



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

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

(11)



1-0035088

(51)⁷ C07C 303/44; C07C 311/08; A61K
31/18; B01D 9/00

(13) B

(21) 1-2019-02053

(22) 26/09/2017

(86) PCT/KR2017/010582 26/09/2017

(87) WO2018/062799 05/04/2018

(30) 10-2016-0124642 28/09/2016 KR

(45) 27/03/2023 420

(43) 25/07/2019 376A

(73) AMOREPACIFIC CORPORATION (KR)

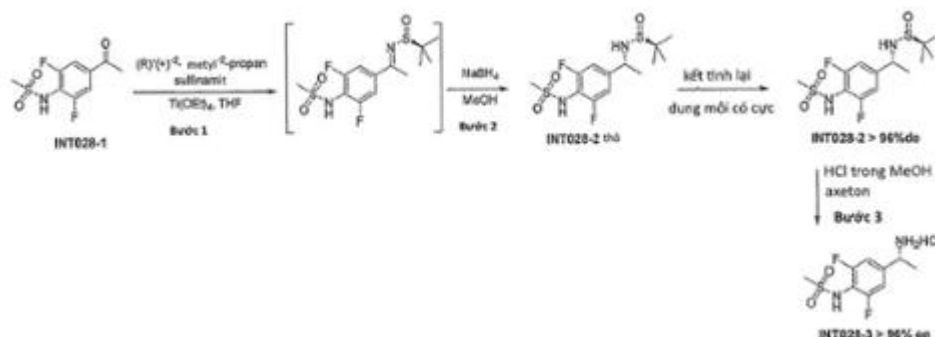
106, Hangang-daero, Yongsan-gu, Seoul 04386, Republic of Korea

(72) WOO, Byoung Young (KR); LEE, Ki-Wha (KR); LEE, Jihae (KR); CHOI, Chang Soon (KR); PARK, Miyoung (KR); PARK, Young-Ho (KR); JAYAPRAKASH, Sarva (IN); REGATI, Sridhar (IN); SRINIVAS, Mamidi (IN); PATEL, Krushnakant (IN); RAMAMOHAN, M. (IN).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ (R)-N-[4-(1-AMINO-ETYL)-2,6-DIFLO-PHENYL]-METANSULFONAMIT

(57) Bản mô tả bộc lộ phương pháp có khả năng điều chế N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2) với độ tinh khiết cao về mặt quang học, nhờ việc lựa chọn chất hỗ trợ không đối xứng Ellman và kết tinh lại và phân tách các chất đồng phân quang học. Theo phương pháp này, N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit có độ tinh khiết cao với chất lượng tuyệt vời có thể được sản xuất ở nhiệt độ trong phòng bằng cách cải thiện các điều kiện quy trình làm đông lạnh cần thiết để thu được độ tinh khiết cao về mặt quang học, và vì vậy tổn thất do tỷ lệ quy trình không đạt yêu cầu có thể được giảm đáng kể.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phương pháp mới để điều chế hợp chất trung gian thể hiện tính không đối xứng của (R)-N-[1-(3,5-difluo-4-metansulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Gần đây, xuất hiện nhu cầu ngày cao về các hợp chất tinh khiết về mặt lập thể. Một ứng dụng quan trọng của các chất đồng phân lập thể tinh khiết này là sử dụng làm hợp chất trung gian cho quá trình tổng hợp trong công nghiệp dược phẩm. Ví dụ, ngày càng chứng tỏ rằng thuốc tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh có nhiều ưu điểm hơn hỗn hợp thuốc triệt quang. Các ưu điểm này [xem tài liệu Stinson, S.C., Chem Eng News, Sept. 28, 1992, pp. 46-79 chẳng hạn] thường bao gồm tác dụng phụ ít hơn và hiệu lực cao hơn liên quan đến hợp chất tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh.

Ví dụ, triadimenol có thể có bốn đồng phân, và chất đồng phân (-)-(1S, 2R) có hoạt tính cao hơn chất đồng phân (+)-(1R, 2R) và chất đồng phân (-)-(1S, 2S) có hoạt tính cao hơn chất đồng phân (+)-(1R, 2S). Đã biết rằng chất đồng phân (1R, 2R) trong số bốn đồng phân của diclobutrazol có hoạt tính cao nhất. Cũng đã biết rằng các chất đồng phân (+)-(2S, 4S) và (-)-(2S, 4R) của một hợp chất etaconazol có tác dụng khử trùng cao hơn các chất đồng phân khác.

Do đó, có lợi nếu chỉ sản xuất chọn lọc một chất đồng phân có hoạt tính cao do có thể thu được tác dụng cao hơn bằng cách sử dụng một lượng nhỏ hơn và có thể làm giảm ô nhiễm môi trường do việc sử dụng hóa chất. Cụ thể là, trong trường hợp dược phẩm, việc sản xuất chọn lọc chỉ một chất đồng phân là rất quan trọng khi chất

đồng phân khác là độc đối với cơ thể người.

Do đó, trong lĩnh vực y tế, dược phẩm và công nghiệp hoá sinh và các lĩnh vực tương tự, việc điều chế hợp chất tinh khiết về mặt quang học là một nhiệm vụ vô cùng quan trọng nhằm mục đích cải thiện hiệu quả dược lý trên mỗi liều đơn vị và ngăn ngừa tính độc tế bào do tác dụng phụ gây ra.

