



(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)



1-0028368

(51)<sup>7</sup> C07D 207/33; C07D 207/335

(13) B

(21) 1-2017-03766

(22) 30/03/2016

(86) PCT/KR2016/003285 30/03/2016

(87) WO2016/159666 06/10/2016

(30) 10-2015-0045649 31/03/2015 KR

(45) 25/05/2021 398

(43) 26/02/2018 359A

(73) DAE WON PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

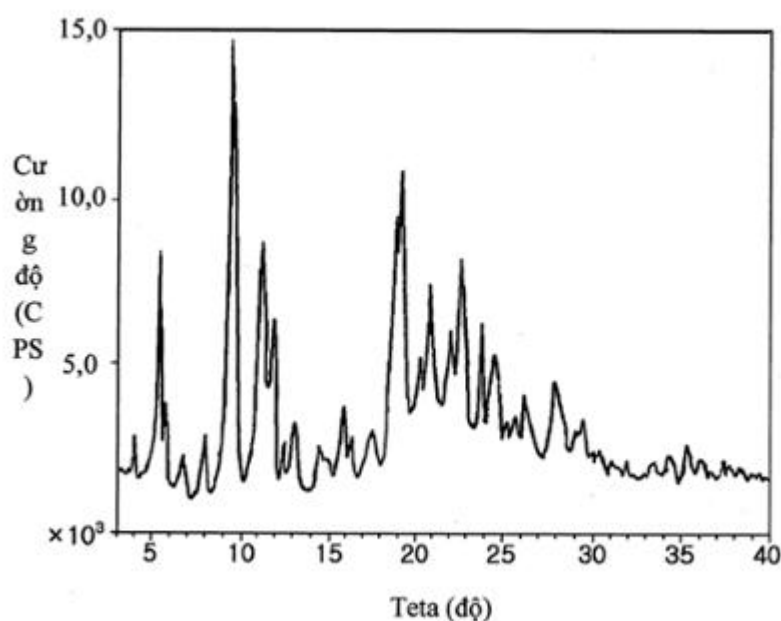
386, Cheonho-daero, Seongdong-gu, Seoul 04808, Republic of Korea

(72) PARK, Sang-Wook (KR); LIM, Jhong-Jae (KR); KIM, Churl-Woo (KR); SONG, Seh-Hyon (KR); SOHN, Se-Il (KR); LEE, Hong-Woo (KR).

(74) Công ty TNHH Đại Tín và Liên Danh (DAITIN AND ASSOCIATES CO.,LTD)

(54) MUỐI HEMI-CANXI DẠNG TINH THỂ CỦA AXIT (3R,5R)-7-[2-(4-FLOPHENYL)-5-ISOPROPYL-3-PHENYL-4-[(4-HYDROXYMETYLPHENYLAMINO)CACBONYL]-PYROL-1-YL]-3,5-DIHYDROXY HEPTANOIC VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập tới muối hemi-canxi dạng tinh thể của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và phương pháp điều chế chúng. Trong phương pháp điều chế theo sáng chế, 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)metyl)anilin có thể được sản xuất với hiệu suất và độ tinh khiết cao mặc dù chi phí thấp. Đồng thời, muối hemi-canxi dạng tinh thể theo sáng chế có độ ổn định, độ hút ẩm và độ hòa tan tốt.



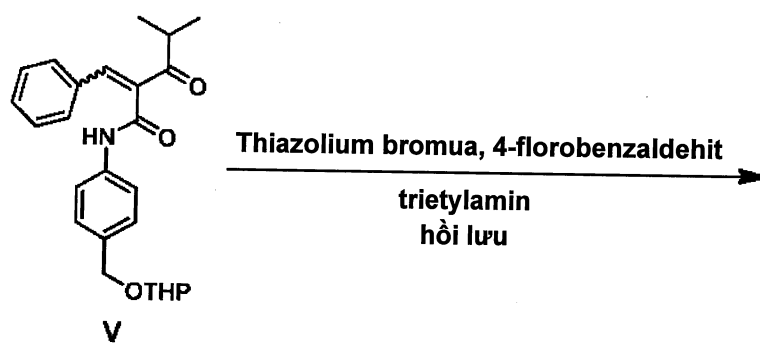
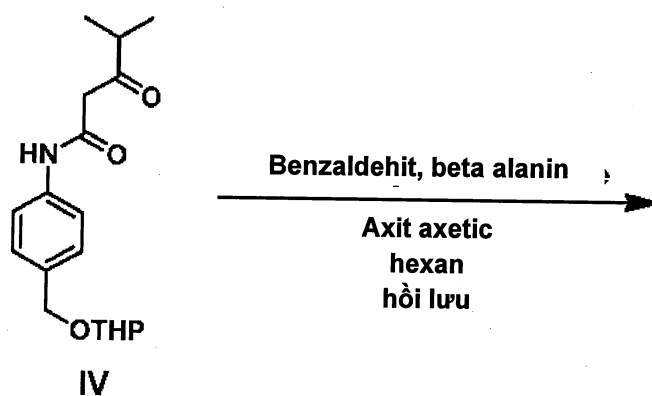
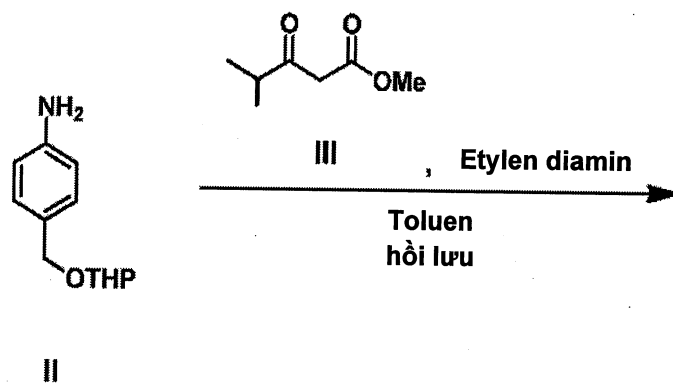
### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến muối hemi-canxi dạng tinh thể của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và phương pháp điều chế chúng, cụ thể hơn là dạng tinh thể của hợp chất statin và phương pháp điều chế chúng. Cụ thể hơn nữa, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế hợp chất statin với độ tinh khiết cao với chi phí thấp và hiệu suất cao và trong sản xuất đại trà mà không cần sử dụng bất kỳ chất xúc tác đắt tiền nào, dạng tinh thể của hợp chất statin với đặc tính vật lý được cải thiện đáng kể và phương pháp điều chế tinh thể này.

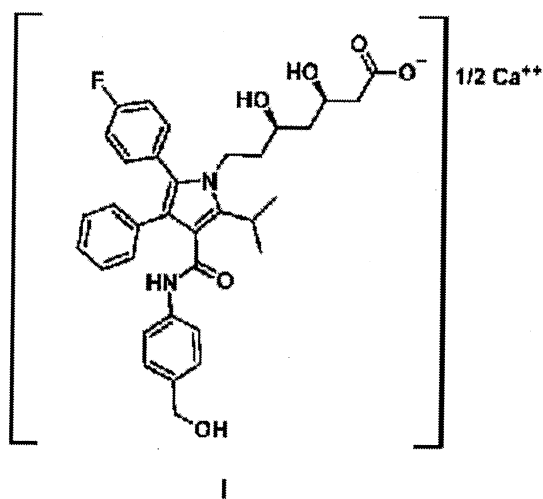
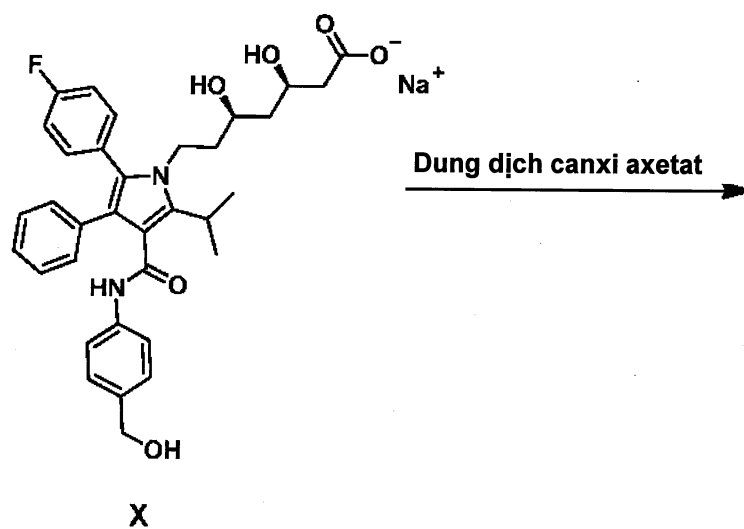
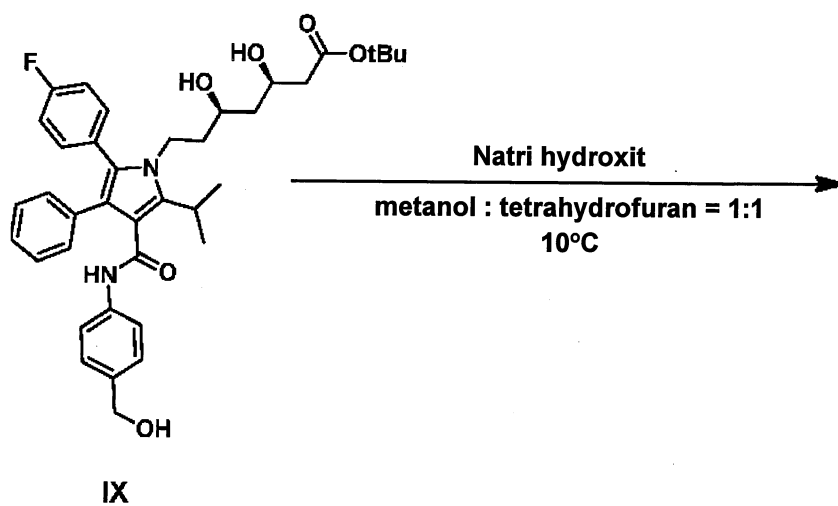
### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic được sử dụng hữu ích làm tác nhân hạ lipit máu hoặc tác nhân hạ cholesterol máu bằng cách ức chế 3-hydroxy-3-metylglutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reductaza để ức chế quá trình tổng hợp cholesterol trong tế bào.

