



(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)



1-0030780

(51)⁸

C07D 471/04; A61K 31/4375; A61P
9/00

(13) **B**

(21) 1-2018-01100

(22) 18/08/2016

(86) PCT/EP2016/069558 18/08/2016

(87) WO2017/032673 02/03/2017

(30) 15182043.8 21/08/2015 EP

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/05/2018 362A

(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)

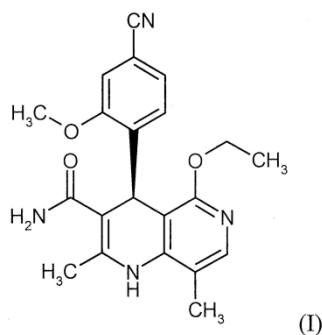
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany

(72) PLATZEK, Johannes (DE).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

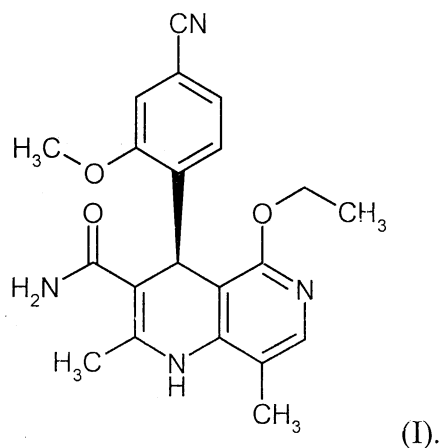
(54) HỢP CHẤT (4S)-4-(4-XYANO-2-METOXYPHENYL)-5-ETOXY-2,8-DIMETHYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTYRIDIN-3-CARBOXAMIT VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất (4S)-4-(4-xyano-2-methoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I) và quy trình điều chế hợp chất này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I):



Hợp chất có công thức (I) hoạt động làm các chất đối kháng không steriodal của thụ thể khoáng coctocoit và có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và các rối loạn về thận như, ví dụ, suy tim và bệnh thận do tiểu đường.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức (I) và quy trình điều chế nó được mô tả trong WO2008/104306 và ChemMedChem 2012, 7, 1385, trong đó sự bàn luận chi tiết về quy trình tổng hợp ở quy mô nghiên cứu được bộc lộ trong cả hai bản công bố này. Nhược điểm của việc tổng hợp được mô tả trong đó là thực tế rằng việc tổng hợp này là không thích hợp cho quy trình quy mô lớn, vì nhiều bước tiến hành ở sự pha loãng rất cao, với mức dư rất cao của các chất phản ứng và do đó cho năng suất tổng thể tương đối thấp. Ngoài ra, cần nhiều khâu tinh chế bằng sắc ký trung gian, điều này về mặt kỹ thuật nhìn chung là rất khó và đòi hỏi một lượng lớn dung môi, gây tốn kém và do đó cần tránh nếu có thể. Một số giai đoạn không đạt được trong quy trình quy mô công nghiệp do độ an toàn và khó khăn về quy trình công nghệ.

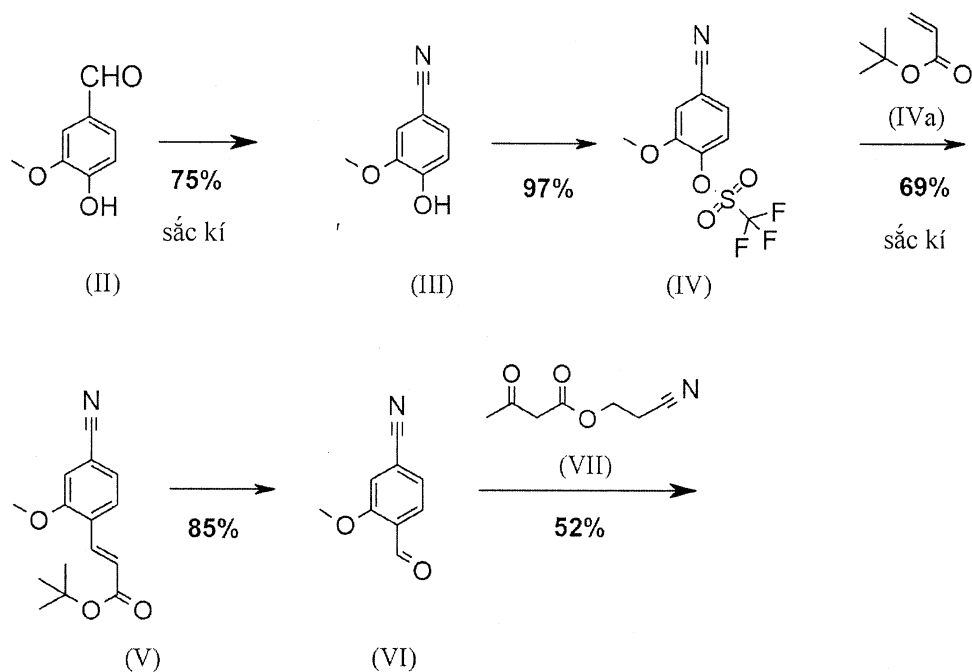
Do đó, tồn tại nhu cầu đối với quy trình tổng hợp khả thi về mặt công nghiệp, để tạo ra hợp chất có công thức (I) theo cách tái sản xuất được với hiệu suất tổng thể

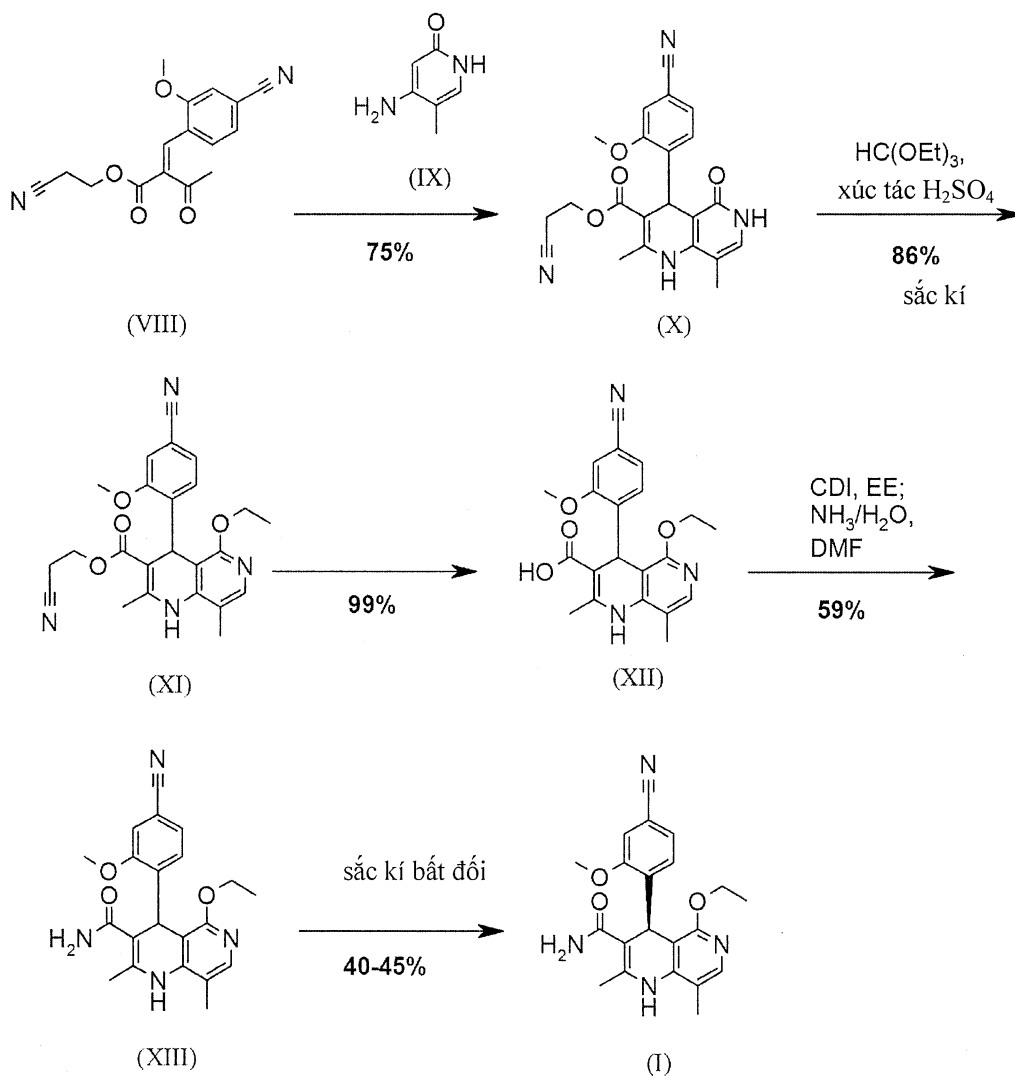
cao, chi phí sản xuất thấp và độ tinh chế cao và đáp ứng tất cả các yêu cầu quy định, nhằm cung tạo ra các thử nghiệm lâm sàng với thành phần hoạt tính và được sử dụng cho sự đệ trình quy định sau này.

Về mặt sáng chế, sự tổng hợp rất hiệu quả đã được phát hiện và đáp ứng các yêu cầu nêu trên.

Trong tài liệu công bố ChemMedChem 2012, 7, 1385, bộc lộ sự tổng hợp quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) được điều chế trong 10 giai đoạn bắt đầu từ vanillin với hiệu suất tổng thể là 3,76% so với lý thuyết. Hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách làm bay hơi các phân đoạn sắc ký ở dạng chất rắn; quy trình kết tinh xác định cho giai đoạn cuối để điều chỉnh đa hình cho đến nay là chưa được mô tả.

Sơ đồ 1 sau minh họa quy trình đã biết để điều chế hợp chất có công thức (I).





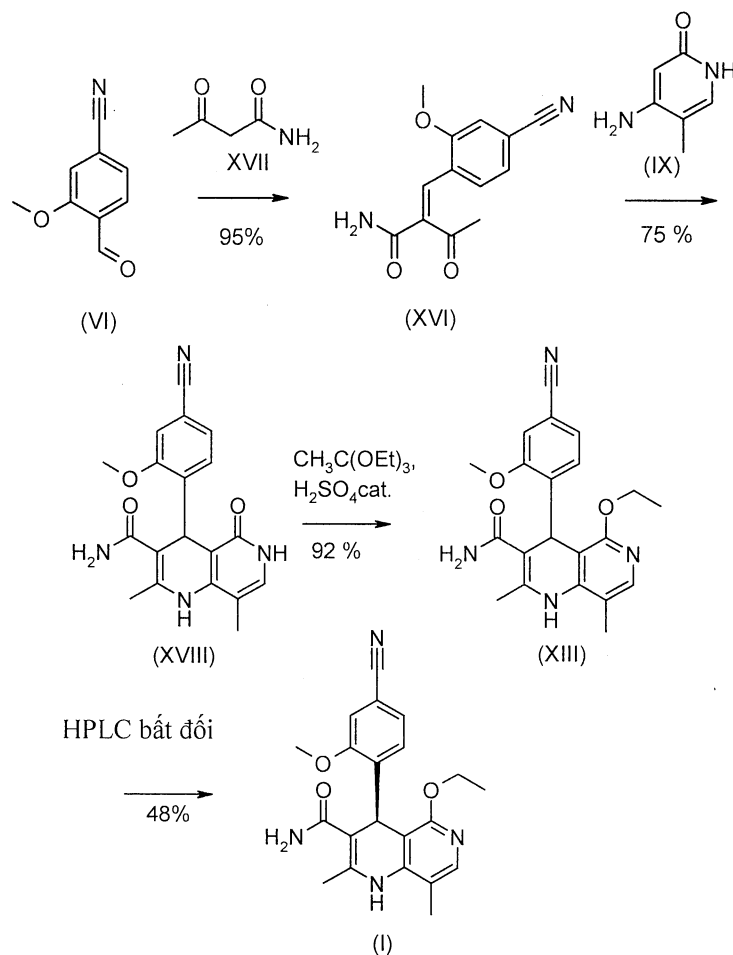
Sơ đồ 1: Sự tổng hợp ở quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I)

Ba bước tinh chế bằng sắc ký được sử dụng và cả giai đoạn sắc khí bất đối để phân tách các chất đồng phân đối ảnh của raxemat có công thức (XIII). Một số giai đoạn tiến hành ở mức pha loãng rất cao và sử dụng lượng rất lớn chất phản ứng.

Ví dụ, trình tự điều chế của chất trung gian nitril-aldehyt (VI), cụ thể là có vai trò trung tâm trong quy trình tổng hợp này, là cũng không chấp nhận được về mặt kinh tế nguyên tử.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

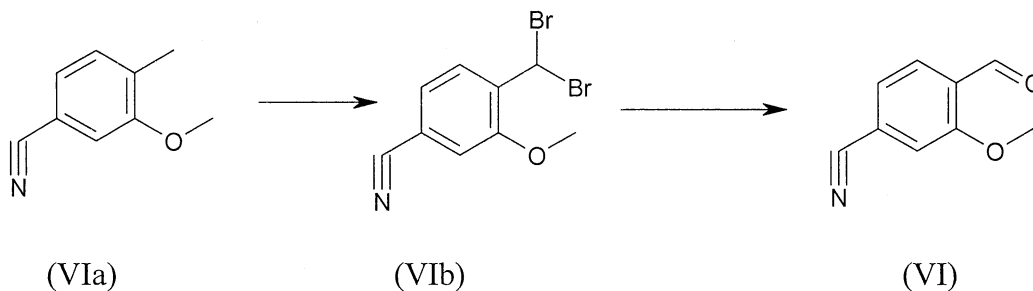
Sơ đồ 2 minh họa quy trình mới theo sáng chế, tiến hành từ nitril aldehyt (VI), tạo ra hợp chất công thức (I) qua 4 giai đoạn với hiệu suất tổng thể là 31,5% so với lý thuyết (8,8% tổng hợp theo nghiên cứu trên đây từ aldehyt (VI)) mà không tinh chế chất trung gian bằng sắc ký.



Sơ đồ 2: Quy trình theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I).

