



(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)



1-0029572

(51)⁸ C07D 239/54; A61P 43/00; A61K
31/505; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2017-04442

(22) 28/04/2016

(86) PCT/JP2016/063495 28/04/2016

(87) WO2016/178416 10/11/2016

(30) 2015-093862 01/05/2015 JP

(45) 25/09/2021 402

(43) 25/01/2018 358A

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

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

(72) FUKUOKA, Masayoshi (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT URAXIL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể mà tinh thể này tốt hơn có khả năng hấp thụ theo đường uống và có thể thu được với khả năng lặp lại thuận lợi. Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propan-1-sulfonamid và dược phẩm chứa tinh thể này.

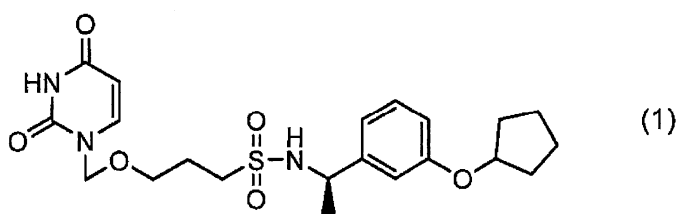
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất uraxil. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất uraxil mà có thể được cung cấp một cách ổn định theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần ở dạng tinh thể của dược chất thuốc để sử dụng trong sản xuất thuốc và có khả năng hấp thu tốt, và dược phẩm chứa tinh thể nêu trên làm thành phần hoạt tính và hữu dụng làm chất tăng tiềm lực tác dụng chống khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, trong trường hợp sử dụng hợp chất làm thành phần hoạt tính của sản phẩm dược, dạng tinh thể đơn có các đặc tính xác định cần thu được một cách ổn định theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần. Dạng tinh thể đơn thu được tốt hơn có khả năng hấp thu tốt.

Trong khi đó, hợp chất (R)-N-(1-(3-(cyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propan-1-sulfonamid (sau đây còn được gọi là "hợp chất (1)") có công thức (1) dưới đây:



được mô tả trong tài liệu patent 1 là hợp chất có hoạt tính ức chế deoxyuridin triphosphatase. Ngoài ra, tài liệu patent 2 bộc lộ rằng, hợp chất (1) nêu trên làm tăng tiềm lực các tác dụng chống khối u của các chất chống ung thư và hiện đang trong giai đoạn triển khai trên lâm sàng.

Đối với phương pháp sản xuất hợp chất (1), sản phẩm phản ứng tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột silicagel, và dạng tạo ra là dạng bột (vô định hình).

Do đó, dạng tinh thể của hợp chất (1), tốt hơn ở dạng tinh thể của dược chất thuốc để sử dụng trong sản xuất sản phẩm dược, là hoàn toàn chưa biết.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu patent

Tài liệu patent 1:

Công bố quốc tế số WO 2009/147843

Tài liệu patent 2:

Công bố quốc tế số WO 2011/065541

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến tinh thể của hợp chất (1) hữu dụng làm, chẳng hạn, chất tăng tiềm lực tác dụng chống khối u, tinh thể của hợp chất nêu trên có khả năng hấp thu và độ ổn định bảo quản tốt, làm dược chất thuốc để sử dụng trong sản xuất sản phẩm dược và tốt hơn có thể thu được theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa tinh thể của hợp chất này.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu tích cực để giải quyết các vấn đề nêu trên và thu được tinh thể mới I bằng cách bổ sung ethyl axetat/tert-butyl methyl ete vào sản phẩm thô của hợp chất (1). Tương tự, các tác giả sáng chế đã thành công trong việc thu được tinh thể mới II bằng cách tái kết tinh hợp chất (1) ở nhiệt độ trong phòng

hoặc nhiệt độ cao hơn sử dụng dung môi hữu cơ cho mục đích chung như dung môi este hoặc keton. Cụ thể, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, các tinh thể mới I và II này có khả năng hấp thu và độ ổn định bảo quản tốt, đặc biệt đã phát hiện ra rằng, tinh thể II là tinh thể mà có thể thu được theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần, và đã hoàn thành sáng chế này.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các điểm từ [1] đến [10] dưới đây:

- [1] Tinh thể của hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)etyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)metoxy)propan-1-sulfonamit.
- [2] Tinh thể theo điểm [1] nêu trên, tinh thể này là tinh thể có ít nhất hai hoặc nhiều đỉnh góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $7,3^\circ$, $11,8^\circ$, $14,5^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,5^\circ$, $20,4^\circ$, $23,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,7^\circ$, $26,8^\circ$, và $31,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
- [3] Tinh thể theo điểm [1] hoặc điểm [2] nêu trên, tinh thể này là tinh thể có ít nhất 5 hoặc nhiều hơn 5 đỉnh góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $7,3^\circ$, $11,8^\circ$, $14,5^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,5^\circ$, $20,4^\circ$, $23,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,7^\circ$, $26,8^\circ$, và $31,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
- [4] Tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [3] nêu trên, có đỉnh thu nhiệt tại $108^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt lượng quét vi sai.
- [5] Tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [4] nêu trên, có dữ liệu về tinh thể dưới đây, thu được bằng cách phân tích tinh thể đơn của tinh thể:

Hệ tinh thể: Hệ trực thoi

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$ (No. 19)

Hằng số mạng: $a = 9,3998(5)$ Å

$b = 10,3585(5)$ Å

$$c = 23,5111(10) \text{ \AA}$$

$$\text{Thể tích ô đơn vị: } 2289,22(19) \text{ \AA}^3$$

Giá trị Z: 4.

[6] Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [5] nêu trên.

[7] Dược phẩm để dùng theo đường uống, chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [5] nêu trên.

[8] Tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [5] nêu trên để sản xuất dược phẩm.

