



(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)



1-0031056

(51)⁷ C07D 209/14; C07D 209/16; A61K
31/4045; A61P 25/28

(13) B

(21) 1-2016-04864

(22) 03/07/2015

(86) PCT/EP2015/065176 03/07/2015

(87) WO 2016/001398 07/01/2016

(30) PA 2014 00369 04/07/2014 DK

(45) 25/02/2022 407

(43) 26/06/2017 351A

(73) H. LUNDBECK A/S (DK)

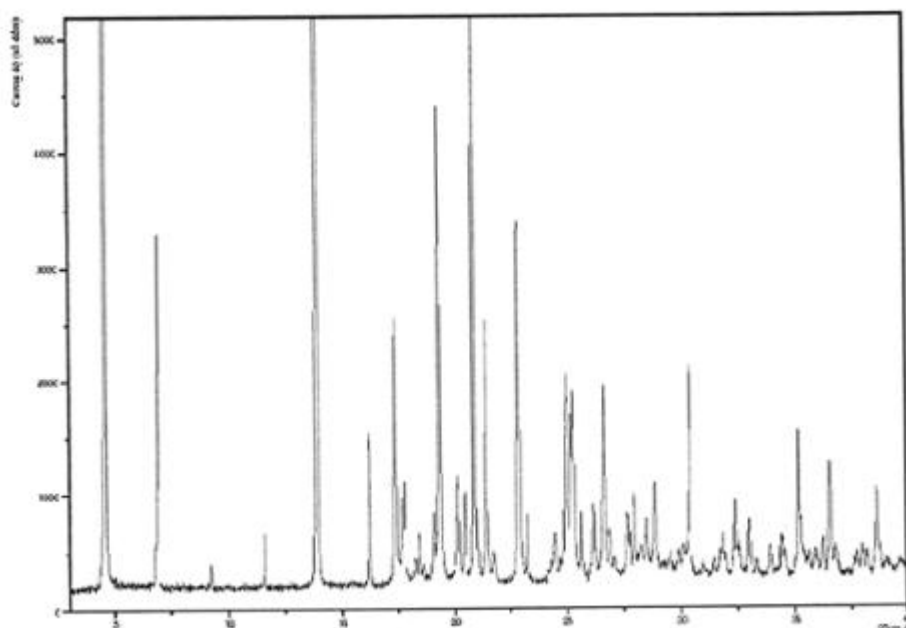
Ottoliavej 9, DK-2500 Valby, Denmark

(72) ANDERSEN, Kristine, Birklund (DK); ROCK, Michael, Harold (GB); DE DIEGO, Heidi, Lopez (DK); THERKELSEN, Frans, Dennis (DK).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT N-[2-(6-FLO-1H-INDOL-3-YL)ETYL]-3-(2,2,3,3-TETRAFLOPROPOXY)BENZYLAMIN HYĐROCLORUA Ở DẠNG ĐA HÌNH III, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT DẠNG ĐA HÌNH NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua ở dạng đa hình, quy trình điều chế hợp chất dạng đa hình này và dược phẩm chứa nó.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình, quy trình điều chế hợp chất dạng đa hình này và được phẩm chứa nó

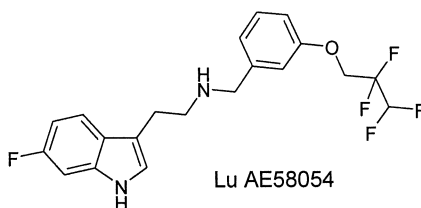
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tỉ lệ mắc bệnh Alzheimer được cho là sẽ tăng lên, ước tính đến năm 2050 tỉ lệ mắc là từ 11 đến 16 triệu ca mắc. Hiện nay, có hai nhóm thuốc được FDA phê chuẩn để kiểm soát các triệu chứng của bệnh Alzheimer – chất ức chế axetylcholinesteraza (AChEI) và chất đối kháng thụ thể N-metyl-D-aspartat (NMDA). AChEI thường được dùng làm thuốc điều trị ban đầu dựa trên chẩn đoán. Các AChEI - donepezil, rivastigmin, galantamin, và tacrin – được chỉ định cho bệnh Alzheimer từ nhẹ đến vừa; chỉ có donepezil được phê chuẩn cho giai đoạn nặng.

Các AChEI không giúp được tất cả những người mắc bệnh Alzheimer và trong thực tế không có hiệu quả ở nhiều bệnh nhân. Thấy rằng các AChEI và memantin chỉ hữu hiệu để điều trị triệu chứng vừa phải, và không thể ngăn ngừa sự suy yếu bệnh Alzheimer và làm chậm sự tiến triển bệnh, có nhu cầu cao chưa được đáp ứng về phép điều trị triệu chứng có hiệu quả hơn và các liệu pháp làm giảm nhẹ/làm chậm bệnh.

Việc sử dụng các chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ chọn lọc để điều trị rối loạn chức năng nhận thức đã được đề xuất và dựa trên một vài lý do. Chẳng hạn, các chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ chọn lọc đã cho thấy điều biến chức năng thần kinh tác động bởi cholin và glutamat. Hoạt tính của các chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ chọn lọc đã được chứng minh ở nhiều mô hình động vật về chức năng nhận thức. Kể từ khi các chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ chọn lọc thứ nhất được bộc lộ, đã có vài báo cáo về hoạt tính của các hợp chất chọn lọc này ở các mô hình chức năng nhận thức in vivo. N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin, CAS số 467458-02-2, (trong bản mô tả này còn được gọi là

“Lu AE58054”) là chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ và cấu trúc hóa học của nó được minh họa dưới đây:



Sự tổng hợp N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin, việc sử dụng chúng để điều trị bệnh Alzheimer, và được phẩm có chứa hợp chất này được bộc lộ trong bằng sáng chế Mỹ số 7,157,488 (“bằng sáng chế ‘488”). Bằng sáng chế ‘488 còn mô tả sự điều chế muối hydroclorua của N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin.

N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong tài liệu WO 11/76212.

Bằng cách sử dụng phương pháp trong bằng sáng chế ‘488 và trong WO 11/76212, thu được N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua dưới dạng chất rắn.

Chất rắn được liệu có thể tồn tại ở trạng thái vô định hình, thủy tinh hoặc kết tinh. Ngoài ra vật liệu kết tinh có thể được tìm thấy dưới dạng hydrat hoặc các solvat khác. Nếu hợp chất này có thể tồn tại ở nhiều hơn một sự sắp xếp tinh thể (dạng đa hình) hợp chất này được gọi là thể hiện hiện tượng đa hình.

Để có thể tạo ra thành phần có hoạt tính được có chất lượng cao và có thể tái chế quality và có hoạt tính sinh học xác định, mong muốn là có thành phần có hoạt tính được ở dạng ổn định về mặt nhiệt động học nhất.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dạng mới và ổn định về mặt nhiệt động học của muối hydroclorua của N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, mục đích của sáng chế là đề xuất dạng đa hình III của N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a. bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua từ huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a. bổ sung dạng đa hình I, dạng đa hình II, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng này của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C để tạo ra huyền phù;
- b. bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a. cấy mầm huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C với dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua;
- b. bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- bổ sung dạng đa hình I, dạng II, vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng này của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, heptan, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C để tạo ra huyền phù;
- cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở nhiệt độ thấp hơn 60°C;
- bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sáng chế còn đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua để sử dụng làm thuốc, được phẩm có chứa dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và phương pháp điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Hình 2: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được tính từ cấu trúc tinh thể của dạng đa hình I.

Hình 3: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Hình 4: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được tính từ cấu trúc tinh thể của dạng đa hình II.

Hình 5: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Hình 6: Thể hiện khối tinh thể của dạng đa hình I và dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Hình 7: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình III (đường cong phía dưới) và hỗn hợp của dạng đa hình III và dạng đa hình IV (đường cong phía trên).

Hình 8: Phổ FTIR của dạng đa hình III

Hình 9: Phổ FTIR của dạng đa hình I

Hình 10: Phổ FTIR của hai lô của dạng đa hình III được thể hiện trong vùng quang phổ 1130-1050 cm^{-1} .

Hình 11: Phổ FTIR của hai lô của dạng đa hình III (được đánh dấu bằng “III”) và một phổ của dạng đa hình I (được đánh dấu bằng “I”) được thể hiện trong vùng quang phổ 1130-1050 cm^{-1} .

Mô tả chi tiết sáng chế

Trước sáng chế này; đã biết đến hai dạng cải biến đa hình của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Dạng đa hình I mà được phát hiện ra là dạng ổn định về nhiệt động học ở nhiệt độ thấp (thấp hơn khoảng 60°C) và dạng đa hình II mà là dạng ổn định về nhiệt động học ở nhiệt độ cao (trên khoảng 60°C). Dạng đa hình II có điểm nóng chảy, như xác định bằng Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) ở nhiệt độ 171°C. Dạng đa hình I biến đổi thành dạng đa hình II khi gia nhiệt trong khoảng nhiệt độ 120-140°C, do đó không thể xác định được điểm nóng chảy của dạng đa hình I. Cấu trúc tinh thể của cả hai dạng đa hình được xác định bằng cách sử dụng phân tích tinh thể bằng tia X đơn lẻ. Các tham số cấu trúc được nêu trong bảng 1 dưới đây:

Dạng đa hình I	Dạng đa hình II
$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}^+.\text{Cl}^-$	$\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}^+.\text{Cl}^-$
$M_r = 434,83$	$M_r = 434,83$
$T = 298 (2) \text{ K}$	$T = 298 (2) \text{ K}$
Một bên nghiêng, $P2_1$	Hệ thoi, $Pbca$
$a = 7,3776 (3) \text{ \AA}$	$a = 10,529 (3) \text{ \AA}$

Dạng đa hình I	Dạng đa hình II
$b = 7,0709 (3) \text{ \AA}$	$b = 9,569 (3) \text{ \AA}$
$c = 38,3480 (19) \text{ \AA}$	$c = 41,398 (10) \text{ \AA}$
$\beta = 94,103 (1)^\circ$	---
$V = 1995,34 (15) \text{ \AA}^3$	$V = 4171 (2) \text{ \AA}^3$
$Z = 4$	$Z = 8$
$D_x = 1,447 \text{ Mg m}^{-3}$	$D_x = 1,385 \text{ Mg m}^{-3}$

Bảng 1 – Các tham số cấu trúc của dạng đa hình I và dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Khối tinh thể khác biệt đáng kể ở hai dạng đa hình (Hình 6).

Các thí nghiệm tinh thể hóa đã được thực hiện trong nghiên cứu về các dạng cải biến đa hình khác nhưng không thành công. Tất cả các thí nghiệm đều tạo ra dạng đa hình I và dạng đa hình II, tùy thuộc vào nhiệt độ. Do đó đã bất ngờ phát hiện ra dạng mới và ổn định hơn về nhiệt động học mà rất giống với dạng đa hình I (nó cũng biến đổi thành dạng đa hình II bằng cách gia nhiệt trong khoảng nhiệt độ 120°C - 140°C) dựa trên DSC, và có nhiều sự phản xạ góc hẹp giống như dạng đa hình I trong biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD), nhưng cũng khác biệt đáng kể ở các phản xạ khác.

