



(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)



1-0031592

(51)<sup>7</sup> C07D 207/06; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2019-01491

(22) 26/08/2016

(86) PCT/KR2016/009558 26/08/2016

(87) WO2018/038297 01/03/2018

(45) 25/04/2022 409

(43) 25/07/2019 376A

(73) DONG-A ST CO., LTD. (KR)

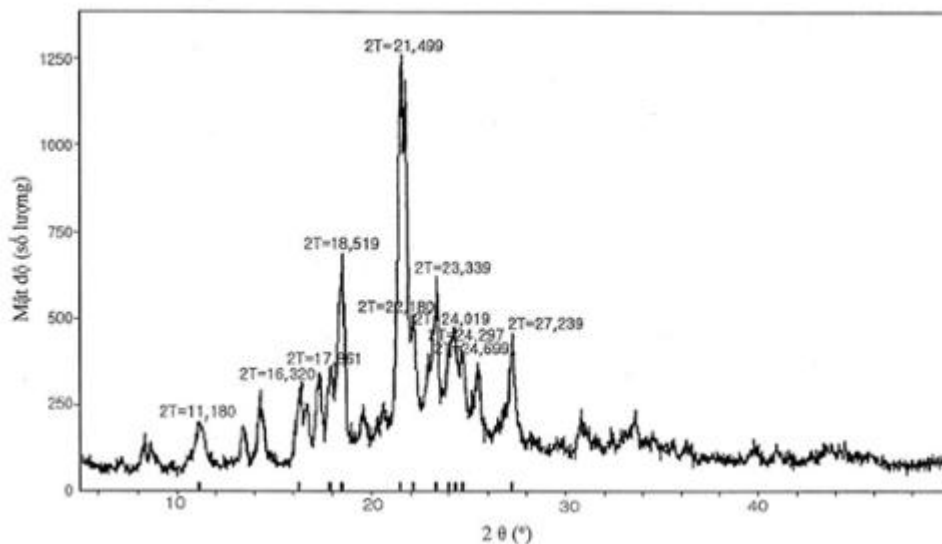
64, Cheonho-daero, Dongdaemun-gu, Seoul 02587, Republic of Korea

(72) KWAK, Woo Young (KR); SHIN, Chang-Yong (KR); ULLAPU, Punna Reddy (IN);  
CHOI, Sun-Ho (KR); LEE, Min-Jung (KR); KIM, Ji-Su (KR).

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

(54) MUỐI (R)-(1-METILPYROLIDIN-3-YL)METYL(3'-CLO-4'-FLO-[1,1'-BIPHENYL]-2-YL)CARBAMAT, MUỐI NÀY Ở DẠNG TINH THỂ VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1-biphenyl]-2-yl)carbamat và muối này ở dạng tinh thể. Sáng chế cũng đề cập đến muối (R)-(1-metylpyrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1-biphenyl]-2-yl)carbamat và muối này ở dạng tinh thể theo ví dụ của sáng chế có độ ổn định tốt, với độ hút ẩm và độ hòa tan được cải thiện. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế muối này.



### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate, muối này ở dạng tinh thể và phương pháp điều chế muối này.

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

Thụ thể muscarin có mặt ở nhiều nơi trong khắp cơ thể, từ não bộ cho đến tuyến nước bọt, trong đó thụ thể là thành phần của thụ thể kết hợp protein G và được chia thành năm phân nhóm từ M1 đến M4. Trong số các phân nhóm này, các thụ thể M1, M2 và M3 đã được làm rõ về đặc tính dược lý trong các mô động vật và người. Thụ thể muscarin M1 chủ yếu hiện diện ở vỏ não và tham gia điều chỉnh các chức năng nhận thức bậc cao. Thụ thể M2 chủ yếu có ở cơ tim và cơ trơn bàng quang và tham gia điều chỉnh nhịp tim. Thụ thể M3 phân bố rộng rãi ở các mô ngoại biên và tham gia kích thích đường tiêu hóa, đường tiết niệu và tuyến nước bọt. Các thụ thể M4 và M5 có trong não, trong đó thụ thể M4 chủ yếu tham gia vào quá trình vận động, nhưng hầu như chưa biết vai trò của thụ thể M5 là gì.

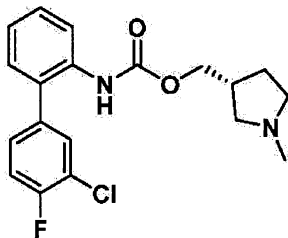
Nhìn chung, thực tế cho thấy rằng thuốc đối kháng thụ thể muscarin rất hữu ích trong việc điều trị các bệnh khác nhau, cụ thể như, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ tuổi già, thiên đầu thống, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn nhịp tim, hội chứng quá mẫn và các bệnh tương tự khác. (Xem Invest, Drugs, 1997, 6 (10), 1395-1411, Drugs Future, 1997, 22 (2) 135-137, Drugs Future, 1996, 21 (11), 1105-1108, Drugs Future, 1997, 22 (7), 733-737).

Trong số các phân nhóm thụ thể muscarin, thụ thể M2 và M3 cũng chủ yếu hiện diện trong bàng quang của người, trong đó các thụ thể M2 và M3 có vai trò trong điều chỉnh cơ chế co bóp bàng quang. Thụ thể M2 có mặt trong bàng quang với số lượng ít nhất gấp ba lần so với thụ thể M3, nhưng thụ thể M2 đóng vai trò ức chế giãn bàng quang thông qua thụ thể beta thay vì tham gia trực tiếp vào quá trình co thắt bàng quang, vì vậy thụ thể

M3 được coi là thực hiện vai trò hàng đầu nhất trong cơ thất bàng quang. Do đó, chất đối kháng chọn lọc của thụ thể M3 cho thấy tác dụng ức chế tốt đối với sự co thất bàng quang muscarinic, nhưng đồng thời cũng ức chế tiết nước bọt, do đó gây ra chứng khô miệng (xerostomia).

Đơn sáng chế của Hàn Quốc có số công bố 2015-0014673 đề xuất (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat được biểu diễn bởi công thức A sau đây, là chất liên kết có chọn lọc với thụ thể M3 muscarin thể hiện hoạt tính:

Công thức A



Mặt khác, hợp chất không chỉ cần có đặc tính sinh học tốt hơn, mà còn cần có đặc tính vật lý phù hợp để cho phép sử dụng nó trong sản xuất dược phẩm, từ đó có thể coi hợp chất là một lựa chọn nguyên liệu trong sản xuất thuốc, cụ thể là, hợp chất cần phải tạo thành dạng chất rắn ổn định, có thể kết tinh, vốn có thể dễ dàng được sản xuất và bào chế thành dạng liều.

Tuy nhiên, hợp chất có công thức A là hợp chất bột hoặc dầu và có nhược điểm là hợp chất không phù hợp trong sản xuất thuốc và không dễ xử lý ở quy mô công nghiệp. Theo đó, các tác giả snags chế đã nghiên cứu dạng muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat và dạng tinh thể của nó phù hợp để sản xuất thuốc và được cải tiến để dễ dàng xử lý ở quy mô công nghiệp. Kết quả là, các tác giả sáng chế đã tìm ra muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat và dạng tinh thể của nó, có khả năng kết tinh tốt, không hút ẩm và làm giảm đáng kể hàm lượng tạp chất trong quá trình sản xuất.

Tài liệu kỹ thuật tham khảo

## Tài liệu sáng chế

Đơn sáng chế Hàn Quốc có số công bố 2015-0014673.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất muối (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat và muối này ở dạng tinh thể, có đặc tính vật lý được cải thiện, cụ thể như độ ổn định của sản phẩm, so với dạng gốc tự do thông thường của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat.

Để đạt được mục đích trên, các tác giả sáng chế đã nghiên cứu và qua đó tìm ra (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat và muối này ở dạng tinh thể, có đặc tính vật lý của sản phẩm được cải thiện, có khả năng kết tinh tốt, không hút ẩm và giảm đáng kể hàm lượng tạp chất trong quá trình sản xuất.

### Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị minh họa kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) dạng I của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat.

Fig.2 là đồ thị minh họa kết quả đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) dạng I của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat.

Fig.3 là đồ thị minh họa kết quả cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) dạng I của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat.

Fig.4 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat xitrat.

Fig.5 là đồ thị minh họa kết quả DSC của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat xitrat.

Fig.6 là đồ thị minh họa kết quả NMR của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat xitrat.

Fig.7 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat phosphat.

Fig.8 là đồ thị minh họa kết quả DSC của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat phosphat.

Fig.9 là đồ thị minh họa kết quả NMR của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat phosphat.

Fig.10 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.11 là đồ thị minh họa kết quả DSC của dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.12 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.13 là đồ thị minh họa kết quả DSC của dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.14 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.15 là đồ thị minh họa kết quả DSC của dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.16 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.17 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.18 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Fig.19 là đồ thị minh họa kết quả XRPD của dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

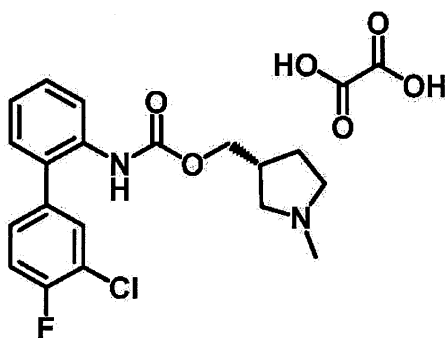
### Mô tả chi tiết sáng chế

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

Theo sáng chế, khi một phần nhất định được nói là “bao gồm” một thành phần nhất định thì không có nghĩa là loại trừ thành phần khác, mà có nghĩa là bao gồm thêm các thành phần khác, trừ khi được giải thích cụ thể.

Sáng chế đề xuất (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây:

[Công thức 1]



(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat theo sáng chế là tinh thể. Cụ thể là, oxalat theo sáng chế có thể có mặt dưới dạng I-VIII, và sáng chế đề xuất các dạng tinh thể I-VIII.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dạng tinh thể” có nghĩa là chất rắn kết tinh, không bao gồm tỷ lệ mol cố định phân tử dung môi trong mạng tinh thể, cụ thể là chất rắn kết tinh chứ không phải là dạng solvat.

### Dạng I

Sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Theo phương án thực hiện cụ thể, sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,402\pm 0,2^\circ$ ,  $14,300\pm 0,2^\circ$ ,  $18,519\pm 0,2^\circ$ ,  $19,577\pm 0,2^\circ$  và  $21,499\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,402\pm 0,2^\circ$ ,  $14,300\pm 0,2^\circ$ ,  $18,519\pm 0,2^\circ$ ,  $19,577\pm 0,2^\circ$  và  $21,499\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,182\pm 0,2^\circ$ ,  $8,379\pm 0,2^\circ$ ,  $8,679\pm 0,2^\circ$ ,  $11,180\pm 0,2^\circ$ ,  $16,320\pm 0,2^\circ$ ,  $16,659\pm 0,2^\circ$ ,  $17,321\pm 0,2^\circ$ ,  $17,861\pm 0,2^\circ$ ,  $20,632\pm 0,2^\circ$ ,  $22,180\pm 0,2^\circ$ ,  $22,922\pm 0,2^\circ$ ,  $23,339\pm 0,2^\circ$ ,  $24,019\pm 0,2^\circ$ ,  $24,297\pm 0,2^\circ$ ,  $24,699\pm 0,2^\circ$ ,  $25,441\pm 0,2^\circ$ ,  $27,239\pm 0,2^\circ$  và  $29,880\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể có thể cơ bản giống như vị trí đỉnh của Fig.1.

Theo phương án thực hiện khác nữa, sáng chế đề xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, có nhiệt độ khởi đầu là  $121,85^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $126,96^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC), nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ . Tốt hơn là, nhiệt cực đại có thể được trình bày cơ bản giống như trên Fig.2.

## Dạng II

Sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,439\pm 0,2^\circ$ ,  $14,481\pm 0,2^\circ$ ,  $18,501\pm 0,2^\circ$ ,  $21,779\pm 0,2^\circ$  và  $23,358\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm một đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,439\pm 0,2^\circ$ ,  $14,481\pm 0,2^\circ$ ,  $18,501\pm 0,2^\circ$ ,  $21,779\pm 0,2^\circ$  và  $23,358\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,360\pm 0,2^\circ$ ,  $11,340\pm 0,2^\circ$ ,  $16,401\pm 0,2^\circ$ ,  $16,739\pm 0,2^\circ$ ,  $17,360\pm 0,2^\circ$ ,  $17,938\pm 0,2^\circ$ ,  $22,179\pm 0,2^\circ$ ,  $24,299\pm 0,2^\circ$ ,  $24,641\pm 0,2^\circ$ ,  $25,500\pm 0,2^\circ$ ,  $26,422\pm 0,2^\circ$ ,  $27,260\pm 0,2^\circ$ ,  $28,201\pm 0,2^\circ$  và  $29,878\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.10.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, có nhiệt độ khởi đầu là  $127,39^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $130,20^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ . Tốt hơn nữa là, nhiệt cực đại DSC có thể cơ bản giống với minh họa trên Fig.11.

### Dạng III

Sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ

thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,720\pm 0,2^\circ$ ,  $11,018\pm 0,2^\circ$ ,  $14,239\pm 0,2^\circ$ ,  $17,880\pm 0,2^\circ$  và  $21,440\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,720\pm 0,2^\circ$ ,  $11,018\pm 0,2^\circ$ ,  $14,239\pm 0,2^\circ$ ,  $17,880\pm 0,2^\circ$  và  $21,440\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,700\pm 0,2^\circ$ ,  $13,098\pm 0,2^\circ$ ,  $14,959\pm 0,2^\circ$ ,  $15,382\pm 0,2^\circ$ ,  $16,701\pm 0,2^\circ$ ,  $17,309\pm 0,2^\circ$ ,  $18,680\pm 0,2^\circ$ ,  $19,561\pm 0,2^\circ$ ,  $20,560\pm 0,2^\circ$ ,  $22,042\pm 0,2^\circ$ ,  $22,762\pm 0,2^\circ$ ,  $23,940\pm 0,2^\circ$ ,  $24,141\pm 0,2^\circ$ ,  $26,855\pm 0,2^\circ$ ,  $27,379\pm 0,2^\circ$  và  $29,006\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.12.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, có nhiệt độ khởi đầu là  $123,68^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $128,37^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ . Tốt hơn nữa là, nhiệt cực đại DSC có thể cơ bản trùng với minh họa trên Fig.13.

#### Dạng IV

Sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $16,642\pm 0,2^\circ$ ,  $17,839\pm 0,2^\circ$ ,  $20,981\pm 0,2^\circ$ ,  $21,580\pm 0,2^\circ$  và  $22,701\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $16,642\pm 0,2^\circ$ ,  $17,839\pm 0,2^\circ$ ,  $20,981\pm 0,2^\circ$ ,  $21,580\pm 0,2^\circ$  và  $22,701\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,355\pm 0,2^\circ$ ,  $11,415\pm 0,2^\circ$ ,  $13,419\pm 0,2^\circ$ ,  $13,956\pm 0,2^\circ$ ,  $15,619\pm 0,2^\circ$ ,  $18,579\pm 0,2^\circ$ ,  $23,219\pm 0,2^\circ$ ,  $24,720\pm 0,2^\circ$ ,  $26,478\pm 0,2^\circ$ ,  $27,195\pm 0,2^\circ$ ,  $28,143\pm 0,2^\circ$  và  $29,172\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.14.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, có nhiệt độ khởi đầu là  $120,60^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $126,88^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ . Tốt hơn nữa là, nhiệt cực đại DSC có thể cơ bản trùng với minh họa trên Fig.15.