Tuy nhiên, một số lượng lớn thuốc vẫn được sử dụng ở dạng hợp chất racemic có tác dụng phụ không thể tránh khỏi do sự có mặt của các chất đồng phân đối ảnh không mong muốn [xem tài liệu: Nguyen, et al., Chiral Drugs: An Overview, Int. J. Biomed. Sci., 2 (2006) 85-100 chẳng hạn]. Mặc dù một số kỹ thuật có thể được sử dụng để phân giải không đối xứng dung dịch ở quy mô sơ bộ hoặc phân tích, cần rất nhiều thời gian và nỗ lực để tìm ra kỹ thuật phân giải theo racemat mong muốn. Thậm chí nếu việc phân giải (phân tách) chất đồng phân đối ảnh là đạt được, cần đối mặt với các vấn đề tiếp theo, cụ thể là, làm sao để cho phép phân giải không đối xứng thực hiện được ở quy mô công nghiệp.

Ví dụ, hiệu quả của các chất đồng phân lập thể tinh khiết của chất đối kháng vanilloid bao gồm dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid đã được chứng minh [xem tài liệu: WO 2008-013414 A1, WO 2007-133637 A2, WO 2007-129188 A1, và WO 2010-010934 A1 chẳng hạn].

Phương pháp tổng hợp không đối xứng bằng cách sử dụng chất hỗ trợ Ellman được biết như là phương pháp tổng hợp để điều chế chất đồng phân đơn lẻ của dẫn xuất N-[4-(1-aminoethyl)-phenyl]-sulfonamid. Ví dụ, WO 2008-013414 A1, WO 2007-133637 A2, WO 2007-129188 A1, và WO 2010-010934 A1 đề xuất phương pháp thu được chất đồng phân lập thể mong muốn bằng cách đưa vào chất hỗ trợ Ellman và gây ra phản ứng khử không đối xứng bằng cách sử dụng chất hỗ trợ này. Tuy nhiên, phương pháp này là phương pháp có khả năng thu nhận chọn lọc chỉ một chất đồng phân quang học tùy thuộc vào đặc trưng của chất hỗ trợ không đối xứng, và vì vậy việc thu được độ tinh khiết cao về mặt quang học là bị hạn chế. Ngoài ra, cần rất nhiều thời gian và nỗ lực do phương pháp này đòi hỏi các điều kiện quy trình phức tạp như cần duy trì nhiệt độ phản ứng ở nhiệt độ thấp khoảng -50°C để gia tăng độ tinh khiết về mặt quang học (lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ee%),

tỷ lệ quy trình không đạt yêu cầu là cao do phương pháp này nhạy đối với nhiệt độ phản ứng và độ tinh khiết về mặt quang học là thấp do sự điều chỉnh nhiệt độ, và chất lượng của dược chất mới được phát triển có thể bị ảnh hưởng bất lợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Do đó, mục tiêu của sáng chế là đề xuất phương pháp mới mà có thể sản xuất (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) là hợp chất trung gian của dược chất mới này và có độ tinh khiết về mặt quang học của chất đồng phân quang học cao đáng kể bằng cách sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng Ellman.

Giải quyết vấn đề

Để đạt được mục tiêu nêu trên, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit, bao gồm bước kết tinh lại bao gồm đưa vào và khuấy hỗn hợp chất đồng phân lập thể trong đó các chất đồng phân quang học của N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit được trộn trong một dung môi đặc trưng và thu được chất rắn, chất rắn này được kết tủa trong pha dung dịch và chứa N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit.

Ảnh hưởng có lợi của sáng chế

Theo một khía cạnh, phương pháp theo sáng chế có thể sản xuất N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3), đây là hợp chất trung gian của dược chất mới (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028), có tính không đối xứng, và có độ tinh khiết cao về mặt quang học nhờ sự phân tách các chất đồng phân quang học bằng cách kết tinh lại có sử dụng tính chọn lọc của chất hỗ trợ không đối xứng Ellman. Trong phương pháp theo một khía cạnh của sáng chế, có thể thu được

N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) có độ tinh khiết cao về mặt quang học bằng cách sử dụng bước phân tách bằng cách kết tinh lại làm bước tiếp theo để khắc phục hạn chế của chất hỗ trợ không đối xứng Ellman có độ tinh khiết thấp về mặt quang học ở nhiệt độ trong phòng. Điều này khiến cho có thể tránh được các điều kiện nghiêm ngặt về độ tinh khiết trong quá trình sử dụng chất hỗ trợ Ellman để đạt được độ tinh khiết cao về mặt quang học. Nói cách khác, có thể tránh được quá trình nhiệt độ thấp và làm giảm đáng kể tổn thất do tỷ lệ quy trình không đạt yêu cầu trong sản xuất thuốc từ nguyên liệu dược chất thô mới bằng cách thực hiện phương pháp gia tăng độ tinh khiết về mặt quang học của chất hỗ trợ Ellman có độ tinh khiết thấp về mặt quang học ở nhiệt độ trong phòng nhờ bước phân tách bằng cách kết tinh lại.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là sơ đồ minh họa cơ chế sản xuất (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) từ N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit (INT028-1).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án của sáng chế sẽ được mô tả chi tiết dưới đây có tham chiếu đến FIG. 1.

