



(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)



1-0035153

(51)⁸ C07D 401/04; A61P 35/00; A61K
31/397; A61K 31/4427

(13) B

(21) 1-2018-00059

(22) 30/06/2016

(86) PCT/US2016/040444 30/06/2016

(87) WO2017/004393 05/01/2017

(30) 62/187,009 30/06/2015 US

(45) 25/04/2023 421

(43) 27/08/2018 365A

(73) EXELIXIS, INC. (US)

210 East Grand Ave., South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) BROWN, Adrian St. Clair (GB).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) MUỐI FUMARAT KẾT TINH CỦA (S)-[3,4-DIFLO-2-(2-FLO-4-
IODOPHENYLAMINO)PHENYL] [3-HYDROXY-3-(PIPERIDIN-2-YL)
AZETIDIN-1-YL]-METANON, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-
iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon. Sáng chế
còn đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-
diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-
metanon. Các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

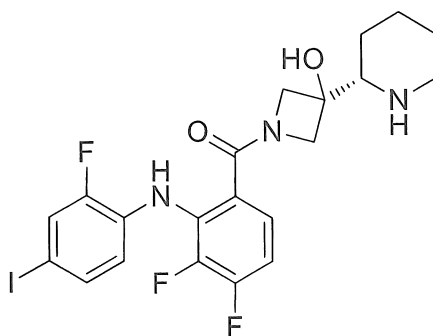
Sáng chế đề cập đến muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl][3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl][3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl]-metanon. Các hợp chất và dược phẩm theo sáng chế hữu dụng để điều trị bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Theo truyền thống, những cải thiện gây ấn tượng trong việc điều trị bệnh ung thư được kết hợp với sự nhận dạng các tác nhân điều trị hoạt động thông qua các cơ chế mới. Một cơ chế mà có thể được khai thác trong quá trình điều trị bệnh ung thư là sự điều hòa MEK (MAPK/ERK Kinaza). Ức chế MEK là chiến lược đầy hứa hẹn để điều trị bệnh ung thư do quá trình truyền tín hiệu của con đường ERK/MAPK khác thường gây ra (Solit et al., 2006; Wellbrock et al., 2004). Dòng thác truyền tín hiệu MEK-ERK là con đường chuyển tiếp mà điều hòa sự phát triển tế bào, sự tăng sinh, sự biệt hóa, và sự chết tế bào theo chương trình đáp lại các yếu tố tăng trưởng, xytokin, và hormon. Con đường này hoạt động xuôi dòng Ras mà thường được điều hòa ngược hoặc bị đột biến ở các khối u của người. MEK là chất tác động tới hạn của chức năng Ras. Con đường ERK/MAPK bị điều hòa ngược ở 30% các khối u, và đột biến gây bệnh ung thư ở K-Ras và B-Raf đã được nhận dạng lần lượt ở 22% và 18% các bệnh ung thư (Allen et al., 2003; Bamford S, 2004; Davies et al., 2002; Malumbres and Barbacid, 2003). Tỷ lệ lớn bệnh ung thư ở người, bao gồm 66% (B-Raf) bệnh ung thư hắc tố ác tính, 60% (K-Ras) và 4% (B-Raf) bệnh ung thư tuyến tụy, 50% bệnh ung thư kết trực tràng (ruột kết, cụ thể là, K-Ras: 30%, B-Raf: 15%), 20% (K-Ras) bệnh ung thư phổi, 27% (B-Raf) bệnh ung thư tuyến giáp gai và không biệt hóa, và 10-20% (B-Raf)

bệnh ung thư buồng trứng dạng nội mạc tử cung, chứa đột biến Ras và Raf hoạt động. Việc ức chế con đường ERK, và cụ thể là việc ức chế hoạt tính MEK kinaza, dẫn đến tác dụng chống di căn và chống tạo mạch máu lớn do giảm sự tiếp xúc và chuyển động tế bào-tế bào cũng như điều hòa xuôi quá trình biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (vascular endothelial growth factor: VEGF). Ngoài ra, sự biểu hiện MEK hoặc ERK âm tính trội làm giảm khả năng biến đổi của Ras đột biến như được thấy trong môi trường nuôi cấy tế bào và trong sự phát triển sơ cấp và di căn của mô ghép khác loài khối u người *in vivo*. Do đó, con đường truyền tín hiệu MEK-ERK là con đường thích hợp để nhắm đích đối với sự can thiệp điều trị và các hợp chất nhắm đích MEK có hiệu lực điều trị mong muốn.

Một hợp chất ức chế đặc hiệu MEK là (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (hợp chất có công thức I), có cấu trúc hóa học:



Hợp chất có công thức I

WO 2007/044515 mô tả quy trình điều chế (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (Ví dụ 22b, trang 231) và còn mô tả hoạt tính điều trị của phân tử này để ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến MEK (thử nghiệm hóa sinh, trang 268). Hợp chất có công thức I đã được chấp nhận ở Mỹ, châu Âu, và các nơi khác để điều trị bệnh ung thư hắc tố kết hợp với vemurafenib (Zelboraf®).

