



(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)



1-0033278

(51)⁷ C07D 207/48; A61K 31/40

(13) B

(21) 1-2018-03622

(22) 17/03/2017

(86) PCT/KR2017/002914 17/03/2017

(87) WO 2017/164576 28/09/2017

(30) 10-2016-0036080 25/03/2016 KR

(45) 25/09/2022 414

(43) 25/01/2019 370A

(73) DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)

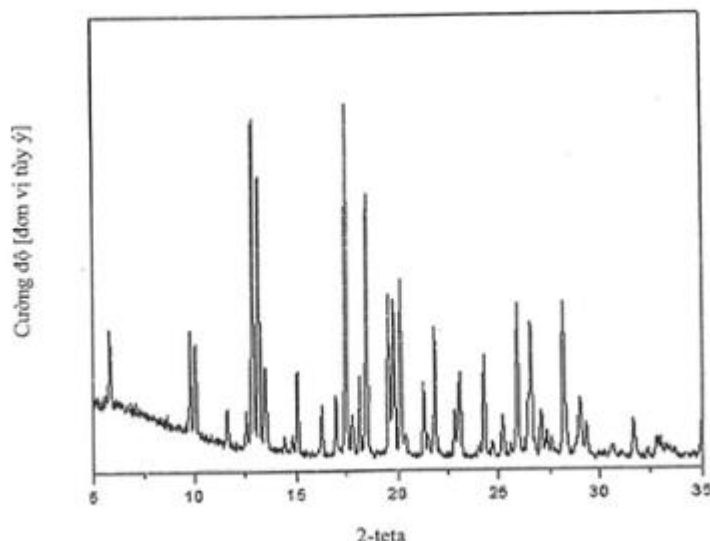
35-14, Jeyakongdan 4-gil, Hyangnam-eup, Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18623,
Republic of Korea

(72) KIM, Aeri (KR); CHO, Kwan Hyung (KR).

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

(54) MUỐI 1-(5-(2,4-DIFLOPHENYL)-1-((3-FLOPHENYL)SULFONYL)-4-METOXY-1H-PYROL-3-YL)-N-METYLMETANAMIN Ở DẠNG TINH THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến hydroclorua ở dạng tinh thể I, hydroclorua ở dạng tinh thể II, suxinat ở dạng tinh thể, tartrat ở dạng tinh thể, fumarat ở dạng tinh thể I và fumarat ở dạng tinh thể II của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin. Các hợp chất ở dạng tinh thể nêu trên có độ tan trong nước cao và độ ổn định tốt dưới điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao, và do đó có thể được sử dụng trong ngành dược.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối được dụng 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Việc chọn muối được dụng và các dạng đa hình tinh thể của các muối này là bước quyết định trong quá trình nghiên cứu và phát triển thuốc mới. Đó là bởi vì muối hoặc dạng đa hình tinh thể của một số thuốc nhất định thường có thể là các yếu tố quan trọng xác định tính dễ bào chế thuốc từ nguyên liệu thô, độ tan, độ ổn định khi phân phối và bảo quản, tính dễ phối chế và các đặc tính dược động học. Khi cùng thành phần tương ứng được kết tinh trong cấu trúc mạng tinh thể khác nhau mà tạo ra các đặc tính nhiệt động và độ ổn định cụ thể, thì khi đó dạng đa hình tinh thể sẽ được tạo ra. Khi hai hoặc nhiều chất đa hình tinh thể có thể được tạo ra, tốt hơn là thực hiện phương pháp chuyển đổi dạng đa hình tinh thể tốt về mặt dược thành dạng tinh khiết.

Khi chọn dạng đa hình tinh thể mong muốn, nên so sánh các đặc tính của nhiều dạng đa hình tinh thể với nhau, và dạng đa hình tinh thể ưu tiên được chọn dựa trên nhiều đặc tính vật lý. Trong một số trường hợp, một dạng đa hình tinh thể có thể sẽ là mong muốn khi một số khía cạnh nhất định như dễ sản xuất, độ ổn định, v.v. được đánh giá là quan trọng, và trong các trường hợp khác, các dạng đa hình tinh thể khác có thể là mong muốn khi xét đến độ tan và/hoặc chủ yếu là các đặc tính dược động học tốt hơn.

Cụ thể, có nhu cầu liên tục về các dạng bào chế được thể hiện độ sinh khả dụng tốt hơn hoặc độ ổn định tốt hơn, và do đó việc nghiên cứu để tìm ra các muối mới dùng được hoặc muối có độ tinh khiết hơn của các phân tử thuốc đã biết và các dạng tinh thể của chúng liên tục được thực hiện.

Do đó, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng muối 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-

flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin, là một dược chất mới có hoạt tính, và dạng tinh thể mới của muối này có thể điều chế được và chúng có thể được sử dụng về mặt dược dụng nhờ các đặc tính lý hóa và độ ổn định của chúng, nhờ đó đã tạo ra sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Mục đích của sáng chế là đề xuất muối dược dụng 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin ở dạng tinh thể mà có độ tan trong nước cao và độ ổn định tốt.

Cách thức giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích nêu trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất:

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I,

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II,

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể,

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể,

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I, và

hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể II.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I

được điều chế trong ví dụ 1-1.

Fig.2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 3-1.

Fig.4 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 4-1.

Fig.5 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 5-1.

Fig.6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 6-1.

Fig.7 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của bazơ tự do của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1.

Fig.8 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 1-1.

Fig.9 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxo-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.10 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-

((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 3-1.

Fig.11 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 4-1.

Fig.12 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 5-1.

Fig.13 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 6-1.

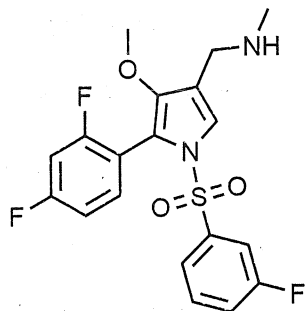
Fig.14 thể hiện kết quả phân tích nhiệt quét vi sai và kết quả phân tích nhiệt trọng của bazơ tự do của của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

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

1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin, là một dược chất mới có hoạt tính, là hợp chất được thể hiện bằng công thức hóa học (1) dưới đây, tương ứng với dẫn xuất 4-metoxypyrol:

Công thức hóa học 1



1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin nêu trên và muối dược dụng của nó có thể không chỉ có hoạt tính ức chế bơm

proton, hoạt tính ức chế tổn thương dạ dày và tác dụng tăng cường yếu tố bảo vệ, mà còn có hoạt tính diệt trừ tốt chống lại *Helicobacter pylori* (*H. pylori*). Do đó, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin và muối được dụng của nó có thể được sử dụng hiệu quả để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*.

Muối được dụng 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể có thể được điều chế bằng các phương pháp kết tinh khác nhau như phương pháp kết tinh bay hơi, phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan, phương pháp kết tinh phản ứng, phương pháp chuyển hóa đa hình được trung gian bởi dung môi, và phương pháp chuyển hóa đa hình trạng thái rắn, được chọn theo các đặc điểm nhiệt động học và động lực học của muối này.

Ngoài ra, muối được dụng 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể do đó được điều chế có thể được xác định qua phân tích nhiễu xạ bột tia X và phân tích nhiệt quét vi sai.

Đặc biệt, muối được dụng ở dạng tinh thể ở trên có thể được phân loại thông qua góc nhiễu xạ (2θ) thể hiện đỉnh đặc trưng trong mẫu nhiễu xạ bột tia X, và cường độ của đỉnh theo các góc nhiễu xạ tương ứng (2θ). Ở đây, góc nhiễu xạ (2θ) có thể thay đổi $\pm 0,2^\circ$ hoặc tốt hơn là $\pm 0,1^\circ$ do các yếu tố khác nhau như kỹ thuật tạo mẫu đo, quy trình cố định mẫu đo, và dụng cụ đo.

Ngoài ra, muối được dụng ở dạng tinh thể này có thể được phân biệt nhờ nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt và nhiệt độ thu nhiệt thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa trong phân tích nhiệt quét vi sai. Ở đây, nhiệt độ có thể thay đổi $\pm 3^\circ\text{C}$, tốt hơn là $\pm 2^\circ\text{C}$, hoặc tốt hơn nữa là $\pm 1^\circ\text{C}$ tùy thuộc các yếu tố khác nhau như kỹ thuật tạo mẫu đo, dụng cụ đo, và tốc độ thay đổi nhiệt độ.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-

metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$ và $18,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $25,9^\circ$ và $28,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt hơn, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $25,9^\circ$, $26,5^\circ$ và $28,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Hơn nữa, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $215,02 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $217,11 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh bay hơi bao gồm các bước:

1) hòa tan 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua trong một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu béo C_{1-8} , pentan, hexan, heptan, xyclohexan, benzen, toluen, metyl axetat, etyl axetat, metylen clorua, clorofom, ete, ete dầu mỏ, etylen glycol, propylen glycol, butylen glycol, axetonitril và axeton để điều chế dung dịch; và

2) làm bay hơi dung môi khỏi dung dịch để kết tinh hydroclorua.

Bước 1) là bước hòa tan hydroclorua bằng cách sử dụng dung môi tốt có thể hòa tan hoàn toàn hydroclorua, và có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Theo cách khác, trong bước 1), bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-

N-metylmetyanamin và axit clohydric có thể được sử dụng thay cho hydroclorua.

Trong trường hợp này, rượu béo C_{1-8} là metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, hoặc n-octanol có thể được sử dụng.

Ví dụ, dung môi có thể là metanol, etanol, etyl axetat, metylen clorua hoặc axeton, và dung môi này có thể được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 1 đến 20 lần, hoặc tốt hơn là ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 20 lần, so với khối lượng của hydroclorua.

Bước 2) là bước làm bay hơi dung môi khỏi dung dịch được điều chế ở bước 1) và làm cho dung dịch ở trạng thái quá bão hòa để kết tinh hydroclorua, và có thể được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 28°C trong khoảng thời gian từ 1 ngày đến 4 ngày.

Theo cách khác, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan bao gồm các bước:

1) hòa tan 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua trong một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nhóm bao gồm rượu béo C_{1-8} , pentan, hexan, heptan, xyclohexan, benzen, toluen, metyl axetat, etyl axetat, metylen clorua, clorofom, ete, ete dầu mỏ, etylen glycol, propylen glycol, butylen glycol, axetonitril và axeton để điều chế dung dịch; và

2) bổ sung và khuấy một hoặc nhiều dung môi kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm rượu béo C_{1-8} , nước và dung môi hữu cơ vào dung dịch để kết tinh hydroclorua.

Bước 1) có thể được thực hiện theo cùng cách như bước 1 của phương pháp kết tinh bay hơi được mô tả ở trên.