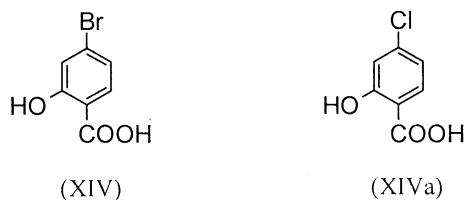
Phương pháp HPLC điều chế bất đối (ví dụ, SMB Technology, Varicol) được sử dụng để phân tách đồng phân đối ảnh.

Aldehyt (VI) là đã biết từ tài liệu (J. Med. Chem. 2007, 50, 2468-2485) và là chất trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp này. Hiện nay, đã có thể mua hợp chất này trên thị trường.

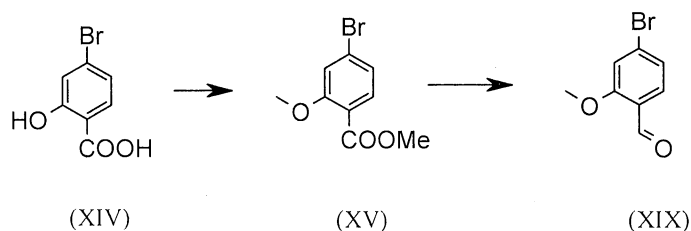


Bắt đầu từ 4-xyano-2-metoxytoluen (VIa), dibromua (VIb) được điều chế với NBS, chất này được cho phản ứng với etanol với 2,46 đương lượng của bạc nitrat (trong nước) để tạo thành aldehyt đích (VI). Việc tổng hợp này được mô tả trong tài liệu và quy trình được mô tả trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu là hoàn toàn không thích hợp để mở rộng quy mô đến quy mô hàng tấn đến mức tồn tại nhu cầu rất lớn đối với quy trình tổng hợp mới và khả thi hơn về mặt kinh tế.

Các axit halobenzoic (XIV) và (XIVa):



là có bán trên thị trường với lượng tương đối lớn. Quy trình rất hiệu quả và rẻ hơn đã được phát triển trong đó các chất trung gian (XV) và (XIX):



không được phân tách nhưng được cho phản ứng tiếp và hòa tan trong dung dịch. Điều này là có thể vì hiệu suất và độ tinh chế của mỗi phản ứng là rất cao (> 95% so với lý thuyết). Metyl este (XV) là đã được biết đến trong các tài liệu chuyên ngành (Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734– 740) và được điều chế bằng phản ứng với metyl iodua, là chất rất dễ bay hơi, có hại cho sức khỏe và đắt đỏ.

Cũng có thể chỉ ra rằng dimetyl sulphat không bay hơi, rẻ tiền hơn có thể được sử dụng một cách tương tự. Bắt đầu từ axit (XIV), axit này được cho phản ứng trong

dung môi như axeton, 2-butanon, THF, 2-metyl-THF, DMF, DMA hoặc NMP với dimetyl sulphat với sự hỗ trợ của bazơ phụ trợ như kali cacbonat, natri cacbonat, canxi cacbonat, lithi cacbonat, N-metylimidazol, trietylamin, pyridin hoặc 2,6-lutidin ở nhiệt độ 50-100°C để tạo thành metyl ete este (XV). Đây là phương pháp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này để este hóa các axit và ete hóa phenol (Tetrahedron, 2013, vol. 69, p. 2807- 2815, Journal of the American Chemical Society, 2013, vol. 135, p. 56565668). Sự phản ứng trong axeton với hồi lưu (56°C) sử dụng dimetyl sulphat và kali cacbonat đã được thấy là được đặc biệt ưu tiên. Trong trường hợp này, dimetyl sulphat được thêm vào hỗn hợp phản ứng sôi trong 4 giờ. Axeton được chưng cất ra và được thay thế bằng toluen (chưng cất lại). Để tinh chế, nước được thêm vào (phân hủy dimetyl sulphat dư), pha toluen được phân tách và được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa và sau đó dung dịch toluen được chưng cất đến thể tích xác định (đóng vai trò như là bước làm khô đồng sôi, đó là bước loại bỏ nước cho giai đoạn sau). Việc xác định hàm lượng dung dịch thể hiện sự chuyển hóa gần như hoàn toàn (> 96% so với lý thuyết). Hợp chất clo có thể được sử dụng một cách tương tự thay cho hợp chất brom để việc chuyển hóa đạt được là giống với hợp chất brom.

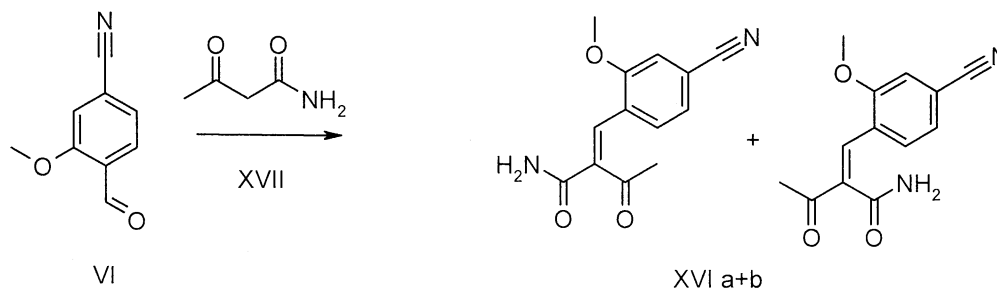
Việc điều chế aldehyt (XIX) được mô tả trong tài liệu; các tài liệu sau được trích dẫn theo cách ví dụ: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397–402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734–740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523–9531. Tuy nhiên, các vật liệu khởi đầu được sử dụng trong các phản ứng là rất đắt và không thu được với lượng lớn, do đó, phương pháp mới bắt đầu từ metyl ete este (XV) đã được phát triển. Sự chuyển hóa của (XV) thành aldehyt (XIX) là có thể, sử dụng REDAL (natri bis(2-metoxietoxy) nhôm dihydrit) trong toluen bằng cách thêm N-metylpiperazin. Phương pháp này được mô tả trong tài liệu (Synthesis 2003, No. 6, 823-828 và Tetrahedron 57 (2001) 2701-2710). Nếu phản ứng được xảy ra tương tự như hóa học lượng pháp trong tài liệu, hợp chất khác được thấy trong hỗn hợp ngoài aldehyt. Đã thấy rằng đây là rượu benzyl tương ứng được tạo bởi việc khử quá mức tới 10%. Đã thấy rằng quan trọng là phải điều chỉnh hệ số tỷ lệ của REDAL và N-metylpiperazin đến chính xác 1,21 đương lượng REDAL + 1,28 đương lượng N-metylpiperazin; trong trường hợp đó, có thể giảm lượng sản phẩm phụ này,

điều này phá vỡ giai đoạn kết tinh sau đó, xuống dưới $< 1\%$. Nhằm mục đích này, nạp dung dịch REDAL 65% trong toluen ở $0-5^{\circ}\text{C}$ (tốt hơn là 1,21 đương lượng) và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin được cho vào. Do đó, dung dịch REDAL với N-metylpiperazin thu được được thêm trong thời gian khoảng 30 phút vào dung dịch bromo metyl este (XIV) được nạp vào toluen và sau đó hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở 0°C . Dung dịch phản ứng được tối trong dung dịch nước/axit, tốt hơn là nước axit sulphuric và pha toluen được phân tách và rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Toluene được chưng cất ra và được chưng cất lại trong DMF (dung môi cho giai đoạn sau). Hiệu suất phản ứng thường là $> 94\%$ so với lý thuyết. Phản ứng tương ứng với hợp chất clo tiến hành một cách tương tự và hiệu suất là tương đương. Dung dịch DMF được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng sau đó.

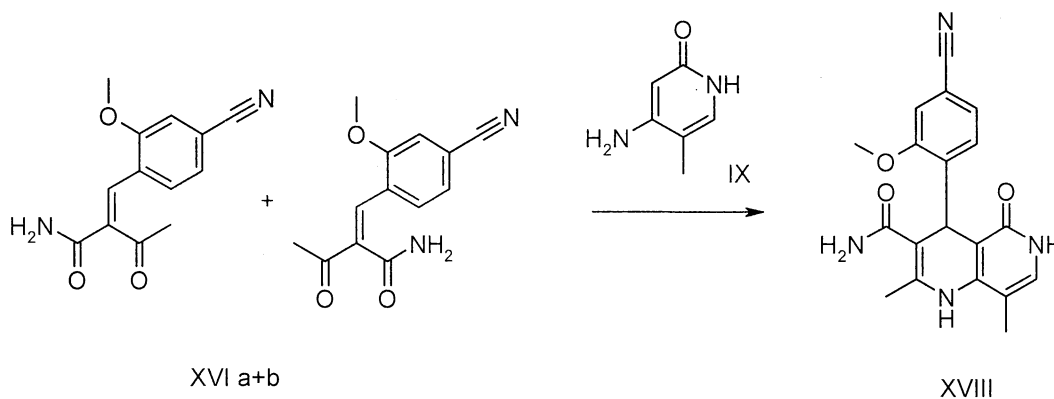
Trong quá trình tổng hợp tiếp theo, bromoaldehyt (XIX) được chuyển hóa thành nitril theo cách đã biết bằng các phương pháp quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583), trường hợp này thu được nitril aldehyt (VI). Đã được chứng minh là đặc biệt có lợi trong trường hợp hợp chất bromo thực hiện phản ứng được xúc tác bởi paladi với kali hexaxyanoferrat $\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ là nguồn xyanua (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Để đạt được mục đích này, bromoaldehyt (XIX) đầu tiên được thêm vào trong DMF (với lượng gấp 8-10 lần), 0,22 đương lượng kali hexaxyanoferrat $\cdot 3 \text{H}_2\text{O}$ và 1 đương lượng natri cacbonat đầu tiên được thêm vào, và sau đó 0,005 đương lượng paladi axetat được thêm vào. Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 20°C , sau đó thêm nước và etyl axetat. Pha etyl axetat được tách ra, pha nước được rửa lại bằng etyl axetat và các pha etyl axetat kết hợp sau đó được chưng cất lại trong isopropanol. Sản phẩm tạo kết tủa bằng kết tủa với nước ở nhiệt độ sôi. Sau khi phân tách, sản phẩm được làm khô trong chân không. Trong một số trường hợp, sản phẩm được kết tủa một cách trực tiếp từ DMF bằng cách thêm nước và được sử dụng trực tiếp ở giai đoạn sau sau khi phân tách và làm khô. Hiệu suất của phản ứng này thường là $>85\%$ so với lý thuyết. Paladi axetat là không thích hợp cho việc chuyển hóa của hợp chất clo; đã phát hiện ra ở đây là sẽ có lợi nếu sử dụng các chất xúc tác paladi quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này,

như được mô tả trong Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090, trong đó hiệu suất là thấp hơn một chút so với hợp chất brom, thường là 80-85% so với lý thuyết.

Xinamic (XVI a,b) thu được là hỗn hợp E/Z bắt đầu từ aldehyt có công thức (VI) bởi phản ứng Knoevenagel với keto amit (XVII):



Phản ứng tiến hành tốt hơn là trong diclometan sôi (lượng gấp 10 đến 20 lần) bằng cách thêm 5-20 mol% piperidin, tốt hơn là 10 mol% và 5-20 mol% axit axetic bằng, tốt hơn là 5-10 mol%, trên thiết bị tách nước. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 4-12 giờ, nhưng tốt hơn là từ 5-6 giờ, đặc biệt tốt hơn là 6 giờ. Keto amit (XVII) được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 1,0-1,5 đương lượng, nhưng tốt hơn là từ 1,1 đến 1,35 đương lượng. Đặc biệt tốt hơn là 1,1 đương lượng. Sự kết tủa của keto amit (XVII) là đã biết và được mô tả trong Tetrahedron Letters, 1993, vol. 34, 6141-6142, nhưng cũng có trên thị trường. Sau khi kết thúc, phản ứng được làm lạnh đến 20°C và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước. Dịch rửa hữu cơ được chưng cất lại trong 2-butanol và hỗn hợp E/Z xinamic (XVI a+b) được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần phân tách chất trung gian trong phản ứng tiếp theo với hợp chất dị vòng (IX) để tạo thành dihydropyridin (XVIII):

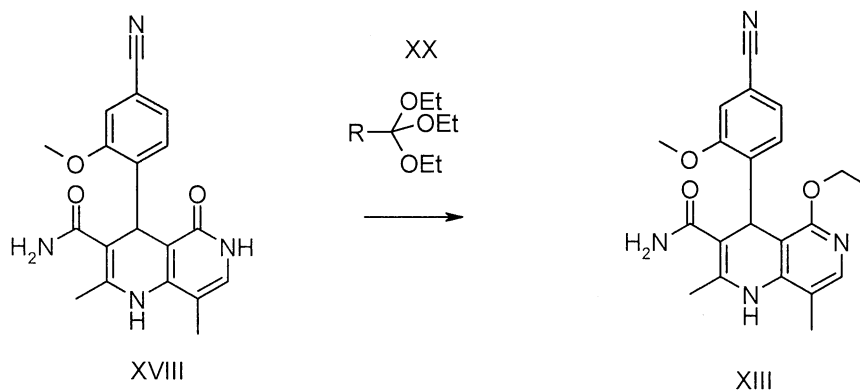


Đã phát hiện thấy rằng phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong các rượu như etanol, isopropanol, isobutanol (2-butanol), 2-amyl hoặc xyclohexanol ở nhiệt độ 80-

160°C, ở áp suất khí quyển và cũng trong các lò hấp (2-10 bar), với thời gian phản ứng là 8-40 giờ, nhưng tốt hơn là trong isopropanol trong lò hấp (100°C-130°C, 2-10 bar, tốt hơn là 3-5 bar, 8-24 giờ) hoặc trong etanol (90-130°C, 3-10 bar, 3-24 h), trong 2-butanol (100°C-130°C, 2-10 bar, tốt hơn là 3-5 bar, 8-24 giờ). Để tinh chế, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C đến 20°C, các tinh thể được lọc ra và rửa bằng etanol và sau đó làm khô (trong chân không, 60°C).