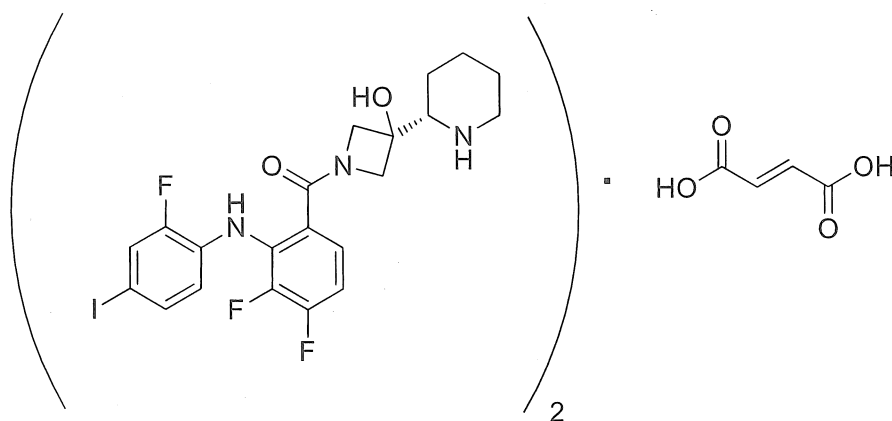
Bên cạnh hiệu quả điều trị, người phát triển dược chất cố gắng tạo ra dạng thích hợp của tác nhân điều trị mà có các đặc tính thích hợp để xử lý, sản xuất, tính ổn định khi bảo quản, và/hoặc sự hữu ích làm dược chất. Do đó, việc phát

hiện ra dạng có một số hoặc tất cả các đặc tính mong muốn này là quan trọng đối với sự phát triển dược chất.

Người nộp đơn đã phát hiện dạng muối kết tinh của hợp chất có công thức I có các đặc tính thích hợp để dùng làm dược phẩm để điều trị các bệnh tăng sinh như bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I như được mô tả ở đây. Muối fumarat của hợp chất có công thức I có cấu trúc dưới đây và đã được nhận dạng là hemifumarat:



Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến việc sử dụng muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ hồng ngoại của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 2 thể hiện phổ ^1H NMR trong DMSO- d_6 của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 3 thể hiện phổ ^{13}C NMR trong DMSO- d_6 của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 4 thể hiện phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 5 thể hiện phổ khối phun điện tử dương của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 6 thể hiện phổ khối phun điện tử âm của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 7 thể hiện phổ tử ngoại của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A, trong metanol.

Fig. 8 thể hiện đường quét trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 9 thể hiện đường quét trong phép đo nhiệt lượng quét vi sai của muối fumarat của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng vô định hình.

Fig. 10 thể hiện ảnh nhiễu xạ XRPD của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A.

Fig. 11 thể hiện ảnh nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của muối fumarat của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng vô định hình.

Fig. 12 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp độ ẩm động học của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng A, ở 25°C.

Fig. 13 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp độ ẩm động học của muối fumarat của hợp chất có công thức I, được gọi là dạng vô định hình, ở 25°C.

Mô tả chi tiết sáng chế

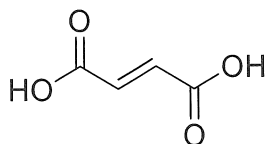
Sáng chế đề cập đến muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm mới bao gồm muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được mô tả. Ứng dụng điều trị của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I như được mô tả cũng như dược phẩm điều trị chứa chúng là các khía cạnh riêng biệt của sáng chế. Các kỹ thuật được sử dụng để xác định đặc tính muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Các kỹ thuật này, một mình hoặc kết hợp, có thể được sử dụng để xác định đặc tính muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I còn có thể được xác định đặc tính dựa vào các hình vẽ được mô tả.

Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được phát hiện là ổn định về mặt nhiệt động, là dạng kết tinh duy nhất được nhận dạng sau khi thử nghiệm rộng rãi, không hút ẩm và được tạo ra đồng nhất trong quá trình sản xuất. Trái lại, dạng vô định hình không kết tinh, hút ẩm và biến đổi thành dạng A kết tinh. Ngoài ra, khi cố gắng tạo ra muối của hợp chất có công thức I, chỉ có fumarat được tạo ra ở dạng kết tinh riêng lẻ. Các muối khác có thể được tạo ra là dạng vô định hình hoặc hỗn hợp gồm nguyên liệu kết tinh và vô định hình.

Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I

Sáng chế đề cập đến muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Sáng chế còn đề cập đến được phẩm của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Muối fumarat này có thể được điều chế bằng cách hóa hợp (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (hợp chất có công thức I) với axit fumaric, tạo thành muối có hệ số tỷ lượng của hợp chất có công thức I:axit fumaric là 2:1. Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I còn có thể được gọi là hemifumarat.

Axit fumaric có cấu trúc dưới đây:



Có nhiều tên khác nhau cho hợp chất có công thức I, bao gồm, XL518, GDC-0973, [3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodoanilino)phenyl]{3-hydroxy-3-[(2S)-piperidin-2-yl]azetidin-1-yl}metanon, cobimetinib, và CotellicTM.