Bước 2) là bước bổ sung dung môi chống hòa tan vào dung dịch được điều chế trong bước 1) để làm thay đổi độ tan, nhờ đó làm kết tinh hydroclorua, trong đó việc khuấy có thể được thực hiện ở tốc độ nằm trong khoảng từ 50 vòng/phút đến 300 vòng/phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 23°C đến 28°C trong khoảng thời gian từ 1 giờ đến 1 ngày.

Trong trường hợp này, rượu béo C_{1-8} là metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol

hoặc n-octanol có thể được sử dụng. Dung môi hữu cơ là n-hexan, etyl axetat, butyl axetat, axetonitril, clorofom, dietyl ete, hoặc axeton có thể được sử dụng.

Ngoài ra, dung môi kết tinh có thể được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 1 đến 20 lần, hoặc tốt hơn là ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 20 lần, so với khối lượng của hydroclorua, và tỷ lệ thể tích giữa dung môi kết tinh ở bước 2 và dung môi ở bước 1 có thể là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:2. Trong khoảng ở trên, tinh thể có thể được tạo ra với hiệu suất cao và độ tinh khiết cao mà không gây tổn thất kinh tế do tăng thời gian tạo ra tinh thể và sử dụng quá mức dung môi.

Tinh thể được tạo ra bằng phương pháp kết tinh bay hơi hoặc phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan có thể thu hồi được từ dung dịch bằng quy trình lọc chân không. Nếu cần, tinh thể thu hồi được này có thể được rửa và được làm khô dưới chân không để thu được dạng tinh thể của hydroclorua có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng như tỷ lệ dung môi, khoảng nhiệt độ, thời gian xử lý, và các điều kiện tương tự được mô tả trong phương pháp điều chế ở trên có thể được điều chỉnh tùy thuộc dung môi được chọn.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $9,2^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$ và $20,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $9,2^\circ$, $9,8^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$, $13,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,8^\circ$, $15,0^\circ$, $18,4^\circ$, $19,6^\circ$ và $20,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Hơn nữa, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $213,14 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $215,7 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân

tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh bay hơi bằng cách dung môi ở bước 1) được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 50 lần, hoặc tốt hơn là ở thể tích (ml/g) bằng từ 30 đến 50 lần, so với khối lượng của hydroclorua.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $22,1^\circ$ và $24,1^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,0^\circ$, $22,1^\circ$ và $24,1^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Hơn nữa, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $132,3 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $133,9 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh bay hơi hoặc phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan tương tự dạng tinh thể I của hydroclorua, ngoại trừ suxinat được sử dụng thay cho hydroclorua.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $11,7^\circ$, $21,5^\circ$ và $23,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $11,7^\circ$, $13,0^\circ$, $13,5^\circ$, $14,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,5^\circ$ và $23,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Hơn nữa, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $146,34 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $148,27 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh bay hơi hoặc phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan tương tự dạng tinh thể I của hydroclorua, ngoại trừ tartrat được sử dụng thay cho hydroclorua.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $7,9^\circ$, $11,9^\circ$ và $24,0^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $7,9^\circ$, $11,9^\circ$, $20,0^\circ$ và $24,0^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Hơn nữa, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $164,97 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $167,46 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh bay hơi tương tự hydroclorua ở dạng tinh thể I, ngoại trừ fumarat được sử dụng thay

cho hydroclorua.

Theo cách khác, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh phản ứng bao gồm các bước:

1) lần lượt hòa tan bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và axit fumaric trong rượu béo C₁₋₈ để điều chế dung dịch của bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và dung dịch axit fumaric; và

2) trộn dung dịch của bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và dung dịch axit fumaric và sau đó khuấy dung dịch được trộn để kết tinh fumarat.

Bước 1) là bước điều chế dung dịch bằng cách sử dụng dung môi tốt có thể hòa tan hoàn toàn bazơ tự do và axit fumaric, và có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

Trong trường hợp này, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, hoặc n-octanol có thể được sử dụng làm rượu béo C₁₋₈. Tốt hơn là, etanol có thể được sử dụng làm rượu béo C₁₋₈.

Rượu béo C₁₋₈ này có thể được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 20 lần, so với khối lượng của bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin, và có thể được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 30 lần, so với khối lượng của axit fumaric.

Bước 2) là bước trộn dung dịch được điều chế trong bước 1) và khuấy hỗn hợp này để tạo ra tinh thể bằng phản ứng hóa học, trong đó việc khuấy được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 28°C ở tốc độ nằm trong khoảng từ 50 đến 300 vòng/phút trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ. Trong khoảng này, tinh thể có thể được tạo ra hiệu quả trong khi fumarat được tạo ra.

Tinh thể được tạo ra bằng phương pháp kết tinh phản ứng có thể thu hồi được từ dung dịch bằng quy trình lọc chân không. Nếu cần, tinh thể thu hồi được này có thể được rửa và được

làm khô dưới chân không để thu được dạng tinh thể có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng như tỷ lệ dung môi, khoảng nhiệt độ và thời gian xử lý được mô tả trong các phương pháp điều chế ở trên có thể được điều chỉnh tùy thuộc dung môi được chọn.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể II

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể II có thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $8,4^\circ$, $10,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $19,02^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Đặc biệt, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể II có thể có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $179,47 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $189,05 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng phương pháp chuyển hóa đa hình thông qua sự chuyển hóa pha từ dạng tinh thể I của fumarat thành dạng tinh thể II của fumarat.

Ví dụ, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng phương pháp chuyển hóa đa hình được trung gian bởi dung môi bao gồm các bước:

- 1) hòa tan hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể I trong rượu béo C_{1-8} để điều chế dung dịch; và
- 2) khuấy dung dịch để làm cho hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetylanamin fumarat ở dạng tinh thể I thành dạng chuyển hóa đa hình.

Bước 1) là bước điều chế dung dịch bằng cách sử dụng dung môi tốt có thể hòa tan hoàn toàn hợp chất ở dạng tinh thể I, và có thể được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

Trong trường hợp này, metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, hoặc n-octanol có thể được sử dụng làm rượu béo C_{1-8} . Tốt hơn là, etanol có thể được sử dụng làm rượu béo C_{1-8} .

Dung môi có thể được sử dụng ở thể tích (ml/g) bằng từ 1 đến 20 lần, hoặc tốt hơn là ở thể tích (ml/g) bằng từ 5 đến 20 lần, so với khối lượng của hợp chất ở dạng tinh thể I.

Bước 2) là bước khuấy dung dịch đã điều chế trong bước 1) và làm thay đổi cấu trúc tinh thể của hợp chất ở dạng tinh thể I trong dung dịch để chuyển hóa nó thành hợp chất ở dạng tinh thể II, trong đó việc khuấy được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 28°C ở tốc độ nằm trong khoảng từ 50 vòng/phút đến 300 vòng/phút trong khoảng thời gian từ 12 giờ đến 16 giờ.

Theo cách khác, hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmethanamin fumarat ở dạng tinh thể II có thể được điều chế bằng phương pháp chuyển hóa đa hình trạng thái rắn bao gồm bước:

làm khô chân không hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmethanamin fumarat ở dạng tinh thể I ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 50°C và làm cho hợp chất thành dạng chuyển hóa đa hình.

Bước làm khô chân không ở trên có thể được thực hiện trong khoảng thời gian từ 12 giờ đến 24 giờ, và cấu trúc tinh thể của hợp chất ở dạng tinh thể I có thể được thay đổi bằng cách làm khô chân không để tạo ra hợp chất ở dạng tinh thể II.

Tinh thể được tạo ra bằng phương pháp chuyển hóa đa hình có thể thu hồi được từ dung dịch bằng quy trình lọc chân không. Nếu cần, tinh thể thu hồi được này có thể được rửa và được làm khô dưới chân không để thu được hợp chất ở dạng tinh thể có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, các điều kiện phản ứng như tỷ lệ dung môi, khoảng nhiệt độ và thời gian xử lý được mô tả trong các phương pháp điều chế ở trên có thể được điều chỉnh tùy thuộc dung môi được chọn.

Mặt khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa: một hoặc nhiều hợp chất ở dạng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm hydroclorua ở dạng tinh thể I, hydroclorua ở dạng tinh thể II, suxinat ở dạng tinh thể, tartrat ở dạng tinh thể, fumarat ở dạng tinh thể I và fumarat của 1-(5-(2,4-

diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin ở dạng tinh thể II.

Dược phẩm này có thể chứa các chất mang được dụng mà được sử dụng phổ biến. Chất mang này là chất thường được sử dụng ở thời điểm bào chế, và chất mang này bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, metyl xenluloza, metyl hydroxybenzoat, propyl hydroxybenzoat, talc, magie stearat, dầu khoáng và các chất mang tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó. Dược phẩm này có thể còn chứa chất bôi trơn, chất thẩm ướt, chất làm ngọt, hương liệu, chất nhũ hóa, chất huyền phù, chất bảo quản, v.v. ngoài các thành phần ở trên.

Dược phẩm có thể được dùng qua miệng, hoặc được dùng ngoài đường tiêu hóa, bao gồm đường dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, dưới da và qua da.

Trong trường hợp này, dược phẩm có thể được dùng ở lượng cho hiệu quả điều trị, ví dụ, ở lượng hữu hiệu nằm trong khoảng từ khoảng 0,001 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg mỗi ngày. Liều lượng này có thể thay đổi tùy thuộc phương pháp bào chế, phương pháp dùng, tuổi của bệnh nhân, khối lượng cơ thể, sự lây nhiễm qua đường tình dục, chế độ ăn uống, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết hoặc tính miễn cảm.

Dược phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp mà có thể được thực hiện dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng chất mang và/hoặc tá dược được dụng ở dạng liều đơn vị hoặc trong vật chứa đa liều. Trong trường hợp này, dạng bào chế có thể được sử dụng không giới hạn miễn là ở dạng bất kỳ thích hợp để điều chế được bao gồm các dạng liều dùng qua miệng như bột, hạt, viên nén, viên nang, huyền phù, nhũ tương, sirô hoặc sol khí, chế phẩm dùng bên ngoài như thuốc mỡ hoặc kem, viên đạn và dung dịch tiêm khử trùng. Ngoài ra, có thể còn bao gồm chất phân tán hoặc chất làm ổn định.