Theo đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113, phương pháp điều chế muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic được mô tả như sau:

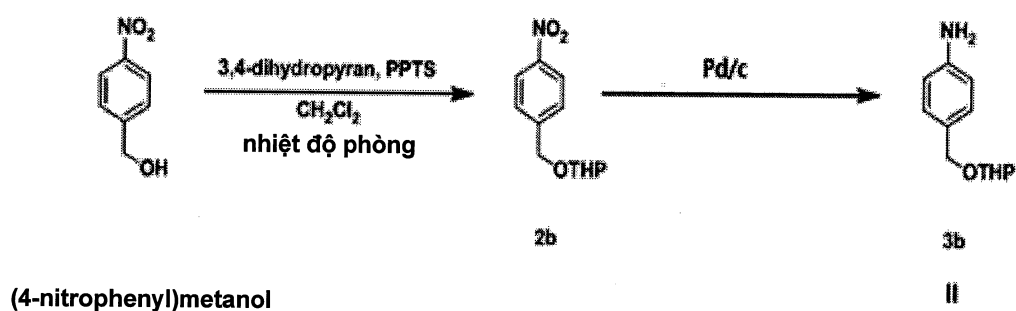






trong đó: THP là nhóm dihydropyranyl, và tBu là nhóm tert-butyl.

Theo sáng chế trên đây, phương pháp điều chế công thức II làm nguyên liệu khởi đầu được mô tả trong ví dụ 1, trong đó quy định rằng phương pháp điều chế được thực hiện theo phương pháp được mô tả trong bài báo có tiêu đề [J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309] và [Tetrahedron Lett., 43, 30, (2002), 5353], phương pháp như sau:



trong đó, THP là nhóm dihydropyranyl, và PPTS là pyridin paratoluensulfonat.

Bài báo nêu trên chỉ ra rằng, rượu benzylic của rượu 4-nitrobenzyl ((4-nitrophenyl)metanol) được bảo vệ bởi nhóm 3,4-dihydropyranyl để tổng hợp hợp chất có 2b, sau đó nhóm nitro được khử bởi chất xúc tác paladi/cacbon (Pd/C) để tạo thành nhóm amin, theo đó hợp chất có 3b được tổng hợp.

Tuy nhiên, Pd/C được sử dụng trong phương pháp điều chế được đề cập trên đây dễ cháy khi tiếp xúc với không khí và càng dễ cháy hơn ở trạng thái chứa hydro. Do đó, nếu phản ứng sử dụng chất xúc tác được thực hiện trong không khí, nguy cơ dung môi được sử dụng trong phản ứng có khả năng bốc cháy là rất cao (Thực hành thận trọng trong phòng thí nghiệm: Xử lý và sắp đặt hóa chất (1995), 470 trang). Hơn nữa, ngay cả khi chất xúc tác được sử dụng trong phản ứng, hiệu suất phản ứng không cao và độ tinh khiết của hợp chất 3b được tạo ra cũng không

cao. Ngoài ra, Pd/C quá đắt, do đó đòi hỏi chi phí cao trong tổng hợp hợp chất 3b thông qua phản ứng, từ đó dẫn đến hiệu quả kinh tế thấp và thời gian phản ứng dài.

Do đó, phương pháp không phù hợp để sản xuất đại trà hợp chất có công thức 3b. Vì vậy, đặt ra nhu cầu cần thiết phải phát triển phương pháp sản xuất đại trà hợp chất có 3b làm nguyên liệu khởi đầu với độ tinh khiết và hiệu suất cao, trong sản xuất đại trà muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic.

Muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, được điều chế theo đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113, có độ hòa tan tốt, nhưng không có độ ổn định và độ hút ẩm tốt, do đó khó được lưu trữ trong thời gian dài, và dẫn đến nguyên liệu vốn là thành phần hoạt tính bị phân hủy trong quá trình điều chế hoặc cất trữ chế phẩm. Do đó, chế phẩm thu được có thể bị giảm độ đồng nhất về hàm lượng. Vì vậy, đặt ra yêu cầu cần thiết phải phát triển phương pháp tăng cường đặc tính vật lý của hợp chất, qua đó hợp chất có độ ổn định và độ hút ẩm tốt hơn mà không làm giảm độ hòa tan.

Tham khảo kỹ thuật hiện nay

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Goodman và Gilman, Cơ sở dược lý trị liệu 841 (Công ty xuất bản MacMillan, New York, tái bản lần thứ 7, 1985)

Tài liệu phi sáng chế 2: Thực hành thận trọng trong phòng thí nghiệm: Xử lý và sắp đặt hóa chất (1995), 470 trang

Tài liệu phi sáng chế 3: J.Med.Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309

Tài liệu phi sáng chế 4: Tetrahedron Lett, 43, 30, (2002), 5353

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp sản xuất đại trà nguyên liệu khởi đầu được sử dụng trong tổng hợp hợp chất statin.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dạng tinh thể hydrat và phương pháp điều chế chúng.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

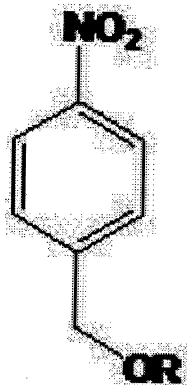
Fig.1-Fig.3 là các hình minh họa từng mẫu nhiễu xạ bột tia X tương ứng của các dạng tinh thể I-III của hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic theo sáng chế. Trên các hình vẽ, trục hoành biểu thị  $2\theta$  (độ) và trục tung biểu thị cường độ (đếm được/giây - CPS).

### **Mô tả chi tiết sáng chế**

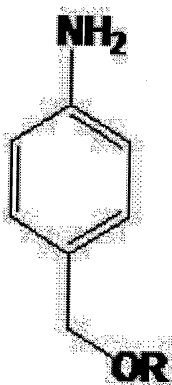
Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2, phương pháp bao gồm:

phản ứng hợp chất có công thức 1 sau đây với amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng với sự có mặt của sắt, kẽm, thiếc, hợp chất chứa sắt, hợp chất chứa kẽm, hợp chất chứa thiếc hoặc hỗn hợp của chúng

[Công thức 1]



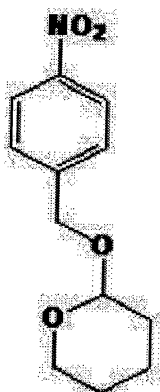
[Công thức 2]



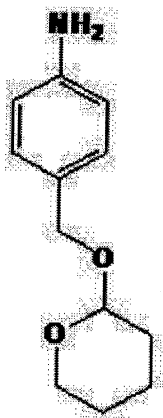
trong đó, trong hợp chất có công thức 1 và 2, R là axetyl, benzoyl, tetrahydropyranyl, metoxy methyl, metoxy etoxymetyl hoặc benzyl, tốt nhất là tetrahydropyranyl.

Do đó, tốt nhất là, hợp chất có công thức 1 hoặc hợp chất có công thức 2 có thể là hợp chất có công thức 1-1 hoặc 2-1 tương ứng sau đây.

[Công thức 1-1]



[Công thức 2-1]



Theo phương pháp của sáng chế, hợp chất có công thức 2 có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao trong thời gian ngắn. Ngoài ra, kẽm, thiếc, sắt và các hợp chất chứa chúng không chỉ có độ an toàn cao mà còn rẻ tiền. Thêm vào đó, trong trường hợp thực hiện phản ứng để điều chế hợp chất có công thức 2 với sự có mặt của kẽm, thiếc, sắt hoặc các hợp chất của chúng, thì hiệu suất phản ứng và độ tinh khiết của hợp chất thu được cao. Do đó, phương pháp có thể cho phép hợp chất có công thức 2 được sản xuất đại trà với chi phí thấp, nhờ đó, cho phép sản xuất đại trà nhiều hợp chất được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 2. Cụ thể là, theo phương pháp của sáng chế, muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có thể được sản xuất với chi phí thấp một cách đại trà với độ tinh khiết và hiệu suất cao hơn các phương pháp thông thường.

Theo sáng chế, phản ứng giữa hợp chất có công thức 1 với amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng có thể được thực hiện với sự có mặt của sắt hoặc hợp chất chứa sắt, kẽm hoặc hợp chất chứa kẽm, thiếc hoặc hợp chất chứa thiếc. Các nguyên liệu này không đắt và có thể làm tăng hiệu suất phản ứng trong phản ứng giữa hợp chất được biểu diễn bởi công thức 1 với amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng, vì vậy, có thể thu được hợp chất có công thức 2 với độ tinh khiết cao.

Sắt hoặc hợp chất chứa sắt, kẽm hoặc hợp chất chứa kẽm, hoặc thiếc hoặc hợp chất chứa thiếc có giá bằng khoảng 1/300-1/60 so với giá của Pd/C. Tuy nhiên, sắt hoặc hợp chất chứa sắt, kẽm hoặc hợp chất chứa kẽm, hoặc thiếc hoặc hợp chất chứa thiếc lại có thể cải thiện hiệu suất phản ứng gấp ba lần trở lên và làm tăng độ tinh khiết lên 10% trở lên so với Pd/C.

Theo sáng chế, sắt hoặc hợp chất chứa sắt, kẽm hoặc hợp chất chứa kẽm, hoặc thiếc hoặc hợp chất chứa thiếc tốt nhất là sắt, kẽm, hoặc thiếc clorua ( $\text{SnCl}_2$ ).

Theo sáng chế, phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2 có thể còn bao gồm việc chuẩn bị dung dịch chứa hợp chất có công thức 1.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất được biểu diễn bằng công thức 1 trong dung môi. Dung môi có thể là rượu C1-C4 mạch thẳng hoặc mạch nhánh, tốt nhất là metanol.

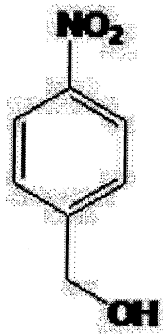
Theo sáng chế, bước phản ứng giữa hợp chất có công thức 1 với amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng có thể là việc bổ sung amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1.

Hợp chất có công thức 2 có thể được điều chế bằng cách bổ sung sắt hoặc hợp chất chứa sắt, kẽm hoặc hợp chất chứa kẽm, hoặc thiếc hoặc hợp chất chứa thiếc vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 2 rồi tiếp đó bổ sung amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng vào.