#### Dạng V

Sáng chế đề xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,925\pm 0,2^\circ$ ,  $14,200\pm 0,2^\circ$ ,  $20,559\pm 0,2^\circ$  và  $21,396\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao

gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,925\pm 0,2^\circ$ ,  $14,200\pm 0,2^\circ$ ,  $20,559\pm 0,2^\circ$  và  $21,396\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,049\pm 0,2^\circ$ ,  $8,592\pm 0,2^\circ$ ,  $16,081\pm 0,2^\circ$ ,  $17,226\pm 0,2^\circ$ ,  $17,840\pm 0,2^\circ$  và  $19,565\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.16.

#### Dạng VI

Sáng chế đề xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,127\pm 0,2^\circ$ ,  $10,893\pm 0,2^\circ$ ,  $11,751\pm 0,2^\circ$  và  $17,978\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,127\pm 0,2^\circ$ ,  $10,893\pm 0,2^\circ$ ,  $11,751\pm 0,2^\circ$  và  $17,978\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,150\pm 0,2^\circ$ ,  $14,362\pm 0,2^\circ$ ,  $14,654\pm 0,2^\circ$ ,  $15,251\pm 0,2^\circ$  và  $16,360\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.17.

## Dạng VII

Sáng chế đề xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,169\pm 0,2^\circ$ ,  $8,847\pm 0,2^\circ$ ,  $11,071\pm 0,2^\circ$  và  $13,156\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,169\pm 0,2^\circ$ ,  $8,847\pm 0,2^\circ$ ,  $11,071\pm 0,2^\circ$  và  $13,156\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,3454\pm 0,2^\circ$ ,  $14,220\pm 0,2^\circ$ ,  $15,828\pm 0,2^\circ$ ,  $16,486\pm 0,2^\circ$  và  $17,186\pm 0,2^\circ$ . Cụ thể là, sáng chế đề xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.18.

## Dạng VIII

Sáng chế đề xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,903\pm 0,2^\circ$ ,  $13,090\pm 0,2^\circ$ ,  $14,347\pm 0,2^\circ$  và  $15,871\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó đồ

thị XRPD bao gồm đỉnh nhiễu xạ ở các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,903\pm 0,2^\circ$ ,  $13,090\pm 0,2^\circ$ ,  $14,347\pm 0,2^\circ$  và  $15,871\pm 0,2^\circ$ .

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $6,720\pm 0,2^\circ$ ,  $10,646\pm 0,2^\circ$ ,  $11,683\pm 0,2^\circ$ ,  $13,490\pm 0,2^\circ$  và  $17,941\pm 0,2^\circ$ . Cụ thể là, sáng chế đề xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó vị trí đỉnh của đồ thị XRPD có thể cơ bản trùng với vị trí đỉnh của Fig.19.

#### Phương pháp điều chế các dạng I-VIII

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm các bước: hòa tan gốc tự do của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate trong axeton; cho axit oxalic vào dung dịch nói trên và khuấy hỗn hợp thu được; và kết tinh hỗn hợp thu được bằng cách sử dụng methyl-t-butyl ete.

Theo phương án thực hiện mẫu khác của sáng chế, phương pháp còn bao gồm thêm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng cách sử dụng dung môi hữu cơ.

Cụ thể là, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế một trong các dạng II-VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng cách sử dụng ít nhất một hoặc hai dung môi được chọn từ nhóm bao gồm dung môi gốc rượu; dung môi gốc ete; dung môi gốc este; dung môi gốc keton; dung môi gốc hydrocacbon halogen hóa; dung môi gốc nitril; và dung môi gốc hydrocacbon.

Cụ thể hơn là, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-

4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm diclometan; axeton; heptan; metyletylketon; axetonitril; và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó bước kết tinh bằng dung môi kết tinh có thể còn bao gồm thêm bước thêm dung môi kết tinh và ly tâm hỗn hợp thu được.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; methyl-t-butyl ete; heptan; 1,4-dioxan; isopropyl axetat; diclometan; isopropanol; và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó bước kết tinh bằng dung môi kết tinh có thể còn bao gồm thêm bước thêm dung môi kết tinh, rồi khuấy hỗn hợp thu được, rồi sau đó ly tâm hỗn hợp thu được.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng 1,4-dioxan.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó bước kết tinh bằng dung môi kết tinh có thể còn bao gồm thêm bước thêm dung môi kết tinh và ly tâm hỗn hợp thu được.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat bằng butanol.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat bằng metanol.

Theo phương án thực hiện mẫu khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; benzen; và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó bước kết tinh bằng dung môi kết tinh có thể bao gồm bước bổ sung lần lượt các dung môi kết tinh.

Theo phương án thực hiện mẫu khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; benzen; và hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện mẫu, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, trong đó bước kết tinh bằng dung môi kết tinh có thể bao gồm bước bổ sung lần lượt các dung môi kết tinh.

Theo phương pháp điều chế các dạng kết tinh nói trên, loại dung môi, nhiệt độ và độ ẩm trong quá trình hòa tan, thứ tự các dung môi được thêm vào trong trường hợp sử dụng ít nhất hai dung môi, nhiệt độ sấy, v.v..., có thể được điều chỉnh theo loại của dạng tinh thể thu được.

Dược phẩm bao gồm dạng (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat

Theo phương án thực hiện mẫu khác của sáng chế, sáng chế đề xuất chất đối kháng muscarin M3 bao gồm thành phần hoạt tính là (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat được mô tả trên đây.

(R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat nói trên có thể là dạng tinh thể, và cụ thể là, có thể là một trong các dạng I-VIII của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Theo sáng chế, chất đối kháng thụ thể muscarin M3 có thể là chế phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ tuổi già, thiên đầu thống, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn nhịp tim, hội chứng quá mẫn, chứng đái dầm, tiểu dắt do thần kinh, rối loạn bàng quang do thần kinh, bàng quang không ổn định, co thắt bàng quang, tiểu dắt.

Theo phương án thực hiện mẫu của sáng chế, chất đối kháng muscarin M3 có thể còn bao gồm thêm ít nhất một thành phần hữu hiệu thể hiện chức năng giống hoặc tương tự ngoài (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat.

Ngoài ra, theo phương án thực hiện mẫu của sáng chế, dược phẩm của sáng chế có thể được sản xuất để sử dụng còn bao gồm thêm ít nhất một chất mang dược dụng ngoài thành phần hữu hiệu được mô tả trên đây. Chất mang dược dụng được sử dụng có thể là dung dịch muối, nước vô trùng, dung dịch Ringer, nước muối đệm, dung dịch dextroza, dung dịch maltodextrin, glyxerol, etanol và hỗn hợp của ít nhất một thành phần của chúng, và các chất phụ gia thông thường khác như chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, v.v... có thể được thêm vào khi cần thiết. Ngoài ra, dược phẩm của sáng chế có thể được công thức hóa thành dạng liều tiêm được như dung dịch, huyền dịch, dịch nhũ tương, v.v..., viên, viên nang, dạng bột nhỏ hoặc viên nén theo cách mà có thể bổ sung chất pha loãng, chất làm phân rã, chất hoạt động bề mặt, chất kết dính và chất làm trơn. Hơn nữa, dược phẩm của sáng chế có thể được công thức hóa thành chế phẩm theo từng bệnh hoặc thành phần bằng phương pháp phù hợp trong cùng lĩnh vực kỹ thuật hoặc

phương pháp được trình bày trong Khoa học dược phẩm Remington, Công ty xuất bản Merck, Easston, Pennsylvania, Mỹ.

Theo sáng chế, dược phẩm có thể được sử dụng qua đường uống hoặc ngoài đường tiêu hóa dưới dạng tiêm, thuốc đạn, thuốc bôi da, thuốc hít hoặc tiêm tĩnh mạch.

Ngoài ra, nếu chất ức chế thụ thể muscarin M3 của sáng chế ở dạng thuốc uống, thì (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat của sáng chế có thể chiếm hàm lượng 0,1-95% khối lượng chế phẩm.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị hoặc làm giảm nhẹ bệnh do giảm hiệu quả của thụ thể muscarin M3 bằng cách cho động vật có vú, bao gồm con người, sử dụng thành phần hữu hiệu là chất đối kháng thụ thể muscarin M3 bao gồm (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat của sáng chế.

Chất đối kháng thụ thể muscarin M3 của sáng chế có thể được sử dụng độc lập hoặc kết hợp với phẫu thuật, điều trị nội tiết, điều trị bằng thuốc và phương pháp sử dụng công cụ điều chỉnh phản ứng sinh học, để ngăn phòng hoặc điều trị bệnh do giảm hiệu quả của thụ thể muscarin M3.

(R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat được đề xuất theo sáng chế là dạng tinh thể, vốn có điểm nóng chảy tương đối cao và độ hút ẩm thấp, cho phép rửa giải ngay lập tức so với các dạng muối khác của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát, do đó phù hợp để được bào chế thành chế phẩm dược. Ngoài ra, oxalat này có độ ổn định bảo quản tốt, độ ổn định độ linh động cơ học tốt, và hạt đồng nhất, do đó phù hợp để làm thuốc gốc.

Hơn nữa, dung môi được sử dụng trong quy trình sản xuất đủ rẻ để thiết lập quy trình sản xuất kinh tế. Nhờ quy trình sản xuất đơn giản, muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát với độ tinh khiết cao có thể được sản xuất với năng suất cao, do đó phù hợp trong sản xuất công nghiệp.

Ngoài ra, (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat có nhiều dạng tinh thể khác nhau, và tính đa hình dùng để chỉ dạng ban đầu của nhiều dạng tinh thể khác nhau của một hợp chất duy nhất và dùng để chỉ thuộc tính

của phức chất của một số hợp chất. Các thù hình như vậy được công coi là các chất rắn khác nhau có chung công thức phân tử, và có các tính chất lý hóa đơn nhất như độ hòa tan, điểm nóng chảy, đồ thị XRPD, v.v..., và do đó có thể tăng cường độ ổn định, độ hòa tan của thuốc hoạt tính theo tính chất lý hóa, vì vậy độ ổn định và tính hữu hiệu của thuốc có thể được tăng cường.

### **Ví dụ thực hiện sáng chế**

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết thông qua các ví dụ. Tuy nhiên, các ví dụ sau đây được mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế, và không giới hạn phạm vi của sáng chế. Các ví dụ được sử dụng nhằm mô tả sáng chế rõ ràng hơn để người có trình độ trung bình trong cùng lĩnh vực kỹ thuật có thể hiểu và làm theo.

#### **Phương pháp đo lường**

Một phương pháp đo sau đây được áp dụng chung cho từng ví dụ theo sáng chế.

##### **1. Nhiễu xạ bột tia X**

Đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được nhờ máy dò pha rắn mẫu BRUKER D8 ADVANCE sử dụng bức xạ CuK $\alpha$  ở 1,54178 Å (40 kV, 40 mA). Phân tích được thực hiện thông qua phép đo ở góc 2 $\theta$  trong phạm vi 3-50° với kích thước bước 0,02°.

##### **2. Phân tích nhiệt**

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện bằng cách sử dụng METTLER TOLEDO DSC1. Mẫu được cân với lượng 1-10 mg và được đặt trong chảo nhôm có nắp đậy. Mẫu nói trên được đánh giá bằng cách sử dụng đèn nhiệt tuyến tính 10°C/phút hoặc 20°C/phút trong phạm vi 30-350°C.

##### **3. Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR)**

Phân tích cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) được thực hiện bằng cách sử dụng Varian oxford 400 MHz và Agilent 600 MHz.

##### **4. Sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC)**

- Máy dò: Máy đo độ hấp thụ tử ngoại (bước sóng phát hiện là 244 nm)
- Cột: Waters, XBridge C18, 4,6×150 mm, 5 µm
- Nhiệt độ cột: 40°C
- Lưu lượng: 1,0 ml/phút
- Thể tích tiêm: 10 µl
- Dung dịch đệm pha di động: Dung dịch (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> 0,01 M đã được chuẩn bị và điều chỉnh đến pH 10,5 bằng nước amoniac.

Pha di động A: Đệm: Axetonitril = 8: 2

Pha di động B: Axetonitril

Dung dịch mẫu: 1,0 mg/ml trong metanol 50%

Điều kiện gradient

| Thời gian | Pha di động A | Pha di động B |
|-----------|---------------|---------------|
| 0         | 75            | 25            |
| 20        | 75            | 25            |
| 50        | 25            | 75            |
| 55        | 25            | 75            |
| 55,1      | 75            | 25            |
| 60        | 75            | 25            |

Ví dụ so sánh 1. Sản xuất (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat xitrat

Gốc tự do của (R)-(1-metylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat (0,5 g) được cho vào bình phản ứng, sau đó axeton (5 ml) được thêm vào và được hòa tan. Sau đó, axit xitric (0,27 g) được hòa tan trong axeton (5 ml) và được cho vào

bình phản ứng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ, sau đó chất phản ứng thu được được cô đặc. Metyl-t-butyl ete (40 ml) được bổ sung vào sản phẩm cô đặc trong bình phản ứng và được khuấy ở 0°C trong 12 giờ, sau đó chất rắn thu được được lọc ra, rồi được sấy chân không ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ, rồi tiếp đó được phân tích HPLC, qua đó thu được hợp chất mong muốn với độ tinh khiết tương đối 97,7%. Theo đó, đồ thị nhiễu xạ bột tia X như được minh họa trên Fig.4; kết quả DSC được minh họa trên Fig.5; và kết quả phân tích NMR được minh họa trên Fig.6.

Ví dụ so sánh 2. Sản xuất (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate phosphat

Gốc tự do của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (1,0 g) được cho vào bình phản ứng, sau đó axeton (10 ml) được thêm vào và được hòa tan. Sau đó, axit phosphoric (0,49 g) được cho vào bình phản ứng. Metyl-t-butyl ete (100 ml) được bổ sung vào bình phản ứng ở 0°C và được khuấy ở 0°C trong 14 giờ, sau đó chất rắn thu được được lọc ra, tiếp đó được sấy chân không ở nhiệt độ phòng trong hai giờ, rồi tiếp đó được phân tích bằng HPLC, qua đó thu được hợp chất mong muốn với độ tinh khiết tương đối 98,4%. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.7; kết quả DSC được minh họa trên Fig.8; và kết quả phân tích NMR được minh họa trên Fig.9.