Mặc dù những nỗ lực trước đây không thành công trong việc tìm kiếm dạng đa hình mới của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra cách để tạo ra dạng đa hình mới của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua, trong phần dưới đây được gọi là dạng đa hình III.

Đã phát hiện ra rằng trong khoảng nhiệt độ mà dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua là dạng đa hình ổn định về mặt nhiệt động học, việc tạo ra dạng đa hình I và II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua sẽ dễ dàng hơn. Tóm lại dạng đa hình I và dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-

tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua có ưu thế động lực học so với dạng đa hình III mà là dạng ổn định về nhiệt động học làm cho khó tạo ra dạng đa hình này.

Dạng đa hình III đặc biệt có lợi thế vì nó là dạng ổn định nhất về nhiệt động học của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sáng chế còn được mô tả trong các phương án từ 1 đến 42 (từ E(1) đến E(42)) dưới đây:

E(1): Dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua.

E(2): Dạng đa hình theo phương án (E1) khác biệt ở chỗ biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$ và $19,97^\circ$.

E(3): Dạng đa hình theo phương án (E2) còn khác biệt ở chỗ biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,95^\circ$, $19,97^\circ$, $22,53^\circ$ và $23,65^\circ$.

E(4): Dạng đa hình theo phương án (E3) còn khác biệt ở chỗ biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,07^\circ$, $18,49^\circ$, $18,95^\circ$, $19,47^\circ$, $19,97^\circ$, $20,53^\circ$, $21,83^\circ$, $22,53^\circ$, $23,27^\circ$, $23,65^\circ$ và $28,91^\circ$.

E(5): Dạng đa hình theo phương án (E1), trong đó hợp chất này thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trên Hình 5.

E(6): Quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua từ huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C .

E(7): Quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a) bổ sung dạng đa hình I, dạng đa hình II, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng này của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C để tạo ra huyền phù;
- b) bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

E(8): Quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a) cấy mầm huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua;
- b) bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

E(9): Quy trình điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bao gồm các bước:

- a) bổ sung dạng đa hình I, dạng đa hình II, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng này của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm có axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, heptan, toluen và xylen (ortho, meta hoặc para) hoặc hỗn hợp của chúng, ở nhiệt độ thấp hơn 60°C để tạo ra huyền phù;
- b) cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở nhiệt độ thấp hơn 60°C;
- c) bắt giữ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

E(10): Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E6) đến (E9) trong đó hỗn hợp của các dung môi hữu cơ là hỗn hợp sao cho sự tinh thể hóa diễn ra ở nhiệt độ thấp hơn 60°C.

E(11): Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E6) đến (E9), trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của axeton và heptan ở tỷ lệ 1:4.

E(12): Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E6) đến (E9), trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của metanol và toluen ở tỷ lệ 1:4.

E(13): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E1) đến (E5) để sử dụng làm thuốc.

E(14): Dược phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ (E1) đến (E5).

E(15): Dược phẩm theo phương án (E14) có chứa chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

E(16): Phương pháp điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này.

E(17): Phương pháp theo phương án E(16), trong đó liều lượng hàng ngày hữu hiệu được dùng cho bệnh nhân của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 120 mg.

E(18): Phương pháp theo phương án E(16), trong đó liều lượng hàng ngày hữu hiệu được dùng cho bệnh nhân của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg

E(19): Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(16) đến E(18), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil.

E(20): Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(16) đến E(18), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin.

E(21): Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(16) đến E(18), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin.

E(22): Phương pháp theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(16) đến E(18), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

E(23): Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này

E(24): Phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này

E(25): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza.

E(26): Hợp chất theo phương án E(25), trong đó liều lượng của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 120 mg.

E(27): Hợp chất theo phương án E(25), trong đó liều lượng của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg.

E(28): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(25) đến E(27), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil.

E(29): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(25) đến E(27), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin.

E(30): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(25) đến E(27), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin.

E(31): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(25) đến E(27), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

E(32): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down.

E(33): Hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau

nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng.

E(34): Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sản xuất thuốc để điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza.

E(35): Sử dụng theo phương án E(34), trong đó liều lượng của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 120 mg.

E(36): Sử dụng theo phương án E(34), trong đó liều lượng của hợp chất này nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg.

E(37): Sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(34) đến E(36), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil.

E(38): Sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(34) đến E(36), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin.

E(39): Sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(34) đến E(36), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin.

E(40): Sử dụng theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(34) đến E(36), trong đó chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

E(41): Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down.

E(42): Sử dụng hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(1) đến E(5) để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối

loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quỵ, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng.

E(43): Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(6) đến E(10) trong đó huyền phù được điều chế ở nhiệt độ khoảng 50°C, chẳng hạn như 45-55°C.

E(44): Quy trình theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ E(6) đến E(10) trong đó huyền phù được điều chế ở nhiệt độ thấp hơn 50°C.

E(45): Dạng đa hình theo phương án (E1) khác biệt ở chỗ phổ FTIR có cường độ băng tương đối mạnh ở các vị trí băng sau đây [cm^{-1}]: 3426, 1586, 1089, 762 và vai ở 1099 cm^{-1} .

E(46): dạng đa hình theo phương án (E1) khác biệt ở chỗ phổ FTIR ở trong vùng quang phổ 1130-1050 cm^{-1} như được thể hiện trên Hình 10.

E(47): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua.

E(48): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$ và $19,97^\circ$.

E(49): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,95^\circ$, $19,97^\circ$, $22,53^\circ$ và $23,65^\circ$.

E(50): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: : $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,07^\circ$, $18,49^\circ$, $18,95^\circ$, $19,47^\circ$, $19,97^\circ$, $20,53^\circ$, $21,83^\circ$, $22,53^\circ$, $23,27^\circ$, $23,65^\circ$ và $28,91^\circ$.

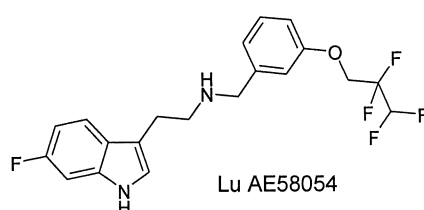
E(51): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trên Hình 5

E(52): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ Phổ FTIR có cường độ bằng mạnh ở các vị trí bằng sau đây [cm^{-1}]: 3426, 1586, 1089, 762 và vai ở 1099 cm^{-1} .

E(53): Dược phẩm được điều chế từ dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua khác biệt ở chỗ phổ FTIR ở trong vùng quang phổ $1130\text{-}1050 \text{ cm}^{-1}$ như được thể hiện trên Hình 10.

Định nghĩa

N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin là “Lu AE58054”. Lu AE58054 là chất đối kháng thụ thể 5-HT₆ và cấu trúc hóa học của nó được minh họa dưới đây:



Dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua là khác biệt ở chỗ Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$ và $19,97^\circ$, cụ thể hơn là ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,95^\circ$, $19,97^\circ$, $22,53^\circ$ và $23,65^\circ$ và cụ thể hơn nữa là ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$, $18,07^\circ$, $18,49^\circ$, $18,95^\circ$, $19,47^\circ$, $19,97^\circ$, $20,53^\circ$, $21,83^\circ$, $22,53^\circ$, $23,27^\circ$, $23,65^\circ$ và $28,91^\circ$.

Dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua là khác biệt ở chỗ biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,62^\circ$, $6,95^\circ$, $13,90^\circ$, $17,40^\circ$, $20,15^\circ$ và $24,97^\circ$.

Dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua là khác biệt ở chỗ biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,29^\circ$, $8,56^\circ$, $12,84^\circ$, $15,34^\circ$, $17,92^\circ$ và $28,75^\circ$.

Tất cả dữ liệu XRPD nêu trong bản mô tả này được biểu thị dưới dạng $\pm 0,10$ ($^\circ 2\theta$).

Chất rắn của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua thu được bằng phương pháp trong bằng sáng chế '488 và trong WO 11/76212 là dạng đa hình I và dạng đa hình II.

"Lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là lượng đủ để chữa, làm nhẹ bớt hoặc trì hoãn một phần các biểu hiện lâm sàng của bệnh cho trước và các biến chứng của nó trong phép can thiệp chữa bệnh bao gồm việc sử dụng hợp chất này. Lượng thích hợp để đạt được điều này được định nghĩa là "lượng hữu hiệu để điều trị". Lượng hữu hiệu đối với mỗi mục đích sẽ phụ thuộc vào mức độ trầm trọng của bệnh hoặc tổn thương cũng như thể trạng và tình trạng chung của đối tượng. Cần hiểu rằng có thể xác định liều dùng thích hợp bằng cách sử dụng thí nghiệm thông thường, bằng cách xây dựng ma trận các giá trị và thử nghiệm các điểm khác nhau trong ma trận, tất cả đều là kỹ năng thông thường của chuyên gia trong lĩnh vực.

Thuật ngữ "việc điều trị" và "điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này nghĩa là việc kiểm soát và chữa cho bệnh nhân nhằm mục đích chống lại tình trạng bệnh lý, như bệnh hoặc rối loạn. Thuật ngữ này nhằm bao gồm toàn bộ phổ điều trị đối với tình trạng bệnh nhất định mà bệnh nhân mắc phải, như là dùng hợp chất có hoạt tính để làm thuyên

giảm các triệu chứng hoặc các biến chứng, làm chậm tiến triển của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh, để làm thuyên giảm hoặc làm nhẹ đi các triệu chứng và các biến chứng, và/hoặc để chữa bệnh hoặc loại trừ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh cũng như ngăn ngừa tình trạng bệnh, trong đó ngăn ngừa được hiểu là việc quản lý và chăm sóc bệnh nhân nhằm mục đích đấu tranh với bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn và bao gồm việc cho dùng các hợp chất hoạt tính để ngăn ngừa sự khởi phát của các triệu chứng hoặc các biến chứng. Tuy nhiên, điều trị phòng ngừa (ngăn ngừa) và trị liệu (chữa bệnh) là hai khía cạnh riêng biệt của sáng chế. Bệnh nhân cần điều trị tốt hơn là động vật có vú, cụ thể là người.

Thông thường, sự điều trị theo sáng chế bao gồm việc dùng hàng ngày của các hợp chất theo sáng chế. Nó có thể bao gồm việc dùng một lần một ngày, hoặc dùng hai lần một ngày hoặc thậm chí là thường xuyên hơn.

"Liều hữu hiệu để điều trị" của dạng đa hình III của N-[2-(6-fluoro-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua là lượng đủ để tạo ra lợi ích điều trị quan sát được so với các dấu hiệu lâm sàng cơ sở quan sát được và các triệu chứng của bệnh Alzheimer như đo được bởi thang ADAS-cog, và sự sa sút trí tuệ liên quan đến bệnh Alzheimer được điều trị có kết hợp với liệu pháp kết hợp này.