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo hệ phương pháp bất kỳ trong số một số hệ phương pháp khác nhau, theo tỷ lệ gam (<1 kg) hoặc tỷ lệ kilogam (>1 kg). Phương pháp theo tỷ lệ gam được nêu trong WO 2007/044515, công bố đơn này mô tả quy trình điều chế hợp chất có công thức I (ví dụ 22b), được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Theo cách khác, hợp chất có công thức I có thể được điều chế theo tỷ lệ kilogam bằng cách sử dụng quy trình được nêu trong WO 2014/059422, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, và như được nêu trong các ví dụ dưới đây.

Dạng A có độ tan trong nước là 1,6 mg/mL ở 25°C. Trong các điều kiện 25°C/độ ẩm tương đối (relative humidity: RH) 0% và 25°C/RH 90%, dạng A thể hiện không thay đổi về thử nghiệm, độ tinh khiết, độ ẩm và độ hòa tan. DSC thể hiện dạng A là ổn định đến điểm nóng chảy 239°C. Không quan sát thấy sự giảm dung môi.

Dạng A như được mô tả ở đây có thể được đặc trưng bởi ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- (i) phổ ^1H NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 2;
- (ii) phổ ^{13}C NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 3;
- (iii) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn với ba hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm;
- (iv) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản như được mô tả trên Fig. 4;
- (v) mẫu nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) gồm ba hoặc nhiều giá trị 2θ được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ ° 2θ , trong đó phương pháp đo dạng kết tinh là ở nhiệt độ trong phòng;
- (vi) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản theo mẫu được thể hiện trên Fig. 10; và
- (vii) biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản theo Fig. 8.

Theo một phương án, dạng A được đặc trưng bởi ít nhất hai trong số các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án khác, dạng A được đặc trưng bởi ít nhất ba trong số các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án khác, dạng A được đặc trưng bởi ít nhất bốn trong số các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án khác, dạng A được đặc trưng bởi ít nhất năm trong số các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án khác, dạng A được đặc trưng bởi ít nhất sáu trong số các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án khác, dạng A được đặc trưng bởi tất cả các dấu hiệu (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), hoặc (vii).

Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba hoặc bốn đỉnh được chọn từ 175,3, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba hoặc bốn đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba hoặc bốn đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba hoặc bốn đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, và 155,5, $\pm 0,2$ ppm trong phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn.

Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, bốn, hoặc năm đỉnh được

chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ °2 θ trong mẫu nhiễu xạ tia X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, hoặc bốn đỉnh được chọn từ 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ °2 θ trong mẫu nhiễu xạ tia X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, hoặc bốn đỉnh được chọn từ 4,6, 12,1, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ °2 θ trong mẫu nhiễu xạ tia X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Theo một phương án khác, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, hoặc bốn đỉnh được chọn từ 4,6, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ °2 θ trong mẫu nhiễu xạ tia X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi một, hai, ba, hoặc bốn đỉnh được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, và $13,6 \pm 0,2$ °2 θ trong mẫu nhiễu xạ tia X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$).

Các đặc tính trạng thái rắn khác mà có thể được sử dụng để xác định đặc tính muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino) phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được thể hiện trên các hình vẽ và được mô tả trong các ví dụ dưới đây. Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl-metanon được gọi là dạng A được đặc trưng bởi các thông số ô đơn vị xấp xỉ bằng các thông số sau:

Hệ tinh thể:	bốn phương
Nhóm không gian:	P43212
Hình dạng tinh thể:	hình tấm
Kích thước ô đơn vị	
$a = 7,8825 \text{ \AA}$	

$$b = 7,8825 \text{ \AA}$$

$$c = 76,846 \text{ \AA}$$

$$\alpha = 90^\circ$$

$$\beta = 90^\circ$$

$$\gamma = 90^\circ$$

Nhiệt độ: 293 K

Thể tích ô: 4774,7 Å³

Số phân tử trong ô đơn vị: 8

Mật độ: 1,637 g/cm³

Các thông số ô đơn vị của dạng A được xác định ở nhiệt độ khoảng 25°C, ví dụ, nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ trong phòng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dạng A như được mô tả ở đây theo khía cạnh và/hoặc phương án bất kỳ, ở dạng gần như tinh khiết.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A. Chế phẩm, đặc tính trạng thái rắn, và các đặc trưng của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

Dược phẩm

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Lượng muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I có thể là lượng có hiệu lực điều trị. Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến dược phẩm rắn hoặc phân tán bao gồm muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm là viên nén. Viên nén thường được tạo thành từ hoạt chất, chất độn, chất gây rã và chất làm trơn bằng cách trộn, tạo hạt và tạo viên nén.