Theo sáng chế, amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng có thể được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 30°C.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức 1 có thể được điều chế từ hợp chất có công thức 3.

[Công thức 3]



Theo sáng chế, nếu R trong công thức 1 là tetrahydropyranyl, thì hợp chất có công thức 2 có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức 3 với 3,4-dihydropyran.

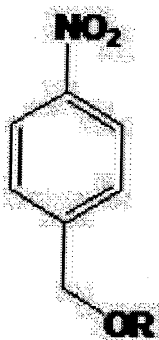
Theo sáng chế, phản ứng của hợp chất có công thức 3 có thể được thực hiện với sự có mặt của hợp chất xúc tác pyridin-para-toluensulfonat.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức 2, phương pháp bao gồm:

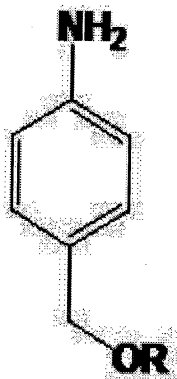
chuẩn bị dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 sau đây; và

chuẩn bị chất phản ứng bằng cách bổ sung sắt, kẽm, thiếc, hợp chất chứa sắt, hợp chất chứa kẽm, hợp chất chứa thiếc hoặc hỗn hợp của chúng, và amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng vào dung dịch.

[Công thức 1]



[Công thức 2]



trong đó, trong công thức 1 và 2, R là axetyl, benzoyl, tetrahydropyranyl, metoxy metyl, metoxy etoxymetyl hoặc benzyl, tốt nhất là tetrahydropyranyl.

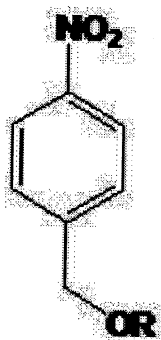
Theo sáng chế, amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng có thể được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 30°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10 đến 25°C, và tốt nhất là khoảng 20°C.

Theo sáng chế, chất phản ứng có thể được hồi lưu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 45 đến 75°C, và tốt nhất là khoảng 65°C.

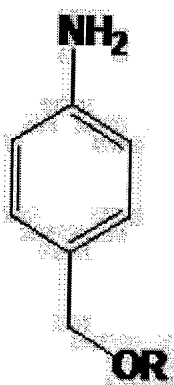
Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức công thức A sau đây, đồng phân của nó, hoặc muối của nó, phương pháp bao gồm:

điều chế hợp chất có công thức 2 bằng phản ứng của hợp chất có công thức 1 với amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng với sự có mặt của sắt, kẽm, thiếc, hợp chất chứa sắt, hợp chất chứa kẽm, hợp chất chứa thiếc, hoặc hỗn hợp của chúng.

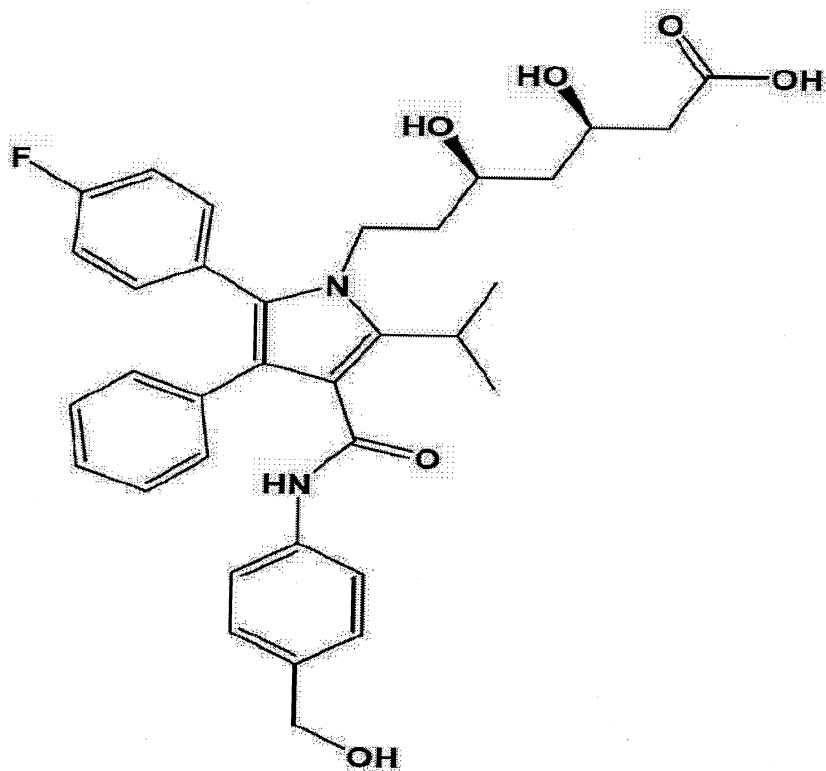
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức A]



trong đó, R là axetyl, benzoyl, tetrahydropyranyl, metoxy metyl, metoxy etoxymetyl hoặc benzyl, tốt nhất là tetrahydropyranyl.

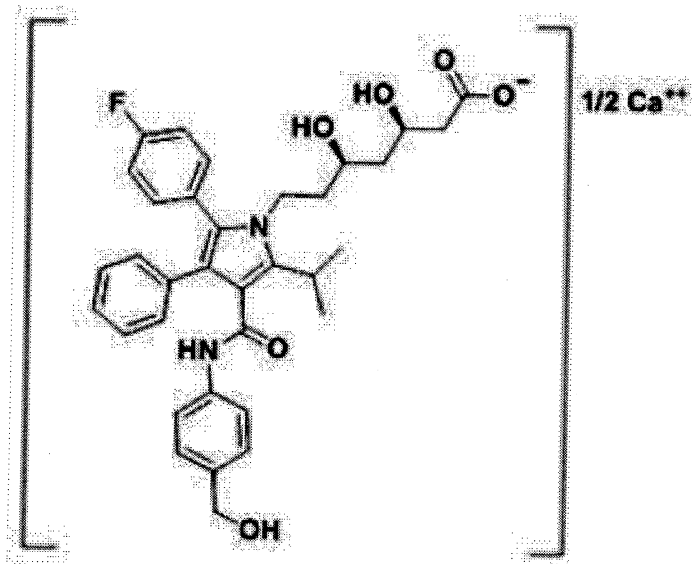
Sáng chế cho phép hợp chất có công thức 2 được sản xuất với chi phí thấp một cách đại trà với độ tinh khiết và hiệu suất cao, cụ thể là, hợp chất có công thức A, đồng phân của nó hoặc muối của nó, được điều chế bằng cách sử dụng hợp chất có công thức 2 làm chất phản ứng, có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao, và được sản xuất đại trà với chi phí thấp.

Phương pháp điều chế hợp chất có công thức A, đồng phân của nó hoặc muối của nó dựa trên công thức 2 được mô tả trong đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113.

Theo sáng chế, muối là hợp chất được điều chế từ muối kim loại hoặc bazơ hữu cơ. Muối kim loại có thể là, nhưng không giới hạn, muối lithi, muối natri, muối kali, muối canxi, muối magie, muối kẽm và muối nhôm. Muối được điều chế bằng cách sử dụng bazơ hữu cơ có thể là muối được điều chế bằng cách sử dụng, nhưng không giới hạn, axit amin, amin, amoni mono-ankyl, amino diankyl, amoni triankyl, N-metyl glucamin hoặc các hợp chất tương tự, cụ thể là muối được điều chế bằng cách sử dụng glyxin, arginin, lyzin, trimetylamin, amoni, pyridin, picolin hoặc chất tương tự.

Tốt nhất là, muối có thể là hemi-canxi của hợp chất có công thức A, và muối có thể là hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, cụ thể là hợp chất có công thức B sau đây.

[Công thức B]



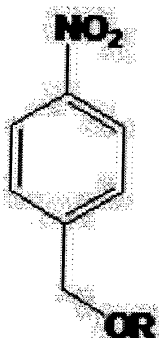
trong đó, phương pháp điều chế hợp chất có công thức B dựa trên công thức 2 giống như phương pháp được mô tả trong đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức A sau đây, đồng phân của nó hoặc muối của nó, phương pháp bao gồm:

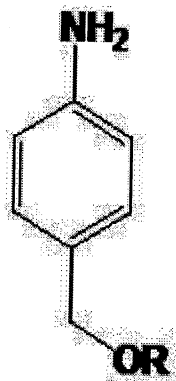
chuẩn bị dung dịch chứa hợp chất có công thức 1 sau đây; và

điều chế hợp chất có công thức 2 bằng cách bổ sung sắt, kẽm, thiếc, hợp chất chứa sắt, hợp chất chứa kẽm, hợp chất chứa thiếc hoặc hỗn hợp của chúng, và amoni format, amoni clorua, natri dihydrophosphat, hydrazin hoặc hỗn hợp của chúng vào dung dịch.