[9] Tinh thể theo điểm [8], trong đó dược phẩm là dược phẩm để dùng theo đường uống.

[10] Tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ [1] đến [5] nêu trên để sử dụng làm thuốc.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, tinh thể mới của hợp chất (1) có khả năng hấp thu và độ ổn định bảo quản tốt có thể thu được theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần, và có thể được sử dụng làm dược chất thuốc để sử dụng trong sản xuất thuốc.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình vẽ trên Fig. 1 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể I (với trục tung chỉ cường độ (số lượng), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Hình vẽ trên Fig. 2 thể hiện đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể I.

Hình vẽ trên Fig. 3 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể II (với trục tung chỉ cường độ (số lượng), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Hình vẽ trên Fig. 4 thể hiện đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể II.

Hình vẽ trên Fig. 5 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể II trước khi thử nghiệm về độ ổn định ở trạng thái rắn (trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng) (với trục tung chỉ cường độ (số lượng), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Hình vẽ trên Fig. 6 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể II sau khi thử nghiệm về độ ổn định ở trạng thái rắn (trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng) (với trục tung chỉ cường độ (số lượng), và trục hoành chỉ góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết.

Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất (1). Có hai dạng tinh thể của hợp chất (1) theo sáng chế, tức là, tinh thể I và tinh thể II. Trong khi cả hai dạng đều có khả năng hấp thụ và độ ổn định theo đường uống tốt, trong số này, tinh thể II được ưu tiên hơn cũng liên quan đến khả năng lặp lại khi thu được tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tinh thể" được sử dụng theo nghĩa thông thường của nó và có nghĩa là chất rắn có sự sắp xếp nguyên tử đồng đều về mặt không gian. Chất rắn là tinh thể hoặc không có thể được xác định bằng phổ nhiễu xạ tia X.

Đối với mô hình nhiễu xạ bột tia X, góc nhiễu xạ và mô hình tổng thể là các yếu tố quan trọng khi nhận dạng tính đồng nhất của tinh thể do bản chất của dữ liệu. Cường độ tương đối của mô hình nhiễu xạ bột tia X có thể thay đổi trong chừng mực nào đó

tùy thuộc vào chiều phát triển tinh thể, cỡ hạt, và các điều kiện đo, và do đó không thể được diễn giải theo nghĩa chính xác được.

Có thể có một số thay đổi về các giá trị bằng số thu được từ các mô hình khác nhau tùy thuộc vào, chẳng hạn, chiều phát triển tinh thể, cỡ hạt và các điều kiện đo. Do đó, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) trong mô hình nhiễu xạ bột tia X có nghĩa rằng, góc này có thể nằm trong khoảng $\pm 0,2^\circ$ của giá trị đó.

Tinh thể của hợp chất (1) theo sáng chế có thể được tạo ra bằng cách kết tinh hợp chất (1) ở dạng vô định hình, hoặc kết tinh hoặc tái kết tinh từ sản phẩm phản ứng sau khi tổng hợp hợp chất (1).

Hợp chất (1) sử dụng trong phương pháp kết tinh theo sáng chế, chẳng hạn, là hợp chất được tạo ra theo phương pháp được mô tả trong tài liệu patent 1. Để kết tinh, có thể sử dụng hợp chất (1) mà, sau khi được tổng hợp, được giữ ở dạng như vậy không được lấy ra ở dạng tinh thể hoặc tạm thời được lấy ra ở dạng tinh thể (tinh thể thô). Để độ tinh khiết tinh thể tăng thêm hơn nữa, tốt hơn là sử dụng hợp chất (1) mà hợp chất này tạm thời được lấy ra ở dạng tinh thể. Đối với tinh thể được lấy ra tạm thời, cả tinh thể I và tinh thể II đều có thể sử dụng được.

Đối với các dung môi kết tinh, các dung môi đơn có thể được sử dụng là dung môi este như ethyl axetat, n-propyl axetat, và butyl axetat, dung môi keton như metyl ethyl keton và metyl isopropyl keton, và dung môi rượu như metanol và etanol. Lượng (thể tích/khối lượng) của dung môi tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 lần đến 30 lần, tốt hơn nữa từ 5 lần đến 20 lần, và thậm chí tốt hơn nữa 7 lần đến 10 lần so với lượng hợp chất (1). Tốt hơn là, nhiệt độ hòa tan là nhiệt độ trong phòng hoặc nằm trong khoảng từ nhiệt độ trong phòng đến điểm sôi của mỗi một dung môi.

Để thúc đẩy nhanh sự kết tinh, một lượng thích hợp của tinh thể I, tinh thể II, hoặc hỗn hợp của cả hai dạng tinh thể có thể được bổ sung làm tinh thể mầm. Lượng tinh thể mầm cần được bổ sung tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 5% (khối lượng/thể tích) và tốt hơn nữa từ 0,03 đến 1% (khối lượng/thể tích) căn cứ theo lượng dung môi. Tinh thể có thể được kết tủa trong điều kiện khuấy để rút ngắn thời gian kết tủa tinh thể và để kiểm soát đường kính hạt.

Tinh thể kết tủa có thể được tách/tinh chế từ dung dịch hòa tan hoặc dung dịch hỗn hợp, chẳng hạn, các phương tiện tách/tinh chế đã biết như lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, hoặc làm khô trong điều kiện áp suất giảm. Ví dụ về dung môi hữu cơ sử dụng để rửa bao gồm các rượu bậc thấp, axeton, axetonitril, tert-butyl metyl ete, etyl axetat, n-propyl axetat, isopropyl axetat, pentan, và heptan.

