



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0033477

(51)⁸ C07D 401/12; A61P 27/00; A61P 37/00; (13) B
A61P 9/00; A61K 31/4439; A61P 35/00

(21) 1-2018-04721 (22) 25/04/2017
(86) PCT/EP2017/059767 25/04/2017 (87) WO/2017/186703 02/11/2017
(30) 16167652.3 29/04/2016 EP
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/01/2019 370A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstr. 178, 13353 Berlin, Germany
(72) THALER, Tobias (DE); PLATZEK, Johannes (DE); GUIMOND, Nicolas (CA).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT N-{6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)-2-[2-(METYLSULPHONYL)ETYL]-2H-INDAZOL-5-YL}-6-(TRIFLOMETYL)PYRIDIN-2-CARBOXAMIT VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẠNG TINH THỂ NÀY

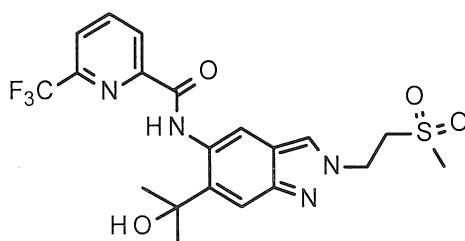
(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit, và dược phẩm chứa dạng tinh thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit, các quy trình điều chế chúng, dược phẩm chứa chúng, và các hợp chất trung gian.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit tương ứng với hợp chất có công thức (I):



(I)

Hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) ức chế men kinaza 4 kết hợp thụ thể interleukin-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4 - IRAK4).

IRAK4 (kinaza 4 kết hợp thụ thể interleukin-1) của người đóng vai trò chính trong quá trình hoạt hóa hệ miễn dịch. Do đó, kinaza này là phân tử đích điều trị quan trọng để phát triển các chất ức chế viêm. IRAK4 được biểu hiện bởi nhiều tế bào và làm trung gian dẫn truyền tín hiệu của các thụ thể giống Toll (TLR), ngoại trừ TLR3, và các thụ thể của họ interleukin (IL)-1 β bao gồm IL-1R (thụ thể), IL-18R, IL-33R và IL-36R (Janeway and Medzhitov, Annu. Rev. Immunol., 2002; Dinarello, Annu. Rev. Immunol., 2009; Flannery and Bowie, Biochemical Pharmacology, 2010).

Tế bào chuột đã bất hoạt gen IRAK4 hoặc tế bào người từ bệnh nhân thiếu IRAK4 không phản ứng với sự kích thích bởi các TLR (trừ TLR3) và họ IL-1 β (Suzuki, Suzuki, et al., Nature, 2002; Davidson, Currie, et al., The Journal of

Immunology, 2006; Ku, von Bernuth, et al., JEM, 2007; Kim, Staschke, et al., JEM, 2007).

Sự liên kết của các phối tử TLR hoặc các phối tử của họ IL-1 β với thụ thể tương ứng dẫn đến sự thu thập và liên kết của MyD88 [gen đáp ứng sơ cấp biệt hóa tủy (88)] với thụ thể. Kết quả là, MyD88 tương tác với IRAK4, dẫn đến sự hình thành phức hoạt tính mà phức này tương tác với và hoạt hóa các kinaza IRAK1 hoặc IRAK2 (Kollewe, Mackensen, et al., Journal of Biological Chemistry, 2004; Precious et al., J. Biol. Chem., 2009). Kết quả của quá trình này là sự hoạt hóa đường truyền tín hiệu NF (yếu tố nhân)- κ B và đường truyền tín hiệu MAPK (protein kinaza được hoạt hóa bằng mitogen) (Wang, Deng, et al., Nature, 2001). Sự hoạt hóa cả đường truyền tín hiệu NF- κ B và đường truyền tín hiệu MAPK dẫn đến các quá trình kết hợp với các quá trình miễn dịch khác nhau. Ví dụ, tăng biểu hiện nhiều phân tử tín hiệu viêm và các enzym khác nhau như các xytokin, các chemokin và COX-2 (xyclooxygenaza-2), và tăng độ ổn định mARN của các gen có liên quan đến viêm, ví dụ COX-2, IL-6, IL-8 (Holtmann, Enninga, et al., Journal of Biological Chemistry, 2001; Datta, Novotny, et al., The Journal of Immunology, 2004). Hơn nữa, các quy trình này có thể có liên quan đến sự tăng sinh và biệt hóa của các loại tế bào cụ thể, ví dụ bạch cầu đơn nhân, đại thực bào, tế bào đuôi gai, tế bào T và tế bào B (Wan, Chi, et al., Nat Immunol, 2006; McGettrick and J. O'Neill, British Journal of Haematology, 2007).

Vai trò trung tâm của IRAK4 trong bệnh lý học của các rối loạn viêm khác nhau đã được chứng minh bằng cách so sánh trực tiếp giữa chuột kiểu hoang dại (WT) với động vật biến đổi gen có dạng IRAK4 bị bất hoạt bởi kinaza (IRAK4 KDKI). Các động vật IRAK4 KDKI có hình ảnh lâm sàng cải thiện ở mô hình động vật bị bệnh đa xơ cứng, xơ vữa động mạch, nhồi máu cơ tim và bệnh Alzheimer (Rekhter, Staschke, et al., Biochemical và Biophysical Research Communication, 2008; Maekawa, Mizue, et al., Circulation, 2009; Staschke, Dong, et al., The Journal of Immunology, 2009; Kim, Febbraio, et al., The Journal of Immunology, 2011; Cameron, Tse, et al., The Journal of Neuroscience, 2012). Ngoài ra, đã phát hiện ra rằng, việc loại bỏ IRAK4 ở mô hình động vật này sẽ bảo vệ chống lại bệnh viêm cơ tim do virus nhờ phản ứng kháng virus được cải thiện cùng với quá trình viêm hệ thống giảm xuống đồng thời (Valaperti, Nishii, et al., Circulation, 2013). Cũng đã chứng minh được rằng sự biểu

hiện của IRAK4 tương ứng với mức độ của hội chứng Vogt-Koyanagi-Harada (Sun, Yang, et al., PLoS ONE, 2014).

Cũng như vai trò chính của IRAK4 trong miễn dịch bẩm sinh, cũng có dấu hiệu cho thấy rằng IRAK4 ảnh hưởng đến sự biệt hóa của các tế bào được gọi là các tế bào Th17 T, các thành phần miễn dịch thích ứng. Khi không có hoạt tính IRAK4 kinaza, ít tế bào T sản sinh IL-17 (tế bào T Th17) được tạo thành hơn so với chuột WT. Do đó, sự ức chế IRAK4 có khả năng phòng ngừa và/hoặc điều trị xơ vữa động mạch, đái tháo đường typ 1, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp, lupus ban đỏ, bệnh vẩy nến, bệnh bạch biến, viêm động mạch tế bào khổng lồ, rối loạn viêm ruột mạn tính và các rối loạn do virus, ví dụ HIV (virus suy giảm miễn dịch ở người), virus viêm gan (Staschke, et al., The Journal of Immunology, 2009; Zambrano-Zaragoza, et al., International Journal of Inflammation, 2014).

Do vai trò trung tâm của IRAK4 trong tăng tín hiệu qua trung gian MyD88 của các TLR (ngoại trừ TLR3) và họ thụ thể IL-1, việc ức chế IRAK4 có thể được sử dụng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn được trung gian bởi các thụ thể nêu trên. TLR và cả các thành phần của họ thụ thể IL-1 có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh viêm khớp dạng thấp, hội chứng chuyển hóa, bệnh đái tháo đường, bệnh viêm xương khớp, hội chứng Sjögren và nhiễm trùng huyết (Scanzello, Plaas, et al. Curr Opin Rheumatol, 2008; Roger, Froidevaux, et al, PNAS, 2009; Gambuzza, Licata, et al., Journal of Neuroimmunology, 2011; Fresno, Archives Of Physiology and Biochemistry, 2011; Volin and Koch, J Interferon Cytokine Res, 2011; Akash, Shen, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 2012; Goh and Midwood, Rheumatology, 2012; Dasu, Ramirez, et al., Clinical Science, 2012; Ramirez and Dasu, Curr Diabetes Rev, 2012; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Talabot-Aye, et al., Cytokine, 2014). Các bệnh về da như bệnh vẩy nến, viêm da cơ địa, hội chứng Kindler, viêm da tiếp xúc dị ứng, trứng cá đầu đen và trứng cá thông thường có liên quan đến đường truyền tín hiệu TLR qua trung gian IRAK4 (Gilliet, Conrad, et al., Archives of Dermatology, 2004; Niebuhr, Langnickel, et al., Allergy, 2008; Miller, Adv Dermatol, 2008; Terhorst, Kalali, et al., Am J Clin Dermatol, 2010; Viguiet, Guigue, et al., Annals of Internal Medicine, 2010; Cevikbas, Steinhoff, J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives

of Dermatology, 2012; Dispenza, Wolpert, et al., J Invest Dermatol, 2012; Minkis, Aksentijevich, et al., Archives of Dermatology, 2012; Gresnigt and van de Veerdonk, Seminars in Immunology, 2013; Selway, Kurczab, et al., BMC Dermatology, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., Cell Mol Life Sci, 2013; Wollina, Koch, et al. Indian Dermatol Online, 2013; Foster, Baliwag, et al., The Journal of Immunology, 2014).

Các rối loạn về phổi như bệnh xơ hóa phổi, bệnh phổi tắc nghẽn (COPD), hội chứng suy hô hấp cấp tiến triển (ARDS), tổn thương phổi cấp (ALI), bệnh phổi mô kẽ (ILD), bệnh sáo phổi và tăng áp phổi cũng thể hiện mối liên quan đến các đường tín hiệu qua trung gian TLR khác nhau. Sinh bệnh học của các rối loạn về phổi có thể do các quá trình trung gian theo kiểu nhiễm trùng hoặc trung gian theo kiểu không nhiễm trùng (Ramirez Cruz, Maldonado Bernal, et al., Rev Alerg Mex, 2004; Jeyaseelan, Chu, et al., Infection and Immunity, 2005; Seki, Tasaka, et al., Inflammation Research, 2010; Xiang, Fan, et al., Mediators of Inflammation, 2010; Margaritopoulos, Antoniou, et al., Fibrogenesis & Tissue Repair, 2010; Hilberath, Carlo, et al., The FASEB Journal, 2011; Nadigel, Prefontaine, et al., Respiratory Research, 2011; Kovach and Standiford, International Immunopharmacology, 2011; Bauer, Shapiro, et al., Mol Med, 2012; Deng, Yang, et al., PLoS One, 2013; Freeman, Martinez, et al., Respiratory Research, 2013; Dubaniewicz, A., Human Immunology, 2013). Các TLR và các thành viên thuộc họ IL-1R cũng có liên quan đến sinh bệnh học của các rối loạn viêm khác như bệnh Behçet, gút, lupus ban đỏ, bệnh Still khởi phát ở người lớn, và bệnh viêm ruột mạn tính như viêm loét đại tràng và bệnh Crohn, và thải loại mảnh ghép, và do đó sự ức chế IRAK4 ở đây là cách tiếp cận thích hợp để điều trị (Liu-Bryan, Scott, et al., Arthritis & Rheumatism, 2005; Christensen, Shupe, et al., Immunity, 2006; Cario, Inflammatory Bowel Diseases, 2010; Nickerson, Christensen, et al., The Journal of Immunology, 2010; Rakoff-Nahoum, Hao, et al., Immunity, 2006; Heimesaat, Fischer, et al., PLoS ONE, 2007; Kabori, Yagi, et al., J Gastroenterol, 2010; Shi, Mucsi, et al., Immunological Reviews, 2010; Leventhal and Schroppel, Kidney Int, 2012; Chen, Lin, et al., Arthritis Res Ther, 2013; Hao, Liu, et al., Curr Opin Gastroenterol, 2013; Kreisel and Goldstein, Transplant International, 2013; Li, Wang, et al., Pharmacology & Therapeutics, 2013; Walsh, Carthy, et al., Cytokine & Growth Factor Reviews, 2013; Zhu, Jiang, et al., Autoimmunity, 2013;

Yap and Lai, *Nephrology*, 2013). Nhờ cơ chế tác động của hợp chất có công thức (I), chúng còn thích hợp trong sử dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn trung gian bởi TLR và họ IL-1R như lạc nội mạc tử cung và chứng xơ vữa động mạch (Akoum, Lawson, et al., *Human Reproduction*, 2007; Allhorn, Boing, et al., *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2008; Lawson, Bourcier, et al., *Journal of Reproductive Immunology*, 2008; Seneviratne, Sivagurunathan, et al., *Clinica Chimica Acta*, 2012; Sikora, Mielczarek-Palacz, et al., *American Journal of Reproductive Immunology*, 2012; Falck-Hansen, Kassiteridi, et al., *International Journal of Molecular Sciences*, 2013; Khan, Kitajima, et al., *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2013; Santulli, Borghese, et al., *Human Reproduction*, 2013; Sedimbi, Hagglof, et al., *Cell Mol Life Sci*, 2013).

Ngoài các rối loạn đã nêu, các quá trình TLR qua trung gian IRAK4 đã được mô tả trong sinh bệnh học của các rối loạn về mắt như thiếu máu võng mạc, bệnh viêm giác mạc, bệnh viêm kết mạc dị ứng, bệnh viêm kết giác mạc khô, thoái hóa điểm vàng và viêm màng mạch nhỏ (Kaarniranta and Salminen, *J Mol Med (Berl)*, 2009; Sun and Pearlman, *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2009; Redfern and McDermott, *Experimental Eye Research*, 2010; Kezic, Taylor, et al., *J Leukoc Biol*, 2011; Chang, McCluskey, et al., *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 2012; Guo, Gao, et al., *Immunol Cell Biol*, 2012; Lee, Hattori, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2012; Qi, Zhao, et al., *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 2014).

Nhờ vai trò trung tâm của IRAK4 trong các quá trình qua trung gian TLR, việc ức chế IRAK4 cũng dẫn đến khả năng điều trị và/hoặc ngăn ngừa các rối loạn tim mạch và thần kinh, ví dụ thương tổn tái tưới máu cơ tim, nhồi máu cơ tim, cao huyết áp (Oyama, Blais, et al., *Circulation*, 2004; Timmers, Sluijter, et al., *Circulation Research*, 2008; Fang and Hu, *Med Sci Monit*, 2011; Bijani, *International Reviews of Immunology*, 2012; Bomfim, Dos Santos, et al., *Clin Sci (Lond)*, 2012; Christia and Frangogiannis, *European Journal of Clinical Investigation*, 2013; Thompson and Webb, *Clin Sci (Lond)*, 2013, và cả bệnh Alzheimer, đột quỵ, chấn thương sọ não và bệnh Parkinson (Brough, Tyrrell, et al., *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011; Carty and Bowie, *Biochemical Pharmacology*, 2011; Denes, Kitazawa, Cheng, et al.,

The Journal of Immunology, 2011; Lim, Kou, et al., The American Journal of Pathology, 2011; Béraud and Maguire-Zeiss, Parkinsonism & Related Disorders, 2012; Denes, Wilkinson, et al., Disease Models & Mechanisms, 2013; Noelker, Morel, et al., Sci. Rep., 2013; Wang, Wang, et al., Stroke, 2013).

Vì có sự liên quan giữa tín hiệu TLR và tín hiệu qua trung gian thụ thể IL-1 nhờ IRAK4 trong trường hợp ngứa và đau, ví dụ, đau do ung thư, đau sau phẫu thuật, đau do viêm và đau mãn tính, có thể giả thiết việc ức chế IRAK4 cũng có tác dụng điều trị các bệnh nêu trên (Wolf, Livshits, et al., Brain, Behavior, and Immunity, 2008; Kim, Lee, et al., Toll-like Receptors: Roles in Infection and Neuropathology, 2009; del Rey, Apkarian, et al., Annals of the New York Academy of Sciences, 2012; Guerrero, Cunha, et al., European Journal of Pharmacology, 2012; Kwok, Hutchinson, et al., PLoS ONE, 2012; Nicotra, Loram, et al., Experimental Neurology, 2012; Chopra and Cooper, J Neuroimmune Pharmacol, 2013; David, Ratnayake, et al., Neurobiology of Disease, 2013; Han, Zhao, et al., Neuroscience, 2013; Liu and Ji, Pflugers Arch., 2013; Stokes, Cheung, et al., Journal of Neuroinflammation, 2013; Zhao, Zhang, et al., Neuroscience, 2013; Liu, Y. Zhang, et al., Cell Research, 2014).

Quan điểm này cũng áp dụng cho một số rối loạn ung thư. Cụ thể là u lympho, ví dụ, u lympho tế bào B lớn lan toả kiểu tế bào B hoạt hóa (activated B-cell diffuse large-cell B-cell lymphoma - ABC-DLBCL), u lympho tế bào vỏ và bệnh Waldenström, và cả bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính, u hắc tố, và caxinom tế bào gan, đặc trưng bởi các đột biến trong MyD88 hoặc các thay đổi về hoạt tính MyD88 mà có thể điều trị được bằng chất ức chế IRAK4 (Ngo, Young, et al., Nature, 2011; Puente, Pinyol, et al., Nature, 2011; Srivastava, Geng, et al., Cancer Research, 2012; Treon, Xu, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Choi, Kim, et al., Human Pathology, 2013; (Liang, Chen, et al., Clinical Cancer Research, 2013). Ngoài ra, MyD88 đóng vai trò quan trọng trong các khối u phụ thuộc ras, và như vậy các chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các khối u này (Kfoury, A., K. L. Corf, et al., Journal of the National Cancer Institute, 2013).

Các rối loạn viêm như các hội chứng định kì liên quan đến cryopyrin (cryopyrin-associated periodic syndromes - CAPS) bao gồm cả hội chứng tự viêm do

lạnh mang tính gia đình (familial cold autoinflammatory syndrome - FCAS), hội chứng Muckle-Wells (Muckle-Wells syndrome - MWS), bệnh viêm đa hệ thống khởi phát ở trẻ sơ sinh (neonatal-onset multisystem inflammatory disease - NOMID) và hội chứng thần kinh, da và khớp mãn tính ở trẻ em (chronic infantile, neurological, cutaneous, and articular - CONCA); sốt địa trung hải mang tính gia đình (familial mediterranean fever - FMF), hội chứng tăng IgD (hyper-IgD syndrome - HIDS), hội chứng định kỳ liên quan đến thụ thể yếu tố hoại tử khối u 1 (tumour necrosis factor receptor 1-associated periodic syndrom - TRAPS), viêm khớp tự phát thiếu niên, bệnh Still khởi phát ở người lớn, bệnh Adamantiades-Behçet, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm kết giác mạc khô và hội chứng Sjögren được điều trị bằng cách phong bế đường tín hiệu IL-1; do đó ở đây, chất ức chế IRAK4 cũng thích hợp để điều trị các bệnh đã nêu (Narayanan, Corrales, et al., Cornea, 2008; Henderson and Goldbach-Mansky, Clinical Immunology, 2010; Dinarello, European Journal of Immunology, 2011; Gul, Tugal-Tutkun, et al., Ann Rheum Dis, 2012; Pettersson, Annals of Medicine, 2012; Ruperto, Brunner, et al., New England Journal of Medicine, 2012; Nordström, Knight, et al., The Journal of Rheumatology, 2012; Vijmasi, Chen, et al., Mol Vis, 2013; Yamada, Arakaki, et al., Opinion on Therapeutic Targets, 2013). Phôi tử của IL-33R, IL-33, đặc biệt có liên quan đến sinh bệnh học của bệnh suy thận cấp, và do đó, việc ức chế IRAK4 để phòng ngừa và/hoặc điều trị là cách điều trị thích hợp (Akçay, Nguyen, et al., Journal of the American Society of Nephrology, 2011). Các thành phần của họ thụ thể IL-1 có liên quan đến nhồi máu cơ tim, các rối loạn khác nhau ở phổi như hen, COPD, viêm phổi mô kẽ vô căn, viêm mũi dị ứng, xơ hóa phổi và hội chứng suy hô hấp cấp (acute respiratory distress syndrome - ARDS), và do đó tác dụng phòng ngừa và/hoặc điều trị có thể được mong đợi đối với các bệnh đã nêu nhờ việc ức chế IRAK4 (Kang, Homer, et al., The Journal of Immunology, 2007; Imaoka, Hoshino, et al., European Respiratory Journal, 2008; Couillin, Vasseur, et al., The Journal of Immunology, 2009; Abbate, Kontos, et al., The American Journal of Cardiology, 2010; Lloyd, Current Opinion in Immunology, 2010; Pauwels, Bracke, et al., European Respiratory Journal, 2011; Haenueken, Matsushita, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2012; Yin, Li, et al., Clinical & Experimental Immunology, 2012; Abbate, Van Tassel, et al., The

American Journal of Cardiology, 2013; Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Bunting, Shadie, et al., BioMed Research International, 2013; Byers, Alexander-Brett, et al., The Journal of Clinical Investigation, 2013; Kawayama, Okamoto, et al., J Interferon Cytokine Res, 2013; Martínez-González, Roca, et al., American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology, 2013; Nakanishi, Yamaguchi, et al., PLoS ONE, 2013; Qiu, Li, et al., Immunology, 2013; Li, Guabiraba, et al., Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2014; Saluja, Ketelaar, et al., Molecular Immunology, 2014).

Các giải pháp kỹ thuật đã biết bộc lộ nhiều loại chất ức chế IRAK4 khác nhau (xem, ví dụ, Annual Reports in Medicinal Chemistry (2014), 49, 117 – 133).

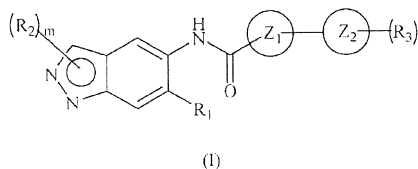
US8293923 và US20130274241 bộc lộ các chất ức chế IRAK4 có cấu trúc indazol được thế ở vị trí 3. Không có tài liệu nào mô tả về các indazol được thế ở vị trí 2.