Độ tinh khiết về mặt quang học của hợp chất trung gian (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) là cực kỳ quan trọng để sản xuất dược chất mới (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028). Phương pháp điều chế hợp chất trung gian (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) có độ tinh khiết cao về mặt quang học là yếu tố cực kỳ quan trọng trong kiểm soát chất lượng của dược chất.

Trong phương pháp tổng hợp hợp chất trung gian (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-

2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) từ N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit (INT028-1) bằng cách sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng Ellman, độ tinh khiết về mặt quang học của N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2) xác định độ tinh khiết về mặt quang học của (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3). Cụ thể là, độ tinh khiết về mặt quang học được xác định trong phản ứng khử ở bước 2 trên FIG. 1, và (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) được sản xuất bằng cách loại bỏ chất hỗ trợ không đối xứng Ellman từ N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2) trong bước 3.

Trong bản mô tả này, N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit là hợp chất có số đăng ký CAS No. 956901-21-6, có nghĩa là khối lượng phân tử của nó tương ứng với 249,23 Da, và nó có thể được sử dụng thay thế cho INT028-1 trong bản mô tả này.

Trong bản mô tả này, N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit là hợp chất với số đăng ký CAS 956901-22-7, có nghĩa là khối lượng phân tử của nó tương ứng với 354,44 Da, và nó có thể được sử dụng thay thế cho INT028-2 trong bản mô tả này.

Trong bản mô tả này, (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit có nghĩa là một chất tương ứng với số đăng ký CAS 956901-23-8, và nó có thể được sử dụng thay thế cho chất đồng phân R của INT028-3 trong bản mô tả này.

Trong bản mô tả này, (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028) tương ứng với số đăng ký CAS 1005168-10-4, có nghĩa là khối lượng phân tử của nó tương ứng với 491,47 Da.

Trong bản mô tả này, chất hỗ trợ không đối xứng Ellman có nghĩa là chất hỗ trợ không đối xứng hữu hiệu để sản xuất hợp chất amin không đối xứng.

Phương pháp thông thường sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng Ellman có

vấn đề ở chỗ là độ tinh khiết về mặt quang học cực kỳ thấp khi nhiệt độ phản ứng lớn hơn -5°C ở bước 2. Vì vậy, quy trình này gặp một số trở ngại do cần phải điều chỉnh nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ thấp -48°C để sản xuất (R)-N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3), và tỷ lệ quy trình không đạt yêu cầu do việc điều chỉnh nhiệt độ là cao do phản ứng này nhạy với nhiệt độ.

Do đó, sáng chế nhằm đề xuất phương pháp điều chế (R)-N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3) có độ tinh khiết cao về mặt quang học thậm chí bằng phản ứng sử dụng chất hỗ trợ không đối xứng Ellman ở nhiệt độ trong phòng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế (R)-N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit (INT028-3), có thể bao gồm:

bước kết tinh lại bao gồm đưa vào và khuấy hỗn hợp chất đồng phân lập thể trong đó các chất đồng phân quang học của N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit có độ tinh khiết thấp về mặt quang học được trộn trong dung môi và thu được chất rắn, chất rắn này được kết tủa trong pha dung dịch và chứa N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit.

Theo một phương án, dung môi trong bước kết tinh lại có thể bao gồm một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm rượu isopropyl (IPA), metanol (MeOH), ethyl axetat (EtOAc), toluen, và isopropyl axetat.

Cụ thể hơn, theo một phương án, dung môi trong bước kết tinh lại có thể bao gồm các dung môi được chọn từ nhóm gồm rượu isopropyl (IPA), metanol: ethyl axetat (MeOH: EtOAc) (1: 8), metanol: ethyl axetat (1: 6), ethyl axetat (EtOAc), ethyl axetat: toluen (1: 2), ethyl axetat: toluen (1: 1), và isopropyl axetat. Trong bước kết tinh lại, có thể thu được (R)-N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2) có độ tinh khiết cao về mặt quang học từ hỗn hợp đồng phân lập thể trong đó các chất đồng phân quang học của N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit được trộn khi N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]-

etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit phản ứng đặc hiệu với dung môi. Cụ thể hơn, dung môi có thể là rượu isopropyl (IPA).

Theo một phương án, nhiệt độ khuấy trong bước kết tinh lại có thể nằm trong khoảng từ -5°C đến 35°C, nhưng không chỉ giới hạn ở khoảng này. Cụ thể, nhiệt độ khuấy có thể là -5°C hoặc lớn hơn, 0°C hoặc lớn hơn, 5°C hoặc lớn hơn, 10°C hoặc lớn hơn, 15°C hoặc lớn hơn, 20°C hoặc lớn hơn, 25°C hoặc lớn hơn, 30°C hoặc lớn hơn, hoặc 35°C hoặc lớn hơn và 50°C hoặc nhỏ hơn, 45°C hoặc nhỏ hơn, 40°C hoặc nhỏ hơn, 35°C hoặc nhỏ hơn, 30°C hoặc nhỏ hơn, 25°C hoặc nhỏ hơn, 20°C hoặc nhỏ hơn, 15°C hoặc nhỏ hơn, 10°C hoặc nhỏ hơn, or 5°C hoặc nhỏ hơn, 0°C hoặc nhỏ hơn, hoặc -5°C hoặc nhỏ hơn. Cụ thể hơn, nhiệt độ khuấy có thể từ -5°C đến 5°C, từ -5°C đến 10°C, từ 10°C đến 20°C, hoặc từ 20°C đến 35°C, nhưng không chỉ giới hạn ở những khoảng này.

