chế có thể được chấp nhận là các sai số đo lường. Đó là, các tinh thể có cùng góc nhiễu xạ, dịch chuyển hóa học, đỉnh hấp thụ hồng ngoại hoặc đỉnh tỏa nhiệt và đỉnh thu nhiệt trong phạm vi các sai số được xác định bằng các phương pháp đó được bao gồm trong các tinh thể của sáng chế.

Dạng tinh thể A của hợp chất (I) được sản xuất bằng phương pháp, bao gồm các bước:

làm lơ lửng alkyl este của hợp chất (I) trong dung môi và thực hiện sự thủy phân bằng cách thêm dung dịch nước của bazơ vào đó; và

trung hòa sản phẩm phản ứng.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất dạng tinh thể A của hợp chất (I) có thể tiếp theo bao gồm bước cho thêm nước vào chất đã được trung hòa và bước sau đó là khuấy dung dịch phản ứng.

Dung môi được sử dụng để làm lơ lửng alkyl este của hợp chất (I) bao gồm, ví dụ, các hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; các ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxy etan, 1,2-dietoxy etan và metyl tert-butyl ete; các hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; các rượu như metanol, etanol, 2-propanol butanol, hexaflo-2-propanol và trifloetanol; N,N-dimetylformamit (DMF); N,N-dimetylaxetamit (DMA); N-metylpyrrolidon; dimetyl sulfoxit (DMSO); axetonitril; axeton; etyl axetat; và nước, và hỗn hợp dung môi của chúng. Dung môi được ưu tiên là ete hoặc rượu, nước hoặc hỗn hợp dung môi

của chúng.

Ví dụ về alkyl este của hợp chất (I) tốt nhất bao gồm alkyl este có 1 đến 6 nguyên tử cacbon và tốt hơn nữa là etyl este. Ở đây, alkyl este đề cập đến hydrocacbon este bão hòa béo mạch thẳng hoặc phân nhánh. Các ví dụ cụ thể về alkyl este có 1 đến 6 nguyên tử cacbon bao gồm metyl este, etyl este, an isopropyl este và t-butyl este.

Phản ứng thủy phân của alkyl este của hợp chất (I) thành hợp chất (I) thực hiện bằng cách làm lơ lửng alkyl este của hợp chất (I) trong dung môi đề cập ở trên (ví dụ, với lượng gấp 15 lần lượng alkyl este) và sau đó cho huyền phù vào phản ứng với bazơ với lượng tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với lượng alkyl este. Ví dụ về các bazơ được ưu tiên bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit và lithi hydroxit. Phản ứng thực hiện trong phạm vi giữa 0°C và 100°C và được thực hiện tốt nhất là trong phạm vi giữa 20°C và 30°C.

Sau phản ứng thủy phân, sản phẩm phản ứng được trung hòa bằng cách cho phản ứng bazơ được sử dụng với axit ở lượng bằng hoặc nhiều hơn một chút so với lượng bazơ được sử dụng. Ví dụ về axit thích hợp bao gồm axit clohydric. Phản ứng trung hòa thực hiện trong phạm vi giữa 0°C và 100°C và được thực hiện tốt nhất trong phạm vi giữa 0°C và 30°C.

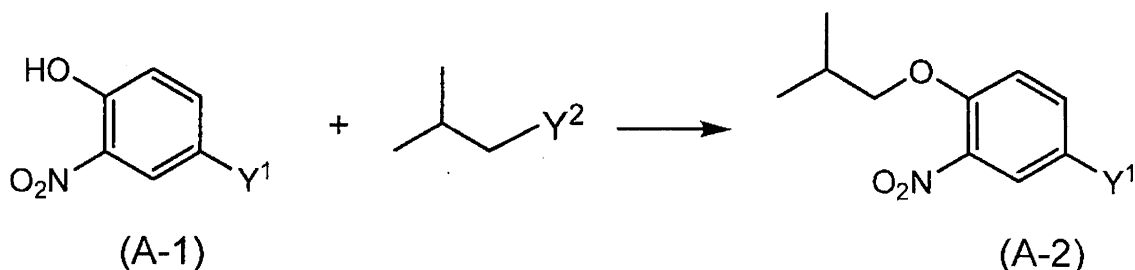
Sau đó, nước (ví dụ, với lượng gấp 5 lần lượng alkyl este) được cho thêm vào sản phẩm phản ứng đã được trung hòa và hỗn hợp được khuấy trong một giờ, và sau đó chất kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được các tinh thể. Mặc dù lượng dung môi, lượng nước được cho thêm, các điều kiện khuấy và thời gian cho đến khi phân tách bằng cách lọc không bị giới hạn một cách cụ thể, do các điều kiện này có thể có ảnh hưởng đối với sản lượng các tinh thể, độ tinh khiết hóa học, đường kính hạt và sự phân bố kích thước hạt, các điều kiện này tốt nhất được kết hợp và thiết lập theo mục đích đó. Việc lọc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, lọc tự nhiên, lọc áp suất, lọc chân không, hoặc tách ly tâm. Sấy khô có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, sấy khô tự nhiên, sấy khô chân không, sấy khô dùng nhiệt và sấy khô dùng nhiệt trong chân không có thể được sử dụng.

Alkyl este của hợp chất (I) có thể được tổng hợp bằng phương pháp bất kỳ, ví

dự, bằng các phương pháp sau đây.

Tổng hợp hợp chất (A-2)

Công thức hóa học 1

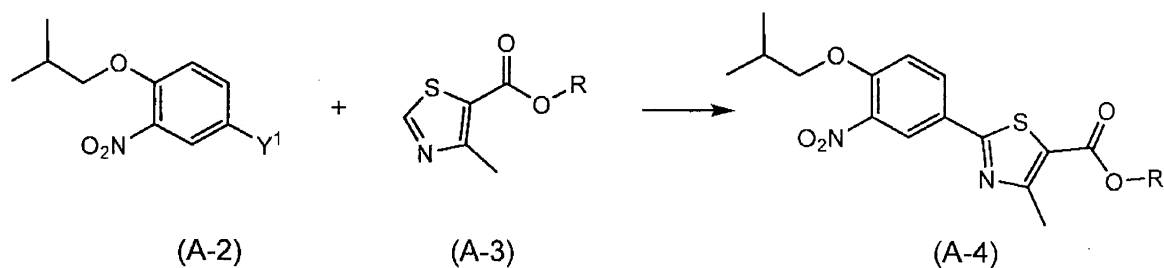


(trong đó Y¹ và Y² biểu thị nhóm rời chuyển)

Ví dụ về nhóm rời chuyển được biểu thị bằng Y¹ và Y² bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy, nhóm triflometansulfonyloxy và các chất tương tự. Phản ứng là phương pháp tổng hợp hợp chất (A-2) bằng phản ứng của chất phản ứng alkyl hóa có nhóm rời chuyển với nhóm phenolic hydroxyl trong hợp chất (A-1) với sự có mặt bazơ. Ví dụ về bazơ được sử dụng bao gồm muối vô cơ như natri hydrua, natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat; alkoxit kim loại như natri etoxit, natri metoxit và kali t-butoxit; và amin hữu cơ như trietylamin, pyridin, 4-aminopyridin, N-etyl-N,N-diisopropylamin (DIPEA) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen (DBU). Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-1) với bazơ với lượng tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với lượng hợp chất (A-1) trong dung môi trơ với phản ứng trong phạm vi giữa 0°C và 140°C, sau đó cho thêm chất phản ứng alkyl hóa với lượng tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với lượng hợp chất (A-1), và thường phản ứng trong 0,5 đến 16 giờ. Phản ứng tốt nhất được thực hiện dưới môi trường khí trơ như nitơ. Ở đây, dung môi bao gồm, mặc dù không bị giới hạn một cách cụ thể, ví dụ, ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxy etan và 1,2-diethoxy etan; N,N-dimethylformamit (DMF); N-methylpyrrolidon; dimethyl sulfoxit (DMSO); nước; và hỗn hợp dung môi của chúng.

Tổng hợp hợp chất (A-4)

Công thức hóa học 2



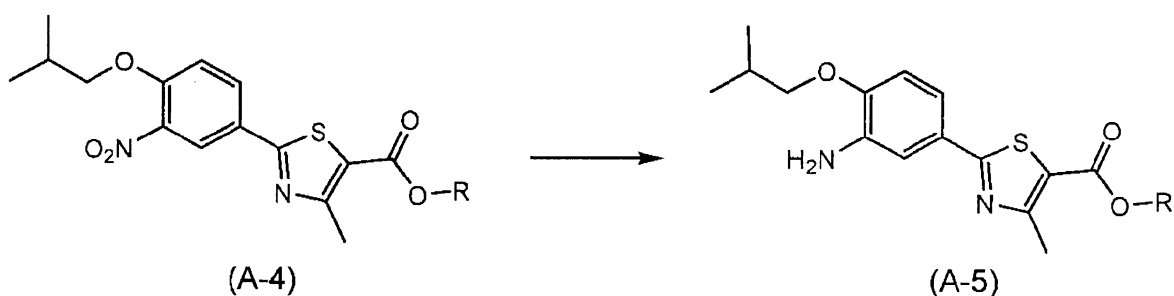
(trong đó R biểu thị nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon)

Phương pháp tổng hợp là phương pháp tổng hợp hợp chất (A-4) bằng cách nối hợp chất (A-2) và (A-3) với nhau. Ví dụ về nhóm rời chuyển được biểu thị bằng Y¹ bao gồm nguyên tử halogen, nhóm metansulfonyloxy, nhóm p-toluensulfonyloxy và nhóm triflometansulfonyloxy. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-2) và (A-3) với lượng một hợp chất tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với hợp chất còn lại trong dung môi trơ với phản ứng với sự có mặt bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, cho thêm phối tử, axit carboxylic và muối đồng hóa trị một hoặc hóa trị hai khi cần thiết, trong phạm vi giữa nhiệt độ phòng và nhiệt độ hồi lưu thường từ 0,5 giờ đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất được thực hiện dưới môi trường khí trơ như nitơ. Ở đây, dung môi bao gồm, mặc dù không bị giới hạn một cách cụ thể, ví dụ, hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxy etan và 1,2-dietoxy etan; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; rượu như metanol, etanol, 2-propanol và butanol; N,N-dimetylformamit (DMF); N-metylpyrrolidon; dimetyl sulfoxit (DMSO); nước; và hỗn hợp dung môi của chúng. Ví dụ về bazơ bao gồm lithi hydrua, natri hydrua, kali hydrua, natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, kali florua, xeri florua, trikali phosphat, natri axetat và kali axetat; muối kim loại của alkoxit có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (muối lithi, muối natri, muối kali và muối magie); muối kim loại của alkyl anion có 1 đến 6 nguyên tử cacbon (muối lithi, muối natri, muối kali và muối magie); muối tetra(alkyl có 1 đến 4 nguyên tử cacbon)ammoni (florua, clorua và bromua); diisopropyletylamin; tributylamin; N-metylmorpholin; diazabixycloundecen; diazabixylcooctan; và imidazol. Ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm đồng, paladi, coban, sắt, rodi, ruteni và iridi. Ví

dụ về phối tử bao gồm tri(t-butyl)phosphin, tri(xyclohexyl)phosphin, t-butylđixyclohexylphosphin, di(t-butyl)xyclohexylphosphin và di(t-butyl)metylphosphin. Ví dụ về muối đồng hóa trị một và hóa trị hai bao gồm đồng clorua (I), đồng bromua (I), đồng iodua (I), đồng axetat (I), đồng florua (II), đồng clorua (II), đồng bromua (II), đồng iodua (II), đồng axetat (II), hydrat của chúng và hỗn hợp của chúng. Ví dụ về axit carboxylic bao gồm axit focmic, axit axetic, axit propionic, axit n-butyric, axit isobutyric, axit pentanoic, axit isopentanoic, axit pivalic và axit trifloaxetic.

Tổng hợp hợp chất (A-5)

Công thức hóa học 3

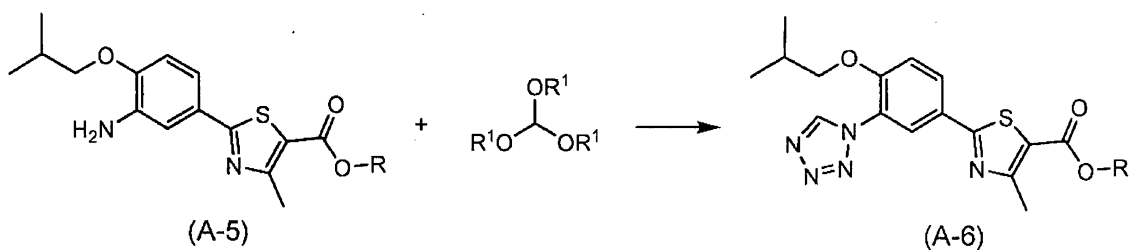


(trong đó R biểu thị nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon)

Phương pháp tổng hợp là phương pháp để tổng hợp hợp chất (A-5) bằng cách khử nhóm nitro của hợp chất (A-4). Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-4) dưới môi trường khí hydro trong dung môi trơ với phản ứng với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp trong phạm vi giữa nhiệt độ phòng và nhiệt độ hồi lưu thường từ 0,5 giờ đến 2 ngày. Ở đây, dung môi bao gồm, mặc dù không bị giới hạn một cách cụ thể, ví dụ, hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxi etan và 1,2-dietoxi etan; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; rượu như metanol, etanol, 2-propanol và butanol; N,N-dimetylformamit (DMF); N-metylpyrrolidon; dimetyl sulfoxit (DMSO); etyl axetat; và dung môi hỗn hợp của nó. Các ví dụ được ưu tiên của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm paladi-cacbon, paladi hydroxit, bột đen paladi, platin-cacbon, nickel Raney và các chất tương tự.