WO2013/106254 và WO2011/153588 bộc lộ các dẫn xuất indazol được thế hai lần ở vị trí 2, 3.

WO2007/091107 mô tả các dẫn xuất indazol được thế ở vị trí 2 để điều trị bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne. Các hợp chất được bộc lộ không có nhóm thế 6-hydroxyalkyl.

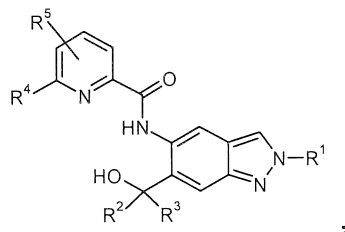
WO2015/091426 mô tả hợp chất indazol, nhóm alkyl của nó được thế ở vị trí 2 bằng cấu trúc carboxamit.

WO2015/104662 bộc lộ hợp chất indazol có công thức (I)



là hữu ích trong điều trị ở dạng chất ức chế kinaza, đặc biệt là chất ức chế IRAK4, và muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của nó mà hữu ích trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng, đặc biệt sử dụng chúng với bệnh hoặc tình trạng qua trung gian enzym kinaza, đặc biệt là enzym IRAK4.

WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, mô tả hợp chất indazol được thể mới có công thức sau



quy trình điều chế chúng, việc sử dụng chúng riêng rẽ hoặc kết hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, và việc sử dụng chúng để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh, đặc biệt là để điều trị và/hoặc phòng ngừa lạc nội mạc tử cung và đau liên quan đến lạc nội mạc tử cung và các triệu chứng liên quan đến lạc nội mạc tử cung như đau bụng kinh, đau giao hợp, tiêu buốt và đau khi đại tiện, u lympho, viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp (đặc biệt là viêm cột sống dính khớp vảy nến và bệnh Bekhterev), lupus ban đỏ, đa xơ cứng, thoái hóa điểm vàng, COPD, gút, các rối loạn gan nhiễm mỡ, kháng insulin, các rối loạn khối u và bệnh vảy nến.

Do đó, vẫn có nhu cầu thu được các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) với các đặc tính hóa lý thích hợp mà có thể được sử dụng một cách thuận lợi trong quá trình xử lý dược và các dược phẩm.

Các chất ức chế IRAK4 mới đặc biệt thích hợp để điều trị và ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh và rối loạn viêm đặc trưng bởi hệ miễn dịch phản ứng quá mức. Các rối loạn cụ thể có thể được kể ra ở đây là các rối loạn viêm da, các rối loạn tim mạch, các rối loạn về phổi, các rối loạn về mắt, các rối loạn tự miễn, các rối loạn phụ khoa, đặc biệt bệnh lạc nội mạc tử cung, và ung thư.

Quy trình được công bố cho phép sản xuất indazol (I) trên quy mô kỹ thuật với sự tập trung đặc biệt vào các yêu cầu sau:

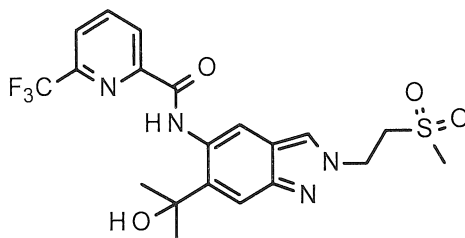
- Sự mở rộng/khả năng mở rộng của quy trình sản xuất
- Khả năng chọn lọc theo vùng cao trong phản ứng N2-alkyl hóa
- Tránh được các bước tách và tinh chế bằng sắc ký
- Xử lý cuối cùng bằng kết tinh

- Việc điều chỉnh cuối cùng của sự biến đổi đa hình sử dụng các dung môi Loại 3 (theo các hướng dẫn của FDA)

Đáng chú ý là, quy trình có thể được bộc lộ đáp ứng được tất cả các yêu cầu nêu trên.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một cách bất ngờ, các dạng tinh thể sau của hợp chất có công thức (I) đã được nhận diện, chúng là dạng đa hình A, dạng đa hình B, và dạng giả đa hình mà nó là 1,7-hydrat tinh thể. Trong ngữ cảnh này, các biến đổi, các dạng đa hình và các đa hình có nghĩa tương tự. Ngoài ra, dạng vô định hình cũng tồn tại. Tất cả các dạng đa hình, dạng giả đa hình và dạng vô định hình đều là các dạng rắn khác nhau của hợp chất có công thức (I).



(I)

Hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B của nó đã được mô tả trong đơn ưu tiên số EP16167652.3, nộp ngày 29 tháng 04 năm 2016, của đơn yêu cầu cấp patent này là dạng đa hình A của hợp chất có công thức (I). Theo các quy định được mô tả trong tài liệu của Joel Bernstein, *Polymorphism in molecular crystals*, Clarendon Press 2002, trang 8-9, ký hiệu và tên gọi của các dạng đa hình được thực hiện chung theo thứ tự của các điểm nóng chảy của chúng khởi đầu từ dạng đa hình có điểm nóng chảy cao nhất gọi tên là dạng đa hình A. Vì đã trở nên rõ ràng trong các thử nghiệm trong phòng thí nghiệm trong mấy tháng gần đây rằng, dạng đa hình A của hợp chất có công thức (I) như được mô tả trong đơn ưu tiên số EP16167652.3 là dạng có điểm nóng chảy thấp hơn so với dạng đa hình khác, nên ở đây các tác giả sáng chế đính chính tên gọi của hợp chất đó như được mô tả trong EP16167652.3, nộp ngày 29 tháng 04 năm 2016, đối với dạng A thành dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) là dạng ổn định về nhiệt động học. Một cách bất ngờ, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) thể hiện các đặc tính có lợi so với các dạng rắn khác của hợp chất có công thức (I), các đặc tính có lợi này là, ví dụ nhưng không bị giới hạn bởi, độ ổn định (ví dụ, độ ổn định nhiệt động học, độ ổn định cơ học, độ ổn định hóa học, và/ hoặc độ ổn định bảo quản), khả năng tương thích với các thành phần khác, độ tinh khiết, độ hút ẩm, độ hòa tan (nhiệt động học và/ hoặc động lực), các đặc tính kết tinh, ngoại dạng, độ sinh khả dụng, tác dụng phụ, tính chất dược động học, hiệu lực, các đặc tính có lợi trong quá trình tổng hợp hóa học (ví dụ, liên quan đến việc xử lý hoặc tách mà có thể, ví dụ, được cải thiện về khả năng lọc) và/ hoặc các đặc tính có lợi trong quá trình sản xuất dược phẩm.

Do đó, dạng đa hình B là thích hợp và được ưu tiên hơn so với các dạng rắn khác của hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong lĩnh vực dược phẩm, đặc biệt thích hợp để sản xuất dược phẩm, ví dụ để sản xuất viên nén chứa dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

Cụ thể, dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) bảo đảm rằng, sự chuyển hóa không mong muốn thành dạng khác của hợp chất có công thức (I) và sự thay đổi kết hợp về các đặc tính như đã mô tả ở trên được ngăn chặn. Điều này làm tăng thêm độ an toàn và chất lượng của các chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và giảm thiểu được nguy cơ đối với bệnh nhân.

Hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B có thể được tách bằng cách kết tinh dung dịch sử dụng axetonitril, tetrahydrofuran hoặc axeton bằng cách cho bay hơi ở nhiệt độ trong phòng hoặc cho bay hơi trong điều kiện làm lạnh (tủ lạnh hoặc kết đông).

Các phương án theo sáng chế không chỉ là mỗi dạng tinh thể đơn của hợp chất có công thức (I) là dạng đa hình A, dạng đa hình B và 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I), mà còn là hỗn hợp bao gồm hai hoặc ba dạng tinh thể nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế chứa dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) được chọn từ nhóm bao gồm dạng đa hình A, dạng đa hình B, 1,7-hydrat của nó và hỗn hợp của các dạng nêu trên và còn bao gồm thêm tá dược dược dụng.

Được phẩm theo sáng chế tốt hơn chỉ chứa duy nhất một trong số các dạng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm dạng đa hình A, dạng đa hình B và 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I) là chủ yếu và không có phần đáng kể nào của dạng khác của hợp chất có công thức (I). Tốt hơn nữa nếu được phẩm chứa nhiều hơn 85% khối lượng, tốt hơn nữa là nhiều hơn 90% khối lượng, tốt nhất là nhiều hơn 95% khối lượng của dạng đa hình B so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong được phẩm.

Được ưu tiên là được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B chủ yếu và không chứa bất kỳ phần đáng kể nào của dạng rắn khác của hợp chất có công thức (I), ví dụ, của dạng đa hình hoặc giả đa hình khác của hợp chất có công thức (I). Được phẩm tốt hơn là chứa nhiều hơn 80% khối lượng, tốt hơn là nhiều hơn 90% khối lượng, tốt nhất là nhiều hơn 95% khối lượng của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong được phẩm.

Được ưu tiên hơn nữa là được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình A là chủ yếu và không chứa bất kỳ phần đáng kể nào của dạng rắn khác của hợp chất có công thức (I), ví dụ, của dạng giả đa hình khác của hợp chất có công thức (I). Được phẩm tốt hơn là chứa nhiều hơn 80% khối lượng, tốt hơn nữa là nhiều hơn 90% khối lượng, tốt nhất là nhiều hơn 95% khối lượng của hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình A so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong được phẩm.

Được ưu tiên hơn nữa là được phẩm chứa dạng 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I) là chủ yếu và không chứa bất kỳ phần đáng kể nào của dạng rắn khác của hợp chất có công thức (I), ví dụ, dạng đa hình khác của hợp chất có công thức (I). Được phẩm tốt hơn là chứa nhiều hơn 85% khối lượng, tốt hơn nữa là nhiều hơn 90% khối lượng, tốt hơn nữa là nhiều hơn 95% khối lượng của hợp chất có công thức (I) ở dạng 1,7-hydrat so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong được phẩm.

Các dạng khác nhau của hợp chất có công thức (I) có thể được phân biệt bằng nhiễu xạ bột tia X, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phép đo phổ IR-, Raman-, NIR-, FIR- và phổ ^{13}C -NMR ở trạng thái rắn.

Các dạng khác nhau của hợp chất có công thức (I) đã được mô tả đặc trưng bằng nhiễu xạ bột tia X, nhiệt độ DSC và TGA.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B của hợp chất (I).

FIG. 2 là phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình A của hợp chất (I).

FIG. 3 là phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng 1,7-hydrat của hợp chất (I).

FIG. 4 là nhiệt độ DSC và TGA của dạng đa hình B của hợp chất (I).

FIG. 5 là nhiệt độ DSC và TGA của dạng đa hình A của hợp chất (I).

FIG. 6 là nhiệt độ DSC và TGA của dạng 1,7-hydrat của hợp chất (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) mà thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau: 9,7, 10,1, 15,4, tốt hơn là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, tốt hơn nữa là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, 22,3, tốt nhất là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, 22,3, 25,2, mỗi một giá trị được nêu dưới dạng giá trị $2\text{Theta} \pm 0,2^{\circ}$. Hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình B cũng có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với đồng K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) như được thể hiện trên Fig. 1.

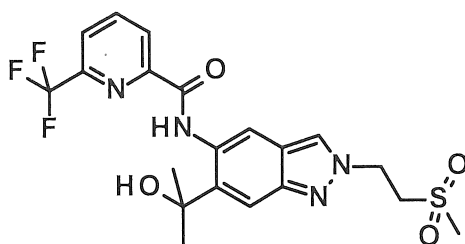
Dạng đa hình A của hợp chất có công thức (I) có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) mà thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau: 9,2; 9,8; 19,3; tốt hơn là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, tốt hơn nữa là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, 21,6, tốt nhất là ít nhất các góc phản xạ sau: 9,2, 9,8, 19,3, 20,4, 20,7, 21,6, 21,7, 23,1, 23,2, mỗi một giá trị được nêu dưới dạng giá trị

$2\theta \pm 0,2^\circ$. Hợp chất có công thức (I) ở dạng đa hình A cũng có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) như được thể hiện trên Fig. 2.

Dạng 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I) có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) mà thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau: 10,6; 11,8; 14,5; tốt hơn là ít nhất các góc phản xạ sau: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, tốt hơn nữa là ít nhất các góc phản xạ sau: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, 17,6, 18,7, tốt nhất là ít nhất các góc phản xạ sau: 10,6, 11,8, 14,5, 14,9, 15,1, 17,6, 18,7, 19,8, mỗi một giá trị được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$. Hợp chất có công thức (I) ở dạng 1,7-hydrat của nó cũng có thể được mô tả đặc trưng một cách rõ ràng bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ) như được thể hiện trên Fig. 3.

Quy trình điều chế:

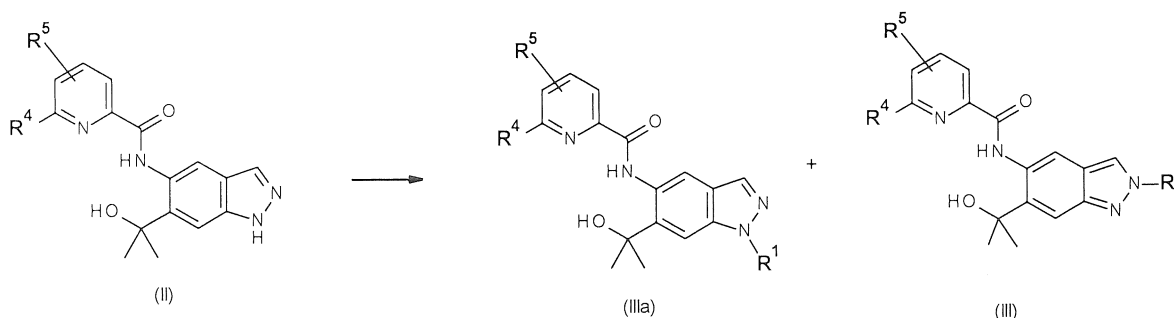
Việc điều chế hợp chất (I) thông qua quá trình alkyl hóa chọn lọc cao bất ngờ trên N2 được mô tả trong phần sau:



(I)

Quy trình điều chế hợp chất indazol được thể tại N2 đã được mô tả trước đây trong các tài liệu chuyên ngành. Tuy nhiên, các quy trình này được cho là bất lợi khiến cho chúng không thích hợp cho quy mô kỹ thuật. Có thể điều chế một cách chọn lọc hợp chất indazol được thể tại N2 bằng một chuỗi các bước tổng hợp phức tạp, mà không liên quan đến bước alkyl hoá trực tiếp. Tuy nhiên, các chuỗi này kéo dài và chán ngắt và kèm theo sự hao hụt đáng kể, cuối cùng dẫn đến tổng hiệu suất thấp. Do đó, các quy trình tổng hợp cho phép điều chế trực tiếp hợp chất indazol được thể tại N2 từ tiền chất 1H-indazol bằng cách alkyl hoá chọn lọc và trực tiếp tại N2 là được quan tâm nhất. Với nỗ lực nhằm alkyl hoá trực tiếp tiền chất 1H-indazol có công thức

chung (II), thông thường, thu được hỗn hợp của các chất đồng phân vị trí alkyl hoá N1 (IIIa) và N2 (III).

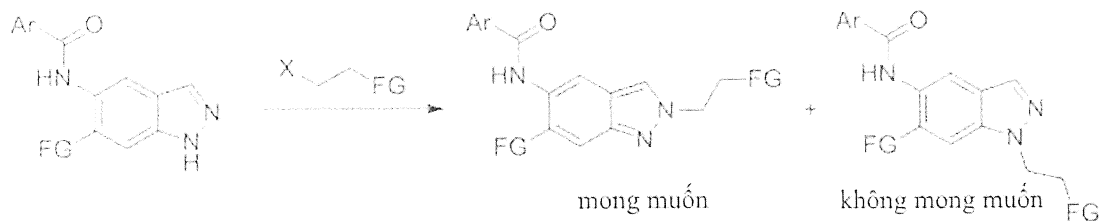


Indazol và các dẫn xuất của nó, loại điển hình của N-dị vòng thơm, được quan tâm đặc biệt trong tổng hợp và hoá dược vì hoạt tính sinh học đa dạng của chúng. Ngoài ra, cấu trúc dị vòng đa dạng có thể truy cập được từ carben dị vòng N có nguồn gốc từ indazol. Trong số indazol, hợp chất indazol được thế ở N1/N2 được sử dụng rộng rãi làm thuốc chống ung thư, chống viêm, chống HIV, và chống vi khuẩn. Thông thường, quy trình tổng hợp hợp chất indazol được thế tại N2 bao gồm các quy trình tạo vòng từ nhiều loại nguyên liệu ban đầu hỗn tạp. Đáng tiếc là, các phương pháp chung vẫn còn hiếm trong các tài liệu chuyên ngành. Trong các phương pháp này, chỉ thu được hiệu suất vừa phải.

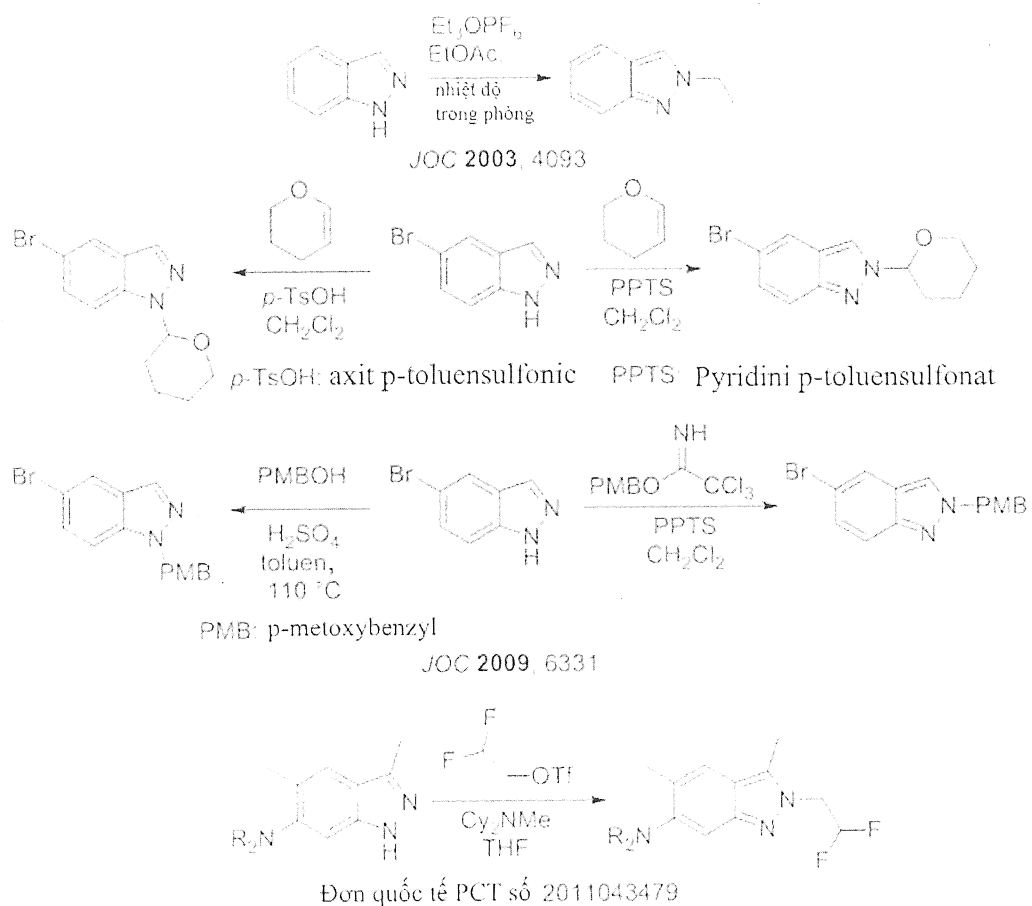
Về tình trạng kỹ thuật hiện tại, một vài công bố đã được biết đến và sẽ được thảo luận trong phần sau. Không có quy trình nào trong số các quy trình được công bố đề cập đến các điều kiện phản ứng mà dẫn đến quá trình alkyl hoá chọn lọc N2 trực tiếp bằng cách sử dụng metyl vinyl sulfon làm chất alkyl hoá. Không quan sát thấy việc chuyển hoá hoặc độ chọn lọc và hiệu suất thấp. Vấn đề của các quy trình của tình trạng kỹ thuật bao gồm việc sử dụng chất alkyl hoá tương đối đơn giản không mang các nhóm chức không bền. Các chất này phần lớn được gắn vào 1H-indazol bằng việc thay thế ái nhân các halogenua, tosylat, triflat hoặc mesylat của chúng. Khi nhiều gốc chức được sử dụng, hiệu suất và độ chọn lọc giảm một cách đáng kể. Trong phần sau sẽ trình bày lý do tại sao các quy trình của tình trạng kỹ thuật không thể áp dụng cho thách thức thực tiễn:

1. WO 2011/043479: Các phản ứng được thực hiện trong THF ở nhiệt độ hồi lưu (xem trong sơ đồ 2). Phản ứng này không thực hiện đối với trường hợp sắp tới (metyl vinyl sulfon). Việc điều chế triflat tương ứng từ, ví dụ, rượu là không thể, do việc phân huỷ của nó xảy ra ngay lập tức. Ngoài ra, chỉ chất nền đơn giản không chứa nhóm chức trong mạch bên được sử dụng.
2. S. R. Baddam, N. U. Kumar, A. P. Reddy, R. Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661: Chỉ các indazol đơn giản không chứa các nhóm chức được sử dụng trong phản ứng. Chỉ metyl tricloaxetimidat được sử dụng làm chất alkyl hoá. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện có xúc tác axit thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công. Quy trình này không thể dễ dàng tăng quy mô.
3. Q. Tian, Z. Cheng, H. H. Yajima, S. J. Savage, K. L. Green, T. Humphries, M. E. Reynolds, S. Babu, F. Gosselin, D. Askin, *Org. Process Res. Dev.* **2013**, 17, 97: Việc điều chế THP-ete với việc ưu tiên đối với N2 của indazol được trình bày. Phản ứng này diễn ra theo cơ chế khác biệt và không đại diện làm phương pháp chung, do sản phẩm THP-ete không thể dễ dàng được chuyển hoá tiếp. Ngoài ra, phương pháp bảo vệ chọn lọc indazol sử dụng các dẫn xuất p-metoxymethyl trong điều kiện axit được trình bày. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
4. D. J. Slade, N. F. Pelz, W. Bodnar, J. W. Lampe, P. S. Watson, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6331: THP-ete và bảo vệ PMB bằng cách sử dụng các điều kiện axit (PPTS: pyridin para-toluensulfonat), xem Sơ đồ 2; các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.
5. M. Cheung, A. Bloor, J. A. Stafford, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4093: **2003**, 68, 4093: Phương pháp này chỉ bao gồm muối Meerwein etyl và metyl không được

tạo nhóm chức đơn giản. Phản ứng này diễn ra trong etyl axetat phân cực ở nhiệt độ môi trường. Các điều kiện này không thể được chuyển hoá thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon.