"Giải phóng nhanh" được hiểu là bao gồm sự giải phóng thông thường, trong đó việc giải phóng thuốc bắt đầu ngay sau khi dùng thuốc. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "giải phóng nhanh" bao gồm các dạng liều mà cho phép thuốc hòa tan trong đường dạ dày ruột, mà không có ý định trì hoãn hoặc kéo dài quá trình hòa tan hoặc hấp thụ thuốc này. Mục đích là để thuốc được giải phóng nhanh chóng sau khi dùng, chẳng hạn để thuốc có thể giải phóng ít nhất 80% lượng thuốc chống sự sa sút trí tuệ trong khoảng thời gian kháng 30 phút sau khi bắt đầu hòa tan trong thử nghiệm hòa tan.

Thuật ngữ "chất ức chế axetylcholinesteraza" được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và bao gồm các hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm donepezil, rivastigmin, galantamin và tacrin. Liều được FDA phê chuẩn của chất ức chế axetylcholinesteraza được bao hàm trong sáng chế. Chẳng hạn, các phương pháp bao hàm các liều donepezil mà cho thấy có hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng về việc điều trị bệnh Alzheimer từ nhẹ đến vừa là sử dụng 5 mg hoặc 10 mg qua đường miệng

một lần một ngày. Liều 23 mg một lần một ngày qua đường miệng của donepezil cũng được phê chuẩn để điều trị bệnh AD từ vừa đến trầm trọng.

Thuật ngữ “hàng ngày” nghĩa là khoảng thời gian hai mươi bốn (24) giờ cho trước, liên tục.

Thuật ngữ "liều lượng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ việc dùng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở một dạng liều lượng cho bệnh nhân cần điều trị. Theo một số phương án, liều là dạng bào chế đơn dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, liều được bào chế dưới dạng viên nén, viên nang, viên tròn, băng dán dùng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “liều lượng hàng ngày hữu hiệu” dùng để chỉ tổng hàm lượng của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được dùng cho bệnh nhân cần điều trị trong khoảng thời gian hai mươi bốn (24) giờ liên tục. Theo các ví dụ không làm giới hạn sáng chế được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhằm minh họa ý nghĩa của thuật ngữ, liều lượng hàng ngày hữu hiệu bằng 90 mg có nghĩa là và bao gồm việc dùng liều đơn là 90 mg trong thời gian hai mươi bốn giờ, việc dùng hai liều 45 mg mỗi lần trong thời gian hai mươi bốn giờ và việc dùng ba liều 30 mg mỗi lần trong thời gian hai mươi bốn giờ, v.v.. Khi dùng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo cách này, tức là hơn một lần trong khoảng thời gian hai mươi bốn giờ, việc sử dụng này có thể trải đều trong suốt khoảng thời gian hai mươi bốn giờ hoặc thậm chí được dùng đồng thời hoặc gần như vậy.

Thuật ngữ "khoảng liều lượng" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ giới hạn trên và dưới của sự biến thiên chấp nhận được của lượng tác nhân được chỉ định. Thông thường, liều tác nhân ở lượng bất kỳ nằm trong khoảng được chỉ định này có thể được dùng cho bệnh nhân cần điều trị.

Dược phẩm

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Theo phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm có chứa dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm có chứa lượng hữu hiệu để điều trị của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và tùy ý với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng. Dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng, ở liều lượng đơn lẻ hoặc đa liều lượng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được tạo chế phẩm với chất mang hoặc chất pha loãng được dụng cũng như là bất kỳ chất bổ trợ và tá dược đã biết nào khác theo các kỹ thuật thông thường chẳng hạn như các kỹ thuật được bộc lộ trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Tái bản lần thứ 22, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 2013.

Các chất mang dược lý thích hợp bao gồm các chất pha loãng hoặc chất độn rắn trơ, dung dịch nước vô trùng và các dung môi hữu cơ khác nhau. Ví dụ về các chất mang rắn là lactoza, thạch cao, sucroza, xyclodextrin, đá talc, aga, pectin, acaxia, axit stearic và ete alkyl bậc thấp của xenluloza, tinh bột ngô, tinh bột khoai tây, bột talc, magie stearat, gelatin, lactoza, gôm và các chất tương tự. Các tá dược hoặc chất phụ gia thường được sử dụng cho các mục đích như chất tạo màu, chất tạo hương, chất bảo quản, v.v. có thể được sử dụng với điều kiện là chúng tương hợp với các thành phần hoạt tính.

Dược phẩm được tạo ra bằng cách kết hợp dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và chất mang được dụng và sau đó được sử dụng dễ dàng ở nhiều dạng liều lượng thích hợp cho các đường dùng được bộc lộ. Các dạng bào chế này có thể được trình bày dưới dạng liều theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược phẩm.

Các dạng bào chế theo sáng chế thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị rời như viên nang hoặc viên nén, mỗi loại chứa lượng thành phần hoạt tính định trước và có thể bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Các dạng bào chế sẵn dùng qua đường miệng có thể ở dạng bột hoặc cốm, dung dịch hoặc huyền dịch trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước, hoặc dung dịch nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc

nước trong dầu. Nếu chất mang rắn được sử dụng để dùng qua đường miệng, việc bào chế có thể là tạo viên nén, đưa vào viên nang gelatin cứng ở dạng bột hoặc hạt nhỏ hoặc có thể ở dạng viên tròn dẹt hoặc viên hình thoi.

Không nhằm làm giới hạn phạm vi của sáng chế, ví dụ về chế phẩm giải phóng tức thì của liều lượng 30 mg một lần một ngày của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua là như sau:

Dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua	32,75 mg
---	----------

Canxi Phosphat Dibazơ	222,0 mg
-----------------------	----------

Silic Dioxid Dạng keo NF (Aerosil 200)	3,900 mg
--	----------

Magie Sterat NF (Loại Có Nguồn gốc Thực vật)	1,300 mg
--	----------

Chế phẩm có thể được bao nang trong Viên Nang Gelatin Cỡ #3.

Theo cách tương tự, dược phẩm có thể được điều chế có chứa việc sử dụng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong đó giới hạn liều lượng được dùng nằm trong khoảng từ khoảng 5 mg đến khoảng 120 mg.

Phương pháp điều trị

Sáng chế mô tả liệu pháp kết hợp để điều trị bệnh Alzheimer nhẹ, vừa và nghiêm trọng, cũng như các triệu chứng liên quan đến bệnh Alzheimer từ nhẹ đến vừa. Như được bàn luận dưới đây, các phương pháp được đề xuất theo sáng chế có nhiều thuận lợi.

Thuật ngữ "bệnh Alzheimer" chỉ bệnh tiến triển dần của hệ thần kinh trung ương ở người. Bệnh này được biểu hiện bởi sự sa sút trí tuệ thường là ở người lớn tuổi, bởi sự mất định hướng, mất trí nhớ, khó khăn về ngôn ngữ, tính toán, hoặc các kỹ năng thị giác không gian và bởi các biểu hiện tâm thần. Bệnh này cũng liên quan đến việc thoái hóa các tế bào thần kinh ở một số vùng não. Thuật ngữ "sự sa sút trí tuệ" như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự sa sút trí tuệ Alzheimer có hoặc không có triệu chứng tâm thần.

Theo một phương án cụ thể, các phương pháp điều trị được mô tả theo sáng chế là có hiệu quả để điều trị bệnh Alzheimer nhẹ, vừa và nghiêm trọng ở đối tượng. Các giai đoạn của bệnh Alzheimer còn bao gồm "suy yếu nhận thức không nghiêm trọng lắm," còn được gọi là "bệnh Alzheimer giai đoạn nhẹ và vừa;" "suy yếu nhận thức nghiêm trọng," còn được gọi là "Bệnh Alzheimer giai đoạn giữa hoặc nghiêm trọng vừa;" và "suy yếu nhận thức rất nghiêm trọng," còn được gọi là "Bệnh Alzheimer giai đoạn sau hoặc nghiêm trọng." Sự suy yếu nhận thức không nghiêm trọng lắm được đặc trưng bởi các khoảng trống đáng kể trong trí nhớ và nảy sinh sự thiếu hụt về chức năng nhận thức. Ở giai đoạn này, một số sự trợ giúp cho các hoạt động hàng ngày trở nên cần thiết. Ở giai đoạn suy yếu nhận thức nghiêm trọng, sự khó khăn trong việc ghi nhớ tiếp tục tồi tệ thêm, có thể nảy sinh các thay đổi về tính cách đáng kể và những người bị ảnh hưởng cần được trợ giúp sâu hơn với các hoạt động thông thường hàng ngày. Bệnh Alzheimer giai đoạn sau hoặc sự suy yếu nhận thức rất nghiêm trọng là giai đoạn cuối của bệnh khi các cá thể mất khả năng đáp ứng với môi trường xung quanh, khả năng nói và sau cùng là khả năng kiểm soát chuyển động.

Theo một phương án khác, bệnh nhân cần được điều trị bởi liệu pháp kết hợp theo sáng chế có điểm số MMSE nằm trong khoảng từ 12 đến 22. "MMSE" là Thang Đánh Giá Tâm Thần Tối Thiểu được sử dụng trong cộng đồng đánh giá nhận thức.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này. Theo phương án khác, liều lượng hàng ngày hữu hiệu được dùng cho bệnh nhân của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 120 mg. Theo phương án khác, liều lượng hàng ngày hữu hiệu được dùng cho bệnh nhân của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin. Theo một phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này.