Tinh thể I thu được từ hợp chất (1) khi được kết tinh sử dụng dung môi hỗn hợp của dung môi thích hợp như dung môi este hoặc dung môi keton với dung môi ít thích hợp như dung môi ete. Mặc khác, tinh thể II thu được thông qua tái kết tinh bằng dung môi đơn bao gồm dung môi este hoặc dung môi keton, đây là dung môi thích hợp. Tinh thể II có thể thu được theo phương thức có thể lặp lại nhiều hơn nữa so với tinh thể I.

Tốt hơn nếu tinh thể II được kết tủa bằng cách bổ sung dung môi như dung môi este hoặc keton vào hợp chất (1), gia nhiệt dung môi để hòa tan hợp chất, và sau đó, cho dung dịch được làm lạnh hoặc làm lạnh từ từ dung dịch để kết tủa. Lượng (thể tích/khối lượng) dung môi để sử dụng tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 lần đến 30 lần, tốt hơn nữa từ 5 lần đến 20 lần và tốt hơn nữa từ 7 lần đến 10 lần nhiều hơn so với lượng hợp chất (1).

Tinh thể I theo sáng chế thu được theo cách như vậy có phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 1 và có cấu trúc tinh thể. Các góc nhiễu xạ

đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$) của tinh thể I là hai hoặc nhiều hơn, tốt hơn bốn hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa sáu hoặc nhiều hơn, và thậm chí tốt hơn nữa là chín góc được chọn từ nhóm gồm các góc $10,0^\circ$, $13,3^\circ$, $18,0^\circ$, $19,2^\circ$, $19,9^\circ$, $21,3^\circ$, $22,4^\circ$, $23,5^\circ$, và $25,1^\circ$.

Thuật ngữ "ở vùng phụ cận của" được sử dụng chung với nhiệt độ đỉnh của đỉnh thu nhiệt ở đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) có nghĩa là giá trị xấp xỉ ở nhiệt độ đó, và tốt hơn có nghĩa là nhiệt độ có thể nằm trong khoảng $\pm 5^\circ\text{C}$ của giá trị đó, và tốt hơn nữa có nghĩa là nhiệt độ có thể nằm trong khoảng $\pm 2^\circ\text{C}$ của giá trị đó.

Đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể I được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 2. Theo hình vẽ trên Fig. 2, tinh thể I có đỉnh thu nhiệt ở vùng phụ cận của $81 \pm 5^\circ\text{C}$.

Tinh thể II có phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình vẽ trên Fig. 3. Các góc nhiễu xạ đặc trưng ($2\theta \pm 0,2^\circ$) của tinh thể II là ít nhất hai hoặc nhiều hơn, tốt hơn nữa bốn hoặc nhiều hơn, thậm chí tốt hơn nữa năm hoặc nhiều hơn, thậm chí tốt hơn nữa tám hoặc nhiều hơn và thậm chí tốt hơn nữa là 14 góc được chọn từ các góc $7,3^\circ$, $11,8^\circ$, $14,5^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,5^\circ$, $20,4^\circ$, $23,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,7^\circ$, $26,8^\circ$, và $31,5^\circ$.

Đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của tinh thể II được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 4. Theo hình vẽ trên Fig. 4, tinh thể II có đỉnh thu nhiệt ở vùng phụ cận của $108^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

Rõ ràng rằng, cả tinh thể I và tinh thể II đều có khả năng hấp thu theo đường uống cao. Trong số này, tinh thể II có khả năng hấp thu theo đường uống đặc biệt cao.

Ngoài ra, cũng rõ ràng rằng, không có tinh thể nào trong số tinh thể I và tinh thể II có độ tinh khiết thấp, thậm chí sau khi bảo quản thời gian dài trong điều kiện tiếp xúc

ánh sáng, và cả hai đều có độ ổn định bảo quản cao. Trong số này, tinh thể II có độ ổn định bảo quản đặc biệt cao.

Do đó, cả tinh thể I và tinh thể II đều có khả năng hấp thu theo đường uống cao và độ ổn định bảo quản trong thời gian dài, và đều hữu dụng làm thành phần hoạt chất được của dược phẩm để dùng theo đường uống. Cụ thể, tinh thể II có khả năng hấp thu theo đường uống cao và độ ổn định bảo quản trong thời gian dài và tương tự, có khả năng lặp lại cao khi thu được tinh thể.

Tinh thể I hoặc tinh thể II theo sáng chế có thể được phối chế thành các dạng dược phẩm khác nhau bằng cách nghiền hoặc không cần nghiền, ví dụ, chế phẩm uống như viên nén, viên nang, dạng hạt, dạng hạt mịn, bột và xi-rô khô, các chế phẩm dùng bên ngoài như dạng đạn đặt, dạng xông, nhỏ mũi, mỡ bôi, dạng cao đắp, và sol khí, và chế phẩm tiêm và tốt hơn là sử dụng các tinh thể nêu trên trong chế phẩm uống. Các dược phẩm này có thể được tạo ra sử dụng chất mang dược dụng bằng các phương pháp điều chế được sử dụng thông thường đã biết đối với người có kỹ năng trong lĩnh vực. Trong trường hợp điều chế chế phẩm uống rắn, chẳng hạn, chất pha loãng và tùy ý chất kết dính, chất phân hủy, chất làm trơn, chất tạo màu, chất cải thiện vị và chất cải thiện hương được bổ sung vào thành phần hoạt tính, và sau đó, chẳng hạn, viên nén, viên nén bọc, dạng hạt, bột, xi-rô khô hoặc dạng nang có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường. Trong trường hợp điều chế chế phẩm lỏng uống, chẳng hạn, chất cải thiện vị, chất đệm, chất ổn định và chất cải thiện hương, được bổ sung vào thành phần hoạt tính, và chẳng hạn, dung dịch uống hoặc xi-rô có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường. Trong trường hợp điều chế chế phẩm tiêm, chẳng hạn, chất điều chỉnh độ pH, chất đệm, chất ổn định, chất tạo đẳng trương và chất gây tê tại chỗ được bổ sung vào thành phần hoạt tính, và chế phẩm tiêm dưới da, trong cơ hoặc tĩnh mạch có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường. Trong trường hợp điều chế viên