Sơ đồ 1: N-alkyl hoá 1H-indazol



Sơ đồ 2: Phương pháp N-alkyl hoá indazol là đã biết đến trong lĩnh vực

6. M.-H. Lin, H.-J. Liu, W.-C. Lin, C.-K. Kuo, T.-H. Chuang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 11376: Quy trình này là chọn lọc N2; tuy nhiên, quy trình này không thể được gia tăng quy mô bằng kim loại Ga và Al được sử dụng với lượng theo hệ số tỷ lệ. Trong các điều kiện phản ứng đã mô tả, axit Broensted được tạo thành sẽ phản ứng với các kim loại tương ứng để tạo ra khí hydro. Chỉ các cơ chất tương đối đơn giản được sử dụng làm chất alkyl hoá (không chứa nhóm sulfon). Khi nhiều cơ chất tạo nhóm chức được sử dụng, quan sát thấy hiệu suất bị giảm đáng kể. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
7. G. Luo, L. Chen, G. Dubowchick, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5392: 2-(Trimethylsilyl)etoxymethyl clorua (SEM-Cl) trong THF được sử dụng để thế trên N2 của indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công. Các sản phẩm tương ứng mô tả trong công bố này là ete và không liên quan đến phân tử đích của sáng chế. Việc sử dụng chất gây ung thư cao 2-(trimethylsilyl)etoxymethyl clorua (SEM-Cl) cũng như benzyloxymethyl clorua (BOM-Cl) không phải là lựa chọn tối ưu để thu được hợp chất đích.
8. A. E. Shumeiko, A. A. Afon'kin, N. G. Pazumova, M. L. Kostrikin, *Russ. J. Org. Chem.* **2006**, *42*, 294: Chỉ các cơ chất rất đơn giản được sử dụng trong phương pháp này. Không có độ chọn lọc đáng kể được báo cáo. Quan sát thấy một chút ưu tiên đối với việc alkyl hoá N1 ở indazol.
9. G. A. Jaffari, A. J. Nunn, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1973**, 2371: Các cơ chất rất đơn giản và duy nhất chất methyl hoá được sử dụng. Cơ chất phức tạp hơn, ví dụ, tổ hợp gồm formaldehyt với metanol proton hoá chỉ tạo ra sản phẩm được thế N1 (ete).
10. V. G. Tsypin et al., *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 90: Phản ứng này diễn ra trong axit sulfuric và cloroform. Chỉ việc chuyển hoá của indazol đơn giản với rượu adamantylic làm chất alkyl hoá duy nhất được mô tả. Các điều kiện này

không thể được chuyển hoá thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon.

11. S. K. Jains et al. *RSC Advances* **2012**, 2, 8929: Tài liệu công bố này đề xuất ví dụ về N-benzyl hoá của indazol với độ chọn lọc thấp hướng đến việc thay thế N1. Phương pháp có xúc tác KF/nhôm oxit không thể được sử dụng hiệu quả trong quy trình tổng hợp hợp chất indazol được thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
12. L. Gavara et al. *Tetrahedron* **2011**, 67, 1633: Chỉ các cơ chất tương đối đơn giản được sử dụng. Việc tạo thành THP-ete axit đã mô tả và benzyl hoá trong hồi lưu THF là không áp dụng được cho cơ chất của tác giả sáng chế. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
13. M. Chakrabarty et al. *Tetrahedron* **2008**, 64, 6711: Quan sát thấy quá trình N2-alkyl hóa nhưng chủ yếu thu được sản phẩm N1-alkyl hóa. Các điều kiện sử dụng natri hydroxit và chất xúc tác chuyển pha trong THF đã mô tả là không áp dụng được cho hợp chất indazol được thế ở vị trí 2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này sang hệ của tác giả sáng chế (methyl vinyl sulfon) là không thành công.
14. M. T. Reddy et al. *Der Pharma Chemica* **2014**, 6, 411: Phản ứng này diễn ra trong chất alkyl hoá tương ứng làm dung môi. Đã có thông báo chỉ sử dụng ethyl bromoacetat có tính phản ứng cao làm chất alkyl hoá. Không có dữ liệu về độ chọn lọc. Các điều kiện này là không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.

15. S. N. Haydar et al. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2521: Chỉ các nhóm alkyl không được tạo nhóm chức đơn giản được mô tả (metyl, isopropyl, isobutyl). Xesi cacbonat được sử dụng làm bazơ và phản ứng này tạo ra hỗn hợp của các sản phẩm alkyl hoá N1 và N2. Các điều kiện này là không áp dụng được cho hợp chất ở dạng 2-indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

16. Zh. V. Chirkova et al. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, *48*, 1557: Trong phương pháp này, các cơ chất tương đối đơn giản được chuyển hoá với kali cacbonat làm bazơ trong DMF. Thu được hỗn hợp của các sản phẩm alkyl hoá N1 và N2. Các điều kiện này là không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

17. C. Marminon et al. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 735: Phần tử thế *ortho* R ở vị trí 7 trên indazol hướng vào việc alkyl hoá theo hướng N2 bằng cách che N1 khỏi sự tấn công ái điện tử. Các điều kiện, natri hydrua làm bazơ trong THF, là không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế tại N2 do chúng ưu tiên dẫn đến việc alkyl hoá ở N1 khi không có mặt phần tử thế ở vị trí 7 của indazol. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

18. D. A. Nicewicz et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6198: Chỉ các cơ chất đơn giản được sử dụng. Phương pháp này mô tả phản ứng quang hoá mà không thể dễ dàng gia tăng quy mô và không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc chung hợp chất indazol được thế tại N2. Các dẫn xuất styren rất đặc hiệu được sử dụng trong các điều kiện phản ứng gốc. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

19. A. Togni et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1059: Tài liệu công bố này chỉ mô tả loại phản tử thể đặc biệt (iot hoá trị cao làm chất phản ứng triflometyl hoá kết hợp với axetonitril). Trường hợp đặc biệt này không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc chung hợp chất indazol được thế tại N2.
20. L. Salerno et al. *European J. Med. Chem.* **2012**, *49*, 118: Tài liệu công bố này mô tả quá trình chuyển hóa indazol trong α -bromoketon nóng chảy. Các điều kiện phản ứng này không thể được chuyển hoá thành quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
21. K. W. Hunt, D. A. Moreno, N. Suiter, C. T. Clark, G. Kim, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5054: Tài liệu công bố này chủ yếu mô tả phương pháp alkyl hoá chọn lọc N1 có bổ sung các bazơ khác nhau. Chỉ các cơ chất đơn giản được sử dụng. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
22. J. Yang et al. *Synthesis* **2016**, *48*, 48, 1139: Tài liệu công bố này mô tả phản ứng aza-Michael có xúc tác bazơ chọn lọc N1. Không quan sát thấy việc thay thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
23. P. R. Kym et al. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 2339: Về cơ bản, quy trình alkyl hoá N1 được mô tả. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với methyl vinyl sulfon là không thành công.
24. A. J. Souers et al. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 1318: Tài liệu công bố này còn mô tả việc sử dụng kali cacbonat làm bazơ. Phương pháp này diễn ra chủ yếu ưu tiên sự thay thế tại N1 và do đó, không áp dụng được cho quy trình tổng hợp chọn lọc hợp chất indazol được thế tại N2. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên methyl ethyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của

cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

25. P. Bethanamudi et al. *E-Journal of Chemistry* **2012**, 9, 1676: Việc sử dụng dung dịch ion cùng với kali cacbonat làm bazơ tạo ra hỗn hợp của các indazol alkyl hoá N1 và N2 với hiệu suất thấp. Độ chọn lọc cho thấy xu hướng hướng đến việc thay thế ở N1. Việc sử dụng dung dịch ion không thể được chuyển hoá thành hệ của tác giả sáng chế. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

26. S. Palit et al. *Synthesis* **2015**, 3371: Phản ứng được mô tả trong bản mô tả này hầu như không chọn lọc với sự ưu tiên rất ít đối với việc thay thế tại N1 của indazol. Chỉ các nhóm alkyl không được tạo nhóm chức, đơn giản được sử dụng. Natri hydrua và bazơ mạnh tương tự được sử dụng. Các nỗ lực nhằm chuyển các điều kiện này thành việc đưa mạch bên metyl etyl sulfon chọn lọc vào ở vị trí N2 của cấu trúc nhân indazol bằng phản ứng với metyl vinyl sulfon là không thành công.

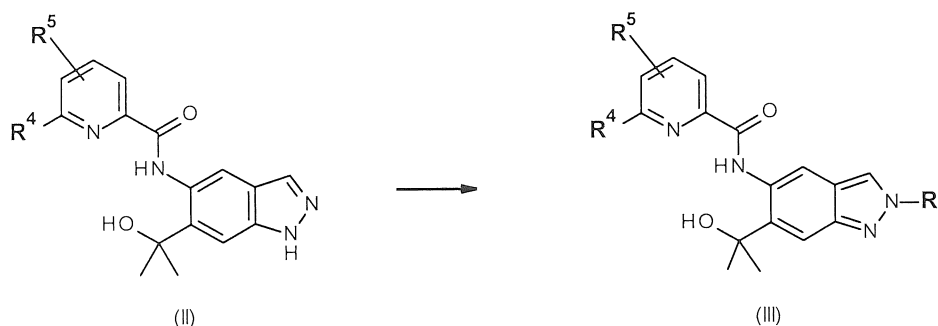
Đã được chứng minh rằng, hợp chất có công thức (I) có thể được tổng hợp theo cách tương tự như các phương pháp được công bố trước đây trong các tài liệu chuyên ngành, ví dụ, bằng cách alkyl hoá trực tiếp sử dụng 2-bromoethyl metyl sulfon. Tuy nhiên, hỗn hợp của các sản phẩm alkyl hoá N1 và N2 thu được với sự ưu tiên dành cho chất đồng phân vị trí N1 ($N1 : N2 = \text{khoảng } 2 : 1$). Hợp chất indazol được alkyl hoá tại N2 mong muốn có công thức (I) cũng có thể thu được với hiệu suất rất thấp như được mô tả trong tài liệu WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, theo quy trình phản ứng sau:

160mg (0,44mmol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (hợp chất trung gian 5-1) được tạo huyền phù cùng với 182mg kali cacbonat và 36 mg kali iodua trong 1,0ml DMF, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Sau đó, 123mg 2-bromoethyl metyl sulphon được bổ sung vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung vào, hỗn hợp này được chiết hai lần bằng etyl axetat và các

phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, lọc qua màng lọc kỵ nước và cô đặc. Tinh chế phần cặn bằng phương pháp HPLC điều chế tạo ra 20mg (hiệu suất 9,7%) hợp chất nêu ở đề mục này.

HPLC điều chế tiêu thụ chứng tỏ không thể thiếu được bước tách hữu hiệu các chất đồng phân vị trí N1/N2. Mục đích của quy trình mới theo sáng chế này cốt để tránh việc tách HPLC nhờ đạt được độ chọn lọc tốt hơn trong phản ứng thuận lợi cho việc thay thế tại N2, tiếp theo là quy trình tái kết tinh mới theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế các hợp chất có công thức chung (III) từ các hợp chất có công thức chung (II)



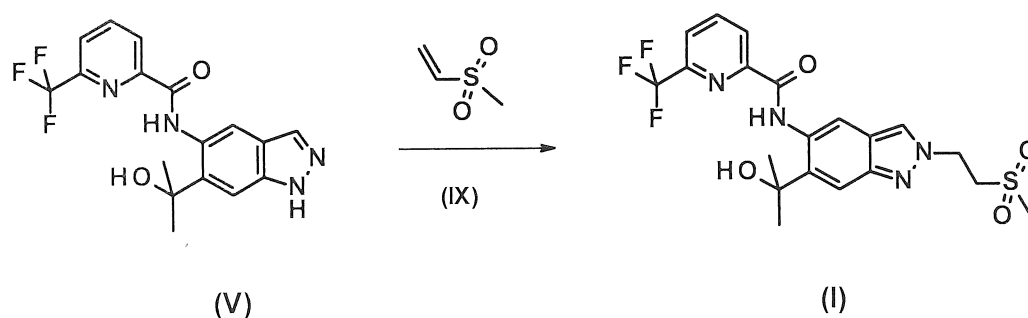
trong đó

R¹ 2-(metylsulfonyl)etyl;

R⁴ là diflometyl, triflometyl hoặc metyl; và

R⁵ là hydro hoặc flo;

tốt hơn nếu R⁴ = triflometyl và R⁵ = H:



Bất ngờ là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, metyl vinyl sulfon (IX) có thể thay thế alkyl halogenua tương ứng trong phản ứng. Việc sử dụng vinyl sulfon để alkyl hoá indazol tại N2 là chưa từng xảy ra trước đó và do đó, vô cùng sáng tạo. Nhờ

phản ứng của hợp chất có công thức chung (II) với metyl vinyl sulfon trong toluen, tùy ý có bổ sung bazơ hữu cơ, như N,N-diisopropyletylamin hoặc trietylamin, chất đồng phân N2 theo công thức (III) và (I) mong muốn thu được có độ chọn lọc rất cao. Độ chọn lọc trong hỗn hợp phản ứng xác định được là nằm trong khoảng từ 8:1 đến 10:1 để tạo điều kiện cho sản phẩm alkyl hoá N2 (III) cũng như (I). Sản phẩm phụ được thể N1 không mong muốn còn lại chủ yếu trong nước cái sau khi xử lý hỗn hợp phản ứng (hầu như < 2 % sau khi kết tinh).

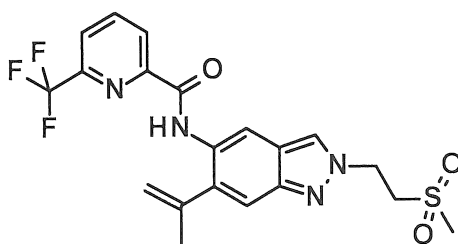
Phản ứng này diễn ra mà không cần sử dụng bazơ bổ sung. Hợp chất có công thức chung (II) hoặc (V) được cho vào bình phản ứng. 1 - 2 đương lượng metyl vinyl sulfon được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt ở nhiệt độ hồi lưu trong toluen (khoảng 110°C nhiệt độ bên trong). Phản ứng này có thể được tiến hành bằng cách sử dụng từ 5 đến 30 thể tích toluen so với lượng nguyên liệu ban đầu (II) hoặc (V). Tốt hơn phản ứng này được tiến hành với 8 đến 15 thể tích và tốt nhất với 10 thể tích toluen. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 12 đến 100 giờ. Tốt hơn thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 48 đến 72 giờ. Trong một số trường hợp, đã chứng minh được là thuận lợi khi bổ sung metyl vinyl sulfon từng phần vào hỗn hợp phản ứng, ví dụ, khởi đầu với 1 đương lượng và tiếp theo, bổ sung 0,3 đương lượng sau 24 giờ và 0,3 đương lượng nữa sau 48 giờ.

Tùy ý, phản ứng này xảy ra với lượng chất xúc tác là bazơ hữu cơ bổ trợ, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin. Hợp chất có công thức chung (II) hoặc (V) được cho vào bình phản ứng cùng với dung môi (toluen hoặc xylen) và lượng chất xúc tác là bazơ hữu cơ.

Bazơ hữu cơ bổ trợ, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin, N,N-dicyclohexylamin hoặc trietylamin có thể được bổ sung với lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 1 đương lượng. Phản ứng này được tiến hành với từ 0,01 đến 0,1 đương lượng bazơ.

Điều đáng chú ý và bất ngờ là, bằng cách sử dụng clo- hoặc etylbenzen làm dung môi ở cùng nhiệt độ phản ứng hoặc xylen làm dung môi ở nhiệt độ phản ứng cao hơn, alken (IV) thu được với lượng cao hơn nhờ việc loại nước. Đáng chú ý, quan sát thấy chỉ loại bỏ được một lượng rất nhỏ khi toluen được sử dụng làm dung môi. Do đó, toluen phải được xem là dung môi sáng chế có các đặc tính duy nhất và không dự

đoán được hoàn toàn về phản ứng cụ thể này. Cũng quan sát thấy việc tạo thành hợp chất (IV) phụ thuộc vào chất lượng của hợp chất (V). Khi hợp chất (V) được sử dụng có hàm lượng nước cao hơn hàm lượng nước thông thường (1% khối lượng thay vì <0,5% khối lượng), thu được lượng hợp chất (IV) nhiều hơn đáng kể trong phản ứng này. Điều đáng chú ý là, việc tạo thành sản phẩm loại bỏ (VI) có thể được triệt tiêu một cách hiệu quả bằng việc loại bỏ lượng nước dư ra khỏi hợp chất (V) bằng cách chưng cất đồng sôi với toluen và bằng cách bổ sung lượng chất xúc tác bazơ hữu cơ, cụ thể là N,N-diisopropyletylamin.



(IV)

Quy trình tách: Sau khi phản ứng kết thúc, toluen có thể được chưng cất một phần ra khỏi hỗn hợp phản ứng. Tiếp theo, dung môi thứ hai, như methyl *tert*-butyl ete (MTBE) hoặc diisopropylete (tốt hơn là methyl *tert*-butyl ete) có thể được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Khi bổ sung dung môi tương ứng, sản phẩm kết tủa hầu hết về mặt định lượng ra khỏi hỗn hợp. Trong một số trường hợp, đã chứng minh được là có lợi nếu tạo mầm tinh thể hỗn hợp này bằng các lượng nhỏ tinh thể để đạt được sự kết tinh hiệu quả. Sau khi làm nguội và khuấy kéo dài huyền phù thu được, sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng dung môi và sấy khô ở nhiệt độ 50 đến 60°C trong chân không thu được thông thường với hiệu suất từ 59 đến 67%. Độ tinh khiết của sản phẩm thô thông thường nằm trong khoảng từ 95 đến 97 % (diện tích) với ít hơn 2 % (diện tích) là chất đồng phân vị trí N1.

Cần phải nhấn mạnh rằng phản ứng của vinyl sulfon được thể để điều chế indazol được tạo nhóm chức tại N2 có độ chọn lọc cao trực tiếp là mới, mà chưa dự đoán được trong các tài liệu chuyên ngành và do đó, sáng chế này có ý nghĩa cao về mặt khoa học để điều chế kiểu thay thế này.

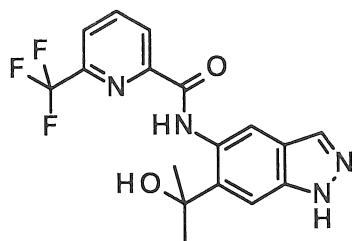
Việc điều chế nguyên liệu GMP, mà cũng sẽ được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng, đòi hỏi bước tinh chế bổ sung. Ngoài ra, do thành phần dược chất sẽ được sử dụng để bào chế dược phẩm, như viên nén, cần có một quy trình mà tạo ra ngoại dạng tinh thể đồng nhất lặp lại được. Bất ngờ là, điều này có thể thực hiện bằng cách sử dụng etanol hoặc isopropanol làm dung môi để tái kết tinh. Etanol là dung môi được ưu tiên. Do đó, đầu tiên hợp chất được hoà tan trong axeton và tiếp theo, được cho qua thiết bị lọc phân tử (lọc GMP). Tiếp theo, tiến hành đổi dung môi từ axeton thành etanol bằng cách lọc. Tiếp tục chưng cất cho đến khi đạt được thể tích cuối cùng là 6 đến 7 thể tích etanol so với nguyên liệu đầu vào. Việc chưng cất được loại bỏ khi đạt đến điểm sôi của etanol (khoảng 77-78°C) để đảm bảo rằng toàn bộ axeton được chưng cất ra. Tiếp theo, hỗn hợp này được làm mát, khuấy và sản phẩm kết tinh được tách bằng cách lọc và sấy khô trong chân không ở nhiệt độ cao. Hiệu suất của việc kết tinh thông thường > 90%. Sản phẩm thu được từ quy trình kết tinh này có các đặc tính đa hình mong muốn cần để bào chế dược phẩm, như viên nén. Sản phẩm này có độ tinh khiết rất cao cũng như hàm lượng rất cao. Dữ liệu phân tích quan trọng nhất của các mẻ tiêu biểu được nêu trong Bảng 1:

Bảng 1: Dữ liệu phân tích của các mẻ ví dụ được nêu trong Bảng 7

Độ tinh khiết (HPLC)	≥ 99% (diện tích)
Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)	≥ 97,7% (khối lượng)
Etanol	< 0,25% (khối lượng)
Pd	< 1 ppm

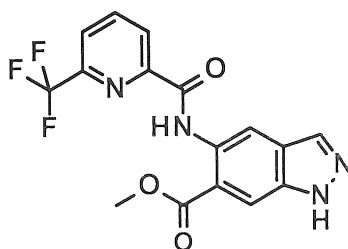
Dạng đa hình thu được bằng quy trình kết tinh nêu trên có độ bền cao trong quá trình bảo quản. Nó cũng có thể dễ dàng được micro hoá mà không làm mất các đặc tính tinh thể của nó.