Chất độn là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm, ví dụ và không giới hạn ở, đường và còn ngọt, nhựa xenluloza, và các chất độn khác. Ví dụ không giới hạn về đường và còn ngọt thích hợp bao gồm dextrat, dextrin, dextroza, lactoza, maltodextrin, manitol, isomalt, sorbitol, sucroza, đường hình cầu, xylitol, fructoza, lactitol, erythritol, maltitol, xyloza, glucoza, manosa, galactoza, maltoza, xelobioza, trehaloza và rafinoza. Ví dụ không giới hạn về nhựa xenluloza bao gồm xenluloza vi tinh thể (xenluloza vi tinh thể: MCC) và MCC silic hóa. Ví dụ không giới hạn về các chất độn khác bao gồm canxi cacbonat, canxi sulphat, canxi silicat, chitin, chitosan, canxi hydro phosphat dihydrat, glyxeryl palmitostearat, dầu thực vật hydro hóa, cao lanh, magie nhôm silicat, magie cacbonat, magie oxit, polymetacrylat, kali clorua, xenluloza bột, tinh bột tiền gelatin hóa, natri clorua, tinh bột, bột talc, và canxi hydro phosphat và canxi phosphat. Theo một số khía cạnh của sáng chế, chất độn là lactoza, MCC, MCC silic hóa, canxi hydro phosphat, manitol, isomalt, tinh bột tiền gelatin hóa, và hỗn hợp của chúng.

Chất gây rã là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ không giới hạn bao gồm: tinh bột cải biến như tinh bột natri carboxymetyl (natri tinh bột glycolat); polyvinylpyrrolidon liên kết ngang như crospovidon; xenluloza cải biến như natri croscarmeloza; axit alginic liên kết ngang; gôm như gôm gellan và gôm xanthan; canxi silicat. Theo một số khía cạnh của sáng chế, chất gây rã là natri croscarmeloza, crospovidon, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số khía cạnh của sáng chế, chất gây rã là natri croscarmeloza, natri tinh bột glycolat, và hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn là đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ không giới hạn bao gồm magie stearat, canxi stearat, axit stearic, natri stearyl fumarat, dầu thực vật hydro hóa, polyetylen glycol (4000-6000), và natri lauryl sulfat. Theo một số khía cạnh của sáng chế, chất làm trơn là magie stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của chúng.

Theo một khía cạnh sản xuất viên nén của sáng chế, chất độn, chất gây rã và chất làm trơn được làm toi bằng cách cho đi qua rây để tạo thành nguyên liệu hỗn

hợp sơ bộ được làm toi. Nguyên liệu hỗn hợp sơ bộ được làm toi được kết hợp với hoạt chất trong thiết bị trộn và được trộn để tạo thành hỗn hợp sơ bộ. Hỗn hợp sơ bộ được tạo hạt trong thiết bị tạo hạt khô (ví dụ, bằng cách tạo hạt, nghiền và rây) để tạo thành hạt. Chất độn, chất gây rã và chất làm trơn có mặt trong hạt ở dạng thành phần trong hạt. Chất gây rã và chất làm trơn khác được làm toi bằng cách cho đi qua rây để tạo thành nguyên liệu được làm toi được kết hợp với hạt trong thiết bị trộn, và được trộn để tạo thành hỗn hợp cuối. Hỗn hợp cuối được tạo thành viên nén trong thiết bị tạo viên nén để tạo thành lõi viên nén. Lõi viên nén được bao bằng hỗn hợp bao trong thiết bị bao màng để tạo thành viên nén được bao.

Như được sử dụng ở đây, trong hạt dùng để chỉ thành phần được bổ sung vào trước khi tạo hạt sao cho thành phần này được hợp nhất vào trong hạt. Như được sử dụng ở đây nữa, ngoài hạt dùng để chỉ thành phần được kết hợp với hạt trước khi nén, như trong máy nén viên.

Theo quy trình sản xuất viên nén khác của sáng chế, chất độn trong hạt và chất gây rã trong hạt được làm toi bằng cách rây và kết hợp với hoạt chất trong thiết bị trộn. Sau đó, các thành phần này được trộn để tạo thành hỗn hợp sơ bộ sơ cấp. Chất làm trơn trong hạt được làm toi bằng cách rây và kết hợp với hỗn hợp sơ bộ sơ cấp trong thiết bị trộn. Sau đó, các thành phần này được trộn để tạo thành hỗn hợp sơ bộ. Hỗn hợp sơ bộ được tạo hạt khô trong thiết bị tạo hạt bằng cách tạo hạt, nghiền và rây để tạo thành hạt. Chất gây rã ngoài hạt được làm toi bằng cách rây và được kết hợp với hạt trong thiết bị trộn. Sau đó, các thành phần này được trộn để tạo thành hỗn hợp cuối sơ cấp. Chất làm trơn ngoài hạt được làm toi bằng cách rây và được kết hợp với hỗn hợp cuối sơ cấp trong thiết bị trộn. Sau đó, các thành phần được trộn để tạo thành hỗn hợp cuối. Hỗn hợp cuối được tạo viên nén trong thiết bị tạo viên nén để tạo thành lõi viên nén. Hỗn hợp rắn màng bao được kết hợp với nước và được tạo huyền phù trong thiết bị tạo huyền phù để tạo thành hỗn hợp màng bao. Lõi viên nén được bao bằng hỗn hợp bao trong thiết bị bao màng để tạo thành viên nén được bao.