đạn đặt trực tràng, chẳng hạn, tá dược và tùy ý chất hoạt diện được bổ sung vào thành phần hoạt tính, và sau đó, viên đạn đặt có thể được tạo ra bằng phương pháp thông thường. Trong trường hợp điều chế mỡ bôi ở dạng, chẳng hạn, bột nhão, kem và dạng gel, kiểm sử dụng thông thường, chất ổn định, chất tạo ẩm và chất bảo quản được bổ sung khi cần thiết và sau đó, được trộn kết hợp và được phối chế theo phương pháp thông thường. Các kiểm có thể được sử dụng là, chẳng hạn, vazolin trắng, parafin, glyxerin, các dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon và bentonit. Các chất bảo quản có thể được sử dụng là, chẳng hạn, metyl paraoxybenzoat, etyl paraoxybenzoat và propyl paraoxybenzoat. Trong trường hợp điều chế tấm dán, chẳng hạn, mỡ, kem, gel hoặc bột nhão nêu trên được phủ lên nền đỡ sử dụng phổ biến bằng phương pháp thông thường. Nền thích hợp là, chẳng hạn, vải dệt hoặc không dệt được tạo ra từ bông, xơ cắt ngắn hoặc xơ hóa học hoặc màng hoặc tấm bột xốp được tạo ra từ polyvinyl clorua dẻo, polyetylen hoặc polyuretan.

Các dược phẩm này hữu dụng làm, chẳng hạn, chất tăng tiềm lực tác dụng chống khối u trong các tác nhân chống khối u khác (tài liệu patent 2).

Lượng của tinh thể I hoặc tinh thể II để được chứa trong các dược phẩm nêu trên thay đổi tùy thuộc vào triệu chứng của bệnh nhân mà nó được áp dụng hoặc tùy thuộc vào, chẳng hạn, dạng liều bào chế. Thông thường, lượng tốt hơn nằm trong khoảng từ 5 đến 1000 mg đối với chế phẩm uống, từ 0,1 đến 500 mg đối với chế phẩm tiêm, và từ 5 đến 1000 mg đối với chế phẩm đạn đặt hoặc chế phẩm dùng bên ngoài, cho mỗi một dạng liều bào chế đơn vị. Tương tự, liều lượng hàng ngày của tinh thể I hoặc tinh thể II trong các dược phẩm nêu trên nói chung không thể được xác định theo, chẳng hạn, triệu chứng, đường dùng hoặc tuổi tác của bệnh nhân, và được xác định theo quan điểm của thầy thuốc lâm sàng. Thông thường, lượng tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5000 mg.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sáng chế sau đây được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua phần ví dụ, nhưng sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này theo bất kỳ cách nào. Mặc dù sáng chế được mô tả một cách đầy đủ thông qua các ví dụ, nhưng cần hiểu rằng, người có kỹ năng trong lĩnh vực có thể đưa ra nhiều thay đổi và cải biến khác nhau. Do đó, những thay đổi và cải biến như vậy được bao hàm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế, miễn là không đi trệch ra khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các chất phản ứng khác nhau được sử dụng trong phần ví dụ là các sản phẩm có sẵn trên thị trường trừ khi được thông báo theo cách khác. Phổ NMR được đo bằng thiết bị đo phổ AL 400 (400 MHz; JEOL Ltd.), Mercury 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.), hoặc thiết bị đo phổ Inova 400 (400 MHz; Agilent Technologies, Inc.) có trang bị đầu dò 400 MNMR (Protasis) sử dụng tetrametylsilan làm nội tham chiếu khi tetrametylsilan được chứa trong dung môi đơteri hóa hoặc sử dụng dung môi NMR làm nội tham chiếu trong các trường hợp khác và tất cả các giá trị δ đều được biểu diễn bằng ppm.

Những chữ viết tắt có ý nghĩa như sau.

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

dd: Vạch đôi kép

m: Đa vạch

brs: Vạch đơn rộng

Đo nhiễu xạ bột tia X

Nhiều xạ bột tia X được đo trong các điều kiện thử nghiệm dưới đây sau khi lượng thích hợp của chất thử nghiệm được nghiền nhẹ nhàng bằng cối mã não khi cần thiết.

Thiết bị: Rigaku MiniFlex II

Đích: Cu

Thiết đặt thông số đầu ra tia X: 15 mA, 30 kV

Khoảng quét: 2,0 đến 40,0°

Kích thước bước: 0,010°

Tốc độ quét: 5,00°/phút.

Khe phân kỳ: 1,25°

Khe tán xạ: Hở

Khe tiếp nhận: Hở

Các thiết bị, bao gồm cả thiết bị để xử lý dữ liệu, được xử lý theo các quy trình và phương thức được hướng dẫn trong các thiết bị.

Các giá trị bằng số thu được từ các phổ khác nhau có thể thay đổi chút ít tùy thuộc vào, chẳng hạn, chiều phát triển tinh thể, cỡ hạt và các điều kiện đo. Do đó, các giá trị bằng số này không thể được diễn giải theo nghĩa chính xác được.

Phép đo nhiệt (đo nhiệt lượng quét vi sai (phép đo DSC))

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

Thiết bị: TA Instruments Q1000

Mẫu: Xấp xỉ 1 mg

Đồ chứa mẫu: Được làm từ nhôm

Tốc độ gia nhiệt: Gia nhiệt tới 300°C với tốc độ 10°C/phút

Khí khí quyển: Nitơ

Tốc độ dòng của khí nitơ: 50 mL/phút.