Hiệu quả đạt được bởi sáng chế

Muối 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-

methylmetanamin ở các dạng tinh thể theo sáng chế có độ tan trong nước cao và độ ổn định tuyệt vời dưới điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc với độ ẩm cao, và do đó có thể được sử dụng trong được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, các phương án được ưu tiên sẽ được đề xuất để hỗ trợ việc hiểu sáng chế. Tuy nhiên, các ví dụ này chỉ được cung cấp để minh họa sáng chế, và không nên được hiểu là sáng chế giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ điều chế 1: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin (bazo tự do)

Bước 1-1) Điều chế axit 2-(2,4-diflophenyl)-2-((3-metoxi-2-(metoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino)axetic

2,4-diflophenyl glyxin (150,0 g, 801,5 mmol), dimetyl 2-(metoxymetylen)malonat (126,9 g, 728,6 mmol) và natri axetat (65,8 g, 801,5 mmol) được bổ sung vào metanol (800,0 ml), và hỗn hợp này sau đó được hồi lưu ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ khoảng 70% metanol, và sau đó được lọc. Chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra 190,0 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 79,2%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,02-7,99 (m, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,00-6,95 (m, 2H), 5,16 (s, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,76 (s, 3H)

Bước 1-2) Điều chế metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat

Anhydrit axetic (1731,2 ml) và trietylamin (577,1 ml) được bổ sung vào axit 2-(2,4-diflophenyl)-2-((3-metoxi-2-(metoxycarbonyl)-3-oxoprop-1-en-1-yl)amino)axetic (190,0 g, 577,1 mmol) được điều chế ở bước 1-1. Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu ở nhiệt độ 140°C trong 30 phút và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Nước đá (577,1 ml) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp phản ứng, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất

giảm. Hợp chất tạo thành được lọc bằng cách sử dụng silicagel để loại bỏ chất rắn, và sau đó được cô dưới áp suất giảm.

Tetrahydrofuran (140,0 ml) và nước (120,0 ml) được bổ sung vào cặn tạo thành, và hỗn hợp này được làm lạnh ở nhiệt độ 0°C và natri hydroxit (46,17 g, 1154,2 mmol) sau đó được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric chứa nước 1N và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 22,0 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 15,1%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,80 (s, 1H), 8,17-8,12 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 3,88 (s, 3H)

Bước 1-3) Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat

Methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-hydroxy-1H-pyrol-3-carboxylat (22,0 g, 86,9 mmol) được điều chế trong bước 1-2 được hòa tan trong tetrahydrofuran (434,5 ml) và metanol (173,9 ml). (Trimetylsilyl)diazometan (dung dịch dietyl ete 2,0 M, 173,8 ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra 18,1 g hợp chất ở tiêu đề. (Hiệu suất: 75,3%)

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 8,78 (s, 1H), 8,12 (m, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H)

Bước 1-4) Điều chế methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat

Methyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-carboxylat (18,0 g, 67,4 mmol) được điều chế trong bước 1-3 được hòa tan trong dimetylformamit (335,0 ml). Natri hydrua (60%, phân tán trong parafin lỏng) (4,0 g, 101,0 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng vào dung

dịch thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. 3-flobenzensulfonyl clorua (13,37 ml, 101,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1: 4 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (26,1 g). (Hiệu suất: 91,1%).

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 7,98 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 1H), 7,30 (t, 1H), 7,23 (d, 1H), 7,15 (q, 1H), 7,67 (q, 1H), 6,91 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,61 (s, 3H)

Bước 1-5) Điều chế 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt

Metyl 5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carboxylat (26,0 g, 61,1 mmol) được điều chế trong bước 1-4 được hòa tan trong tetrahydrofuran (300,0 ml). Diisobutyl nhôm hydrua (dung dịch tetrahydrofuran 1,0 M) (183,4 ml, 183,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được ở nhiệt độ 0°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, được trung hòa bằng dung dịch axit clohydric 1N và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm.

Cặn tạo thành được hòa tan trong diclometan (300,0 ml), và sau đó xelit (26,0 g) và pyridini clocromat (39,5 g, 183,4 mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc để loại bỏ chất rắn, và dịch lọc thu được được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:2 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (17,2 g). (Hiệu suất: 70,9%).

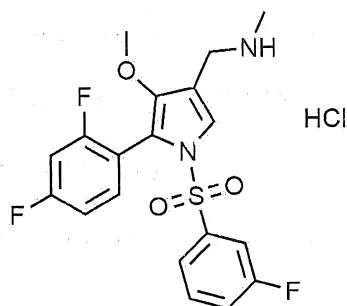
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 9,89 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,18 (q, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (t, 1H), 6,77 (t, 1H), 3,63 (s, 3H)

Bước 1-6) Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin

5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxi-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-carbaldehyt (17,0 g, 43,0 mmol) được điều chế trong bước 1-5 được hòa tan trong metanol (430,0 ml). Metylamin (dung dịch metanol 9,8 M) (87,8 ml, 860,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch thu được, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Natri bohydrua (16,3 g, 430,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và được chiết bằng etyl axetat. Dịch chiết thu được được làm khô trên magie sulfat khan, và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat: n-hexan = 1:2 (thể tích/thể tích)) để tạo ra hợp chất tiêu đề (15,2 g). (Hiệu suất: 86,1%).

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 7,39-7,35 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,15 (q, 1H), 7,06 (d, 1H), 6,87 (t, 1H), 6,78 (t, 1H), 3,60 (d, 2H), 3,44 (s, 3H), 2,45 (s, 3H)

Ví dụ điều chế 2: Điều chế 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua



1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin (15,0 g, 36,6 mmol) được điều chế trong ví dụ điều chế 1 được hòa tan trong etyl axetat (36,6 ml) mà được bổ sung dung dịch axit clohydric (dung dịch dietyl ete 2,0 M) (36,6 ml, 73,1 mmol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc, và chất rắn thu được được làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất tiêu đề (15,1 g). (Hiệu suất: 92,5%).

Khối lượng phân tử 446,87

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, MeOD): 7,69(s, 1H), 7,58-7,53(m, 1H), 7,45(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,20-7,15(m, 2H), 7,02-6,94(m, 2H), 4,07(d, 2H), 3,46(s, 3H), 2,71(s, 3H)

Dưới đây, trong các ví dụ dưới đây, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-4-metoxyl-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin (bazơ tự do) được điều chế trong ví dụ điều chế 1 và 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin hydroclorua được điều chế trong ví dụ điều chế 2 được sử dụng.

Ví dụ 1-1: Điều chế hydroclorua ở dạng tinh thể I bằng phương pháp kết tinh bay hơi

300 mg 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua được hòa tan trong 5 ml etanol để điều chế dung dịch. Sau đó, etanol được làm bay hơi từ dung dịch được điều chế ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 250 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I.

Ví dụ 1-2: Điều chế hydroclorua ở dạng tinh thể I bằng phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan

300 mg 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua được hòa tan trong 5 ml etanol để điều chế dung dịch. Sau đó, 5 ml n-hexan được bổ sung vào dung dịch đã điều chế và được khuấy ở 50 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 235 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I.

Ví dụ 2: Điều chế hydroclorua ở dạng tinh thể II bằng phương pháp kết tinh bay hơi

20 mg 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua được hòa tan trong 1 ml metanol để điều chế dung dịch. Sau đó, metanol được làm bay hơi khỏi dung dịch đã điều chế ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 15 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II.

Ví dụ 3-1: Điều chế suxinat ở dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh bay hơi

300 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và 86,3 mg axit suxinic được hòa tan trong 5 ml metanol để điều chế dung dịch. Sau đó, metanol được làm bay hơi khỏi dung dịch đã điều chế ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 340 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể.

Ví dụ 3-2: Điều chế suxinat ở dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan

300 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và 86,3 mg axit suxinic được hòa tan trong 5 ml metanol để điều chế dung dịch. Sau đó, 5 ml n-hexan được bổ sung vào dung dịch đã điều chế và được khuấy ở 50 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 300 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể.

Ví dụ 4-1: Điều chế tartrat ở dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh bay hơi

300 mg 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin bazơ tự do và 109,7 mg axit tartaric được hòa tan trong 5 ml metanol để điều chế dung dịch. Sau đó, metanol được làm bay hơi khỏi dung dịch đã điều chế ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 385 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể.

Ví dụ 4-2: Điều chế tartrat ở dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh sử dụng dung môi chống hòa tan

300 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin và 109,7 mg axit tartaric được hòa tan trong 5 ml etanol để điều chế

dung dịch. Sau đó, 5 ml n-hexan được bổ sung vào dung dịch đã điều chế và được khuấy ở 50 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 340 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể.

Ví dụ 5-1: Điều chế fumarat ở dạng tinh thể I bằng phương pháp kết tinh bay hơi

300 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin và 84,8 mg axit fumaric được hòa tan trong 5 ml etanol để điều chế dung dịch. Sau đó, etanol được làm bay hơi khỏi dung dịch đã điều chế ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 340 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin fumarat ở dạng tinh thể I.

Ví dụ 5-2: Điều chế fumarat ở dạng tinh thể I bằng phương pháp kết tinh phản ứng

300 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin được hòa tan trong 5 ml etanol, và 109,7 mg axit fumaric được hòa tan trong 3 ml etanol để điều chế dung dịch tương ứng. Sau đó, hai dung dịch đã điều chế được trộn và được khuấy 50 vòng/phút trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 314 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I.

Ví dụ 6-1: Điều chế fumarat ở dạng tinh thể II bằng phương pháp chuyển hóa đa hình được trung gian bởi dung môi

300 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metyl metanamin fumarat ở dạng tinh thể I được hòa tan trong 5 ml etanol để điều chế dung dịch. Sau đó, dung dịch đã điều chế được khuấy 50 vòng/phút ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 250 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-

3-yl)-N-methylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể II.

Ví dụ 6-2: Điều chế fumarat ở dạng tinh thể II bằng phương pháp chuyển hóa đa hình trạng thái rắn

300 mg 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-methyl metanamin fumarat ở dạng tinh thể I được làm khô dưới chân không ở nhiệt độ 50°C trong 24 giờ. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 300 mg hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-methyl metanamin fumarat ở dạng tinh thể II.

Ví dụ so sánh 1: Điều chế bazơ tự do ở dạng tinh thể bằng phương pháp kết tinh bằng cách làm lạnh

100 mg bazơ tự do 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin được làm lạnh ở nhiệt độ thấp là 4°C trong 2 tuần. Sau khi tinh thể được tạo ra, tinh thể này được tách bằng cách lọc dưới áp suất giảm để thu được 100 mg bazơ tự do của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-methyl metanamin ở dạng tinh thể.

Ví dụ thử nghiệm 1: Hiệu quả ức chế hoạt động của bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza)

Hiệu quả ức chế hoạt động của bơm proton (H^+/K^+ -ATPaza) của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-methylmetanamin hydroclorua được điều chế trong ví dụ điều chế 2 được xác định như dưới đây.