Việc điều chế hợp chất có công thức chung (II) cũng như (V) được mô tả trong WO 2015/091426. Quy trình sáng chế mới này tập trung vào hợp chất được thể hiện bằng công thức (V):



(V)

Trong công bố đơn quốc tế số WO 2015/091426, hợp chất có công thức (V) được điều chế bằng phản ứng của hợp chất metyl este có công thức (VI):



(VI)

bằng cách sử dụng dung dịch chứa metylmagie bromua trong dietylete. Sau khi xử lý, sản phẩm thô được cho qua tinh chế bằng sắc ký cột tạo ra hợp chất có công thức (V) với hiệu suất 45%.

Tài liệu WO2016/083433, được công bố sau ngày ưu tiên của đơn này, mô tả cả quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất có công thức (V), khởi đầu từ hợp chất có công thức (VI) bằng phản ứng Grignard nhờ sử dụng alkylmagie halogenua thích hợp, ví dụ, metylmagie clorua hoặc metylmagie bromua trong THF hoặc trong diethyl ete hoặc trong hỗn hợp của THF và diethyl ete.

Quy trình này không thích hợp để điều chế hợp chất có công thức (V) trên quy mô kỹ thuật vì các hạn chế sau:

- Việc sử dụng dietylete là cần phải tránh vì điểm cháy của nó thấp và khả năng cháy nổ của nó cao.
- Metylmagie bromua tương đối đắt được sử dụng thay cho metylmagie clorua phổ biến hơn, là chất dễ kiếm được hơn.

- Nên tránh việc tách bằng sắc ký trên quy mô kỹ thuật, vì việc tách bằng sắc ký thường yêu cầu tiêu thụ một lượng lớn dung môi hữu cơ không kinh tế.
- Không có quy trình kết tinh nào được mô tả. Theo thực tiễn thông thường trong phòng thí nghiệm nghiên cứu, hợp chất có công thức (V) được làm bay hơi cho đến trạng thái khô. Quy trình này không khả thi trên quy mô kỹ thuật.
- Hiệu suất không thỏa mãn: vì mục đích kỹ thuật, cần phải đạt được hiệu suất ít nhất 75%.

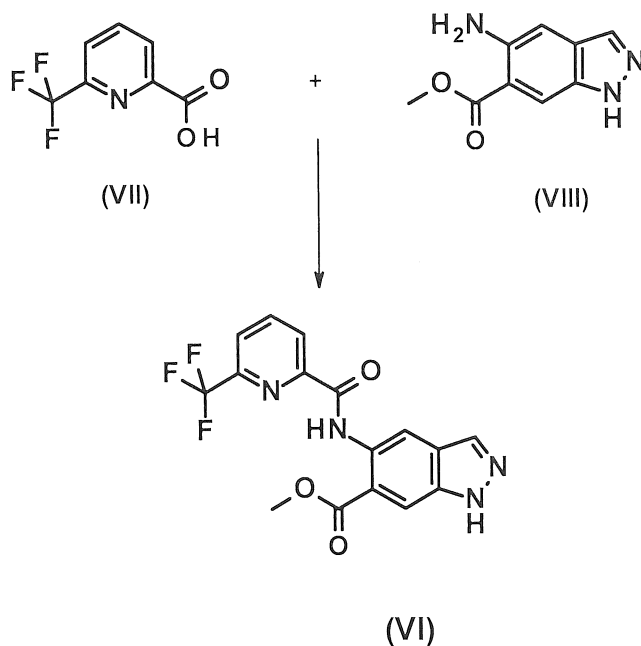
Một cách bất ngờ, đã phát hiện ra rằng, hợp chất có công thức (V) có thể được điều chế với hiệu suất cao hơn đáng kể khi metylmagie clorua và lithi clorua (2:1) trong THF được sử dụng thay thế. Các phản ứng được tiến hành với ít sản phẩm phụ, mà bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả trong WO 2015/091426 và cả WO2016/083433, cần phải được loại bỏ bằng phương pháp sắc ký cột. Phản ứng được phát hiện xảy ra tốt nhất với dung môi là THF. 6 đến 10 đương lượng metylmagie clorua (khoảng 3M trong THF) và 3 đến 5 đương lượng lithi clorua được khuấy và giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10 đến 0°C trong vòng từ 1 đến 3 giờ, tốt hơn là 2 giờ, hợp chất có công thức (VI) được nhỏ giọt vào hỗn hợp này ở dạng dung dịch trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong thời gian từ 5 đến 30 phút ở khoảng nhiệt độ đã định (-10°C đến 0°C) và tiếp theo, được làm dừng bằng cách rót vào nước. Khuấy mạnh hỗn hợp thu được. Tiếp theo, điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến khoảng 4 bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc hữu cơ (tốt hơn là axit xitric) và etyl axetat được bổ sung. Tách các pha và pha hữu cơ được rửa vài lần bằng nước muối (dung dịch nước natri clorua). Dung dịch hữu cơ thu được được trao đổi dung môi với toluen bằng cách chưng cất. Trong quá trình này, hợp chất có công thức (V) bắt đầu kết tinh và có thể tách được bằng cách lọc. Chất kết tủa được sấy khô ở nhiệt độ cao (50 - 60°C) trong chân không. Thông thường, hiệu suất ở giai đoạn này nằm trong khoảng từ 80 đến 96% và độ tinh khiết nằm trong khoảng từ 95 đến 99 % diện tích (HPLC).

Để điều chế nguyên liệu có chất lượng đáp ứng được nguyên tắc thực hành sản xuất tốt hiện hành (current good manufacturing practice-cGMP), đã chứng minh là có lợi nếu cuối cùng khuấy sản phẩm này trong hỗn hợp của isopropanol/nước (1 : 1; từ 2

đến 10 thể tích so với nguyên liệu đầu vào). Nguyên liệu được khuấy trong thời gian từ 1 đến 5 giờ, tốt hơn là 3 giờ. Tiếp theo, lọc và rửa hai lần bằng một lượng nhỏ hỗn hợp theo tỷ lệ 1 : 1 của isopropanol/nước. Sấy khô sản phẩm ở nhiệt độ cao (50 - 60°C) trong chân không. Thông thường, đạt được hiệu suất > 90% và độ tinh khiết > 97 % diện tích (HPLC).

Trong các ví dụ sau trong phần thử nghiệm, biến thể (xem ví dụ #2, biến thể #3) cũng được mô tả trong đó, sau khi xử lý bằng than hoạt tính, tiến hành việc đổi dung môi trực tiếp thành isopropanol. Sản phẩm được kết tinh bằng cách bổ sung nước. Theo cách này, sản phẩm thu được trực tiếp với độ tinh khiết rất cao.

Việc điều chế hợp chất có công thức (VI) cũng đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2015/091426. Theo đó, axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic (VII) (CAS số: 21190-87-4) được liên hợp với hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin là (metyl-5-amino-1H-indazol-6-carboxylat; CAS số: 1000373-79-4) sử dụng 1-[bis(dimethylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxid hexaflorophosphat (CAS số: 148893-10-1) làm chất liên hợp. Amit (VI) thu được với hiệu suất 84%.



Vì lý do an toàn của quy trình, việc gia tăng quy mô của chất phản ứng liên hợp gốc uroni là không thể vì nguy cơ gây nổ của chúng. Do đó, cần phải tìm ra phương pháp liên hợp khác.

Phương pháp an toàn và có thể thay đổi quy mô để điều chế hợp chất có công thức (VI) dạng amit được dựa trên việc sử dụng T3P (2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphorinan-2,4,6-trioxit; CAS số: 68957-94-8) làm chất liên hợp.

Phản ứng này diễn ra một cách trôi chảy và tạo ra hợp chất có công thức (VI) dạng amit với hiệu suất cao. Trong quy trình một bình, hợp chất có công thức (VII) dạng carboxylic axit (tốt nhất nếu được sử dụng với một lượng hơi thiếu so với anilin (VIII), khoảng 0,90 - 0,95 đương lượng) được cho vào cùng với 1,5 đương lượng N,N-diisopropyletylamin trong 16 thể tích THF. Tiếp theo, 2 đương lượng T3P (dung dịch 50% khối lượng trong etyl axetat) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ từ 0 đến 5 °C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy thêm trong thời gian từ 2 đến 4 giờ, tốt hơn là 2 giờ ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C.

Tiếp theo, hỗn hợp được làm dừng phản ứng bằng nước, điều chỉnh độ pH của nó bằng dung dịch nước natri cacbonat đến khoảng 7,4 và hỗn hợp THF/etyl axetat được chưng cất ra với lượng lớn (200 mbar, nhiệt độ bên trong 45 - 50°C). Tiếp theo, nước và etanol được bổ sung và độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7,0 bằng cách bổ sung dung dịch nước natri cacbonat. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian từ 1 đến 5 giờ, tốt hơn từ 1 đến 2 giờ, ở nhiệt độ 50°C, tiếp theo làm mát xuống nhiệt độ từ 20 đến 25°C và khuấy trong thời gian từ 10 đến 30 phút. Sản phẩm được tách bằng cách lọc và tiếp theo, rửa bằng hỗn hợp của etanol và nước và cuối cùng, sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C. Bằng quy trình này, thông thường thu được hiệu suất rất cao trong khoảng từ 95 đến 96%. Độ tinh khiết trong toàn bộ các trường hợp > 98% diện tích (HPLC).

Trong một số trường hợp, đặc biệt khi hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin có chất lượng quang học kém (ví dụ, màu nâu sẫm) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, đã chứng minh là có ích nếu thực hiện xử lý bằng than hoạt tính. Quy trình này được mô tả trong phần sau:

Amit (VI) thô được hoà tan trong hỗn hợp của metanol và THF (2 : 1) và than hoạt tính được bổ sung. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 60 đến 65°C trong thời gian từ 1 đến 1,5 giờ. Than hoạt tính được lọc ra và cô dịch lọc (xuống còn 2 thể

tích so với nguyên liệu đầu vào). Bổ sung nước và sản phẩm được kết tủa, lọc, rửa và sấy khô ở nhiệt độ từ 55 đến 60°C (trong chân không).

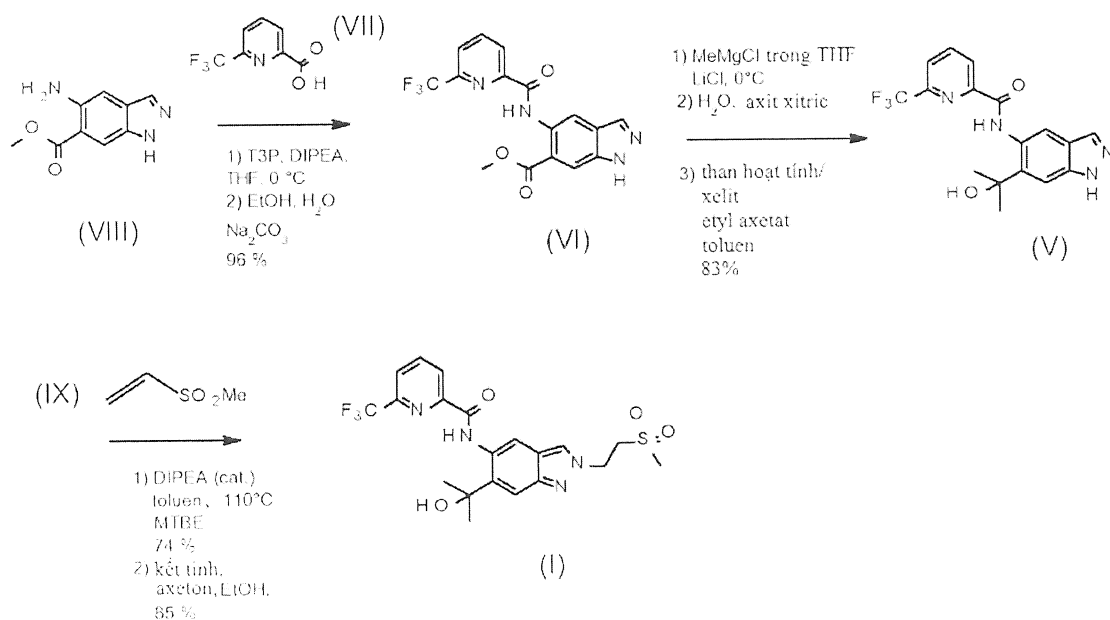
Quy trình tổng hợp của hợp chất có công thức (VII) và (VIII) đã được mô tả trong các tài liệu chuyên ngành và cả hai đều có bán trên thị trường với lượng lớn.

Đối với hợp chất có công thức (VII): Cottet, Fabrice; Marull, Marc; Lefebvre, Olivier; Schlosser, Manfred, *European Journal of Organic Chemistry*, 2003 , 8 p. 1559 – 1568; Carter, Percy H.; Cherney, Robert J.; Batt, Douglas G.; Duncia, John V.; Gardner, Daniel S.; Ko, Soo S.; Srivastava, Anurag S.; Yang, Michael G. Patent: US2005/54627 A1, 2005 ; Ashimori; Ono; Uchida; Ohtaki; Fukaya; Watanabe; Yokoyama *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1990 , vol. 38, 9 p. 2446 – 2458.

Đối với hợp chất có công thức (VIII): Nissan Chemical Industries, Ltd.; CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA, EP2045253 A1, 2009.

Đánh giá toàn bộ quy trình:

Sơ đồ 2 mô tả toàn bộ quy trình tổng hợp sản phẩm có công thức (I) tinh khiết từ hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin. Sản phẩm có công thức (I) thu được với độ tinh khiết > 99% diện tích (HPLC). Khi tính toán hiệu suất tốt nhất đạt được cho mỗi bước, tổng hiệu suất thu được là 50%. Quy trình này còn bao gồm việc tạo thành dạng tinh thể cuối cùng.



Sơ đồ 2: Toàn bộ quy trình tổng hợp sản phẩm có công thức (I) tinh khiết từ hợp chất có công thức (VIII) dạng anilin.

Khi so sánh tổng hiệu suất với dữ liệu tình trạng kỹ thuật được công bố:

1. liên hợp amit (điều chế hợp chất có công thức (VI)): hiệu suất 84%;
2. phản ứng Grignard, tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký: hiệu suất 45%;
3. alkyl hoá bằng 2-bromoethyl methyl sulfon theo cách tương tự như các phương pháp đã biết trong tài liệu chuyên ngành, tiếp theo là tinh chế bằng sắc ký: hiệu suất 9,68%;

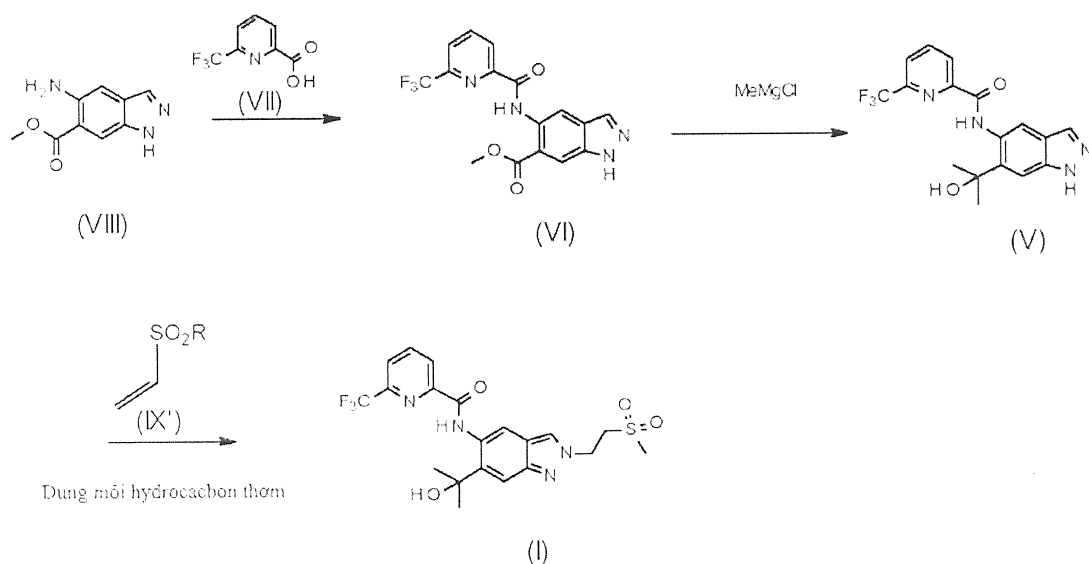
ưu điểm của quy trình mới là rất rõ ràng:

Theo phương pháp đã biết từ tình trạng kỹ thuật và như được mô tả trên đây, chỉ có thể đạt được tổng hiệu suất 3,7% với việc thiết lập dạng tinh thể cuối cùng không được bao gồm.

Tóm lại, quy trình sáng chế mới tạo ra hợp chất có công thức (I) với tổng hiệu suất cao hơn > 13 lần so với giải pháp kỹ thuật đã biết. Ngoài ra, nó bao gồm việc điều chế trực tiếp và tái sinh được dạng đa hình để bào chế được phẩm, như viên nén.

Cần phải nhấn mạnh rằng, phản ứng của vinyl sulfon được thể để điều chế indazol được tạo nhóm chức tại N2 có độ chọn lọc cao trực tiếp là mới, mà chưa dự đoán được trong các tài liệu chuyên ngành và do đó, sáng chế này có ý nghĩa cao để điều chế kiểu thay thế này.

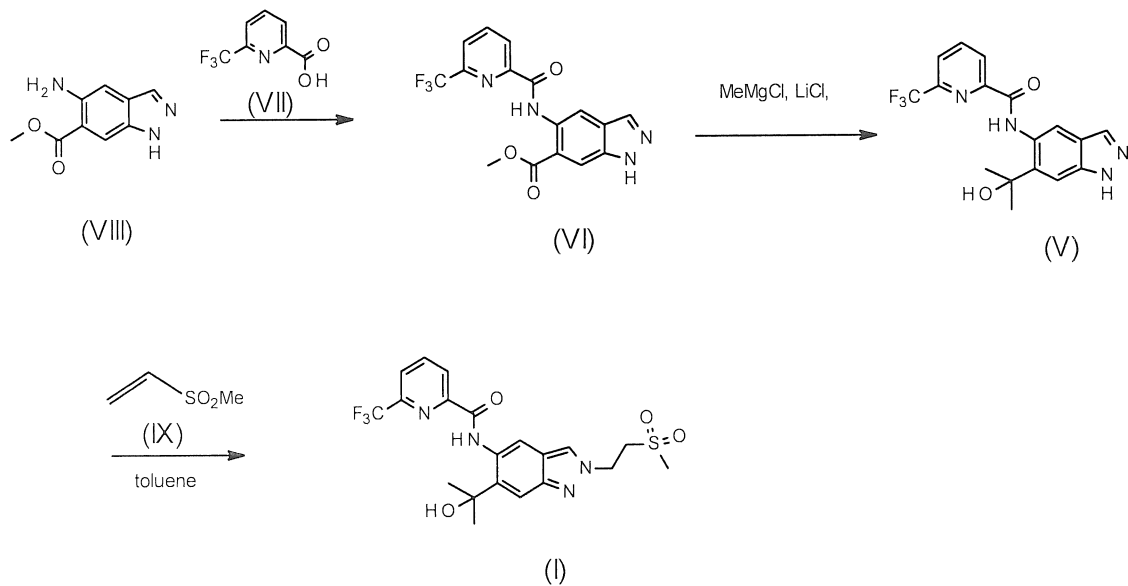
Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) theo các bước sau được thể hiện trong sơ đồ phản ứng IA, dưới đây:



Sơ đồ IA: Điều chế hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (VIII) làm nguyên liệu ban đầu

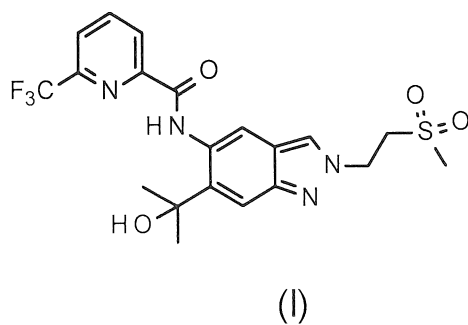
trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm methyl, ethyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl, và dung môi hydrocacbon thơm là dung môi như toluen hoặc xylen.

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) thông qua các bước sau đây được nêu trong sơ đồ phản ứng I dưới đây:



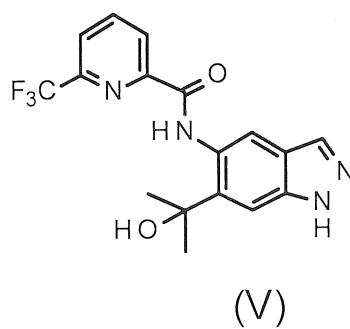
Sơ đồ I: Điều chế hợp chất có công thức (I) từ hợp chất có công thức (VIII) làm nguyên liệu ban đầu

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

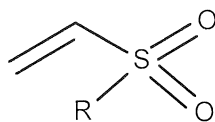


bao gồm bước (A) sau:

trong đó, hợp chất có công thức (V):



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



(IX')

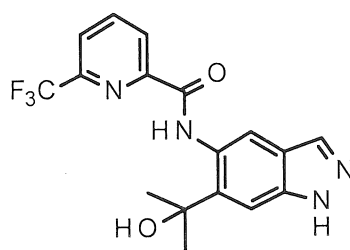
trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm metyl, etyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl,

tuỳ ý trong dung môi hydrocacbon thơm, như toluen hoặc xylen, tốt hơn là ở nhiệt độ hồi lưu của dung môi này,

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (I).

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó dung môi hydrocacbon thơm là toluen.