Các thiết bị, bao gồm cả thiết bị để xử lý dữ liệu, được xử lý theo các quy trình và phương thức được hướng dẫn trong các thiết bị.

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)metoxy)propan-1-sulfonamit (tinh thể I)

Etyl axetat (16 mL) được bổ sung vào sản phẩm thô (9,1 g) của hợp chất (1), hợp chất này đã được tổng hợp bằng phương thức đã biết được bộc lộ trong tài liệu patent 1, để hòa tan hợp chất. Sau đó, tert-butyl methyl ete (160 mL) được bổ sung từ từ từng giọt, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ và do đó, thu được tinh thể I của hợp chất (1) là bột màu trắng (hiệu suất: 7,9 g, 87,0%). Như được thể hiện trên phổ nhiễu xạ bột tia X của hình vẽ trên Fig. 1, các đỉnh 2 θ chính là 10,0°, 13,3°, 18,0°, 19,2°, 19,9°, 21,3°, 22,4°, 23,5°, và 25,1°. Như được thể hiện ở đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hình vẽ trên Fig. 2, đỉnh thu nhiệt là 81,3°C.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ ppm 1,53 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,56-1,98 (10H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,51-4,63 (1H, m), 4,74-4,89 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1H, dd, $J = 7,8$ Hz, 2,2 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 8,76 (1H, brs): LRMS (ESI) m/z 452 $[\text{M}+\text{H}]$

Ví dụ 2: Tổng hợp hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)metoxy)propan-1-sulfonamit (tinh thể II)

Butyl axetat (5 mL) được bổ sung vào sản phẩm thô (500 mg) của hợp chất (1), hợp chất này đã được tổng hợp bằng phương thức đã biết được bộc lộ trong tài liệu patent 1, và sau đó hợp chất được hòa tan hoàn toàn sử dụng chậu dầu được thiết đặt ở

nhệt độ 70°C và sau đó, được để làm nguội bằng gió trời. Các chất rắn màu trắng được kết tủa ở nhiệt độ bên trong 45°C, được tập hợp bằng cách lọc, và được làm khô bằng cách gia nhiệt trong điều kiện áp suất giảm trong thời gian 20 giờ, và tinh thể II của hợp chất (1) thu được theo cách như vậy là bột màu trắng (Hiệu suất: 412,5 mg, 82,5%). Như được thể hiện trên phổ nhiễu xạ bột tia X của hình vẽ trên Fig. 3, các đỉnh 2 θ chính là 7,3°, 11,8°, 14,5°, 14,8°, 16,8°, 17,5°, 18,6°, 19,5°, 20,4°, 23,9°, 24,4°, 25,7°, 26,8°, và 31,5°. Như được thể hiện ở đường cong phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hình vẽ trên Fig. 4, đỉnh thu nhiệt là 108,0°C.

¹H-NMR (CDCl₃): δ ppm 1,53 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,56-1,98 (10H, m), 2,67-2,78 (1H, m), 2,80-2,91 (1H, m), 3,42-3,60 (2H, m), 4,51-4,63 (1H, m), 4,74-4,89 (2H, m), 5,05 (2H, s), 5,76 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 2,2 Hz), 6,77-6,89 (3H, m), 7,20-7,27 (2H, m), 8,76 (1H, brs): LRMS (ESI) m/z 452 [M+H]

Ví dụ 3: Phân tích tinh thể đơn của hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propan-1-sulfonamid (tinh thể II)

Hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propan-1-sulfonamid được hòa tan nhờ nhiệt trong hỗn hợp nước/metanol (1:1) và được để ở nhiệt độ trong phòng, và do đó, sự kết tinh của các tinh thể đơn của tinh thể II được khẳng định.

Kích thước tinh thể: 0,26 x 0,20 x 0,08 mm

Màu sắc tinh thể: Không màu

Dạng tinh thể: Tinh thể lạng trụ

Phép đo được thực hiện trong các điều kiện đo sau và việc xử lý dữ liệu được thực hiện sử dụng phần mềm phân tích cấu trúc có tên là Crystal Structure (Ver.3.8.2) do công ty Rigaku Corporation sản xuất.

Thiết bị nhiễu xạ: Rigaku RAXIS-RAPID

Tia X tới: Bức xạ $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda = 1,54187 \text{ \AA}$)

Máy đơn sắc tinh thể (graphit) được sử dụng

Điện áp ra 50 kV, 100 mA

Đường kính ống chuẩn trực: 0,5 mmφ

Bộ dò: Tấm tạo ảnh (460 mm x 256 mm)

Phương pháp quét: quét ω -2 θ

Tốc độ quét: 1,0°/phút (theo omega)

Góc 2 θ max: 143,5°

Số lượng phản xạ đo được: 43629

Số lượng phản xạ độc lập: 4392 ($R_{\text{int}} = 0,020$)

Sửa lỗi dữ liệu: Yếu tố Lorentz

Hiệu chỉnh hấp thụ: Hiệu chỉnh bằng quét Ψ (Hệ số hiệu chỉnh: từ 0,687 đến 0,879)

Nhiệt độ đo: Khoảng -180°C (phun khí nitơ)

Dữ liệu tinh thể được thể hiện dưới đây.