Một khía cạnh sản xuất cụ thể của sáng chế bao gồm bước trộn sơ bộ, tạo hạt/nghiền và rây, trộn cuối, tạo viên nén, và bao. Bước trộn sơ bộ được thực hiện theo hai bước. Trong bước thứ nhất, lactoza monohydrat trong hạt, natri croscarmeloza trong hạt, và xenluloza vi tinh thể trong hạt được rây để làm tơi và được nạp vào máy trộn. Việc làm tơi có thể được thực hiện bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này như cho nguyên liệu đi qua rây cỡ lưới 1,0 mm bằng cách sử dụng máy rây rung hoặc máy rây lấp sẵn. Sau đó, Cobimetinib Hemifumarat dạng A được nạp vào máy trộn, và các nguyên liệu trong máy trộn được trộn với tốc độ trộn là 6 vòng/phút trong 30 phút. Trong bước thứ hai, magie stearat trong hạt được rây để làm tơi qua rây cỡ lỗ 0,5 mm và được nạp vào máy trộn, và nguyên liệu được trộn với tốc độ trộn là 6 vòng/phút trong 8 phút để tạo thành hỗn hợp sơ bộ. Theo một số khía cạnh như vậy, mẻ hỗn hợp sơ bộ thích hợp để tạo thành 420.000 viên nén được sản xuất trong đó hỗn hợp sơ bộ bao gồm 22,982 kg xenluloza vi tinh thể, 15,322 kg lactoza monohydrat, 1,008 kg natri croscarmeloza và 0,126 kg magie stearat. Hỗn hợp sơ bộ được tạo hạt khô bằng trục nén, nghiền và rây qua rây cỡ 1 mm. Theo một số khía cạnh như vậy, đối với hoạt chất có kích thước hạt $D[v, 0,5]$ nhỏ hơn 38 μm , lực của trục nén được đặt ở 2 kN/cm và cỡ khe là 5 mm. Theo một số khía cạnh khác, đối với hoạt chất có kích thước hạt $D[v, 0,5]$ ít nhất là 38 μm , trục nén được đặt ở từ 2 kN/cm đến 4 kN/cm và cỡ khe là từ 4 mm đến 5 mm. Hỗn hợp cuối được tạo thành theo hai bước. Trong bước thứ nhất, natri croscarmeloza ngoài hạt được rây qua rây cỡ 1,0 mm để làm tơi như nêu trên và kết hợp với hạt trong máy trộn. Nguyên liệu trong máy trộn được trộn với tốc độ trộn là 6 vòng/phút trong 10 phút. Trong bước thứ hai, magie stearat ngoài hạt được rây qua rây cỡ 0,5 mm để làm tơi và được nạp vào máy trộn, và nguyên liệu được trộn với tốc độ 6 vòng/phút trong 8 phút để tạo thành hỗn hợp cuối. Theo các khía cạnh trong đó mẻ hỗn hợp cuối thích hợp để tạo thành 420.000 viên nén được sản xuất, lượng natri croscarmeloza ngoài hạt là 1,008 kg và lượng magie stearat ngoài hạt là 0,63 kg. Hỗn hợp cuối được nén trong máy nén, như máy nén viên dạng quay, với lực nén chủ yếu là từ 14 kN đến 19 kN để tạo thành lõi viên nén. Lõi viên nén được

bao bằng cách phun hỗn hợp bao bằng cách sử dụng thiết bị bao dạng nôi đã biết trong lĩnh vực này. Theo một số khía cạnh như vậy, trong đó mẻ hỗn hợp cuối thích hợp để tạo thành 420.000 viên nén được sản xuất, huyền phù bao gồm 0,806 kg rượu polyvinyllic, 0,504 kg titan dioxit, 0,407 kg Macrogol/PEG 3350, 0,298 kg bột talc và lượng nước tinh khiết thích hợp để tạo thành huyền phù bao. Theo một số khía cạnh khác, chế phẩm bao là Opadry II White 85F18422. Kích cỡ mẻ khác với kích cỡ thích hợp để bào chế 420.000 viên nén có thể được bào chế với cùng một tỷ lệ thành phần.