Tổng hợp hợp chất (A-6)

Công thức hóa học 4



(trong đó R và R¹ độc lập biểu thị nhóm alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon)

Phương pháp tổng hợp là phương pháp để tổng hợp vòng tetrazol bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-5) với orthoformat và hợp chất azit. Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-5), orthoformat và hợp chất azit với một hợp chất có lượng tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với hợp chất còn lại trong dung môi với phản ứng có mặt axit trong phạm vi giữa nhiệt độ phòng và nhiệt độ hồi lưu thông thường trong từ 0,5 giờ đến 2 ngày. Phản ứng tốt nhất được thực hiện dưới môi trường khí trơ như nitơ. Ví dụ về orthoformat bao gồm trimetyl orthoformat và trietyl orthoformat. Ngoài ra, ví dụ về hợp chất azit bao gồm natri azit và trimetyl silylazit. Ví dụ về axit được sử dụng bao gồm axit hữu cơ như axit formic và axit axetic, axit vô cơ như axit clohydric và axit sulfuric, và axit Lewis như indium triflat, yttrium triflat, kẽm triflat và trichloroindium. Dung môi được sử dụng cho các phản ứng này bao gồm, mặc dù không bị giới hạn một cách cụ thể, ví dụ, benzen, toluen, diclometan, dicloetan, cloroform, cacbon tetrachlorua, dietyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxy etan, 1,2-diethoxy etan, N,N-dimethylformamit (DMF), N-methylpyrrolidon, dimethyl sulfoxit (DMSO) và hỗn hợp dung môi của chúng, và axit như axit axetic cũng có thể được sử dụng làm dung môi.

Các hợp chất trung gian của phản ứng có thể được tinh chế bằng phương pháp thông thường như tái kết tinh, tái kết tủa và nhiều phương pháp sắc ký, nếu cần thiết, trong suốt quá trình tổng hợp.

Tinh thể B của hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm bước làm lơ lửng tinh thể A của hợp chất (I) trong dung môi.

Ngoài ra, phương pháp sản xuất tinh thể B của hợp chất (I) có thể tiếp theo bao

gồm bước đun nóng dung dịch phản ứng sau đó.

Trong việc sản xuất tinh thể B của hợp chất (I), ví dụ về dung môi để làm lơ lửng tinh thể A bao gồm: hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylene; ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, 1,2-dietoxyetan và methyl tert-butyl ete; keton như axeton và 2-butanon, este như etyl axetat và isobutyl axetat; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloform; rượu như metanol, etanol, 2-propanol, butanol, hexaflo-2-propanol và trifloetanol; N,N-dimetylformamit (DMF); N,N-dimetylactamit (DMA); N-metylpyrrolidon; dimetylsulfoxit (DMSO); axetonitril; axeton; etyl axetat; methyl etyl keton; nước; hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Các ví dụ được ưu tiên của dung môi bao gồm ete, keton, este, rượu, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng.

Sự chuyển hóa tinh thể A của hợp chất (I) thành tinh thể B của hợp chất (I) thực hiện bằng cách làm lơ lửng tinh thể A của hợp chất (I) trong dung môi nói trên (ví dụ, 5 đến 60 lần lượng tinh thể A của hợp chất (I)) và sau đó đun nóng hồi lưu dung dịch phản ứng trong 6 giờ.

Sau đó, sau khi khuấy dung dịch phản ứng ở 25°C, chất kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được tinh thể. Mặc dù lượng dung môi, thời gian đun nóng, điều kiện khuấy và thời gian đến khi tách bằng cách lọc không bị giới hạn một cách cụ thể, vì các điều kiện này có thể ảnh hưởng lên sản lượng tinh thể, độ tinh khiết hóa học, đường kính hạt và sự phân bố kích thước hạt, những điều kiện này tốt nhất được kết hợp và thiết lập theo mục đích đó. Việc lọc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, lọc tự nhiên, lọc áp suất, lọc chân không, hoặc tách ly tâm. Sấy khô có thể được thực hiện sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, sấy khô tự nhiên, sấy khô chân không, sấy khô dùng nhiệt và sấy khô dùng nhiệt trong chân không có thể được sử dụng.

Tinh thể C của hợp chất (I) thu được bằng sự kết tinh hợp chất (I) sử dụng dung môi N,N-dimetylformamit.

Dung dịch phản ứng được chuẩn bị bằng cách thêm N,N-dimetylformamit (ví dụ, bằng 10 lần lượng hợp chất (I)) vào hợp chất (I) và hòa tan hỗn hợp bằng cách đun nóng và khuấy ở 80°C. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến phạm vi giữa 20°C và

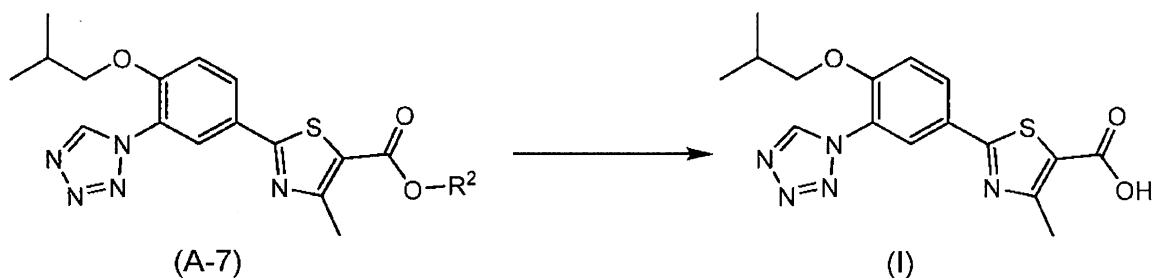
30°C và được khuấy trong 2 giờ. Chất kết tủa được lọc và sản phẩm lọc được rửa bằng etanol (ví dụ, với lượng gấp 10 lần lượng hợp chất (I)). Nước cái được để ở phạm vi giữa 20°C và 30°C trong 7 ngày và chất kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được tinh thể. Mặc dù dung môi, điều kiện khuấy và thời gian đến khi tách bằng cách lọc không bị giới hạn một cách cụ thể, do các điều kiện này có thể ảnh hưởng đến sản lượng hạt, độ tinh khiết hóa học, đường kính hạt và sự phân bố kích thước hạt, những điều kiện này tốt nhất được kết hợp và được thiết lập theo mục đích đó. Việc lọc có thể được thực hiện sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, lọc tự nhiên, lọc áp suất, lọc chân không, hoặc tách ly tâm. Sấy khô có thể được thực hiện sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, sấy khô tự nhiên, sấy khô chân không, sấy khô dùng nhiệt và sấy khô dùng nhiệt trong chân không.

Tinh thể C của hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm bước làm lơ lửng tinh thể B của hợp chất (I) trong dung môi.

Dung dịch trộn lẫn của (ví dụ, bằng 10 lần lượng hợp chất (I)) N,N-dimetylformamit và etyl axetat với tỷ lệ 1:1 được cho thêm vào tinh thể B của hợp chất (I), sau đó là khuấy ở nhiệt độ phòng trong 14 ngày. Dung dịch thu được được lọc và sản phẩm lọc được sấy khô ở nhiệt độ phòng để thu được tinh thể. Mặc dù dung môi, điều kiện khuấy và thời gian đến khi tách bằng cách lọc không bị giới hạn một cách cụ thể, do các điều kiện này có thể ảnh hưởng đến sản lượng hạt, độ tinh khiết hóa học, đường kính hạt và sự phân bố kích thước hạt, những điều kiện này tốt nhất được kết hợp và được thiết lập theo mục đích đó. Việc lọc có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp thông thường như, ví dụ, lọc tự nhiên, lọc áp suất, lọc chân không, hoặc tách ly tâm. Sấy khô có thể được thực hiện sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, sấy khô tự nhiên, sấy khô chân không, sấy khô dùng nhiệt và sấy khô dùng nhiệt trong chân không.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp sau đây.

Công thức hóa học 5

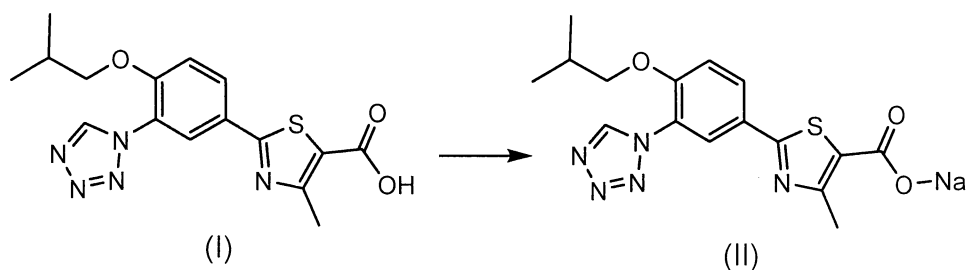


(trong đó R^2 biểu thị nhóm bảo vệ của nhóm carboxyl)

Phương pháp tổng hợp là phương pháp để tổng hợp hợp chất (I) bằng cách khử nhóm bảo vệ R^2 của hợp chất (A-7) sử dụng axit, bazơ hoặc các chất tương tự. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ của nhóm carboxyl” là, ví dụ, nhóm bảo vệ chung của nhóm carboxyl mà đã được mô tả trong Nhóm bảo vệ trong Tổng hợp hữu cơ, tái bản lần thứ 3, H John Wiley & Sons, Inc. và ví dụ về nhóm bảo vệ bao gồm nhóm methyl, nhóm ethyl, nhóm isopropyl, nhóm heptyl, nhóm t-butyl, nhóm metoxymethyl, nhóm methylthiomethyl, nhóm metoxyetoxymethyl, nhóm metoxyethyl, nhóm benzyl và các nhóm tương tự. Hợp chất (A-7) có thể được tổng hợp bằng phương pháp trong đó R được thay thế bằng R^2 trong phương pháp tổng hợp hợp chất (A-6). Phản ứng được thực hiện bằng cách cho phản ứng hợp chất (A-7) với lượng axit hoặc bazơ tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với lượng hợp chất này trong dung môi trơ với phản ứng trong phạm vi giữa nhiệt độ phòng và nhiệt độ hồi lưu thông thường trong 0,5 giờ đến 5 ngày. Ở đây, dung môi bao gồm, mặc dù không bị giới hạn một cách cụ thể, ví dụ hydrocarbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxy etan và 1,2-diethoxy etan; hydrocarbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; rượu như metanol, etanol, 2-propanol và butanol; N,N-dimethylformamit (DMF); N-methylpyrrolidon; dimethyl sulfoxit (DMSO); nước; hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ như hydro clorua, hydro bromua, axit sulfuric, axit nitric và axit phosphoric hoặc dung dịch thu được bằng cách pha loãng các axit này với nước hoặc dung môi hữu cơ. Ví dụ về các bazơ bao gồm các bazơ vô cơ như natri hydroxit, kali hydroxit, lithi hydroxit, natri cacbonat và kali cacbonat; alkoxit kim loại như natri etoxit và natri metoxit; hoặc dung dịch thu được bằng cách pha loãng những

bazơ này với nước hoặc dung môi hữu cơ. Khi bazơ được sử dụng để khử nhóm bảo vệ, hợp chất (I) thu được bằng cách thêm axit vào dung dịch phản ứng và trung hòa nó. Các axit được minh họa ở trên có thể được sử dụng để trung hòa. Hợp chất (I) thu được có thể được tinh chế bằng phương pháp thông thường như tái kết tinh, tái kết tủa và nhiều phương pháp sắc ký khác, nếu cần thiết.

Tinh thể A của hợp chất (II) có thể được sản xuất, ví dụ, bằng phương pháp sau đây.