Theo một phương án, bước kết tinh lại có thể còn bao gồm bước lọc chất rắn đã được kết tủa để thu được N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]-etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2).

Theo một phương án của sáng chế, thời gian khuấy có thể là 1 giờ hoặc dài hơn, 3 giờ hoặc dài hơn, 5 giờ hoặc dài hơn, 8 giờ hoặc dài hơn, 10 giờ hoặc dài hơn, 11 giờ hoặc dài hơn, 12 giờ hoặc dài hơn, 13 giờ hoặc dài hơn, 14 giờ hoặc dài hơn, 15 giờ hoặc dài hơn, 16 giờ hoặc dài hơn, 17 giờ hoặc dài hơn, 18 giờ hoặc dài hơn, 19 giờ hoặc dài hơn, 20 giờ hoặc dài hơn, 30 giờ hoặc dài hơn, 40 giờ hoặc dài hơn, 50 giờ hoặc dài hơn, hoặc 100 giờ hoặc dài hơn hoặc 100 giờ hoặc ngắn hơn, 80 giờ hoặc ngắn hơn, 50 giờ hoặc ngắn hơn, 40 giờ hoặc ngắn hơn, 30 giờ hoặc ngắn hơn, 20 giờ hoặc ngắn hơn, 19 giờ hoặc ngắn hơn, 18 giờ hoặc ngắn hơn, 17 giờ hoặc ngắn hơn, 16 giờ hoặc ngắn hơn, 15 giờ hoặc ngắn hơn, 14 giờ hoặc ngắn hơn, 13 giờ hoặc ngắn hơn, 12 giờ hoặc ngắn hơn, 11 giờ hoặc ngắn hơn, 10 giờ hoặc ngắn hơn, 8 giờ hoặc ngắn hơn, 5 giờ hoặc ngắn hơn, 4 giờ hoặc ngắn hơn, 3 giờ hoặc ngắn hơn, hoặc 1 giờ hoặc ngắn hơn. Cụ thể là, thời gian khuấy có thể là 5 giờ hoặc dài hơn và 50 giờ hoặc ngắn hơn, và cụ thể hơn, thời gian khuấy có thể từ 10 giờ đến 15 giờ.

Theo một phương án của sáng chế, hỗn hợp chất đồng phân lập thể trong đó các chất đồng phân quang học của N-[4-[(1R)-1-[[R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]-amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit được trộn là hợp chất đồng phân quang hoạt, và nó có thể có nghĩa là hỗn hợp gồm hai chất đồng phân không đối quang, và tỷ lệ trộn lúc này có thể là chất đồng phân quang học R,R: các chất đồng phân quang học khác ngoài chất đồng phân quang học R,R = 1:1 (tương ứng với hỗn hợp raxemic) hoặc tỷ lệ trộn có thể tương ứng với tỷ lệ các số nguyên nằm trong khoảng từ chất đồng phân quang học R,R : các chất đồng phân quang học khác ngoài chất đồng phân quang học R,R = từ 1:1 đến 97:3. Theo một phương án của sáng chế, hỗn hợp chất đồng phân lập thể có thể là hỗn hợp được tổng hợp nhân tạo hoặc hỗn hợp trong đó tỷ lệ giữa chất đồng phân quang học R với chất đồng phân quang học S chưa được biết rõ. Theo phương pháp theo sáng chế, có thể gia tăng đáng kể tỷ lệ của một trong số chất đồng phân quang học R hoặc chất đồng phân quang học S và vì vậy thu được chất đồng phân quang học có dạng mong muốn và độ tinh khiết cao về mặt quang học mà không tính đến tỷ lệ trong hỗn hợp. Theo một phương án cụ thể hơn, có thể thu được độ tinh khiết về mặt quang học bằng khoảng 90% khi tỷ lệ trộn là 1:10 và có thể thu được độ tinh khiết về mặt quang học bằng khoảng 94% khi tỷ lệ trộn là 97:3.

Ngoài ra, theo một phương án của sáng chế, phương pháp này có thể còn bao gồm bước

bổ sung R-2-metyl-propansulfinamit và titan (etoxit)₄ (Ti(OEt)₄) vào dung dịch chứa N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit và trộn trộn chúng với nhau và sau đó

bổ sung bo hydrua vào hỗn hợp và cho hỗn hợp phản ứng với bo hydrua để tổng hợp N-[4-[(1R)-1-[[R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit

làm bước tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể trước bước kết tinh lại.