Hệ tinh thể: Hệ trục thoi

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$ (No. 19)

Hằng số mạng: $a = 9,3998(5) \text{ \AA}$

$b = 10,3585(5) \text{ \AA}$

$c = 23,5111(10) \text{ \AA}$

Thể tích ô đơn vị: 2289,22(19) Å³

Giá trị Z: 4

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm đo nồng độ trong máu

Huyền phù phân liều 0,5% HPMC (50 mg/10 mL/kg) của mỗi một trong số tinh thể I và tinh thể II được điều chế. Các huyền phù này được dùng theo đường uống cho chuột (Balb/cA), chuột này đã được nuôi trong điều kiện cho ăn, với lượng 10 mL trên kg thể trọng sử dụng ống đưa thức ăn theo đường miệng. Sau khi dùng, chuột được đưa trở lại lồng chuột và các tình trạng được kiểm tra. Trong lồng, nước và thức ăn có sẵn tùy ý. Tại thời điểm 0,5, 1, 2, 4, 6, và 8 giờ sau khi dùng, chuột chuột được gây mê bằng isoflurane, và 60 µL máu được tập hợp từ đám rối tĩnh mạch ở mắt sử dụng ống tập hợp máu mao mạch. Máu tập hợp được làm lạnh bằng nước đá và được ly tâm để tách huyết tương. Chuột sau khi thu thập máu được đưa trở lại lồng nuôi và các tình trạng sau khi phục hồi thuốc mê được kiểm tra. Sau khi thu thập máu lần cuối, độ sâu của việc gây mê bằng isoflurane được kiểm tra và sau đó, chuột được gây chết nhẹ nhàng bằng cách làm trật khớp cổ.

Từ các nồng độ của hợp chất (1) trong huyết tương được đo bằng phương pháp MRM sử dụng LC-MS/MS, AUC_{0-24giờ} được tính toán bằng phương pháp hình thang tuyến tính logarit sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin (v6.3.0), phần mềm này được sản xuất bởi Pharsight.

Kết quả được thể hiện trong Bảng 1. Từ thử nghiệm này, đã phát hiện ra rằng, tinh thể II thể hiện giá trị AUC_{0-24giờ} (diện tích dưới đường cong nồng độ trong máu theo thời gian từ 0 đến 24 giờ sau khi dùng) tương tự như giá trị này của tinh thể I. Do đó, xác nhận rằng, tinh thể II theo sáng chế, tinh thể này tốt hơn có khả năng hấp thu

theo đường uống và có thể thu được theo phương thức có thể lặp lại nhiều lần, có thể được đảm bảo.

Bảng 1

Thông số	Sử dụng qua đường miệng	
	Tinh thể I	Tinh thể II
AUC ₀₋₂₄ giờ ($\mu\text{M}\cdot\text{giờ}$)	122,16	144,51

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm về độ ổn định ở trạng thái rắn (trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng)

Độ ổn định trạng thái rắn của tinh thể I và tinh thể II thu được trong các ví dụ, khi được bảo quản trong thời gian 1 tháng trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng, được đo trong các điều kiện sau.

Điều kiện bảo quản: Mẫu được đặt ở trong chai thủy tinh trong màu, sau đó nắp chai được nắp lại và khe giữa nắp và chai được làm kín bằng băng ghép.

Điểm đo: 1 Tháng

Lượng bảo quản: Khoảng 30 mg

Đồ chứa bảo quản: Chai thủy tinh trong suốt

Độ tinh khiết hóa học của hợp chất (1) trong dung dịch mẫu được đo bằng phương pháp phân tích HPLC. Các thiết bị, bao gồm cả thiết bị để xử lý dữ liệu, được xử lý theo các quy trình và phương thức được hướng dẫn trong các thiết bị. (Thiết bị: Shimadzu Corporation LC-20AB)

Cột: Cột L 2 ODS được sản xuất bởi Chemicals Evaluation and Research Institute, 4,6 x 150 mm, 5 μm

Phát hiện UV: 220 nm

Nhiệt độ cột: 50°C

Tốc độ dòng của cột: 1,0 mL/phút

Pha động: A; Nước, B; Axetonitril

Lượng bơm: 10 µL

Nồng độ mẫu: 1,0 mg/mL

Gradient: Bảng 2

Bảng 2

Thời gian (phút)	A	B
0 - 10	65% → 60%	35% → 40%
10 - 30	60% → 10%	40% → 90%

Các kết quả đo được về độ tinh khiết hóa học của hợp chất (1) được thể hiện trong bảng 3. Độ tinh khiết hóa học của tinh thể I và tinh thể II không thay đổi trong thời gian 1 tháng trong điều kiện tiếp xúc ánh sáng, và tương tự, các kết quả về tinh thể học bộ tia X cho thấy, không có sự thay đổi nào về dạng tinh thể (hình vẽ trên Fig. 5 và Fig. 6).

Bảng 3

	Độ tinh khiết hóa học (%)	
	Giá trị ban đầu	Một tháng sau đó
Tinh thể I	97,8	97,4
Tinh thể II	99,0	99,1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của hợp chất (R)-N-(1-(3-(xyclopentyloxy)phenyl)ethyl)-3-((2,4-dioxo-3,4-dihydropyrimidin-1(2H)-yl)methoxy)propan-1-sulfonamid, tinh thể này là tinh thể có ít nhất năm hoặc nhiều hơn năm đỉnh góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được chọn từ $7,3^\circ$, $11,8^\circ$, $14,5^\circ$, $14,8^\circ$, $16,8^\circ$, $17,5^\circ$, $18,6^\circ$, $19,5^\circ$, $20,4^\circ$, $23,9^\circ$, $24,4^\circ$, $25,7^\circ$, $26,8^\circ$, và $31,5^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

2. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có đỉnh thu nhiệt tại nhiệt độ $108^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt lượng quét vi sai.

3. Tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tinh thể này có dữ liệu tinh thể được thể hiện dưới đây, thu được bằng cách phân tích tinh thể đơn của tinh thể:

Hệ tinh thể: Hệ trục thoi

Nhóm không gian: $P2_12_12_1$ (No. 19)

Hằng số mạng: $a = 9,3998(5) \text{ \AA}$

$b = 10,3585(5) \text{ \AA}$

$c = 23,5111(10) \text{ \AA}$

Thể tích ô đơn vị: $2289,22(19) \text{ \AA}^3$

Giá trị Z: 4.

4. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

5. Dược phẩm để dùng theo đường uống, chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3.

Fig.1.

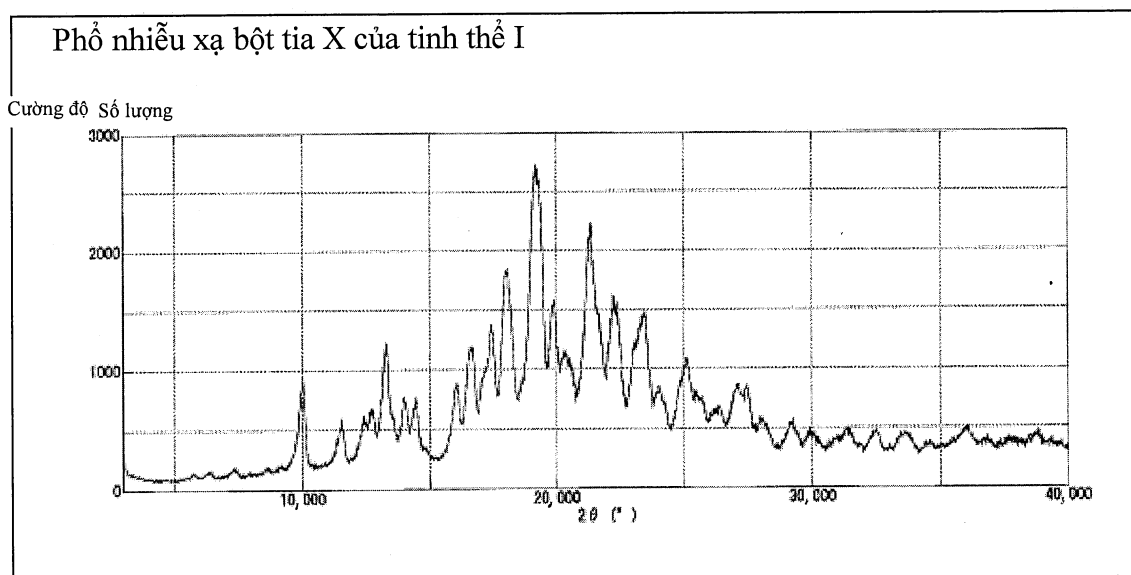