Hợp chất (II) có thể được sản xuất bằng phương pháp bao gồm bước làm lơ lửng hợp chất (I) trong dung môi và cho thêm natri hydroxit. Ngoài ra, phương pháp này có thể tiếp theo bao gồm bước khuấy dung dịch phản ứng. Dung môi để làm lơ lửng hợp chất (I) bao gồm, ví dụ, hydrocacbon thơm như benzen, toluen và xylen; ete như diethyl ete, tetrahydrofuran (THF), 1,4-dioxan, 1,2-dimethoxy etan và 1,2-diethoxy etan; hydrocacbon halogen hóa như diclometan, 1,2-dicloetan và cloroform; rượu như metanol, etanol, 2-propanol và butanol; N,N-dimetylformamit (DMF); N-metylpyrrolidon; dimetyl sulfoxit (DMSO); nước; hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Dung môi được ưu tiên là cả ete và rượu, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Phản ứng tạo muối từ hợp chất (I) thành hợp chất (II) thực hiện bằng cách làm lơ lửng hợp chất (I) trong dung môi nói trên (ví dụ, bằng 10 lần lượng axit carboxylic) và sau đó cho phản ứng hợp chất (I) với lượng natri hydroxit tương đương hoặc nhiều hơn một chút so với lượng hợp chất (I). Phản ứng xảy ra trong phạm vi giữa 0°C và 100°C, nhưng tốt nhất được thực hiện trong phạm vi giữa 0°C và 30°C.

Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong một giờ, và sau đó chất kết tủa được lọc và được sấy khô để thu được tinh thể. Mặc dù lượng dung môi, lượng nước cho thêm, các điều kiện khuấy và thời gian đến khi tách bằng các lọc không bị giới hạn một cách cụ thể, vì những điều kiện này có thể ảnh hưởng lên sản lượng hạt, độ tinh khiết hóa học, đường kính hạt và sự phân bố kích thước hạt, các điều kiện này tốt nhất được kết hợp

và thiết lập theo mục đích đó. Việc lọc có thể được thực hiện sử dụng phương pháp thông thường, ví dụ, lọc tự nhiên, lọc áp suất, lọc chân không, hoặc tách ly tâm. Sấy khô có thể được thực hiện sử dụng các phương pháp thông thường, ví dụ, sấy khô tự nhiên, sấy khô chân không, sấy khô dùng nhiệt và sấy khô dùng nhiệt trong chân không.

Hợp chất trung gian của phản ứng có thể được tinh chế bằng phương pháp thông thường như tái kết tinh, tái kết tủa và nhiều phương pháp sắc ký, nếu cần thiết, trong quá trình tổng hợp.

Mặc dù các tinh thể của sáng chế có thể được xác định bằng phổ nhiễu xạ bột tia X đặc trưng, phổ ^{13}C NMR dạng rắn, phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) hoặc phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/TDA), khi các dạng tinh thể khác xuất hiện, tỷ lệ kết hợp của chúng không được đề cập đến. Chỉ khi một dạng tinh thể riêng được thu được, ít nhất sự kết hợp các dạng tinh thể khác nhau có thể được chấp nhận đến một mức độ mà sự kết hợp này không thể bị ảnh hưởng bởi các phương pháp đo trên. Ngoài ra, khi một dạng tinh thể riêng được sử dụng làm thành phần hoạt chất được phẩm cho dược chất, điều đó không có nghĩa là tạp chất của các dạng tinh thể khác là không thể chấp nhận được.

Mỗi tinh thể của sáng chế có thể được sử dụng làm thành phần hoạt chất được phẩm. Ngoài ra, không chỉ một dạng tinh thể mà hỗn hợp của hai hoặc nhiều dạng tinh thể đều có thể được sử dụng.

Trong sáng chế, tinh thể của hợp chất (I) và hợp chất (II) là có lợi hơn so với các hợp chất này mà không kết tinh về mặt khả năng tái xử lý trong quá trình sản xuất, khả năng tái sản xuất, tính ổn định và tính ổn định trong bảo quản.

Dược phẩm có thể thu được bằng cách sử dụng tinh thể của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của chúng trong sáng chế, và chất mang dược dụng.

Chế phẩm chứa tinh thể của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của chúng trong sáng chế được chuẩn bị sử dụng chất phụ gia thường được dùng để công thức hóa. Ví dụ về các chất phụ gia cho việc chuẩn bị chất rắn bao gồm tá dược như lactoza, sacaroza, glucoza, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây trắng, xenluloza dạng tinh thể, axit silixic khan nhẹ, silicat nhôm tổng hợp, magie nhôm metasilicat và canxi

hydro photphat; chất kết dính như xenluloza dạng tinh thể, cacboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, cacboxymetyl xenluloza natri và polyvinyl pyrrolidon; chất làm phân rã như tinh bột, cacboxymetyl xenluloza natri, cacboxymetyl xenluloza canxi, croscarmelloza natri và tinh bột natri cacboxymetyl; chất bôi trơn như đá talc và axit stearic; chất phủ như hydroxymetylpropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phthalat và etylxenluloza; và chất tạo màu, chất phụ gia để điều chế chất bán rắn bao gồm chất nền như vazolin trắng, và chất phụ gia để điều chế chất lỏng bao gồm dung môi như etanol; chất hòa tan như etanol; chất bảo quản như para-hydroxybenzoat; chất bổ như glucoza; chất đệm như axit citric; chất chống oxy hóa như axit L-ascorbic; chất tạo cang như EDTA; và chất tạo huyền phù như và chất nhũ tương hóa như polysorbat 80.

Tinh thể của hợp chất (I), hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của chúng trong sáng chế có thể được sử dụng với dạng bào chế bất kỳ như chế phẩm dạng rắn, chế phẩm dạng bán rắn và chế phẩm dạng lỏng, và được sử dụng dưới dạng chế phẩm cho bất kỳ hình thức sử dụng nào như chế phẩm dùng đường miệng và chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (như chế phẩm tiêm, chế phẩm hấp thụ qua da, chế phẩm dùng cho mắt, chế phẩm nhét vào hậu môn, chế phẩm dùng qua đường xông và chế phẩm hít).

Dược phẩm chứa tinh thể của hợp chất (I) hoặc hợp chất (II) hoặc tinh thể của sáng chế làm hoạt chất có thể được sử dụng như chất ức chế xantin oxidaza, hoặc chất điều trị hoặc chất phòng ngừa bệnh liên quan đến xantin oxidaza như gút, tăng axit uric trong máu, hội chứng phân giải khối u, sỏi tiết niệu, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, tiểu đường, bệnh tim mạch như xơ cứng động mạch và suy tim, bệnh thận như bệnh thận do tiểu đường, các bệnh về đường hô hấp như bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, viêm ruột, bệnh tự miễn. Ở đây, thuật ngữ “phòng ngừa” có nghĩa là ngăn ngừa sự ảnh hưởng hoặc sự khởi phát bệnh ở cá nhân không mắc bệnh hoặc chưa tiến triển bệnh và thuật ngữ “điều trị” có nghĩa là trị liệu, ngăn chặn hoặc khắc phục bệnh hoặc triệu chứng ở cá nhân đã bị mắc bệnh hoặc bệnh đã tiến triển bệnh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp đo

Phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của sáng chế được đo theo các điều kiện sau.

Thiết bị: máy phát hiện D8 với GADDS CS sản xuất bởi Bruker AXS

Nguồn bức xạ: Cu K α , chiều dài bước sóng: 1,541838 (10^{-10} m), 40 kV-40 mA, máy đơn sắc than chì phẳng tới, đường kính ống chuẩn trực 300 μ m, máy dò PSPC hai chiều, quét từ 3 đến 40°

Phương pháp đo

Phổ ^{13}C NMR dạng rắn của tinh thể của sáng chế được đo theo các điều kiện sau.

Thiết bị DSX300WB sản xuất bởi Bruker

Hạt nhân đo: ^{13}C

Tốc độ lặp xung: 5 giây

Chế độ xung: phép đo CP/MAS

Phương pháp đo

Phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của tinh thể của sáng chế được đo theo các điều kiện sau đây theo phương pháp tẩm kali bromua của phương pháp hấp thụ hồng ngoại được mô tả trong các phương pháp thử nghiệm thông thường, Dược thư Nhật Bản.

Thiết bị AVATAR 320 sản xuất bởi ThermoFischer Scientific

Phạm vi đo: 4000 đến 400 cm^{-1}

Phép giải: 4 cm^{-1}

Số tích phân: 64

Phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) của tinh thể của sáng chế được thực hiện theo các điều kiện sau.

Thiết bị: TG8120 sản xuất bởi Rigaku

Tốc độ tăng nhiệt độ: 10°C/phút, môi trường khí: nitơ, nồi mẫu: nhôm, mẫu: alumin, lấy mẫu: 1,0 giây., Phạm vi nhiệt độ đo: 25 đến 300°C

Đối với hợp chất mà phổ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6 hoặc CDCl_3) được đo, dịch chuyển hóa học (δ : ppm) và hằng số nối (J:Hz) được thể hiện.

Thiết bị: JMTC-400/54/SS sản xuất bởi JEOL

Các từ viết tắt biểu thị như sau: c

s=mức đơn, d=mức đôi, t=mức ba, q=mức bốn, brs=mũi đơn rộng, m=mức bội

Ví dụ tham khảo 1

Tổng hợp etyl 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat

(1) Hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách làm lơ lửng 20,0 g 4-bromo-2-nitrophenol và 19,0 g kali cacbonat trong 200 mL N,N-dimetylformamit được cho thêm 20,1 g isobutyl bromua và hỗn hợp thu được được đun nóng ở 110°C trong 22 giờ dưới môi trường khí nitơ. Sau đó, sau khi cho thêm nước vào dung dịch hỗn hợp phản ứng, việc chiết được thực hiện sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối, theo sau là sấy khô và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 24,8 g 4-bromo-1-(2-metylpropoxy)-2-nitrobenzen.

(2) Hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách thêm 2,10 g kali bicacbonat, 43,5 mg paladi clorua (II) và 205 mg đồng bromua (I) vào 2,74 g 4-bromo-1-(2-metylpropoxy)-2-nitrobenzen được làm lơ lửng trong 35 mL toluen. Sau đó, dung dịch hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách thêm 2,05 g etyl 4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylat, 92 µL axit isobutyric và 230 µL di-t-butylxyclohexylphosphin vào huyền phù được đun nóng ở 120°C trong 14 giờ dưới môi trường khí nitơ. Dung dịch hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit để loại bỏ chất không hòa tan, nước được cho thêm vào sản phẩm lọc, và việc chiết được thực hiện sử dụng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước muối và sau đó được sấy khô và cô đặc dưới áp suất giảm, theo sau là tinh chế bằng phương pháp thông thường để thu được 3,16 g etyl 4-metyl-2-[3-nitro-4-(2-metylpropoxy)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat.

¹H-NMR(400MHz,CDCI₃) δ:1,07(6H, d, J = 6,8Hz), 1,39(3H, t, J = 6,8Hz), 2,14-2,22(1H, m), 2,77(3H, s), 3,92(2H, d, J = 6,0Hz), 4,36(2H, q, J = 6,8Hz), 7,12(1H, d, J = 8,8Hz), 8,09(1H, dd, J = 2,0, 8,8Hz), 8,43(1H, d, J = 2,0Hz).

(3) Dung dịch hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách làm lơ lửng 3,16 g etyl 4-metyl-2-[3-nitro-4-(2-metylpropoxy)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat trong 30 mL

etanol, và cho thêm 200 mg paladi/cacbon (10% tính theo khối lượng) vào huyền phù, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 14 giờ dưới môi trường khí nitơ. Dung dịch hỗn hợp phản ứng được lọc và chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được 2,12 g etyl 2-[3-amino-4-(2-metylpropoxy)phenyl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylat.

(4) Dung dịch hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách làm lơ lửng 2,12 g etyl 2-[3-amino-4-(2-metylpropoxy)phenyl]-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylat trong 20 mL axit axetic và cho thêm 780 mg natri azit và 1,78 g trietyl orthofocmat được đun nóng ở 70°C trong 2 giờ dưới môi trường khí nitơ. Sau khi làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ phòng, 20 mL nước được cho thêm, theo sau là tinh chế bằng phương pháp thông thường để thu được 2,25 g etyl 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat.

¹H-NMR(400MHz,CDCl₃) δ:1,02(6H, d, J = 6,8Hz), 1,40(3H, t, J = 6,8Hz), 2,10-2,17(1H, m), 2,78(3H, s), 3,95(2H, d, J = 6,8Hz), 4,36(2H, q, J = 6,8Hz), 7,18(1H, d, J = 8,8Hz), 8,07(1H, dd, J = 2,4, 8,8Hz), 8,46(1H, d, J = 2,8Hz), 9,21(1H, s).