Ví dụ 1. Sản xuất (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat

Gốc tự do của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate (0,5 g) được cho vào bình phản ứng, sau đó axeton (5 ml) được thêm vào và được hòa tan. Tiếp đó, axit oxalic (0,16 g) được hòa tan trong axeton (5 ml), rồi được cho vào bình phản ứng, rồi tiếp đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Metyl-t-butyl ete (20 ml) được bổ sung vào bình phản ứng và được khuấy trong 6 giờ, sau đó chất rắn thu được được lọc ra, tiếp đó được sấy chân không ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ, rồi tiếp đó được phân tích bằng HPLC, qua đó thu được hợp chất mong muốn với độ tinh khiết tương đối 99,3%. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.1; kết quả DSC được minh họa trên Fig.2; và kết quả phân tích NMR được minh họa trên Fig.3.

Ví dụ 2. Sản xuất dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat thu được bằng phương pháp của Ví dụ 1. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.1; kết quả DSC được minh họa trên Fig.2; và kết quả phân tích NMR được minh họa trên Fig.3.

Ví dụ 3. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (50 mg) được cho vào diclometan (1 ml), rồi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ba ngày, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng II được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.10 và kết quả DSC được minh họa trên Fig.11.

Ví dụ 4. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (40 mg) được hòa tan trong axeton (2 ml), sau đó heptan (2 ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng II được sản xuất.

Ví dụ 5. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (50 mg) được cho vào axeton (0,6 ml), và sau đó được hòa tan hoàn toàn ở 60°C. Sau khi hòa tan, hỗn hợp thu được được làm mát về nhiệt độ phòng, sau đó tinh thể thu được được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng II được sản xuất.

Ví dụ 6. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II được sản xuất bằng cách sử dụng metyletylketon thay vì axeton bằng phương pháp giống như được trình bày trong Ví dụ 5.

Ví dụ 7. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II được sản xuất bằng cách sử dụng axetonitril thay vì axeton bằng phương pháp giống như được trình bày trong Ví dụ 5.

Ví dụ 8. Sản xuất dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II được sản xuất bằng cách sử dụng axeton thay vì diclometan bằng phương pháp giống như được trình bày trong Ví dụ 3.

Ví dụ 9. Sản xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (40 mg) được hòa tan trong etanol (1 ml), sau đó metyl-t-butyl ete (2 ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng III được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.12 và kết quả DSC được minh họa trên Fig.13.

Ví dụ 10. Sản xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (40 mg) được hòa tan trong etanol (1 ml), sau đó heptan (1 ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng III được sản xuất.

Ví dụ 11. Sản xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (40 mg) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,7 ml), sau đó isopropyl axetat (15,3 ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng III được sản xuất.

Ví dụ 12. Sản xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (40 mg) được hòa tan trong diclometan (2 ml), sau đó isopropyl axetat (2 ml) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, rồi được ly tâm, và sau đó được sấy ở 40°C, qua đó dạng III được sản xuất.

Ví dụ 13. Sản xuất dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng III được sản xuất bằng cách sử dụng isopropanol thay vì axeton bằng phương pháp giống như được trình bày trong Ví dụ 5.

Ví dụ 14. Sản xuất dạng IV của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng IV được sản xuất bằng cách sử dụng 1,4-dioxan thay vì axeton bằng phương pháp giống như được trình bày trong Ví dụ 5. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.14 và kết quả DSC được minh họa trên Fig.15.

Ví dụ 15. Sản xuất dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (1,1139 g) được hòa tan trong butanol (100 ml) ở độ ẩm tương đối (RH) 31%, và sau đó được hòa tan và được gia nhiệt lên đến 45°C trong khi được khuấy. Tinh thể không hòa tan được lọc ra, và sau đó dịch lọc được giữ ở nhiệt độ phòng. Nếu dung môi thu được được làm bay hơi để tạo ra tinh thể, thì tinh thể được chuyển vào dụng cụ hút ẩm silica gel, rồi được để yên trong khoảng một tháng, và sau đó được sấy khô hoàn toàn, qua

đó dạng V của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.16.

Ví dụ 16. Sản xuất dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (2,2356 g) được hòa tan trong metanol (100 ml), và sau đó được hòa tan và được gia nhiệt lên đến 45°C trong khi được khuấy. Tinh thể không tan được lọc ra, và tiếp đó dịch lọc được giữ trong tủ lạnh (-20°C) trong khoảng ba tháng. Sau đó, dịch lọc thu được được chuyển vào dụng cụ hút ẩm silica gel ở nhiệt độ phòng, rồi được để yên trong khoảng chín tháng, và sau đó được sấy, qua đó dạng VI của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.17.

Ví dụ 17. Sản xuất dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (0,5154 g) được hòa tan trong etanol (20 ml), và sau đó được hòa tan và được gia nhiệt lên đến 45°C trong khi được khuấy. Benzen (38 ml) được bổ sung vào hỗn hợp thu được, sau đó benzen được bổ sung với lượng 30 ml tương ứng ba lần. Hỗn hợp thu được lập tức được lọc, sau đó tinh thể không hòa tan được lọc ra, và tiếp đó dịch lọc được giữ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dịch lọc được chuyển vào dụng cụ hút ẩm silica gel ở nhiệt độ phòng, rồi được để yên trong khoảng hai tuần, và sau đó được sấy, qua đó dạng VII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên Fig.18.

Ví dụ 18. Sản xuất dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat

Dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat (0,5519 g) được hòa tan trong etanol (20 ml), và sau đó được hòa tan và được gia nhiệt lên đến 45°C trong khi được khuấy. Benzen (128 ml) được bổ sung một lần,

và lập tức được lọc, sau đó tinh thể không tan được lọc ra, và tiếp đó dịch lọc được giữ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, dịch lọc được chuyển vào dụng cụ hút ẩm silica gel ở nhiệt độ phòng, rồi được để yên trong khoảng 2 tuần, và sau đó được sấy, qua đó dạng VIII của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat được sản xuất. Theo đó, đồ thị XRPD thu được được minh họa trên fig.19.

Ví dụ thí nghiệm 1. Độ ổn định ở trạng thái rắn trong điều kiện khắc nghiệt

Kiểm tra trong điều kiện khắc nghiệt (điều kiện khắc nghiệt: 60°C và độ ẩm tương đối 90%) được thực hiện đối với (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat được sản xuất trong Ví dụ 1 trên đây, cùng với (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate xitrat và (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate phosphat được sản xuất trong Ví dụ so sánh 1 và 2, trong đó kết quả phân tích độ tinh khiết tương đối (%)/tính chất được trình bày trên bảng 1.

Bảng 1

|        | Oxalat       |              |              | Citrat       |                  |                  | Phosphat     |                  |                  |
|--------|--------------|--------------|--------------|--------------|------------------|------------------|--------------|------------------|------------------|
|        | Ban đầu      | Tuần 1       | Tuần 2       | Ban đầu      | Tuần 1           | Tuần 2           | Ban đầu      | Tuần 1           | Tuần 2           |
| 60°C   | 99,3/<br>Rắn | 99,3/<br>Rắn | 99,4/<br>Rắn | 97,7/<br>Rắn | 97,8/<br>Hòa tan | 97,9/<br>Hòa tan | 98,4/<br>Rắn | 98,4/<br>Hòa tan | 98,4/<br>Hòa tan |
| RH 90% |              | 99,3/<br>Rắn | 99,4/<br>Rắn |              | 97,7/<br>Hòa tan | 97,7/<br>Hòa tan |              | 98,4/<br>Hòa tan | 98,4/<br>Hòa tan |

Như được trình bày trên Bảng 1 ở trên, có thể xác định rằng (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat, (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate xitrat, và (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate phosphat không biểu hiện sự thay đổi độ tinh khiết trong điều kiện khắc nghiệt, mà (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat của sáng chế được giữ ở trạng thái không tan chảy, do đó gợi ý rằng oxalat phù hợp để được công thức thành chế phẩm do độ hút ẩm thấp và độ ổn định bảo quản tốt.

Ví dụ thí nghiệm 2. Độ ổn định ở trạng thái rắn trong điều kiện tăng tốc

Kiểm tra trong điều kiện tăng tốc (điều kiện tăng tốc: 40°C/RH 75%) được thực hiện đối với (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat được sản xuất trong Ví dụ 1 trên đây cùng với (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat xitrat và (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat phosphat được sản xuất trong Ví dụ so sánh 1 và 2, trong đó kết quả phân tích được trình bày trên Bảng 2.

Bảng 2

| Thời gian kiểm tra | Muối     | Độ ẩm tương đối (%) | Đặc tính |
|--------------------|----------|---------------------|----------|
| ban đầu            | Oxalat   | 99,3                | Rắn      |
|                    | Citrat   | 97,7                | Rắn      |
|                    | Phosphat | 98,4                | Rắn      |
| Tuần 1             | Oxalat   | 99,3                | Rắn      |
|                    | Citrat   | 97,7                | Rắn      |
|                    | Phosphat | 98,3                | Hòa tan  |
| Tuần 2             | Oxalat   | 99,3                | Rắn      |
|                    | Citrat   | 97,6                | Rắn      |
|                    | Phosphat | 98,3                | Hòa tan  |
| Tuần 3             | Oxalat   | 99,3                | Rắn      |
|                    | Citrat   | 97,7                | Hòa tan  |
|                    | Phosphat | 98,4                | Hòa tan  |
| Tuần 4             | Oxalat   | 99,3                | Rắn      |
|                    | Citrat   | 97,4                | Hòa tan  |
|                    | Phosphat | 98,4                | Hòa tan  |

Như được trình bày trên Bảng 2 trên đây, có thể thấy rằng (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat; (R)-(1-methylpyrrolidin-3-

yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate xitrat; và (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate phosphat không biểu hiện sự thay đổi về độ tinh khiết trong điều kiện tăng tốc giống như trong điều kiện khắc nghiệt, nhưng xitrat và phosphat biểu hiện hiện tượng tan chảy, từ đó gợi ý rằng xitrat và phosphat không phải là muối phù hợp về mặt hóa lý.

Do đó, có thể xác định rằng (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat của sáng chế ổn định trong quá trình sản xuất, dễ xử lý, và hữu ích trong sản xuất quy mô lớn.

Ví dụ thí nghiệm 3. Độ ổn định của các dạng I, II, và III trong điều kiện tăng tốc và khắc nghiệt

Kiểm tra trong điều kiện tăng tốc (điều kiện tăng tốc: 40°C/RH 75%) và kiểm tra trong điều kiện khắc nghiệt (điều kiện khắc nghiệt: 60°C) đã được thực hiện đối với dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat được sản xuất trong Ví dụ 2 trên đây, và dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat và dạng III của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamate oxalat được sản xuất trong Ví dụ 3 và 9, trong đó kết quả phân tích được trình bày trên Bảng 3.

Bảng 3

|                       | Dạng tinh thể |         |          | Độ ẩm tương đối (%) |         |          |
|-----------------------|---------------|---------|----------|---------------------|---------|----------|
|                       | dạng I        | dạng II | dạng III | dạng I              | dạng II | dạng III |
| Ban đầu               | dạng I        | dạng II | dạng III | 99,66               | 99,87   | 99,81    |
| 60°C<br>Tuần 1        | dạng I        | dạng II | dạng III | 99,71               | 99,85   | 99,82    |
| 40°C/RH 75%<br>Tuần 1 | dạng I        | dạng II | dạng III | 99,55               | 99,83   | 99,79    |
| 60°C<br>Tuần 3        | dạng I        | dạng II | dạng III | 99,61               | 99,79   | 99,79    |
| 40°C/RH 75%<br>Tuần 3 | dạng I        | dạng II | dạng III | 99,60               | 99,81   | 99,80    |

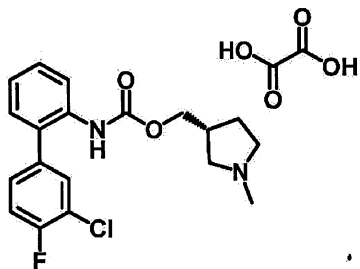
Như được trình bày trên Bảng 3 trên đây, kết quả cho thấy rằng, tất cả các dạng I, II và III đều ổn định trong điều kiện tăng tốc và điều kiện khắc nghiệt. Bên cạnh đó, cũng có thể thấy rằng các dạng tinh thể không bị thay đổi, và các dạng tinh thể được truy trì.

Mặc dù sáng chế đã được mô tả chi tiết trên đây, nhưng phần mô tả chỉ nhằm mục đích minh họa các phương án thực hiện mẫu mà không giới hạn phạm vi của sáng chế. Do đó, cần hiểu rằng phạm vi của sáng chế chỉ được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ kèm theo và tương đương.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat được biểu diễn bởi công thức 1 sau đây:

công thức 1



2. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat, theo điểm 1, trong đó (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat là tinh thể.

3. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể I, trong đó đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,402 \pm 0,2^\circ$ ,  $14,300 \pm 0,2^\circ$ ,  $18,519 \pm 0,2^\circ$ ,  $19,577 \pm 0,2^\circ$  và  $21,499 \pm 0,2^\circ$ .

4. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể I theo điểm 3, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,182 \pm 0,2^\circ$ ,  $8,379 \pm 0,2^\circ$ ,  $8,679 \pm 0,2^\circ$ ,  $11,180 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,320 \pm 0,2^\circ$ ,  $16,659 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,321 \pm 0,2^\circ$ ,  $17,861 \pm 0,2^\circ$ ,  $20,632 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,180 \pm 0,2^\circ$ ,  $22,922 \pm 0,2^\circ$ ,  $23,339 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,019 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,297 \pm 0,2^\circ$ ,  $24,699 \pm 0,2^\circ$ ,  $25,441 \pm 0,2^\circ$ ,  $27,239 \pm 0,2^\circ$  và  $29,880 \pm 0,2^\circ$ .

5. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể I theo điểm 3, trong đó dạng I có nhiệt độ khởi đầu là  $121,85^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $126,96^\circ\text{C}$  ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC), nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ .

6. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể I, trong đó phương pháp bao gồm các bước: hòa tan gốc tự do của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat trong axeton; cho axit oxalic vào dung dịch trên và khuấy hỗn hợp thu được; và kết tinh hỗn hợp thu được bằng methyl-t-butyl ete.

7. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể II, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,439\pm0,2^\circ$ ,  $14,481\pm0,2^\circ$ ,  $18,501\pm0,2^\circ$ ,  $21,779\pm0,2^\circ$  và  $23,358\pm0,2^\circ$ .

8. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể II theo điểm 7, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,360\pm0,2^\circ$ ,  $11,340\pm0,2^\circ$ ,  $16,401\pm0,2^\circ$ ,  $16,739\pm0,2^\circ$ ,  $17,360\pm0,2^\circ$ ,  $17,938\pm0,2^\circ$ ,  $22,179\pm0,2^\circ$ ,  $24,299\pm0,2^\circ$ ,  $24,641\pm0,2^\circ$ ,  $25,500\pm0,2^\circ$ ,  $26,422\pm0,2^\circ$ ,  $27,260\pm0,2^\circ$ ,  $28,201\pm0,2^\circ$  và  $29,878\pm0,2^\circ$ .

9. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể II theo điểm 7, trong đó dạng II có nhiệt độ khởi đầu là  $127,39^\circ\text{C}$  ( $\pm0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $130,20^\circ\text{C}$  ( $\pm0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ .

10. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể II, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm diclometan; axeton; heptan; metyletylketon; axetonitril; và hỗn hợp của chúng.

11. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể III, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,720\pm0,2^\circ$ ,  $11,018\pm0,2^\circ$ ,  $14,239\pm0,2^\circ$ ,  $17,880\pm0,2^\circ$  và  $21,440\pm0,2^\circ$ .

12. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể III theo điểm 11, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,700\pm0,2^\circ$ ,  $13,098\pm0,2^\circ$ ,  $14,959\pm0,2^\circ$ ,  $15,382\pm0,2^\circ$ ,  $16,701\pm0,2^\circ$ ,  $17,309\pm0,2^\circ$ ,  $18,680\pm0,2^\circ$ ,  $19,561\pm0,2^\circ$ ,  $20,560\pm0,2^\circ$ ,  $22,042\pm0,2^\circ$ ,  $22,762\pm0,2^\circ$ ,  $23,940\pm0,2^\circ$ ,  $24,141\pm0,2^\circ$ ,  $26,855\pm0,2^\circ$ ,  $27,379\pm0,2^\circ$  và  $29,006\pm0,2^\circ$ .

13. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể III theo điểm 11, trong đó dạng III có nhiệt độ khởi đầu là  $123,68^\circ\text{C}$  ( $\pm0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là  $128,37^\circ\text{C}$  ( $\pm0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là  $20^\circ\text{C}/\text{phút}$ .

14. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể III, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; methyl-t-butyl ete; heptan; 1,4-dioxan; isopropyl axetat; diclometan; isopropanol; và hỗn hợp của chúng.

15. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể IV, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $16,642\pm0,2^\circ$ ,  $17,839\pm0,2^\circ$ ,  $20,981\pm0,2^\circ$ ,  $21,580\pm0,2^\circ$  và  $22,701\pm0,2^\circ$ .

16. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể IV theo điểm 15, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,355\pm0,2^\circ$ ,  $11,415\pm0,2^\circ$ ,  $13,419\pm0,2^\circ$ ,  $13,956\pm0,2^\circ$ ,  $15,619\pm0,2^\circ$ ,  $18,579\pm0,2^\circ$ ,  $23,219\pm0,2^\circ$ ,  $24,720\pm0,2^\circ$ ,  $26,478\pm0,2^\circ$ ,  $27,195\pm0,2^\circ$ ,  $28,143\pm0,2^\circ$  và  $29,172\pm0,2^\circ$ .

17. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat ở dạng tinh thể IV theo điểm 15, trong đó dạng IV có nhiệt độ khởi đầu

là 120,60°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) và nhiệt cực đại là 126,88°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ) trong quá trình phân tích DSC, nếu tốc độ gia nhiệt là 20°C/phút.

18. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể IV, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng I của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat bằng 1,4-dioxan.

19. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể V, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,925\pm 0,2^\circ$ ,  $14,200\pm 0,2^\circ$ ,  $20,559\pm 0,2^\circ$  và  $21,396\pm 0,2^\circ$ .

20. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể V theo điểm 19, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,049\pm 0,2^\circ$ ,  $8,592\pm 0,2^\circ$ ,  $16,081\pm 0,2^\circ$ ,  $17,226\pm 0,2^\circ$ ,  $17,840\pm 0,2^\circ$  và  $19,565\pm 0,2^\circ$ .

21. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể V, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat bằng butanol.

22. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể VI, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $10,127\pm 0,2^\circ$ ,  $10,893\pm 0,2^\circ$ ,  $11,751\pm 0,2^\circ$  và  $17,978\pm 0,2^\circ$ .

23. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbammat oxalat ở dạng tinh thể VI theo điểm 22, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $7,150\pm 0,2^\circ$ ,  $14,362\pm 0,2^\circ$ ,  $14,654\pm 0,2^\circ$ ,  $15,251\pm 0,2^\circ$  và  $16,360\pm 0,2^\circ$ .

24. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VI, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat bằng metanol.

25. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VII, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,169\pm 0,2^\circ$ ,  $8,847\pm 0,2^\circ$ ,  $11,071\pm 0,2^\circ$  và  $13,156\pm 0,2^\circ$ .

26. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VII theo điểm 25, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $13,345\pm 0,2^\circ$ ,  $14,220\pm 0,2^\circ$ ,  $15,828\pm 0,2^\circ$ ,  $16,486\pm 0,2^\circ$  và  $17,186\pm 0,2^\circ$ .

27. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VII, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; benzen; và hỗn hợp của chúng.

28. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VIII, trong đó đồ thị XRPD bao gồm ít nhất ba đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $8,903\pm 0,2^\circ$ ,  $13,090\pm 0,2^\circ$ ,  $14,347\pm 0,2^\circ$  và  $15,871\pm 0,2^\circ$ .

29. Muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VIII theo điểm 28, trong đó đồ thị XRPD còn bao gồm thêm ít nhất một đỉnh nhiễu xạ được chọn từ nhóm bao gồm các góc nhiễu xạ  $2\theta$  là  $6,720\pm 0,2^\circ$ ,  $10,646\pm 0,2^\circ$ ,  $11,683\pm 0,2^\circ$ ,  $13,490\pm 0,2^\circ$  và  $17,941\pm 0,2^\circ$ .

30. Phương pháp điều chế muối (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamat oxalat ở dạng tinh thể VIII, trong đó phương pháp bao gồm bước kết tinh dạng II của (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)methyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-

yl)carbamát oxalat bằng dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm etanol; benzen; và hỗn hợp của chúng.

31. Chất đối kháng thụ thể muscarin M3 dùng để phòng hoặc điều trị bệnh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, hen suyễn, hội chứng ruột kích thích, tiểu không tự chủ, viêm mũi, viêm đại tràng co thắt, viêm bàng quang mạn tính, bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ tuổi già, thiên đầu thống, tâm thần phân liệt, bệnh trào ngược dạ dày thực quản, rối loạn nhịp tim, hội chứng quá mẫn, chứng đái dầm, tiểu dắt do thần kinh, rối loạn bàng quang do thần kinh, bàng quang không ổn định, co thắt bàng quang và tiểu dắt, trong đó chất đối kháng thụ thể muscarin M3 bao gồm thành phần hữu hiệu là (R)-(1-methylpyrrolidin-3-yl)metyl(3'-clo-4'-flo-[1,1'-biphenyl]-2-yl)carbamát oxalat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, 7 đến 9, 11 đến 13, 15 đến 17, 19, 20, 22, 23, 25, 26, 28, và 29.