Nếu việc sử dụng diclometan được bỏ qua vì lí do kinh tế môi trường, đã chứng minh là có lợi nếu điều chế xinamic (XVI a,b) trong isopropanol, trong trường hợp đó aldehyt (VI) được thêm vào trong isopropanol (với lượng từ 3-9 lần, tốt hơn là 5-7 lần) và piperidin với lượng 5-20 mol%, tốt hơn là 5-10 mol%, 10 mol% và axit axetic bằng với lượng từ 5-20 mol%, tốt hơn là từ 5-10 mol%, được thêm vào. Ở 30°C, 1,0-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,1-1,35 đương lượng, đặc biệt tốt hơn là 1,1 đương lượng, keto amit (XVII), tùy ý được hoà tan trong một ít isopropanol, được đo trong thời gian 3 giờ và hỗn hợp này được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Xinamit (XVI a,b) kết tinh trong quá trình phản ứng. Sản phẩm sau đó được lọc ra, tùy ý sau khi làm lạnh, tốt hơn là ở 0°C, được rửa bằng một ít isopropanol (được làm lạnh đến 0°C) và được sử dụng ở dạng ẩm trong phản ứng tiếp theo như được mô tả trên đây. Hiệu suất là >95% so với lý thuyết. Phản ứng tiếp theo tốt hơn là được thực hiện với lượng từ 10-15 lần (đối với aldehyt (VI)), tốt hơn là 10-12 lần 2-butanol isopropanol trong 20-24 giờ ở 100°C trong áp suất. Sau khi kết thúc phản ứng và làm lạnh, sản phẩm được phân tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm sau đó được làm khô ở 40-90°C trong chân không. Vì sự chuyển hóa thành xinamic (XVI a, b) tiến hành hầu như theo kiểu định lượng, quy trình cho giai đoạn sau có thể được chuẩn hóa một cách dễ dàng mà không cần phải điều chỉnh lượng hợp chất dị vòng (IX) trong mỗi trường hợp, vì sản phẩm có thể được sử dụng ở dạng ẩm với isopropanol. Hiệu suất là > 75% so với lý thuyết. Hợp chất dị vòng (IX) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như được mô tả trong, ví dụ Synthesis 1984, 765-766.

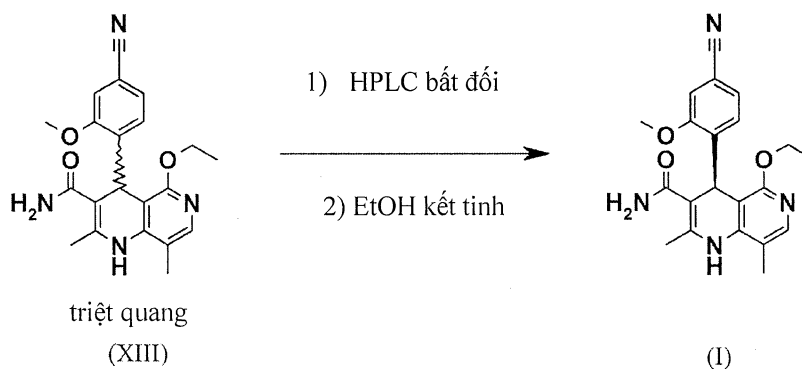
Bắt đầu từ dihydropyridin (XVIII), etyl ete (XI) thu được bằng cách khử trong xúc tác axit với orthoeste (XX), trong đó R là -H hoặc -metyl:



Bất ngờ là đã phát hiện thấy rằng phản ứng có thể được thực hiện ở độ đậm đặc cao (lên tới 1,5 g dung môi/1 g chất phản ứng) trong các dung môi như dimethylacetamid, NMP (1-metyl-2-pyrrolidon) hoặc DMF (dimethylformamid) bằng cách thêm 4-10% theo khối lượng, tốt hơn là 6-8% theo khối lượng axit sulphuric đậm đặc. Phản ứng sau đó được tiến hành bất ngờ là chỉ với 2,5-5 đương lượng orthoeste (XX) (R= H hoặc Me). Đã phát hiện thấy rằng thuận tiện hơn nhiều nếu sử dụng triethyl orthoacetat tương ứng trong phản ứng, vì một mặt nó phản ứng sạch hơn rất nhiều và ít dễ cháy hơn, khiến nó đặc biệt thuận tiện cho quy trình kỹ thuật. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong DMA (dimethylacetamid) và NMP (1-metyl-2-pyrrolidon), ở nhiệt độ 100-120°C, tốt hơn là 115°C. Trước khi bắt đầu phản ứng thực tế, đã chứng minh được rằng có lợi nếu chưng cất ra một phần dung môi (DMD hoặc NMP) ở nhiệt độ cao (100-120°C trong chân không) nhằm loại bỏ bất kỳ phần dư của isopropanol có trong tiền chất, vì nếu không thì các sản phẩm phụ không mong muốn lại phát sinh. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5-3 giờ, tốt hơn là 2 giờ. Để tinh chế, nước được thêm một cách trực tiếp vào hỗn hợp, trong đó sản phẩm kết tinh ra. Để có quy trình đặc biệt ổn định và tái sản xuất được, một phần nước (ví dụ 1/3) trước tiên được thêm vào, sau đó mầm tinh thể được thêm vào, và lượng nước còn lại được thêm vào. Quy trình này đảm bảo luôn luôn thu được đa hình tinh thể giống nhau, điều này thể hiện các đặc tính phân tách tối ưu. Sản phẩm được rửa bằng nước và được làm khô. Hiệu suất là > 92% so với lý thuyết. Độ tinh chế thường là > 99% (HPLC, phương pháp 100%).

Để thu được hợp chất có công thức (I), hỗn hợp racemic của các amit (XIII) phải được phân tách thành các đồng phân đối ảnh. Trong quá trình tổng hợp ở quy mô nghiên cứu đã được công bố, pha bất đối được tổng hợp một cách đặc biệt được sử dụng cho mục đích này (được tự điều chế), chứa N-(dicyclopropylmetyl)-N²-

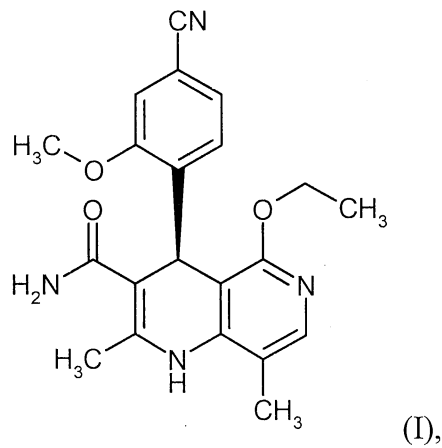
methacryloyl-D-leuxinamit làm chất lựa chọn bất đối. Chất lựa chọn này được điều chế trong quy trình nhiều giai đoạn và sau đó được polyme hóa trên silica gel đặc biệt. Metanol/etyl axetat đóng vai trò làm chất rửa giải. Nhược điểm chính của phương pháp này là tải rất chậm, 30 mg trên lần phân tách trên cột sắc kí 500*63 mm, do đó có nhu cầu cao để tìm phương pháp phân tách càng hiệu quả càng tốt, phương pháp này cho phép phân tách các đồng phân đối ảnh để tiến hành ở quy mô hàng tấn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng việc tách cũng có thể được thực hiện trên pha có bán trên thị trường. Sự phân tách này có dạng của pha Chiralpak AS-V, 20 μ m. Chất rửa giải được sử dụng là hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40. Hỗn hợp này có ưu điểm chính là nó có thể được thu hồi làm chất rửa giải sau bước tinh chế bằng chưng cất có cùng thành phần (60:40, tương ứng với điểm đồng sôi. Quy trình rất hiệu quả đạt được theo cách này trong đó hiệu suất phân tách là >47% so với lý thuyết (50% là có thể có về mặt lý thuyết). Độ tinh chế quang học ở đây là > 93% lượng dư đồng phân đối ảnh (e.e.) nhưng tốt hơn là > 98,5 % e.e. Trong trường hợp này, sắc kí có thể được thực hiện trên cột sắc kí thông thường, nhưng tốt hơn là các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này như SMB hoặc Varicol (Computers và Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) là được sử dụng. Ví dụ, khoảng 500 kg raxemic amit (XIII) được phân tách sử dụng hệ SMB, trong đó thu được hiệu suất 48%. Sản phẩm thu được là 3-8%, tốt hơn là 5-7% dung dịch trong hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40 và có thể được sử dụng một cách trực tiếp trong "khâu xử lý cuối cùng". Các tỷ lệ hỗn hợp dung môi khác của axetonitril đối với metanol là cũng có thể thu được (90:10 đến 10:90). Tuy nhiên, theo cách khác, các hỗn hợp dung môi khác cũng có thể được sử dụng đối với sự phân tách SMB, như axetonitril/etanol trong các tỷ lệ hỗn hợp là 10:90 đến 90:10. Tỷ lệ dung môi cụ thể phụ thuộc một phần vào các đặc tính kỹ thuật của hệ SMB và phải được điều chỉnh, nếu thích hợp (ví dụ thay đổi tỷ lệ dòng, tái sinh dung môi trên thiết bị bay hơi dạng màng mỏng).



Vì hợp chất có công thức (I) đã được phát triển ở dạng viên nén, có nhu cầu lớn đối với việc phân tách hợp chất được phân tách có công thức (I) theo cách tái sản xuất được ở dạng tinh thể xác định mà đảm bảo tính sinh khả dụng của việc tái sản xuất được này. Ngạc nhiên là đã thấy rằng hợp chất có công thức (I) có thể được kết tinh từ metanol, etanol, THF, axetonitril, và cả từ các hỗn hợp của nó với nước, trong đó chỉ một dạng đa hình I là có thể được tạo thành, dạng này có điểm tan xác định là 252°C. Nhờ ưu điểm này, etanol hoặc etanol biến tính được sử dụng.

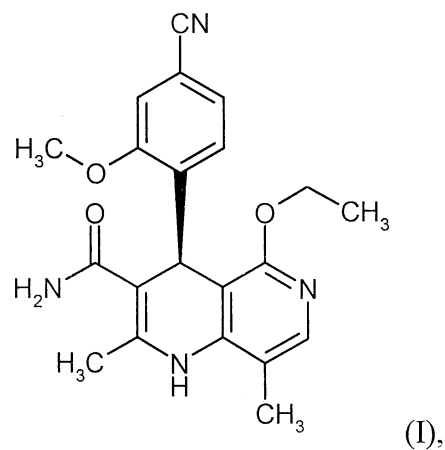
Quy trình kết tinh cuối cùng: Để đạt được mục đích này, khoảng 5-7% dung dịch sản phẩm trong metanol/axetonitril 60:40 (hoặc, nếu etanol/axetonitril được sử dụng, khoảng 3-4% dung dịch etanol/axetonitril 50:50) bắt đầu từ việc sắc ký trước tiên để lọc hạt vì các lý do kỹ thuật GMP và sau đó sự trao đổi dung môi với etanol được thực hiện, tốt hơn là sử dụng etanol được biến tính với toluen. Để đạt được mục đích này, dung dịch được chưng cất lại một cách lặp lại, được cô đặc và etanol mới được thêm vào trong bước. Sau khi trao đổi, khi rất nhiều etanol được thêm vào đến khi pha dung dịch được đưa qua điểm sôi và sau đó nó được cô đặc trong áp suất khí quyển hoặc trong áp suất giảm nhẹ đến khoảng 3 đến 4 lần thể tích, trong quá trình đó sản phẩm được kết tinh. Sản phẩm được làm lạnh đến 0°C và tinh thể được phân tách và được làm khô ở 40 -50°C trong chân không. Hiệu suất thường là >90% so với lý thuyết. Độ tinh chế hóa học đạt được là >99,8% và hàm lượng ~ 100% tương ứng với tiêu chuẩn cho sản phẩm thương mại theo hướng dẫn của ICH. Dung môi còn lại, trong trường hợp etanol, là <0,02%. Độ tinh chế quang học là >> 99% e.e.

Sau khi kết tinh, hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:



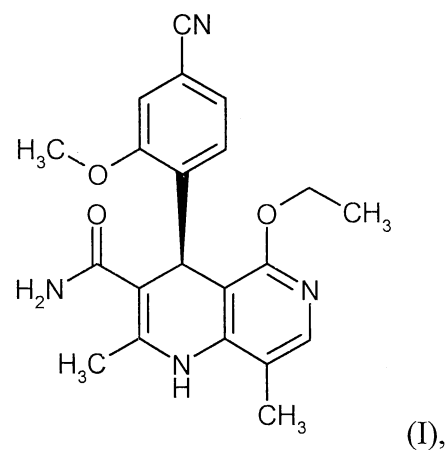
khác biệt ở chỗ trong đó phổ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện điểm đỉnh cực đại là góc 2θ ở 8,5, 14,1, 17,2, 19,0, 20,5, 25,6, 26,5.

Hợp chất có công thức (I) là ở dạng tinh thể đa hình I:



khác biệt ở chỗ trong đó phổ IR (IR-ATR) của hợp chất thể hiện điểm cực đại của dải ở 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 và 1031 cm^{-1} .

Hợp chất có công thức (I) là ở dạng tinh thể đa hình I:



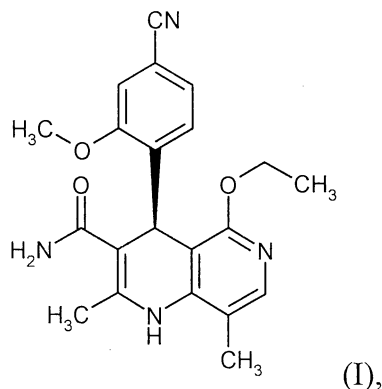
khác biệt ở chỗ trong đó phổ Raman của hợp chất thể hiện điểm cực đại của dải ở 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 và 155 cm^{-1} .