Theo một phương án, bo hydrua có thể bao gồm mọi bo hydrua mà không giới hạn miễn là nó có thể chịu sự khử bo hydrua, và các ví dụ cụ thể về bo hydrua

có thể bao gồm natri bo hydrua (NaBH_4), natri xyano bo hydrua (NaBH_3CN), hoặc triaxetoxo bo hydrua ($\text{NaHB}(\text{OAc})_3$). Nhiệt độ của phản ứng với bo hydrua có thể từ -50°C đến 35°C và cụ thể là từ -5°C đến 35°C . Nói cách khác, sáng chế bao gồm bước kết tinh lại, vì vậy không cần duy trì nhiệt độ trong bước 2 ở nhiệt độ thấp -48°C như trong phương pháp thông thường, và bước 2 có thể được thực hiện ở -5°C hoặc lớn hơn. Đặc biệt là, phản ứng với bo hydrua có thể được thực hiện kèm theo khuấy, và nhiệt độ khuấy có thể là -5°C hoặc lớn hơn, 0°C hoặc lớn hơn, 5°C hoặc lớn hơn, 10°C hoặc lớn hơn, 15°C hoặc lớn hơn, 20°C hoặc lớn hơn, 25°C hoặc lớn hơn, 30°C hoặc lớn hơn, hoặc 35°C hoặc lớn hơn, và nhiệt độ khuấy có thể là 50°C hoặc nhỏ hơn, 45°C hoặc nhỏ hơn, 40°C hoặc nhỏ hơn, 35°C hoặc nhỏ hơn, 30°C hoặc nhỏ hơn, 25°C hoặc nhỏ hơn, 20°C hoặc nhỏ hơn, 15°C hoặc nhỏ hơn, 10°C hoặc nhỏ hơn, 5°C hoặc nhỏ hơn, 0°C hoặc nhỏ hơn, hoặc -5°C hoặc nhỏ hơn. Đặc biệt hơn là, nhiệt độ khuấy có thể từ -5°C đến 5°C , từ -5°C đến 10°C , từ 10°C đến 20°C , hoặc từ 20°C đến 35°C , nhưng không giới hạn ở nhiệt độ này.

Theo một phương án của sáng chế, thời gian khuấy có thể 1 giờ hoặc dài hơn, 3 giờ hoặc dài hơn, 5 giờ hoặc dài hơn, 8 giờ hoặc dài hơn, 10 giờ hoặc dài hơn, 11 giờ hoặc dài hơn, 12 giờ hoặc dài hơn, 13 giờ hoặc dài hơn, 14 giờ hoặc dài hơn, 15 giờ hoặc dài hơn, 16 giờ hoặc dài hơn, 17 giờ hoặc dài hơn, 18 giờ hoặc dài hơn, 19 giờ hoặc dài hơn, 20 giờ hoặc dài hơn, 30 giờ hoặc dài hơn, 40 giờ hoặc dài hơn, 50 giờ hoặc dài hơn, or 100 giờ hoặc dài hơn or 100 giờ hoặc ngắn hơn, 80 giờ hoặc ngắn hơn, 50 giờ hoặc ngắn hơn, 40 giờ hoặc ngắn hơn, 30 giờ hoặc ngắn hơn, 20 giờ hoặc ngắn hơn, 19 giờ hoặc ngắn hơn, 18 giờ hoặc ngắn hơn, 17 giờ hoặc ngắn hơn, 16 giờ hoặc ngắn hơn, 15 giờ hoặc ngắn hơn, 14 giờ hoặc ngắn hơn, 13 giờ hoặc ngắn hơn, 12 giờ hoặc ngắn hơn, 11 giờ hoặc ngắn hơn, 10 giờ hoặc ngắn hơn, 8 giờ hoặc ngắn hơn, 5 giờ hoặc ngắn hơn, 4 giờ hoặc ngắn hơn, 3 giờ hoặc ngắn hơn, hoặc 1 giờ hoặc ngắn hơn. Đặc biệt là, thời gian khuấy có thể 5 giờ hoặc dài hơn và 50 giờ hoặc ngắn hơn và cụ thể hơn, thời gian khuấy có thể từ 10 giờ đến 15 giờ.

Theo một phương án, dung dịch chứa N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-

metansulfonamit (INT028-1) có thể được điều chế bằng cách hoà tan N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit trong dung môi không proton. Dung môi không proton không bị giới hạn miễn là nó có thể hòa tan N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit, và ví dụ về nó có thể bao gồm tetrahydrofuran (THF), diclometan (CH_2Cl_2), diethyl ete (Et_2O), và toluen.

Theo một phương án, tỷ lệ đương lượng giữa R-2-metyl-propansulfonamit và titan (etoxit)₄ ($\text{Ti}(\text{OEt})_4$) được bổ sung vào dung dịch được điều chế bằng cách hoà tan N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit trong dung môi không proton có thể nằm trong khoảng từ 1: 1 đến 1: 0,5.

Theo một phương án, bước tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể có thể còn bao gồm bước làm lạnh hỗn hợp sau phản ứng tổng hợp của hỗn hợp. Theo một phương án, trong bước tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể, việc lọc, trung hòa, và chiết có thể được tiến hành để tinh chế hỗn hợp, và bước này có thể còn bao gồm việc cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và tinh chế hỗn hợp.

Ngoài ra, phương pháp theo một phương án của sáng chế có thể còn bao gồm bước thu nhận (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit bằng cách trộn chất rắn chứa N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-dimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit với dung dịch axit clohydric (HCl) sau bước kết tinh lại. Đặc biệt hơn, bước này có thể là để trộn chất rắn với metanol và dung dịch axit clohydric có độ chuẩn từ 3N đến 6N. Theo một phương án, bước này có thể còn bao gồm việc trộn chất rắn với dung dịch axit clohydric có độ chuẩn từ 3N đến 6N, sau đó cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế hỗn hợp bằng axeton để thu được (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit.