Theo một phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng bao gồm bước dùng liều lượng hàng ngày hữu hiệu của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua cho bệnh nhân cần biện pháp điều trị này

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua để sử dụng trong việc điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza. Theo phương án khác, liều lượng của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến

khoảng 120 mg. Theo phương án khác, liều lượng của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin. Theo một phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua để sử dụng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh Alzheimer dưới dạng liệu pháp bổ sung đối với sự điều trị bằng axetylcholinesteraza. Theo phương án khác, liều lượng của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 120 mg. Theo phương án khác, liều lượng của dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua nằm trong khoảng từ khoảng 30 đến khoảng 60 mg. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là donepezil. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là rivastigmin. Theo một phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là galantamin. Theo phương án khác, chất ức chế axetylcholinesteraza là tacrin.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ sự sa sút trí tuệ ở bệnh Parkinson, chứng múa giật Huntington và hội chứng Down.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được sử dụng để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn được chọn từ rối loạn nhận thức, rối loạn nhận thức do tuổi tác, tình trạng suy giảm nhận thức nhẹ, rối loạn tâm trạng (bao gồm chứng trầm cảm, chứng hưng cảm, rối loạn lưỡng cực), chứng rối loạn tâm thần (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt), chứng lo âu, rối loạn hoảng sợ có hoặc không có chứng sợ khoảng rộng, chứng sợ khoảng rộng không có tiền sử rối loạn hoảng sợ, chứng sợ hãi cụ thể, chứng sợ xã hội rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng hậu chấn thương, rối loạn căng thẳng cấp tính, rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn lo âu do tình trạng sức khỏe tổng quát, rối loạn lo âu do chất và rối loạn lo âu không xác định khác (cụ thể là bao gồm rối loạn lo âu tổng quát, rối loạn hoảng sợ, và rối loạn ám ảnh cưỡng chế), bệnh Parkinson tự phát và do thuốc, chứng động kinh, chứng co giật, chứng đau nửa đầu (bao gồm bệnh nhức đầu do chứng đau nửa đầu), hội chứng cai nghiện (bao gồm, các chất gây nghiện chẳng hạn như opiat, nicotin, sản phẩm thuốc lá, rượu, benzodiazepin, cocain, thuốc giảm đau, thuốc ngủ, v.v.), rối loạn giấc ngủ (bao gồm chứng ngủ rũ), rối loạn tăng động/giảm chú ý, rối loạn cư xử, rối loạn học tập, sự sa sút trí tuệ (bao gồm bệnh Alzheimer và sự sa sút trí tuệ do AIDS gây ra), chứng

múa giật Huntington, sự thiếu hụt nhận thức sau khi phẫu thuật và ghép tạo đường tắt tim, đột quy, chứng thiếu máu cục bộ não, chấn thương tủy sống, chấn thương đầu, sự giảm oxy-huyết chu sinh, sự ngừng tim, sự hư hỏng thần kinh giảm glucoza-huyết, sự sa sút trí tuệ não mạch, sự sa sút trí tuệ do có nhiều ổ nhồi máu não, xơ cứng teo cơ một bên, và đa xơ cứng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

PHÂN THỬ NGHIỆM

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD)

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo trên nhiễu xạ kế tia X PANalytical X'Pert PRO bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha_1$. Các mẫu được đo trên mô hình phản xạ trong khoảng 2θ 3-40° bằng cách sử dụng bộ dò X'celerator. Dữ liệu nhiễu xạ được biểu thị dưới dạng $\pm 0,10$ ($^\circ 2\theta$).

Phổ IR thu được bằng quang phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR)

Quang phổ hồng ngoại (phổ IR) được ghi trên quang phổ kế FTIR TENSOR 27 của hãng BRUKER được lắp với bộ phận phản xạ toàn phần tắt dần (ATR) có thành phần phản xạ đơn lẻ bằng kim cương. Phổ này thu được bằng cách sử dụng độ phân giải phổ bằng 1 cm^{-1} và 32 lần quét. Các băng IR được nêu ra được biểu thị dưới dạng $\pm 1\text{ cm}^{-1}$.

Ví dụ 1: Tổng hợp N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua

Quy trình tổng hợp N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua có thể được tìm thấy trong bằng sáng chế Mỹ số 7,157,488, mà được kết hợp ở đây chỉ để tham khảo. Ví dụ xem từ dòng 1, cột 109 đến dòng 3, cột 110 về quy trình tổng hợp bắt đầu bằng 6-floindol có trên thị trường.

Ví dụ 2: Điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua

Bổ sung 6 ml dung môi hoặc hỗn hợp dung môi vào lọ thủy tinh cùng với dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Lượng được bổ sung của hợp chất được xác định bằng độ hòa tan kỳ vọng trong dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp. Nếu thu được dung dịch trong thì bổ sung dung môi đối kháng và/hoặc dạng đa hình I bổ sung của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-

(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua cho đến khi nó trở thành huyền phù ở nhiệt độ thích hợp. Huyền phù hóa thành chất sền sệt trong khoảng thời gian kéo dài. Kết quả của thí nghiệm tạo chất sền sệt được đánh giá bằng cách lọc nguyên liệu rắn ra và đo XRPD trên chất rắn được tách ra.

Chất sền sệt trong hỗn hợp dung môi toluen/axetonitril ở nhiệt độ 50°C:

Bổ sung 6 ml hỗn hợp dung môi toluen/axetonitril (4:1) vào lọ thủy tinh và bổ sung 100 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 50°C. Thu được dung dịch trong và bổ sung 50 mg nữa. Khuấy huyền phù trong thời gian một tháng ở nhiệt độ 50°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong hỗn hợp dung môi axeton/heptan ở nhiệt độ 50°C:

Bổ sung 6 ml hỗn hợp dung môi axeton/heptan (1:4) vào lọ thủy tinh và bổ sung 100 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 50°C. Khuấy huyền phù này trong thời gian một tuần ở nhiệt độ 50°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong hỗn hợp dung môi metanol/toluen ở nhiệt độ 50°C:

Bổ sung 6 ml hỗn hợp dung môi metanol/toluen (1:9) vào lọ thủy tinh và bổ sung 100 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Sau khi khuấy, bổ sung 1 ml khác của dung môi đối kháng (toluen) + 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy để tạo ra dung dịch trong và bổ sung 1 ml toluen và 50 mg nữa của dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Vẫn khuấy để tạo ra dung dịch trong và chia tổng thể tích 8 ml làm hai phần. Bổ sung thêm 1 ml toluen và 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào 4 ml dung dịch. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 50°C. Thu được dung dịch trong và bổ sung chất đến khi thu được huyền phù. Khuấy huyền phù trong thời gian một tuần ở nhiệt

độ 50°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong isopropyl axetat ở nhiệt độ 50°C:

Bổ sung 6 ml isopropyl axetat vào lọ thủy tinh và bổ sung 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 50°C. Thu được dung dịch trong và bổ sung 50 mg nữa của dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Bổ sung chất đến khi thu được huyền phù ở nhiệt độ 50°C. Khuấy huyền phù trong thời gian một tuần ở nhiệt độ 50°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong etyl axetat ở nhiệt độ 50°C:

Bổ sung 6 ml etyl axetat vào lọ thủy tinh và bổ sung 150 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Gia nhiệt huyền phù thu được đến nhiệt độ 50°C trên đĩa máy khuấy gia nhiệt. Thu được dung dịch trong và bổ sung 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Bổ sung dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua đến khi thu được huyền phù. Khuấy huyền phù trong thời gian một tháng ở nhiệt độ 50°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được biến đổi thành dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua khi hóa thành dạng sền sệt ở nhiệt độ 50°C. Vì không tạo thành solvat, điều này cho thấy rằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ít hòa tan hơn và do đó ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ 50°C.

Chất sền sệt trong isopropyl axetat ở nhiệt độ 25°C:

Bổ sung 6 ml isopropyl axetat vào lọ thủy tinh và bổ sung 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy huyền phù trong thời gian một tháng ở nhiệt độ 25°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong điclometan ở nhiệt độ 25°C:

Bổ sung 6 ml điclometan vào lọ thủy tinh và bổ sung 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy huyền phù trong thời gian một tháng ở nhiệt độ 25°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Chất sền sệt trong 2-butanol ở nhiệt độ 25°C:

Bổ sung 6 ml 2-butanol vào lọ thủy tinh và bổ sung 100 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy huyền phù trong thời gian một tháng ở nhiệt độ 25°C. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được biến đổi thành dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua khi hóa thành dạng sền sệt ở nhiệt độ 25°C. Vì không tạo thành solvat, điều này cho thấy rằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ít hòa tan hơn và do đó ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ 25°C.

Chất sền sệt trong hỗn hợp dung môi metanol/toluen ở nhiệt độ 5°C:

Bổ sung 6 ml hỗn hợp dung môi metanol/toluen (1:9) vào lọ thủy tinh và bổ sung 100 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Sau khi khuấy, bổ sung 1 ml khác của dung môi đối kháng (toluen) + 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy để tạo ra dung dịch trong và bổ sung 1 ml

toluen và 50 mg nữa của dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Vẫn khuấy để tạo ra dung dịch trong và chia tổng thể tích 8 ml làm hai phần. Bổ sung thêm 1 ml toluen và 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào 4 ml dung dịch. Chuyển chất nổi bề mặt bão hòa cùng với lượng nhỏ của chất rắn từ huyền phù thu được sang lọ thủy tinh và khuấy trong tủ lạnh ở nhiệt độ 5°C trong thời gian ba tháng. Thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD.

Dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua được biến đổi thành dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua khi hóa thành dạng sền sệt ở nhiệt độ 5°C. Vì không tạo thành solvat, điều này cho thấy rằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ít hòa tan hơn và do đó ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ 5°C.

Ví dụ 3: Điều chế dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bằng cách cấy mầm

Làm ấm dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (3858 g) trong hỗn hợp của axetonitril (4,55kg) và toluen (5 kg) lên nhiệt độ 80°C để thu được dung dịch trong. Sau đó làm nguội dung dịch xuống nhiệt độ 45°C trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (4,8g) và sau đó làm nguội thêm xuống nhiệt độ 42°C. Sau 18 giờ, bổ sung một phần toluen (7,2kg), sau đó là một phần toluen nữa (16,7 kg) và khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ 45°C trong thời gian 3 ngày, để nguội và lọc để thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua mà được rửa bằng toluen (3,9 kg). Làm khô hợp chất này để thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (3,722 kg).

Gia nhiệt dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (40 g) trong toluen (480 ml) trong khí nitơ đến nhiệt độ 110°C trước khi để nguội từ từ xuống nhiệt độ 52°C. Sau đó cấy mầm huyền phù

bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Làm giảm nhiệt độ của huyền phù xuống 45°C trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Cấy mầm huyền phù ở nhiệt độ 45°C bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy trong thời gian hai ngày. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là hỗn hợp của dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Làm giảm nhiệt độ của huyền phù xuống 40°C trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là hỗn hợp của dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Bỏ sung axetonitril (50 ml) trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm ở nhiệt độ 40°C. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua với các vết của dạng đa hình I.

Gia nhiệt dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (40g) trong isopropyl axetat (480 mL) trong khí nitơ lên nhiệt độ 81°C để thu được dung dịch trong suốt trước khi để nguội từ từ xuống đến nhiệt độ 50°C sau đó cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua với các vết của dạng đa hình I hoặc III. Làm giảm nhiệt độ của huyền phù

xuống 45°C trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy qua đêm. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua với các vết của dạng đa hình I hoặc III. Cấy mầm huyền phù ở nhiệt độ 45°C bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy trong thời gian ba ngày. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua với các vết của dạng đa hình I/III. Cấy mầm huyền phù ở nhiệt độ 45°C bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và khuấy trong thời gian sáu ngày. Lấy mẫu nhỏ của huyền phù để cho nguội và lọc; phân tích chất rắn thu được bằng XRPD cho kết quả là dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (37,6 g).