Mô tả chi tiết sáng chế

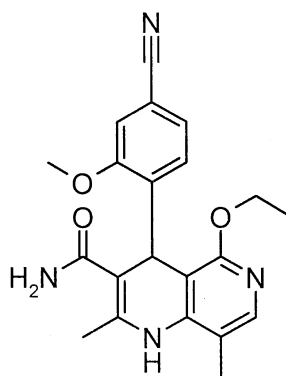
Hợp chất có công thức (I) thường được micron hóa và được bào chế thành các viên nén. Đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I có các đặc tính ổn định rất tốt (thậm chí ở độ ẩm không khí cao) và có thể được bảo quản mà không có vấn đề gì trong > 2 năm.

Với việc tổng hợp theo sáng chế, có thể điều chế hợp chất có công thức (I) theo cách rất hiệu quả. Quy trình này đưa ra các lợi ích đáng kể so với giải pháp trong tình trạng kỹ thuật liên quan đến khả năng thay đổi quy mô và hiệu quả kỹ thuật. Hiệu suất tổng thể là cao đáng kể so với dữ liệu được công bố và độ tinh chế tuyệt vời của hoạt chất là cũng đạt được. Quy trình mới này cho phép điều chế theo cách tái sản xuất được, kinh tế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I, mà các quy trình hiện có trong lĩnh vực kỹ thuật chưa được mô tả.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

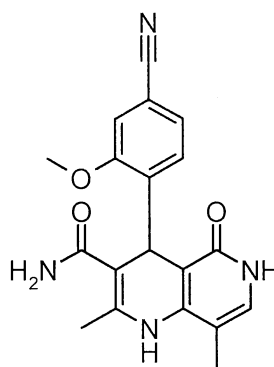


khác biệt ở chỗ hợp chất triet quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, và hợp chất có công thức (XIII):



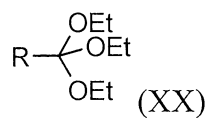
XIII

được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):



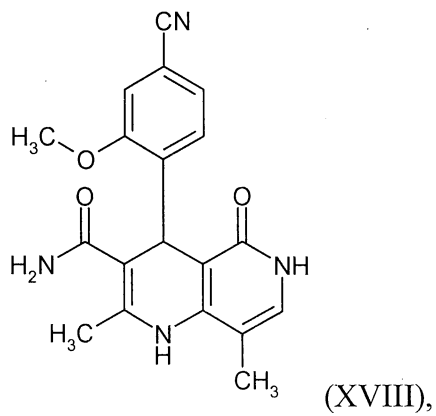
XVIII

phản ứng với orthoeste (XX):



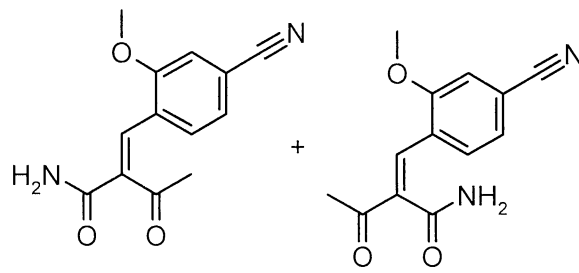
trong đó R có thể là H hoặc metyl, và

hợp chất có công thức (XVIII):



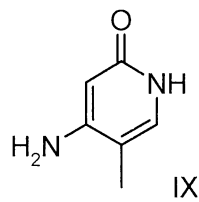
(XVIII),

được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b)



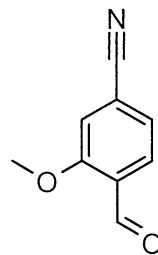
XVI a+b

phản ứng với hợp chất có công thức (IX)



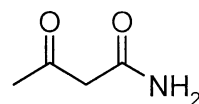
và

hợp chất có công thức (XVI a,b) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (VI):



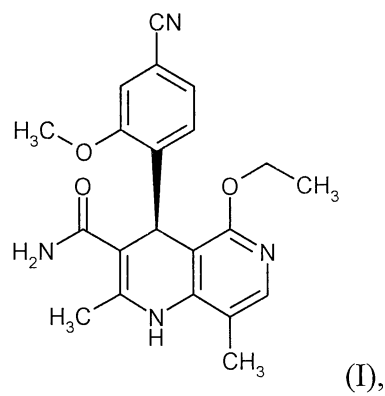
VI

phản ứng với hợp chất có công thức (XVII):

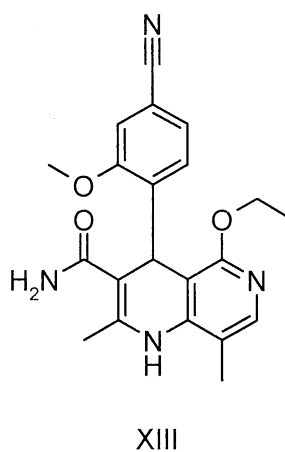


(XVII)

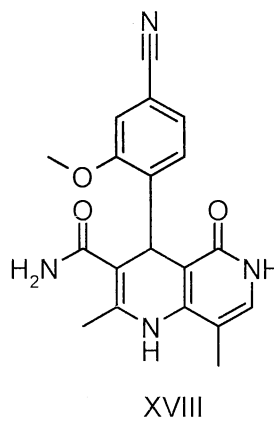
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



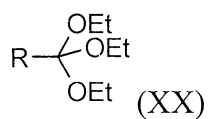
khác biệt ở chỗ hợp chất triet quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, trong đó hợp chất có công thức (XIII):



được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):

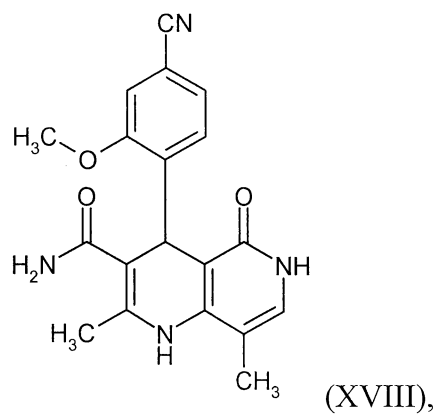


phản ứng với orthoeste (XX):

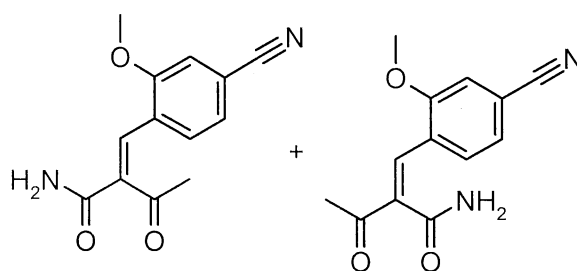


trong đó R có thể là H hoặc metyl, và

hợp chất có công thức (XVIII):

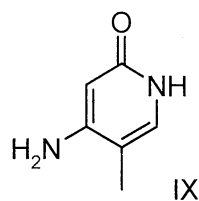


được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b):

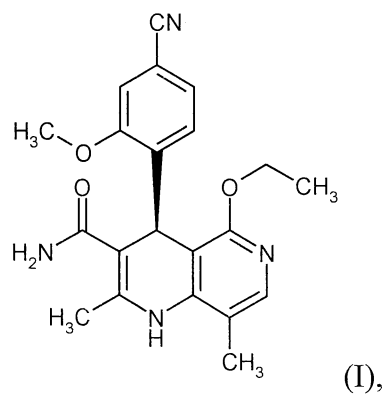


XVI a+b

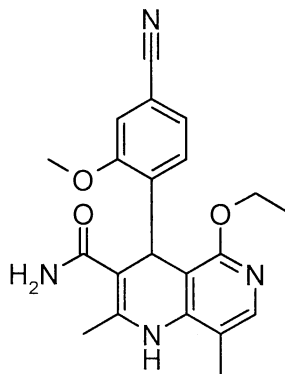
phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

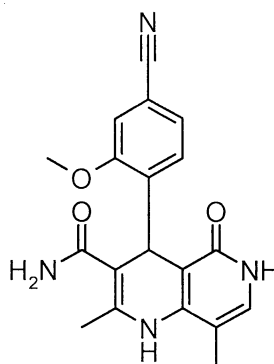


khác biệt ở chỗ hợp chất triệt quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, trong đó hợp chất có công thức (XIII):



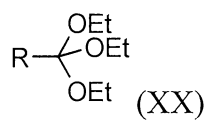
XIII

được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):



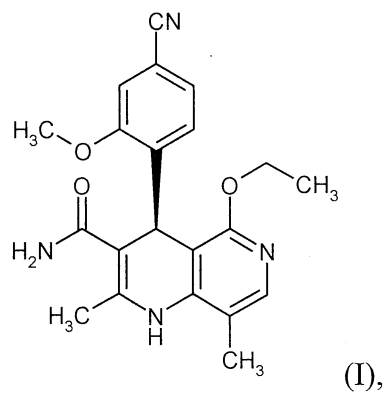
XVIII

phản ứng với orthoeste (XX):

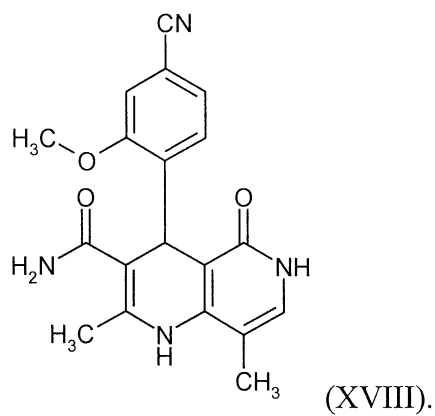


trong đó R có thể là H hoặc metyl.

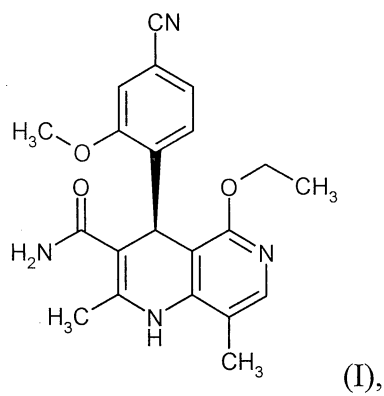
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



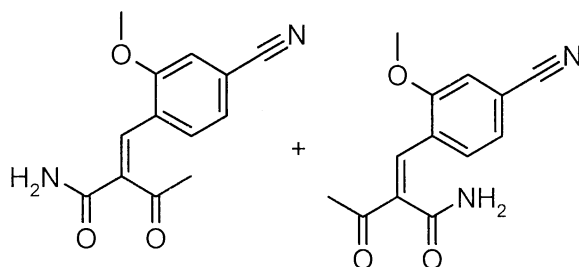
bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (XVIII):



Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

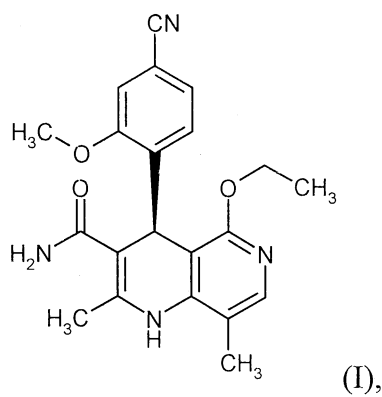


bằng cách sử dụng các hợp chất có công thức (XVI a,b):

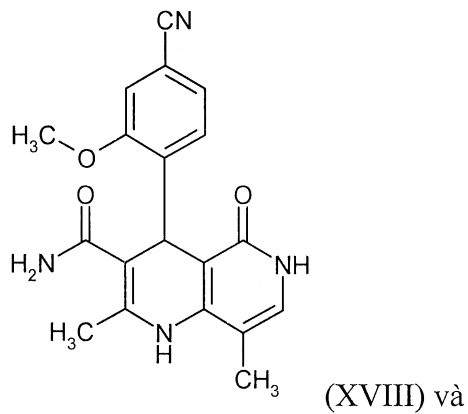


XVI a+b

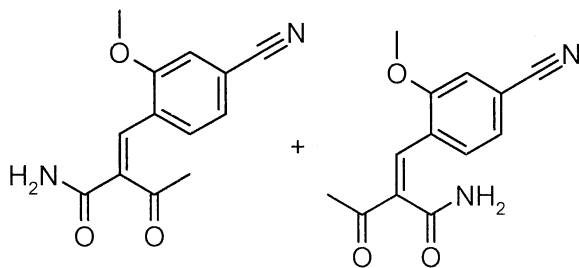
Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (XVIII):

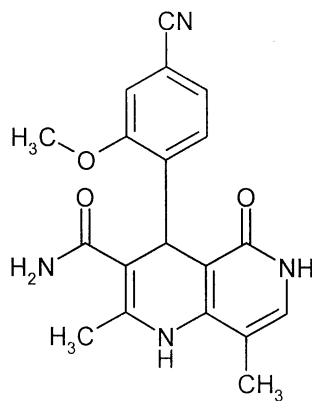


các hợp chất có công thức (XVI a,b):



XVI a+b

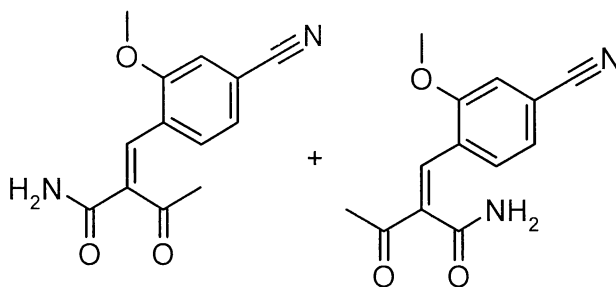
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức:



(XVIII),

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

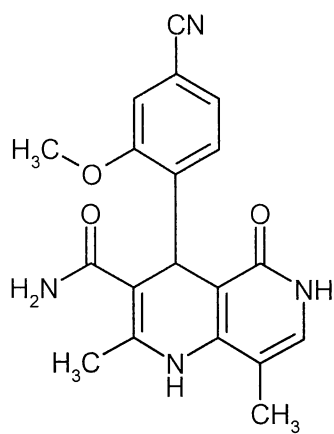
Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức ở dạng hỗn hợp E/Z:



XVI a+b

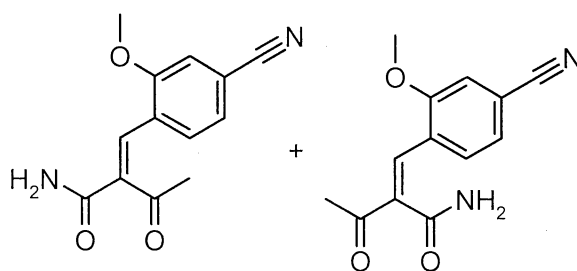
và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVIII):