Ví dụ 1

Sản xuất dạng tinh thể A của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic: hợp chất (I)

Dung dịch hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 883 g etyl 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat trong 13,2 L dung dịch hỗn hợp của tetrahydrofuran/metanol=1/1 và bằng cách thêm 2,28 L dung dịch ngâm nước natri hydroxit 2 M vào hỗn hợp được khuấy trong phạm vi giữa 20°C và 30°C trong 3 giờ. Trong khi khuấy trong phạm vi giữa 20°C và 30°C, 2,28 L axit clohydric 2 M được thêm từ từ vào dung dịch hỗn hợp phản ứng và tiếp theo 4,4 L nước được cho thêm từ từ. Dung dịch hỗn hợp phản ứng được khuấy trong phạm vi giữa 20°C và 30°C trong một giờ và tinh thể thu được bằng cách lọc. Tinh thể thu được được rửa bằng 4,4 L dung dịch hỗn hợp của metanol/nước=1/1 và 4,4 L nước. Tinh thể được sấy khô chân không ở 50°C để thu được 811 g tinh thể của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic. XRD của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 1. Các đỉnh

được quan sát ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 8,6^\circ, 10,2^\circ, 13,3^\circ, 14,4^\circ, 18,5^\circ, 19,9^\circ, 21,8^\circ, 25,1^\circ, 25,6^\circ, 26,6^\circ, 27,1^\circ$ và $29,5^\circ$. Phổ ^{13}C NMR dạng rắn của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 5. Các đỉnh được quan sát ở dịch chuyển hóa học 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120,0 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm và 165,5 ppm. Phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của các tinh thể thu được này được thể hiện trong Fig. 8. Các đỉnh được quan sát ở số sóng $745\text{ cm}^{-1}, 822\text{ cm}^{-1}, 889\text{ cm}^{-1}, 975\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$ và 1705 cm^{-1} . Ngoài ra, đỉnh tỏa nhiệt trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) quan sát được ở 222°C .

^1H -NMR(400MHz,DMSO- d_6) δ :0,85(6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,93-2,00(1H, m), 2,66(3H, s), 3,96(2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 7,48(1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,18(1H, dd, $J = 2,4, 8,8\text{Hz}$), 8,27(1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 9,79(1H, s), 13,41(1H, s).

Ví dụ 2

Sản xuất dạng tinh thể B của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic: hợp chất (I)

Huyền phù được chuẩn bị bằng cách làm lơ lửng 3,0 g tinh thể A của hợp chất (I) trong 21,0 mL etyl axetat được đun nóng hồi lưu trong 6 giờ. Huyền phù được làm lạnh xuống 25°C và được khuấy ở 25°C trong 30 phút. Tinh thể thu được được lọc và được rửa bằng 15 mL etyl axetat. Tinh thể thu được được sấy khô chân không ở 45°C để thu được 2,9 g tinh thể của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic. XRD của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 2. Các đỉnh được quan sát ở góc nhiễu xạ $2\theta = 10,1^\circ, 12,6^\circ, 13,1^\circ, 14,0^\circ, 18,6^\circ, 24,2^\circ, 25,2^\circ, 25,7^\circ, 27,2^\circ$ và $30,5^\circ$. Phổ ^{13}C NMR dạng rắn của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 6. Các đỉnh quan sát được ở dịch chuyển hóa học = 115,4 ppm, 118,0 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm và 166,6 ppm. Phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 9. Các đỉnh quan sát được ở số sóng = $744\text{ cm}^{-1}, 810\text{ cm}^{-1}, 972\text{ cm}^{-1}, 997\text{ cm}^{-1}, 1005\text{ cm}^{-1}, 1611\text{ cm}^{-1}$ và 1710 cm^{-1} . Ngoài ra, đỉnh tỏa nhiệt trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) quan sát được ở 225°C .

Ví dụ tham khảo 2

Sản xuất axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic: hợp chất (I)

Dung dịch hỗn hợp phản ứng được chuẩn bị bằng cách hòa tan 4,00 g etyl 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat trong 60 mL dung môi hỗn hợp của tetrahydrofuran/metanol=1/1 và bằng cách thêm 10,3 mL dung dịch ngâm nước natri hydroxit 2 M vào hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Sau khi thêm 10,3 mL axit clohydric 2 M vào dung dịch hỗn hợp phản ứng trong khi khuấy, 60 mL nước được cho thêm và hỗn hợp thu được được tinh chế sử dụng phương pháp thông thường để thu được 3,50 g axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO d_6) δ : 0,85(6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,93-2,00(1H, m), 2,66(3H, s), 3,96(2H, d, $J = 6,0\text{Hz}$), 7,48(1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,18(1H, dd, $J = 2,4, 8,8\text{Hz}$), 8,27(1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 9,79(1H, s), 13,41(1H, s).

Ví dụ 3

Sản xuất dạng tinh thể C của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic: hợp chất (I)

Hỗn hợp được chuẩn bị bằng cách thêm 90 mL N,N-dimetylformamit vào 8,5 g axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic được hòa tan bằng cách đun nóng và khuấy ở 80°C . Sau khi làm lạnh dung dịch xuống nhiệt độ phòng, dung dịch được khuấy trong vòng 2 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó được lọc. Sản phẩm lọc được rửa bằng 90 mL etanol. Nước cái được để ở nhiệt độ phòng trong 7 ngày và tinh thể thu được được rửa bằng 30 mL etanol. Tinh thể được sấy khô chân không ở 40°C để thu được 1,0 g tinh thể của hợp chất (I). XRD của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 3. Các đỉnh quan sát được ở góc nhiễu xạ $2\theta = 7,2^\circ, 12,5^\circ, 13,0^\circ, 14,7^\circ, 19,2^\circ, 20,0^\circ, 21,4^\circ, 21,7^\circ, 24,7^\circ$ và $26,0^\circ$. Phổ ^{13}C NMR dạng rắn của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 7. Các đỉnh quan sát được ở dịch chuyển hóa học = 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130,0 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm và 167,0 ppm. Phổ hấp thụ hồng ngoại (phương pháp KBr) của tinh thể thu được

được thể hiện trong Fig. 10. Các đỉnh quan sát được ở số sóng = 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} . Ngoài ra, đỉnh thu nhiệt quan sát được ở 88°C và đỉnh tỏa nhiệt ở 225°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA).

Ví dụ 4

Sản xuất dạng tinh thể A của natri 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat: hợp chất (II)

Dung dịch được chuẩn bị bằng cách hòa tan 400 mg natri hydroxit trong 36 mL etanol được cho thêm 3,59 g hợp chất (I) và hỗn hợp thu được được khuấy trong phạm vi nhiệt độ giữa 20°C và 30°C trong một giờ. Sau đó, tinh thể được lọc. Tinh thể thu được được rửa bằng 10 mL etanol. Tinh thể được sấy khô chân không ở 50°C để mang lại 3,53 g hợp chất (II). XRD của tinh thể thu được được thể hiện trong Fig. 4. Các đỉnh quan sát được ở các góc nhiễu xạ $2\theta = 7,2^{\circ}$, $10,9^{\circ}$, $13,3^{\circ}$, $15,9^{\circ}$, $18,2^{\circ}$, $20,8^{\circ}$, $22,1^{\circ}$, $25,2^{\circ}$, $26,1^{\circ}$ và $29,1^{\circ}$. Ngoài ra, đỉnh tỏa nhiệt trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai (TG/DTA) quan sát được ở 281°C .

$^1\text{H-NMR}$ (400Mz, DMSO- d_6) δ : 0,85(6H, d, $J = 6,8\text{Hz}$), 1,92-1,99(1H, m), 2,59(3H, s), 3,92(2H, d, $J = 6,4\text{Hz}$), 7,41(1H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 8,02(1H, dd, $J = 1,6, 8,8\text{Hz}$), 8,12(1H, d, $J = 2,0\text{Hz}$), 9,78(1H, s).

Ví dụ 5

Hiệu quả giảm axit uric trong máu (ở chuột thường)

Hiệu quả giảm axit uric trong máu được xác nhận đối với hợp chất (II). Hợp chất thử nghiệm được làm lơ lửng trong dung dịch metylxenluloza 0,5% được dùng cho chuột đực Sprague-Dawley 8-9 tuần tuổi (Japan Charles River Co.) bằng cách đưa vào dạ dày bằng ống qua miệng sử dụng kim cho ăn. Sau khi mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi sau khi cho dùng hợp chất 2 giờ, huyết tương được tách ra. Nồng độ axit uric trong mẫu máu được đo bằng phương pháp uricaza sử dụng quang phổ kế hấp thụ cũng như bộ xác định axit uric (L type Wako UA F: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Tỷ lệ hiệu quả giảm axit uric được xác định bằng biểu thức sau:

Tỷ lệ hiệu quả giảm axit uric (%) = $(\text{Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát} - \text{Nồng độ})$

axit uric ở động vật được cho dùng hợp chất thử nghiệm) x 100/ Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát.

Tinh thể A của hợp chất (II) cho thấy hiệu quả giảm axit uric là 50% hoặc nhiều hơn ở liều lượng 10 mg/kg và 1 mg/kg

Từ các kết quả trên cho thấy hợp chất (II) có hiệu quả giảm axit uric rõ rệt.

Ví dụ 6

Hiệu quả giảm axit uric kéo dài (ở chuột thường)

Dạng tinh thể A của hợp chất (II) được dùng cho chuột đực Sprague-Dawley theo cách tương tự như ở Ví dụ 5.

Sau khi mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch đuôi sau khi cho dùng hợp chất 24 giờ, huyết tương được tách ra. Nồng độ axit uric trong máu được đo bằng phương pháp uricaza sử dụng quang phổ kế hấp thụ và bộ xác định axit uric (Wako UA F loại L: Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). Tỷ lệ hiệu quả giảm axit uric được xác định bằng biểu thức sau:

Tỷ lệ hiệu quả giảm axit uric (%) = (Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát - Nồng độ axit uric ở động vật được cho dùng hợp chất thử nghiệm) x 100/ Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát.

Dạng tinh thể A của hợp chất (II) cho thấy hiệu quả giảm axit uric là 50% hoặc nhiều hơn trong 24 giờ sau khi dùng hợp chất với liều lượng 10 mg/kg và 40% hoặc nhiều hơn trong 24 giờ sau khi dùng hợp chất với liều lượng 3 mg/kg.

Từ những kết quả trên cho thấy rằng dạng tinh thể A của hợp chất (II) có hiệu quả giảm axit uric kéo dài trong một khoảng thời gian dài.

Ví dụ 7

Độ hòa tan trong dung dịch JP2

Độ hòa tan của hợp chất (II) trong dung dịch JP2 (pH 6,8) được xác nhận. Dung dịch được chuẩn bị bằng cách nghiền nhẹ tinh thể A của hợp chất (II) trong cối, và thêm khoảng 4 mg tinh thể đã được nghiền vào 20 mL dung dịch JP2 trong khi khuấy ở nhiệt độ phòng. Hệ số hấp thụ (At) của mỗi dung dịch ở 280 nm được đo liên tiếp

ngay sau khi thêm tinh thể sử dụng phương pháp đo hấp thụ tia cực tím khả kiến và độ hòa tan ở mỗi lần đo được xác định bằng biểu thức sau sử dụng hệ số hấp thụ (A_s) của dung dịch chuẩn ở 280 nm được xác định trước làm chỉ số. Phép đo được tiếp tục đến khi được 120 phút.

Độ hòa tan = $A_t / A_s \times C_s$ (trong đó C_s biểu thị nồng độ của dung dịch chuẩn)

Điều kiện đo

Thiết bị đo: μ DISS Profiler sản xuất bởi Pion Inc.

Tốc độ khuấy: 700 rpm

Chiều dài bước sóng UV đo: 280 nm

Khoảng dừng khi đo: Bắt đầu đo đến 1 phút: 3 giây

1 đến 8 phút: 20 giây

8 đến 120 phút: 2 phút

Toàn bộ lượng tinh thể A của hợp chất (II) được hòa tan trong 30 giây sau khi cho thêm và độ hòa tan của tinh thể A của hợp chất (II) là 187 $\mu\text{g/mL}$. Ngoài ra, độ hòa tan ở 120 phút sau khi cho thêm là 189 $\mu\text{g/mL}$, không quan sát thấy chất kết tủa và trạng thái hòa tan được duy trì.

Từ kết quả trên cho thấy hợp chất (II) có độ hòa tan tuyệt vời.

Ví dụ tham khảo 3

Đo hoạt động ức chế xantin oxidaza

(1) Chuẩn bị hợp chất thử nghiệm

Sau khi hòa tan hợp chất (I) trong DMSO (sản xuất bởi Sigma Corporation) để làm cho nồng độ ở mức 20 nM, dung dịch thu được được sử dụng bằng cách điều chỉnh nồng độ đến giá trị mong muốn cho mục đích sử dụng.