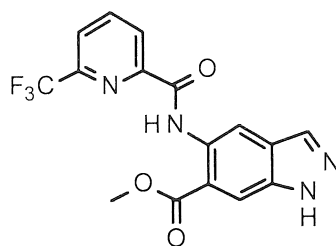
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (V):



(V)

được điều chế theo bước (B) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VI):

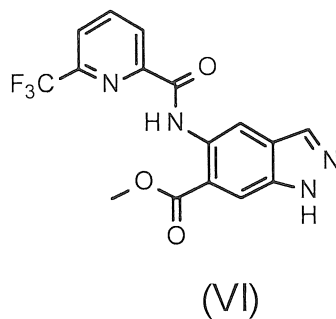


(VI)

được cho phản ứng với chất metyl hoá khử, như chất metyl kim loại, như metylmagie halogenua, như metylmagie clorua,

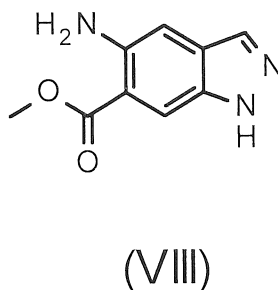
tùy ý với sự có mặt của halogenua kim loại kiềm, như lithi clorua, nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (V).

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (VI):

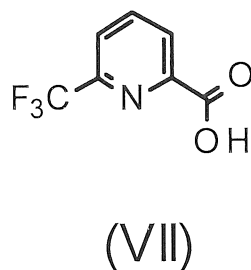


được điều chế theo bước (C) sau:

trong đó hợp chất có công thức (VIII):



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



tùy ý với sự có mặt của bazơ hữu cơ, đặc biệt là bazơ hữu cơ yếu, như amin bậc ba, như N,N-diisopropyletylamin,

tùy ý với sự có mặt của chất liên hợp, như 2,4,6-tripropyl-1,3,5,2,4,6-trioxatriphosphinan 2,4,6-trioxit (T3P),

nhờ đó tạo ra hợp chất có công thức (VI).

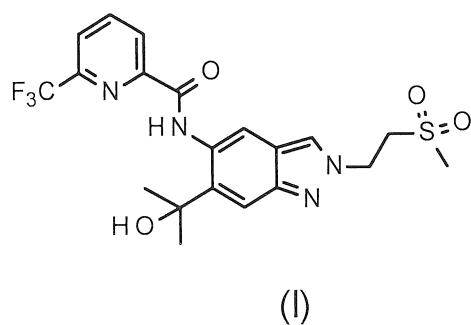
Theo một phương án khác của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (I) được tinh chế bằng cách kết tinh, đặc biệt là từ dung môi như etanol hoặc isopropanol.

Theo một biến thể của phương án khác của khía cạnh thứ nhất, dung môi là etanol.

Theo một biến thể của phương án khác của khía cạnh thứ nhất, dung môi là isopropanol.

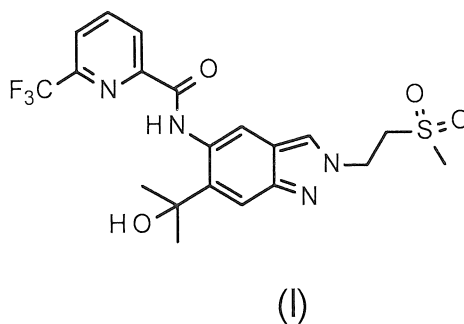
Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) nêu trên, trong đó hợp chất có công thức (I) là ở dạng đa hình B.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I):



được điều chế bằng quy trình nêu trên.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I):



Theo một phương án của khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến dạng đa hình B nêu trên, có đỉnh cực đại XRPD [$^{\circ}2\theta$] (đồng (Cu)) như sau:

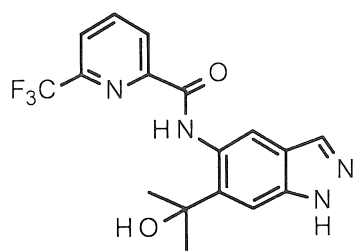
Bảng 2: XRPD của dạng đa hình A, B và 1,7-hydrat của hợp chất (I)

Phản xạ [đỉnh cực đại °2Theta]		
Dạng đa hình A	Dạng đa hình B	1/7-Hydrat
4,4	4,4	9,2
8,9	8,9	9,9
9,2	9,3	10,6
9,8	9,7	11,8
10,2	10,1	13,0
10,4	12,4	13,5
11,2	12,9	14,5
12,3	13,3	14,9
12,5	14,1	15,1
12,9	14,7	15,3
13,3	15,4	16,2
13,5	16,1	16,7
14,0	16,4	17,2
14,7	16,7	17,5
15,5	17,3	17,6
15,6	17,9	18,0
16,1	18,3	18,3
16,5	18,4	18,4
17,8	18,5	18,7
18,3	19,2	19,4
18,5	19,4	19,8
19,1	19,7	20,3
19,3	20,2	20,9
19,6	20,6	21,2
19,8	21,2	21,5
20,1	21,4	22,1
20,4	21,9	22,5
20,7	22,3	22,7

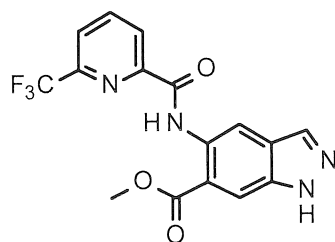
20,9	22,6	22,9
21,2	22,8	23,1
21,6	23,6	23,3
21,7	24,5	23,8
21,8	24,9	23,9
22,2	25,2	24,6
22,6	25,5	25,1
22,8	25,8	25,2
23,1	27,2	25,9
23,2	27,5	26,0
25,0	28,8	26,3
25,7	29,6	26,4
27,2	30,2	26,6
27,6	31,2	27,2
28,3	31,5	27,6
28,9	32,5	27,8
29,0	33,5	28,1
29,4	33,9	28,4
30,0	35,1	29,0
31,2	36,2	29,3
31,5	37,6	29,6
32,5		30,0
32,8		30,2
33,6		30,5
34,0		30,7
36,2		31,0
37,6		31,3
		31,7
		32,0
		32,3
		32,6

		33,2
		33,8
		35,4
		36,0
		36,6
		37,5

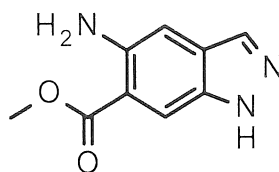
Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất được chọn từ:



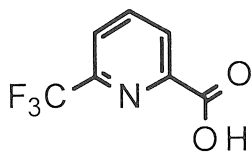
(V) ,



(VI) ,

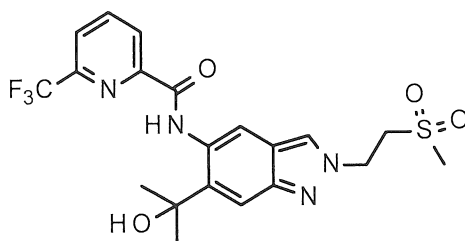


(VIII) ,



(VII)

để điều chế hợp chất có công thức (I):

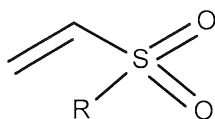


(I)

hoặc dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) nêu trên,

bằng quy trình nêu trên.

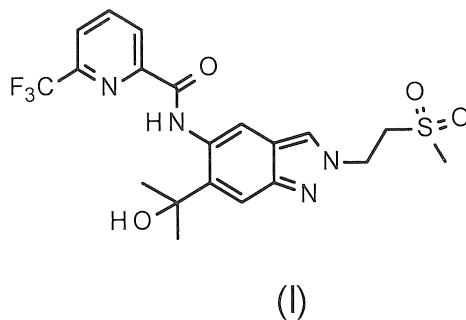
Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất vinyl sulfon có công thức (IX'):



(IX')

trong đó, R là nhóm alkyl, như nhóm metyl, etyl hoặc n-propyl, hoặc nhóm aryl, như nhóm phenyl,

để điều chế hợp chất có công thức (I):



hoặc dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) nêu trên,

Theo một phương án của khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất việc sử dụng, trong đó hợp chất vinyl có công thức (IX') là metyl vinyl sulfon.

Theo khía cạnh thứ sáu, phần mô tả bộc lộ việc sử dụng các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), tốt hơn là dạng đa hình B trong sản xuất thuốc.

Phương pháp điều trị:

Các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, tốt hơn là dạng đa hình B có thể có các đặc tính dược lý hữu dụng và có thể được dùng trong phòng ngừa và điều trị các rối loạn ở người và động vật. Các dạng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể mở ra hướng điều trị thay thế khác và do đó, có thể làm phong phú thêm cho ngành dược.

Các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, tốt hơn là dạng đa hình B, có thể được sử dụng thích hợp trong điều trị và phòng ngừa các rối loạn tăng sinh và viêm đặc trưng bởi hệ miễn dịch phản ứng quá mức. Phần mô tả bộc lộ việc sử dụng các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), tốt hơn là dạng đa hình B theo sáng chế trong điều trị và phòng ngừa các rối loạn sinh khối u, rối loạn về da, rối loạn phụ khoa, rối loạn tim mạch, rối loạn về phổi, rối loạn về mắt, rối loạn thần kinh, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về gan, bệnh về thận, rối loạn viêm, rối loạn tự miễn dịch và chứng đau. Cụ thể, sử dụng các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế trong điều trị và phòng ngừa u lympho, thoái hóa điểm vàng, bệnh vẩy nến, lupus ban đỏ, bệnh đa xơ cứng, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease: COPD), bệnh gút, bệnh viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic steatohepatitis: NASH), bệnh xơ gan, chứng kháng insulin, hội chứng

chuyển hóa, bệnh thận mãn tính, bệnh lý ở thận, viêm cột sống dính khớp và viêm khớp dạng thấp, bệnh lạc nội mạc tử cung và đau do bệnh lạc nội mạc tử cung và các triệu chứng khác liên quan đến bệnh lạc nội mạc tử cung như chứng đau bụng kinh, chứng giao hợp đau, chứng khó đái và chứng khó đi cầu đặc biệt sẽ được kể đến ở đây.

Các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, tốt hơn là dạng đa hình B, cũng có thể được sử dụng thích hợp trong điều trị và phòng ngừa chứng đau, bao gồm chứng đau do viêm và bệnh lý thần kinh cấp tính, mãn tính, nổi bật là chứng tăng cảm giác đau, chứng loạn cảm giác đau, đau do bệnh viêm khớp (như viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp và viêm cột sống dính khớp), chứng đau tiền kinh nguyệt, đau do bệnh lạc nội mạc tử cung, đau sau phẫu thuật, đau do bệnh viêm bàng quang kẽ, hội chứng đau vùng phức tạp (complex regional pain syndrome: CRPS), đau dây thần kinh sinh ba, đau do viêm tuyến tiền liệt, đau gây ra bởi tổn thương cột sống, đau do viêm, đau thắt lưng, đau do ung thư, đau do hóa trị liệu, bệnh lý thần kinh gây ra bởi việc điều trị HIV, đau do bỏng và chứng đau mãn tính.

Ngoài ra, phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, cụ thể là các bệnh nêu trên, sử dụng một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số các dạng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Ngoài ra, phần mô tả còn bộc lộ phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn tăng sinh và viêm được đặc trưng bởi hệ miễn dịch phản ứng quá mức, cụ thể là các rối loạn sinh khối u, rối loạn về da, rối loạn phụ khoa, rối loạn tim mạch, rối loạn về phổi, rối loạn về mắt, rối loạn thần kinh, rối loạn chuyển hóa, rối loạn về gan, rối loạn viêm, rối loạn tự miễn dịch và đau sử dụng một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số các dạng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế.

Các dạng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc phối hợp với các hoạt chất khác nếu cần thiết. Sáng chế còn đề xuất sản phẩm thuốc chứa ít nhất một trong số các dạng của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh nêu trên. Để phù hợp, các hoạt chất khác sau đây có thể được kể đến:

Thông thường có thể kể đến các hoạt chất như chất kháng khuẩn (ví dụ, penicillin, vancomycin, ciprofloxacin), chất kháng virus (ví dụ, aciclovir, oseltamivir)

và chất kháng nấm (ví dụ, naftifin, nystatin) và các gamma globulin, các hợp chất điều biến miễn dịch và ức chế miễn dịch như cyclosporin, Methotrexat®, chất đối kháng TNF (ví dụ, Humira®, Etanercept, Infliximab), chất ức chế IL-1 (ví dụ, Anakinra, Canakinumab, Rilonacept), chất ức chế phosphodiesteraza (ví dụ, Apremilast), chất ức chế Jak/STAT (ví dụ, Tofacitinib, Baricitinib, GLPG0634), leflunomid, cyclophosphamide, rituximab, belimumab, tacrolimus, rapamycin, mycophenolate mofetil, interferon, corticosteroid (ví dụ, prednisone, prednisolone, methylprednisolone, hydrocortisone, betamethasone), cyclophosphamide, azathioprine và sulfasalazine; paracetamol, chất chống viêm không steroid (NSAIDS) (aspirin, ibuprofen, naproxen, etodolac, celecoxib, colchicine).

Cần đề cập đến các hoạt chất sau đây trong điều trị khối u: liệu pháp miễn dịch (ví dụ, aldesleukin, alemtuzumab, basiliximab, catumaxomab, celmoleukin, denileukin, diftix, eculizumab, edrecolomab, gemtuzumab, ibritumomab tiuxetan, imiquimod, interferon-alpha, interferon beta, interferon-gamma, ipilimumab, lenalidomide, lenograstim, mifamurtide, ofatumumab, oprelvekin, picibanil, plerixafor, polysaccharide-K, sargramostim, sipuleucel-T, tasonermin, teceleukin, tocilizumab), các chất chống tăng sinh, ví dụ nhưng không chỉ có amsacrine, arglabin, trioxit asen, asparaginaza, bleomycin, busulfan, dactinomycin, docetaxel, epirubicin, peplomycin, trastuzumab, rituximab, obinutuzumab, ofatumumab, tositumomab, chất ức chế aromatase (ví dụ, exemestane, fadrozole, formestane, letrozole, anastrozole, vorozole), chất kháng oestrogen (ví dụ, chlormadinone, fulvestrant, mepitiostane, tamoxifen, toremifen), các oestrogen (ví dụ, oestradiol, polyoestradiol phosphat, raloxifen), các gestagen (ví dụ, medroxyprogesterone, megestrol), chất ức chế topoisomerase I (ví dụ, irinotecan, topotecan), chất ức chế topoisomerase II (ví dụ, amrubicin, daunorubicin, elliptiniumaxetat, etoposide, idarubicin, mitoxantrone, teniposide), chất hoạt hóa vi ống (ví dụ, cabazitaxel, eribulin, paclitaxel, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine), chất ức chế telomerase (ví dụ, imetelstat), các chất alkyl hóa và chất ức chế histon deacetylase (ví dụ, bendamustine, carmustine, chlormethine, dacarbazine, estramustine, ifosfamide, lomustine, mitobronitol, mitolactol, nimustine, prednimustine, procarbazine, ranimustine, streptozotocin, temozolomide, thiotepa, treosulfan, trofosfamide, vorinostat, romidepsin, panobinostat); các chất ảnh hưởng

đến các quá trình biệt hóa tế bào, như abarelix, aminoglutethimide, bexarotene, chất ức chế MMP (các chất giả peptit, các chất giả phi peptit và tetracyclin, ví dụ marimastat, BAY 12-9566, BMS-275291, clodronate, prinomastat, doxycycline), chất ức chế mTOR (ví dụ, sirolimus, everolimus, temsirolimus, zotarolimus), chất chống chuyển hóa (ví dụ, clofarabine, doxifluridine, metotrexat, 5-flouracil, cladribine, cytarabine, fludarabine, mercaptopurine, metotrexat, pemetrexed, raltitrexed, tegafur, tioguanine), các hợp chất platin (ví dụ, carboplatin, cisplatin, cisplatinum, eptaplatin, lobaplatin, miriplatin, nedaplatin, oxaliplatin); các hợp chất chống tạo mạch (ví dụ, bevacizumab), các hợp chất kháng androgen (ví dụ, bevacizumab, enzalutamide, flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone, cyproterone axetat), chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib, oprozomib, ONYX0914), chất chủ vận và chất đối kháng gonadoliberein (ví dụ, abarelix, buserelin, deslorelin, ganirelix, goserelin, histrelin, triptorelin, degarelix, leuprorelin), chất ức chế methionine aminopeptidaza (ví dụ, dẫn xuất bengamide, TNP-470, PPI-2458), chất ức chế heparanaza (ví dụ, SST0001, PI-88); chất ức chế chống lại Ras protein biến đổi gen (ví dụ, chất ức chế farnesyl transferaza như lonafarnib, tipifarnib), chất ức chế HSP90 (ví dụ, dẫn xuất geldamycin như 17-allylaminogeldanamycin, 17-demetoxygeldanamycin (17AAG), 17-DMAG, retaspimycin hydroclorua, IPI-493, AUY922, BIIB028, STA-9090, KW-2478), chất ức chế protein cấu trúc thoi vô sắc kinesin (ví dụ, SB715992, SB743921, pentamidine/chlorpromazine), chất ức chế MEK (kinaza phosphoryl hóa protein kinaza hoạt hóa phân bào) (ví dụ, trametinib, BAY 86-9766 (refametinib), AZD6244), chất ức chế kinaza (ví dụ: sorafenib, regorafenib, lapatinib, Sutent®, dasatinib, cetuximab, BMS-908662, GSK2118436, AMG 706, erlotinib, gefitinib, imatinib, nilotinib, pazopanib, roniciclib, sunitinib, vandetanib, vemurafenib), chất ức chế đường truyền tín hiệu hedgehog (ví dụ, xyclopamine, vismodegib), chất ức chế BTK (tyrosin kina Bruton) (ví dụ, ibrutinib), chất ức chế JAK/pan-JAK (janus kinaza) (ví dụ, SB-1578, baricitinib, tofacitinib, pacritinib, momelotinib, ruxolitinib, VX-509, AZD-1480, TG-101348), chất ức chế PI3K (ví dụ, BAY 1082439, BAY 80-6946 (copanlisib), ATU-027, SF-1126, DS-7423, GSK-2126458, buparlisib, PF-4691502, BYL-719, XL-147, XL-765, idelalisib), chất ức chế SYK (tyrosin kinaza lách) (ví dụ, fostamatinib, Excellair, PRT-062607), liệu pháp gen p53, các bisphosphonat (ví dụ,

etidronate, clodronate, tiludronate, pamidronate, axit alendronic, ibandronate, risedronate, zoledronate). Để kết hợp, cũng cần đề cập đến các hoạt chất sau đây làm ví dụ nhưng không chỉ có: rituximab, xyclophosphamide, doxorubicin, doxorubicin kết hợp với oestrone, vincristine, chlorambucil, fludarabin, dexamethasone, cladribin, prednisone, ¹³¹I-chTNT, abiraterone, aclarubicin, alitretinoin, bisantrene, canxi folinate, canxi levofolate, capecitabin, carmofur, axit clodronic, romiplostim, crisantaspase, darbepoetin alfa, decitabine, denosumab, dibrospidium clorua, eltrombopag, endostatin, epitioestanol, epoetin alfa, filgrastim, fotemustin, gallium nitrate, gemcitabine, glutoxim, histamin dihydroclorua, hydroxycarbamide, improsulfan, ixabepilone, lanreotide, lentinan, levamisole, lisuride, lonidamine, masoprocol, methyltestosterone, methoxsalen, methyl aminolevulinate, miltefosine, mitoguazone, mitomycin, mitotane, nelarabine, nimotuzumab, nitracrin, omeprazole, palifermin, panitumumab, pegaspargase, PEG epoetin beta (metoxy-PEG epoetin beta), pegfilgrastim, peg interferon alfa-2b, pentazocine, pentostatin, perfosfamide, pirarubicin, plicamycin, poliglusam, porfimer natri, pralatrexate, quinagolide, razoxane, sizofirane, sobuzoxan, natri glycididazole, tamibarotene, tổ hợp của tegafur và gimeracil và oteracil, testosterone, tetrafosmin, thalidomide, thymalfasin, trabectedin, tretinoin, trilostane, tryptophan, ubenimex, vapreotide, vi cầu thủy tinh ytri-90, zinostatin, zinostatin stimalamer.

Tổ hợp của liệu pháp không dùng thuốc như hóa trị (ví dụ, azacitidine, belotecan, enocitabine, melphalan, valrubicin, vinflunin, zorubicin), xạ trị (ví dụ, hạt I-125, hạt paladi-103, radi-223 clorua) hoặc quang trị (ví dụ, temoporfin, talaporfin) kèm theo điều trị bằng thuốc với các chất ức chế IRAK4 theo sáng chế hoặc sau khi điều trị khối u không dùng thuốc như hóa trị, xạ trị hoặc quang trị đã kết thúc thì bổ sung điều trị bằng thuốc với các chất ức chế IRAK4 theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị khối u.