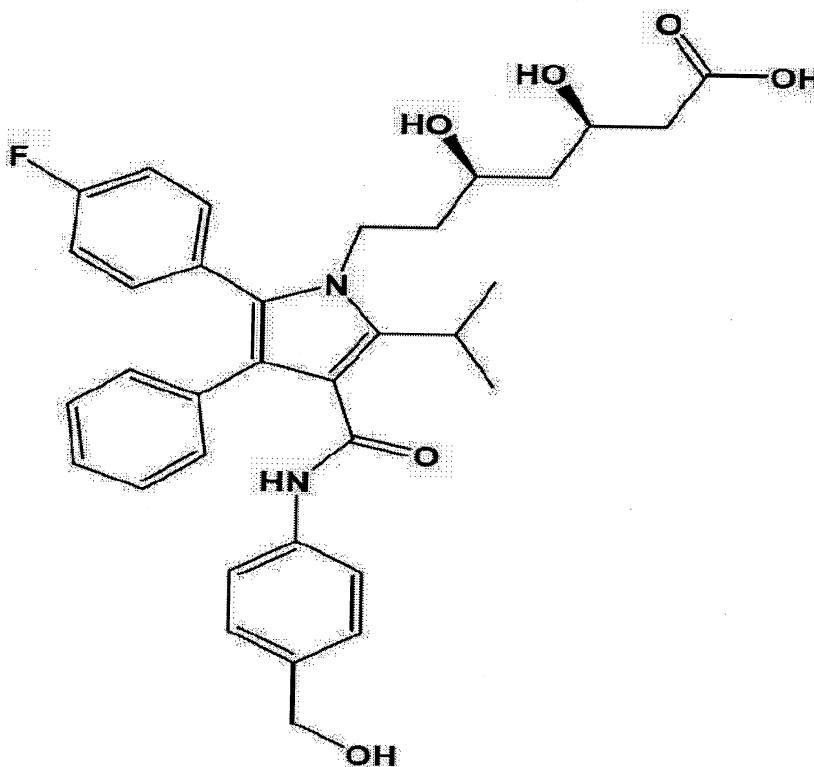
[Công thức 1]



[Công thức 2]



[Công thức A]

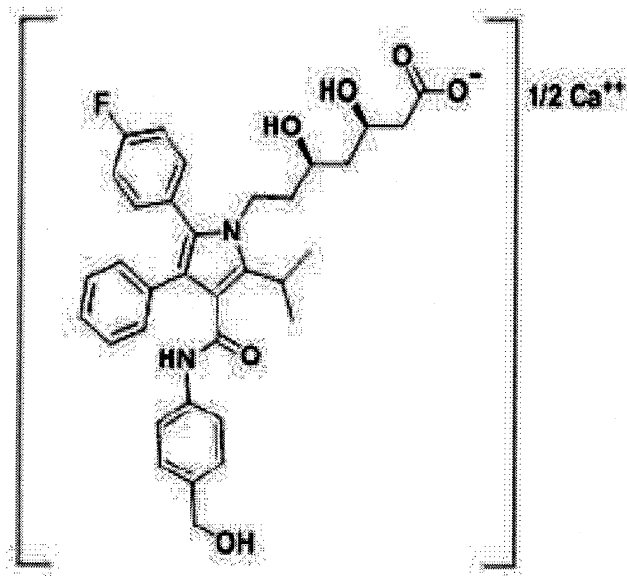


trong đó, R là axetyl, benzoyl, tetrahydropyranyl, metoxy metyl, metoxy etoxymetyl hoặc benzyl, tốt nhất là tetrahydropyranyl.

Theo sáng chế, muối của hợp chất có công thức A như đã được mô tả ở trên, tốt nhất là muối hemi-canxi của hợp chất có công thức A, có thể là muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic.

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, vốn là hợp chất có công thức B.

[Công thức B]



Dạng tinh thể có thể là hydrat của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, vốn là hợp chất có công thức B, tốt nhất là trihydrat của nó.

Theo sáng chế, dạng trihydrat tinh thể của hợp chất có công thức B thể hiện độ ổn định và độ hút ẩm tốt hơn so với hợp chất được điều chế bằng phương pháp thông thường được mô tả trong đơn sáng chế Hàn Quốc số 1239113, do đó độ ổn định được duy trì trong một thời gian dài sau khi điều chế, và không hấp thụ hơi ẩm xung quanh. Do đó, trong trường hợp điều chế hoặc lưu trữ chế phẩm bằng cách sử dụng dạng tinh thể của sáng chế làm thành phần hoạt tính, thì chế phẩm có thể duy trì độ ẩm không thay đổi trong một thời gian dài. Ngoài ra, theo sáng chế, dạng tinh thể của hợp chất có công thức B thể hiện độ hòa tan cao, do đó thể hiện hiệu quả dược lý tốt.

Sáng chế đề xuất dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic.

Theo sáng chế, dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRD) sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $5,38^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,46^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,22^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,84^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,18^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,70^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  và  $22,68^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ , tốt hơn là dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm bao gồm:  $11,86^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $22,00^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $23,86^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  và  $24,48^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  cũng như  $5,38^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,46^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,22^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,84^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,18^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,70^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  và  $22,68^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ , và tốt nhất là dạng tinh thể I có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $11,86^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $22,00^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $23,86^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $24,48^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $5,38^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,46^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,22^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,84^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,18^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,70^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  và  $22,68^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .

Theo sáng chế, dạng tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic thể hiện độ ổn định và độ hút ẩm tốt hơn, độ hòa tan tương đương, so với hợp chất được điều chế theo phương pháp được mô tả trong đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113.

Vì dạng tinh thể I khó hút ẩm, nên nó có thể duy trì trạng thái hydrat giống nhau trong một thời gian dài, và cũng duy trì được độ ổn định mà không bị phân hủy hoặc bị biến đổi thành chất khác ngay cả khi được lưu trữ trong một thời gian dài. Do đó, dạng tinh thể I duy trì trạng thái giống nhau trong khi lưu trữ dạng tinh thể I hoặc điều chế chế phẩm sử dụng dạng tinh thể I, hoặc thậm chí sau khi điều chế chế phẩm chứa dạng tinh thể I, do đó duy trì ổn định tính đồng nhất về hàm lượng của chế phẩm trong một thời gian dài, và không đòi hỏi bất kỳ điều kiện lưu trữ khó khăn nào và bất kỳ quy trình điều chế chế phẩm khó khăn nào để duy trì độ ổn định, vì vậy phù hợp để sản xuất đại trà.

Ngoài ra, dạng tinh thể I cho thấy độ hòa tan cao. Vì vậy, nếu được sử dụng, dạng tinh thể I có thể thể hiện hiệu quả trị liệu tốt.

Sáng chế đề xuất muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dạng trihydrat tinh thể II.

Theo sáng chế, dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $5,46^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,50^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $19,30^\circ \pm 0,2^\circ$ , tốt hơn là dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm bao gồm:  $5,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,16^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $20,84^\circ \pm 0,2^\circ$  cũng như  $5,46^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,50^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $19,30^\circ \pm 0,2^\circ$ , và tốt nhất là dạng tinh thể II có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $5,78^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $11,16^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $20,84^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $5,46^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $9,50^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $19,30^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Sáng chế đề xuất muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dạng trihydrat tinh thể III.

Theo sáng chế, dạng tinh thể III có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $21,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,11^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $13,07^\circ \pm 0,2^\circ$ , tốt hơn là dạng tinh thể III có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng ít nhất một giá trị được chọn từ nhóm bao gồm:  $14,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,23^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,98^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $23,46^\circ \pm 0,2^\circ$  cũng như  $21,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,11^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $13,07^\circ \pm 0,2^\circ$ , và tốt nhất là dạng tinh thể III có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  bằng  $21,90^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,04^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $8,11^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $13,07^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $14,02^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $17,23^\circ \pm 0,2^\circ$ ,  $18,98^\circ \pm 0,2^\circ$  và  $23,46^\circ \pm 0,2^\circ$ .

Theo sáng chế, các dạng trihydrat tinh thể II và III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic thể hiện độ ổn định và độ hút ẩm tốt hơn nhiều, và độ hòa tan tương đương, so với hợp chất được điều chế theo phương pháp được mô tả trong đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, phương pháp bao gồm:

chuẩn bị chất phản ứng bao gồm muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và dung môi hỗn hợp chứa nước và ít nhất một trong các chất etyl axetat, metylen clorua, metanol và tetrahydrofuran.

Theo phương pháp điều chế được đề cập trên đây, dạng tinh thể hydrat của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao, trong đó quy trình điều chế đơn giản, do đó phù hợp để sản xuất đại trà.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, phương pháp bao gồm:

chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, etyl axetat và nước; và

khuấy dung dịch phản ứng.

Theo phương pháp điều chế được đề cập trên đây, dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao, trong đó quy trình điều chế đơn giản, do đó phù hợp để sản xuất đại trà.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, bước chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm:

chuẩn bị hỗn hợp bằng cách bổ sung nước vào muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic;

khuấy hỗn hợp; và

chuẩn bị dung dịch phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp đã khuấy.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, tỷ lệ thể tích giữa etyl axetat và nước trong dung dịch phản ứng có thể là 3:1-1:3 (thể tích/thể tích), tốt nhất là 2:1-1:2 (thể tích/thể tích).

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, hỗn hợp có thể được khuấy nằm trong khoảng từ 10 đến 20 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C, tốt nhất là khuấy nằm trong khoảng từ 16 đến 18 giờ ở nhiệt độ khoảng 25°C.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, bước khuấy dung dịch phản ứng có thể cho phép dung dịch phản ứng được khuấy hồi lưu nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65 đến 80°C, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 75°C.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, phương pháp còn bao gồm bước làm mát dung dịch phản ứng đã khuấy. Sản phẩm rắn có thể được tạo ra thông qua việc làm mát dung dịch phản ứng đã khuấy.

Việc làm mát có thể cho phép dung dịch phản ứng được làm mát xuống nằm trong khoảng từ 30 đến 50°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1 đến 3 giờ, tốt nhất là khoảng 40°C trong khoảng 2 giờ.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế, muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, vốn là nguyên liệu khởi đầu, có thể ở dạng vô định hình, dạng tinh thể hoặc hỗn hợp của

chúng. Cụ thể là, nguyên liệu khởi đầu có thể ở dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của dạng trihydrat tinh thể I và dạng vô định hình.

Phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế có thể còn bao gồm các bước lọc và thu nhận sản phẩm rắn được tạo ra, và rửa sản phẩm rắn thu được bằng etyl axetat.

Phương pháp điều chế dạng tinh thể I của sáng chế có thể còn bao gồm bước sấy khô sản phẩm rắn thu được. Bước sấy khô có thể được thực hiện nằm trong khoảng từ 10 đến 20 giờ, dưới áp suất nằm trong khoảng từ 50 đến 800 mmHg và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 14 đến 17 giờ dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600 mmHg và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể II của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, phương pháp bao gồm:

chuẩn bị dung dịch bao gồm muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, metanol và nước; và

khuấy dung dịch phản ứng.

Theo phương pháp điều chế được đề cập trên đây, dạng tinh thể II của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao, trong khi điều chế đơn giản, do đó phù hợp với sản xuất đại trà.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, bước chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm:

chuẩn bị dung môi hỗn hợp chứa metanol và nước; và

bổ sung muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic vào dung môi hỗn hợp.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, dung môi hỗn hợp có thể bao gồm metanol và nước với tỷ lệ thể tích 3:1-1:3 (thể tích/thể tích), tốt nhất là 2:1-1:2 (thể tích/thể tích).