(2) Phương pháp đo

Đánh giá hoạt động ức chế xantin oxidaza của hợp chất (I) được tiến hành bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo (Phương pháp phân tích enzym, 1, 521-522, 1974) với thay đổi một phần. Việc đánh giá được thực hiện bằng cách đo

hoạt động của xantin oxidoreductaza loại oxidaza. Cụ thể, dung dịch xantin (sản xuất bởi Sigma Co.) được chuẩn bị với nồng độ 10 mM sử dụng dung dịch natri hydroxit 20 mM và sau đó trộn lẫn với chất đệm photphat 100 mM để điều chỉnh thành 30 μ M. 75 μ L dung dịch được cho thêm vào mỗi giếng của đĩa loại 96 giếng. Hợp chất thử nghiệm được pha loãng bằng DMSO 100 lần ở nồng độ cuối cùng được cho vào mỗi giếng với lượng 1,5 μ L. Sau khi pha trộn đĩa, hệ số hấp thụ ở 290 nm được đo bằng máy đọc đĩa SPECTRA MAX Plus 384 (sản xuất bởi Molecular Devices, LLC). Sau đó, xantin oxidoreductaza loại oxidaza (từ nước sữa, sản xuất bởi Calbiochem Novabiochem Corp.) được chuẩn bị với nồng độ 30,6 mU/mL sử dụng dung dịch đệm photphat 100 mM và được cho thêm vào mỗi giếng với lượng 73,5 μ L. Ngay sau khi trộn lẫn, sự thay đổi hệ số hấp thụ ở 290 nm được đo trong 5 phút. Hoạt động của enzym của dung dịch DMSO không có hợp chất thử được sử dụng là 100% kiểm soát, và tỷ lệ ức chế của hợp chất thử được tính toán. Nồng độ ức chế năm mươi phần trăm của hợp chất thử nghiệm đối với hoạt động của xantin oxidoreductaza loại oxidaza được tính toán bằng cách điều chỉnh cho khớp với đường cong phản ứng liều lượng.

Hợp chất (I) cho thấy hoạt động ức chế xantin oxidaza là $1,0 \text{ nM} \leq \text{IC}_{50} < 5 \text{ nM}$.

Ví dụ tham khảo 4

Hiệu quả giảm axit uric (ở chuột thường)

Hiệu quả giảm axit uric được xác nhận đối với hợp chất (I) sử dụng cách thức tương tự như trong ví dụ 5. Hợp chất (I) cho thấy hiệu quả giảm axit uric là 50% hoặc nhiều hơn ở cả hai liều lượng là 10 mg/kg và 1 mg/kg

Từ các ví dụ trên cho thấy rằng hợp chất (I) có hiệu quả giảm axit uric rõ rệt.

Ví dụ tham khảo 5

Hiệu quả giảm axit uric kéo dài (ở chuột thường)

Hiệu quả giảm axit uric kéo dài được xác nhận đối với hợp chất (I) theo cách thức tương tự như ở Ví dụ 6.

Hợp chất (I) cho thấy hiệu quả giảm axit uric là 50% hoặc nhiều hơn sau khi dùng 24 giờ ở liều lượng 10 mg/kg và 40% hoặc nhiều hơn sau khi dùng 24 giờ ở liều lượng 3 mg/kg.

Từ các kết quả trên cho thấy hợp chất (I) có hiệu quả giảm axit uric kéo dài trong một khoảng thời gian dài.

Ví dụ tham khảo 6

Hiệu quả giảm axit uric (ở chó săn thỏ bị tăng axit uric trong máu)

Hiệu quả giảm axit uric được xác nhận đối với các hợp chất (I) ở chó săn thỏ bị tăng axit uric trong máu gây ra do axit oxonic. Hợp chất thử nghiệm được làm lơ lửng trong dung dịch metylxenluloza 0,5% được cho dùng ở chó săn thỏ (mang nhãn Kitayama) bằng cách đưa vào dạ dày bằng ống qua miệng. Kali oxonat (50 mg/kg) được dùng dưới da trước và sau khi cho dùng hợp chất 4 giờ. Sau khi máu được lấy từ tĩnh mạch đầu sau khi cho dùng hợp chất 8 giờ, huyết tương được tách ra. Nồng độ axit uric trong mẫu huyết tương được đo bằng phương pháp LC-MS/MS và phần trăm hiệu quả giảm axit uric được xác định bằng biểu thức sau:

Phần trăm hiệu quả giảm axit uric (%) = $\frac{\text{Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát} - \text{Nồng độ axit uric ở động vật được cho dùng hợp chất thử nghiệm}}{\text{Nồng độ axit uric ở động vật kiểm soát}} \times 100$

Hợp chất (I) cho thấy hiệu quả giảm axit uric với liều lượng 10 mg/kg sau khi dùng hợp chất 8 giờ.

Từ kết quả trên cho thấy hợp chất (I) có hiệu quả giảm axit uric rõ rệt ở chó săn thỏ.

Ví dụ tham khảo 7

Hiệu quả ức chế kéo dài xantin oxidaza ở mô và huyết tương. Đối với “xantin oxidaza” trong sáng chế, theo như ví dụ này, hoạt động xúc tác phản ứng oxy hóa mà gây ra chỉ bởi xantin oxidoreductaza loại oxidaza và bằng cả xantin oxidoreductaza loại oxidaza và loại dehydrogenaza được phân biệt. Đối với hoạt động gây ra do chỉ xantin oxidoreductaza loại oxidaza là “hoạt động của XO” và đối với hoạt động gây ra do cả xantin oxidoreductaza loại oxidaza và loại dehydrogenaza là “hoạt động của XOR”. Trong “hoạt động của XO ở mô”, “hoạt động của XO ở huyết tương”, “ức chế hoạt động của XOR ở mô”, “ức chế hoạt động của XOR ở mô” và các khái niệm tương tự, “hoạt động của XO” và “hoạt động của XOR” cùng mang nghĩa như đã được chỉ ra

ở trên. Mô bao gồm mô gan, mô thận, mô mỡ, mô ruột và mô mạch máu. Ngoài ra, phần trăm ức chế hoạt động của XO và phần trăm ức chế hoạt động của XO ở cùng mẫu được cho là giống nhau, theo như các kết quả dưới đây.

Hiệu quả ức chế hoạt động của XO ở mô, hoạt động của XOR ở mô và hoạt động của XO ở huyết tương được xác nhận đối với các hợp chất (I). Hợp chất thử nghiệm được làm lơ lửng trong dung dịch metylxenluloza 0,5% được cho dùng ở chuột đực Sprague-Dawley 7 đến 9 tuần tuổi (Japan Charles River Co.) bằng cách đưa vào dạ dày bằng ống qua miệng sử dụng kim cho ăn. Máu được lấy từ tĩnh mạch và mô bụng sau 24 đến 27 giờ dùng thuốc. Mẫu huyết tương được chuẩn bị bằng cách quay ly tâm.

Hoạt động của XO ở mô, hoạt động của XOR ở mô và hoạt động của XO ở huyết tương được đo bằng thử nghiệm trên cơ sở sắc tố cánh sử dụng phản ứng mà sắc tố cánh được oxy hóa bằng từng loại xantin oxidoreductaza để sản xuất isoxanthopterin huỳnh quang. Nói tóm lại, mô kết đông được đồng nhất hóa bằng chất đệm kali photphat, pH 7,4, chứa axit etylenđiaminetetraaxetic (EDTA) 1 mM và chất ức chế proteaza để chuẩn bị nồng độ mô như sau (gan: 25 mg/mL, thận: 25 mg/mL, ruột: 5 mg/mL, mô mỡ: 5 mg/mL, mạch máu: 30 mg/mL). Sau đó dịch đồng nhất được ly tâm ở tốc độ 12.000 trong 15 phút ở 4°C. Khi hoạt động của XO được đo, dung dịch đồng nhất của mô và huyết tương lần lượt được nuôi cấy chung với 50 µM sắc tố cánh ở 37°C. Khi hoạt động của XOR được đo, dung dịch đồng nhất của mô nổi lên được nuôi cấy chung với 50 µM sắc tố cánh và 50µM dung dịch metylen màu xanh ở 37°C. Như sự kiểm soát, xantin oxidoreductaza loại oxidaza (từ nước sữa, sản xuất bởi Calbiochem Novabiochem Corp.) cũng được nuôi cấy bằng dung dịch sắc tố cánh theo cách tương tự. Hoạt động của XO và hoạt động của XOR của các mẫu được xác định từ cường độ huỳnh quang mà được chuẩn hóa bằng giá trị cường độ của nồng độ kiểm soát và nồng độ protein.

Phần trăm ức chế hoạt động của XO và phần trăm ức chế hoạt động của XOR được xác định bằng biểu thức sau đây:

Phần trăm ức chế hoạt động của XO hoặc XOR (%) = (hoạt động của XO hoặc XOR ở động vật kiểm soát - hoạt động của XO hoặc của XOR ở động vật được cho

dùng hợp chất thử nghiệm) x100/ hoạt động của XO hoặc XOR ở động vật kiểm soát.

Các hoạt động của mô và huyết tương và hoạt động của XO ở huyết tương sau khi sử dụng hợp chất 27 giờ được thể hiện trong bảng sau.

Bảng 1

Hoạt động ức chế XO ở mô và huyết tương (phân tích sau khi dùng hợp chất khoảng 27 giờ)

% ức chế (với chất mang)

Liều lượng (mg/kg)	1	10
Gan	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$
Thận	$\geq 60\%$	$\geq 70\%$
Huyết tương	$\geq 25\%$	$\geq 40\%$

Hợp chất (I) ức chế 80% hoặc nhiều hơn hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở gan.

Hợp chất (I) ức chế 70% hoặc nhiều hơn hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở thận.

Hợp chất (I) ức chế 40% hoặc nhiều hơn hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở huyết tương.

Hợp chất (I) ức chế 80% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở gan.

Hợp chất (I) ức chế 60% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở thận.

Hợp chất (I) ức chế 25% hoặc nhiều hơn hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 27 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg trong huyết tương.

Ngoài ra, hoạt động ức chế XOR ở mô sau khi dùng thuốc 24 giờ được thể hiện ở bảng sau.

Bảng 2

Hoạt động ức chế XO và XOR ở mô (phân tích sau khi dùng hợp chất khoảng 24 giờ)

% ức chế (với chất mang)

Liều lượng (mg/kg)		1	10
Gan	XOR	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$
Gan	XO	$\geq 80\%$	$\geq 80\%$
Thận	XOR	$\geq 60\%$	$\geq 70\%$
Thận	XO	$\geq 60\%$	$\geq 70\%$
Ruột	XOR	$\geq 60\%$	$\geq 80\%$
Mỡ	XOR	$\geq 30\%$	$\geq 60\%$
Mạch máu	XOR	$\geq 25\%$	$\geq 40\%$

Hợp chất (I) ức chế 80% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR và hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở gan.

Hợp chất (I) ức chế 70% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR và hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở thận.

Hợp chất (I) ức chế 80% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở ruột.

Hợp chất (I) ức chế 60% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở mô mỡ.

Hợp chất (I) ức chế 40% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 10 mg/kg ở mạch máu.

Hợp chất (I) ức chế 80% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR và hoạt động của

XO sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở gan.

Hợp chất (I) ức chế 60% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR và hoạt động của XO sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở thận.

Hợp chất (I) ức chế 60% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở ruột.

Hợp chất (I) ức chế 30% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở mô mỡ.

Hợp chất (I) ức chế 25% hoặc nhiều hơn hoạt động của XOR sau khi dùng thuốc 24 giờ so với động vật kiểm soát với liều lượng 1 mg/kg ở mạch máu.

Từ những kết quả trên cho thấy các hợp chất của sáng chế có hiệu quả ức chế hoạt động của XO và hoạt động của XOR kéo dài.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Tinh thể của hợp chất (I) và muối và tinh thể của hợp chất (II) của sáng chế được sử dụng làm dược phẩm. Hơn nữa, các hợp chất này có thể được sử dụng như thành phần hoạt chất dược phẩm để sản xuất dược chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5- carboxylic.
2. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,5^\circ$) = $8,6^\circ$, $10,2^\circ$, $13,3^\circ$, $14,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,9^\circ$, $21,8^\circ$, $25,1^\circ$, $25,6^\circ$, $26,6^\circ$, $27,1^\circ$ và $29,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.
3. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng của các dịch chuyển hóa học ($\pm 0,5\text{ppm}$) là 116,3 ppm, 117,6 ppm, 120 ppm, 123,6 ppm, 125,9 ppm, 127,4 ppm, 143,7 ppm, 151,8 ppm, 161,1 ppm, 162,3 ppm và 165,5 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.
4. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng ($\pm 5\text{cm}^{-1}$) của 745 cm^{-1} , 822 cm^{-1} , 889 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} và 1705 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).
5. Tinh thể theo điểm 1, trong đó đỉnh tỏa nhiệt ($\pm 5^\circ\text{C}$) trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là ở 222°C .
6. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,5^\circ$) = $10,1^\circ$, $12,6^\circ$, $13,1^\circ$, 14° , $18,6^\circ$, $24,2^\circ$, $25,2^\circ$, $25,7^\circ$, $27,2^\circ$ và $30,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.
7. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng của các dịch chuyển hóa học ($\pm 0,5\text{ppm}$) là 115,4 ppm, 118 ppm, 119,8 ppm, 123,2 ppm, 126,4 ppm, 129,1 ppm, 142,7 ppm, 151,2 ppm, 160,9 ppm và 166,6 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.
8. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng ($\pm 5\text{cm}^{-1}$) của 744 cm^{-1} , 810 cm^{-1} , 972 cm^{-1} , 997 cm^{-1} , 1005 cm^{-1} , 1611 cm^{-1} and 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).
9. Tinh thể theo điểm 1, trong đó đỉnh tỏa nhiệt của nó ($\pm 5^\circ\text{C}$) trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là 225°C và nó là tinh thể khan.
10. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc

nhiều xạ 2θ ($\pm 0,5^\circ$) = $7,2^\circ$, $12,5^\circ$, 13° , $14,7^\circ$, $19,2^\circ$, 20° , $21,4^\circ$, $21,7^\circ$, $24,7^\circ$ và 26° trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

11. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng của các dịch chuyển hóa học ($\pm 0,5\text{ppm}$) là 116,1 ppm, 119,6 ppm, 123,1 ppm, 126,1 ppm, 127,1 ppm, 130 ppm, 143,6 ppm, 150,3 ppm, 158,3 ppm, 160,7 ppm, 163,9 ppm, 165,5 ppm và 167 ppm trong phổ ^{13}C NMR dạng rắn của nó.

12. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các số sóng ($\pm 5\text{cm}^{-1}$) của 745 cm^{-1} , 751 cm^{-1} , 809 cm^{-1} , 820 cm^{-1} , 971 cm^{-1} , 1006 cm^{-1} , 1613 cm^{-1} , 1682 cm^{-1} và 1710 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại của nó (phương pháp KBr).

13. Tinh thể theo điểm 1, trong đó đỉnh thu nhiệt của nó ($\pm 5^\circ\text{C}$) là ở 88°C và đỉnh tỏa nhiệt ($\pm 5^\circ\text{C}$) là ở 225°C trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai.

14. Hợp chất natri 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylat.

15. Tinh thể của hợp chất theo điểm 14.

16. Tinh thể theo điểm 15, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ ($\pm 0,5^\circ$) = $7,2^\circ$, $10,9^\circ$, $13,3^\circ$, $15,9^\circ$, $18,2^\circ$, $20,8^\circ$, $22,1^\circ$, $25,2^\circ$, $26,1^\circ$ và $29,1^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X của nó.

17. Tinh thể theo điểm 15, trong đó đỉnh tỏa nhiệt của nó ($\pm 5^\circ\text{C}$) trong phép phân tích nhiệt trọng/phân tích nhiệt vi sai là ở 281°C .

18. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 17 và chất mang dược dụng.

19. Phương pháp sản xuất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 đến 5, bao gồm các bước:

làm lơ lửng alkyl este của axit 4-metyl-2-[4-(2-metylpropoxy)-3-(1H-1,2,3,4-tetrazol-1-yl)phenyl]-1,3-thiazol-5-carboxylic trong dung môi và thực hiện thủy phân bằng cách thêm dung dịch nước của bazơ vào đó; và

trung hòa sản phẩm phản ứng.

20. Phương pháp theo điểm 19, tiếp theo bao gồm bước thêm nước vào sản phẩm đã được trung hòa và khuấy.

21. Phương pháp sản xuất tinh thể theo các điểm 6 đến 9, bao gồm bước làm lỏng tinh thể theo các điểm 2 đến 5 trong dung môi.

22. Phương pháp theo điểm 21, tiếp theo bao gồm bước đun nóng huyền phù.

23. Phương pháp theo điểm 21 hoặc 22, trong đó dung môi này được lựa chọn từ nhóm bao gồm ete, keton, este, rượu, nước, và hỗn hợp dung môi của chúng.

24. Phương pháp sản xuất tinh thể theo các điểm 10 đến 13, bao gồm bước kết tinh từ dung dịch N,N-dimetylformamit của nó.