Các túi dạ dày được chuẩn bị từ dạ dày lợn theo phương pháp đã biết (Edd C. Rabon et al., Preparation Gastric H^+,K^+ -ATPasa., Methods in enzymology, tập 157 Academic Press Inc.,(1988), pp.649-654). Do đó, hàm lượng protein của túi dạ dày đã chuẩn bị được xác định định lượng bằng bộ kit axit bixinchonic (Bicinchoninic acid - BCA) (Thermo). 80µl (nồng độ được định trước của hợp chất thử nghiệm, DMSO 0,5%, $MgCl_2$ 2,5 mM, KCl 12,5 mM, EDTA 1,25 mM, Tris-HCl 60 mM, pH 7,4) được bổ sung vào mỗi giếng của đĩa 96 giếng. 10 µl dung dịch phản ứng chứa túi dạ dày (60 mmol/l, đệm Tris-HCl, pH 7,4) và 10 µl dung dịch đệm Tris

chứa adenosin triphosphat (ATP 10 mM, dung dịch đệm Tris-HCl, pH 7,4) được bổ sung vào mỗi giếng và thực hiện phản ứng enzym ở nhiệt độ 37°C trong 40 phút. 50 µl dung dịch xanh malachit (dung dịch xanh malachit 0,12% trong axit sulfuric 6,2 N, amoni molybdat 5,8% và Tween 20 11% được trộn với tỷ lệ bằng 100: 67: 2) được bổ sung vào mỗi giếng để làm ngừng phản ứng enzym, và 50 µl natri xitrat 15,1% được bổ sung vào mỗi giếng. Lượng monophosphat (Pi) trong dung dịch phản ứng được xác định ở 570 nm bằng cách sử dụng bộ đọc vi đĩa (FLUOstar Omega, BMG). Tỷ lệ ức chế (%) được xác định từ giá trị hoạt động của nhóm đối chứng và giá trị hoạt động của hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ khác nhau. Nồng độ (IC₅₀) mà ức chế hoạt tính H⁺/K⁺-ATPaza đến 50% được tính toán từ mỗi giá trị % ức chế của hợp chất bằng cách sử dụng hàm số 4 thông số logic của chương trình Sigmaplot 8.0. Kết quả là, 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua được điều chế trong ví dụ điều chế 2 thể hiện giá trị IC₅₀ bằng 0,024 µM. Do đó, muối 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin theo một phương án của sáng chế có hoạt tính ức chế bơm proton tốt và do đó có thể được sử dụng cho được phẩm để ngăn ngừa và điều trị tổn thương dạ dày ruột do loét đường dạ dày ruột, viêm dạ dày, viêm thực quản trào ngược, hoặc *H. pylori*.

Ví dụ thử nghiệm 2: Phân tích nhiễu xạ bột tia X

Phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện đối với các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong các ví dụ và ví dụ so sánh, và các kết quả được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.7. Trong trường hợp này, việc phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng đích CuKα ở các góc nhiễu xạ (2θ) nằm trong khoảng từ 5° đến 35° bằng phổ kế nhiễu xạ bột tia X (D8 Advance, Bruker) dưới điều kiện điện áp bằng 45 kV, cường độ dòng điện bằng 40 mA, khe phân kỳ và phân tán bằng 1°, khe nhận ánh sáng bằng 0,2 mm, và tốc độ quét bằng 3°/phút (0,4 giây/khoảng cách 0,02°).

Viện dẫn đến Fig.1, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmétanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I

được điều chế trong ví dụ 1-1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$, $18,5^\circ$, $19,5^\circ$, $19,8^\circ$, $20,1^\circ$, $21,8^\circ$, $25,9^\circ$, $26,5^\circ$ và $28,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.2, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $9,2^\circ$, $9,8^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$, $13,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,8^\circ$, $15,0^\circ$, $18,4^\circ$, $19,6^\circ$ và $20,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.3, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 3-1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $20,0^\circ$, $22,1^\circ$ và $24,1^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.4, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 4-1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $11,7^\circ$, $13,0^\circ$, $13,5^\circ$, $14,5^\circ$, $18,3^\circ$, $19,5^\circ$, $20,3^\circ$, $21,5^\circ$ và $23,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.5, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 5-1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $7,9^\circ$, $11,9^\circ$, $20,0^\circ$ và $24,0^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.6, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 6-1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $8,4^\circ$, $10,5^\circ$, $18,3^\circ$ và $19,02^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Viện dẫn đến Fig.7, có thể xác nhận rằng bazơ tự do của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxyl-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1 có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) bằng $8,7^\circ$, $10,4^\circ$, $12,4^\circ$, $17,08^\circ$, $17,48^\circ$, $21,6^\circ$, $25,06^\circ$, $26,03^\circ$, $28,7^\circ$ và $29,6^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ thử nghiệm 3: Phân tích nhiệt quét vi sai

Phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện đối với các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ và ví dụ so sánh và các kết quả được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.8 đến Fig.14. Trong trường hợp này, việc phân tích nhiệt quét vi sai được thực hiện bằng cách tăng nhiệt độ từ 200°C đến 300°C ở tốc độ quét bằng 10°C/phút khi tinh chế nitơ trong khay kín bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC Q20, TA Instruments Co., Ltd.).

Viện dẫn đến Fig.8, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 1-1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 215,02°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 217,11°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.9, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 213,14°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 215,7°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.10, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 3-1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 132,3°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 133,9°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.11, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin tartrat ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ 4-1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 146,34°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 148,27°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.12, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin fumarat ở dạng tinh thể I được điều chế trong ví dụ 5-1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 164,97°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 167,46°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.13, có thể xác nhận rằng hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin fumarat ở dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 6-1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 179,47°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 189,05°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Viện dẫn đến Fig.14, có thể xác nhận rằng bazơ tự do của 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng 79,76°C và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng 83,45°C trong phân tích nhiệt quét vi sai.

Như có thể thấy trên các hình vẽ từ Fig.8 đến Fig.14, có thể xác nhận rằng bazơ tự do của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1 có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt thấp hơn và nhiệt độ thu nhiệt thấp hơn với đỉnh thu nhiệt tối đa, so với muối ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ. Do đó, xác nhận rằng bazơ tự do của hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxi-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetyanamin ở dạng tinh thể không thích hợp để sản xuất dược do điểm nóng chảy của nó thấp, trong khi muối ở dạng tinh thể trong các ví dụ có thể áp dụng được trong dược.

Ví dụ thử nghiệm 4: Kiểm tra tính hút ẩm

Việc kiểm tra tính hút ẩm được thực hiện đối với các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ ở trên. Đầu tiên, 40 mg hợp chất ở dạng tinh thể theo ví dụ được bịt kín và được dự trữ trong mỗi bình làm khô bằng thủy tinh chứa dung dịch chứa nước đã bão hòa của nhiều muối trong ít nhất hai ngày dưới điều kiện độ ẩm tương đối không đổi như được thể hiện trong bảng 1 dưới đây. Sau đó, kết quả xác định sự thay đổi khối lượng đối với mỗi hợp chất trong số các hợp chất ở các dạng tinh thể này cho thấy rằng sự thay đổi khối lượng do độ ẩm không được quan sát thấy. Do đó, có thể thấy rằng các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ không có tính hút ẩm.

Bảng 1

Bình làm khô	Độ ẩm tương đối	Loại dung dịch chứa nước đã bão hòa chứa muối
1	33%	Dung dịch chứa nước đã bão hòa chứa MgCl_2
2	53%	Dung dịch chứa nước đã bão hòa chứa $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
3	64%	Dung dịch chứa nước đã bão hòa chứa NaNO_2
4	75%	Dung dịch chứa nước đã bão hòa chứa NaCl
5	93%	Dung dịch chứa nước chứa KNO_3

Ví dụ thử nghiệm 5: Kiểm tra xác nhận độ ổn định

Việc kiểm tra độ ổn định được thực hiện đối với các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ để đánh giá mức độ tạp chất được tạo ra khi dự trữ dưới điều kiện khắc nghiệt (điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao). Các kết quả kiểm tra độ ổn định dưới điều kiện chống ẩm được thể hiện trong bảng 2 dưới đây, và các kết quả kiểm tra độ ổn định dưới điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao được thể hiện trong bảng 3 dưới đây.

Để kiểm tra độ ổn định, các bình nhỏ chứa 10 mg mỗi mẫu được cân chính xác và được lấy được điều chế theo lượng dự tính, và chúng được bảo quản bằng cách chia vào điều kiện chống ẩm (60°C và độ ẩm tương đối nhỏ hơn 10%) và dưới điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao (60°C và độ ẩm tương đối bằng 95%). Tuy nhiên, dưới điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao, nút của bình nhỏ không được sử dụng để giữ sao cho mẫu tiếp xúc đủ với hơi ẩm trong không khí. Tại thời điểm cố định sau khi bắt đầu kiểm tra, hai bình nhỏ ở mỗi điểm thời gian được lấy ra (số mẫu mỗi lần kiểm tra $n = 2$). 10 ml metanol được bổ sung vào mỗi bình nhỏ để hòa tan mẫu, sau đó được ly tâm. Dịch nổi tạo thành được phân tích bằng cách sử dụng sắc ký lỏng. Diện tích đỉnh được xác định bằng cách tích hợp tất cả các đỉnh được phát hiện, và diện tích đỉnh tương đối đối với thành phần chính và tổng số tạp chất được tính toán và được biểu diễn là giá trị trung bình.

Bảng 2

	Các loại hợp chất ở dạng tinh thể	Ban đầu		Sau 2 tuần		Sau 4 tuần	
		Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)
Ví dụ 1-1	hydroclorua ở dạng tinh thể I	99,82	0,18	99,80	0,19	99,80	0,20
Ví dụ 3-1	suxinat ở dạng tinh thể	99,55	0,45	99,61	0,39	99,55	0,45
Ví dụ 4-1	tartrat ở dạng tinh thể	99,52	0,48	99,54	0,46	99,48	0,52
Ví dụ 5-1	fumarat ở dạng tinh thể II	99,38	0,62	99,36	0,64	99,37	0,63

Bảng 3

	Các loại hợp chất ở dạng tinh thể	Ban đầu		Sau 1 tuần		Sau 2 tuần		Sau 4 tuần	
		Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)	Diện tích đỉnh của thành phần chính (%)	Diện tích đỉnh của tổng số tạp chất (%)
Ví dụ 1-1	hydroclorua ở dạng tinh thể I	99,82	0,18	99,81	0,19	99,80	0,20	99,80	0,20
Ví dụ 3-1	suxinat ở dạng tinh thể	99,55	0,45	99,56	0,44	99,53	0,47	99,47	0,54
Ví dụ 4-1	tartrat ở dạng tinh thể	99,52	0,48	99,48	0,52	99,43	0,57	99,23	0,77
Ví dụ 5-1	fumarat ở dạng tinh thể	99,38	0,62	99,40	0,60	99,32	0,68	99,30	0,70

Như được thể hiện trong bảng 2 và bảng 3, có thể xác nhận rằng các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ không thể hiện sự giảm đáng kể diện tích đỉnh của thành phần chính và sự tăng đáng kể diện tích đỉnh của tổng số tạp chất dưới điều kiện chống ẩm và điều kiện tiếp xúc độ ẩm cao. Do đó, xác nhận rằng các hợp chất ở các dạng tinh thể được tạo ra trong các ví dụ hạn chế sự tăng tạp chất bất kể ảnh hưởng của độ ẩm dưới điều kiện khắc nghiệt và thể

hiện độ ổn định hóa học tốt.