Ngoài các chất đề cập ở trên, các chất ức chế IRAK4 theo sáng chế cũng có thể kết hợp được với các hoạt chất sau:

các hoạt chất để điều trị Alzheimer, ví dụ như chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil, rivastigmine, galantamine, tacrine), chất đối kháng thụ thể NMDA

(N-metyl-D-aspartate) (ví dụ, memantine); L-DOPA/carbidopa (L-3,4-dihydroxyphenylalanine), chất ức chế COMT (catechol-O-metyltransferaza) (ví dụ, entacapone), chất chủ vận dopamin (ví dụ, ropinrole, pramipexole, bromocriptine), chất ức chế MAO-B (monoaminooxidaza-B) (ví dụ, selegiline), chất kháng cholin (ví dụ, trihexyphenidyl) và chất đối kháng NMDA (ví dụ, amantadine) để điều trị bệnh Parkinson; beta-interferon (IFN-beta) (ví dụ, IFN beta-1b, IFN beta-1a Avonex® và Betaferon®), glatiramer axetat, globulin miễn dịch, natalizumab, fingolimod và các chất ức chế miễn dịch như mitoxantrone, azathioprine và xyclophosphamide để điều trị bệnh đa xơ cứng; chất để điều trị rối loạn về phổi ví dụ chất kích thích giao cảm beta-2 (ví dụ, salbutamol), chất kháng cholin (ví dụ, glycopyrronium), metylxanthin (ví dụ, theophylline), chất đối kháng thụ thể leukotrien (ví dụ, montelukast), chất ức chế PDE-4 (phosphodiesteraza typ 4) (ví dụ, roflumilast), metotrexat, các kháng thể IgE, azathioprine và xyclophosphamide, các chế phẩm chứa cortisol; các chất để điều trị bệnh viêm xương khớp như chất chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory substance - NSAID). Ngoài hai liệu pháp điều trị đã nêu, cần đề cập đến metotrexat và các sản phẩm sinh học trong liệu pháp điều trị bằng tế bào B và tế bào T (ví dụ, rituximab, abatacept) đối với các rối loạn dạng thấp khớp, ví dụ, bệnh viêm khớp dạng thấp, viêm cột sống dính khớp và viêm khớp tự phát thiếu niên. Các chất dinh dưỡng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza (ví dụ, donepezil), chất ức chế MAO (monoaminooxidaza) (ví dụ, selegiline), các interferon và các chất chống co giật (ví dụ, gabapentin); các hoạt chất để điều trị các rối loạn tim mạch như các chất chẹn beta (ví dụ, metoprolol), chất ức chế ACE (ví dụ, benazepril), chất phong bế thụ thể angiotensin (ví dụ, losartan, valsartan), các chất lợi tiểu (ví dụ, hydrochlorothiazide), chất phong bế kênh canxi (ví dụ, nifedipine), các statin (ví dụ, simvastatin, fluvastatin); các thuốc chống đái tháo đường, ví dụ metformin, glinide (ví dụ, nateglinide), các chất ức chế DPP-4 (dipeptidyl peptidaza-4) (ví dụ, linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), chất ức chế SGLT2 (yếu tố đồng vận chuyển natri/glucoza 2)/gliflozin (ví dụ, dapagliflozin, empagliflozin), các chất giả incretin (các chất tương tự/chất chủ vận hormon, peptit kích thích tiết insulin phụ thuộc glucoza (GIP) và peptid 1 giống glucagon (GLP-1)) (ví dụ, exenatide, liraglutide, lixisenatide), chất ức chế α -glucosidaza (ví dụ, acarbose, miglitol, voglibiose) và các

sulphonylure (ví dụ, glibenclamide, tolbutamide), các chất tăng nhạy insulin (ví dụ, pioglitazone) và liệu pháp sử dụng insulin (ví dụ, NPH insulin, insulin lispro), các chất dùng trong điều trị hạ đường huyết, để điều trị bệnh tiểu đường và hội chứng chuyển hóa. Các thuốc làm giảm lipid, ví dụ các chất xơ (ví dụ, bezafibrate, etofibrate, fenofibrate, gemfibrozil), các dẫn xuất axit nicotinic (ví dụ, nicotinic acid/laropiprant), ezetimib, các statin (ví dụ, simvastatin, fluvastatin), các chất trao đổi anion (ví dụ, colestyramine, colestipol, colesevelam). Các hoạt chất như mesalazine, sulfasalazine, azathioprine, 6-mercaptopurine hoặc metotrexat, nhóm lợi khuẩn (Mutaflor, VSL#3®, Lactobacillus GG, Lactobacillus plantarum, L. acidophilus, L. casei, Bifidobacterium infantis 35624, Enterococcus fecium SF68, Bifidobacterium longum, Escherichia coli Nissle 1917), kháng sinh, ví dụ ciprofloxacin và metronidazole, các thuốc chống tiêu chảy, ví dụ loperamide, hoặc thuốc nhuận tràng (bisacodyl) để điều trị các bệnh ruột viêm mãn tính. Các chất ức chế miễn dịch như glucocorticoid và các chất chống viêm không steroid (NSAID), cortisone, chloroquine, cyclosporine, azathioprine, belimumab, rituximab, cyclophosphamide để điều trị bệnh lupus ban đỏ. Ví dụ, nhưng không chỉ có, các chất ức chế calcineurin (ví dụ, tacrolimus và ciclosporin), chất ức chế phân chia tế bào (ví dụ, azathioprine, mycophenolate mofetil, axit mycophenolic, everolimus hoặc sirolimus), rapamycin, basiliximab, daclizumab, các kháng thể kháng CD3, globulin kháng tế bào lympho T/globulin kháng tế bào lympho trong cấy ghép cơ quan. Các chất tương tự vitamin D3, ví dụ calcipotriol, tacalcitol hoặc calcitriol, axit salicylic, ure, ciclosporine, metotrexat, efalizumab dùng trong rối loạn về da.

Dược phẩm:

Các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có thể có hoạt tính trên toàn thân và/hoặc tại chỗ. Đối với mục đích này, các dược phẩm có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ như theo đường uống, đường ngoài tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới lưỡi, đường lưỡi, đường miệng má, đường trực tràng, đường âm đạo, đường da, đường qua da, đường kết mạc, đường tai hoặc đường cấy implant hoặc stent.

Đối với các đường dùng này, các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có thể được dùng ở các dạng dùng thích hợp.

Để dùng theo đường uống, có thể phối chế các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) thành các dạng liều bào chế đã biết trong lĩnh vực để phân phối hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến, ví dụ như viên nén (viên nén không bao hoặc có bao, ví dụ với nguyên liệu bao tan trong ruột hoặc để giải phóng có kiểm soát mà các nguyên liệu phủ này hòa tan chậm hoặc không hòa tan), viên nén phân hủy theo đường uống, dạng bao màng/viên nhện, bao màng/đồng khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bao đường, dạng hạt, hạt nhỏ, bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch. Có thể kết hợp các hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan vào trong các dạng liều bào chế.

Việc dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được thực hiện để tránh bước hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường trong động mạch, đường trong tim, đường trong ống sống hoặc ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm bước hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, đường dưới da, đường trong da, đường qua da hoặc đường trong phúc mạc). Các dạng dùng mà thích hợp để dùng theo đường ngoài tiêu hóa là, ngoài những dạng khác, các chế phẩm để tiêm và để truyền ở dạng dung dịch, huyền phù, nhũ tương, đồng khô hoặc bột vô khuẩn.

Các ví dụ thích hợp để dùng theo các đường dùng khác là các dạng dược phẩm để dùng theo đường xông hít [ngoài những dạng khác, dạng bột xông hít, khí dung], nhỏ giọt ở mũi, dung dịch nhỏ mũi, phun xịt mũi; viên nén/bao màng/viên nhện/viên nang để dùng theo đường lưỡi, dưới lưỡi hoặc miệng má; dạng đạn đặt; nhỏ mắt, mỡ bôi mắt, rửa mắt, đặt trong ổ mắt, nhỏ tai, phun xịt ở tai, bột dùng ở tai, rửa tai, tắm bông ngoáy tai; viên nang âm đạo, huyền phù nước (nước xúc, hỗn hợp lắc khi dùng), huyền phù ưa béo, nhũ tương, mỡ bôi, kem bôi, các hệ trị liệu qua da (ví dụ như tấm dán), sữa, bột nhão, bột, bột tạo bụi, implant hoặc stent.

Các dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có thể được kết hợp vào trong các dạng dùng nêu trên. Thao tác này có thể được thực hiện theo cách đã biết bằng cách kết hợp với các tá dược được dụng. Các tá dược được dụng bao gồm, ngoài những tá dược khác,

- chất độn và chất mang (ví dụ, xenluloza, xenluloza vi tinh thể (ví dụ như Avicel®), lactoza, manitol, tinh bột, canxi phosphat (ví dụ như Di-Cafos®)),
- nền mỡ (ví dụ mỡ bôi trơn, parafin, triglyxerit, sáp, sáp lông cừu, alcohol từ sáp lông cừu, mỡ lông cừu, mỡ ưa nước, polyetylen glycol),
- nền cho dạng đạn đặt (ví dụ polyetylen glycol, bơ cacao, chất béo ở dạng rắn),
- dung môi (ví dụ nước, etanol, isopropanol, glyxerol, propylen glycol, dầu béo triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, polyetylen glycol ở dạng lỏng, parafin),
- các chất hoạt động bề mặt, chất nhũ hóa, chất phân tán hoặc chất thấm ướt (ví dụ, natri dodexyl sulfat), lexithin, phospholipit, rượu béo (ví dụ như Lanette®), các este của axit béo với sorbitan (ví dụ như Span®), các este của axit béo với polyoxyetylen sorbitan (ví dụ như Tween®), các glyxerit của axit béo với polyoxyetylen (ví dụ như Cremophor®), các este của axit béo với polyoxetylen, các ete của rượu béo với polyoxyetylen, các este của axit béo với glyxerol, các poloxamer (ví dụ như Pluronic®),
- các chất đệm, axit và bazơ (ví dụ phosphat, cacbonat, axit xitric, axit axetic, axit clohydric, dung dịch natri hydroxit, amoni cacbonat, trometamol, trietanolamin),
- các chất đẳng trương (ví dụ glucoza, natri clorua),
- các chất hấp phụ (ví dụ, silic oxit có độ phân tán cao),
- chất làm tăng độ nhớt, chất tạo gel, chất làm đặc và/hoặc chất kết dính (ví dụ, polyvinylpyrrolidon, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, natri-carboxymetylxenluloza, tinh bột, carbomer, axit polyacrylic, ví dụ như Carbopol®, alginat, gelatin),
- chất phân hủy (ví dụ, tinh bột biến tính, carboxymetylxenluloza-natri, tinh bột natri glycolat (ví dụ như Explotab®), polyvinylpyrrolidon liên kết chéo, croscarmeloza-natri (ví dụ như AcDiSol®)),

- chất điều chỉnh tốc độ chảy, chất làm trơn, chất trượt và chất tách khuôn (ví dụ, magie stearat, axit stearic, bột talc, silic oxit có độ phân tán cao (ví dụ như Aerosil[®])),
- nguyên liệu bao (ví dụ, đường, senlac) và các chất tạo màng dùng cho các màng hoặc màng khuếch tán mà chúng hòa tan nhanh chóng hoặc theo cách được cải biến (ví dụ, polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon[®]), rượu polyvinyl, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza phtalat, xenluloza axetat, xenluloza axetat phtalat, polyacrylat, polymethacrylat, ví dụ như Eudragit[®])),
- nguyên liệu bao nang (ví dụ gelatin, hydroxypropylmetylxenluloza),
- các polyme tổng hợp (ví dụ, polylactit, polyglycolit, polyacrylat, polymetacrylat (ví dụ như Eudragit[®]), polyvinylpyrrolidon (ví dụ như Kollidon[®]), rượu polyvinyl, polyvinyl axetat, polyetylen oxit, polyetylen glycol và các copolyme và copolyme khối của chúng),
- các chất dẻo hóa (ví dụ polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerol, triaxetin, triaxetyl xitrat, dibutyl phtalat),
- các chất tăng cường tính thấm,
- các chất làm ổn định (ví dụ các chất chống oxy hóa như, ví dụ, axit ascorbic, ascorbyl palmitat, natri ascorbat, butylhydroxyanisol, butylhydroxytoluen, propyl galat),
- các chất bảo quản (ví dụ paraben, axit sorbic, thiomersal, benzalkonium clorua, clohexidin axetat, natri benzoat),
- các chất tạo màu (ví dụ các chất màu vô cơ như, ví dụ, các oxit sắt, titan dioxit),
- chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất tạo hương và/hoặc chất che giấu mùi.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm, chứa ít nhất một dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), thông thường cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng và việc sử dụng chúng theo sáng chế.

Liều lượng của dược phẩm theo sáng chế:

Dựa vào các kỹ thuật xét nghiệm chuẩn đã biết để đánh giá hợp chất hữu dụng trong điều trị các rối loạn bằng các thử nghiệm phân tích được lý chuẩn để quyết định việc điều trị tình trạng bệnh xác định ở trên ở động vật có vú và bằng cách so sánh các kết quả này với kết quả của các thuốc đã biết được sử dụng để điều trị các tình trạng bệnh này, liều lượng hiệu quả của hợp chất theo sáng chế có thể được xác định một cách dễ dàng để điều trị cho mỗi một chỉ định mong muốn. Lượng hoạt chất cần sử dụng trong điều trị cho một trong số các tình trạng bệnh này có thể thay đổi nhiều theo các đánh giá như hợp chất cụ thể và đơn vị liều lượng sử dụng, phương thức dùng, thời gian điều trị, tuổi và giới tính của bệnh nhân được điều trị và bản chất và mức độ tình trạng bệnh lý cần điều trị.

Tổng lượng của hoạt chất cần dùng thường sẽ nằm trong khoảng từ 5 đến 2000 mg mỗi ngày, tốt hơn từ 15 đến 750 mg mỗi ngày, tốt hơn nữa từ 15 đến 200 mg mỗi ngày. Liều lượng đơn vị có thể chứa từ 15 đến 750 mg, tốt hơn từ 15 đến 120 mg hoạt chất, và có thể được dùng một hoặc nhiều lần mỗi ngày.

Đương nhiên, phác đồ liều lượng ban đầu và tiếp tục cụ thể cho mỗi một bệnh nhân sẽ thay đổi tùy theo bản chất và mức độ nặng của tình trạng bệnh được xác định bởi bác sỹ chẩn đoán, hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi và tình trạng toàn thân của bệnh nhân, thời gian dùng, đường dùng, tốc độ bài tiết thuốc, sự kết hợp thuốc và yếu tố tương tự. Phương thức điều trị mong muốn và số lượng liều lượng của hợp chất theo sáng chế hoặc muối hoặc este được dùng hoặc hỗn hợp của chúng có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sử dụng các xét nghiệm điều trị thông thường.

Dữ liệu về khối lượng trong các thử nghiệm và ví dụ dưới đây, trừ khi được thông báo theo cách khác, là tỷ lệ % theo khối lượng; các phần là phần theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu về hàm lượng của chất lỏng /dung dịch trong mỗi trường hợp được dựa vào thể tích.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế.

Phương pháp:

Nhiệt độ DSC được ghi nhờ sử dụng dụng cụ đo nhiệt lượng quét vi sai (model DSC7, Pyris-1 hoặc Diamond) từ nhà cung cấp Perkin-Elmer. Các phép đo được tiến hành với tỷ lệ gia nhiệt là 20 Kphút^{-1} [sử dụng chảo nhôm không kín khí. Dòng khí lưu thông là nitơ. Ở đây không có sự chuẩn bị mẫu.

Nhiệt độ TGA được ghi nhờ sử dụng cân nhiệt trọng (model TGA7 và Pyris 1) từ nhà cung cấp Perkin-Elmer. Các phép đo được tiến hành với tỷ lệ gia nhiệt là 10 Kphút^{-1} sử dụng chảo platin mở. Dòng khí lưu thông là nitơ. Ở đây không có sự chuẩn bị mẫu.

Các mẫu nhiễu xạ tia X được ghi ở nhiệt độ trong phòng nhờ sử dụng XRD—nhiễu xạ kế X'Pert PRO (PANalytical) và STOE STADI-P (chiếu xạ Cu-K alpha 1, bước sóng $1,5406 \text{ \AA}$). Ở đây không có sự chuẩn bị mẫu. Tất cả các góc phản xạ tia X được nêu dưới dạng các giá trị 2θ với độ chính xác $\pm 0,2^\circ$.

Phổ Raman được ghi ở nhiệt độ trong phòng nhờ sử dụng quang phổ kế FT-Raman (model RFS 100 và MultiRam) từ nhà cung cấp Bruker. Độ phân giải 2 cm^{-1} . Các phép đo được tiến hành trong các lọ thủy tinh hoặc đĩa nhôm. Không có sự chuẩn bị mẫu.

Phổ IR-ATR được ghi ở nhiệt độ trong phòng nhờ sử dụng quang phổ kế FT-IR với thiết bị ATR kim cương phổ dụng từ nhà cung cấp Perkin-Elmer. Độ phân giải 4 cm^{-1} . Không có sự chuẩn bị mẫu.

HPLC

Phương pháp A

Thiết bị: Agilent Technologie 1260 Infinity với 1290 Infinity Sampler & Agilent 1100 Series

Zorbax SB-AQ, $50 \times 4,6 \text{ mm}$, $1,5 \mu\text{m}$

Đệm: Amoni dihydro phosphat pH: 2,4

Axetonitril

0 phút, dung dịch đệm 5%

8,3 phút, dung dịch đệm 80%

11 phút, dung dịch đậm 80%

210 nm / 4 nm

1,2 ml / phút

Phương pháp B

Thiết bị

1. Agilent Technologies, HPLC 1290 Infinity (với DAD): Hệ đánh giá dữ liệu và phát hiện UV, lò cột kiểm soát được về mặt nhiệt tĩnh sắc ký lỏng hiệu năng siêu cao
2. Cột bằng thép không gỉ

Chiều dài:	5 cm
Đường kính trong:	2,1 mm
Nạp:	HD phân giải cao SB-Aq, 1,8 µm

Các chất phản ứng

1. Axetonitril, đối với HPLC
2. Tetrahydrofuran, đối với HPLC
3. Nước, loại phân tích
3. Axit phosphoric 85%, loại phân tích

Dung dịch thử nghiệm

Hoà tan mẫu hợp chất có công thức (I) trong tetrahydrofuran với nồng độ 0,5 mg/ml.
(ví dụ, hoà tan khoảng 25 mg mẫu hợp chất có công thức (I), cân chính xác vào 50 ml axetonitril)

Dung dịch hiệu chỉnh

Hoà tan *hợp chất chuẩn tham khảo** trong axetonitril với nồng độ 0,5 mg/ml (ví dụ, hoà tan khoảng 25 mg hợp

chất chuẩn tham khảo, cân chính xác vào 50 ml axetonitril).

* *hợp chất chuẩn tham khảo* có nghĩa là hợp chất, cần được phân tích, ở dạng hợp chất có độ tinh khiết cao, nghĩa là >97 % diện tích HPLC

Dung dịch đối chứng	Chuẩn bị dung dịch đối chứng giống với dung dịch hiệu chỉnh. Ngoài ra, dung dịch đối chứng này chứa một lượng nhỏ các tạp chất hữu cơ.
Phát hiện độ nhạy của dung dịch	Chuẩn bị dung dịch chứa thành phần Solbrol P (số CAS: 94-13-3; propyl 4-hydroxybenzoat) (RT khoảng 2,80 phút) pha loãng đến nồng độ 0,76 µg/ml.
Điều kiện HPLC	Điều kiện được mô tả trên đây nhằm để làm ví dụ. Để đạt được việc tách tối ưu, các điều kiện này, nếu cần, được điều chỉnh cho phù hợp với khả năng kỹ thuật của phép sắc ký và các đặc tính của cột tương ứng.
Dung môi rửa giải	A. nước: tetrahydrofuran (thể tích/thể tích) 9 : 1, tiếp theo, bổ sung 0,1% axit phosphoric 85% B. Axetonitril: tetrahydrofuran 9 : 1
Tốc độ dòng	0,8 mL/phút
Nhiệt độ của lò cột	40°C

Nhiệt độ của buồng chứa mẫu	nhiệt độ trong phòng	
Phát hiện	Bước sóng đo:	220 nm
	Băng thông:	6 nm
Thể tích bơm	2,0 μ L	
Tốc độ rút	200 μ L/phút	
Rửa kim	dung môi dùng cho lỗ xối: tetrahydrofuran	
Tốc độ truyền dữ liệu	10 Hz	
Kích thước ô	10 mm	
Thời gian hiệu chỉnh	10 phút (ở điều kiện ban đầu)	

Gradien	Thời gian [phút]	% A	Gradien
	0	95	5
	1	85	15
	4	80	20
	6	40	60
	8	20	80
	12	20	80

Thời gian chạy sắc ký 12 phút

Tính toán thử nghiệm (hàm lượng)

Thử nghiệm được tính toán bằng cách sử dụng phép hồi quy tuyến tính và dựa vào trọng lượng mẫu, thử nghiệm và trọng lượng của mẫu tham khảo, bằng hệ dữ liệu sắc ký đã được phê chuẩn (ví dụ, Empower).

GC-HS

Phân tích dung môi dư bằng sắc ký khí không gian hơi (GC-HS)

Thiết bị sắc ký khí Agilent 6890 với chức năng bơm mẫu có chia dòng và FID (cột: Restek Rxi Sil MS; độ dài: 20 m; đường kính trong: 0,18 mm; $d_f = 1 \mu\text{m}$). Nhiệt độ tiêm 160°C, lưu lượng 1,2 ml/phút (H_2) Tỷ lệ phân chia 18, Nhiệt độ lò 40°C (4,5 phút) – 14°C/phút – 70°C – 90°C/phút – 220°C (1,69 phút). Phát hiện: Nhiệt độ 300°C, 400 ml/phút (không khí tổng hợp), 40 ml/phút (H_2), 30 ml/phút (N_2), đánh giá 20 Hz.

Thiết bị lấy mẫu không gian hơi Perkin Elmer Turbomatrix 40: lò 80°C, kim 150°C, dòng chuyển 160°C, áp suất hệ thống 140 kPa, thời gian hiệu chỉnh 32 phút, điều áp 4,0 phút, thời gian bơm 0,04 phút (mẫu) 0,05 phút (GC).

Nồng độ mẫu: 20 mg chất trong 2 ml DMF

Điều chế N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Ví dụ #1

Metyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI)

2000g (10,46mol) metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat, 1899g (9,94mol) axit 6-(triflometyl)pyridin-2-carboxylic và 2028g (15,69mol) N,N-diisopropyletylamin được trộn trong 14,2kg THF. Ở nhiệt độ từ 0 đến 5°C, 13,3kg dung dịch chứa T3P trong etyl axetat (50% khối lượng) được bổ sung nhỏ giọt trong vòng 30 phút. Tiếp tục khuấy trong 2 giờ ở cùng nhiệt độ này.