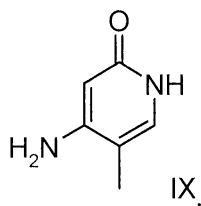
(XVIII),

khác biệt ở chỗ các hợp chất có công thức (XVI a,b):



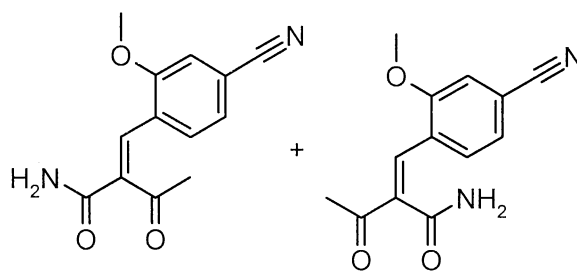
XVI a+b

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



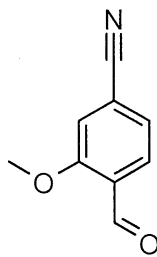
IX.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVI a,b):



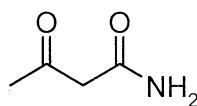
XVI a+b

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (VI):



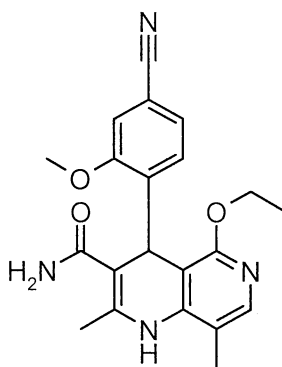
VI

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XVII):



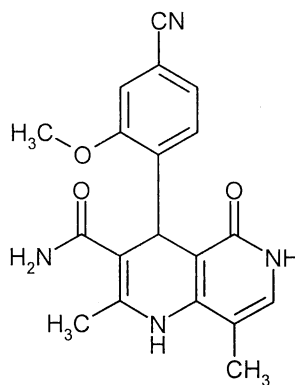
(XVII)

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất (XIII):



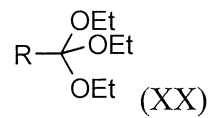
XIII

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII):



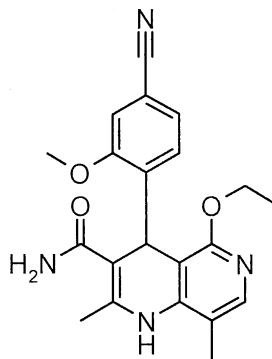
(XVIII),

được cho phản ứng với orthoeste (XX):



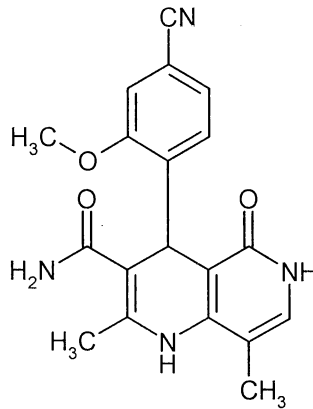
trong đó R có thể là H hoặc metyl.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



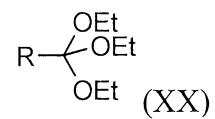
XIII

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII):



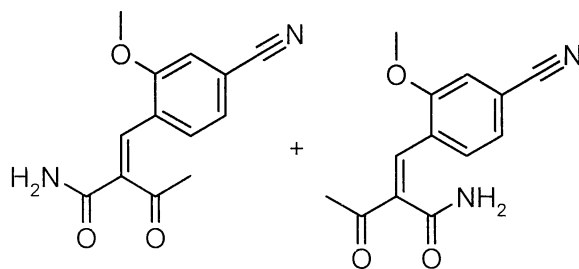
(XVIII),

được cho phản ứng với orthoeste (XX):



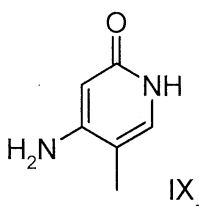
trong đó R có thể là H hoặc metyl, và

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII) được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b):



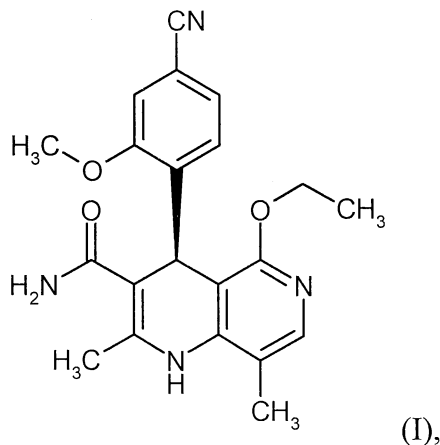
XVI a+b

phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



IX.

Đối tượng khác nữa được bộc lộ là quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình tinh thể I:



(I),

theo các quy trình được mô tả trên đây để điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (I), có mặt ở một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc solvat trong dung môi trơ, được khuấy ở nhiệt độ 20°C - 120°C và hợp chất có công thức (I) được phân lập ở dạng đa hình tinh thể I.

Các hợp chất theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I (sau đây được đề cập là hợp chất theo sáng chế) hoạt động

là các chất đối kháng của thụ thể khoáng coctocoit và thể hiện phổ hoạt tính dược lý bất ngờ, hữu dụng. Vì vậy chúng thích hợp để dùng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn và các tình trạng liên quan đến bệnh khác, đặc biệt là các rối loạn được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ aldosterone trong huyết tương hoặc sự thay đổi nồng độ aldosterone trong huyết tương liên quan đến nồng độ thận tố trong huyết tương, hoặc liên quan đến các thay đổi này. Các ví dụ bao gồm: chứng cường aldosteron sơ cấp tự phát, chứng cường aldosteron liên quan đến tăng sản thượng thận, u tuyến thượng thận và/hoặc canxinom thượng thận, chứng cường aldosteron liên quan đến bệnh xơ gan, chứng cường aldosteron liên quan đến suy tim, và chứng cường aldosteron (tương đối) liên quan đến việc tăng huyết áp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp, do cơ chế hoạt động của chúng, để phòng việc đột tử do tim ở bệnh nhân có nguy cơ chết cao do đột tử do tim. Cụ thể là, các bệnh nhân này là người mắc, ví dụ, từ bất kỳ trong số các rối loạn sau đây: cao huyết áp nguyên phát và thứ phát, bệnh tim do tăng huyết áp có hoặc không có sự suy tim sung huyết, tăng huyết áp do kháng với điều trị, suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực ổn định và không ổn định, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim dẫn, bệnh cơ tim nguyên phát do di truyền, ví dụ hội chứng Brugada, bệnh cơ tim gây ra bởi bệnh Chagas, sốc, xơ cứng động mạch, loạn nhịp tim tâm nhĩ và tâm thất, cơn thiếu máu cục bộ và thoáng qua, đột quy, các rối loạn tim mạch do viêm, các rối loạn ngoại biên và tim mạch, các rối loạn lưu lượng máu ngoại biên, các rối loạn tắc nghẽn động mạch như chứng khập khiễng từng cơn, loạn chức năng tâm thất trái không có triệu chứng bệnh, viêm cơ tim, các thay đổi dạng phình to tim, chứng tăng áp lực phổi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên, chứng nghẽn mạch, các rối loạn huyết khối tắc mạch, và viêm mạch.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng phù nề, ví dụ, phù nề phổi, phù nề thận hoặc phù nề liên quan đến suy tim, và các chứng tái phát hẹp như sau khi điều trị tan huyết khối, tạo hình nông lòng mạch qua da (percutaneous transluminal angioplasty - PTA) và tạo hình mạch vành qua da (percutaneous transluminal coronary angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật nối tắt.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để dùng làm thuốc lợi tiểu giảm tải kali và cho các rối loạn điện giải, ví dụ chứng tăng canxi huyết, chứng tăng natri huyết hoặc chứng giảm kali huyết.

Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị các rối loạn thận, như suy thận cấp và mạn tính, bệnh thận do tăng huyết áp, viêm thận do xơ cứng động mạch (mạn tính và viêm kẽ), xơ cứng mạch thận, thiếu năng thận mạn tính và các rối loạn thận do u nang, để phòng ngừa các tổn hại thận có thể gây ra bởi, ví dụ, các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin A trong trường hợp cấy ghép cơ quan, và cho ung thư thận.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tiểu đường và di chứng của tiểu đường, ví dụ bệnh thần kinh và bệnh thận.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng albumin vi niệu, ví dụ gây ra bởi bệnh tiểu đường hoặc cao huyết áp, và protein niệu.

Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn liên quan đến sự tăng nồng độ glucocorticoit huyết hoặc sự tăng nồng độ glucocorticoit ở mô (ví dụ, ở tim). Các ví dụ bao gồm: các rối loạn chức năng tuyến thượng thận dẫn đến việc sản xuất thừa glucocorticoit (hội chứng Cushing), các khối u vỏ tuyến thượng thận với sự sản sinh quá mức các glucocorticoit, và các khối u tuyến yên tự sản xuất ACTH (hormon kích vỏ thượng thận) và do đó dẫn đến tăng sản thượng thận với bệnh Cushing.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh béo phì, hội chứng chuyển hóa và chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn do viêm gây ra bởi, ví dụ virus, xoắn khuẩn, nấm, vi khuẩn hoặc mycobacteria, và các rối loạn do viêm không rõ nguyên nhân, như viêm đa khớp, chứng lupus ban đỏ, viêm động mạch ngoại biên hoặc viêm đa động mạch, viêm da cơ, bệnh cứng bì và bệnh sacoit.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng để điều trị các rối loạn thần kinh trung ương như trầm cảm, các tình trạng lo lắng và đau mạn tính, đặc biệt là đau

nửa đầu, và các rối loạn do thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer và hội chứng Parkinson.

Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tổn thương mạch, ví dụ sau các quy trình như tạo hình mạch vành qua da (PTCA), đặt stent, tạo hình mạch vành, tái tắc nghẽn hoặc tái phát hẹp van tim sau phẫu thuật nối tắt, và loạn chức năng màng trong, đối với bệnh Raynaud, viêm huyết khối tắc mạch (hội chứng Buerger) và hội chứng ù tai.

Phần mô tả này bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả này cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, cụ thể là các rối loạn nêu trên.

Phần mô tả này cũng bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên, bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đơn độc hoặc nếu cần thiết, kết hợp với các hoạt chất khác. Cũng được bộc lộ bởi sáng chế là thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác, cụ thể là để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn nêu trên. Ví dụ về các thành phần có hoạt tính thích hợp cho các tổ hợp bao gồm:

- Các hoạt chất làm giảm huyết áp, ví dụ và ưu tiên là nhóm các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế thận tố, các chất phong bế thụ thể alpha, các chất phong bế thụ thể beta và các chất ức chế kinaza Rho;
- các thuốc lợi tiểu, đặc biệt là các chất lợi tiểu dạng vòng, và các thiazit và các thuốc lợi tiểu dạng thiazit;
- các chất chống tạo huyết khối, ví dụ và ưu tiên là các chất được chọn từ nhóm gồm chất ức chế kết tụ tiểu cầu, chất chống đông hoặc chất làm tiêu sợi huyết;
- các hoạt chất làm thay đổi quá trình chuyển hóa lipit, ví dụ và ưu tiên là các chất được chọn từ nhóm gồm có các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesteol, ví dụ được ưu tiên là các chất ức chế HMG-CoA

reductaza hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế CETP, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thu cholesteryl, các chất ức chế lipaza, các chất hấp thụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật và các chất đối kháng lipoprotein(a).

- các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, ví dụ natri nitroprussit, nitroglycerin, isosorbit mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO để hít;
- các hợp chất có tác dụng co cơ dương tính, ví dụ, glycosit dùng cho tim (digoxin), chất chủ vận gây tiết beta-adrenalin và chất chủ vận gây tiết dopamin như isoproterenol, adrenalin, noradrenalin, dopamin và dobutamin;
- các hợp chất ức chế sự phân hủy guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphat-cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphat-cAMP), ví dụ, chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil và tadalafil, và chất ức chế PDE 3 như amrinone và milrinone;
- các peptit lợi tiểu natri, ví dụ, peptit lợi tiểu natri tâm nhĩ (ANP, anaritide), peptit lợi tiểu natri typ B hoặc peptit lợi tiểu natri não (BNP, nesiritide), peptit lợi tiểu natri typ C (CNP) và urodilatin;
- chất nhảy canxi, ví dụ được ưu tiên là levosimendan;
- chất kích thích không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là hợp chất đã được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;
- chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là hợp chất đã được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;
- các chất ức chế elastaza ưa trung tính của người (human neutrophil elastase - HNE), ví dụ sivelestat hoặc DX-890 (Reltran);
- các hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, ví dụ chất ức chế tyrosine kinaza, đặc biệt là sorafenib, imatinib, gefitinib và erlotinib; và/hoặc

- hợp chất có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa năng lượng của tim, ví dụ được ưu tiên là etomoxir, dicloaxetate, ranolazin và trimetazidin.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu, theo cách ví dụ và ưu tiên là furosemide, bumetanide, torsemide, bendroflumethiazide, chlorothiazide, hydrochlorothiazide, hydroflumethiazide, methyclothiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone, acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide, glycerol, isosorbide, mannitol, amiloride hoặc triamterene.

Các tác nhân làm giảm huyết áp tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế thận tố, các chất phong bế thụ thể alpha, các chất phong bế thụ thể beta, các chất ức chế kinaza Rho, và thuốc lợi tiểu.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và ưu tiên là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với đối kháng angiotensin AII, các ví dụ ưu tiên là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embusartan.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế ACE, để làm ví dụ và tốt hơn là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặctrandopril.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất đối kháng endothelin, để làm ví dụ và tốt hơn là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế renin, ví dụ và ưu tiên là aliskiren, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 hoặc SPP-1148.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất phong bế thụ thể alpha-1, ví dụ và tốt hơn là prazosin.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất phong bế thụ thể beta, ví dụ và tốt hơn là propranolol, atenolol, timolol, pindolol,

alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế kinaza Rho, ví dụ và ưu tiên là fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049.