Ví dụ thử nghiệm 6: Kiểm tra độ tan trong nước

Việc kiểm tra độ tan trong nước được thực hiện đối với dạng tinh thể được điều chế trong các ví dụ, và các kết quả được thể hiện trong bảng 4 dưới đây. Đối với việc kiểm tra độ tan trong nước, mẫu nhỏ hơn 10 mg đầu tiên được cân chính xác và được lấy và được đặt vào bình nhỏ, bổ sung vào bình nhỏ 50 μ l nước khử ion, thực hiện lắc trong 30 giây và lắc siêu âm trong 1 phút, và các quy trình này được lặp lại nhiều lần. Độ tan trong nước được tính toán bằng cách xác định lượng nước được sử dụng để hòa tan tất cả các mẫu.

Bảng 4

	Loại hợp chất ở dạng tinh thể	Độ tan trong nước (mg/ml)
Ví dụ 1-1	hydroclorua ở dạng tinh thể I	11,11
Ví dụ 3-1	suxinat ở dạng tinh thể	7,20
Ví dụ 4-1	tartrat ở dạng tinh thể	6,90
Ví dụ 5-1	fumarat ở dạng tinh thể I	1,73-2,60
Ví dụ so sánh 1	bazơ tự do ở dạng tinh thể	Nhỏ hơn 0,16

Như được thể hiện trong bảng 4, có thể thấy rằng các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong các ví dụ có độ tan trong nước bằng 10 lần hoặc lớn hơn khi so với độ tan trong nước của bazơ tự do ở dạng tinh thể được điều chế trong ví dụ so sánh 1. Ngoài ra, các hợp chất ở các dạng tinh thể được điều chế trong các ví dụ thể hiện độ tan cao theo thứ tự hydroclorua ở dạng tinh thể I, suxinat ở dạng tinh thể, tartrat ở dạng tinh thể và fumarat ở dạng tinh thể I.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $5,8^\circ$, $9,7^\circ$, $10,0^\circ$, $12,8^\circ$, $13,2^\circ$, $17,4^\circ$ và $18,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

2. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể I theo điểm 1,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể I này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $215,02 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $217,11 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

3. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $9,2^\circ$, $10,0^\circ$, $12,9^\circ$ và $20,2^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

4. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin hydroclorua ở dạng tinh thể II theo điểm 3,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể II này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $213,14 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $215,7 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

5. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) bằng $8,0^\circ$, $11,2^\circ$, $12,0^\circ$, $14,9^\circ$, $22,1^\circ$ và $24,1^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

6. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-metylmetanamin suxinat ở dạng tinh thể theo điểm 5,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $132,3 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $133,9 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

7. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxy-1H-pyrol-3-yl)-N-

metylmétanamin tartrat ở dạng tinh thể có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($20 \pm 0,2^\circ$) bằng $11,7^\circ$, $21,5^\circ$ và $23,5^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

8. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pýrol-3-yl)-N-metylmétanamin tartrat ở dạng tinh thể theo điểm 7,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $146,34 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $148,27 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

9. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pýrol-3-yl)-N-metylmétanamin fumarat ở dạng tinh thể I có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($20 \pm 0,2^\circ$) bằng $7,9^\circ$, $11,9^\circ$ và $24,0^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

10. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pýrol-3-yl)-N-metylmétanamin fumarat ở dạng tinh thể I theo điểm 9,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể I này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $164,97 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $167,46 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

11. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pýrol-3-yl)-N-metylmétanamin fumarat ở dạng tinh thể II có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ ($20 \pm 0,2^\circ$) bằng $8,4^\circ$, $10,5^\circ$ và $19,02^\circ$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

12. Hợp chất 1-(5-(2,4-diflophenyl)-1-((3-flophenyl)sulfonyl)-4-metoxý-1H-pýrol-3-yl)-N-metylmétanamin fumarat ở dạng tinh thể II theo điểm 11,

trong đó hợp chất ở dạng tinh thể II này có nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt bằng $179,47 \pm 3^\circ\text{C}$ và thể hiện đỉnh thu nhiệt tối đa ở nhiệt độ thu nhiệt bằng $189,05 \pm 3^\circ\text{C}$ trong phân tích nhiệt quét vi sai.