Fig. 1

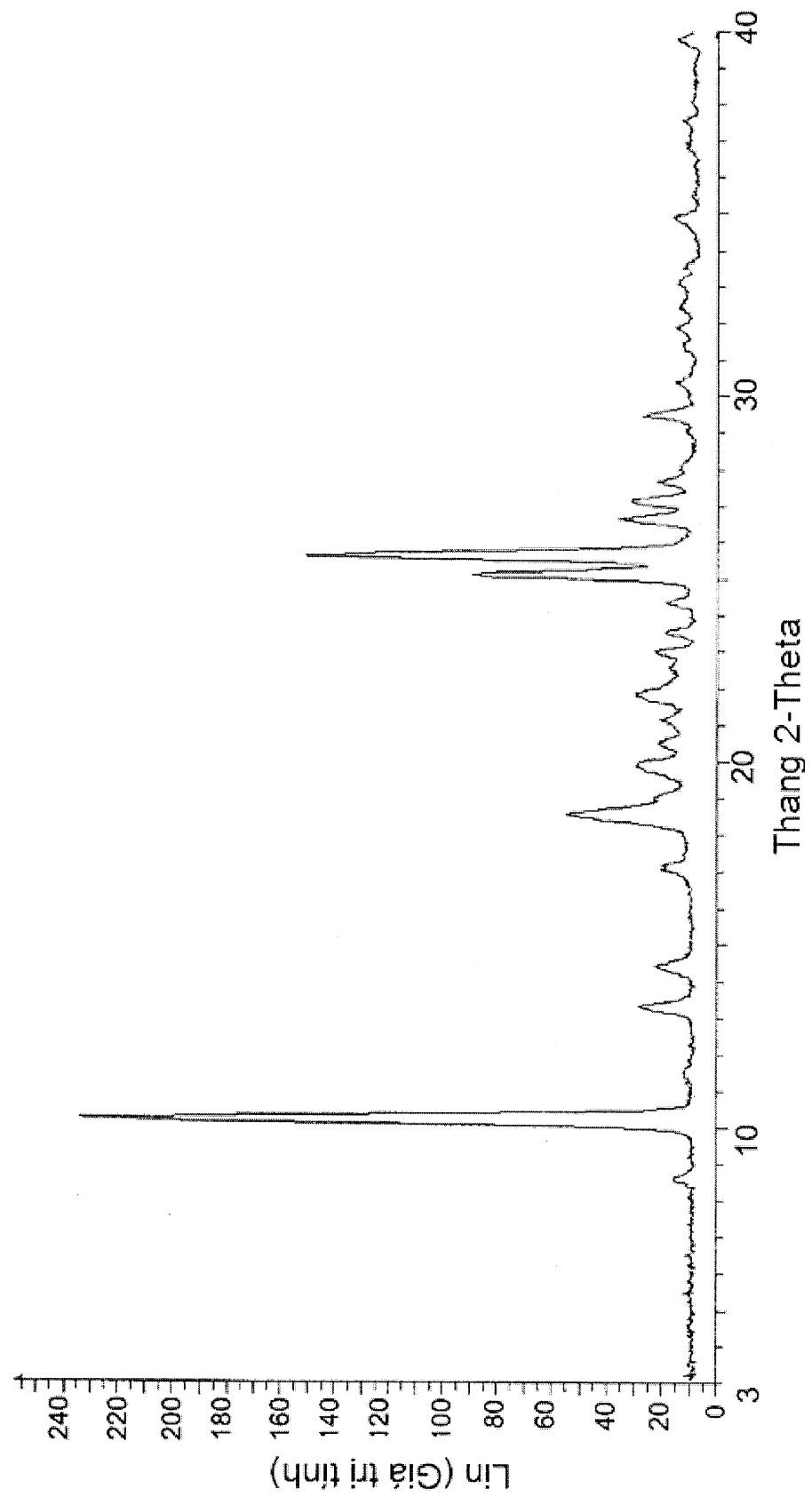


Fig. 2

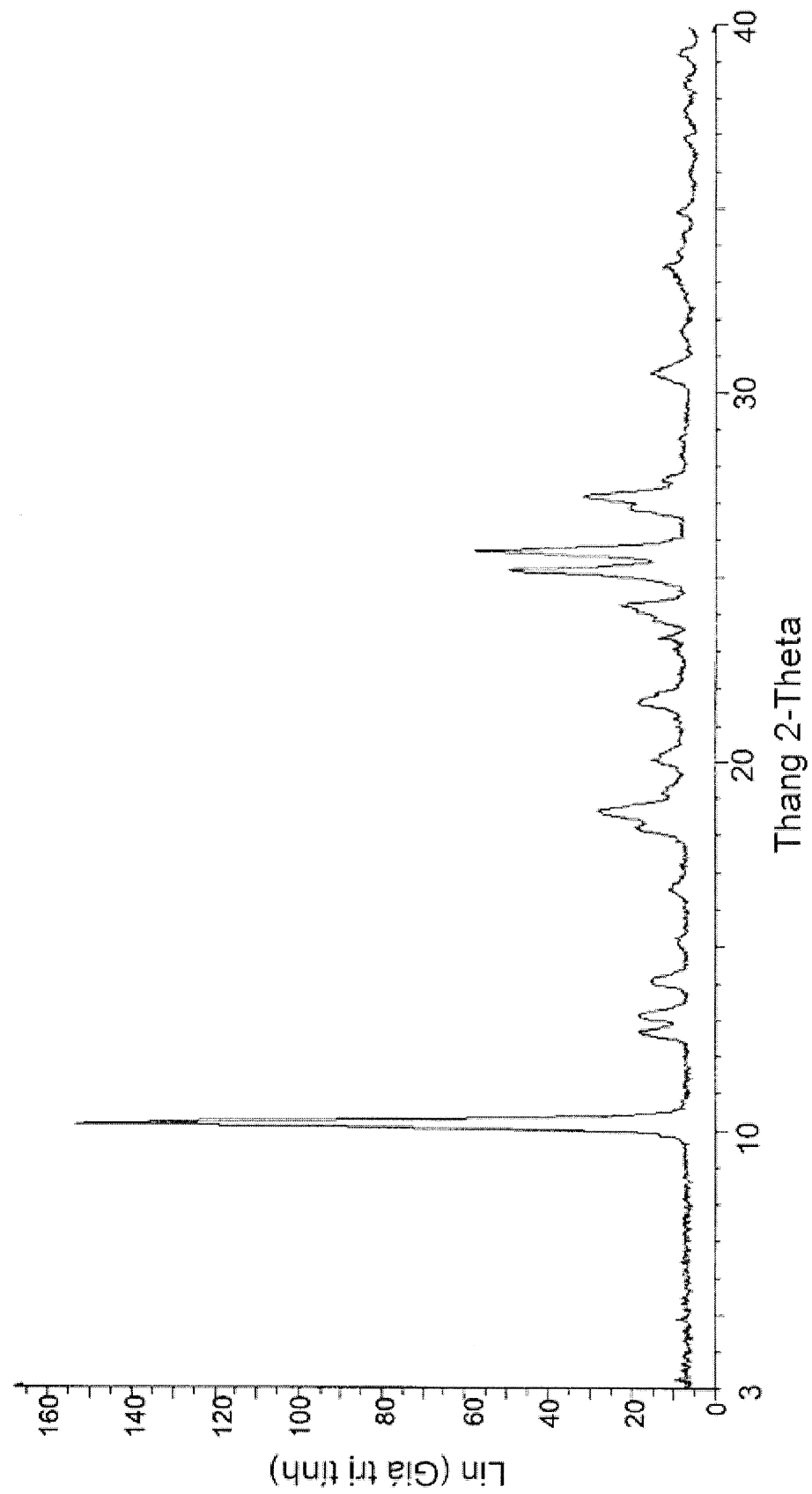


Fig. 3

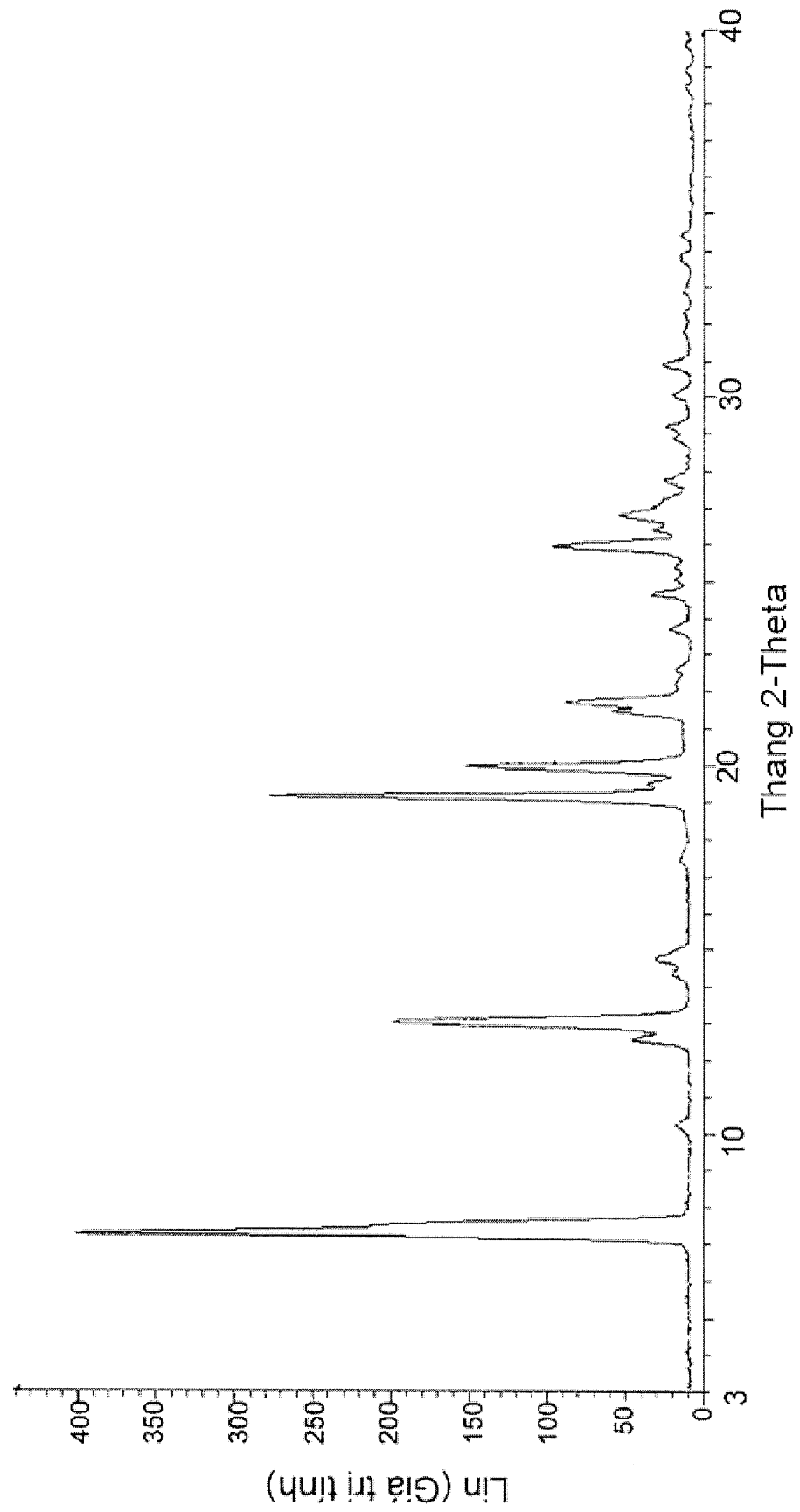


Fig. 4

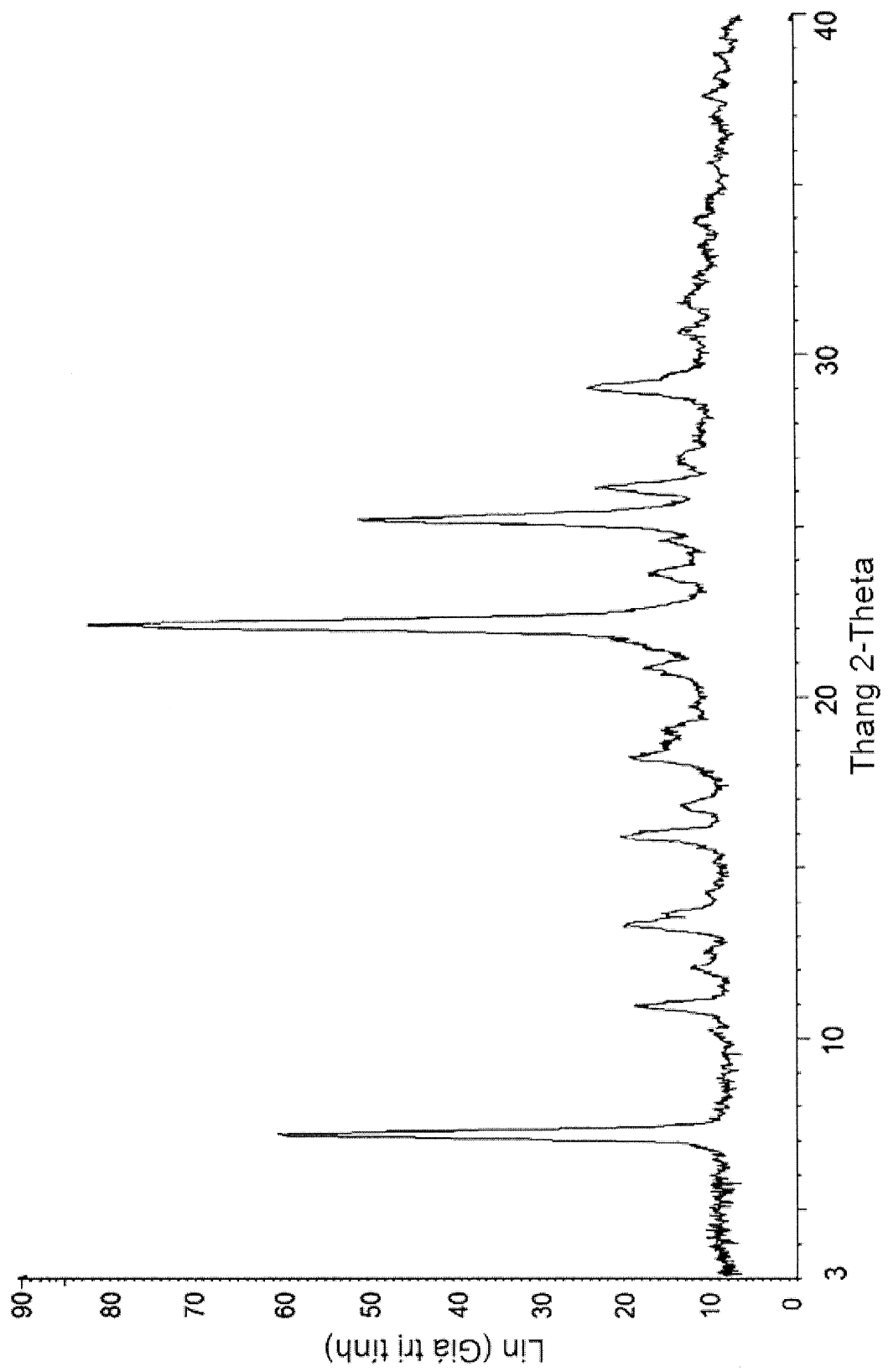


Fig. 5