Xử lý:

Hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ môi trường (20°C). 3000g nước được bổ sung vào trong khi nhiệt độ được giữ ở 20 đến 25°C. Tiếp tục khuấy trong 10 phút. Độ pH được điều chỉnh đến khoảng 7,4 (7 - 8) bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4N. Tiếp tục khuấy trong 10 phút. Nếu cần, độ pH lại được điều chỉnh đến 7,4 bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4N.

Dung môi (THF/etyl axetat) được làm bay hơi dưới áp suất giảm (khoảng 200 mbar, nhiệt độ bên trong 45 - 50°C) cho đến khi đạt đến giới hạn khuấy. Hỗn hợp của 4,7 kg etanol và 14,0 kg nước được bổ sung và độ pH được điều chỉnh lại đến pH 7,4 (7 - 8) bằng cách sử dụng dung dịch nước natri cacbonat 4N.

Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 50°C, tiếp theo, được làm mát xuống 20 đến 25°C. Tiếp tục khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ này. Các tinh thể kết tủa được lọc, rửa bằng hỗn hợp của etanol và nước (1,3 kg etanol với 4 kg nước) và sấy khô trong chân không trong lò sấy (45°C, xói N₂, ít nhất 12 giờ).

Theo quy trình nêu trên, bốn mẻ sử dụng 2 kg nguyên liệu ban đầu (metyl 5-amino-1H-indazol-6-carboxylat) được tạo ra trong phòng thí nghiệm kỹ thuật:

Hiệu suất:

Mẻ 1: 3476 g (95%)

Mẻ 2: 3449 g (95%)

Mẻ 3: 3476 g (95%)

Mẻ 4: 3494 g (96%)

Độ tinh khiết của toàn bộ các mẻ được xác định lớn hơn > 98 % diện tích (HPLC).

HPLC (Phương pháp A): $R_t = 6,5$ phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]: 3,98 (s, 3 H), 8,21 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,39 (t, 1H), 8,48 (d, 1H), 9,16 (s, 1H), 12,57 (s, 1H), 13,45 (br s, 1H).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 3,97 (s, 3 H), 8,13 - 8,27 (m, 2 H), 8,30 (s, 1 H), 8,33 - 8,45 (m, 1 H), 8,45 - 8,51 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 12,57 (s, 1 H), 13,44 (br s, 1 H).

Ví dụ #2

N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V)

Trong phần sau, các biến thể khác của quy trình phản ứng và xử lý được mô tả. Các quy trình này được định hướng theo các điều kiện xác định trong các thiết bị kỹ thuật tương ứng.

Các thử nghiệm sau được tiến hành trong điều kiện không có nước và không khí bằng cách sử dụng khí trơ (N₂ hoặc Ar).

Biến thể #1

50g (137,255mmol) metyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 800 ml THF. Tại áp suất bình thường (1 atm), khoảng 300ml THF được chưng cất ra ở nhiệt độ 70°C. Tiếp theo, làm mát dung dịch này xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch này được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát của 457,5ml (1372,6mmol) metylmagie clorua 3M trong THF và 29,1g lithi clorua (686,3 mmol) ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. Sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho qua phân tích HPLC và thấy rằng việc chuyển hoá đã kết thúc hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 25 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 500ml dung dịch nước natri clorua nửa bão hoà (chú ý: toả nhiệt! Trong 50 ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh đến nhiệt độ 29°C!). Huyền phù thu được được hoà tan khi bổ sung 358 ml dung dịch nước axit xitric 20% khối lượng (pH giảm từ 8,08 xuống 4,28). Tiếp tục khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C. Bổ sung 500 ml etyl axetat vào và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Tách các pha ra. Phần cạn được bổ sung vào pha hữu cơ. 5 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 78°C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50°C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua xelit và rửa hai lần bằng 125ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng 150 ml ở áp suất môi trường (1 atm) và nhiệt độ 110°C. Bổ sung 350 ml toluen vào đó và 200 ml được chưng cất ra ở áp suất môi trường (1 atm) và nhiệt độ 110°C. Sản phẩm được kết tủa. Ở nhiệt độ bên trong là 60°C, 200 ml n-heptan được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được lọc và rửa hai lần bằng hỗn hợp của 50 ml toluen/n-heptan (1 : 1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở nhiệt độ 40°C và 20 mbar trong > 48 giờ.

Hiệu suất: 39,42 g (78,83%, độ tinh khiết 97,84% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Rt = 5,8 phút.

MS (ESIpos): m/z = 365 (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

13 mẻ được tạo ra theo quy trình của biến thể #1. Bảng 3 dưới đây tổng kết hiệu suất tương ứng. Các phản ứng được tiến hành với quy mô 1 kg với việc sử dụng methyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) làm nguyên liệu ban đầu. Trong hầu hết các trường hợp, hai trong số các mẻ được hợp nhất sau khi xử lý bằng than hoạt tính:

Bảng 3: Hiệu suất thu được cho các mẻ từ 1 đến 13 của quy trình tổng hợp hợp chất (V) từ (VI)

Mẻ #	Sản lượng [kg] [%]
1	1,60 kg
2	79,9%
3	1,88 kg
4	94,0%
5	1,82 kg
6	90,8%
7	1,66 kg
8	83,0%
9	1,75 kg
10	87,6%
11	1,85 kg
12	92,7%
13*	0,92 kg 96,4 %

*) mẻ đơn

Biến thể #2

30g (82,4 mmol) methyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hoà tan trong 480ml THF. Tại áp suất bình thường

(1 atm), khoảng 180ml THF được chưng cất ra ở 70°C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (hơi vẫn đục) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 274,5ml (823,5 mmol) metylmagie clorua 3M trong THF và 17,5g lithi clorua (411,8mmol) ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho phân tích HPLC cho thấy rằng, hợp chất (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 15 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 300ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh!). 310 ml dung dịch nước axit xitric 20% khối lượng được bổ sung (độ pH giảm xuống 4,05). Tiếp tục khuấy trong 60 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C. 300ml etyl axetat được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 30 phút. Tách các pha ra. Phần cạn được bổ sung vào pha hữu cơ. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 450ml nước. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 350ml ở 65°C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 250ml etyl axetat được bổ sung. 6g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65°C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50°C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua xelit và rửa hai lần bằng 125 ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng 150ml ở áp suất môi trường (1 atm) và nhiệt độ 110°C. 300ml toluen được bổ sung và 200ml được chưng cất ra ở áp suất môi trường (1 atm) và nhiệt độ 110°C. Sản phẩm được kết tủa. Ở nhiệt độ bên trong là 60°C, 200ml n-heptan được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ này. Sản phẩm được lọc và rửa hai lần bằng hỗn hợp của 50 ml toluen/n-heptan (1:1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 40°C và 20 mbar trong >48 giờ.

Hiệu suất: 24,0g (80%, độ tinh khiết: 95,8% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Thời gian duy trì = 5,8 phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biến thể #3

30g (82,4mmol) metyl 5-([6-(triflometyl)pyridin-2-yl]carbonyl)amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hòa tan trong 600ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm), khoảng 150ml THF được chưng cất ra ở nhiệt độ 70°C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (hơi vẫn đục) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 274,5 ml (823,5 mmol) metylmagie clorua 3 M trong THF và 17,5g (411,8mmol) lithi clorua ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. Phễu nhỏ giọt được rửa hai lần bằng 10ml THF. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được tiến hành phân tích HPLC cho thấy rằng, hợp chất (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 10 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 300ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh đến 25°C!). 250 ml dung dịch nước axit xitric 20% khối lượng được bổ sung (độ pH giảm từ 8 xuống 4). Tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C. 300ml etyl axetat được bổ sung và tiếp tục khuấy trong 10 phút. Tách các pha ra. Phần cần được bổ sung vào pha hữu cơ. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 200ml dung dịch nước natri clorua 1% khối lượng. Các pha được tách. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 250ml ở 65°C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 150ml etyl axetat và 6g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65°C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50°C (nhiệt độ bên trong). Dung dịch ẩm thu được được lọc qua xelit và rửa hai lần bằng 50 ml etyl axetat. Hỗn hợp này được cô đến khoảng 100ml ở áp suất môi trường (1 atm) và 110°C. 300 ml isopropanol được bổ sung. 300ml được chưng cất ra tại áp suất môi trường (1 atm) và nhiệt độ 110°C. 300ml isopropanol được bổ sung lại và được chưng cất ra (khoảng 355ml) ở nhiệt độ 110°C. Huyền phù thu được được làm mát xuống nhiệt độ 20 đến 25°C. 45ml nước được bổ sung vào trong 45 phút. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa bằng 50ml hỗn hợp nước/isopropanol (1:1). Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở 50 °C và

20 mbar trong >48 giờ.

Hiệu suất: 24,9 g (83%, độ tinh khiết: 97,84% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Thời gian duy trì = 5,8 phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365 (M+H)^+$

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H),

8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biên thể #4

Biên thể này được sử dụng để sản xuất mẻ kỹ thuật ở quy mô kg (>10 kg) (xem bảng 4).

60g (164,7 mmol) metyl 5-({[6-(triflometyl)pyridin-2-yl]carbonyl}amino)-1H-indazol-6-carboxylat (VI) được hòa tan trong 1500ml THF. Ở áp suất bình thường (1 atm), khoảng 600ml THF được chưng cất ra ở nhiệt độ 70°C. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này (dung dịch màu vàng) xuống nhiệt độ từ 0 đến 3°C.

Dung dịch được giữ ở nhiệt độ này và bổ sung nhỏ giọt trong vòng 120 phút vào hỗn hợp được làm mát gồm 550ml (1647,1mmol) metylmagie clorua 3M trong THF và 35g (823,5 mmol) lithi clorua ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C. 15 phút sau khi bổ sung xong, mẫu được lấy ra khỏi hỗn hợp này và được cho tiến hành phân tích HPLC cho thấy rằng, hợp chất (VI) được chuyển hoá hoàn toàn. Hỗn hợp này được rót cẩn thận trong 15 phút ở nhiệt độ từ 0 đến 3°C vào 600ml nước (chú ý: toả nhiệt! Trong 50ml đầu tiên, quan sát thấy sự tăng nhiệt độ mạnh!). 600 ml dung dịch nước axit xitric 20% khối lượng được bổ sung (độ pH giảm xuống 4). Tiếp tục khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ từ 20 đến 25°C. Tách các pha ra. Pha hữu cơ được rửa hai lần bằng 400ml dung dịch nước natri clorua 1% khối lượng. Phần cạn được bổ sung vào pha hữu cơ. Các pha được tách. Pha hữu cơ được cô đến khoảng 700ml ở 65°C (nhiệt độ bên trong) và áp suất môi trường (1 atm). 500 ml etyl axetat và 12 g than hoạt tính được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 65°C (nhiệt độ bên trong), khuấy trong 120 phút ở nhiệt độ đó và tiếp theo, làm mát xuống 50°C (nhiệt độ bên trong). Dung

dịch ẩm thu được được lọc qua xelit và rửa hai lần bằng 200ml etyl axetat. Tiếp tục cô dưới áp suất giảm (200 mbar). Tiến hành trao đổi dung môi với toluen (thể tích còn lại khoảng 850mL). Huyền phù thu được được làm mát xuống nhiệt độ 0 đến 3°C. Sản phẩm kết tủa được lọc và rửa bằng 50 ml toluen. Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở nhiệt độ 50°C và 20 mbar trong >48 giờ.

Hiệu suất: 51,2 g (85,3%, độ tinh khiết 96,51% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Thời gian duy trì = 5,8 phút.

MS (ESI pos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Biến thể #5

Tinh chế bằng cách khuấy trong isopropanol/nước

Tùy thuộc vào độ tinh khiết của sản phẩm thô, có thể tiến hành bước tinh chế bổ sung bằng cách khuấy trong hỗn hợp của isopropanol và nước, tốt hơn là với tỷ lệ 1:1. Tùy thuộc vào độ tinh khiết của sản phẩm thô, việc khuấy được tiến hành trong khoảng từ 2 đến 10 thể tích so với nguyên liệu thô ban đầu. Ví dụ sau mô tả việc khuấy trong 3 thể tích isopropanol/nước:

7,5g N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V) với độ tinh khiết 95% diện tích (HPLC) được khuấy trong 22,5ml hỗn hợp của nước và isopropanol với tỷ lệ 1:1 (thể tích) trong 2 giờ ở nhiệt độ 20°C. Tiếp theo, lọc huyền phù này và sản phẩm được rửa bằng 4 ml cùng loại hỗn hợp dung môi. Sản phẩm kết tủa được sấy khô trong lò sấy ở nhiệt độ 50°C trong chân không (<100 mbar).

Hiệu suất: 6,8 g (90,7%, độ tinh khiết > 98% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp A): Thời gian duy trì = 5,8 phút.

MS (ESIpos): $m/z = 365$ (M+H)⁺

¹H-NMR (400MHz, DMSO-4): δ [ppm]= 1,63 (s, 6H), 5,99 (s, 1H), 7,50 (s,

1H), 8,06 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 8,37 (t, 1H), 8,46 (d, 1H), 8,78 (s, 1H), 12,33 (s, 1H), 12,97 (br s, 1H).

Tiến hành kết hợp biến thể #4 và #5 với quy mô 44 kg (xem Bảng 4 dưới đây).

Bảng 4: Sản xuất hợp chất có công thức (V) theo quy trình của biến thể #4 và #5

Mẻ #	Hiệu suất	Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)
1	38,4 kg 79%	95,9 %
2	33,6 kg 76%	96,0 %

Ví dụ #3

N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(methylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Biến thể #1

Biến thể này được sử dụng để sản xuất kỹ thuật mẻ với quy mô kg và theo quy trình được mô tả trong WO2016/083433.

2,5kg (6,86mol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V) được tạo huyền phù trong 33 l (28,6 kg) toluen. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu và khoảng 8 l toluen được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 90°C và 44g (0,34 mol) N,N-diisopropyletylamin được cho vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút nữa ở nhiệt độ 90°C trước khi 1,17 kg (10,98 mmol) methyl vinyl sulfon được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được giữ ở nhiệt độ 112°C (nhiệt độ hồi lưu toluen) và khuấy trong ít nhất 72 giờ. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 20°C. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp này đến nhiệt độ hồi lưu và 8 l toluen được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ 70°C và 12,6 kg methyl *tert*-butyl ete (MTBE) được bổ sung trong vòng 30 phút. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 20°C trong vòng 2 giờ và khuấy ở nhiệt độ 20°C qua đêm. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ 0°C và khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa được lọc

ra và rửa hai lần bằng 3 l MTBE lạnh. Sản phẩm dạng tinh thể được sấy khô trong lò ở nhiệt độ 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 2,39 kg (73,9%, độ tinh khiết: 97,8% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): Thời gian duy trì = 3,07 phút,

MS (ESI pos): $m/z = 471$ ($M+H$)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,13 - 8,19 (m, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Bảng 5: Hiệu suất và độ tinh khiết (theo % sau khi HPLC) thu được cho ba mẻ của hợp chất (I) từ hợp chất (V)

Nguyên liệu ban đầu (V) Lượng [kg]	Sản phẩm (I) Hiệu suất [kg], [%]	Sản phẩm (I) Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)*
2,50	2,47, 76,5	97,4
2,50	2,32, 71,4	97,2
2,50	2,39, 73,9 (đã mô tả)	97,8 (đã mô tả)

* Phương pháp B

Để thu được các chất có độ tinh khiết rất cao và với dạng tinh thể đã định (đa hình B), bước tinh chế bổ sung được đưa vào.

1,85kg N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I) thô được hoà tan trong 36,6kg (46,3 l) axeton ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch thu được được định lượng vào etanol hồi lưu trong 2,5 giờ. Trong quá trình định lượng, 54 l dung môi được chưng cất ra và nhiệt độ bên trong đạt đến nhiệt độ 63°C. Bổ sung một lượng 20,8 l etanol nữa và 27 l dung môi được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Ngoài ra, bổ sung một lượng 10,2 l etanol nữa và 9,3 l được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Cuối cùng, bổ sung một lượng 10,2 l etanol nữa và 10,2 l dung môi được chưng cất ra khỏi hỗn hợp. Hỗn hợp này được làm mát xuống

nhệt độ 20°C trong vòng 3 giờ và khuấy qua đêm. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ từ 0 đến 2°C trong vòng 1,5 giờ và khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ nữa. Huyền phù này được lọc và chất kết tủa được rửa bằng 2x 0,93 l etanol lạnh. Sản phẩm được sấy khô trong lò sấy ở nhiệt độ 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 1,59 kg (85,7%, độ tinh khiết: 99,0 % diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): Thời gian duy trì = 3,07 phút,

MS (ESI pos): $m/z = 471$ (M+H)⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Bảng 6: Hiệu suất và độ tinh khiết thu được từ quy trình tổng hợp cũng như độ tinh khiết (%) sau khi HPLC đối với (I) được tổng hợp từ (V)

Nguyên liệu ban đầu: Chất thô (I) Lượng [kg], Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)	Sản phẩm (I) Hiệu suất [kg], [%]	Sản phẩm (I) Độ tinh khiết [% diện tích] (HPLC)*
1,85, 97,4	1,56, 84,2	98,9
1,85, 97,2	1,59, 86,1	99,1
1,85, 97,8	1,59, 85,7 (đã mô tả)	99,0 (đã mô tả)

Biên thể #2

Biên thể này được sử dụng để sản xuất mẻ kỹ thuật với quy mô kg.

10g (27,448mmol) N-[6-(2-hydroxypropan-2-yl)-1H-indazol-5-yl]-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (V) được tạo huyền phù trong 100ml toluen. 3,496g (32,937mmol) metyl vinyl sulfon được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ 110°C (nhiệt độ hồi lưu toluen) và khuấy trong ít nhất 15 giờ. Bổ sung một phần gồm 583 mg (5,49 mmol) metyl vinyl sulfon nữa và khuấy hỗn hợp phản

ứng này trong 7 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Bổ sung 583mg (5,49mmol) methyl vinyl sulfon nữa và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong >15 giờ. Theo phân tích HPLC, 2,5% nguyên liệu ban đầu (V) vẫn còn trong hỗn hợp phản ứng. Độ chọn lọc N1/N2 lên đến 1:8. 30ml toluen được chưng cất ra. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 70°C. Ở nhiệt độ này, 70ml MTBE được nhỏ giọt trong vòng 5 phút vào hỗn hợp này để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 20°C qua đêm. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ 0°C và khuấy trong 2 giờ. Chất kết tủa được lọc ra và rửa hai lần bằng 10 ml MTBE lạnh. Sản phẩm tinh thể được sấy khô trong lò sấy trong ít nhất 48 giờ ở nhiệt độ 50°C và <100 mbar.

Hiệu suất: 8,6 g (66,6%, độ tinh khiết: 94,7% diện tích HPLC)

HPLC (Phương pháp B): Thời gian duy trì = 3,07 phút,

MS (ESI pos): $m/z = 471 (M+H)^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 1,63 (s, 6 H), 2,90 (s, 3 H), 3,85 (t, 2 H), 4,86 (t, 2 H), 5,97 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 8,16 (d, 1 H), 8,37 (t, 1 H), 8,41 - 8,48 (m, 2 H), 8,74 (s, 1 H), 12,37 (s, 1 H).

Các mẻ ở quy mô kỹ thuật:

Theo quy trình đã mô tả trong mẻ biến thể #2 với quy mô 3,396 kg và 1,699 kg so với nguyên liệu ban đầu (V) được tạo ra:

Bảng 7: Hiệu suất của hợp chất (I) được tổng hợp từ hợp chất (V)

Nguyên liệu ban đầu (V) Lượng	Sản phẩm (I) Hiệu suất
3,40 kg	2,81 kg, 64,1%
1,70 kg	1,28 kg, 58,2%

Điều chế dạng đa hình của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(methylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Điều chế dạng đa hình B của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-

(metylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I)

Khi thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” được sử dụng trong các bước tổng hợp sau, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C có nghĩa là nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 0

Để điều chế nguyên liệu loại cGMP và để hiệu chỉnh dạng tinh thể để tạo ra viên nén, bước tinh chế bổ sung được đưa vào.

1500kg hợp chất thô N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)ethyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (I) được hòa tan trong 45 kg axeton và được cho tiến hành lọc gạn (khay lọc: 3,0µm → GMP-lọc). Dịch lọc được cô đặc và tiến hành đổi dung môi thành etanol. Do đó, etanol được bổ sung trong khi chưng cất đồng thời cho đến khi đạt được nhiệt độ bên trong là 77°C. Dung dịch này được cô đến khoảng 6 đến 7 thể tích etanol so với thể tích ban đầu. Hỗn hợp này được làm mát xuống nhiệt độ 20°C và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ này. Tiếp theo, làm mát hỗn hợp này xuống nhiệt độ 0°C và khuấy trong 3 giờ. Sản phẩm được lọc ra và rửa hai lần bằng 1 kg etanol lạnh. Sản phẩm được sấy khô trong lò sấy ở nhiệt độ 60°C trong chân không (<100 mbar).

Hiệu suất: 1370 g (91,33%). Tương tự với quy trình đã mô tả, tiến hành ba mẻ ở quy mô kỹ thuật, xem Bảng 7.