HÌNH VẼ

FIG. 1

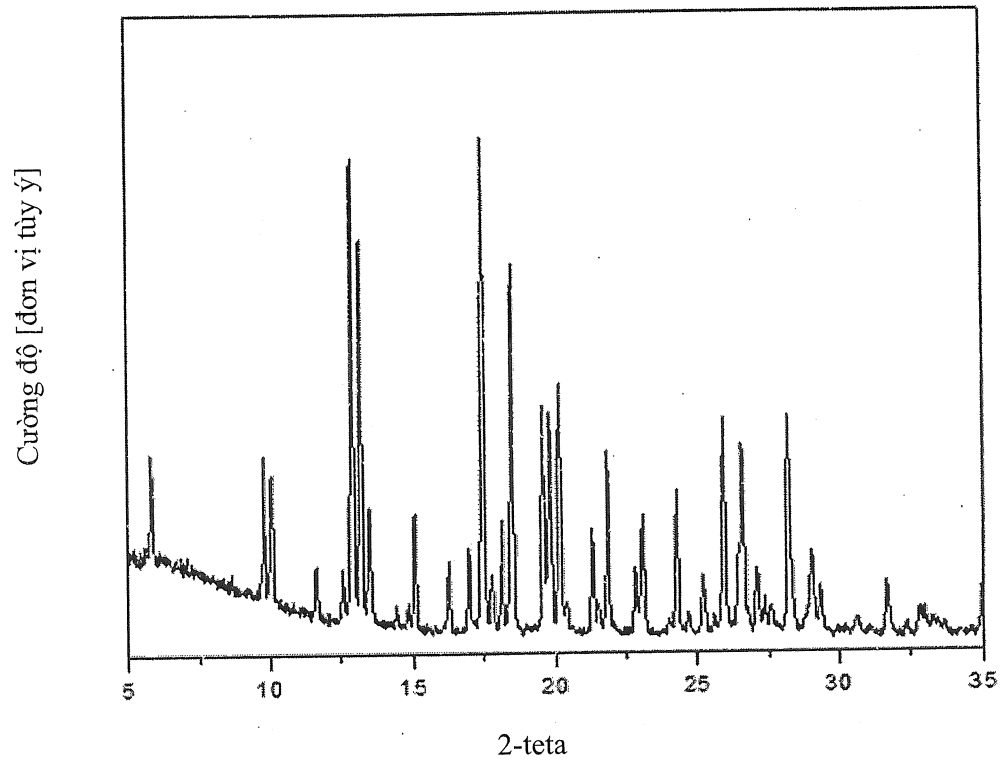


FIG. 2

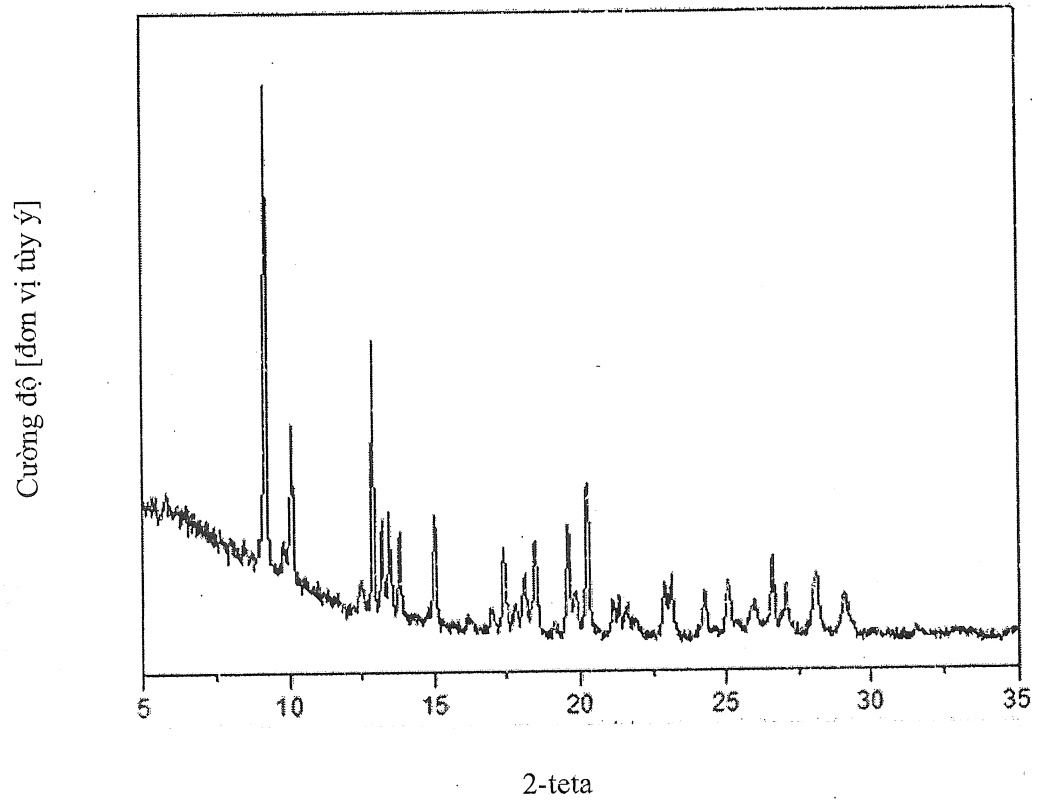


FIG. 3

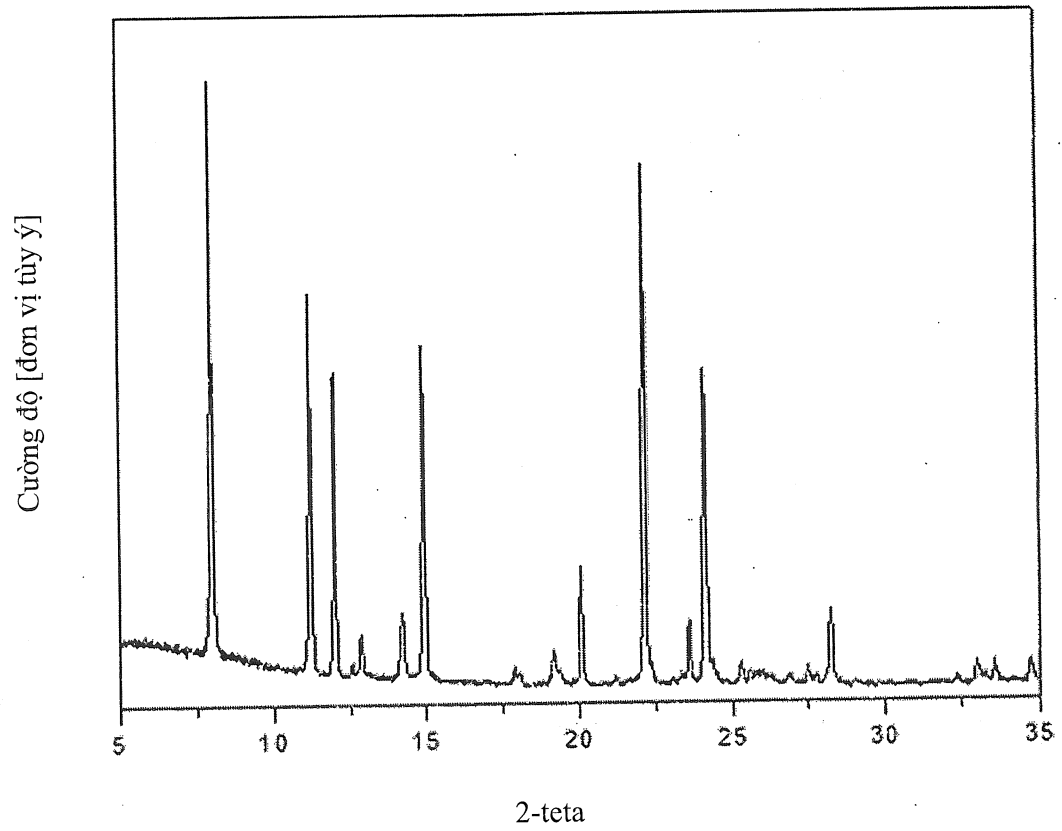


FIG. 4

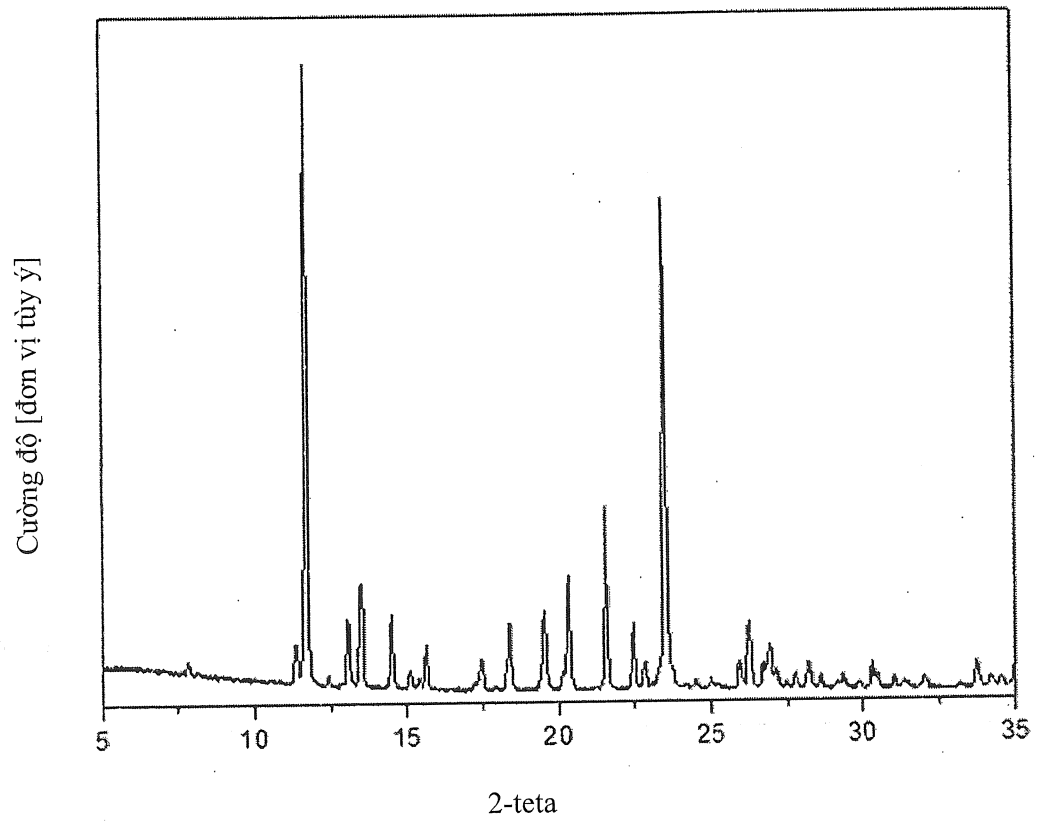


FIG. 5

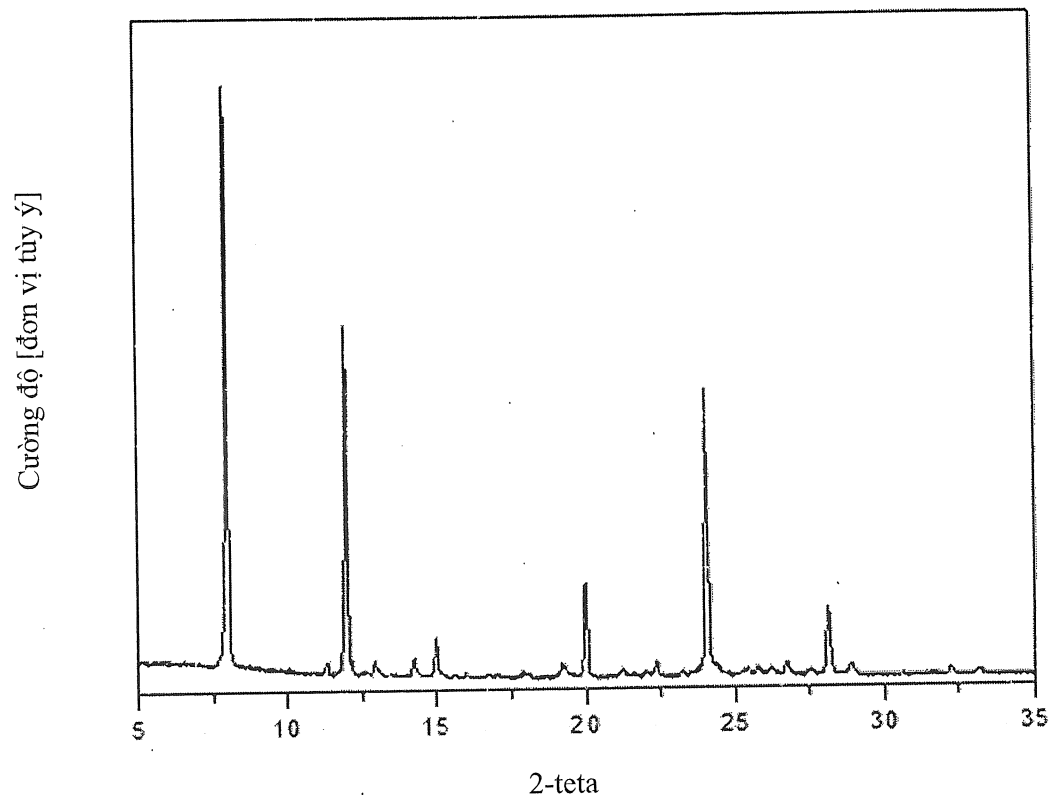


FIG. 6

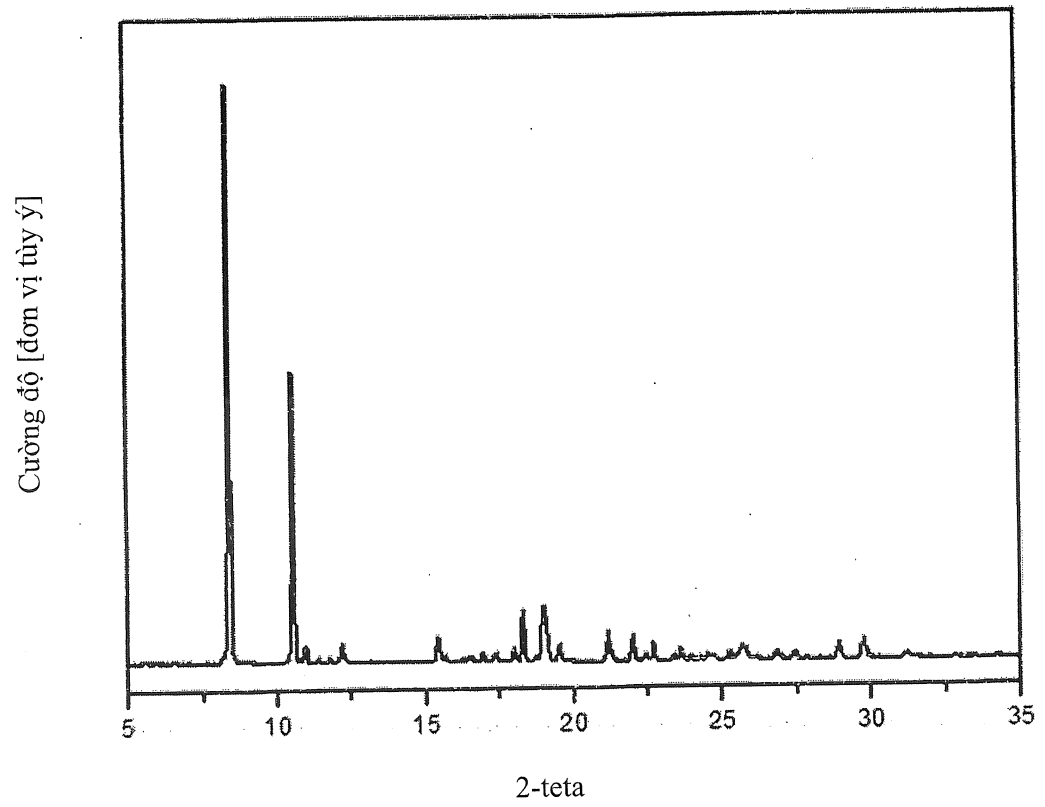