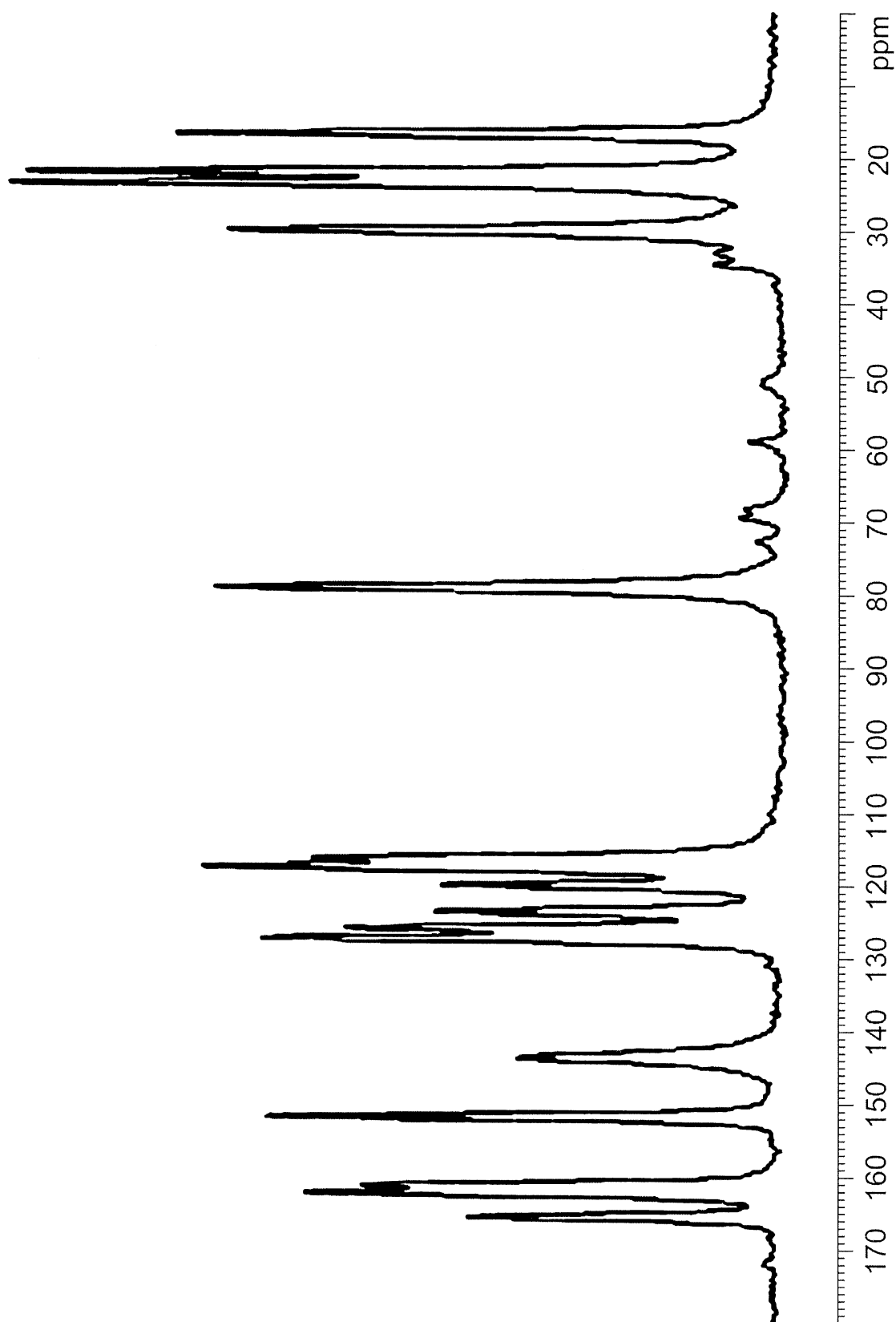


Fig. 6

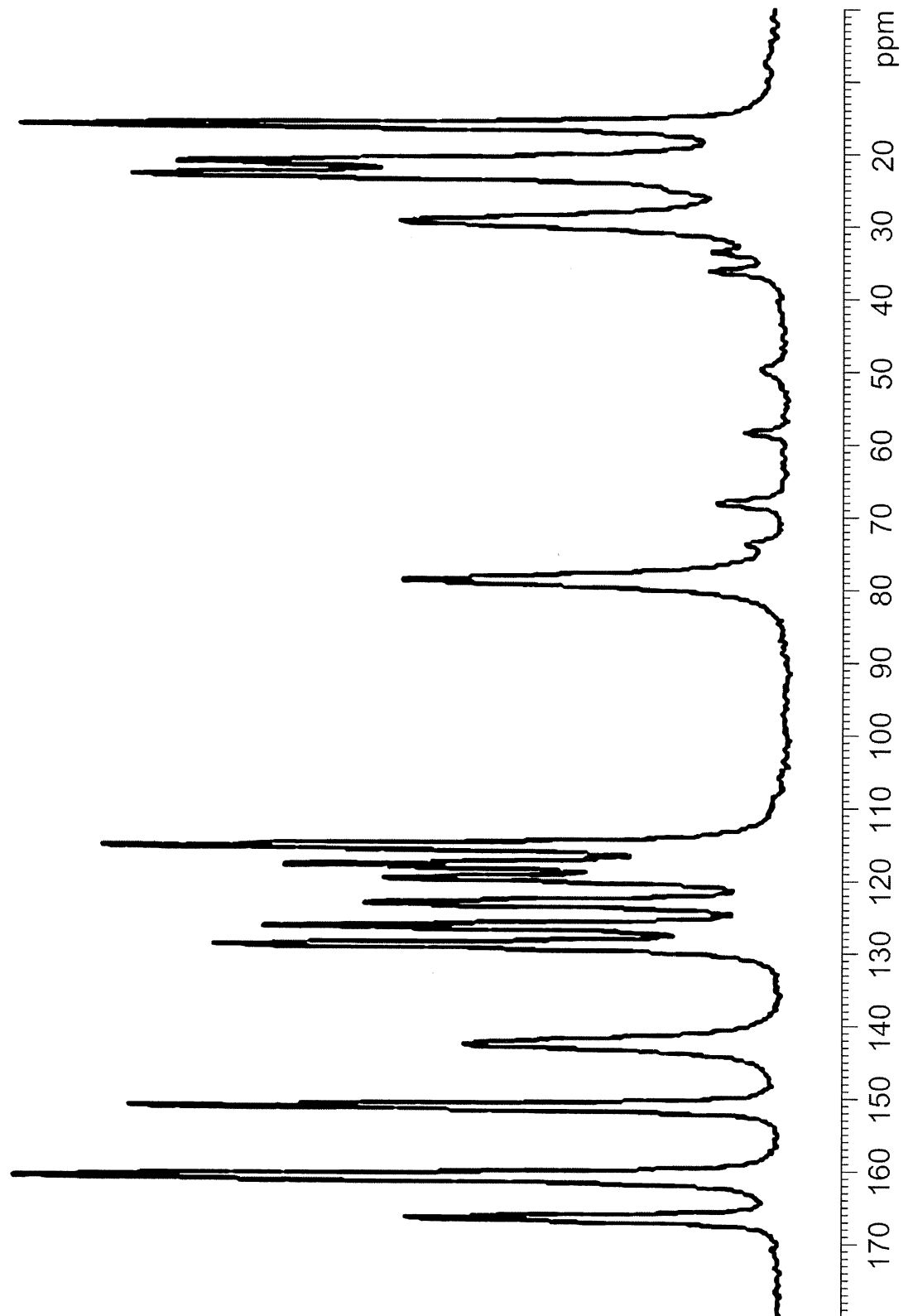
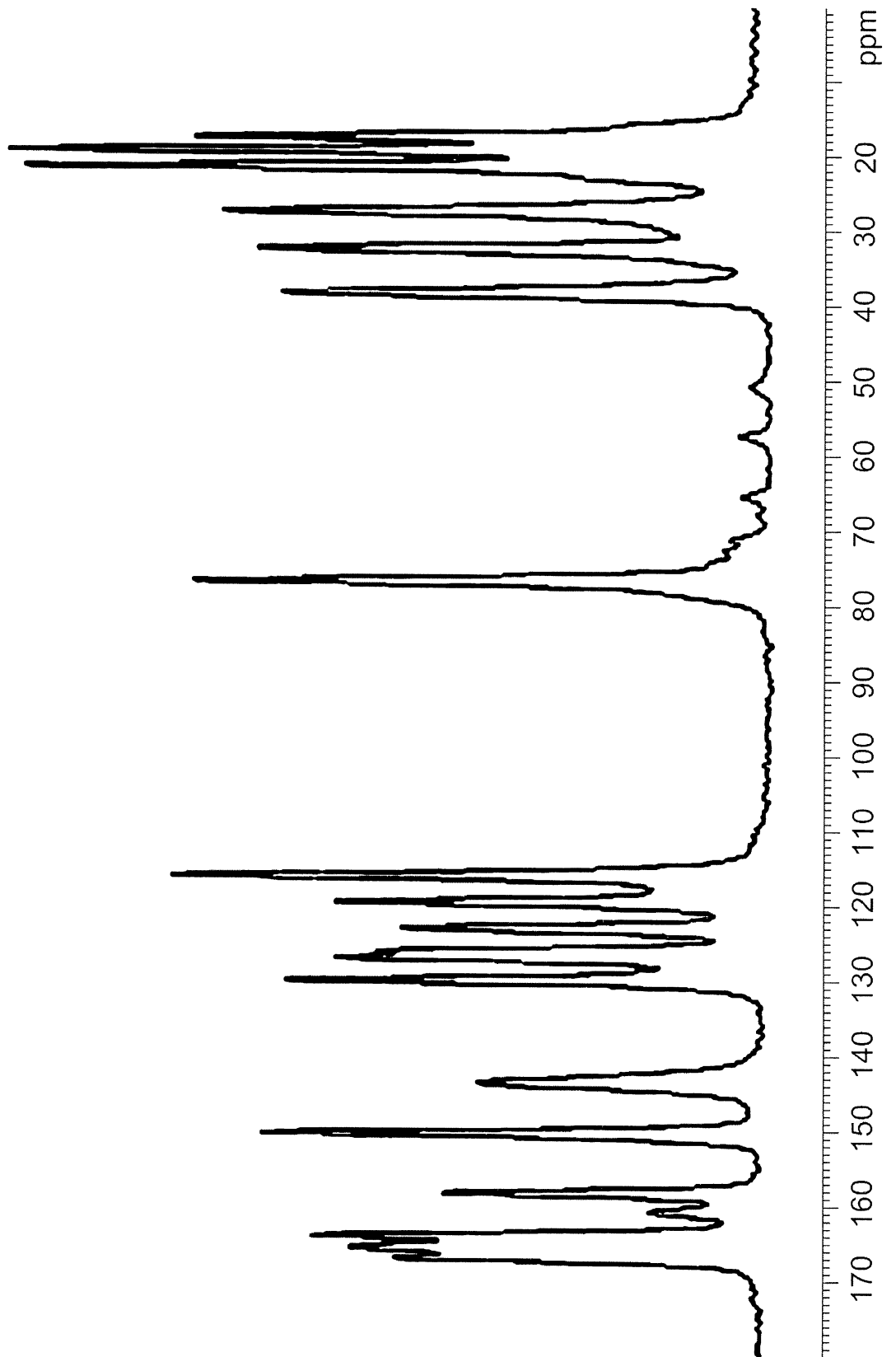


Fig. 7



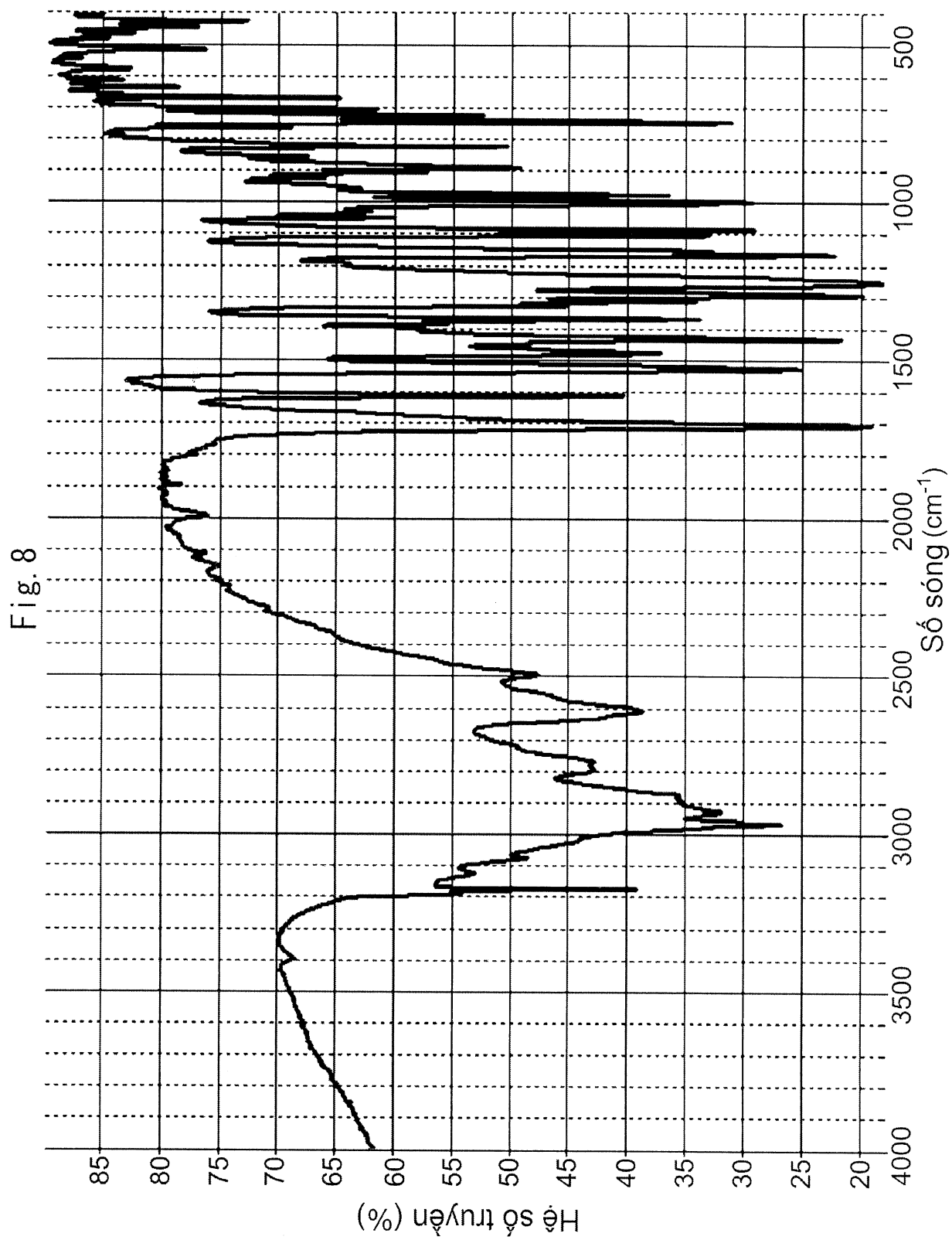


Fig. 9

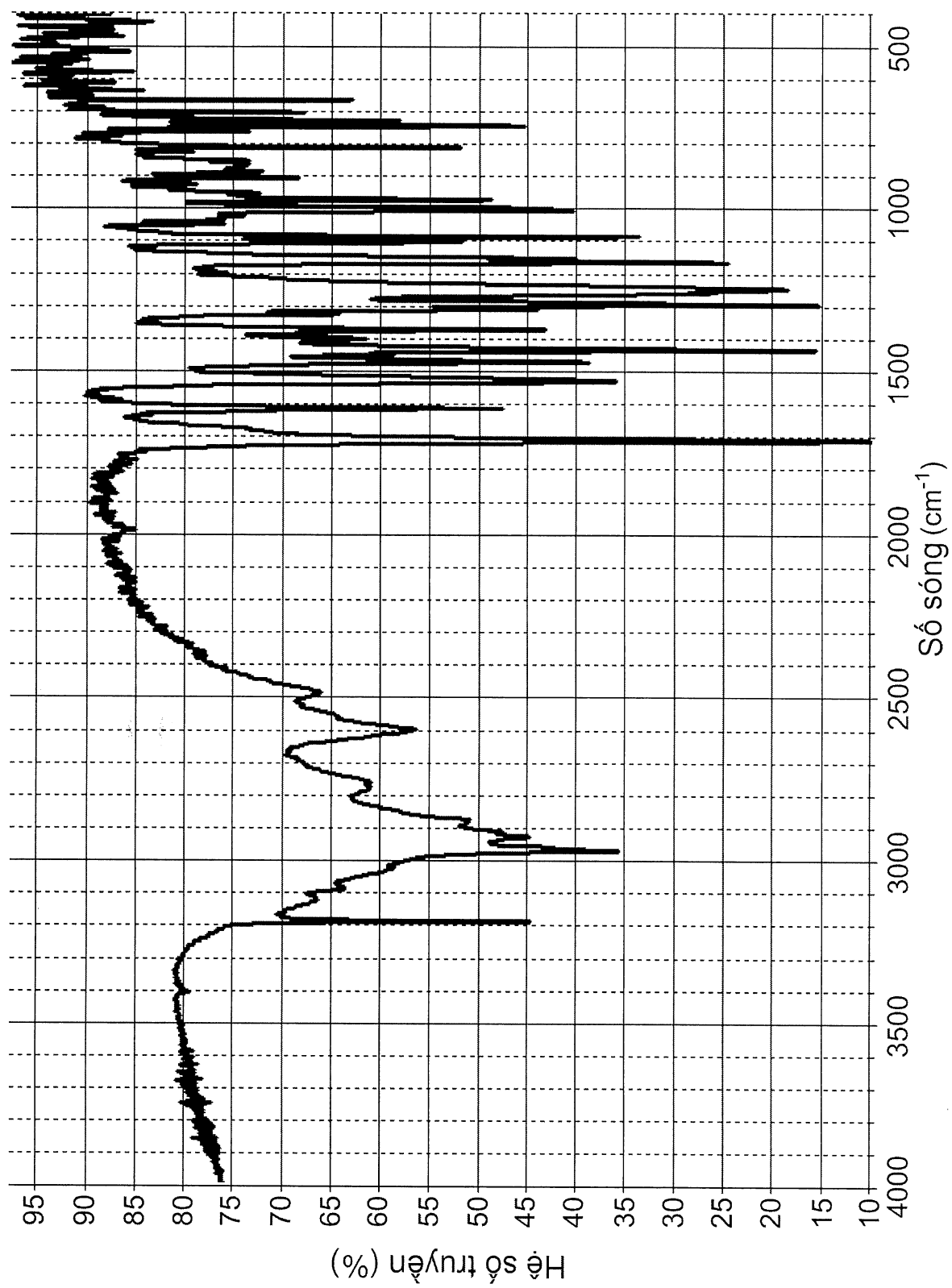


Fig. 10