Theo phương pháp theo một phương án của sáng chế nêu trên, có thể tạo ra chất đồng phân quang học R của N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit, gọi là, (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit có độ tinh khiết cao về mặt quang học. Trong bản mô tả này, thuật ngữ "độ tinh khiết cao về mặt quang học" là thuật ngữ đã biết rõ trong lĩnh vực của sáng chế, và theo một phương án, thuật ngữ "độ tinh khiết cao về mặt quang học" có thể là có giá trị độ tinh khiết về mặt quang học (lượng dư chất đồng phân đối ảnh, ee%) bằng 80%

hoặc lớn hơn, 90% hoặc lớn hơn, 95% hoặc lớn hơn, 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98% hoặc lớn hơn, hoặc 99% hoặc lớn hơn. Đặc biệt là, độ tinh khiết về mặt quang học của (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit được sản xuất theo một phương án của sáng chế có thể bằng 96% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%.

Chất đồng phân R được phân giải bằng phương pháp theo một phương án của sáng chế có thể được sử dụng làm hợp chất trung gian trong sản xuất thuốc mới được mô tả trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-700433 bằng cách cho phản ứng với chất được mô tả trong đơn này. Do đó, theo một phương án sáng chế này có thể đề cập đến phương pháp điều chế thuốc mới được mô tả trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Hàn Quốc số 10-2009-700433 bằng cách sử dụng chất đồng phân lập thể R được phân giải bằng phương pháp theo một phương án của sáng chế hoặc thuốc mới được sản xuất bằng phương pháp như vậy.

Theo một phương án, sáng chế có thể đề cập đến (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit có lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng 96% hoặc lớn hơn, 97% hoặc lớn hơn, 98%, hoặc lớn hơn, 99% hoặc lớn hơn, hoặc từ 96% đến 99% được sản xuất bằng phương pháp theo một phương án của sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế có thể đề xuất chất đối kháng TRPV1 chứa (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-etyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit (PAC-14028) được sản xuất bằng phương pháp theo một phương án của sáng chế ở dạng thành phần hoạt tính. Chất đối kháng TRPV1 như vậy có thể được sử dụng trong dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh được mô tả dưới đây.

Hơn nữa, theo một phương án, sáng chế có thể đề cập đến dược phẩm để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh có liên quan đến sự kích thích bệnh lý và/hoặc sự biểu hiện bất thường của thụ thể vanilloid được chọn từ nhóm gồm đau, bệnh viêm khớp, rối loạn hệ thần kinh, rối loạn hệ thần kinh có liên quan đến HIV, tổn hại hệ thần kinh, thoái hóa thần kinh, đột quỵ, mất tự chủ tiểu tiện, viêm bàng quang, loét dạ

dày-tá tràng, hội chứng ruột dễ bị kích thích (IBS) và bệnh viêm ruột (IBD), loét ruột, bệnh trào ngược dạ dày thực quản (GERD), bệnh Crohn, hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng ho, bệnh về da do thần kinh/dị ứng/viêm, bệnh vẩy nến, rụng trứng, kích ứng da, viêm mắt hoặc màng nhầy, phản ứng quá mẫn thuốc thính giác, ù tai, phản ứng quá mẫn tiền đình, chóng mặt từng cơn, thiếu máu cục bộ cơ tim, rụng lông tóc, rụng tóc, hói, viêm mũi, và viêm tụy, chứa (R)-N-[1-(3,5-diflo-4-metansulfonylamino-phenyl)-ethyl]-3-(2-propyl-6-triflometyl-pyridin-3-yl)-acrylamit theo một phương án của sáng chế, làm chất đồng phân quang học của nó, hoặc muối được dụng của nó và chất mang được dụng.

Theo một phương án của sáng chế được bộc lộ trong bản mô tả này, chứng đau có thể là bệnh được chọn từ nhóm gồm viêm khớp xương mạn tính, viêm khớp do thấp khớp, viêm đốt sống cứng liền khớp, đau thần kinh do tiểu đường, đau sau phẫu thuật, đau răng, u xơ, đau cơ-mạc hội chứng, đau lưng, đau nửa đầu, và các loại bệnh đau đầu khác hoặc chứng đau khác có liên quan đến bệnh này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế sẽ được mô tả có tham chiếu đến phần ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau đây. Ví dụ và ví dụ thử nghiệm được đưa ra nhằm minh họa sáng chế cụ thể hơn, và phạm vi của sáng chế không giới hạn ở phạm vi của các ví dụ sau đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rõ rằng các cải biến và biến thể khác nhau có thể được thực hiện trong phạm vi yêu cầu bảo hộ kèm theo mà không đi chệch khỏi phạm vi của ý đồ kỹ thuật của sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm so sánh 1

Phương pháp tổng hợp không đối xứng thông thường để tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]-ethyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-2) được thực hiện như sau.