Gia nhiệt dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong toluen như mô tả ở trên sẽ dẫn đến sự tạo thành của dạng đa hình II khi để nguội từ nhiệt độ 110°C vì dạng đa hình II ổn định nhất ở nhiệt độ trên 60°C, và được tạo thành dễ dàng hơn so với dạng đa hình III. Hạ nhiệt độ và bổ sung axetonitril vào chất sền sệt và bằng cách đó đạt được độ hòa tan cao hơn, tạo ra dạng đa hình III. Các vết của dạng đa hình I có thể thu được khi làm bay hơi dung môi trong quá trình lọc chỉ ra rằng dạng đa hình I được tạo thành dễ dàng hơn so với dạng đa hình III ở nhiệt độ thấp hơn.

Làm ấm dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (49 g), trong hỗn hợp của axetonitril (74 mL) và toluen (74 mL) lên nhiệt độ 84°C để thu được dung dịch trong trong khí nitơ. Để dung dịch nguội từ từ xuống nhiệt độ 45°C trong thời gian xấp xỉ 1 giờ trước khi cấy mầm bằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (100 mg) và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 41 đến 43°C trong thời gian

xấp xỉ 1,5 giờ. Bổ sung từ từ toluen (200 ml) trong khi duy trì nhiệt độ ở trong khoảng từ 40 đến 43 °C. Sau đó, để huyền phù ấm lên từ từ đến nhiệt độ 50 °C và khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian 17 giờ. Sau đó, để huyền phù nguội từ từ xuống nhiệt độ 31 °C và lọc và rửa bằng hỗn hợp của toluen (162 ml) và axetonitril (18 ml). Làm khô hợp chất này để thu được dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua (44,8g).

Ví dụ 4: Thí nghiệm tinh thể hóa bay hơi

Bổ sung 4,5 ml etyl axetat và 45 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào lọ thủy tinh và khuấy trong một vài phút để thu được dung dịch trong. Dung dịch này được chia làm ba phần.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 25°C, không đậy nắp, để cho bay hơi nhanh để tạo ra dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 50°C, không đậy nắp, để cho bay hơi nhanh để tạo ra dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 50°C, được đậy bằng nắp có lỗ nhỏ, để cho bay hơi chậm để tạo ra dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Bổ sung 3 ml hỗn hợp dung môi 2 butanon/heptan (1:4) và 45 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào lọ thủy tinh và khuấy trong một vài phút để tạo ra huyền phù. Bổ sung 1 ml 2-butanon nhưng vẫn quan sát thấy nguyên liệu rắn. Loại bỏ 1 ml dung dịch và bổ sung 1 ml 2-butanon và thu được dung dịch trong. Dung dịch này được chia làm ba phần.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 25°C, không đậy nắp, để cho bay hơi nhanh để tạo ra dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 50°C, không đậy nắp, để cho bay hơi nhanh để tạo ra dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

1/3 dung dịch được giữ ở nhiệt độ 50°C, được đậy bằng nắp có lỗ nhỏ, để cho bay hơi chậm để tạo ra dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua.

Sự bay hơi của dung môi từ dung dịch của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở nhiệt độ 25°C và 50°C dẫn đến sự tạo thành của dạng đa hình I và dạng đa hình II và không tạo thành dạng đa hình III. Kết quả của các thí nghiệm này chỉ ra rằng dạng đa hình I và dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua có lợi thế động lực học so với dạng đa hình III mà là dạng ổn định về nhiệt động học ở các nhiệt độ này.

Ví dụ 5: Độ ổn định tương đối của dạng đa hình I, dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua

Điều chế dung dịch bão hòa bằng cách gia nhiệt 1,6 mL isopropyl axetat và 0,4 ml heptan lên nhiệt độ 70°C và bổ sung 50 mg dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Khuấy trong thời gian hai giờ và sau đó để không khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm để tạo ra dung dịch bão hòa mà có thể nhìn thấy nguyên liệu rắn.

Chia chất nổi bề mặt vào hai ampun và giữ ở nhiệt độ 60°C và 70°C.

Bổ sung 5 mg dạng đa hình I, dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung dịch ở nhiệt độ 60°C và để có khuấy ở nhiệt độ 60°C lần lượt trong thời gian một ngày và bốn ngày. Sự bay hơi sau một ngày tạo ra hỗn hợp của dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và dạng đa hình I biến mất. Sự bay hơi sau bốn ngày tạo ra dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và vết của dạng đa hình III.

Bổ sung 2,5 mg dạng đa hình I, dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung dịch ở nhiệt độ 70°C và để không khuấy ở nhiệt độ 70°C trong thời gian ba ngày. Sự bay hơi tạo ra dạng đa hình II và I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua và dạng đa hình III biến mất.

Trộn dạng đa hình I, dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở các hàm lượng bằng nhau và hóa thành dạng sền sệt trong isopropyl axetat ở nhiệt độ 60°C. Sau một ngày nó chỉ là hỗn hợp của dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong khi dạng đa hình I biến mất. Sau bốn ngày có thể thấy rằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua biến đổi thành dạng đa hình II. Điều này cho thấy rằng dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ít ổn định hơn so với dạng đa hình III và dạng đa hình II ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ này. Thực tế là sự biến đổi này chậm, cho thấy rằng nó ở gần nhiệt độ chuyển tiếp giữa dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua. Ở nhiệt độ 70°C sự biến đổi này nhanh hơn và huyền phù của các hàm lượng bằng nhau của dạng đa hình I, dạng đa hình II và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua khi được để không khuấy sẽ chuyển thành dạng đa hình II trong thời gian ba ngày. Điều này cho thấy rằng dạng đa hình II của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ 70°C.

Ví dụ 6: Độ hòa tan trong các dung môi hữu cơ

Đo độ hòa tan nhiệt động học của dạng đa hình I và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua bằng cách lắc trong lượng dư của hai dạng đa hình này trong dung môi hữu cơ trong vật chứa kín ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C). Sau khi đạt cân bằng, loại bỏ mẫu, lọc hoặc ly tâm chất rắn, và thử nghiệm dịch lọc/dịch nổi bề mặt trong bằng HPLC ở 217 nm. Đánh giá chất kết tủa bằng XRPD để xác định dạng đa hình.

Bảng 2: Độ hòa tan của dạng đa hình III và dạng đa hình I của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong các dung môi hữu cơ.

Dung môi	Độ hòa tan – dạng đa hình III Độ hòa tan [mg bazơ/ml]	Độ hòa tan – dạng đa hình I Độ hòa tan [mg bazơ/ml]
2-butanol	9,3	10,5
Isopropanol	24,5	25,2
Isopropyl axetat	3,0	3,4

Thí nghiệm độ hòa tan trong các dung môi hữu cơ cho thấy rằng dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua hòa tan ít hơn một chút và do đó ổn định về mặt nhiệt động học ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 23°C).

Ví dụ 7: Điều chế hỗn hợp của dạng đa hình III và dạng đa hình IV.

Điều chế dung dịch bão hòa của etanol và dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở nhiệt độ trong phòng. Để chất sền sệt cân bằng trong khi khuấy ở tốc độ không đổi. Lấy mẫu nhỏ của chất sền sệt có chứa cả nguyên liệu lỏng và nguyên liệu rắn bằng pipet và để cho bay hơi.

Thu được hỗn hợp của dạng đa hình III và dạng đa hình IV của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua theo như đánh giá bằng XRPD (Hình 7).

Các đỉnh XRPD của dạng đa hình IV đặc trưng được liệt kê dưới đây ($\pm 0,10$ ($^{\circ}2\theta$)):

17,52, 17,73, 19,20, 19,72, 20,30, 21,60, 23,07, 23,87, 26,41

Ví dụ 8: Phổ FTIR của dạng đa hình III và dạng đa hình I.

Ghi phổ IR của dạng đa hình I và dạng đa hình III như đã mô tả ở trên.

Vị trí dải [cm^{-1}]		Cường độ băng tương đối
Dạng đa hình I	Dạng đa hình III	
3425	3426	Mạnh

2951	2951	Trung bình
2800	2800	Trung bình
2749	2749	Trung bình
1631	1631	Trung bình
1586	1586	Mạnh
1451	1452	Mạnh
-	1099	Vai
1092	1089	Rất mạnh
879	880	Trung bình
762	762	Mạnh

Bảng 3: Các vị trí băng FTIR và cường độ tương đối đối với dạng đa hình I và dạng đa hình III.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua ở dạng đa hình III, khác biệt ở chỗ: (A) biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $4,63^\circ$, $6,94^\circ$, $13,89^\circ$, $17,26^\circ$ và $19,97^\circ$; và (B) phổ FTIR có ít nhất cường độ bằng mạnh ở các vị trí bằng sau đây [cm^{-1}]: 3426, 1586, 1089, 762 và vai ở 1099 cm^{-1} .
2. Hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy) benzylaminhydroclorua ở dạng đa hình III theo điểm 1, trong đó dạng đa hình đã nêu khác biệt ở chỗ, biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đỉnh ở các góc 2θ dưới đây: $18,95^\circ$, $22,53^\circ$ và $23,65^\circ$.
3. Hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylaminhydroclorua ở dạng đa hình III theo điểm 1, trong đó hợp chất đã nêu thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trên Fig.5.
4. Quy trình điều chế hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy) benzylaminhydroclorua ở dạng đa hình III, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
 - a. khuấy huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ:
 - (i) nhóm bao gồm axetonitril, propionitril, axeton, metanol, etanol, heptan, toluen và ortho xylen, meta xylen, và paraxylen; hoặc
 - (ii) hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ đã nêu, ở nhiệt độ dưới 60°C trong ít nhất một tuần; và
 - b. thu được hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III nêu trên.
5. Quy trình theo điểm 4, trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của axeton và heptan ở tỷ lệ 1:4 hoặc là hỗn hợp của metanol và toluen ở tỷ lệ 1:4.
6. Quy trình theo điểm 4, trong đó nhiệt độ đã nêu thấp hơn 60°C là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C .
7. Quy trình theo điểm 4, trong đó (A) còn bao gồm việc bổ sung dạng đa hình I, dạng II, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng của hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)etyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ đã nêu ở nhiệt độ thấp hơn 60°C để tạo ra huyền phù.
8. Quy trình theo điểm 7, trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của axeton và heptan ở tỷ lệ 1:4 hoặc là hỗn hợp của metanol và toluen ở tỷ lệ 1:4.