Tốt hơn nếu các tác nhân chống tạo huyết khối (các chất chống huyết khối) là các hợp chất được chọn từ nhóm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất làm tiêu sợi huyết.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và tốt hơn là aspirin, clopidogrel, ticlopidine hoặc dipyridamole.

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất ức chế thrombin, để làm ví dụ và tốt hơn là ximelagatran, melagatran, bivalirudin hoặc clexane.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và tốt hơn là tirofiban hoặc abciximab.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế nhân tố Xa, ví dụ và tốt hơn là rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được dùng phối hợp với heparin hoặc dẫn xuất heparin có khối lượng phân tử thấp (low molecular weight - LMW).

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và tốt hơn là coumarin.

Tốt hơn nếu các chất cải biến chuyển hóa lipid là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các chất ức chế CETP, các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesteol như các chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc các

chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thu cholesteol, các chất hấp thụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và ưu tiên là torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được dùng phối hợp với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và ưu tiên là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirom (CGS 26214).

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế reductaza HMG-CoA từ nhóm statin, ví dụ và ưu tiên là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo phương án ưu tiên của chế, các hợp chất của sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế tổng hợp squalen, ví dụ và ưu tiên là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng phối hợp với chất ức chế ACAT, để làm ví dụ và tốt hơn là avasimibe, melinamide, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và tốt hơn là implitapide, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng phối hợp với chất chủ vận PPAR- δ , để làm ví dụ và tốt hơn là GW -501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất chủ vận PPAR-delta, ví dụ và tốt hơn là GW -501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế hấp thụ cholesteol, ví dụ và tốt hơn là ezetimibe, tiqueside hoặc pamaqueside.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng phối hợp với chất ức chế lipaza, để làm ví dụ và tốt hơn là orlistat.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất của sáng chế được dùng phối hợp với chất hấp thụ axit mật dạng polyme, ví dụ và ưu tiên là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế tái hấp thụ lại axit mật, ví dụ và tốt hơn là chất ức chế ASBT (= IBAT), ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo phương án ưu tiên, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và tốt hơn là gemcabene canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Sáng chế cũng đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, điển hình cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, được dùng và việc sử dụng thuốc nêu trên cho các mục đích nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tác động toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp với các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không được bao hoặc được bao, ví dụ bằng lớp bọc kháng axit dạ dày hoặc hòa tan chậm hoặc không hòa tan để kiểm soát tốc độ giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc dạng màng/viên dẹt phân hủy nhanh chóng trong khoang miệng, dạng màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên nén tròn, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước tái hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống

hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc tái hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với những đường dùng khác, các ví dụ thích hợp là dạng thuốc xông (gồm máy xông hít bột, máy khí dung), chế phẩm nhỏ mũi, dung dịch hoặc chế phẩm phun mũi, viên nén, viên bao film/viên dẹt hoặc viên nang dùng theo đường lưỡi, đường dưới lưỡi hoặc đường miệng má, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipid, mỡ bôi, kem bôi, các hệ điều trị qua da (ví dụ miếng dán), sữa, hồ nhão, bột, bột mịn, implant cấy hoặc stent đặt.

Việc dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa là được ưu tiên, đặc biệt là dùng qua đường miệng và dùng trong tĩnh mạch.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Quá trình này có thể được tiến hành theo cách đã biết, bằng cách kết hợp với các tá dược được dụng trợ, không độc tính. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu hữu cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Nói chung, đã phát hiện rằng sẽ có lợi nếu dùng ngoài đường tiêu hóa với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1 mg/kg, tốt hơn nếu là trong khoảng từ 0,01 đến 0,5 mg/kg, trọng lượng cơ thể để thu được hiệu quả. Trong trường hợp dùng theo đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với hoạt chất, bản chất của dạng bào chế và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một

số trường hợp, có thể là đủ nếu sử dụng lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên, trong khi ở những trường hợp khác, cần phải dùng lượng cao hơn giới hạn trên đã nêu. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, nên phân chia lượng này thành nhiều liều riêng rẽ dùng trong ngày.

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được chỉ dẫn khác đi, tỷ lệ % trong phần thử nghiệm và phần ví dụ dưới đây là tỷ lệ % theo khối lượng; phần là phần theo khối lượng. Các tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ đối với chất lỏng/dung dịch lỏng trong mỗi trường hợp là dựa trên thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chữ viết tắt:

MS: khối lượng từ phổ khối

HPLC: phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography)

DMF: dimethylformamit

Dung dịch Red-Al trong toluen: natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit trong toluen

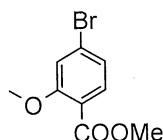
THF: tetrahydrofuran

Aqu. HCl: nước axit clohydric

DMAP: 4-(dimethylamino)pyridin

Ví dụ 1

Metyl 4-bromo-2-metoxybenzoat (XV)



(XV)

3,06 kg (22,12 mol) kali cacbonat ban đầu được đưa vào trong 3,6 l axeton và được đun nóng để hồi lưu. Thêm vào huyền phù này 1,2 kg axit 4-bromo-2-

hydroxybenzoic (5,53 mol), được tạo huyền phù trong 7,8 l axeton, và được rửa bằng 0,6 l axeton. Huyền phù được đun nóng với hồi lưu trong 1 giờ (tỏa khí rất mạnh!). 2,65 kg (21,01 mol) dimetyl sulphat sau đó được thêm vào trong 4 giờ trong khi đun sôi. Hỗn hợp sau đó được khuấy có hồi lưu trong 2,5 giờ. Dung môi được chưng cất ra với lượng lớn (đến điểm khuấy được) và 12 l toluen được thêm vào và axeton dư được chưng cất ra ở 110°C. Khoảng 3 l sản phẩm chưng cất được chưng cất ra, bổ sung bằng cách thêm 3 l toluen vào hỗn hợp. Hỗn hợp được cho làm lạnh đến 20°C và 10,8 l nước được thêm vào và khuấy mạnh. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết một lần với 6,1 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 3 l dung dịch natri clorua bão hòa và pha toluen được cô đặc đến khoảng 4 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,306 kg (96,4% so với lý thuyết). Dung dịch được sử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

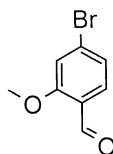
Phương pháp HPLC A: RT khoảng 11,9 phút.

MS (EIpos): $m/z = 245 [M+H]^+$

^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 3,84$ (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

Ví dụ 2

4-Bromo-2-metoxymethylbenzaldehyt (XIX)



(XIX)

1,936 kg (6,22 mol) dung dịch Red-Al 65% trong toluen được thêm 1,25 l toluen ở -5°C. Thêm vào dung dịch này 0,66 kg (6,59 mol) 1-methylpiperazin, được rửa bằng 150 ml toluen, giữ nhiệt độ trong khoảng -7 và -5°C. Hỗn hợp sau đó được để khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch này sau đó được thêm vào dung dịch gồm 1,261 kg (5,147 mol) methyl 4-bromo-2-metoxymethylbenzoat (XV), được hòa tan trong 4 l toluen, giữ nhiệt độ ở -8 đến 0°C. Sau khi rửa tiếp hai lần bằng 0,7 l toluen, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Để tinh chế, dung dịch được thêm vào nước axit sulphuric lạnh ở 0°C (12,5 l nước + 1,4 kg axit sulphuric đậm đặc). Nhiệt độ nên tăng ở mức tối

đa là 10°C (thêm từ từ). Độ pH được điều chỉnh đến pH 1, nếu cần, bằng cách thêm tiếp axit sulphuric. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng 7,6 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 5,1 l nước và sau đó về cơ bản được cô đặc và phần còn lại được đưa vào 10 l DMF. Dung dịch được cô đặc lại đến thể tích khoảng 5 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,041 kg (94,1% so với lý thuyết). Dung dịch được ử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

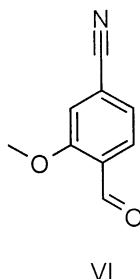
Phương pháp HPLC A: RT khoảng 12,1 phút.

MS (EIpos): $m/z = 162 [M+H]^+$

^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): $\delta = 3,93$ (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,68 (1H, d), 10,40 (1H, s)

Ví dụ 3

4-Formyl-3-metoxybenzonitril (VI)



719 g (3,34 mol) 4-bromo-2-metoxybenzaldehyy (XVI) là dung dịch trong 4,5 l DMF được thêm 313 g (0,74 mol) kali hexaxyanoferrat ($\text{K}_4[\text{Fe}(\text{CN})_6]$) và 354 g (3,34 mol) natri cacbonat và tiếp theo 1,2 l DMF và 3,8 g (0,017 mol) paladi axetat được thêm vào. Khuấy hỗn hợp ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được để làm lạnh đến 20°C và 5,7 l nước được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng 17 l etyl axetat và pha nước được rửa một lần với 17 l etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc mức độ cao, được đưa vào trong 5 l isopropanol và được cô đặc đến khoảng 2 l. Hỗn hợp được đun nóng đến sôi và 2 l nước được thêm từng giọt vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 50°C và 2 l nước khác được thêm vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 3°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng nước (2 x 1,2 l). Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không.

Hiệu suất: 469 g (87% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

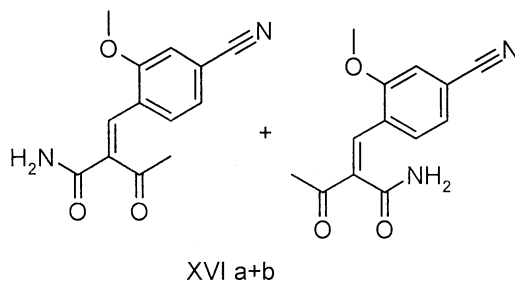
Phương pháp HPLC A: RT khoảng 8,3 phút.

MS (EIpos): $m/z = 162 [M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3,98$ (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

Ví dụ 4

(2E/2Z)-2-(4-xyano-2-metoxyliden)-3-oxobutanamit (XVI a,b)



1000 g (6204,95 mmol) 4-formyl-3-metoxynitril (VI), 721,5 g (7135,7 mmol) 3-oxobutanamit (XVII), 53 g (620 mmol) piperidin và 37,3 g (620 mmol) nước đá axít axetic được đun nóng với hồi lưu trong 15 l diclometan trong 4 giờ trên thiết bị tách nước. Sau đó, khoảng 10 l diclometan được cất ra và hỗn hợp được để làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và để khuấy trong 4 giờ, và sản phẩm được lọc ra và được rửa hai lần, mỗi lần bằng 1000 ml diclometan lạnh. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 1439,8 g (95,0% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng.

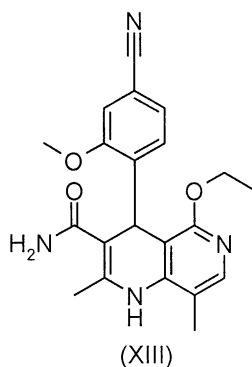
Phương pháp HPLC A: RT khoảng 3,55 phút.

MS (EIpos): $m/z = 245 [M+H]^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,35$ (s, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 7,45 (d, 1H), 7,7 (m, 3H), 7,75 (d, 1H), 8,85 (d, 1H)

Ví dụ 5

4-(4-xyano-2-metoxyliden)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XVIII)



2,128 kg (8,712 mol) (2E/2Z)-2-(4-xyano-2-metoxymethyliden)-3-oxobutanamit (XVI a,b) được đưa vào 29 l 2-butanol, 1,277 kg (7,92 mol) 4-amino-5-methylpyridon được thêm vào, và sau đó hỗn hợp được đun nóng trong bình có khuấy kín trong áp suất cao ở nhiệt độ bên trong là 120°C trong 12 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến 0°C bằng gradient trong thời gian 5 giờ và sau đó khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Sản phẩm sau đó được lọc ra và được rửa bằng 2,1 l isopropanol lạnh. Sản phẩm được làm khô ở 60°C trong chân không.

Hiệu suất: 2,081 kg (75% so với lý thuyết dựa trên 4-amino-5-methylpyridon, vì thành phần này được sử dụng với lượng dưới lượng hợp thức) chất rắn màu vàng nhạt.

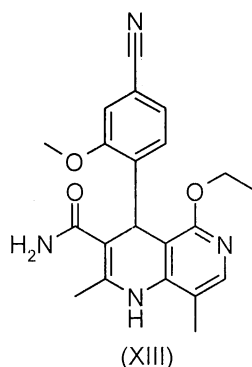
Phương pháp HPLC A: RT khoảng 3,64 phút.

MS (EIpos): $m/z = 351$ $[M+H]^+$

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 2,00$ (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 5,22 (s, 1H), 6,65 (s(rộng), 1H), 6,85 (s(rộng), 1H), 6,91 (s, 1H), 7,11 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 10,61 (s, 1H)

Ví dụ 5

4-(4-xyano-2-metoxymethyliden)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII)



1,857 kg (5,3 mol) 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-2,8-dimethyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carboxamit (XVIII) và 4,70 kg (29 mol) triethyl orthoacetat được hòa tan trong 12,15 l dimethylacetat, và 157,5 g axit sulphuric đậm đặc được thêm vào. Hỗn hợp được đun ở 115°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm lạnh đến 50°C. Ở 50°C, 12,15 l nước được thêm từng giọt trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo mầm tinh thể với 10 g hợp chất ở nêu ở đề mục (XI) và 12,15 l nước được thêm vào từng giọt trong 30 phút ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (gradient, 2 giờ) và ở 0°C trong hai giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa hai lần, mỗi lần bằng 7,7 l nước và được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 1,845 kg (92.0% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng nhạt.

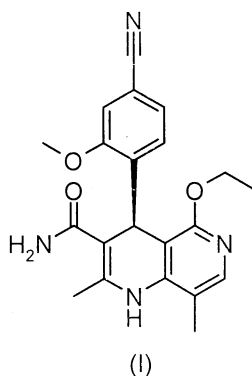
Phương pháp HPLC B: RT khoảng 10,2 phút.