Cụ thể là, 30 g (1 đương lượng) N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit (INT028-1) được bổ sung vào và được hòa tan trong 300 ml tetrahydrofuran (THF), và sau đó R-2-metyl-propansulfinamit và titan (etoxit)₄

(Ti(OEt)₄) được bổ sung vào dung dịch với lượng bằng 1,3 đương lượng so với 1 đương lượng N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit (INT028-1) và 2 đương lượng so với 1 đương lượng N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit (INT028-1), tương ứng. Tiếp theo, hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ trong khi được hồi lưu.

Dung dịch đã được khuấy được làm lạnh đến nhiệt độ ở ví dụ so sánh 1 (-48°C), ví dụ so sánh 2 (-5°C đến +5°C), và ví dụ so sánh 3 (20°C đến 25°C), NaBH₄ tiếp theo được thêm vào dung dịch với lượng bằng 4 đương lượng so với 1 đương lượng hỗn hợp đồng phân lập thể, và hỗn hợp được khuấy thêm trong 12 giờ. NaCl (dung dịch nước) bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp thu được, chất rắn tạo thành được lọc khỏi, và phân dịch lọc được trung hòa, được chiết bằng etyl axetat, và được cô đặc.

Bảng 1

	Nhiệt độ khuấy và phản ứng (°C)	INT028-2 (de%)
Ví dụ so sánh 1	-48	96.4
Ví dụ so sánh 2	-5~+5	74.1
Ví dụ so sánh 3	20~25	72.2

Kết quả là, đã xác nhận rằng trong tình trạng kỹ thuật cần điều chỉnh nhiệt độ phản ứng đến nhiệt độ thấp như trong ví dụ so sánh 1 để sản xuất INT028-2 có độ tinh khiết cao về mặt quang học và độ tinh khiết về mặt quang học (lượng dư chất đồng phân không đối quang, de) là thấp đáng kể khi nhiệt độ phản ứng bằng -5°C hoặc lớn hơn như nêu trong Bảng 1.

Ví dụ thử nghiệm 1

Theo một phương án của sáng chế, (R)-N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit (INT028-3) được sản xuất.

Trước tiên, dung môi nêu trong Bảng 2 dưới đây tương ứng được thêm vào chất rắn ở ví dụ so sánh 2 (INT028-2) được sản xuất bằng phương pháp trong Ví dụ thử nghiệm so sánh 1, và tiếp theo bước kết tinh lại để lọc chất rắn được kết tủa trong pha dung dịch bằng cách khuấy ở các nhiệt độ khác nhau được thực hiện.

Bảng 2

	Nhiệt độ khuấy (°C)	Dung môi	INT028-2 (de%)
Ví dụ so sánh 2	20~35	-	74,1
Ví dụ 1		IPA	99,1
Ví dụ 2		MeOH:EtOAc=1/8	98,4
Ví dụ 3		MeOH:EtOAc=1/6	98,7
Ví dụ 4		EtOAc	96,3
Ví dụ 5		EtOAc:Toluen=1:2	96,1
Ví dụ 6		EtOAc:Toluen=1:1	96,7
Ví dụ 7		Isopropyl axetat	96,6
Ví dụ so sánh 4		Metanol	-
Ví dụ so sánh 5		Etanol	-
Ví dụ so sánh 6		Toluen	76,4
Ví dụ 8	-5~+10	IPA	96,4
Ví dụ 9		MeOH:EtOAc=1/8	96,1
Ví dụ 10		Isopropyl axetat	94,1
Ví dụ 11	+10~+20	IPA	97,6
Ví dụ 12		MeOH:EtOAc=1/8	97,2
Ví dụ 13		Isopropyl axetat	96,0

Kết quả là, đã xác nhận rằng độ tinh khiết về mặt quang học trong các ví dụ từ 1 đến 7 trong đó bước kết tinh lại đã được thực hiện ở cùng nhiệt độ khuấy để so sánh kết quả độ tinh khiết về mặt quang học của INT028-2 ở ví dụ so sánh 2 có độ tinh khiết thấp về mặt quang học mà phụ thuộc rõ rệt vào dung môi đã tăng đến 96%

de hoặc lớn hơn như nêu trong Bảng 2. Từ các Ví dụ 1 đến 7, ví dụ 8 đến 10, và ví dụ 11 đến 13 nêu trên, có thể nhận thấy rằng bước kết tinh lại không bị ảnh hưởng bởi nhiệt độ khuấy và thu được độ tinh khiết cao về mặt quang học bằng 96% hoặc lớn hơn ngay cả ở nhiệt độ trong phòng trong tất cả các ví dụ. Theo sáng chế, quy trình nhiệt độ thấp có thể được tránh khỏi và vì vậy quy mô quy trình có thể được gia tăng dễ dàng.

Ngoài ra, INT028-2 chỉ phản ứng với dung môi đặc hiệu trong bước kết tinh lại nên INT028-2 được hòa tan hoàn toàn trong dung môi khi metanol hoặc etanol được sử dụng làm dung môi như trong ví dụ so sánh 4 đến 6 và độ tinh khiết về mặt quang học là thấp khi toluen được sử dụng làm dung môi. Trong số các dung môi khác nhau, độ tinh khiết về mặt quang học là cao nhất trong trường hợp dung môi IPA trong ví dụ 1, và vì vậy dung môi IPA được đánh giá là có thể được áp dụng hữu hiệu nhất trong quy trình do nó là dung môi duy nhất.