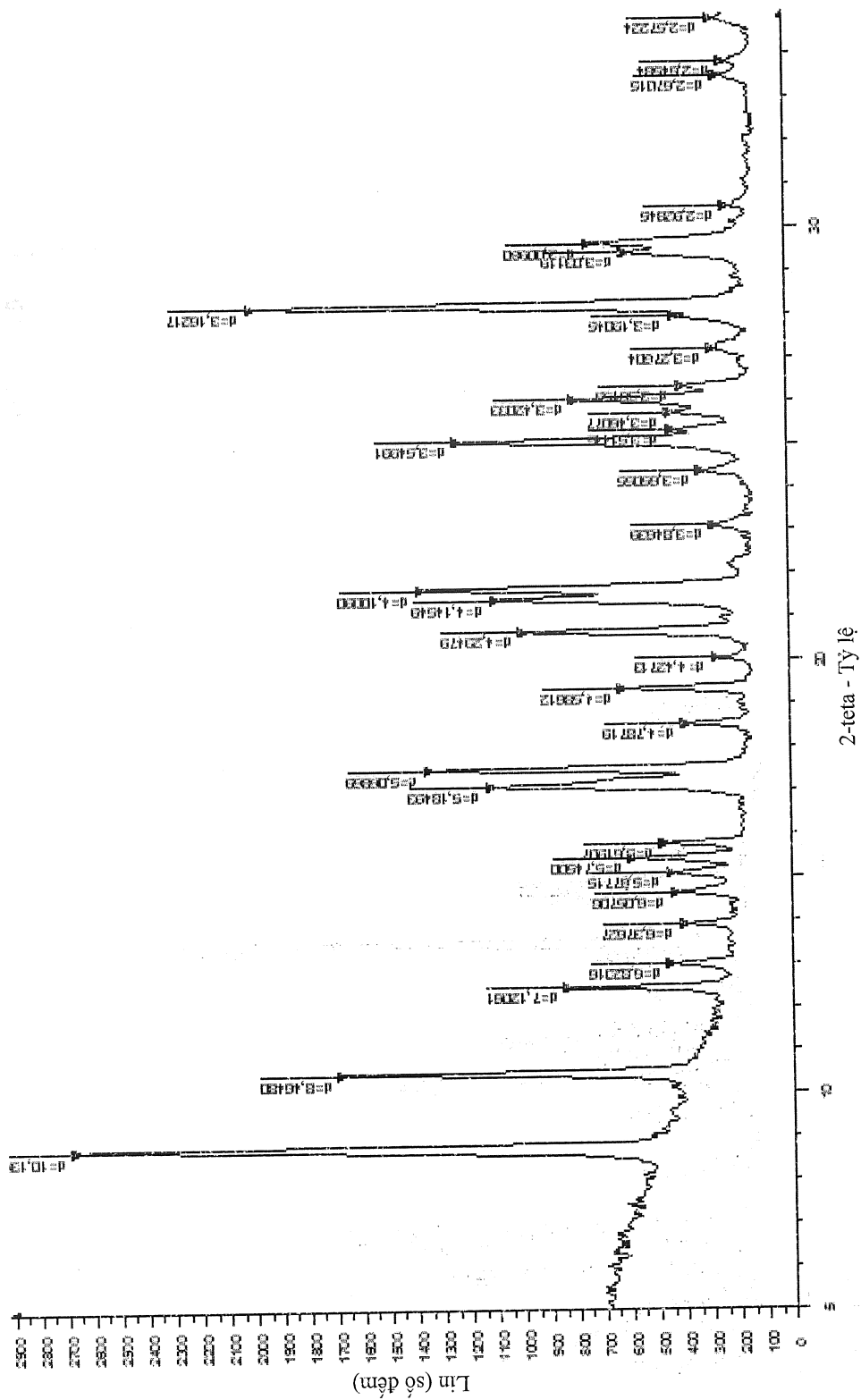


FIG. 7



[X] = nghĩa là: B thử - Loại: 2 Th/Th được khóa - Bắt đầu: 5,000* - Kết thúc: 36,012* - Bước: 0,000* - Thời gian mỗi bước: 12,4 giây - Nhiệt độ: 25°C (Nhiệt độ trong phòng) - Thời gian bắt đầu: 14 giây - 2-teta: 5,000* - teta: 2,500* - Chit: 0,000* - Phit: 0,00*
 Thao tác: Fourier 20,000 x 1 l Nhập