MS (EIpos): $m/z = 433 [M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,11$ (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Ví dụ 6

(4S)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamit (I) ở dạng dung dịch trong axetonitril/metanol 40:60



Phân tách đồng phân đối ảnh trên hệ SMB

Dung dịch nạp vào là dung dịch tương ứng với nồng độ chứa 50 g racemic 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-ethoxy-2,8-dimethyl-1,4-dihydro-1,6-naphthyridin-3-carboxamit (XIII), được hòa tan trong 1 l hỗn hợp metanol/axetonitril 60:40.

Dung dịch được chạy sắc kí bằng hệ SMB trên pha tĩnh: Chiralpak AS-V, 20 μm . Áp suất là 3 MPa (30 bar) và hỗn hợp metanol/axetonitril 60 :40 được dùng làm chất rửa giải.

9,00 kg 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII) được hòa tan trong 180 l hỗn hợp chứa metanol/axetonitril 60:40 và được chạy sắc kí bằng SMB. Sau khi cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm, 69,68 l dung dịch 6,2% (tương ứng với 4,32 kg (4S) 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)) thu được ở dạng dung dịch trong axetonitril/metanol 40:60.

Hiệu suất: 4,32 kg (48% so với lý thuyết), là phần không màu được hòa tan trong 69,68 l axetonitril/metanol 40:60.

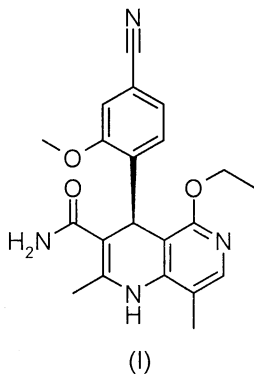
Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: > 98,5% e.e. (HPLC, phương pháp D)

Mẫu được cô đặc trong chân không và cho: MS (EIpos): $m/z = 379 [M+H]^+$

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1,05$ (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Ví dụ 7

(4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)



Điều chỉnh việc tạo tinh thể và đa hình

64,52 l dung dịch 6,2% từ ví dụ 6 trong hỗn hợp của axetonitril/metanol 40:60 (tương ứng với 4,00 kg hợp chất 1) được lọc qua ống lọc (1,2 μm) và sau đó được cô đặc vừa đủ ở 0,025 MPa (250 mbar) sao cho dung dịch vẫn khuấy được. 48 l etanol,

được biến tính bằng toluen, được thêm vào và được chưng cất lại ở 0,025 MPa (250 mbar) đến giới hạn khuấy (chưng cất lại trong etanol). 48 l etanol nữa được biến tính bằng toluen, được thêm vào và sau đó được chưng cất ra ở áp suất khí quyển đến thể tích tổng là khoảng 14 l (nhiệt độ vô bình phản ứng 98°C). Hỗn hợp được làm lạnh qua gradien (4 giờ) đến 0°C, được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 l etanol lạnh và sau đó được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 3,64 kg (91% so với lý thuyết) dưới dạng bột tinh thể không màu.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: >> 99% e.e. (phương pháp HPLC D); thời gian trễ/RRT: (4S)- 4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamid (I) khoảng 11 phút. RRT: 1.00 ; (4R)-4-(4-cyano-2-methoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamid (I) khoảng 9 phút. RRT: 0,82

Độ tinh khiết: > 99,8% (phương pháp HPLC B), RT: khoảng 6,7 phút.

Hàm lượng: 99,9% (liên quan đến ngoại chuẩn)

Độ quay riêng (cloform, 589 nm, 19,7°C, c = 0,38600 g / 100 ml): - 148,8°.

MS (EIpos): m/z = 379 [M+H]⁺

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Điểm nóng chảy: 252°C (hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I)

Đặc tính hóa lý của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I nóng chảy ở 252°C, ΔH = 95 - - 113 Jg⁻¹ (tốc độ gia nhiệt 20 Kphút⁻¹).

Sự giảm điểm nóng chảy được thấy là phụ thuộc vào tốc độ gia nhiệt.

Điểm nóng chảy giảm ở tốc độ gia nhiệt thấp (ví dụ 2 Kphút⁻¹) vì xảy ra phân hủy.

Không quan sát thấy có sự chuyển pha khác. Sự hao hụt khối lượng khoảng 0,1% được quan sát thấy đến nhiệt độ 175°C.

Độ ổn định và sự hấp thụ ẩm

Các mẫu hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I được lưu ở độ ẩm tương đối là 85% và 97% (25°C). Các mẫu được đánh giá sau 12 tháng bởi DSC, TGA và XRPD. Sau 12 tháng, quan sát thấy sự thay đổi khối lượng là <0,1% trong cả hai trường hợp. Điều này chứng tỏ rằng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I không có sự hấp thụ nước đáng kể trong các điều kiện bảo quản này. Theo DSC, TGA và XRPD, không có sự khác biệt trong hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I.

Các điều kiện/phương pháp HPLC

Phương pháp A

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/phút, 270 nm, 4 nm

0': 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

17': 20% TFA 0,1%*; 80% axetonitril

18': 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

*: TFA trong nước

Phương pháp B

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/phút, 255 nm, 6 nm

0': 90% TFA 0,1%*; 10% axetonitril

20': 10% TFA 0,1%*; 90% axetonitril

18': 10% TFA 0,1%*; 90% axetonitril

Phương pháp C

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35°C, 0,22 ml/phút, 255 nm, 6 nm

Dung dịch A: 0,58 g amoni hydro phosphat và 0,66 g amoni dihydro phosphat trong 1 l nước (đệm amoni phosphat pH 7,2)

Dung dịch B: axetonitril

0': 30% B ; 70% A

15': 80% B ; 20% A

25': 80% B ; 20% A

Phương pháp D

Chiều cao cột: 25 cm

Đường kính trong: 4,6 mm

Đóng gói: Chiralpak IA, 5 μ m

Chất phản ứng: 1. Axetonitril mức HPLC

2. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Mẫu dung dịch thử nghiệm được hòa tan ở nồng độ 1,0 mg/ml trong axetonitril.

(ví dụ, khoảng 25 mg mẫu, được cân một cách chính xác, được hòa tan trong axetonitril đến 25,0 ml).

Chất rửa giải A. axetonitril

B. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Tỷ lệ dòng 0,8 ml/phút

Nhiệt độ lò cột 25°C

Phát hiện bước sóng đo: 255 nm

Băng thông: 6 nm

Thể tích bơm 5 μ L

Thành phần trộn của các chất rửa giải A và B ở tỷ lệ theo thể tích là 90:10

Thời gian chạy sắc kí đồ 30 min

Thời gian lưu/RRT:

(4S)- 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1,00

(4R)- 4-(4-xyano-2-metoxypheyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 9 phút RRT: 0,82

Đo các thông số phổ nhiễu xạ tia X để phân tích hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Tên bộ dữ liệu 2429-08a r2

Trục quét 2Theta-Omega

Vị trí bắt đầu [$^{\circ}$ 2 θ .] 2,0000

Vị trí kết thúc [°2th.]	37,9900
Loại khe phân kỳ	cố định
Kích thước khe phân kỳ [°]	1,0000
Nhiệt độ đo [°C]	25
Cực dương	Cu
K-alpha1 [Å]	1,54060
Thông số máy phát	35 mA, 45 kV
Loại nhiễu xạ kết	nhiễu xạ kế truyền
Bán kính giác kế [mm]	240,00
Khoảng cách giữa tiêu điểm - phân kỳ [mm]	91,00
Đơn sắc kế chùm gốc	có
Sự quay mẫu	có

Đỉnh cực đại [2 theta]
Đa hình I
8,5
11,4
11,9
13,4
14,1
14,8
15,0
15,4
16,0
17,2
18,5
19,0
19,8
20,5
20,8
22,1
22,7
23,0
23,1
23,6
23,9
24,6

Đỉnh cực đại [2 theta]
Đa hình I
24,9
25,2
25,6
26,0
26,5
27,1
27,3
28,3
28,5
28,8
29,6
30,1
30,6
31,5
31,9
32,4
32,9
33,1
33,4
33,7
34,5
34,7
35,0

Đỉnh cực đại [2 theta]
Đa hình I
35,8
36,2
36,5
37,2
37,4

Điều kiện đo phổ khối IR và Raman để đo hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:

IR:

Thiết bị	Perkin Elmer Spectrum One
Số lần quét	32
Độ phân giải	4 cm ⁻¹
Kỹ thuật	Diamond ATR unit

Raman:

Thiết bị	Bruker Raman RFS 100/S
Số lần quét	64
Độ phân giải	2-4 cm ⁻¹
Công suất laze	350 mW
Bước sóng laze	1064 nm

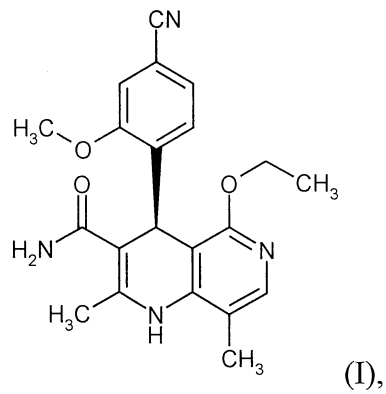
Cực đại dải [cm ⁻¹]	
IR-ATR (Đa hình I)	Raman (Đa hình I)
3475	3074
3416	2997
3366	2970
3074	2941

Cực đại dải [cm^{-1}]	
IR-ATR (Đa hình I)	Raman (Đa hình 1)
2992	2920
2952	2836
2835	2231
2230	1659
1681	1641
1658	1623
1606	1601
1572	1577
1485	1487
1464	1443
1454	1383
1431	1362
1420	1327
1407	1303
1381	1267
1355	1230
1341	1191
1325	1161
1303	1123
1285	1093
1267	1032
1255	991
1229	883

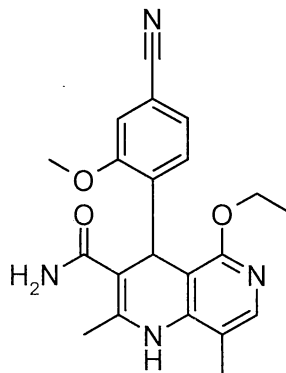
Cực đại dải [cm^{-1}]	
IR-ATR (Đa hình I)	Raman (Đa hình I)
1222	827
1161	810
1136	759
1097	734
1031	708
991	671
976	613
967	528
924	505
909	471
875	442
847	346
827	320
810	297
776	186
758	155
746	114
733	
723	
706	
697	
670	

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

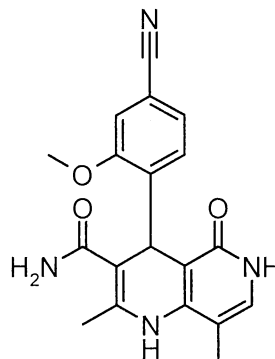


khác biệt ở chỗ, hợp chất triệt quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, và hợp chất có công thức (XIII):



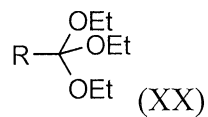
XIII

được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):

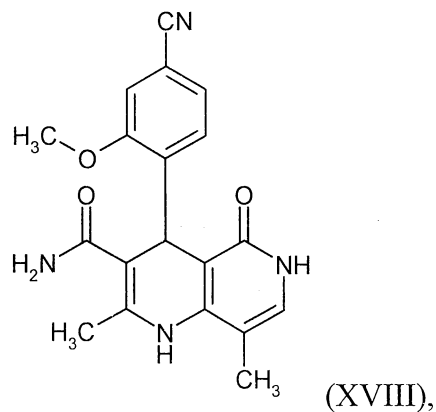


XVIII

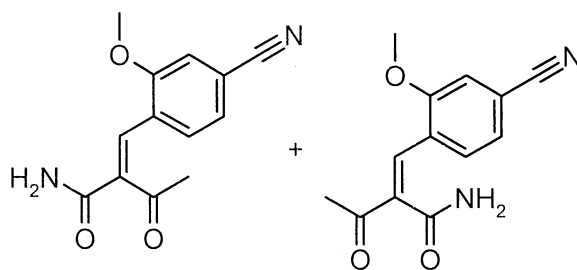
phản ứng với orthoeste (XX):



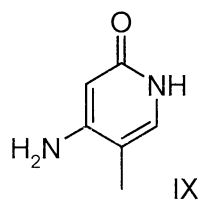
trong đó R có thể là H hoặc methyl, và
hợp chất có công thức (XVIII):



được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b):

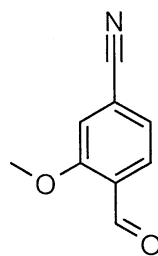


phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



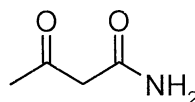
và

hợp chất có công thức (XVI a,b) được điều chế bằng cách cho hợp chất có
công thức (VI):



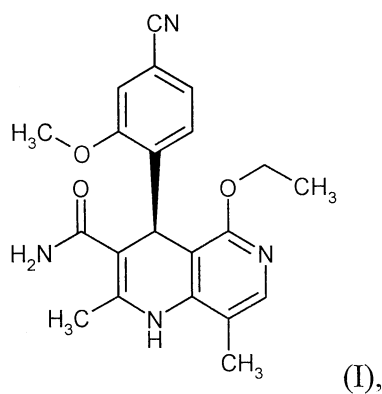
VI

phản ứng với hợp chất có công thức (XVII):



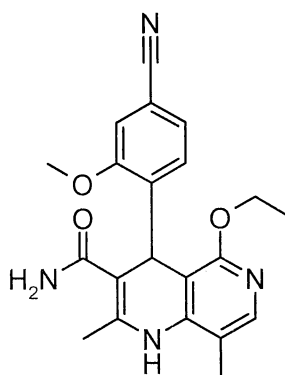
(XVII),

2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



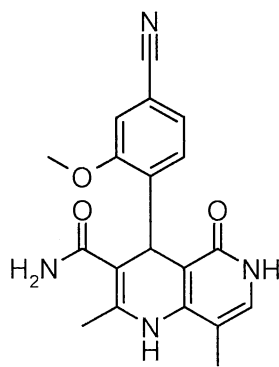
(I),

khác biệt ở chỗ, hợp chất triệt quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, trong đó hợp chất có công thức (XIII):