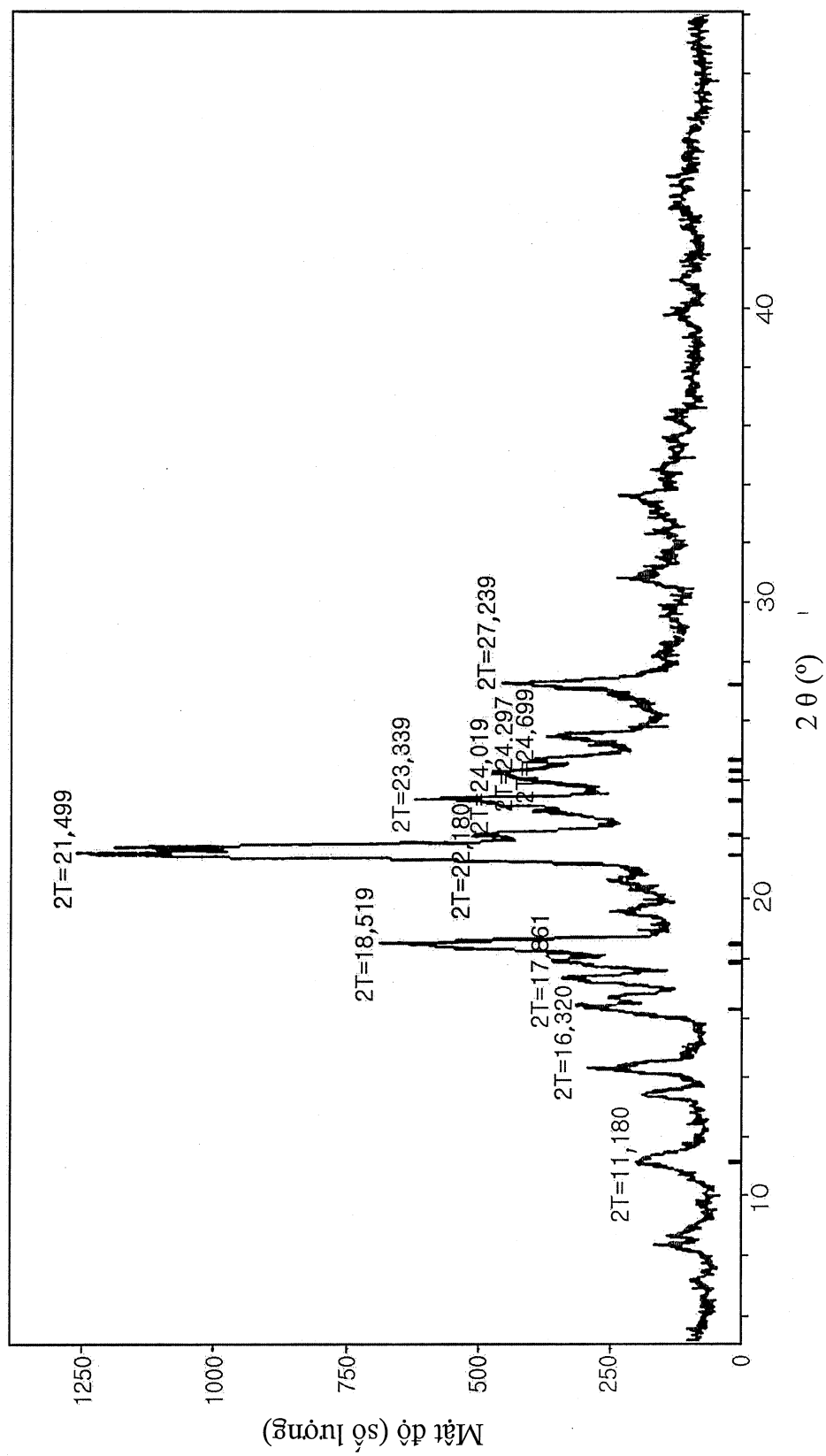


Fig.1

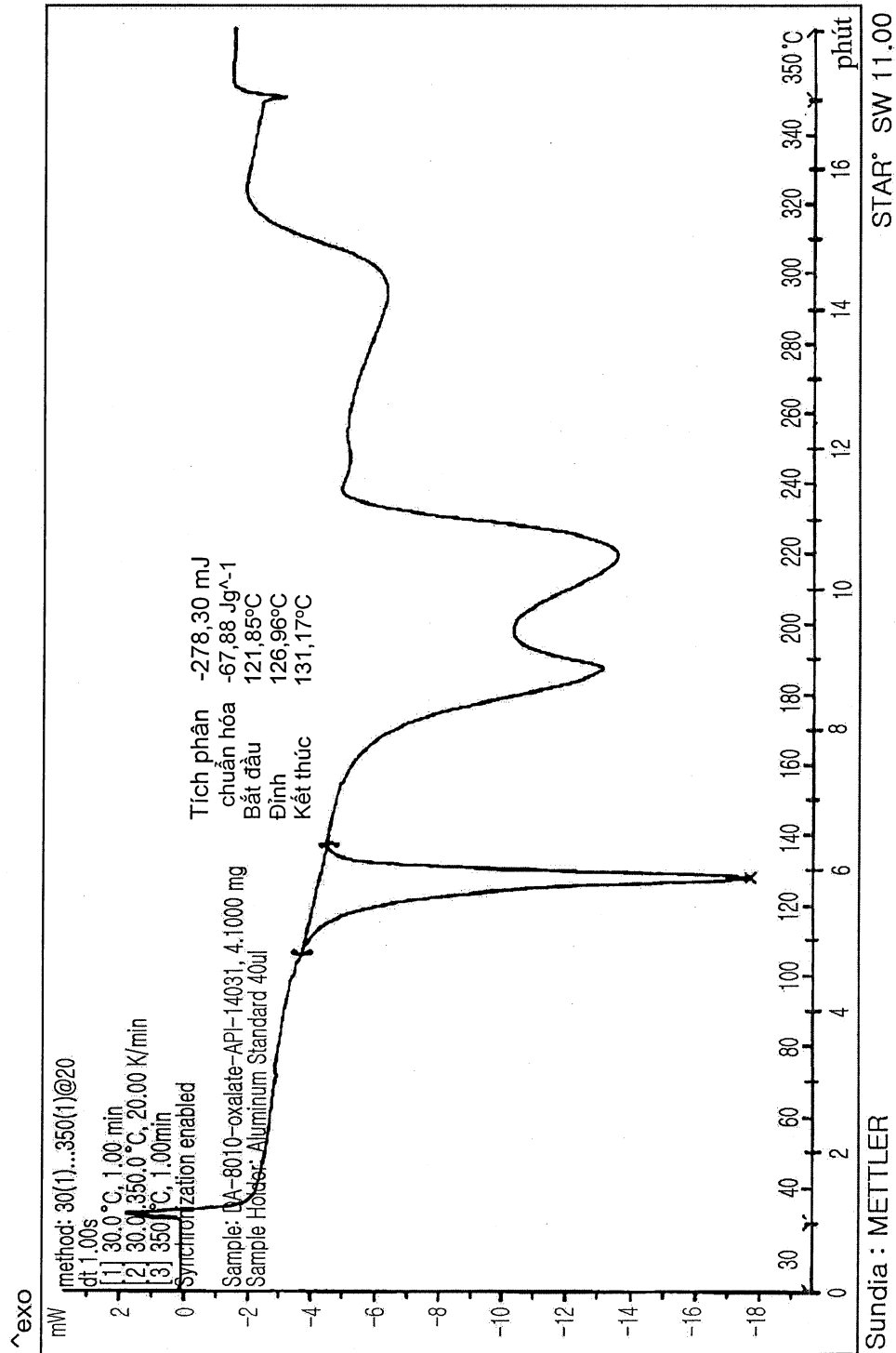


Fig.2

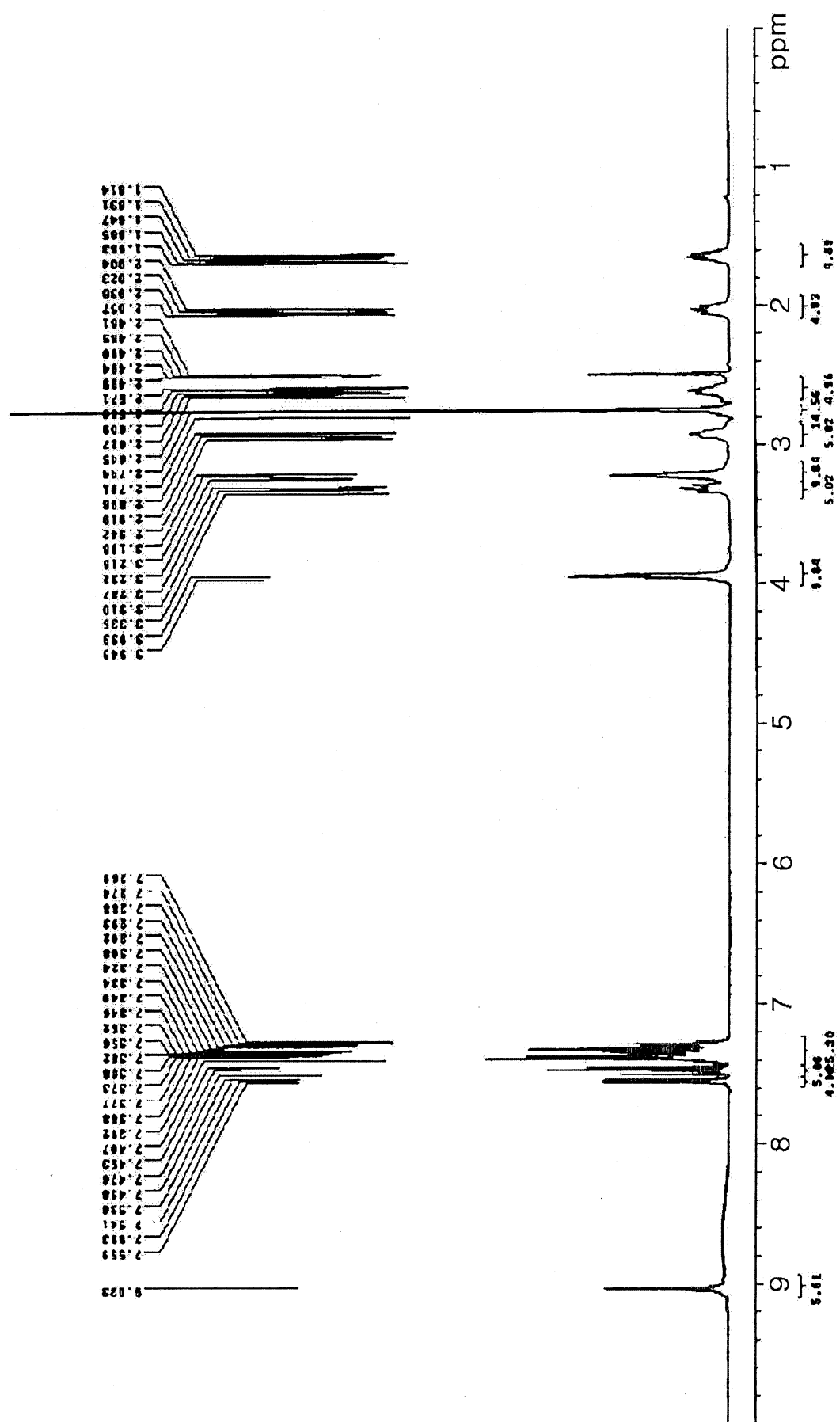


Fig.3

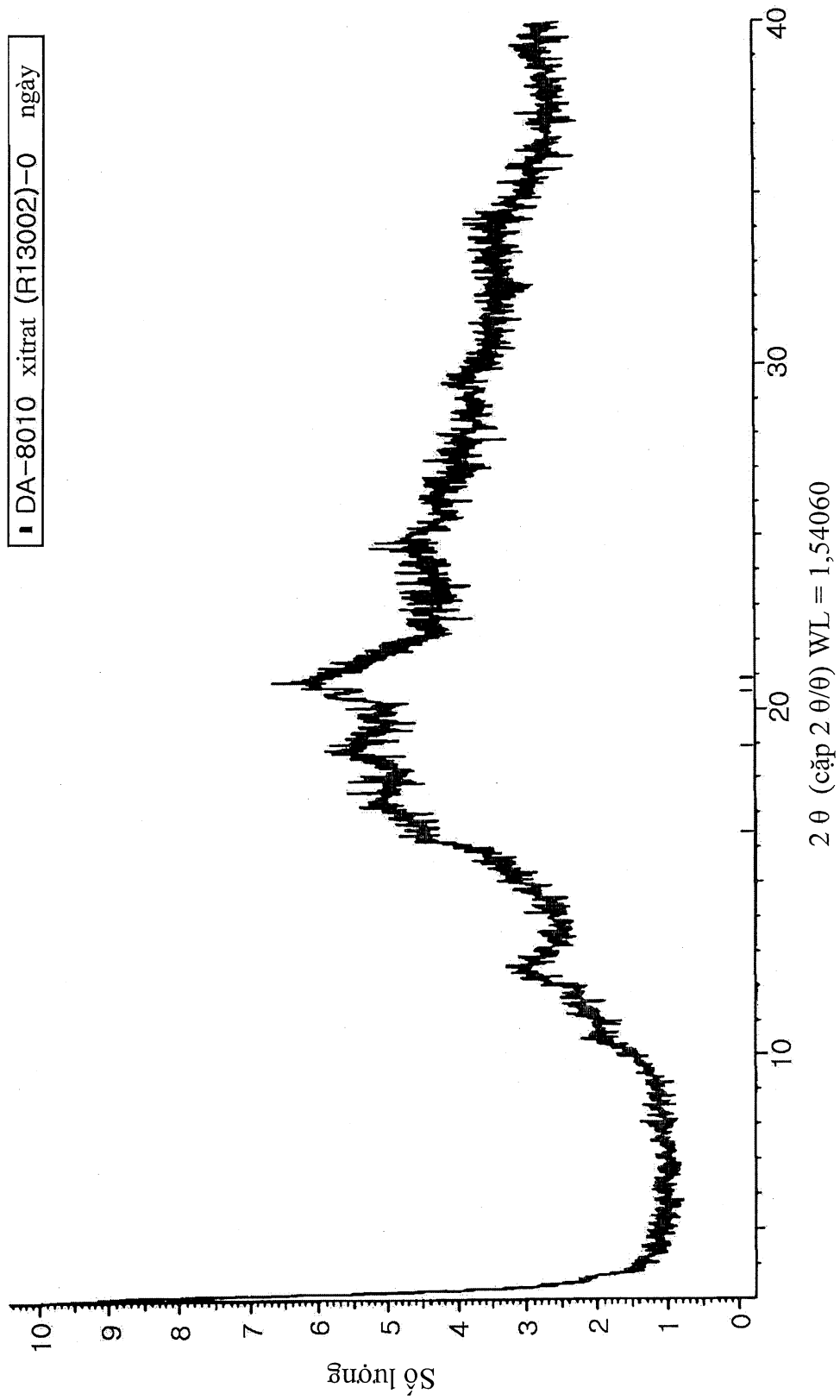