Máy trộn thích hợp là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm thiết bị bất kỳ thường được sử dụng trong công nghiệp dược để trộn đồng nhất hai hoặc nhiều thành phần bao gồm máy trộn dạng chữ V, máy trộn hai đầu hình côn, máy trộn thùng (thùng chứa), và máy trộn dạng trống quay. Thể tích máy trộn hỗn hợp, lượng nạp liệu của máy trộn, tốc độ quay và thời gian quay có thể được xác định thích hợp bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, dựa vào thực hành thông thường, để đạt được hỗn hợp các thành phần về cơ bản là đồng nhất. Thể tích máy trộn thích hợp là 50 L, 100 L, 200 L, 250 L hoặc lớn hơn. Việc chọn lượng nạp liệu của máy trộn cho phép sự đối lưu và sự chuyển động nguyên liệu theo ba chiều và thích hợp là khoảng 25%, khoảng 30%, khoảng 35%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60% hoặc khoảng 70%, và các khoảng của chúng, như từ 30% đến 60%, từ 45% đến 65%, từ 32% đến 53% hoặc từ 32% đến 40%. Thời gian trộn thích hợp là, 5 phút, 10 phút, 15 phút, 20 phút, 30 phút, 40 phút, 50 phút, 60 phút, hoặc nhiều hơn. Tốc độ quay thích hợp là, ví dụ, 2 vòng/phút, 3 vòng/phút, 4 vòng/phút, 5 vòng/phút, 6 vòng/phút, 7 vòng/phút, 8 vòng/phút, 9 vòng/phút hoặc 10 vòng/phút.

Thiết bị tạo hạt khô, nghiền và rây là đã biết trong lĩnh vực này và có bán trên thị trường từ một số nhà sản xuất bao gồm Gertis, Fitzpatrick®, và Fruend-Vector. Thông thường, thiết bị như vậy tạo ra sự kiểm soát lực của trục nén, chiều rộng khe, tốc độ trục và tốc độ nạp. Bề mặt trục có thể nhẵn, có khía, hoặc một bề mặt trục có thể nhẵn và bề mặt trục còn lại có thể có khía. Theo khía cạnh bất kỳ, hỗn hợp sơ bộ được nạp vào phễu nạp của máy nén trục. Việc nén bằng trục được

thực hiện với lực và cỡ khe xác định, và quá trình này tốt hơn là được thực hiện dưới sự kiểm soát khe. Dải được tạo thành được nghiền qua rây để tạo thành hạt. Theo một số khía cạnh của sáng chế, rây là không thể thiếu khi nghiền. Cỡ khe thích hợp là khoảng 2 mm, khoảng 3 mm, khoảng 4 mm hoặc khoảng 5 mm, và các khoảng của chúng, như từ 2 mm đến 5 mm, từ 2 mm đến 4 mm, từ 3 mm đến 5 mm hoặc từ 4 mm đến 5 mm. Lực nén của trục thích hợp là khoảng 1 kN/cm, khoảng 2 kN/cm, khoảng 3 kN/cm, khoảng 4 kN/cm, khoảng 5 kN/cm, khoảng 6 kN/cm, khoảng 7 kN/cm hoặc khoảng 8 kN/cm, và các khoảng của chúng, như từ 1 kN/cm đến 8 kN/cm, từ 2 kN/cm đến 5 kN/cm hoặc từ 2 kN/cm đến 4 kN/cm. Cỡ rây nghiền thích hợp là 0,5 mm, 0,75mm, 1,0 mm, 1,25 mm, 1,5 mm, 1,75mm, 2,0 mm, 2,25 mm hoặc 2,5 mm, và các khoảng của chúng, như từ 0,5 mm đến 2,5 mm, từ 0,5 mm đến 2,0 mm, từ 0,5 mm đến 1,5 mm, từ 0,5 mm đến 1,25 mm, từ 0,75 mm đến 2,5 mm, từ 0,75 mm đến 2,0 mm, từ 0,75 mm đến 1,5 mm, từ 0,75 mm đến 1,25 mm. Theo một số khía cạnh cụ thể của sáng chế, rây nghiền cỡ 1,0 mm được sử dụng.

Máy nén viên thích hợp là đã biết trong lĩnh vực này và có bán trên thị trường, ví dụ, Riva-Piccola, Fette, Bosch Packaging Technology, GEA and Natoli Engineering Company. Thông thường, mỗi viên nén được tạo ra bằng cách nén các hạt bên trong khuôn, làm bằng thép cứng. Khuôn là dạng đĩa với lỗ cắt qua tâm của nó. Bột được nén ở tâm của khuôn bằng hai đầu đập bằng thép cứng mà khớp với đỉnh và đáy của khuôn nhờ đó tạo thành viên nén. Máy nén viên có thể được thực hiện theo hai giai đoạn với giai đoạn thứ nhất, nén sơ bộ, bao gồm nhồi bột xuống và nén nhẹ hỗn hợp trước khi sử dụng lực nén chủ yếu để tạo thành viên nén. Viên nén được đẩy ra khỏi khuôn sau khi nén. Theo một số khía cạnh của sáng chế, lực nén là khoảng 5 kN, khoảng 6 kN, khoảng 7 kN, khoảng 8 kN, khoảng 9 kN, khoảng 10 kN, khoảng 11 kN, khoảng 12 kN, khoảng 13 kN, khoảng 14 kN, khoảng 15 kN, khoảng 16 kN, khoảng 17 kN, khoảng 18 kN, khoảng 19 kN hoặc khoảng 20 kN, và các khoảng của chúng, như từ 5 kN đến 20 kN, từ 14 kN đến 19 kN, từ 14 kN đến 18 kN, hoặc từ 8 kN đến 13 kN. Theo một số khía cạnh của sáng chế, viên nén bao gồm khoảng 60 mg hoạt chất có thể được tạo

thành với lực nén từ 14 kN đến 18 kN. Theo các khía cạnh khác của sáng chế, viên nén bao gồm khoảng 20 mg hoạt chất có thể được tạo thành với lực nén từ 8 kN đến 13 kN.