Fig.2

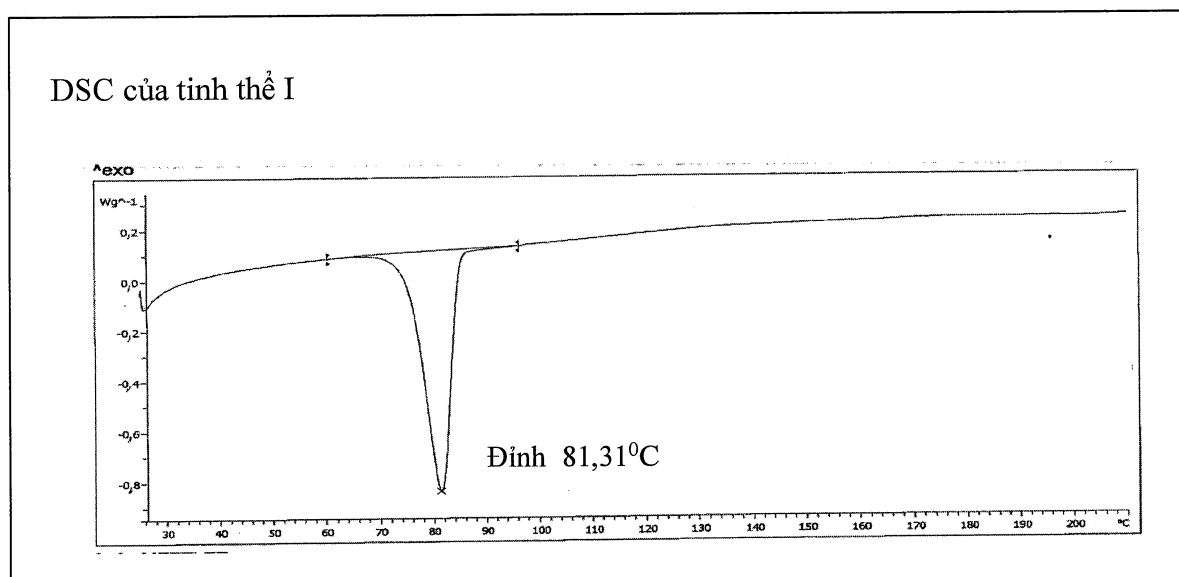


Fig. 3

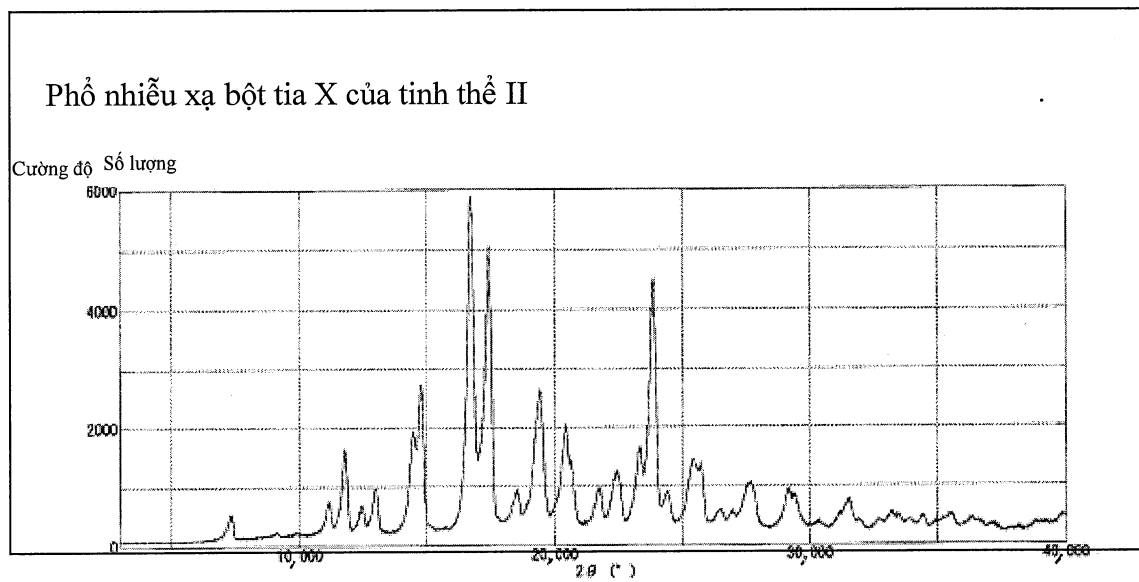


Fig. 4

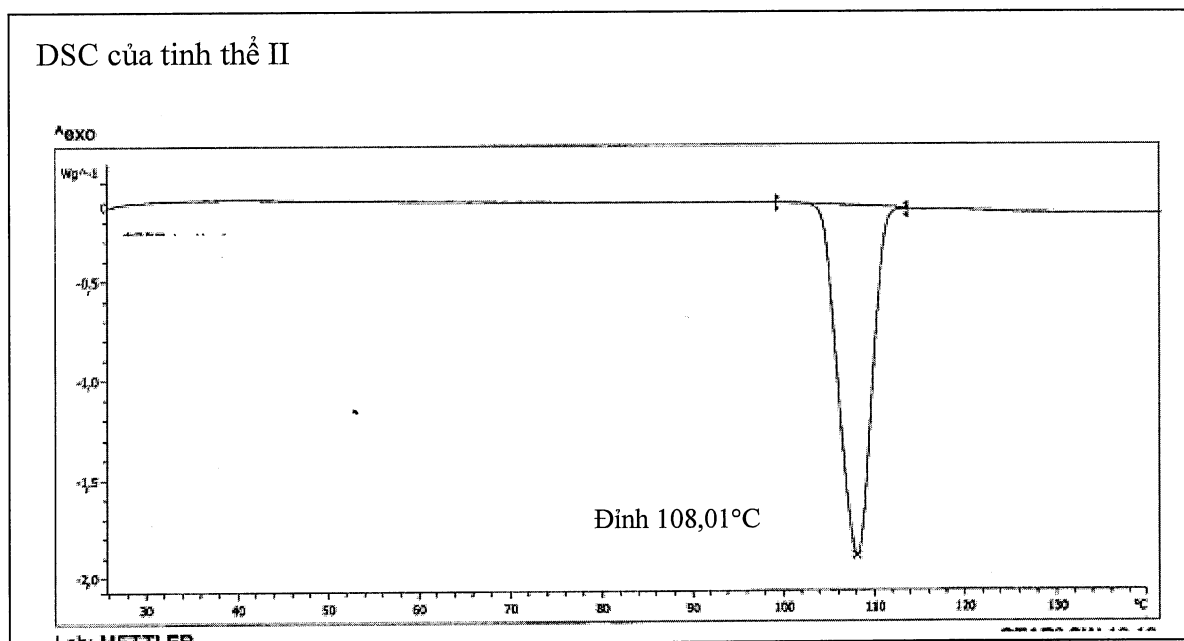


Fig. 5

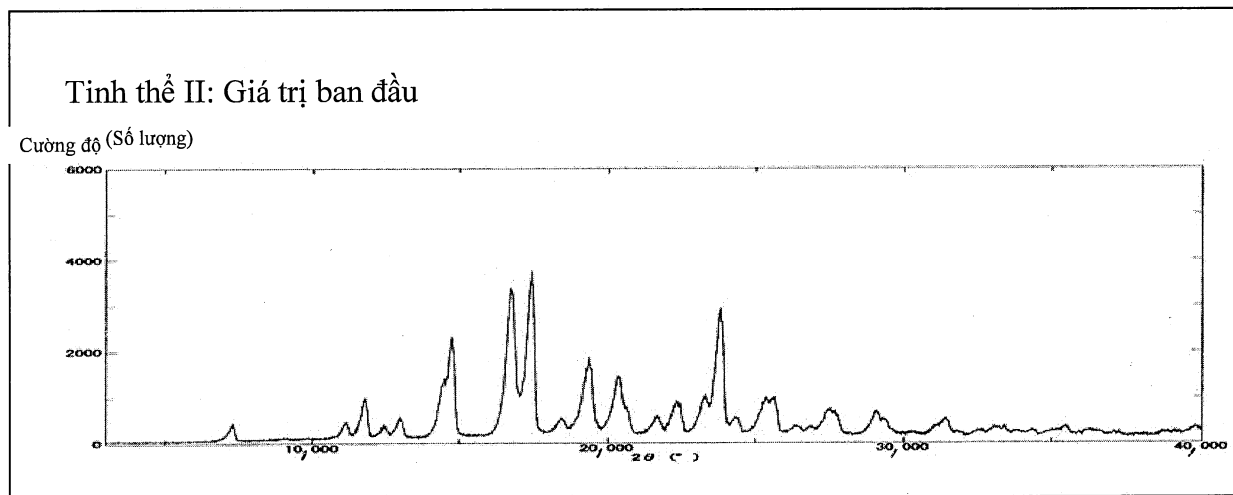


Fig. 6