Kết quả trên có nghĩa là có thể thu được INT028-3 có độ tinh khiết về mặt quang học bằng 96% hoặc lớn hơn bằng cách gia tăng đáng kể độ tinh khiết về mặt quang học thông qua bước kết tinh lại ngay cả trong trường hợp hỗn hợp có độ tinh khiết thấp về mặt quang học ở nhiệt độ trong phòng do INT028-2 đã được tổng hợp theo phương pháp thông thường.

Kết quả thu được bằng cách thực hiện lặp lại quy trình trong ví dụ 1 ba lần được nêu trong Bảng 3 dưới đây, và kết quả này có nghĩa là INT028-3 có độ tinh khiết cao về mặt quang học có thể được sản xuất bằng quy trình ổn định do phương pháp theo một phương án của sáng chế thể hiện khả năng tái sản xuất.

Bảng 3

Ví dụ	Lượng INT028-1 đưa vào	INT028-2 (de%)	INT028-3 (ee%)
1	30g	99,7	99,9
1	30g	99,7	99,9
1	30g	99,7	99,9

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp điều chế muối của (R) —N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit, phương pháp này bao gồm:

bước kết tinh lại bao gồm đưa vào và khuấy hỗn hợp đồng phân lập thể trong đó các chất đồng phân quang học của N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]-amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit được trộn trong dung môi đặc hiệu và thu được chất rắn mà chất rắn này được kết tủa trong pha dung dịch và chứa N-[4-[(1R)-1-[(R)-(1,1-đimetyletyl)sulfinyl]amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit, trong đó

dung môi trong bước kết tinh lại bao gồm một hoặc nhiều loại được chọn từ nhóm gồm rượu isopropyl (IPA), metanol (MeOH), ethyl axetat (EtOAc), toluen, và isopropyl axetat,

trong đó phương pháp này còn bao gồm bước chuyển hóa chất rắn thành muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit sau bước kết tinh lại.

2. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó dung môi trong bước kết tinh lại được chọn từ nhóm gồm rượu isopropyl (IPA), metanol:ethyl axetat (MeOH: EtOAc) (1:8), metanol:ethyl axetat (1:6), ethyl axetat (EtOAc), ethyl axetat:toluen (1:2), ethyl axetat:toluen (1:1), và isopropyl axetat.

3. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó dung môi trong bước kết tinh lại là rượu isopropyl (IPA).

4. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó nhiệt độ khuấy trong bước kết tinh lại là từ -

5°C đến 35°C.

5. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó nhiệt độ khuấy trong bước kết tinh lại là từ 20°C đến 35°C.

6. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó nhiệt độ khuấy trong bước kết tinh lại là từ -5°C đến 5°C.

7. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó bước kết tinh lại còn bao gồm bước lọc chất rắn đã được kết tủa.

8. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, phương pháp này còn bao gồm:

bổ sung R-2-metyl-propansulfinamit và titan (etoxit)₄ (Ti(OEt)₄) vào dung dịch chứa N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit và trộn chúng với nhau và sau đó

bổ sung bo hydrua vào hỗn hợp và cho hỗn hợp phản ứng với bo hydrua để tổng hợp N-[4-[(1R)-1-[[R)-(1,1-dimethylethyl)sulfinyl]amino]ethyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit,

làm bước tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể trước bước kết tinh lại.

9. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 8, trong đó nhiệt độ đối với phản ứng với bo hydrua là từ -5°C đến 35°C.

10. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 8, trong đó dung dịch chứa N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit được điều chế bằng cách hoà tan N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit trong dung môi không proton.

11. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 10, trong đó tỷ lệ đương lượng của R-2-metyl-propansulfonamit và titan (etoxit)₄ (Ti(OEt)₄) được bổ sung vào dung dịch được điều chế bằng cách hoà tan N-(4-axetyl-2,6-diflophenyl)-metansulfonamit trong dung môi không proton là từ 1: 1 đến 1: 0,5.

12. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 8, trong đó bước tổng hợp hỗn hợp đồng phân lập thể còn bao gồm bước cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm và sau đó tinh chế hỗn hợp này.

13. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, bao gồm:

bước thu nhận muối của (R)—N-[4-(1-amino-etyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit bằng cách trộn chất rắn chứa N-[4-[(1R)-1-[[(R)-(1,1-dimetyletyl)sulfinyl]-amino]etyl]-2,6-diflophenyl]-metansulfonamit với dung dịch axit sau bước kết tinh lại.

14. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 13, trong đó muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit là (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit.HCl và dung dịch axit là dung dịch axit clohydric (HCl).

15. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 14, trong đó bước thu nhận muối của (R)—N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit bao gồm bước trộn chất rắn với dung dịch axit clohydric có độ chuẩn bằng từ 3N đến 6N, sau đó cô đặc hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm, và tinh chế hỗn hợp bằng axeton để thu được (R)—N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit.HCl.

16. Phương pháp điều chế muối của (R)—N-[4-(1-aminoethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit theo điểm 1, trong đó độ tinh khiết về mặt quang học của muối của (R)—N-[4-(1-amino-ethyl)-2,6-diflo-phenyl]-metansulfonamit được sản xuất bằng phương pháp này là 96% hoặc lớn hơn và nhỏ hơn 100%.

FIG. 1