Fig.4

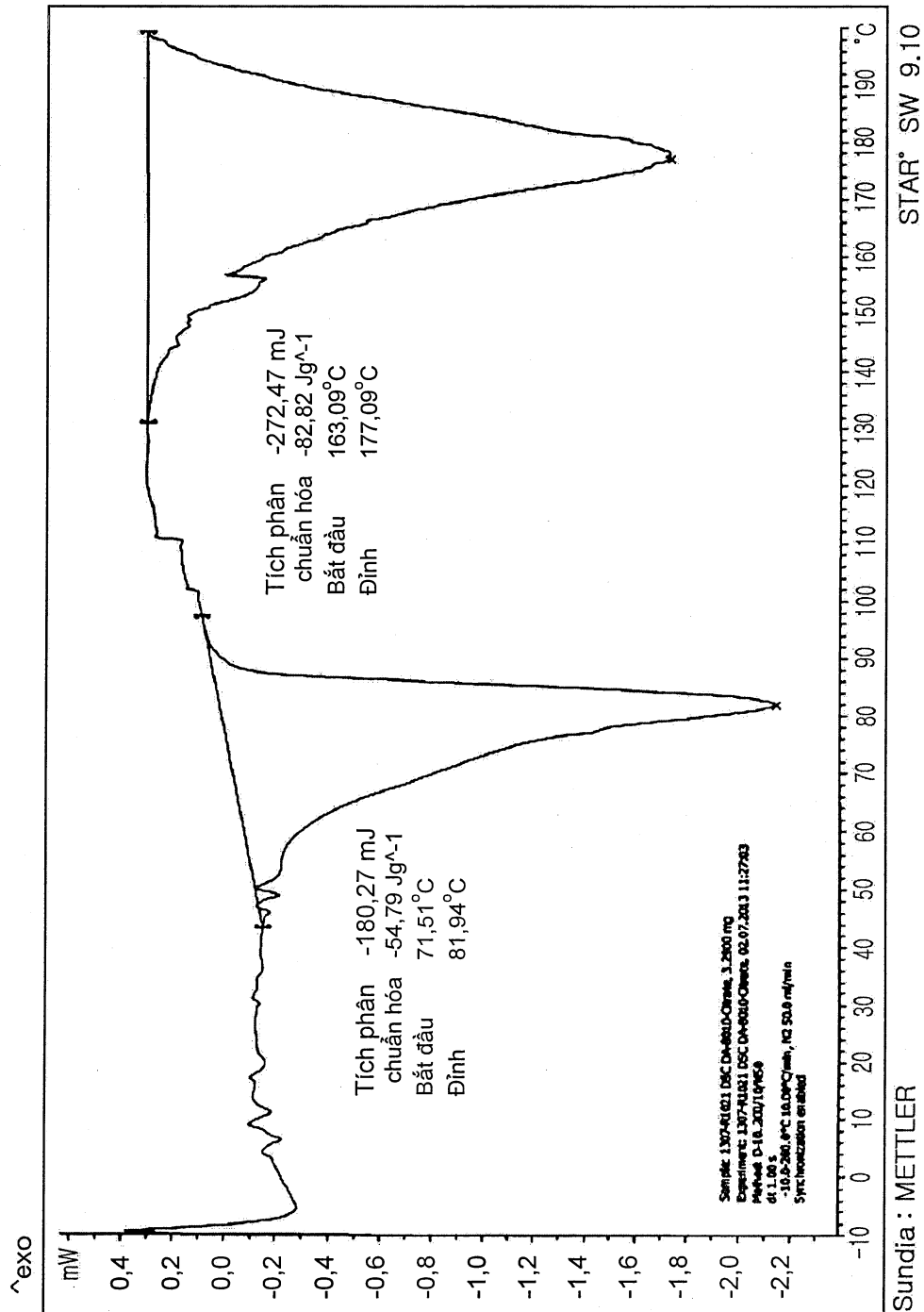


Fig.5



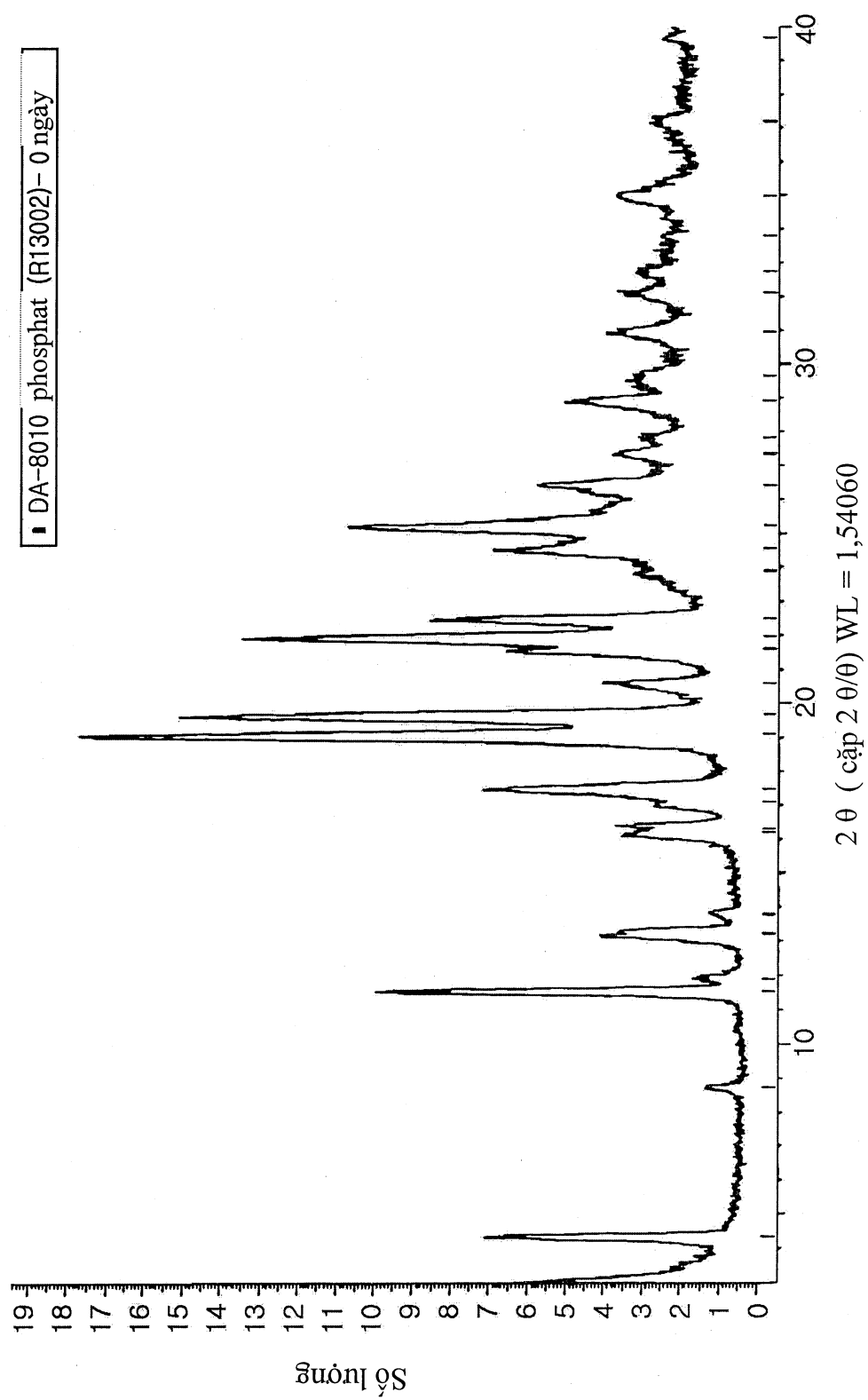


Fig.7

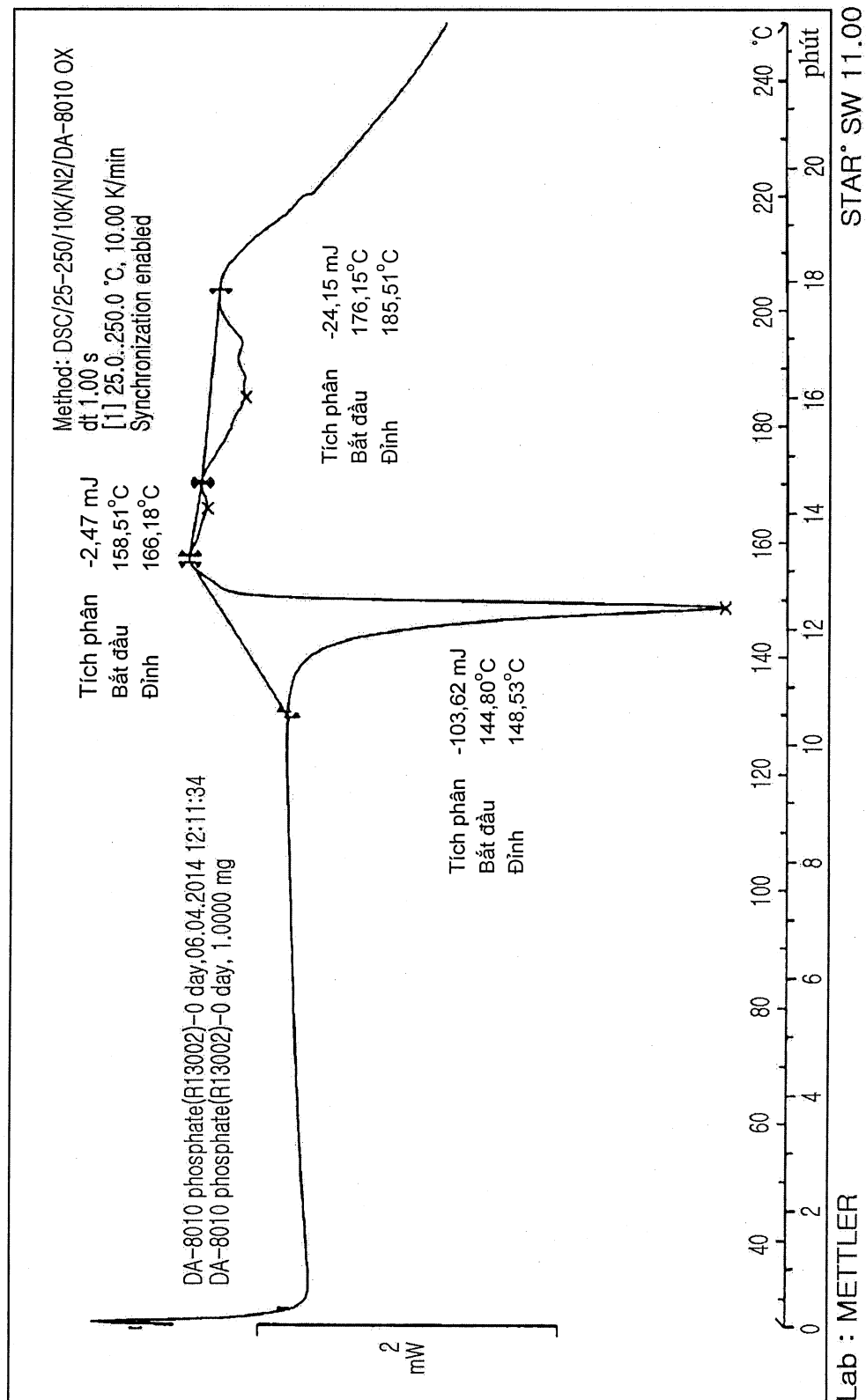
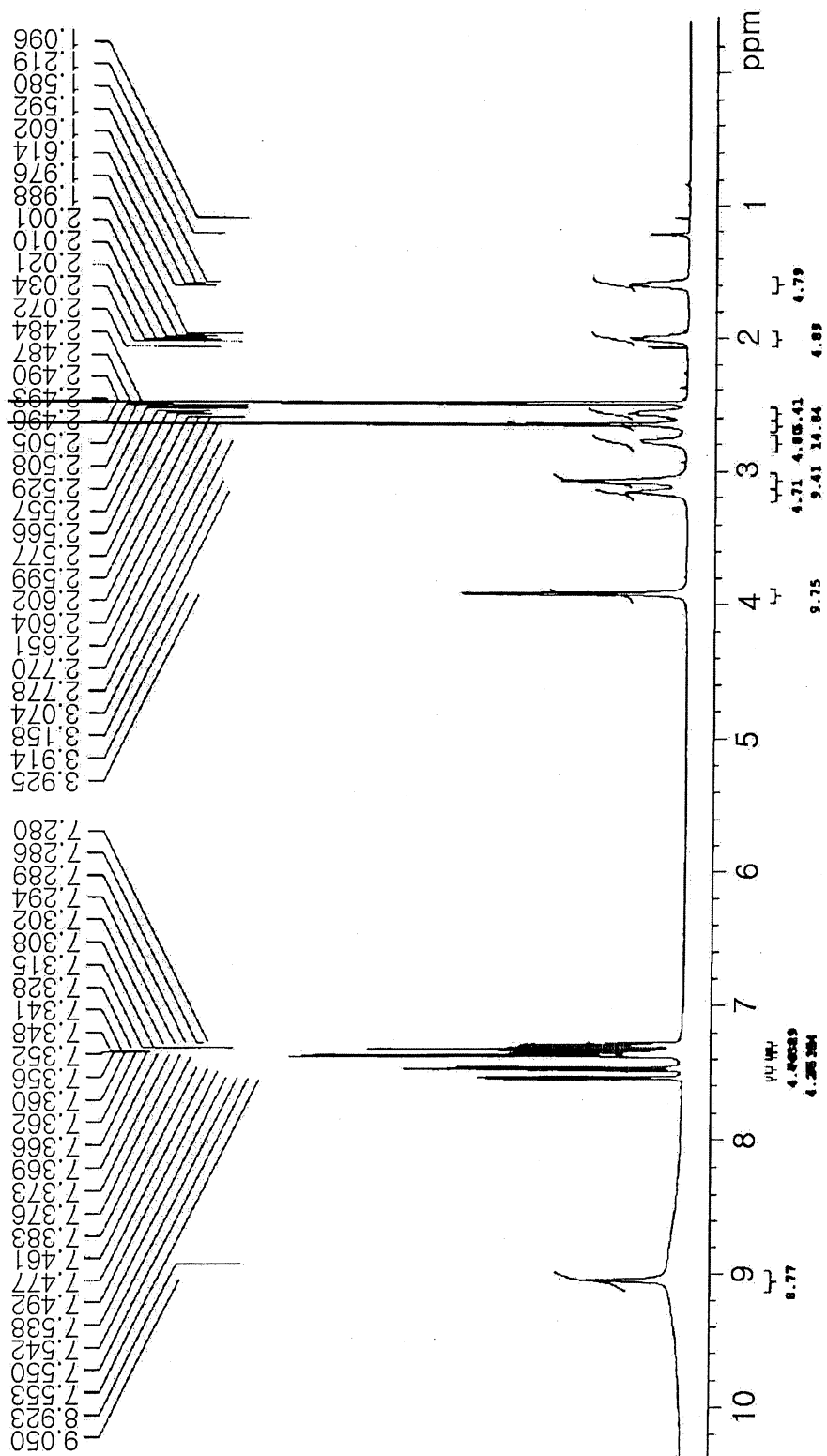