Theo một số khía cạnh, lõi viên nén gồm thành phần và khoảng nồng độ tính theo % khối lượng như được chỉ rõ trong bảng A.

Bảng A

Thành phần	Khoảng thứ 1	Khoảng thứ 2	Khoảng thứ 3
Hoạt chất	5-35%	10-30%	15-25%
Chất độn	60-78%	65-78%	70-78%
Chất gây rã	1-7%	2-6%	3-5%
Chất làm trơn	0,5-5%	1-4%	1-3%
Chất kết dính (tùy ý)	0-10%	0-8%	0-6%

Theo một số khía cạnh của sáng chế, lõi viên nén gồm thành phần và khoảng nồng độ tính theo % khối lượng như được chỉ rõ trong bảng B trên cơ sở viên nén chứa 20 mg hoạt chất. Đối với viên nén bao gồm ngoài 20 mg hoạt chất, ví dụ, 40 mg hoặc 60 mg, tỷ lệ các thành phần khác nhau được mô tả dưới đây đối với 20 mg viên nén được duy trì.

Bảng B

Thành phần	Khoảng thứ 1	Khoảng thứ 2	Khoảng thứ 3
Hoạt chất	17,5-18,5%	17,5-18,5%	17,5-18,5%
Chất độn	60-78%	65-78%	70-78%
Chất gây rã	1-7%	2-6%	3-5%
Chất làm trơn	0,5-5%	1-4%	1-3%
Chất kết dính (tùy ý)	0-10%	0-8%	0-6%

Theo một số khía cạnh của sáng chế, lõi viên nén gồm thành phần và khoảng nồng độ tính theo % khối lượng như được chỉ rõ trong bảng C trên cơ sở viên nén chứa 20 mg hoạt chất.

Bảng C

Thành phần	Khoảng thứ 1	Khoảng thứ 2	Khoảng thứ 3
Cobimetinib Hemifumarat Dạng đa hình A	17,5-18,5%	17,5-18,5%	17,5-18,5%
MCC	36-47%	39-47%	42-47%
Lactosa monohydrat	24-31%	26-31%	38-47%
Natri croscarmeloza	1-7%	2-6%	3-5%
Magie stearat	0,5-5%	1-4%	1-3%
Chất kết dính (tùy ý)	0-10%	0-8%	0-6%

Theo một số khía cạnh khác của sáng chế, lõi viên nén gồm thành phần và nồng độ tính theo % khối lượng như được chỉ rõ trong bảng D trên cơ sở viên nén chứa 20 mg hoạt chất.

Bảng D

Thành phần	Viên nén thứ 1	Viên nén thứ 2
Cobimetinib Hemifumarat dạng đa hình A	18,5%	18,5%
MCC	24,67 %	45,6%
Lactosa monohydrat	48,33%	30,4%
Natri croscarmeloza		
Trong hạt	1%	2%
Ngoài hạt	1%	2%
Magie stearat		
Trong hạt	0,375%	0,25%
Ngoài hạt	1,125%	1,25%
Copovidon	5%	0%

Theo một số khía cạnh khác của sáng chế, lõi viên nén được bao gồm thành phần và nồng độ tính theo % khối lượng như được chỉ rõ trong bảng E trên cơ sở viên nén chứa 20 mg hoạt chất. Thành phần và nồng độ tính theo % khối lượng của dược phẩm bao màng được chỉ rõ trong bảng F.

Bảng E

Thành phần	Viên nén thứ 1	Viên nén thứ 2
Cobimetinib Hemifumarat dạng đa hình A	17,96%	17,79%
MCC	23,95%	43,85%
Lactosa monohydrat	46,92%	29,23%
Natri croscarmeloza	0,97%	1,92%

Thành phần	Viên nén thứ 1	Viên nén thứ 2
Trong hạt	0,97%	1,92%
Ngoài hạt		
Magie stearat		
Trong hạt	0,36%	0,24%
Ngoài hạt	1,09%	1,21%
Copovidon	4,85%	0%
Màng bao	2,91%	3,85%

Bảng F

Thành phần	Nồng độ
Rượu polyvinyllic	40%
Titan Dioxid	25%
Macrogol/PEG 3350	20,2%
Bột talc	14,8%

Phương pháp điều trị

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Theo một phương án cụ thể, muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I là dạng A. Lượng muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng có thể là lượng có hiệu lực điều trị.

Phương pháp điều trị này có thể được thực hành bằng cách sử dụng cho bệnh nhân có nhu cầu điều trị dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I như nêu trên và tá dược được dùng. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư, như nêu trên, trong đó bệnh ung thư được điều trị là bệnh ung thư hắc tố (bao gồm ung thư hắc tố đột biến BRAF V600), bệnh ung thư vú (bao gồm bệnh ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm bệnh ung thư kết trực tràng đột biến KRAS), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, và bệnh ung thư tuyến tụy.