9. Quy trình điều chế hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

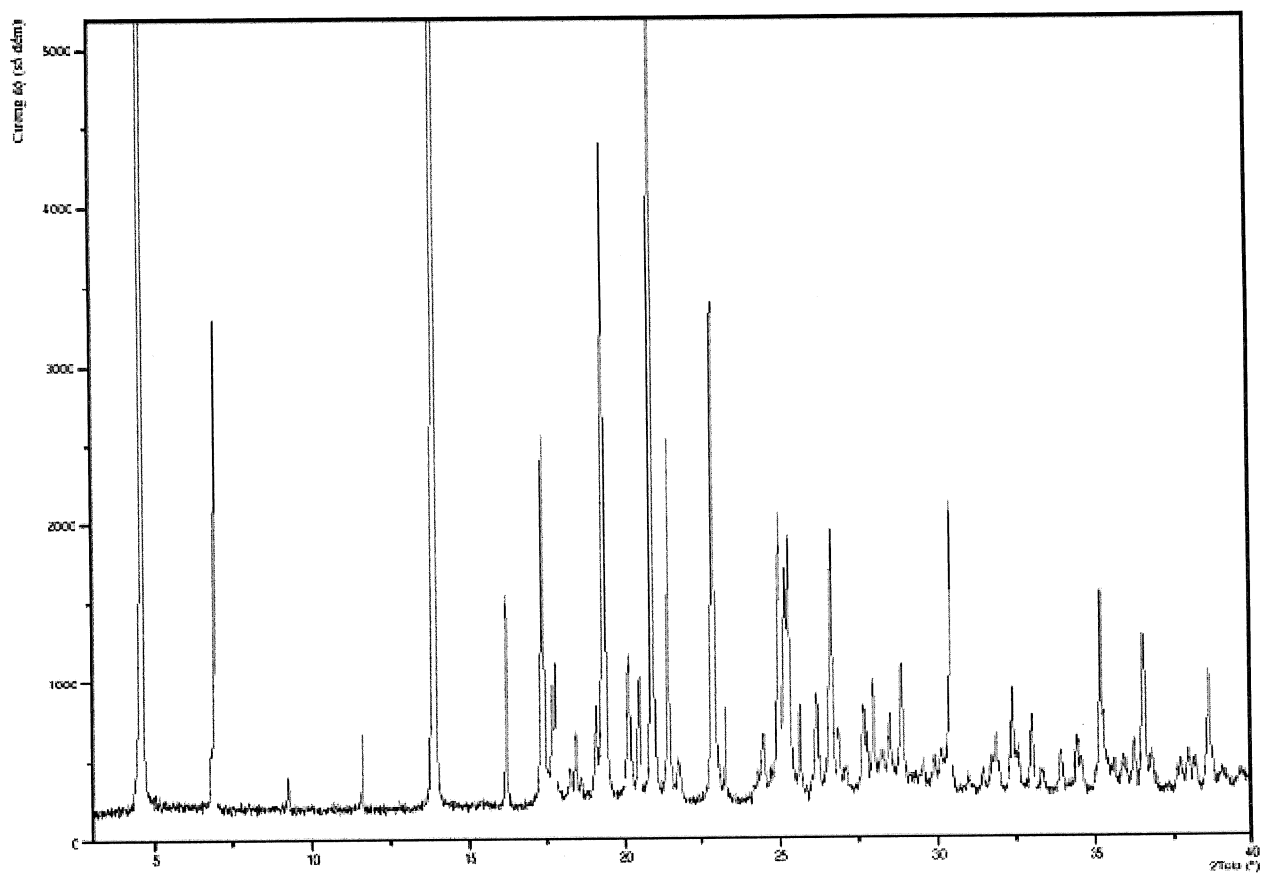
- a. cấy mầm huyền phù của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua trong dung môi hữu cơ được chọn từ:
 1. nhóm bao gồm axetonitril, proprionitril, axeton, metanol, etanol, heptan, toluen và ortho xylen, meta xylen, và paraxylen; hoặc
 2. hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ đã nêu, ở nhiệt độ dưới 60°C với dạng đa hình III của N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua;
- b. khuấy huyền phù được tạo mầm đã nêu trong ít nhất hai ngày; và
- c. thu được hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III nêu trên.

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của axeton và heptan ở tỷ lệ 1:4 hoặc là hỗn hợp của metanol và toluen ở tỷ lệ 1:4

11. Quy trình điều chế hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

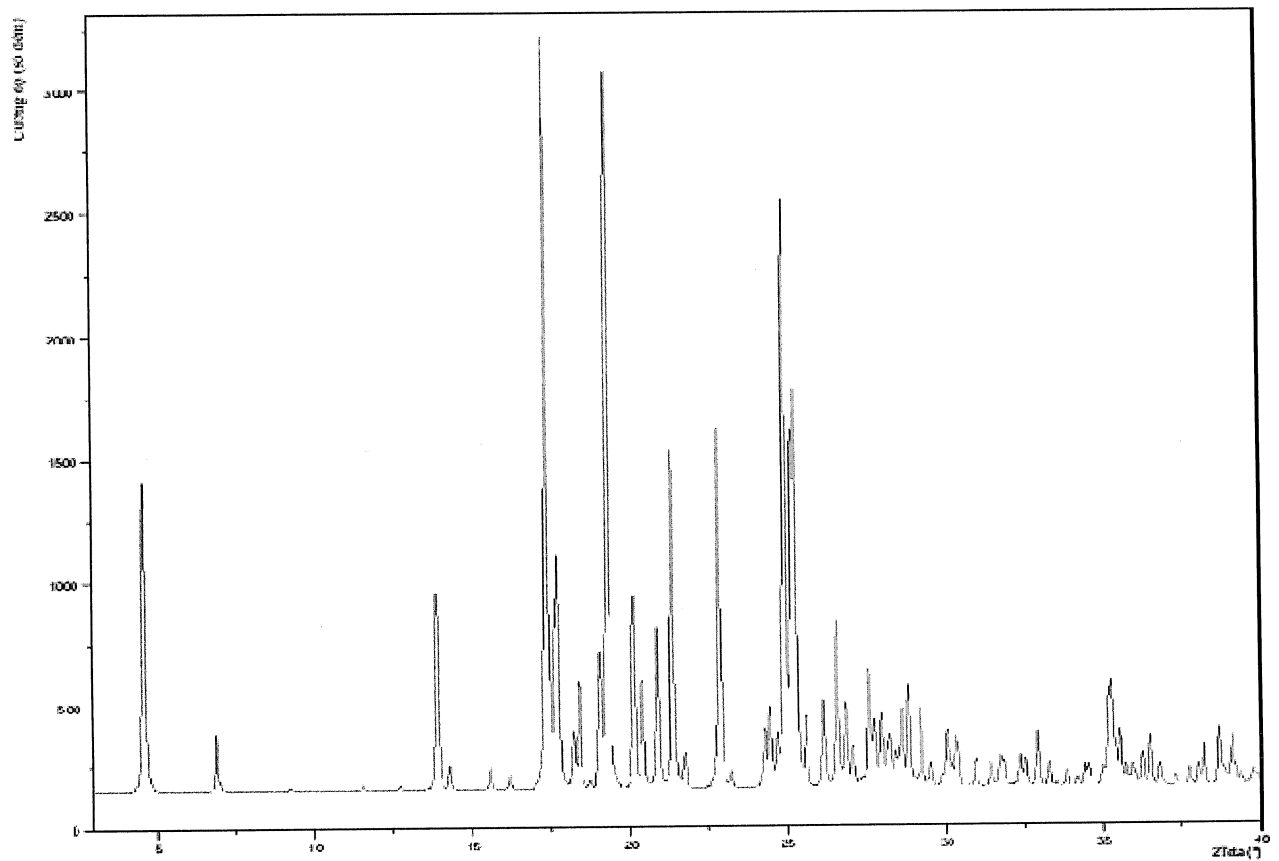
- a. bổ sung dạng đa hình I, dạng II, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của dạng N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua vào dung môi hữu cơ được chọn từ:
 1. nhóm bao gồm axetonitril, proprionitril, axeton, metanol, etanol, heptan, toluen và ortho xylen, meta xylen, và para xylen; hoặc
 2. hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi hữu cơ đã nêu, ở nhiệt độ dưới 60°C để tạo ra huyền phù;
- b. cấy mầm bằng hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III ở nhiệt độ dưới 60°C; và
- c. thu được hợp chất N-[2-(6-flo-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetraflopropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III nêu trên.

12. Quy trình theo điểm 11, trong đó dung môi hữu cơ là hỗn hợp của axeton và heptan ở tỷ lệ 1:4 hoặc là hỗn hợp của metanol và toluen ở tỷ lệ 1:4.
13. Dược phẩm chứa hợp chất N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III theo điểm 1, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
14. Dược phẩm chứa hợp chất N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III theo điểm 2, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
15. Dược phẩm chứa hợp chất N-[2-(6-fluor-1H-indol-3-yl)ethyl]-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxy)benzylamin hydroclorua ở dạng đa hình III theo điểm 3, và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