Fig.8



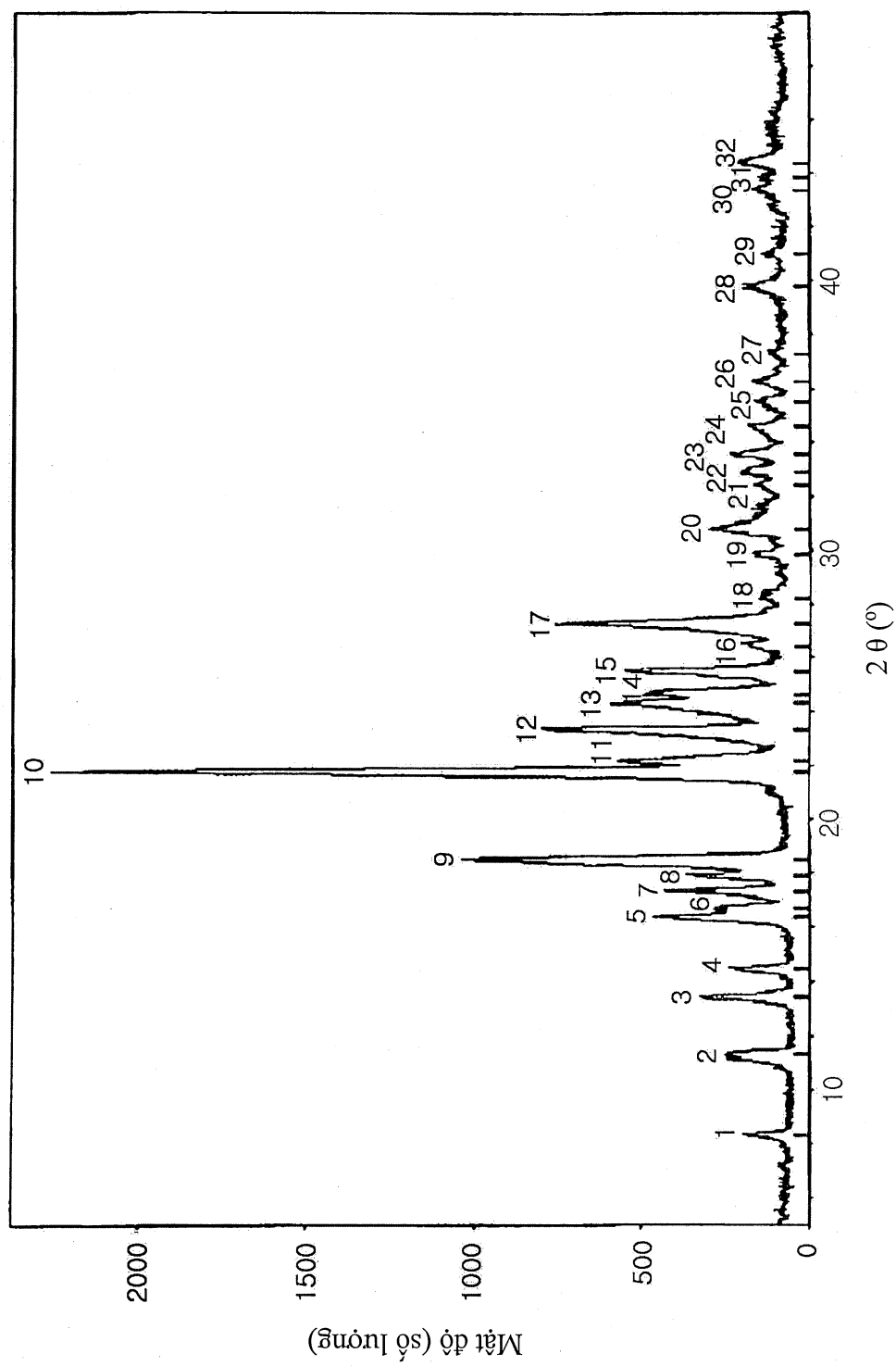


Fig.10

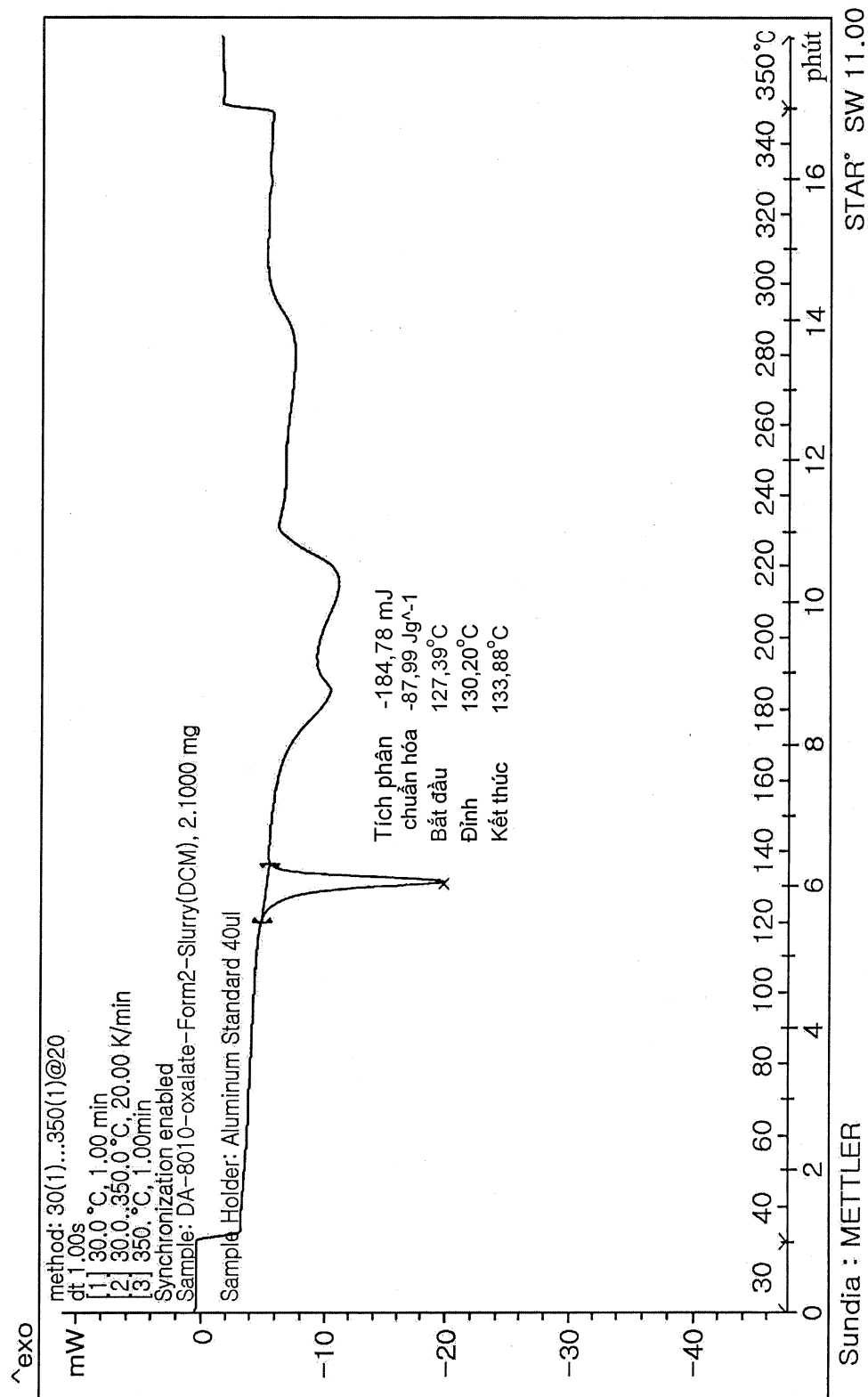


Fig.11

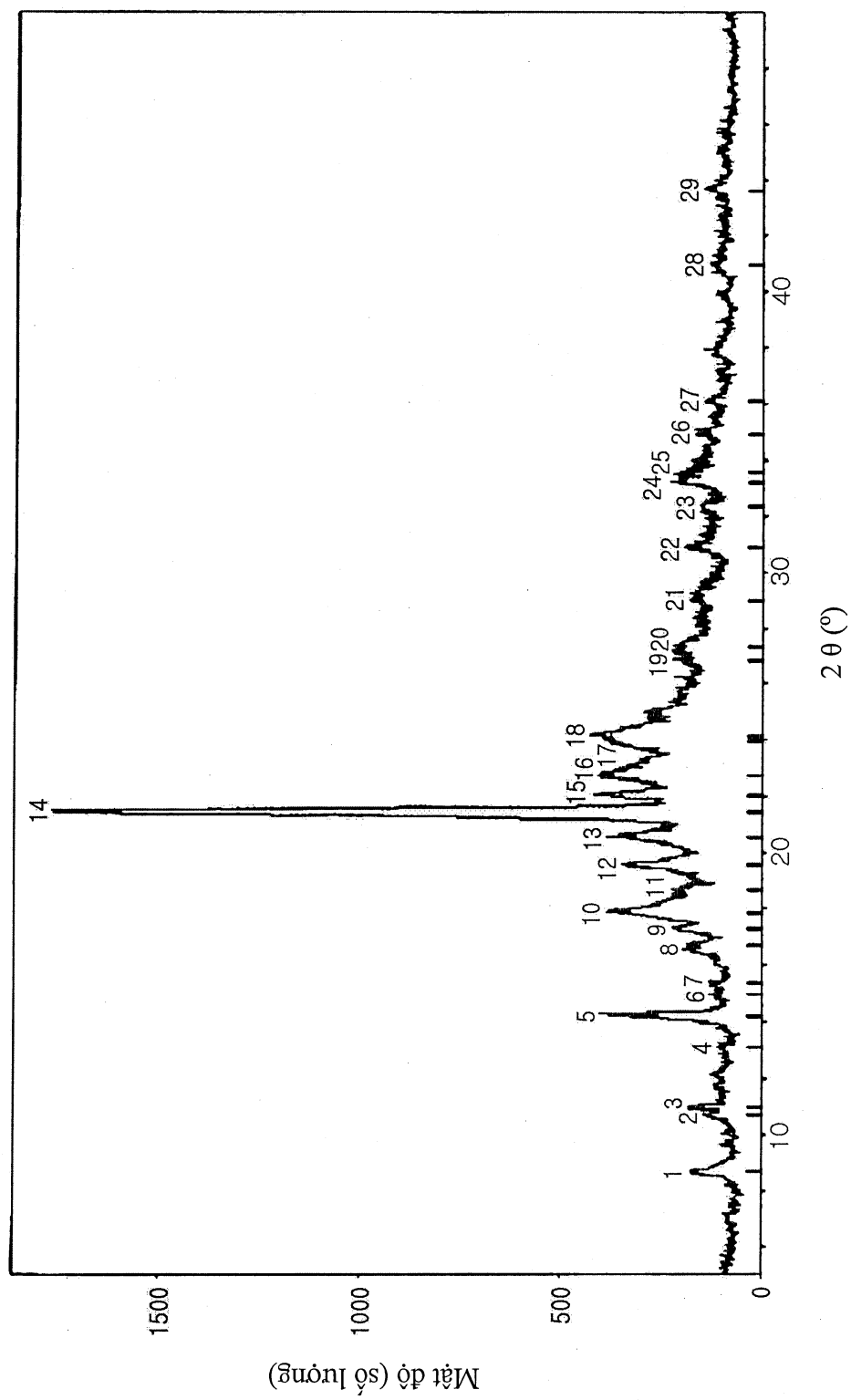


Fig.12

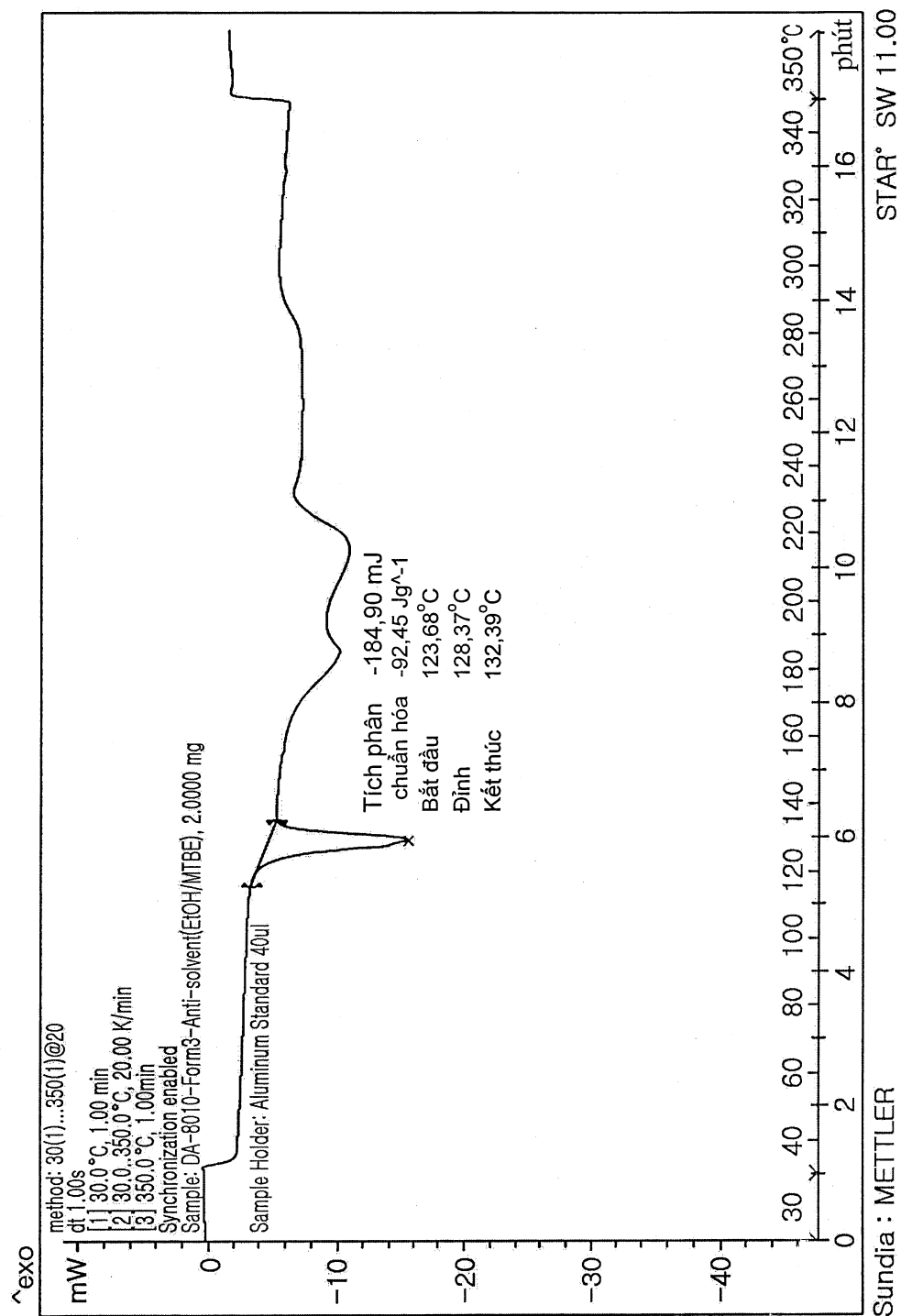


Fig.13

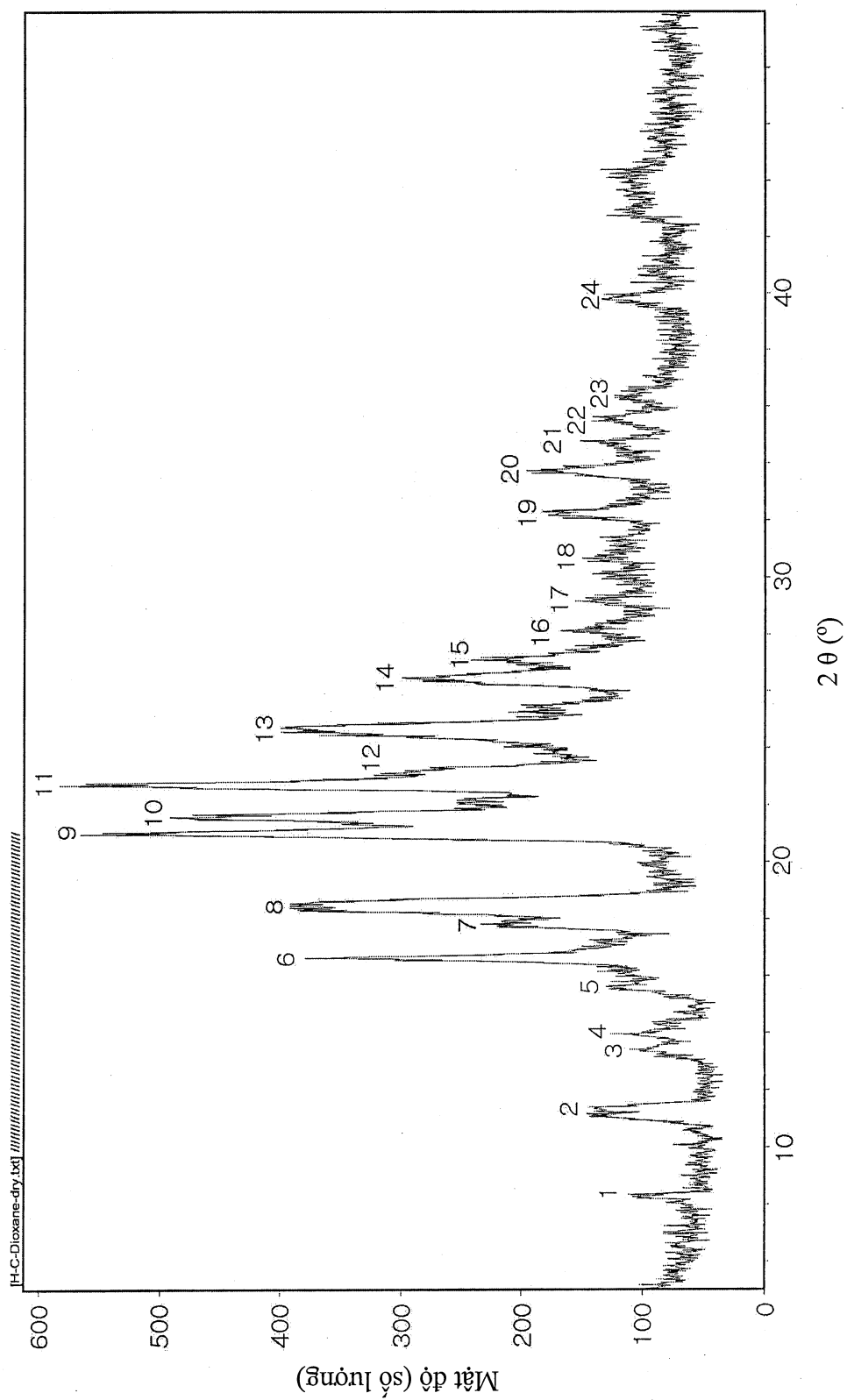


Fig.14

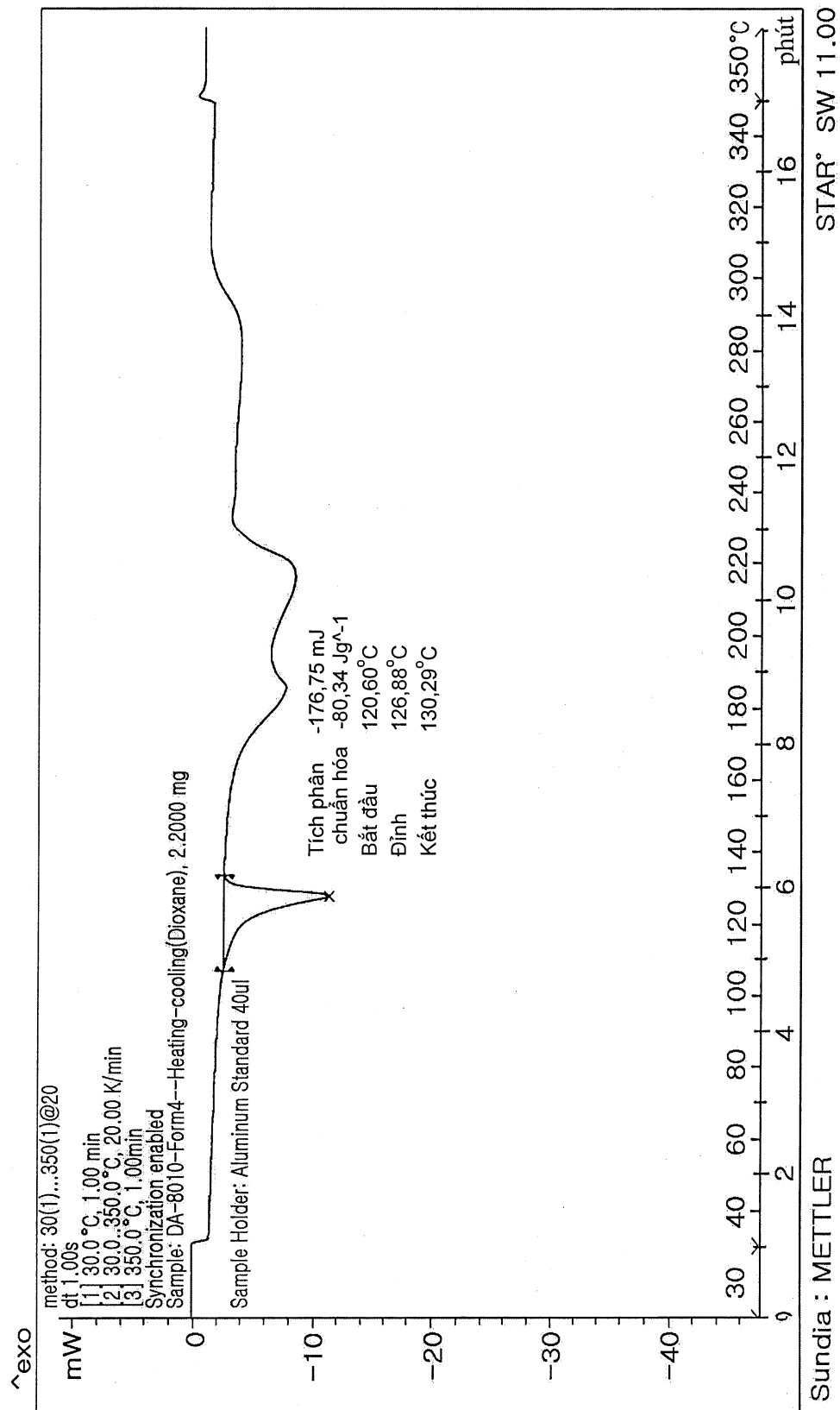


Fig.15