Bảng 8: Hiệu suất của hợp chất tinh khiết (I) thu được bằng quy trình tinh chế đã mô tả *trên đây* từ hợp chất thô (I)

Nguyên liệu ban đầu (hợp chất thô I) [kg]	Sản phẩm (hợp chất tinh khiết I) Hiệu suất [kg], [%]
1,50	1,37 (91,3%)
2,04	1,78 (87,5 %)
2,03	1,86 (91,4 %)

Bảng 9: Dữ liệu phân tích của ba mẻ kết hợp được nêu trong Bảng 8

Độ tinh khiết (HPLC)*	≥ 99% (diện tích)
Hàm lượng (thử nghiệm về việc sử dụng)	≥ 97,7% (khối lượng)
Etanol	< 0,25% (khối lượng)**
Pd	< 1 ppm

* Phương pháp B; ** GC-HS

Ví dụ 1

Điều chế dạng đa hình A của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

- A) 400mg hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL THF trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch được lọc. Làm bay hơi dung dịch trong tới trạng thái khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong máy lạnh hoặc trong buồng kết đông.
- B) 400mg hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL axeton trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch được lọc. Làm bay hơi dung dịch trong tới trạng thái khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng hoặc trong máy lạnh.
- C) 400mg hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL axeton trong điều kiện hồi lưu. Bổ sung 20mL nước vào dung dịch này. Làm bay hơi dung dịch trong tới trạng thái khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 2

Điều chế dạng đa hình B của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

- A) 400mg N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL axetonitril

trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch được lọc và dung dịch trong được làm bay hơi tới trạng thái khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

B) 400mg hợp chất N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL axeton trong điều kiện hồi lưu. Dung dịch được lọc và dung dịch trong được làm bay hơi tới trạng thái khô bằng cách bảo quản trong buồng kết đông.

C) 400mg N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được hòa tan trong 40mL tetrahydrofuran trong điều kiện hồi lưu. 20 mL n-heptan được bổ sung vào dung dịch và sau đó, dung dịch được làm bay hơi đến trạng thái khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 3

Điều chế dạng giả đa hình (1,7 hydrat) của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

100mg N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được tạo huyền phù trong 1mL hỗn hợp tỷ lệ 1 : 1 của etanol/nước và được khuấy trong hai tuần ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc ra và làm khô bằng cách bảo quản ở nhiệt độ trong phòng.

Dữ liệu XRPD của dạng đa hình A, B và 1,7-hydrat của hợp chất (I) được đưa ra trong bảng 2 và trong hình vẽ trên các Fig. 1, 2 và 3.

Nhiều xạ bột tia X; các điều kiện đo:

Vật liệu anốt	Cu
K-Alpha1 [Å]	1,54060
Thông số máy phát	40 mA, 40 kV
Đơn sắc kế chùm sơ cấp	gương hội tụ tia X
Quay mẫu	có
Trục quét	Gonio
Vị trí bắt đầu [°2Th.]	2,0066

Vị trí kết thúc [°2Th.] 37,9906

Ví dụ 4

Dược phẩm chứa một trong số các dạng đa hình A hoặc B hoặc dạng giả đa hình (1,7-hydrat) của N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

Dịch lỏng tạo hạt được điều chế bằng cách trộn dạng micron hóa của hợp chất có công thức (I), natri laurilsulfat, hypromeloza 3 cP, và nước tinh khiết riêng biệt. Manitol, xenluloza vi tinh thể, và croscarmeloza natri được trộn. Hỗn hợp này được tạo hạt với dịch lỏng tạo hạt trong thiết bị tạo hạt tầng sôi. Hạt được sấy khô và rây.

Hạt được trộn kết hợp với magie stearat đã được rây trong thiết bị trộn tạo ra hỗn hợp sẵn sàng để nén. Hỗn hợp sẵn sàng để nén được nén thành viên nén. Viên nén không được bao được thử nghiệm về tính đồng nhất khối lượng, độ dày, độ bền chống vỡ vụn, phân hủy và bỏ rời. Hypromeloza 5 cP, macrogol 3350, bột talc, titan dioxit, và oxit sắt đỏ được kết hợp với nước tinh khiết với lượng lớn để tạo ra huyền phù để bao đồng nhất, huyền phù này được phun lên viên nén trong một thiết bị bao thích hợp, ví dụ như thiết bị bao kiểu trống đục lỗ.

Bảng 10: Thành phần của viên nén

Thành phần	Lượng [mg]
------------	------------

Dược chất

Dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) 15,00

Các tá dược

Mannitol 25,30

Xenluloza vi tinh thể 41,00

Croscarmellose natri 4,50

Hydromellose 3 cP 3,00

Natri laurilsulfat 0,50

Magie stearat 0,70

Khối lượng (viên nén không được bao) 90,00

Màng bao

Hydromellose 5 cP 1,75

(tổng hợp: Hydroxypropylmethylxenluloza
2910)

Macrogol 3350 0,35

(tổng hợp: Polyetylen glycol (3350))

Bột talc 0,35

Titan dioxit ^a 0,98

Oxit sắt đỏ ^a 0,07

Khối lượng (màng bao) 3,50

Khối lượng (viên nén được bao) 93,50

Mỗi một viên nén chứa 15 và 120 mg dạng đa hình B của N-{6-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit được điều chế theo phương thức được nêu trong ví dụ 4.

Thử nghiệm về độ ổn định của dược phẩm chứa một trong số các dạng đa hình A hoặc B hoặc dạng giả đa hình (1,7-hydrat) của N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit

Viên nén có bao chứa 15 mg hoặc 120 mg dạng đa hình B của N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (dược chất) được đóng gói trong các lọ bằng HDPE (High-Density Polyetylen) có nắp vặn bằng polypropylen/ polyetylen màu trắng để tránh xa trẻ nhỏ. Cấu hình đóng gói này tạo ra sự bảo vệ đầy đủ tránh ánh sáng và độ ẩm.

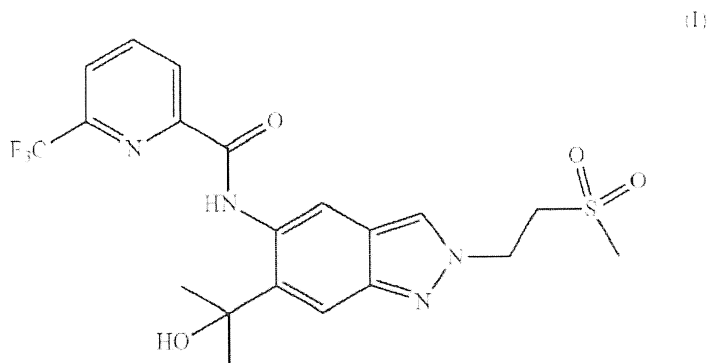
Các nghiên về độ ổn định được tiến hành thực hiện với việc thử nghiệm về độ ổn định chỉ ra các thông số về hình dáng bên ngoài, độ hòa tan, sản phẩm phân rã, và hàm lượng dược chất theo các khoảng giãn cách thời gian đều đặn để khẳng định độ ổn định của viên nén được bao chứa 15 mg hoặc 120 mg dược chất trong thời gian nghiên cứu đề xuất.

Các mẫu viên nén được bao (15 mg hoặc 120 mg) được đóng gói trong các lọ HDPE được bảo quản ở nhiệt độ 25°C / độ ẩm tương đối 60%, nhiệt độ 30°C / độ ẩm tương đối 75% và nhiệt độ 40°C / độ ẩm tương đối 75%, cũng như ở nhiệt độ từ 2 đến 8°C. Các thực nghiệm về khảo sát độ ổn định được tiến hành một cách đều đặn.

Các viên nén được bao chứa 15 mg hoặc 120 mg dạng đa hình B của N-{6-(2-Hydroxypropan-2-yl)-2-[2-(metylsulphonyl)etyl]-2H-indazol-5-yl}-6-(triflometyl)pyridin-2-carboxamit (dược chất) là ổn định trong tất cả các điều kiện khảo sát. Trong thời gian bảo quản này, không quan sát thấy bất kỳ sự gia tăng nào về sản phẩm phân rã và sự giảm thiểu về hàm lượng dược chất.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I):



được chọn từ nhóm bao gồm dạng đa hình A, dạng đa hình B và dạng 1,7-hydrat, hoặc hỗn hợp của các dạng này,

trong đó dạng đa hình A có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,2, 9,8 và 19,3;

trong đó dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1 và 15,4; và

trong đó dạng 1,7-hydrat có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 10,6, 11,8 và 14,5.

2. Dạng tinh thể của hợp chất theo điểm 1, trong đó dạng này là dạng đa hình B.

3. Dạng tinh thể của hợp chất theo điểm 1, trong đó dạng này là dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1 và 20,2.

4. Dạng tinh thể của hợp chất theo điểm 1, trong đó dạng này là dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít

nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2 và 22,3.

5. Dạng tinh thể của hợp chất theo điểm 1, trong đó dạng này là dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1, 15,4, 16,1, 20,2, 22,3 và 25,2.

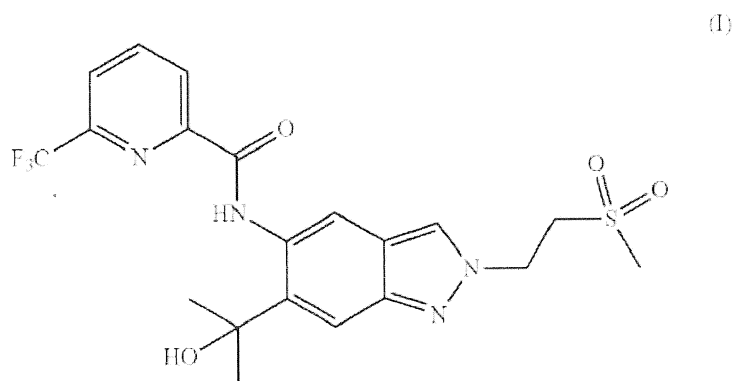
6. Dược phẩm chứa duy nhất một trong số các dạng tinh thể được chọn từ nhóm bao gồm dạng đa hình A, dạng đa hình B, và dạng 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I) theo điểm 1,

trong đó dạng đa hình A có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,2, 9,8 và 19,3;

trong đó dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1 và 15,4; và

trong đó dạng 1,7-hydrat có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 10,6, 11,8 và 14,5.

7. Dược phẩm chứa dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I):



được chọn từ nhóm bao gồm dạng đa hình A, dạng đa hình B, và dạng 1,7-hydrat, dạng vô định hình hoặc hỗn hợp của các dạng này và tá dược dược dụng,

trong đó dạng đa hình A có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,2, 9,8 và 19,3;

trong đó dạng đa hình B có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 9,7, 10,1 và 15,4; và

trong đó dạng 1,7-hydrat có phổ nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ 25°C và với Cu-K alpha 1 làm nguồn chiếu xạ thể hiện ít nhất các góc phản xạ sau, được nêu dưới dạng giá trị $2\theta \pm 0,2^\circ$: 10,6, 11,8 và 14,5.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này chứa duy nhất dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I).

9. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này chứa dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với lượng nhiều hơn 85% khối lượng so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này chứa dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I) với lượng nhiều hơn 90% khối lượng so với tổng lượng của tất cả các dạng của hợp chất có công thức (I) có mặt trong dược phẩm.

FIG. 1: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I)

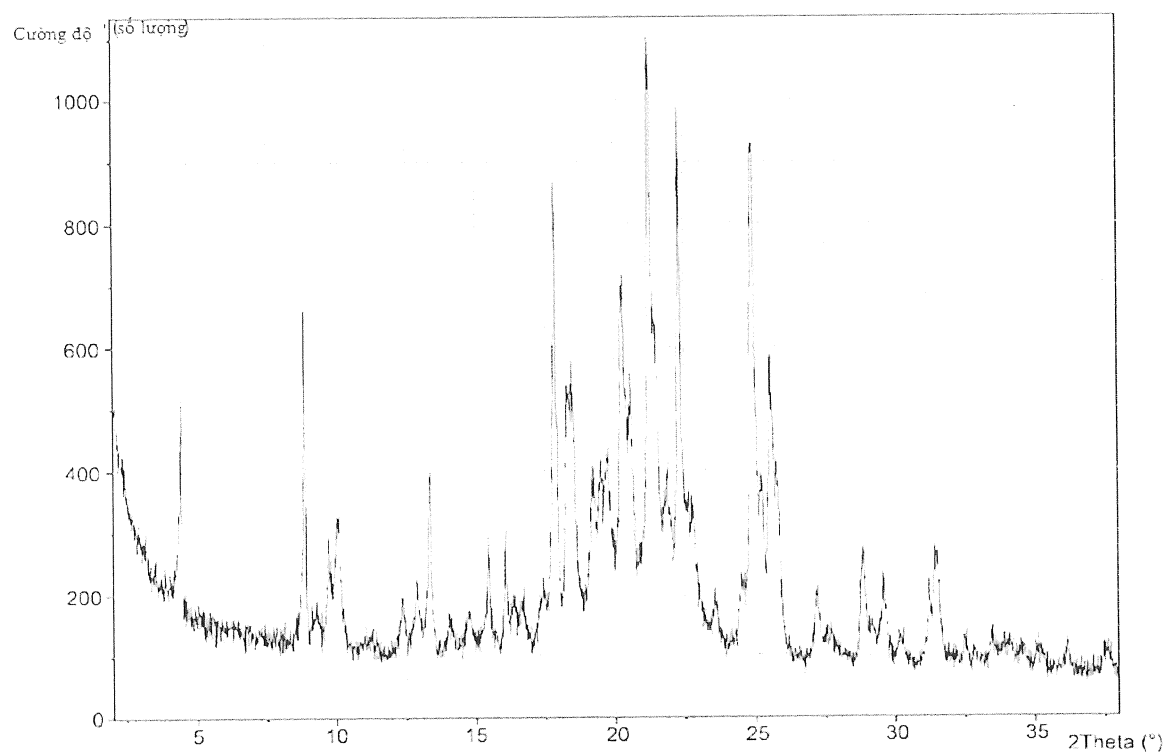


FIG. 2: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng đa hình A của hợp chất có công thức (I)

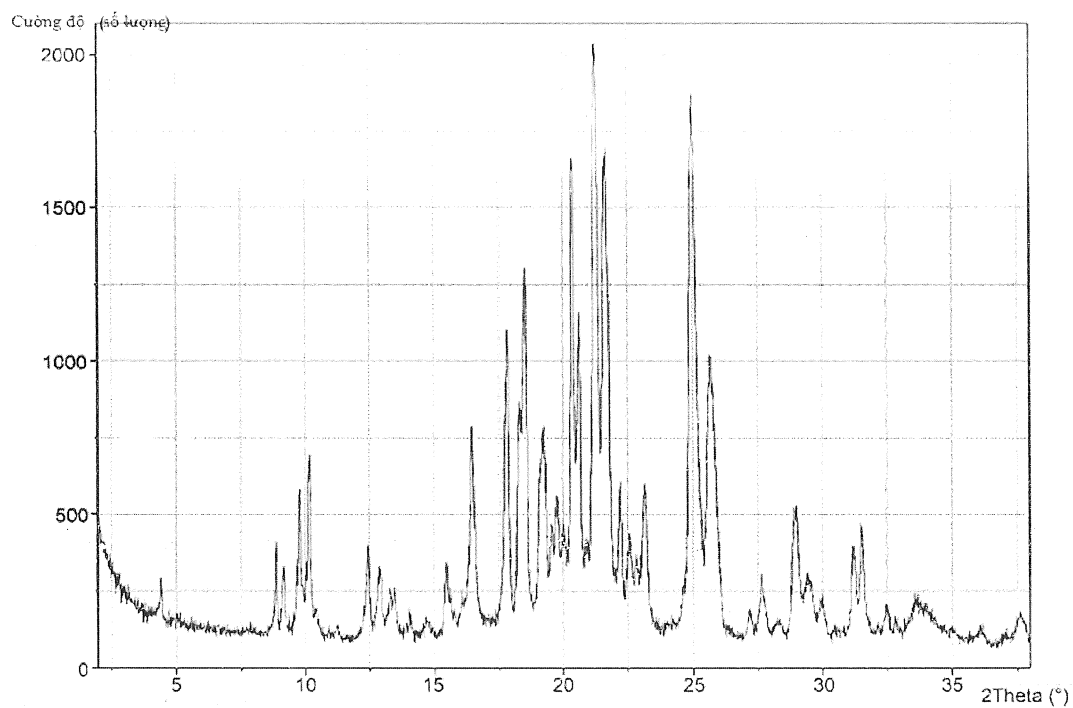


FIG. 3: Phổ nhiễu xạ bột tia X của dạng 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I)

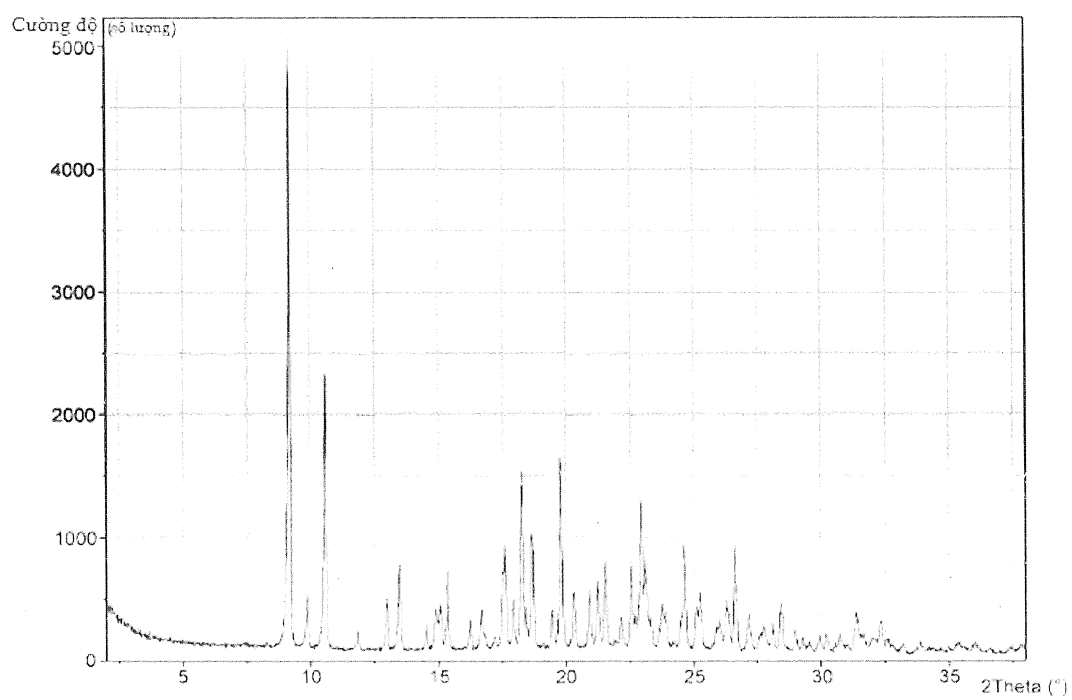


FIG. 4: Nhiệt độ DSC và TGA của dạng đa hình B của hợp chất có công thức (I)

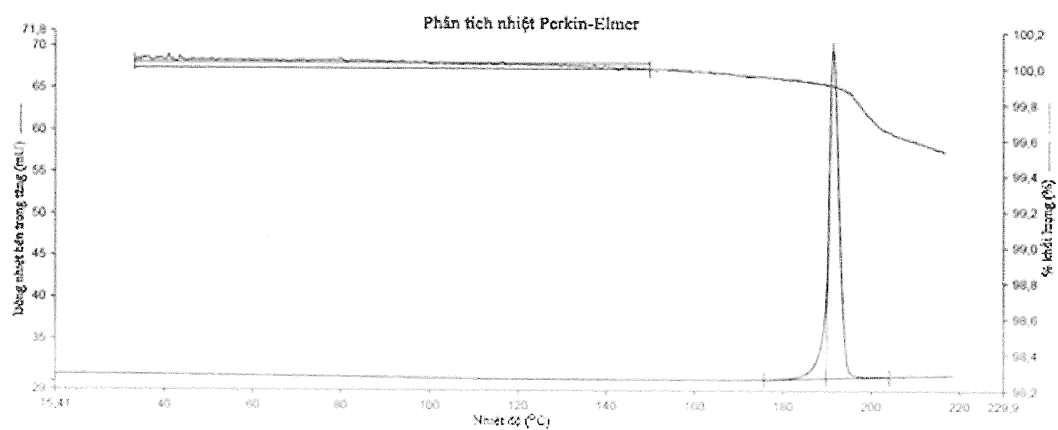


FIG. 5: Nhiệt độ DSC và TGA của dạng đa hình A của hợp chất có công thức (I)

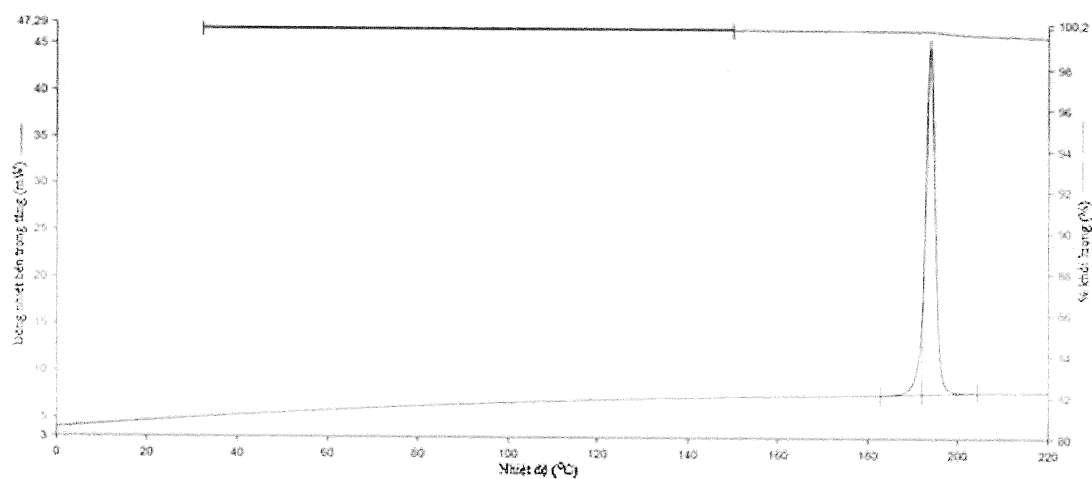


FIG. 6: Nhiệt đồ DSC và TGA của dạng 1,7-hydrat của hợp chất có công thức (I)