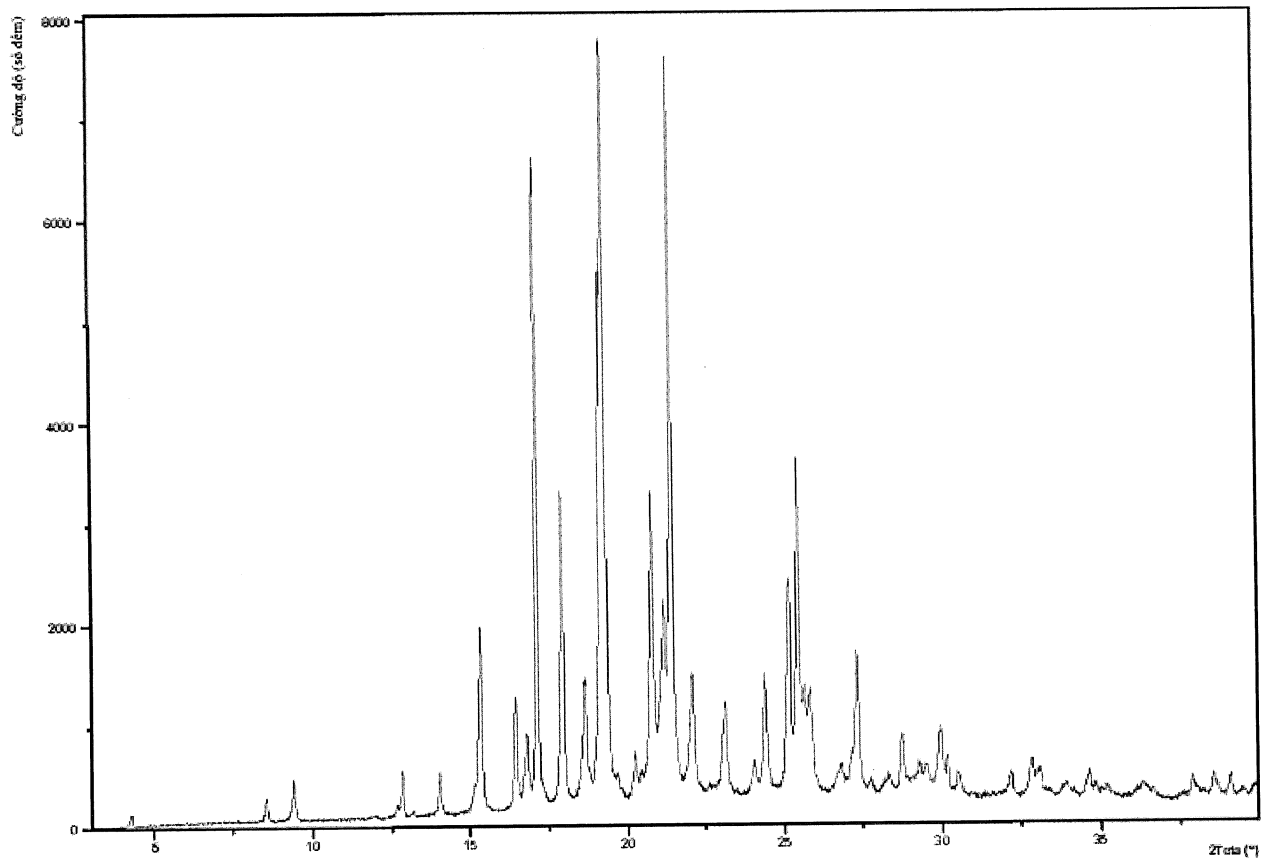
1/11**Hình 1**

2/11

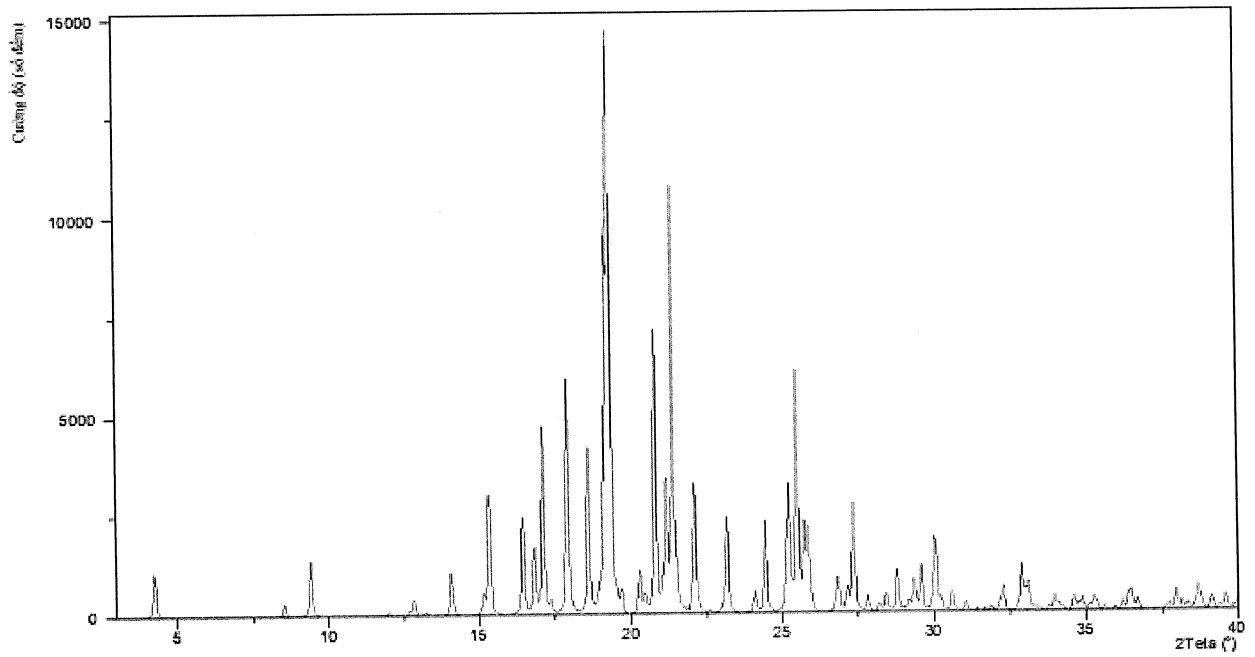
Hình 2



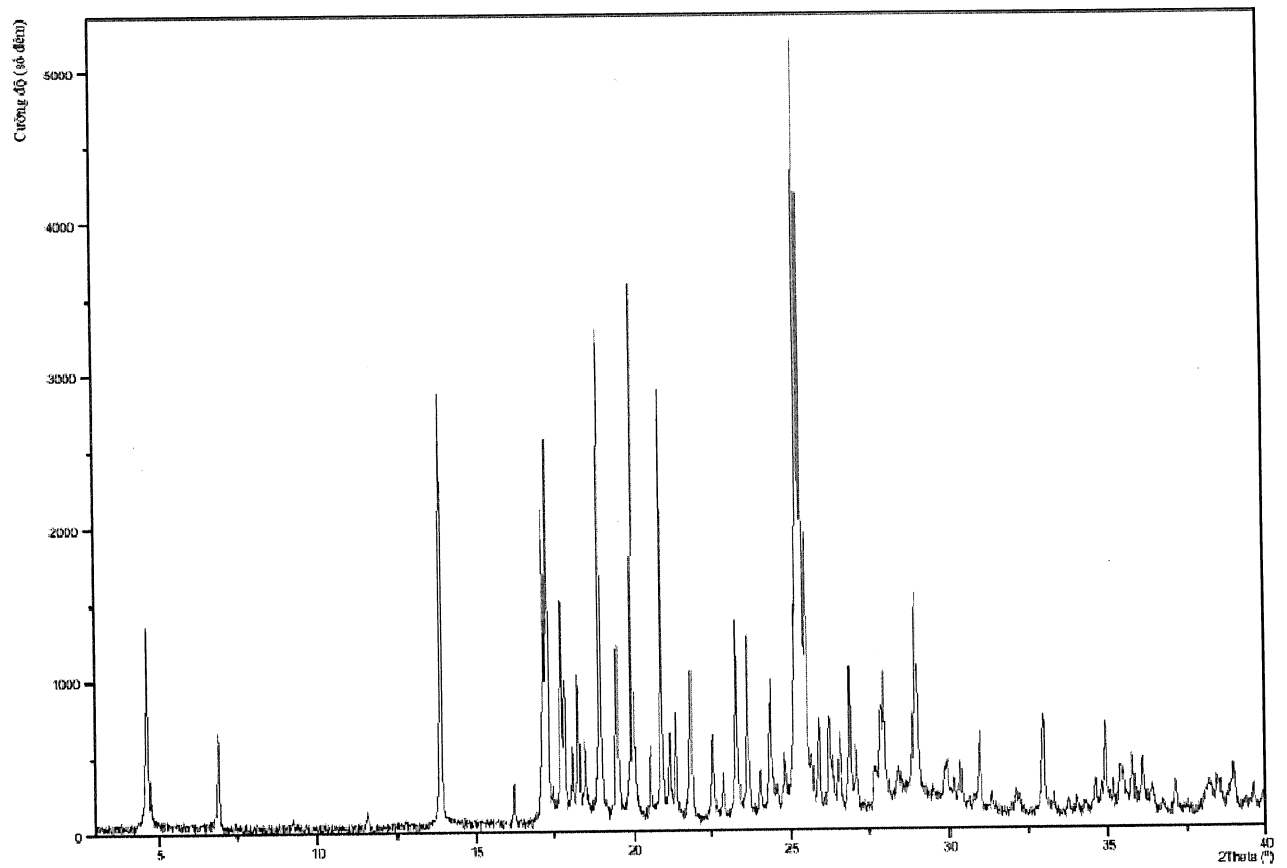
3/11

Hình 3

4/11

Hình 4

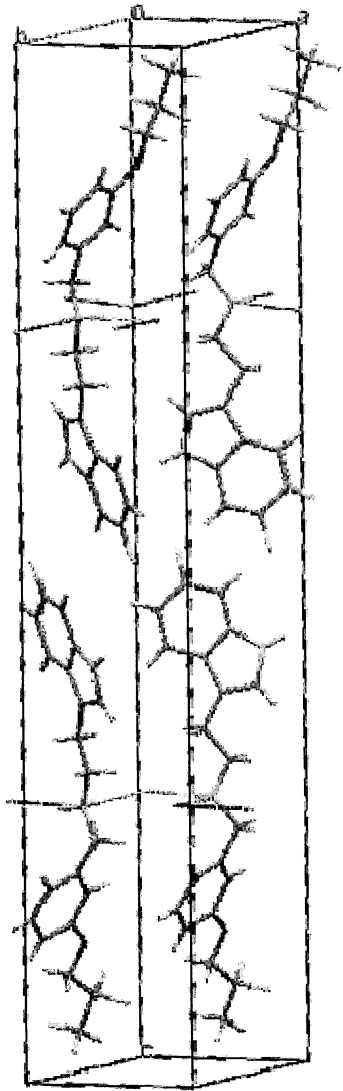
5/11

Hình 5

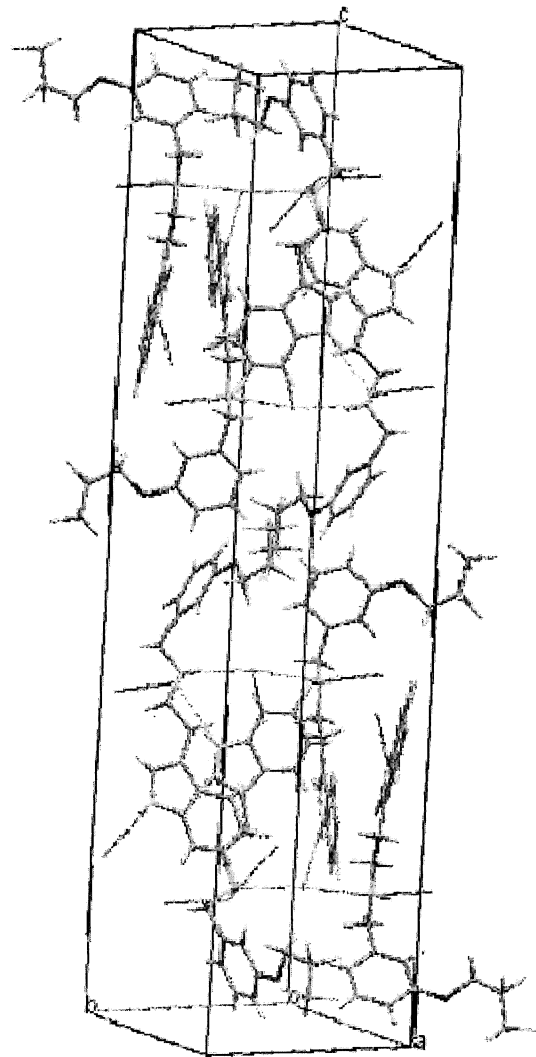
6/11