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, vốn là nguyên liệu khởi đầu, có thể ở dạng vô định hình, dạng tinh thể hoặc hỗn hợp của chúng. Cụ thể là, nguyên liệu khởi đầu có thể ở dạng vô định hình, hoặc hỗn hợp của dạng trihydrat tinh thể II và dạng vô định hình.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, bước khuấy dung dịch phản ứng có thể được thực hiện khoảng 2-4 ngày ở nhiệt độ phòng, tốt nhất là khoảng 3 ngày.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, sản phẩm rắn có thể được lọc và thu được từ dung dịch phản ứng sau khi khuấy dung dịch phản ứng.

Theo phương pháp điều chế dạng tinh thể II của sáng chế, bước sấy khô có thể được thực hiện dưới áp suất nằm trong khoảng từ 50 đến 800 mmHg ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C, tốt nhất là dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600 mmHg và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 60°C.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, phương pháp bao gồm:

chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-

pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và dung môi có chứa metanol và một trong các chất tetrahydrofuran và metylen clorua;

chuẩn bị sản phẩm cô đặc bằng cách cô đặc dung dịch phản ứng; và

tạo ra sản phẩm rắn bằng cách bổ sung nước vào sản phẩm cô đặc.

Theo phương pháp điều chế, dạng trihydrat tinh thể III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có thể thu được với độ tinh khiết và hiệu suất cao, trong đó quy trình điều chế đơn giản, do đó phù hợp với sản xuất đại trà.

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, bước chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm:

chuẩn bị dung môi hỗn hợp bao gồm metanol và một trong các chất tetrahydrofuran và metylen clorua; và

bổ sung muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic vào dung môi hỗn hợp.

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, dung môi hỗn hợp có thể bao gồm một trong các chất tetrahydrofuran và metylen clorua; và metanol với tỷ lệ thể tích 1:10 hoặc 4:5 (thể tích/thể tích), tốt nhất là 1:5-3:5 (thể tích/thể tích).

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, bước khuấy dung dịch phản ứng có thể còn được sử dụng trước khi cô đặc dung dịch phản ứng sau khi chuẩn bị.

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, bước bổ sung nước có thể được thực hiện theo cách nước được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 20 phút đến 1 giờ.

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, bước khuấy dung dịch phản ứng có thể còn được sử dụng trước khi bổ sung nước. Bước khuấy dung dịch phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 30 phút đến 3 giờ, tốt nhất là trong thời gian 2 giờ.

Theo phương pháp điều chế dạng trihydrat tinh thể III của sáng chế, bước sấy khô sản phẩm rắn có thể còn được thực hiện. Bước sấy khô có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 70°C, tốt nhất là ở nhiệt độ khoảng 60°C.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dùng để phòng và điều trị chứng rối loạn tim mạch, trong đó chế phẩm được bao gồm dạng trihydrat tinh thể của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và chất phụ gia được dùng dưới dạng thành phần hoạt tính.

Theo sáng chế, chế phẩm được có thể bao gồm ít nhất một loại được chọn từ nhóm bao gồm: dạng trihydrat tinh thể I, dạng trihydrat tinh thể II và dạng trihydrat tinh thể III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng thành phần hoạt tính, tốt nhất là dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic.

Trong trường hợp chất phụ gia được dùng, chất phụ gia được dùng là những chất được chấp nhận về mặt sinh lý và thường được sử dụng trong lĩnh vực y tế mà không gây ra phản ứng dị ứng bất kỳ, cụ thể như dị ứng rối loạn dạ dày ruột và chóng mặt hoặc các loại dị ứng tương tự, khi được sử dụng cho con người, thì loại phụ gia không bị giới hạn. Ví dụ về các chất phụ gia có thể là chất mang, tá dược và chất pha loãng. Ví dụ về chất mang, tá dược và chất pha loãng có thể là lactoza, dextroza, saccaroza, sorbitol, mannitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, cao su acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metyl xenluloza,

polyvinylpyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, bột tan (talc), magie stearat và dầu khoáng.

Chế phẩm được có thể còn bao gồm chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất độn, chất chống đông máu, chất bôi trơn, chất giữ ẩm, chất tạo mùi thơm, chất nhũ hóa, chất khử trùng và các chất khác.

Theo sáng chế, chứng rối loạn tim mạch có thể là cao huyết áp, đột quỵ não, tăng lipit máu, tăng lipoprotein máu, tăng cholesterol máu, tăng triglixerit máu, tăng lipit máu kết hợp, xơ vữa động mạch, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tắc động mạch, nhồi máu não, bệnh mạch vành, biến chứng mạch do đái tháo đường hoặc xơ cứng động mạch vành, tốt nhất là tăng lipit máu, tăng lipoprotein máu, tăng cholesterol máu, tăng triglixerit máu hoặc tăng lipit máu kết hợp.

Chế phẩm được theo sáng chế có thể được tạo thành công thức được phẩm theo phương pháp thông thường, và có thể được điều chế thành các loại thuốc sử dụng qua đường miệng khác nhau như dạng viên, viên nén, dạng bột, viên nang, xi rô, dạng nhũ tương và vi nhũ tương, hoặc các loại thuốc tiêm khác nhau như tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da.

Nếu chế phẩm được theo sáng chế được điều chế thành công thức dạng uống, thì các chất phụ gia có thể được sử dụng là xenluloza, canxi silicat, tinh bột ngô, lactoza, saccaroza, dextroza, canxi phosphat, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, gelatin, bột tan, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất pha loãng, v.v...

Nếu chế phẩm được được điều chế thành công thức lỏng như dạng huyền dịch dùng qua đường uống, thuốc lỏng để sử dụng bên trong, nhũ tương, xi rô hoặc dạng tương tự, thì chế phẩm được có thể được điều chế bằng cách bổ sung chất pha loãng đơn giản như nước và parafin lỏng, và các chất phụ gia khác như chất giữ ẩm, chất tạo ngọt, chất thơm, chất bảo quản, chất khử trùng, chất màu, v.v...

Nếu chế phẩm được theo sáng chế được điều chế thành chế phẩm dạng tiêm, thì chất phụ gia có thể là nước, dung dịch muối sinh lý, dung dịch glucoza, dung

dịch đường tương tự, cồn, glycol, etc (cụ thể là polyetylen glycol 400), dầu, axit béo, este của axit béo, glyxerit, chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, v.v..

Theo chế phẩm được của sáng chế, hàm lượng chất phụ gia không bị giới hạn cụ thể, và có thể được điều chỉnh phù hợp trong phạm vi hàm lượng được sử dụng trong công thức thông thường.

Chế phẩm được của sáng chế có thể được sử dụng qua đường uống hoặc qua đường tiêm (cụ thể là, tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm trong màng bụng hoặc tiêm tại chỗ), và liều lượng có thể được thay đổi trong phạm vi theo thể trọng, tuổi, giới tính, tình trạng sức khỏe, chế độ ăn, giờ giấc dùng thuốc, phương pháp dùng thuốc, thời gian dùng thuốc, tốc độ bài tiết, tính đặc hiệu, tính chất của công thức được, mức độ nghiêm trọng của bệnh, v.v...

Chế phẩm được của sáng chế có thể được sử dụng sao cho lượng tinh thể muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng thành phần hoạt tính có thể là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg/ngày, tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 30 mg/ngày, hoặc có thể được sử dụng tất cả trong một lần hoặc được chia thành nhiều lần trong ngày khi cần thiết.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng rối loạn tim mạch bằng cách cho bệnh nhân sử dụng chế phẩm được theo sáng chế, chế phẩm được để phòng hoặc điều trị chứng rối loạn tim mạch có chứa dạng trihydrat tinh thể của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và các phụ gia được dùng.

Sáng chế đề xuất liệu pháp sử dụng chế phẩm được theo sáng chế để phòng và điều trị chứng rối loạn tim mạch, chế phẩm bao gồm dạng trihydrat tinh thể của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic và các phụ gia được dùng.

Theo sáng chế, chứng rối loạn tim mạch có thể là tăng huyết áp, đột quỵ não, tăng lipit máu, tăng lipoprotein máu, tăng cholesterol máu, tăng triglixerit máu, tăng lipit máu kết hợp, xơ vữa động mạch, đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, tắc động mạch, nhồi máu não, bệnh mạch vành, biến chứng mạch do đái tháo đường hoặc xơ cứng động mạch vành, tốt nhất là tăng lipit máu, tăng lipoprotein máu, tăng cholesterol máu, tăng triglixerit máu hoặc tăng lipit máu kết hợp.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin. Theo sáng chế, hợp chất có thể được sản xuất với chi phí thấp, có độ tinh khiết và hiệu suất cao, do đó cải thiện hiệu suất phản ứng sử dụng hợp chất này làm chất phản ứng.

Ngoài ra, muối hemi-canxi của axit dạng tinh thể theo sáng chế có độ ổn định, độ hút ẩm và độ hòa tan tốt, do đó thuận lợi cho việc sản xuất đại trà và thể hiện hiệu quả điều trị tốt với một lượng nhỏ chế phẩm.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sau đây, các ví dụ và Ví dụ thử nghiệm sẽ được trình bày để mô tả sáng chế rõ hơn. Tuy nhiên, các ví dụ và Ví dụ thử nghiệm sau đây chỉ được đề xuất nhằm mục đích minh họa mà không giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ngoài ra, các chất phản ứng và dung môi được đề cập sau đây được mua từ Sigma-Aldrich trừ trường hợp cụ thể khác được nêu rõ dưới đây, và độ tinh khiết của sản phẩm được xác định bằng cách sử dụng sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) (seri 1200, Agilent).

#### **Ví dụ điều chế 1**

Điều chế hợp chất 2-((4-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-pyran (hợp chất có công thức 1)

(Điều chế theo quy trình tổng hợp của [J. Med. Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309])

Rượu 4-nitrobenzylic (1,6g, 10,45mmol) được hòa tan trong etanol (52ml) để chuẩn bị dung dịch, 3,4-dihydropyran (1,32g, 1,43ml, 15,68mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, tiếp đó pyridin para-toluensulfonat (262,6mg, 1,05mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào, theo đó hỗn hợp được chuẩn bị. Hỗn hợp được khuấy trong 1,5 giờ, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất thấp để cô đặc. Sản phẩm cô đặc được chiết bằng etyl axetat (25ml), được rửa bằng nước (50ml x 3), rồi được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, và được cô đặc để nhận được hợp chất của sáng chế dưới dạng dầu.