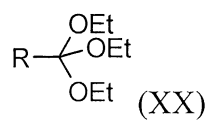
XIII

được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):



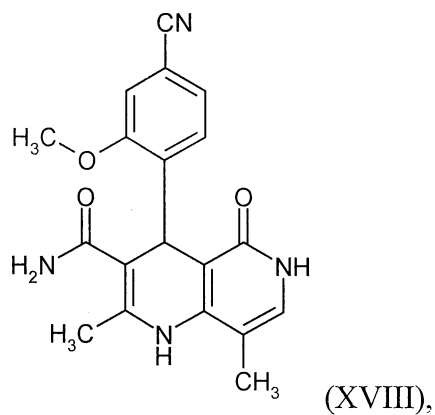
XVIII

phản ứng với orthoeste (XX):



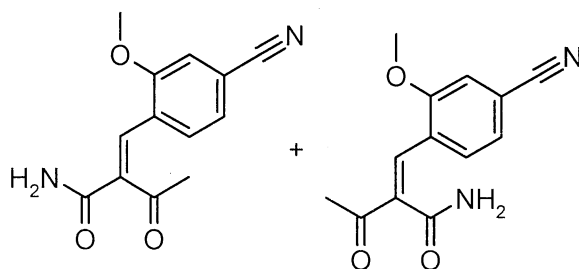
trong đó R có thể là H hoặc metyl, và

hợp chất có công thức (XVIII):



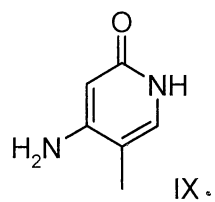
(XVIII),

được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b):

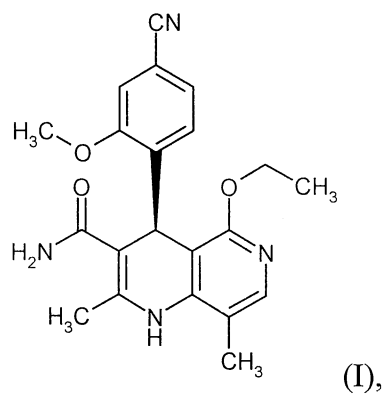


XVI a+b

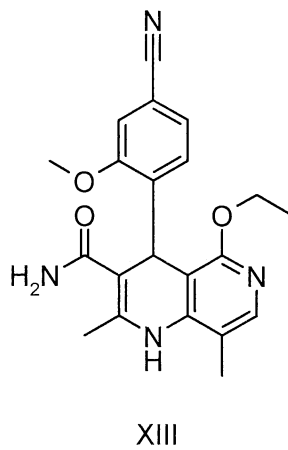
phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



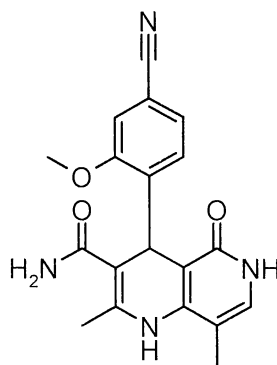
3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



khác biệt ở chỗ hợp chất triệt quang có công thức (XIII) được phân tách thành các đồng phân đối ảnh, trong đó hợp chất có công thức (XIII):

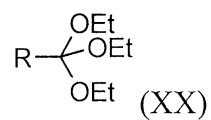


được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (XVIII):



XVIII

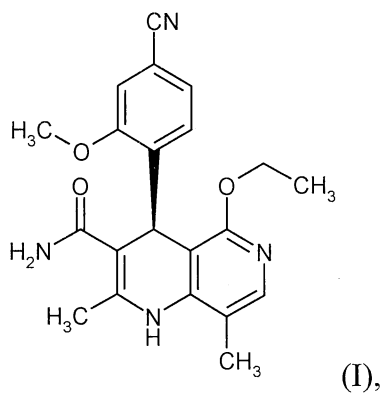
với orthoeste (XX):



(XX)

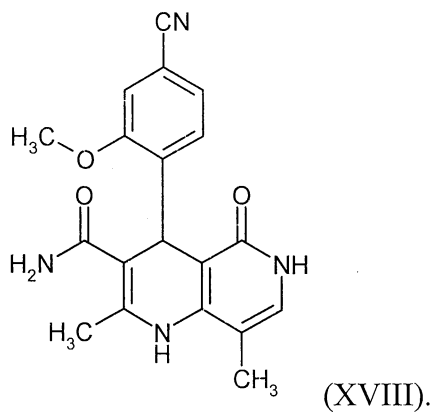
trong đó R có thể là H hoặc methyl.

4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



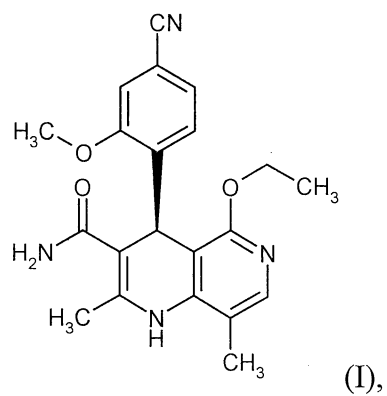
(I),

sử dụng hợp chất có công thức (XVIII):

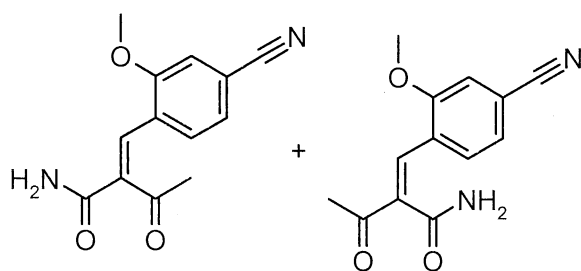


(XVIII).

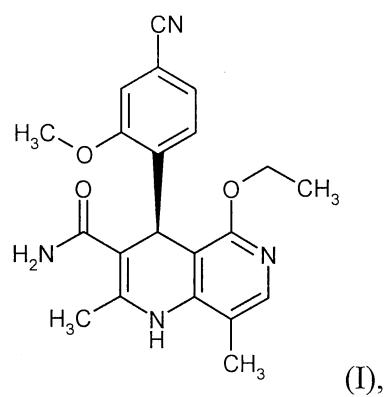
5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



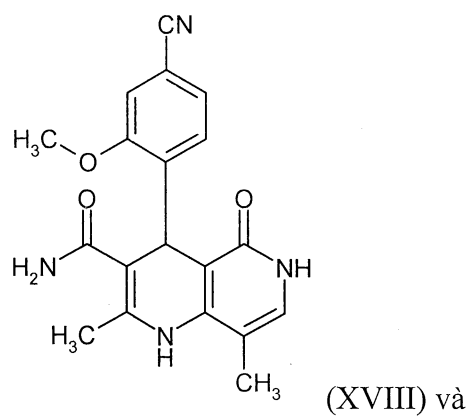
sử dụng các hợp chất có công thức (XVI a,b):



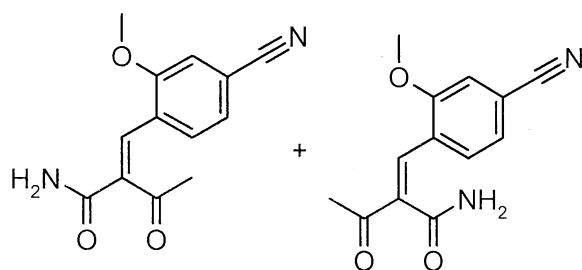
6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



bằng cách sử dụng hợp chất có công thức (XVIII):

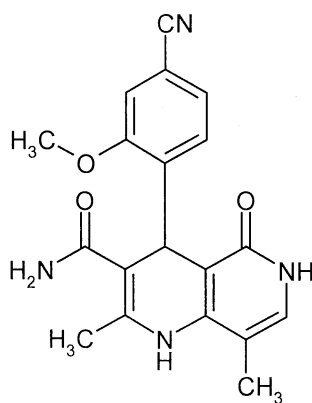


các hợp chất có công thức (XVI a,b):



XVI a+b

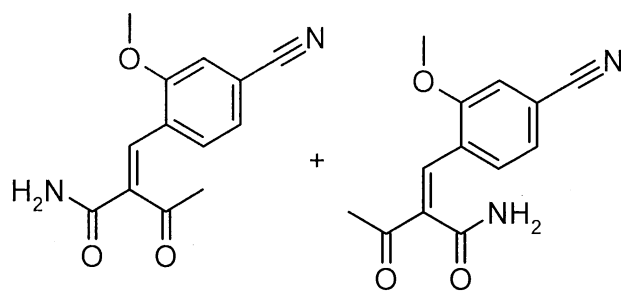
7. Hợp chất có công thức:



(XVIII),

và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

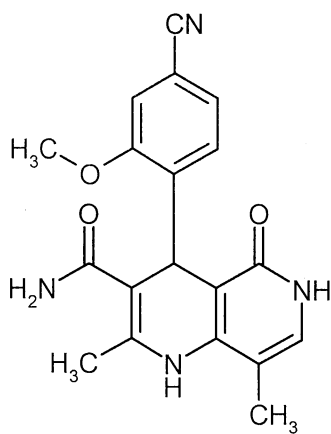
8. Hợp chất có công thức (XVI a+b) ở dạng hỗn hợp E/Z:



XVI a+b

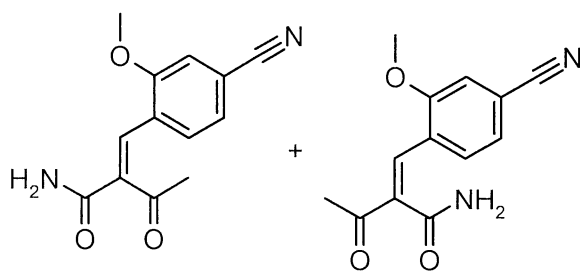
và muối, solvat và solvat của muối của chúng.

9. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVIII):



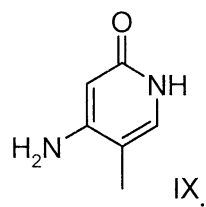
(XVIII),

khác biệt ở chỗ các hợp chất có công thức (XVI a,b):

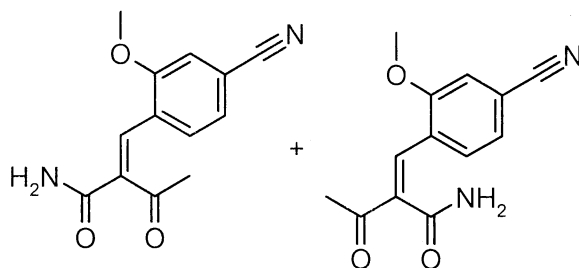


XVI a+b

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (IX):

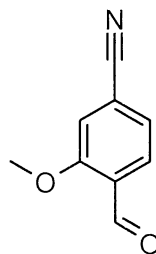


10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XVI a,b):



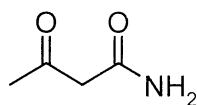
XVI a+b

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (VI):



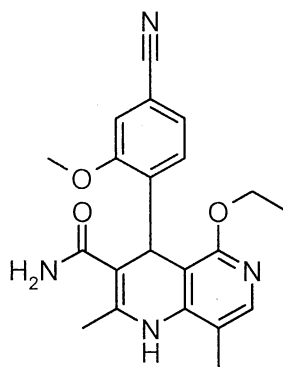
VI

được cho phản ứng với hợp chất có công thức (XVII):



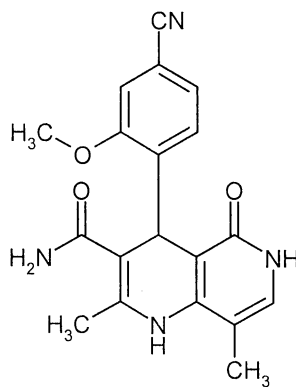
(XVII)

11. Quy trình điều chế hợp chất (XIII):



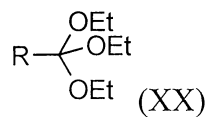
XIII

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII):



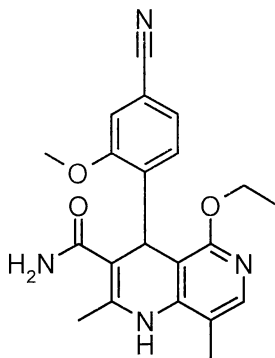
(XVIII),

được cho phản ứng với orthoeste (XX):



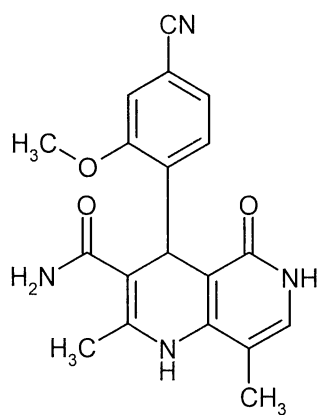
trong đó R có thể là H hoặc methyl.

12. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



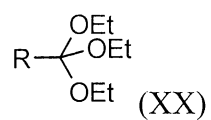
XIII

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII):



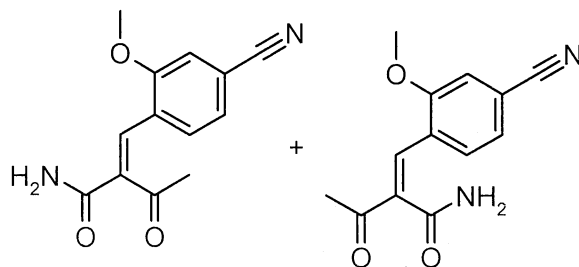
(XVIII),

được cho phản ứng với orthoeste (XX):



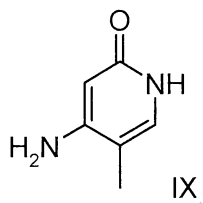
trong đó R có thể là H hoặc metyl, và

khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (XVIII) được điều chế bằng cách cho các hợp chất có công thức (XVI a,b):



XVI a+b

phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



IX.