Hình 6

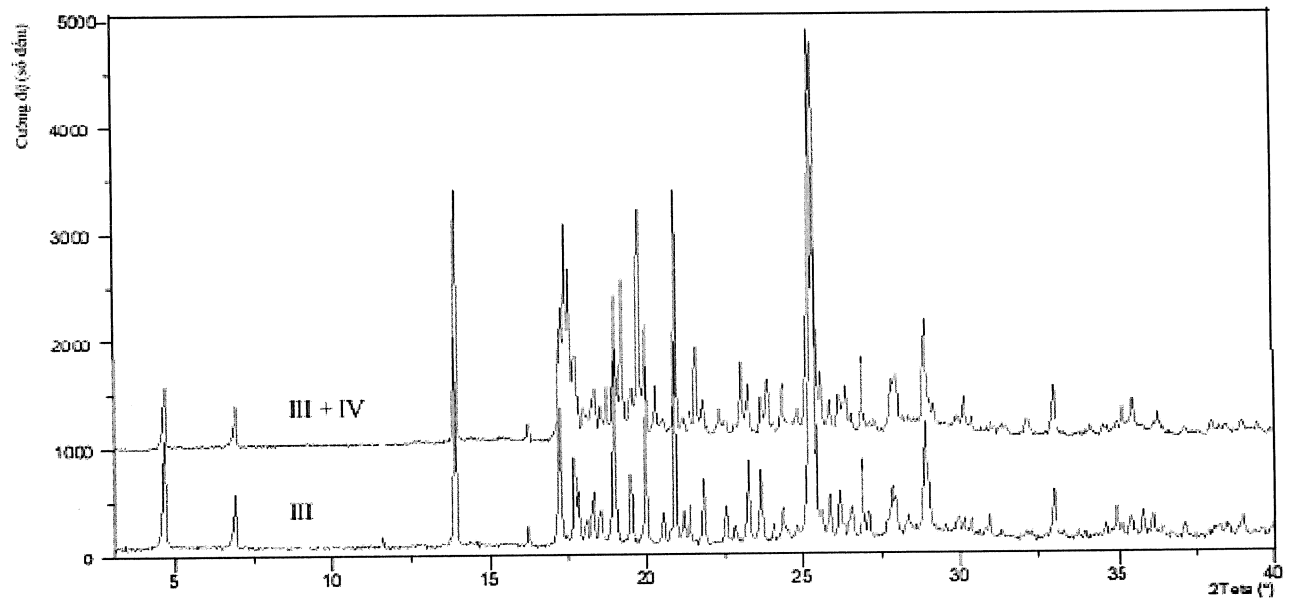
Dạng đa hình I:



Dạng đa hình II:

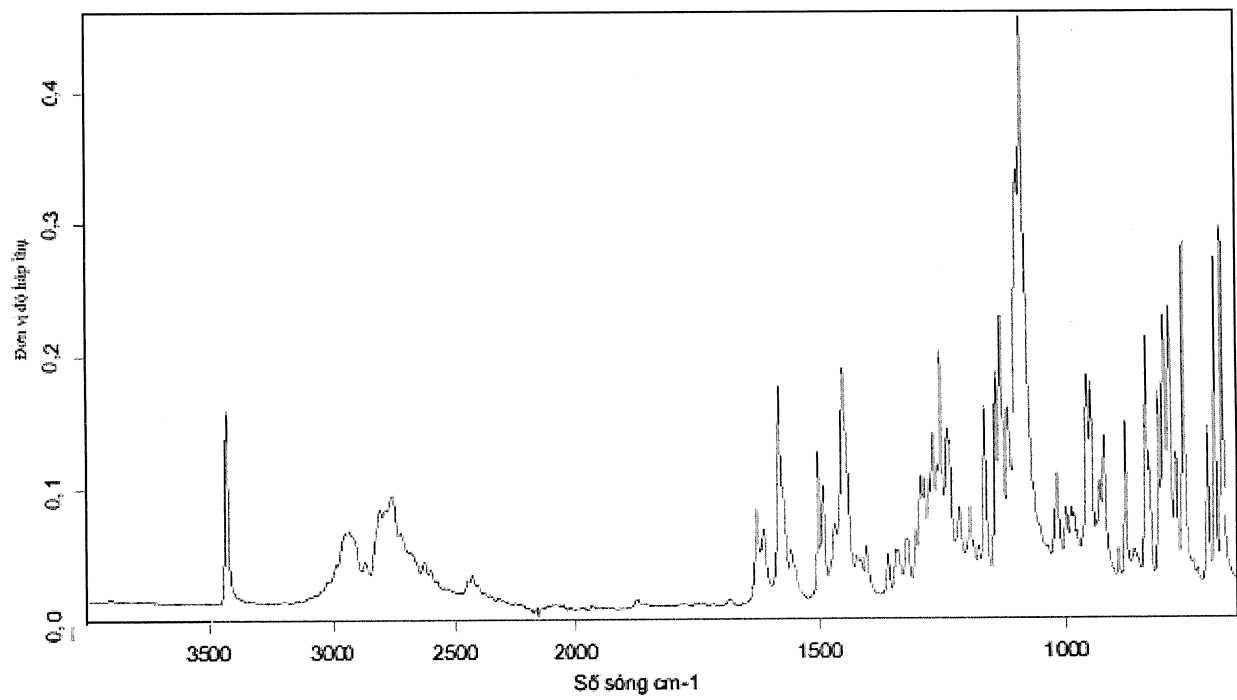


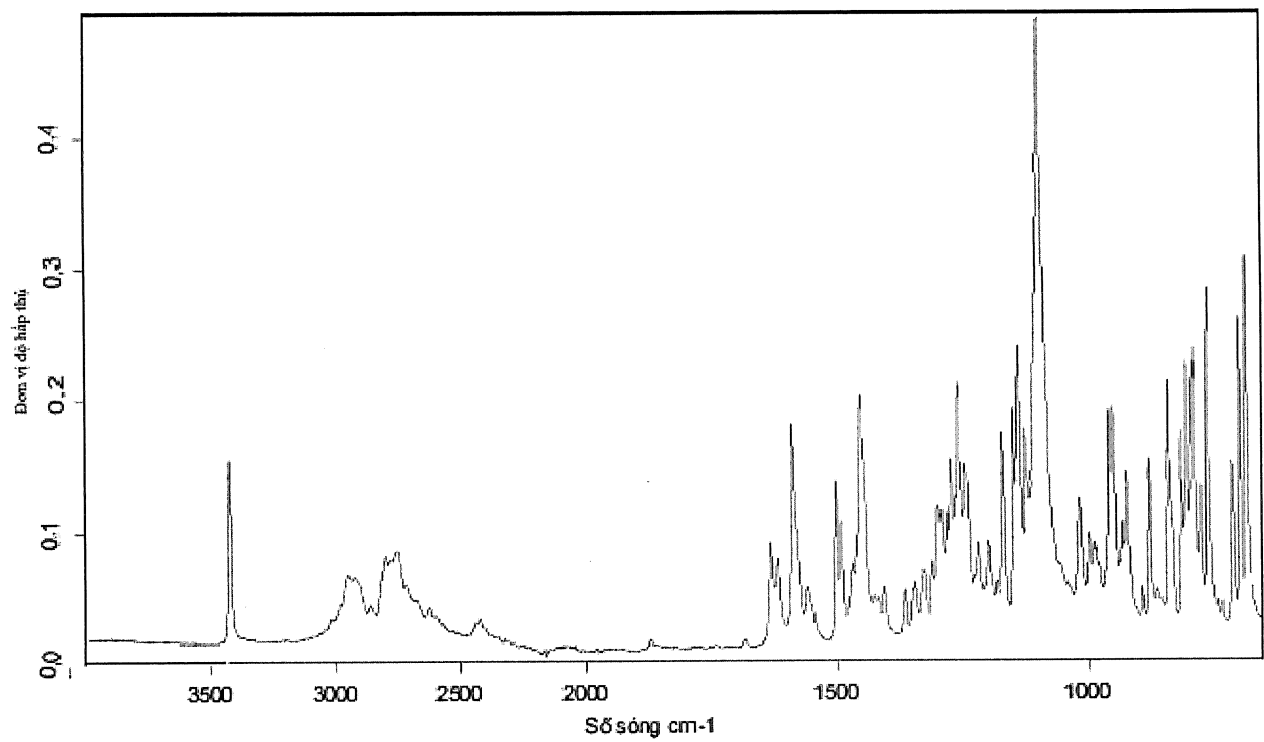
7/11

Hình 7

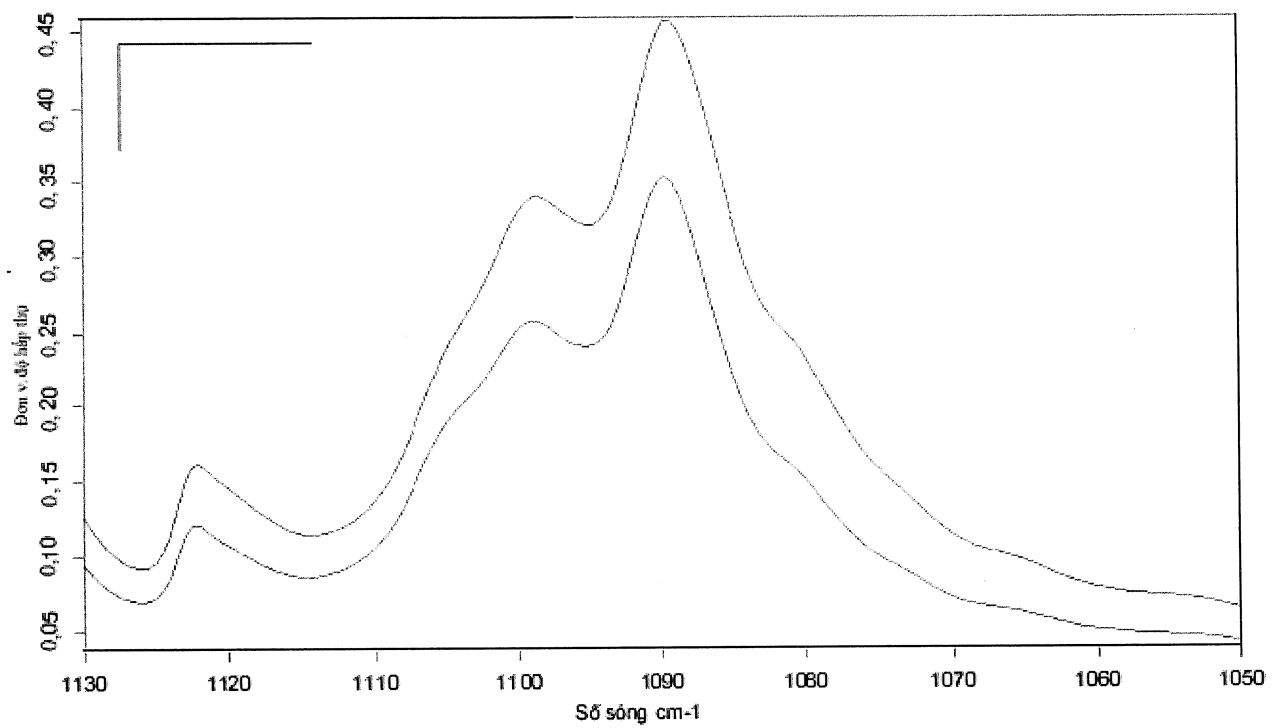
8/11

Hình 8



9/11**Hình 9**

10/11

Hình 10

11/11

Hình 11