Hiệu suất: 2,82g (98,8%). Độ tinh khiết: 99,8%

#### Ví dụ 1

Điều chế 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin (hợp chất có công thức 2-1) (sử dụng kẽm làm chất xúc tác)

2-((4-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-pyran (1g, 3,66mmol) vốn được điều chế trong ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong metanol (100ml) để chuẩn bị dung dịch, bụi kẽm (1,4g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, tiếp đó amoni format (0,9g) được bổ sung vào ở 20°C, theo đó hỗn hợp được chuẩn bị. Hỗn hợp được hồi lưu ở 65°C. 10 phút sau khi kết thúc hồi lưu, bụi kẽm còn lại trong hỗn hợp được loại bỏ để thu được dung dịch, dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch thu được dưới áp suất thấp, và sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc để thu được hợp chất theo sáng chế dưới dạng dầu.

Hiệu suất: 0,71g (93%), Độ tinh khiết: 75 %

#### Ví dụ 2

Điều chế 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin (hợp chất có công thức 2-1) (sử dụng sắt làm xúc tác)

2-((4-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-pyran (1g, 3,66mmol) vốn được điều chế trong ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong metanol (100ml) để chuẩn bị dung dịch,

bụi sắt (1,4g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, và tiếp đó amoni format (0,9g) được bổ sung vào ở 20°C, theo đó hỗn hợp được chuẩn bị. Hỗn hợp được hồi lưu ở 65°C. Trong 1,5 giờ sau khi kết thúc hồi lưu, bụi sắt còn lại trong hỗn hợp được loại bỏ để thu được dung dịch, dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch thu được dưới áp suất thấp, và sản phẩm phản ứng được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc để thu được hợp chất của sáng chế dưới dạng dầu.

Hiệu suất: 0,72g (95%). Độ tinh khiết: 80%

### Ví dụ 3

Điều chế 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin (hợp chất có công thức 2-1) (sử dụng thiếc làm chất xúc tác)

2-((4-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-pyran (1g, 3,66mmol) vốn được điều chế trong ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong metanol (100ml) để chuẩn bị dung dịch, và thiếc (II) clorua ( $\text{SnCl}_2$ , 3,5g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch, theo đó hỗn hợp được chuẩn bị. Hỗn hợp được hồi lưu ở 65°C. Trong 1 giờ 20 phút sau khi kết thúc hồi lưu, thiếc còn lại trong hỗn hợp được loại bỏ để thu được dung dịch, dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch thu được dưới áp suất thấp, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được rửa bằng dung dịch kali hydroxit 2M, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc để nhận được hợp chất của sáng chế dưới dạng dầu.

Hiệu suất: 0,57g (76%). Độ tinh khiết: 83%

### Ví dụ so sánh 1

Điều chế 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin (hợp chất có công thức 2) (điều chế theo quy trình tổng hợp của [J,Med,Chem., 41, 26, (1998), 5297-5309])

2-((4-nitrobenzyl)oxy)tetrahydro-pyran (1g, 3,66mmol) được hòa tan trong etanol (100ml), được điều chế trong ví dụ điều chế 1, để chuẩn bị dung dịch, 10% (trọng lượng/trọng lượng) paladi/cacbon (0,3g) được bổ sung nhỏ giọt vào dung

dịch, và tiếp đó amoni format (0,9g) được bổ sung ở 20°C, theo đó hỗn hợp được chuẩn bị. Trong 1,5 giờ, paladi/cacbon còn lại trong hỗn hợp được loại để thu được dịch, dung môi được loại bỏ khỏi dung dịch thu được dưới áp suất thấp, và sản phẩm được chiết bằng etyl axetat. Sản phẩm chiết được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc để nhận được hợp chất của sáng chế dưới dạng dầu.

Hiệu suất: 0,19g (25%). Độ tinh khiết: 68%

#### Ví dụ 4: Điều chế dạng trihydrat tinh thể I

20g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) được bổ sung vào 200ml nước để chuẩn bị hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở 25°C trong 17 giờ, 200ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp để chuẩn bị dung dịch phản ứng, dung dịch phản ứng được khuấy hồi lưu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 75°C trong 1,5 giờ, và dung dịch phản ứng được làm mát xuống 40°C trong hai giờ và được khuấy ở 40°C trong 1 giờ để tạo ra sản phẩm rắn. Sản phẩm rắn được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn được rửa hai lần bằng 250ml etyl axetat và được làm khô dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600 mmHg ở 55°C trong 16 giờ để thu được 17,1g (độ tinh khiết 99,82%) dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

#### Ví dụ 5: Điều chế dạng trihydrat tinh thể I

19g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) và 1g dạng trihydrat tinh thể I được điều chế trong ví dụ 4 được bổ sung vào 200ml nước để chuẩn bị hỗn hợp, và hỗn hợp được khuấy ở khoảng 25°C trong 17 giờ, 200 ml etyl axetat được bổ sung vào hỗn hợp để chuẩn bị dung dịch phản ứng, dung dịch phản ứng được khuấy hồi lưu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 75°C trong thời gian nằm trong khoảng từ 1,5 đến 2 giờ, rồi

được làm mát xuống nhiệt độ 40°C trong thời gian 2 giờ và được khuấy ở nhiệt độ 40°C trong thời gian 1 giờ để tạo thành sản phẩm rắn. Sản phẩm rắn tạo ra được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn được rửa hai lần bằng 250ml etyl axetat và được làm khô dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600mmHg ở nhiệt độ 55°C trong thời gian 16 giờ để thu được 17,8g (độ tinh khiết 99,89%) dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

#### Ví dụ 6: Điều chế dạng trihydrat tinh thể II

20g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) được tạo thành huyền dịch trong dung môi hỗn hợp gồm 200ml metanol và 200ml nước để chuẩn bị dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong ba ngày để thu được sản phẩm rắn. Sản phẩm rắn tạo ra được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn được làm khô dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600mmHg ở nhiệt độ 70°C để thu được 17,4g (độ tinh khiết 99,74%) dạng trihydrat tinh thể II của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

#### Ví dụ 7: Điều chế dạng trihydrat tinh thể II

19g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) và 1g dạng trihydrat tinh thể II vốn được điều chế trong ví dụ 6 được tạo thành huyền dịch trong dung môi hỗn hợp gồm 200ml metanol và 200ml nước để chuẩn bị dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong ba ngày để thu được sản phẩm rắn. Sản phẩm rắn tạo ra được lọc để thu được chất rắn, và chất rắn được sấy dưới áp suất nằm trong khoảng từ 100 đến 600mmHg ở nhiệt độ 70°C để thu được 17,9g (độ tinh khiết 99,83%) dạng trihydrat tinh thể II của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-

isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 8: Điều chế dạng trihydrat tinh thể III

20g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) được bổ sung vào dung môi hỗn hợp gồm 200ml metanol và 60ml tetrahydrofuran để chuẩn bị dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng để được hòa tan. Dung dịch được lọc để loại bỏ thành phần không tan, và dung dịch nhận được được cô đặc dưới áp suất thấp cho đến khi thể tích giảm xuống 50% (thể tích/thể tích) so với thể tích ban đầu để chuẩn bị sản phẩm cô đặc. Sản phẩm cô đặc được chuyển đến thiết bị phản ứng tách, và 800ml nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C được bổ sung từ từ trong thời gian 30 phút và được khuấy 2 giờ trong khi duy trì nhiệt độ. Tiếp đó, chất rắn màu trắng tạo ra được lọc và được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 17,2g (độ tinh khiết 99,69%) dạng trihydrat tinh thể III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 9: Điều chế dạng trihydrat tinh thể III

20g hợp chất có công thức B (muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic) được bổ sung vào dung môi hỗn hợp gồm 200ml metanol và 80ml metylen clorua để chuẩn bị dung dịch phản ứng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng để được hòa tan. Dung dịch được lọc để loại bỏ các thành phần không tan, và dung dịch thu được được cô đặc dưới áp suất thấp cho đến khi thể tích giảm xuống 50% (thể tích/thể tích) so với thể tích ban đầu để chuẩn bị sản phẩm cô đặc. Sản phẩm cô đặc được chuyển vào thiết bị phản ứng tách, và 800ml nước ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C được bổ sung từ từ trong 30 phút và được khuấy trong 2 giờ trong khi duy trì nhiệt độ. Tiếp

đó, chất rắn màu trắng tạo ra được lọc và được làm khô ở nhiệt độ 60°C để thu được 17,3g (độ tinh khiết 99,73%) dạng trihydrat tinh thể III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ so sánh 2

Điều chế muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic (hợp chất có công thức B)

Lấy hợp chất được điều chế theo ví dụ 1 làm nguyên liệu khởi đầu, muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)cacbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic (hợp chất có công thức B) đã được điều chế và thu được theo phương pháp được mô tả trong các ví dụ 2-6 của đơn sáng chế Hàn Quốc số 1329113.

Ví dụ thử nghiệm 1: Xác định mẫu nhiễu xạ bột tia X của các dạng tinh thể I, II và III

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của các dạng tinh thể I-III, vốn được điều chế trong các ví dụ 4-9, được xác định bằng phương pháp bức xạ CuK $\alpha$  từ máy phát hiện pha rắn, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng thiết bị và dưới các điều kiện đo sau đây.

<Phương pháp đo phổ nhiễu xạ bột tia X>

- Hãng sản xuất: RIGAKU

- Thiết bị: Ultima IV

- Điện áp: 40 kV

- Dòng điện: 40 mA

- Dải quét: 3~40 độ

- Tốc độ quét: 0,5 độ/phút
- Gia lượng: 0,02 độ
- Thiết bị phát hiện: D/teX Ultra

Ảnh nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể I được điều chế trong các ví dụ 4 và 5 được trình bày trên bảng 1 và Fig.1 sau đây.