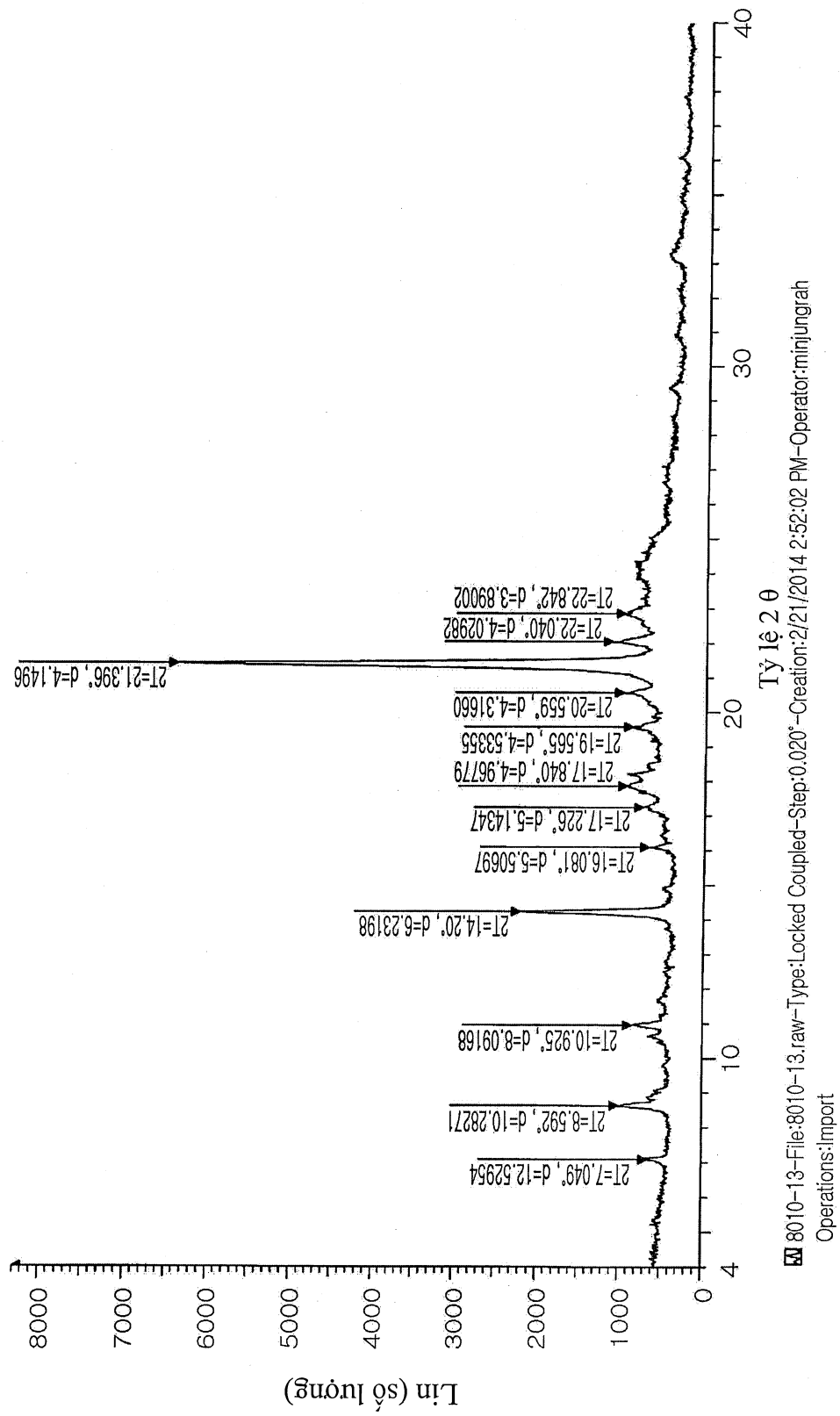


Fig.16

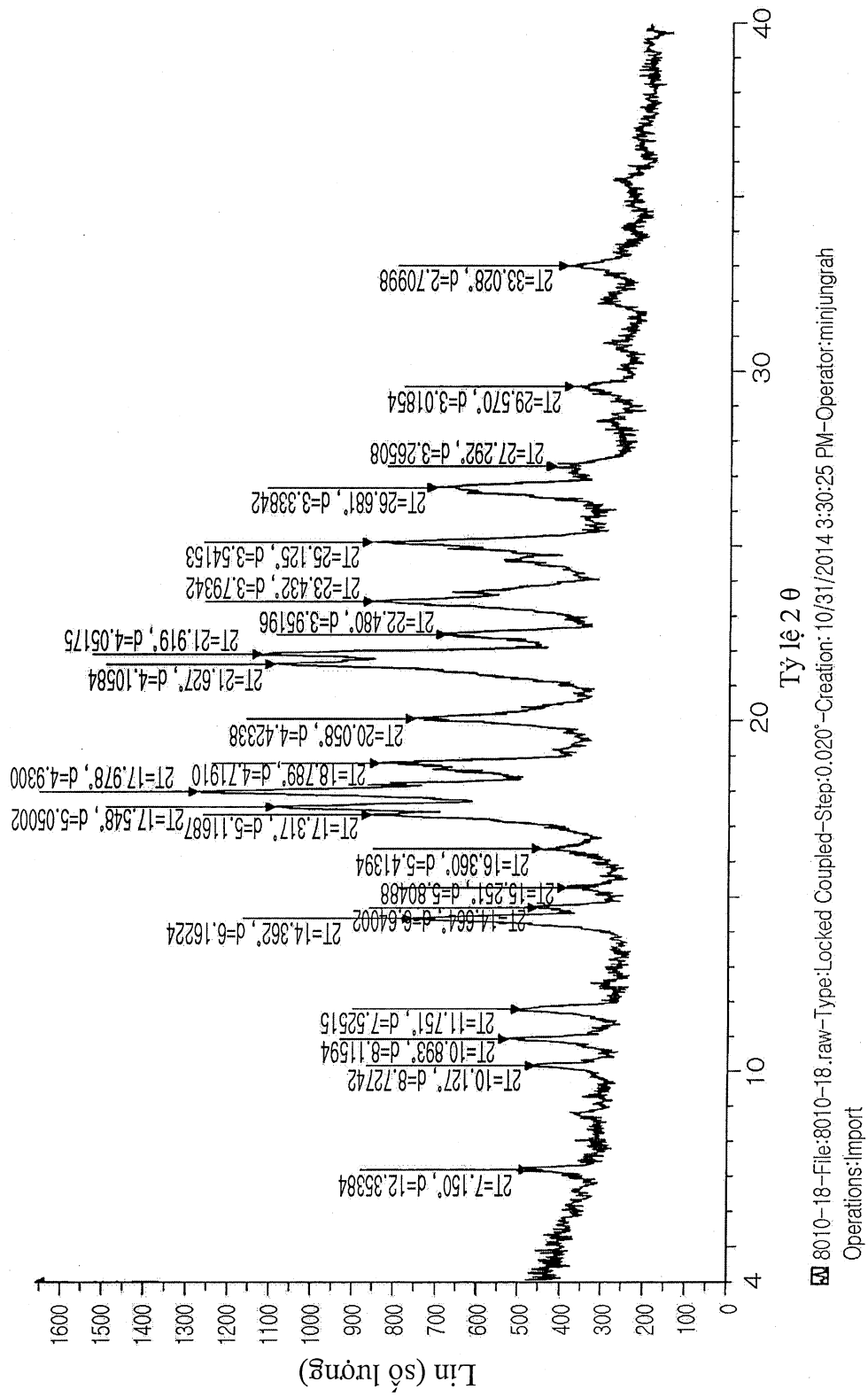


Fig.17

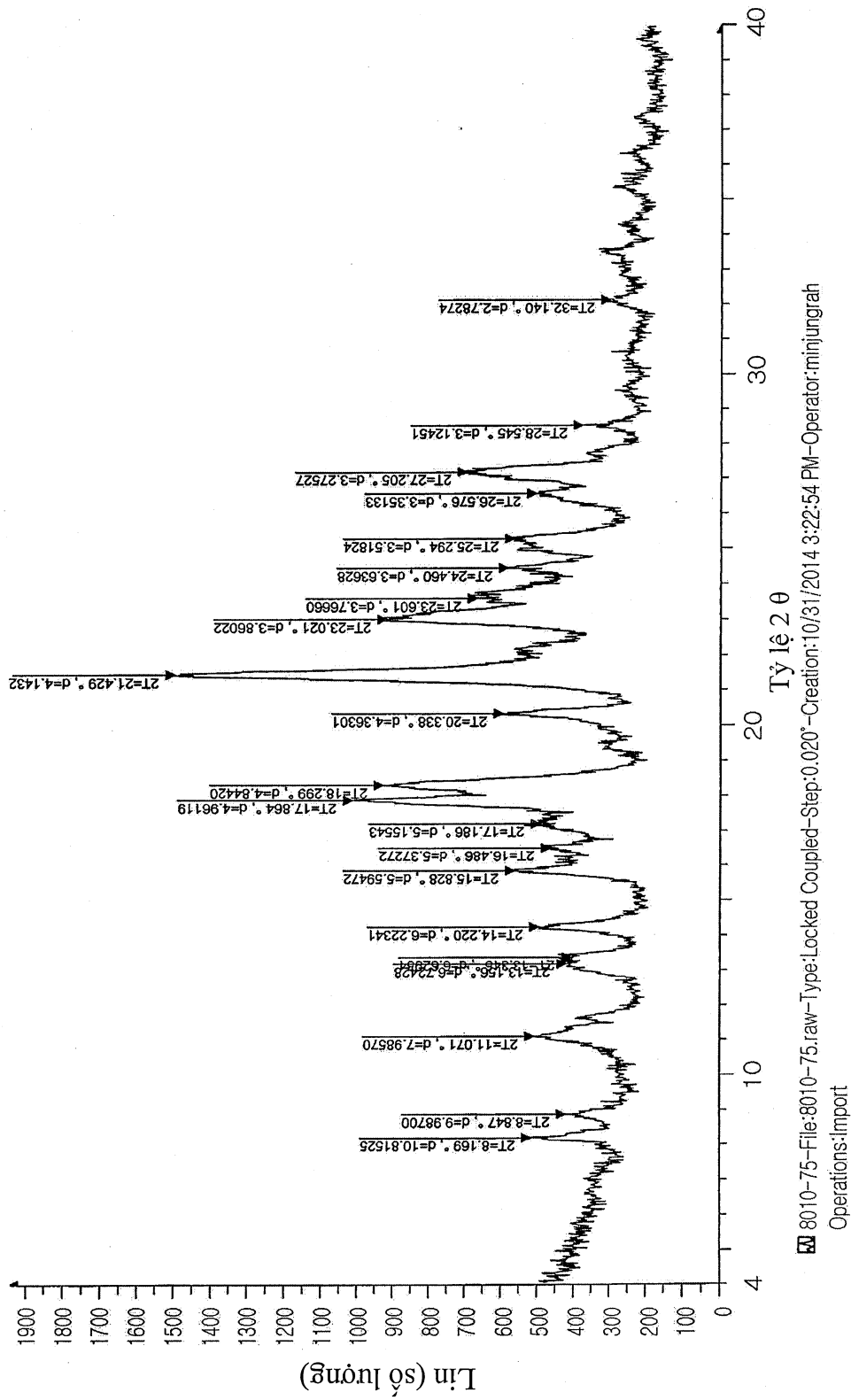


Fig.18

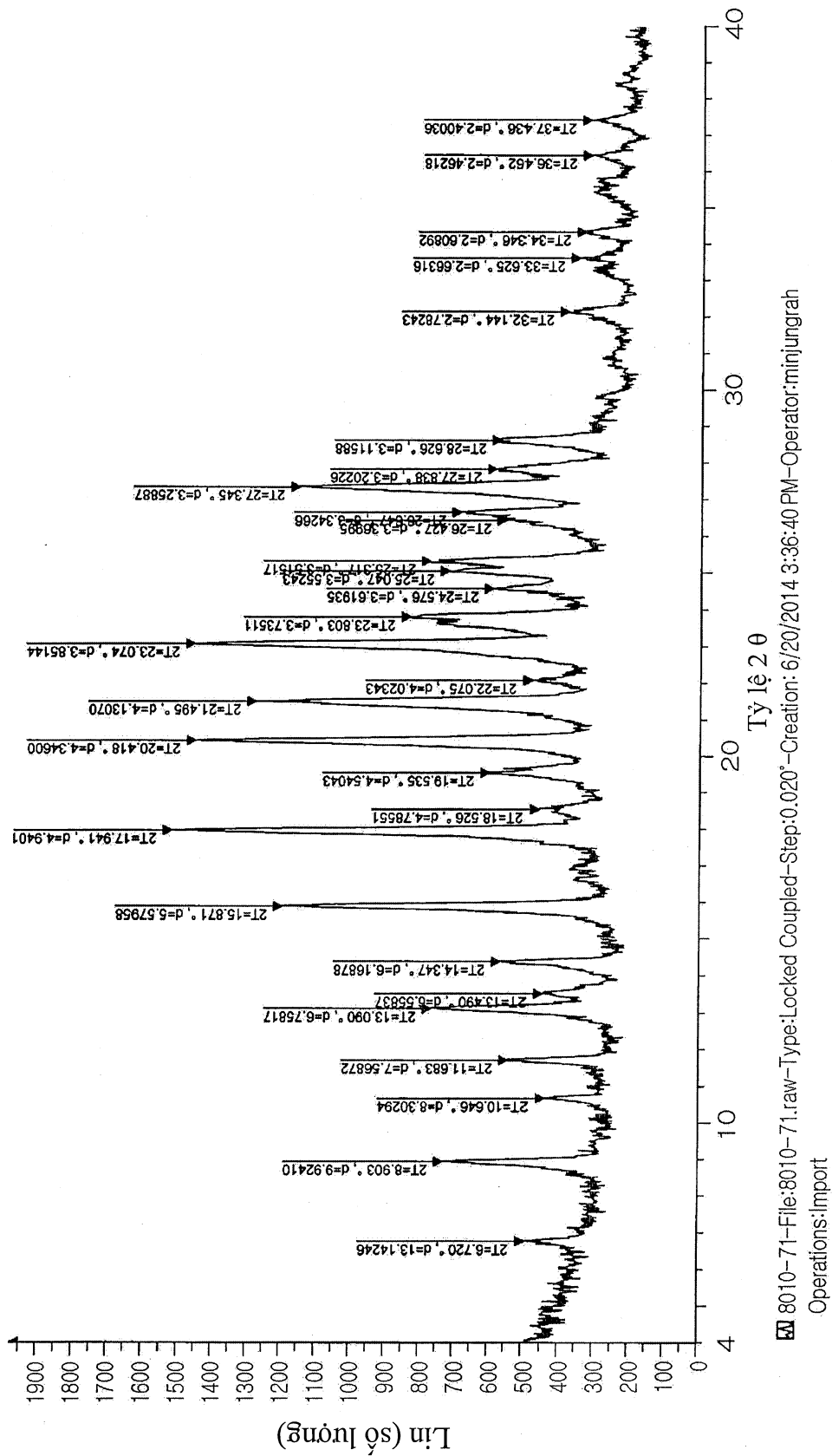


Fig.19

8010-71-File:8010-71.raw-Type:Locked Coupled-Step:0.020°-Creation: 6/20/2014 3:36:40 PM-Operator:minjungrah  
Operations:Import