FIG. 8

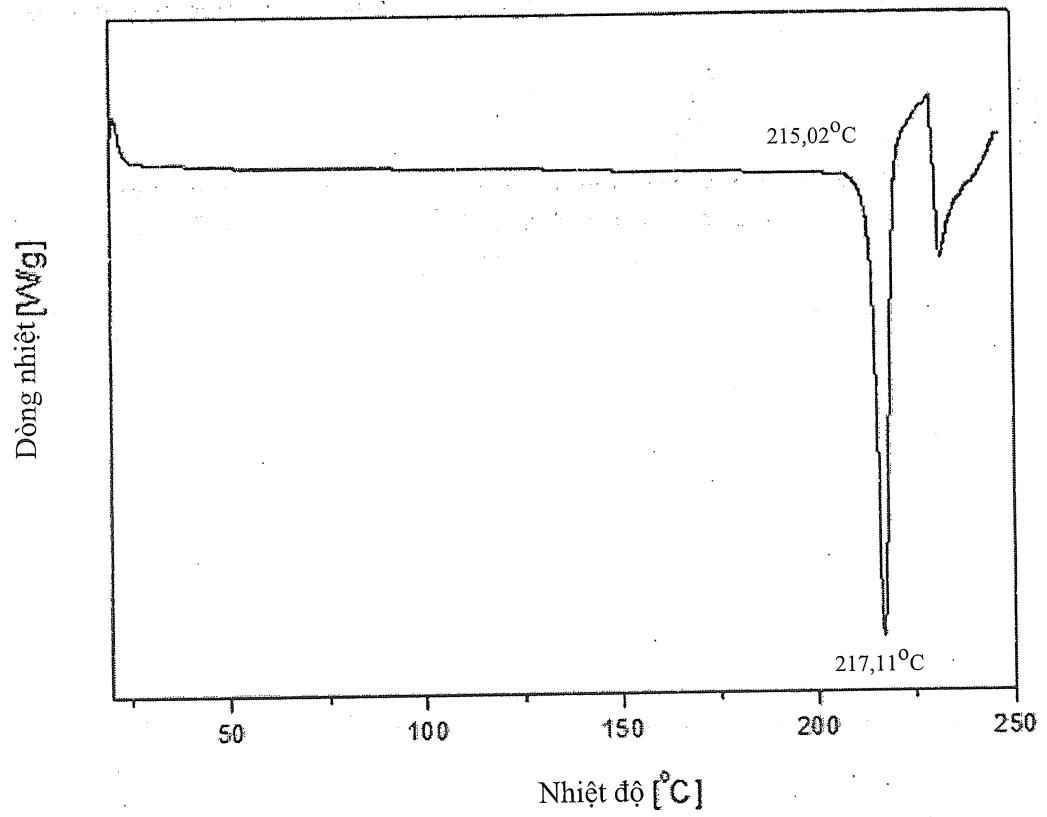


FIG. 9

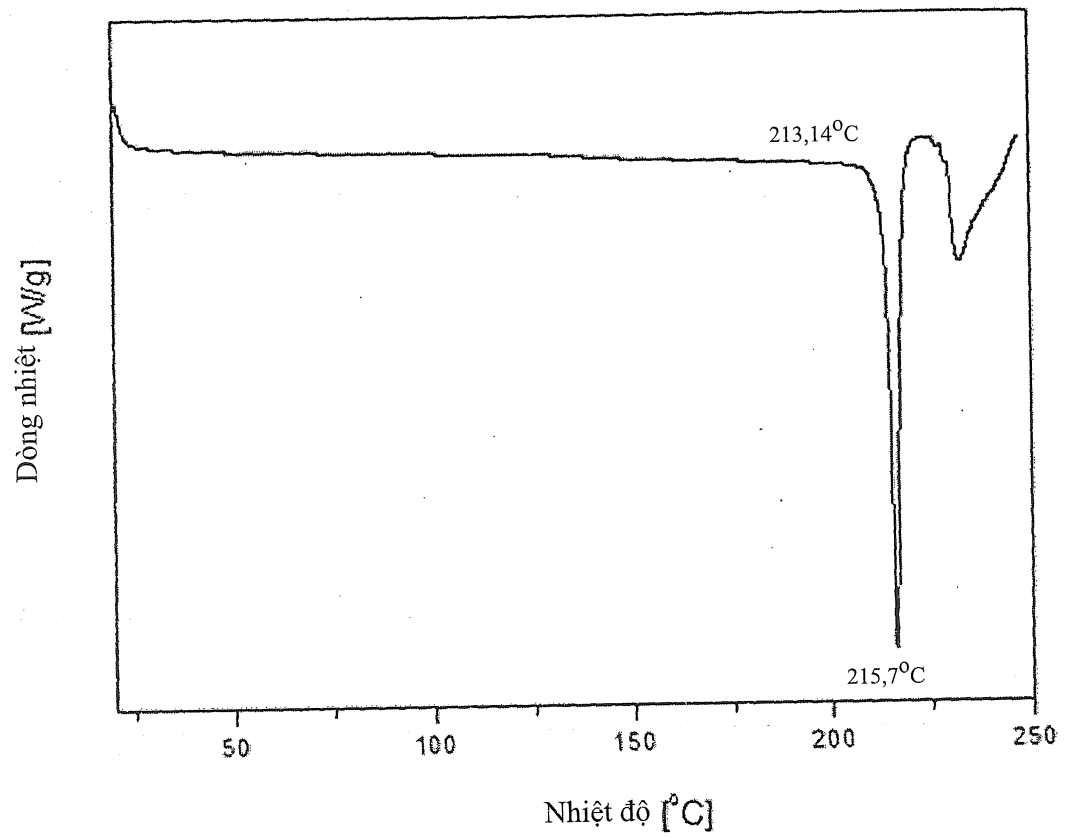


FIG. 10

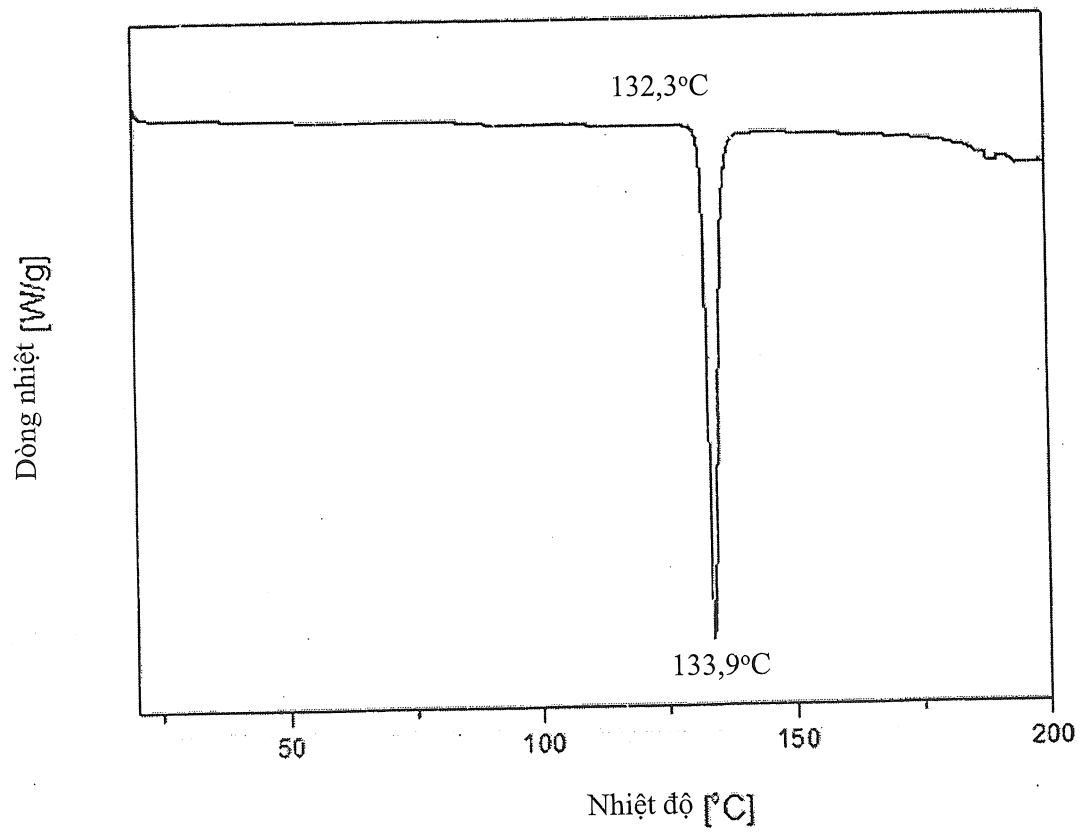


FIG. 11

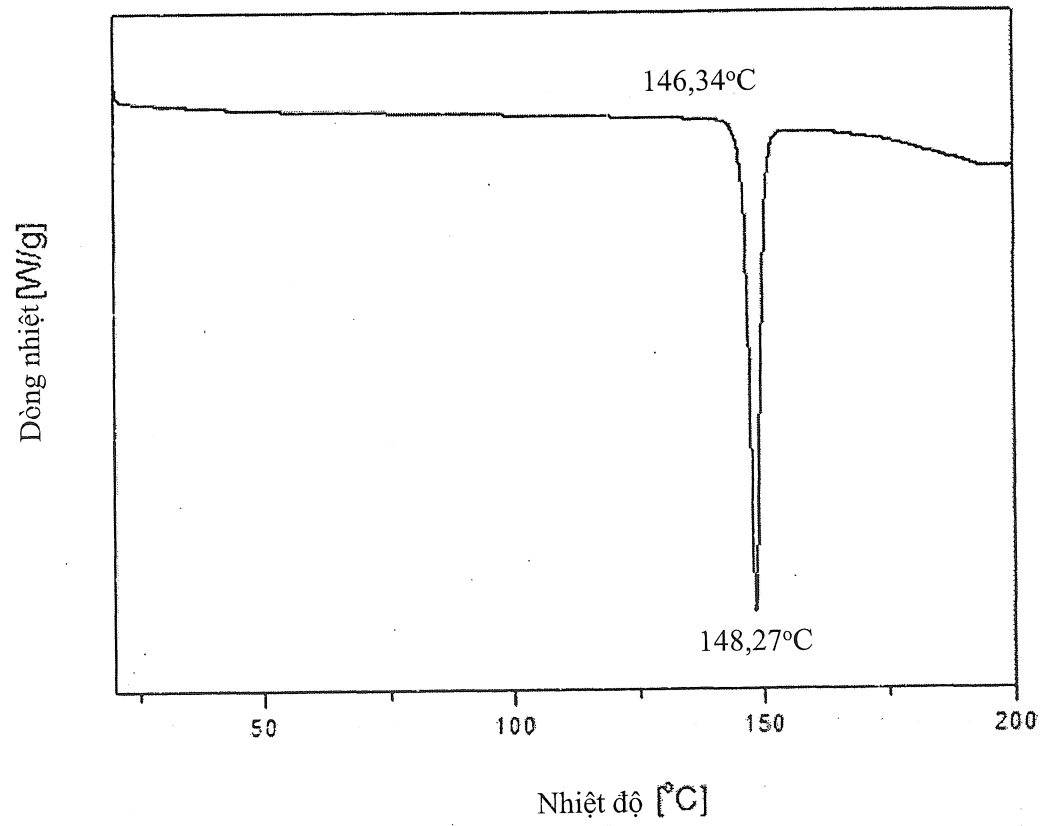


FIG. 12

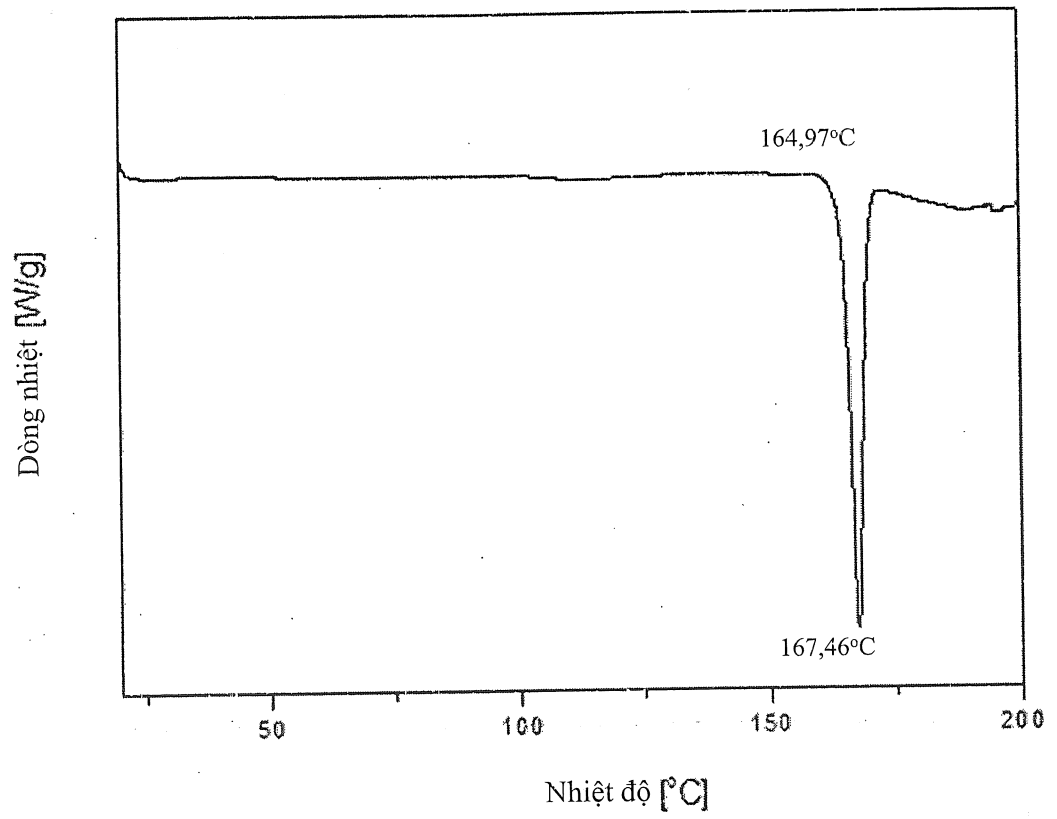


FIG. 13

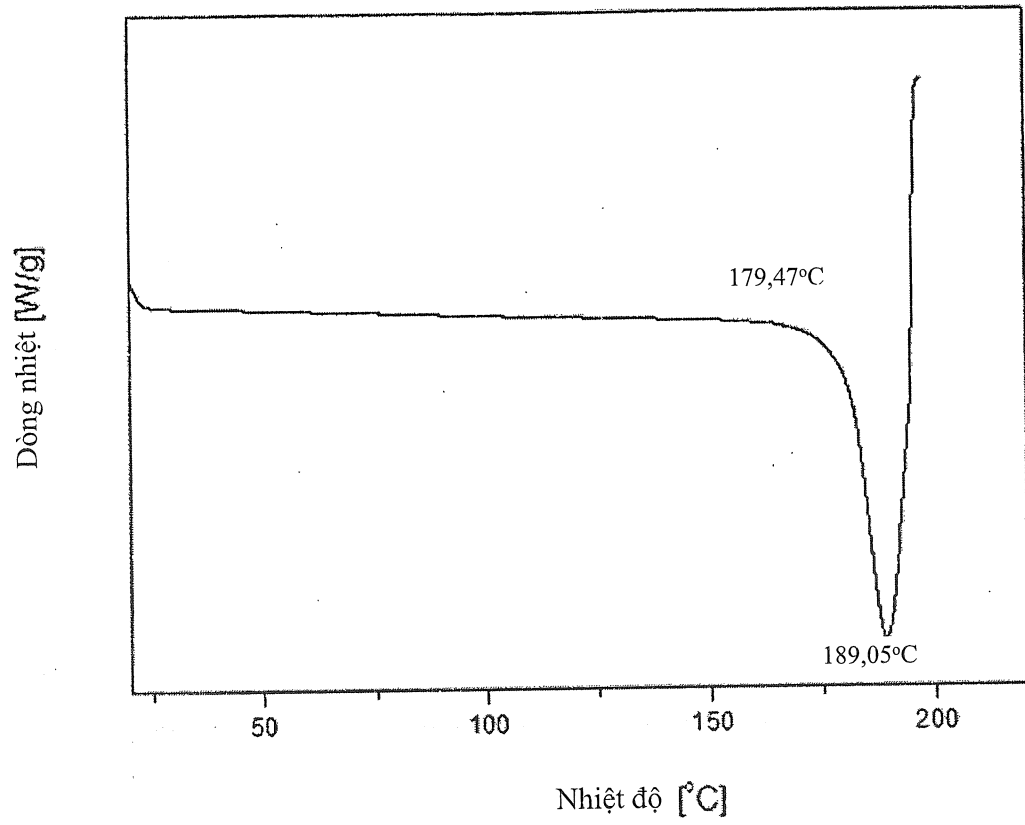


FIG. 14