Bảng 1: Ảnh nhiễu xạ bột tia X của dạng trihydrat tinh thể I

| 2 $\theta$ | Trị số D (D-value) (Å) | Cường độ tương đối (>30%) |
|------------|------------------------|---------------------------|
| 5,380°     | 16,4280                | 58,1                      |
| 9,460°     | 9,3499                 | 100                       |
| 11,220°    | 7,8869                 | 58,3                      |
| 11,860°    | 7,4627                 | 41,9                      |
| 18,840°    | 4,7107                 | 63,5                      |
| 19,180°    | 4,6279                 | 72,9                      |
| 20,700°    | 4,2914                 | 51,4                      |
| 22,000°    | 4,0407                 | 40,8                      |
| 22,680°    | 3,9211                 | 55,4                      |
| 23,860°    | 3,7297                 | 40,9                      |
| 24,480°    | 3,6367                 | 35,4                      |

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể II được điều chế trong các ví dụ 6 và 7 được trình bày trên bảng 2 và Fig.2 sau đây.

Bảng 2: Ảnh nhiễu xạ bột tia X của dạng trihydrat tinh thể II

| 2 $\theta$ | Trị số D (Å) | Cường độ tương đối (>30%) |
|------------|--------------|---------------------------|
| 5,458°     | 16,1774      | 77,2                      |
| 5,779°     | 15,2813      | 35,6                      |
| 9,501°     | 9,3012       | 100,0                     |
| 11,161°    | 7,9213       | 47,2                      |
| 19,298°    | 4,5957       | 72,4                      |
| 20,840°    | 4,2591       | 32,2                      |

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể III được điều chế trong các ví dụ 8 và 9 được trình bày trên bảng 3 và Fig.3 sau đây.

Bảng 3: Ảnh nhiễu xạ bột tia X của dạng trihydrat tinh thể III

| 2 $\theta$ | Trị số D (Å) | Cường độ tương đối (>30%) |
|------------|--------------|---------------------------|
| 8,041°     | 10,9965      | 88,0                      |
| 8,105°     | 10,9098      | 50,1                      |
| 13,069°    | 6,7750       | 91,5                      |
| 14,017°    | 6,3188       | 42,2                      |
| 17,231°    | 5,1468       | 36,3                      |
| 18,982°    | 4,6758       | 33,7                      |
| 21,895°    | 4,0598       | 100                       |
| 23,463°    | 3,7919       | 43,6                      |

Kết quả được trình bày trên các bảng 1-3 cho thấy rằng, các hợp chất được điều chế trong các ví dụ 4 và 5, các ví dụ 6 và 7, và các ví dụ 8 và 9 cho thấy đỉnh khác nhau ở các mẫu nhiễu xạ bột tia X, qua đó chỉ ra rằng các hợp chất là các dạng tinh thể khác nhau.

Ví dụ thử nghiệm 2: Xác định độ ẩm của các dạng trihydrat tinh thể I, II và III

Độ ẩm của các hợp chất trong dạng tinh thể, được điều chế trong các ví dụ 4-9 của sáng chế, được đo bằng phương pháp Karl Fisher (KF). Giá trị độ ẩm đo được của dạng tinh thể I được đo trong các ví dụ 4 và 5 vào khoảng 4,24%, giá trị độ ẩm đo được của dạng tinh thể II được đo trong các ví dụ 6 và 7 vào khoảng 4,28%, và giá trị độ ẩm đo được của dạng tinh thể III được đo trong các ví dụ 8 và 9 vào khoảng 4,22%. Theo đó, có thể thấy rằng các dạng tinh thể được điều chế trong các ví dụ 4-9 là dạng trihydrat của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic.

Ví dụ thử nghiệm 3: Đánh giá độ ổn định của các dạng trihydrat tinh thể I, II và III

Việc kiểm tra độ ổn định đã được thực hiện đối với từng dạng trihydrat tinh thể I, II và III, được điều chế trong các ví dụ 4, 6 và 8 của sáng chế, cũng như hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2. Việc kiểm tra đã được thực hiện trong điều kiện tăng tốc (nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%), hàm lượng của các dạng tinh thể còn lại sau một thời gian nhất định được biểu diễn bằng tỷ lệ phần trăm (%) dựa vào tỷ lệ diện tích HPLC, và kết quả được trình bày trên bảng 4 sau đây.

Bảng 4: Kết quả kiểm tra độ ổn định (đơn vị: %)

| Phân loại        | Ban đầu | 1 tháng | 2 tháng | 3 tháng | 4 tháng | 5 tháng | 6 tháng |
|------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Dạng tinh thể I  | 99,89   | 99,87   | 99,85   | 99,81   | 99,77   | 99,72   | 99,69   |
| Dạng tinh thể II | 99,74   | 99,68   | 99,53   | 99,49   | 99,41   | 99,31   | 99,22   |
| Dạng tinh thể    | 99,69   | 99,42   | 99,23   | 98,84   | 98,41   | 98,02   | 97,52   |

|                 |       |       |       |       |       |       |       |
|-----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| III             |       |       |       |       |       |       |       |
| Ví dụ so sánh 2 | 99,71 | 98,23 | 96,78 | 95,22 | 93,63 | 91,98 | 90,03 |

Như được trình bày trên bảng 4, hàm lượng của từng dạng tinh thể I-III được điều chế trong các ví dụ 4, 6 và 8 đã được duy trì hầu như không có bất kỳ sự thay đổi nào sau 6 tháng. Cụ thể là, trong trường hợp dạng tinh thể I, tỷ lệ giảm hàm lượng chỉ vào khoảng 0,2% thậm chí sau 6 tháng. Ngược lại, trong trường hợp hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2, hàm lượng giảm xuống gần 10% sau 6 tháng.

Kết quả trên cho thấy rằng, các dạng trihydrat tinh thể I-III của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymethylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic thể hiện độ ổn định tốt, do đó được duy trì ổn định trong một thời gian dài. Cụ thể là, kết quả cho thấy dạng tinh thể I có độ ổn định tốt để được áp dụng dễ dàng vào sản xuất đại trà và cũng được duy trì mà không có bất kỳ sự thay đổi hàm lượng trong thời gian dài trong khi điều chế và lưu trữ chế phẩm.

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá độ hút ẩm của các dạng trihydrat tinh thể I, II và III

Độ hút ẩm của các dạng tinh thể I, II và III được điều chế trong các ví dụ 4, 6 và 8 của sáng chế cũng như hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2 đã được đo trong không khí. Mỗi dạng tinh thể được tiếp xúc với không khí trong 24 giờ ở điều kiện nhiệt độ 25°C và độ ẩm tương đối 45%, và độ ẩm có trong mỗi hợp chất được đo bằng phương pháp giống nhau (phương pháp Karl-Fisher) như được mô tả trong Ví dụ thử nghiệm 2. Và kết quả được trình bày trên bảng 5 sau đây.

Bảng 5: Kết quả kiểm tra xác định độ hút ẩm (đơn vị: %)

| Phân loại                        | Dạng tinh thể I | Dạng tinh thể II | Dạng tinh thể III | Ví dụ so sánh 2 |
|----------------------------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------------|
| Trước khi tiếp xúc với không khí | 4,24            | 4,28             | 4,22              | 1,23            |
| 24 giờ sau khi tiếp              | 4,65            | 5,23             | 7,47              | 10,48           |

|                   |  |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|--|
| xúc với không khí |  |  |  |  |
|-------------------|--|--|--|--|

Như được trình bày trên bảng 5, có thể thấy rằng các dạng tinh thể I-III cho thấy độ ẩm thay đổi bằng 3% trở xuống khi được tiếp xúc với không khí trong 24 giờ. Cụ thể là, trong trường hợp dạng tinh thể I, độ ẩm chỉ tăng 0,2% ngay cả sau khi được tiếp xúc với không khí trong 24 giờ, kết quả gợi ý rằng dạng tinh thể I hầu như không hấp thụ hơi ẩm. Ngược lại, trong trường hợp hợp chất được điều chế trong ví dụ so sánh 2, kết quả cho thấy rằng độ ẩm của nó tăng lên gấp 10 lần.

Theo đó, có thể thấy rằng các dạng tinh thể I-III trihydrat của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic có độ hút ẩm tốt, và cụ thể là dạng trihydrat tinh thể I hầu như không hấp thụ hơi ẩm ngay cả khi được tiếp xúc với không khí trong khoảng thời gian dài, do đó duy trì ổn định trạng thái hydrat trong suốt quá trình điều chế chế phẩm, và không đòi hỏi điều kiện lưu trữ khó khăn bất kỳ, do đó duy trì ổn định trạng thái hydrat giống nhau trong một thời gian dài.

Ví dụ thử nghiệm 5: Đánh giá độ hòa tan của các dạng tinh thể I, II và III trihydrat

Các dạng tinh thể I, II và III được điều chế trong các ví dụ 4, 6 và 8 của sáng chế được hoà tan trong nước không ion hoặc đệm phosphat pH 6,8 đến bão hòa, chất không hòa tan được lọc ra để thu dịch lọc, dịch lọc được pha loãng. Dịch lọc đã pha loãng được phân tích ở bước sóng 247 nm bằng phương pháp quang phổ hấp thụ tia cực tím, sử dụng bộ tách ánh sáng (JASCO, Model: V-650) để đo độ hòa tan của nó.

Bảng 6: Độ hòa tan (đơn vị, nhiệt độ: mg/ml, 25°C)

| Phân loại         | Nước không ion | Đệm phosphat pH 6,8 (0,05 M) |
|-------------------|----------------|------------------------------|
| Dạng tinh thể I   | 325,4          | 485,1                        |
| Dạng tinh thể II  | 218,5          | 325,4                        |
| Dạng tinh thể III | 219,6          | 327,3                        |

Từ bảng 6 trên đây, có thể thấy rằng các dạng tinh thể I-III đã dễ dàng hòa tan trong nước không ion và đệm phosphat pH 6,8. Cụ thể là, dạng tinh thể I cho thấy độ hòa tan rất cao trong nước không ion và đệm phosphat pH 6,8. Theo đó, có thể thấy rằng dạng trihydrat tinh thể I của muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)carbonyl]-pyrrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic thể hiện hiệu quả điều trị tốt chỉ với một lượng nhỏ.

Theo sáng chế, 4-(((tetrahydro-pyran-2-yl)oxy)methyl)anilin có thể được sản xuất với chi phí thấp, độ tinh khiết và hiệu suất cao, do đó cải thiện hiệu suất phản ứng sử dụng hợp chất này làm chất phản ứng.

Hơn nữa, dạng tinh thể của sáng chế thể hiện độ ổn định, độ hút ẩm và độ hòa tan tốt, do đó thuận lợi cho việc sản xuất đại trà và thể hiện hiệu quả điều trị tốt chỉ với một lượng nhỏ chế phẩm.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic ở dạng trihydrat tinh thể I, trong đó dạng trihydrat tinh thể I này có mẫu nhiễu xạ bột tia X sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  cho thấy đỉnh ở góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $5,38^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $9,46^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $11,22^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $18,84^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $19,18^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ ,  $20,70^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$  và  $22,68^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ .
2. Phương pháp điều chế muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic ở dạng trihydrat tinh thể I theo điểm 1, trong đó phương pháp này bao gồm:
 

chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic, etyl axetat và nước;

khuấy dung dịch phản ứng; và

để nguội dung dịch phản ứng đã khuấy.
3. Phương pháp theo điểm 2, trong đó bước chuẩn bị dung dịch phản ứng bao gồm:
 

chuẩn bị hỗn hợp bằng cách bổ sung nước vào muối hemi-canxi của axit (3R,5R)-7-[2-(4-flophenyl)-5-isopropyl-3-phenyl-4-[(4-hydroxymetylphenylamino)cacbonyl]-pyrol-1-yl]-3,5-dihydroxy-heptanoic; và

chuẩn bị dung dịch phản ứng bằng cách bổ sung etyl axetat vào hỗn hợp.
4. Phương pháp theo điểm 2 hoặc 3, trong đó tỷ lệ thể tích giữa etyl axetat và nước là 3:1-1:3 (thể tích/thể tích).

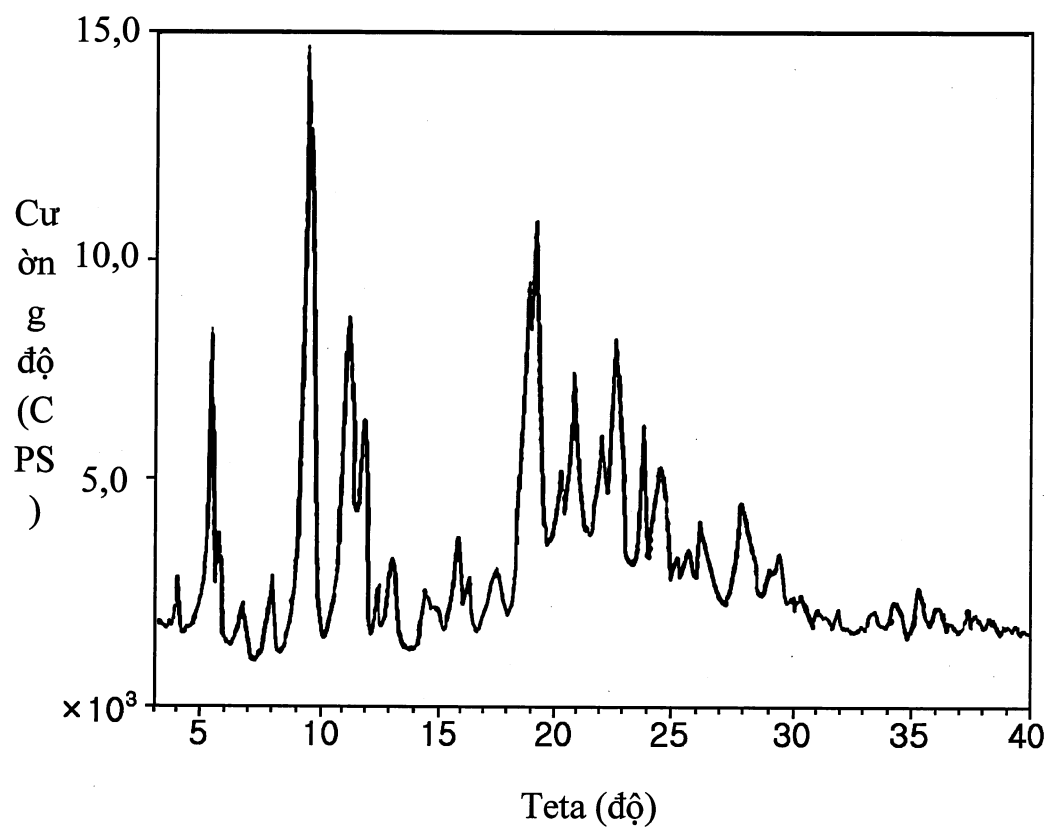


Fig.1

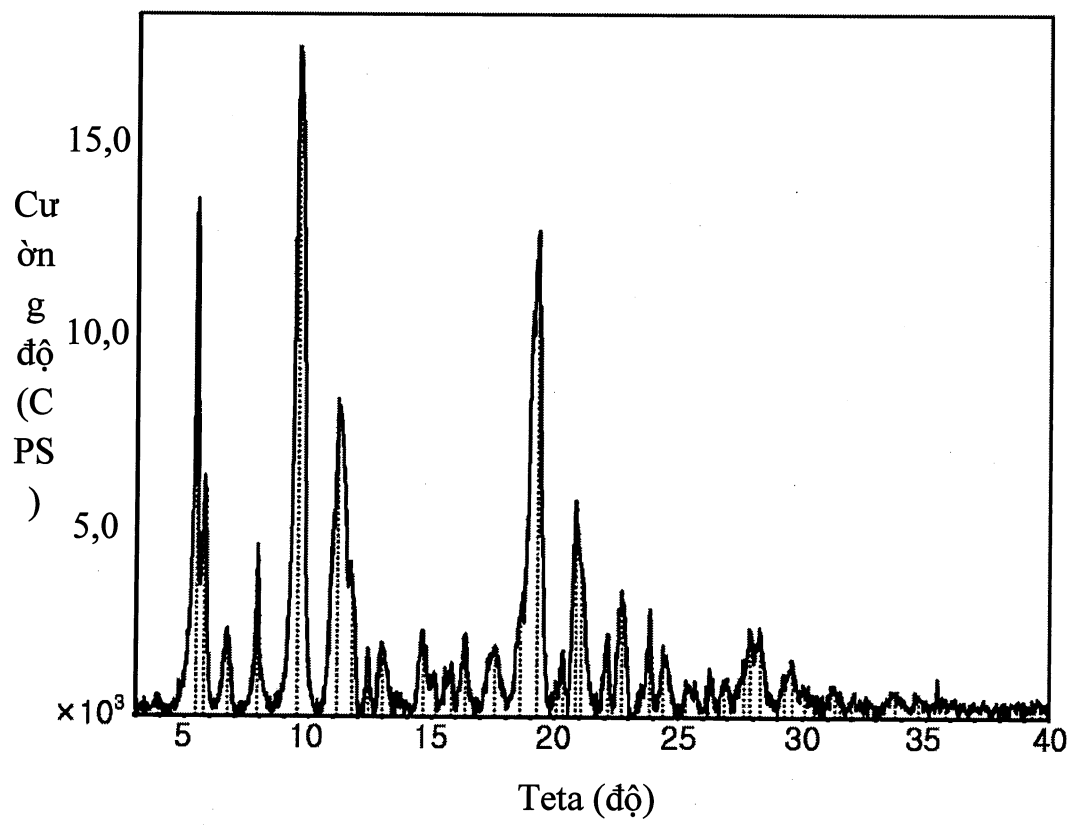
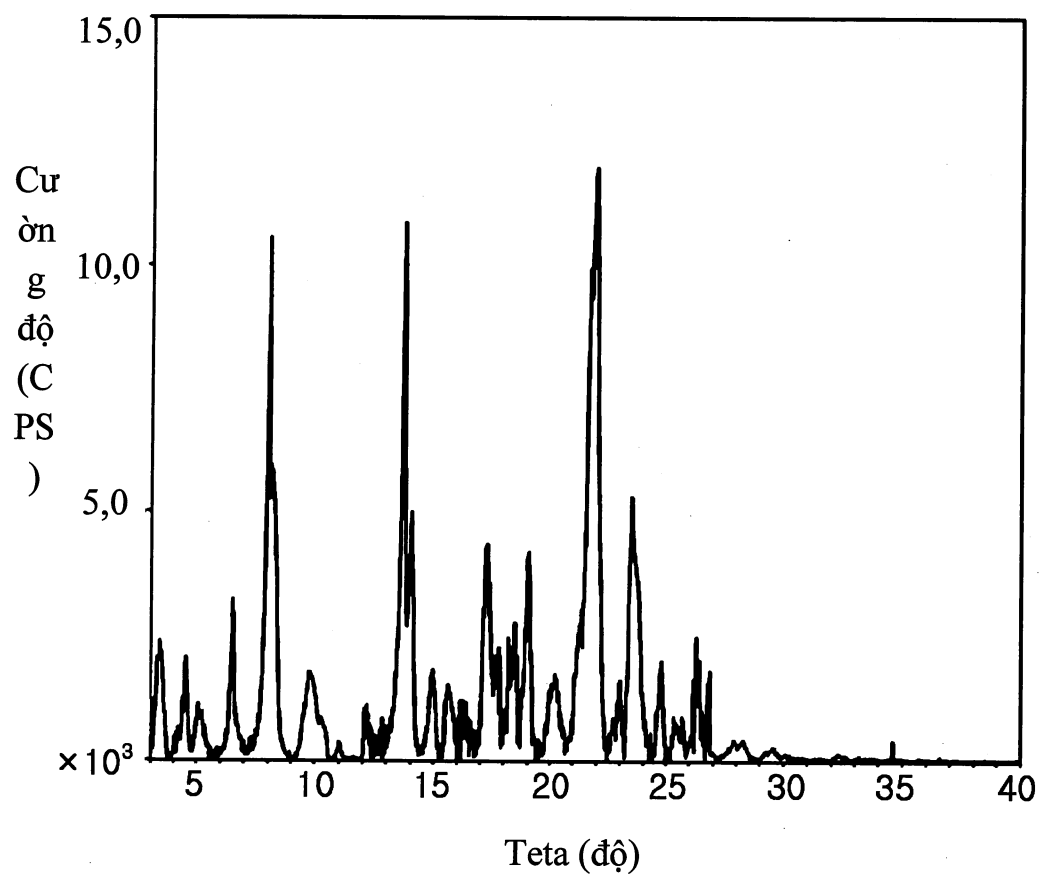


Fig.2

**Fig.3**