Chất ức chế BRAF đã được sử dụng để điều trị bệnh ung thư hắc tố, và vemurafenib là chất ức chế BRAF mà hiện đang được sử dụng để điều trị bệnh ung thư hắc tố. Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư

hắc tố ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng có hiệu lực điều trị của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I một mình hoặc kết hợp với vemurafenib. Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng trước hoặc sau, hoặc đồng thời với vemurafenib. Theo một phương án khác, bệnh ung thư hắc tố là bệnh ung thư hắc tố đột biến BRAF V600. Theo một phương án cụ thể, muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư hắc tố không thể cắt bỏ hoặc di căn với sự đột biến BRAF V600. Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư hắc tố đột biến BRAF V600 ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng có hiệu lực điều trị của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I một mình hoặc kết hợp với vemurafenib. Theo một phương án, muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng trước hoặc sau, hoặc đồng thời với vemurafenib. Theo một phương án cụ thể, muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng kết hợp với Zelboraf® (vemurafenib) để điều trị cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư hắc tố không thể cắt bỏ hoặc di căn với sự đột biến BRAF V600.

Chất ức chế tyrosin kinaza đã được sử dụng để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC). Gefitinib và erlotinib là chất ức chế sự tạo mạch mà nhắm đích các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mô được gọi là tyrosin kinaza mà hiện đang được sử dụng để điều trị NSCLC. Các hợp chất khác đang được phát triển lâm sàng để điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, ở dạng MEHD7945A. Do đó, bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) ở đối tượng, phương pháp này bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng có hiệu lực điều trị của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I, tùy ý kết hợp với erlotinib hoặc gefitinib. Theo một phương án khác, sự kết hợp là với erlotinib. Theo một phương án khác, sự kết hợp là với MEHD7945A.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với các hoạt tính tế bào không được kiểm soát, bất thường, và/hoặc không mong muốn

bao gồm việc sử dụng cho đối tượng có nhu cầu điều trị lượng có hiệu lực điều trị của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A. Phương pháp điều trị này có thể được thực hành bằng cách sử dụng dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A theo phương án bất kỳ nêu trên để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn nêu trên. Dược phẩm có thể là dạng dược bất kỳ chứa muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I. Ví dụ, dược phẩm có thể là, viên nén, viên nang, dược phẩm khu trú, hoặc qua da. Thông thường, dược phẩm chứa khoảng 1% đến 99% khối lượng của (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, và 99% đến 1% khối lượng của một hoặc nhiều tá dược thích hợp. Theo một ví dụ, dược phẩm sẽ nằm trong khoảng từ 5% đến khoảng 75% khối lượng của hoạt chất, với phần còn lại là tá dược thích hợp, như thảo luận dưới đây.

Lượng “có hiệu lực điều trị” của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I dùng để chỉ lượng đủ để điều trị cho bệnh nhân đang mắc bệnh ung thư. Lượng có hiệu lực điều trị theo sáng chế là lượng hữu ích để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh và rối loạn được thảo luận ở đây. Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được thảo luận ở đây có hoạt tính điều trị để ức chế, điều hòa và/hoặc điều biến sự truyền tín hiệu của kinaza, cụ thể là, MEK 1/2 như được mô tả trong WO 2007/044515.

Lượng thực tế cần để điều trị cho bệnh nhân cụ thể bất kỳ sẽ tùy thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm trạng thái bệnh đang được điều trị và mức độ nặng của bệnh; dược phẩm cụ thể được sử dụng; tuổi, khối lượng cơ thể, sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; cách sử dụng; thời gian sử dụng; đường sử dụng; và tốc độ bài tiết (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, theo sáng chế; khoảng thời gian điều trị; dược chất bất kỳ được sử dụng kết hợp hoặc trùng khớp với hợp chất cụ thể được dùng; và các yếu tố khác đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Các yếu tố này được thảo luận trong Goodman and Gilman's “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Tenth Edition, A. Gilman,

J.Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. (Các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, theo sáng chế và dược phẩm chứa chúng, có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân chống ung thư hoặc các tác nhân khác thường được sử dụng cho bệnh nhân đang được điều trị bệnh ung thư. Chúng còn có thể được cùng bào chế với một hoặc nhiều tác nhân như vậy thành dược phẩm đơn.

Tùy thuộc vào loại dược phẩm, tá dược được dụng có thể được chọn từ một tá dược bất kỳ hoặc hỗn hợp các tá dược đã biết trong lĩnh vực này. Việc chọn tá dược được dụng tùy thuộc một phần vào phương pháp sử dụng mong muốn được sử dụng. Đối với dược phẩm theo sáng chế, tức là, một trong (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, theo sáng chế, tá dược phải được chọn sao cho về cơ bản duy trì dạng cụ thể của (các) hoạt chất, dù cho nó có kết tinh hay không. Mặt khác, tá dược bất kỳ phải gần như không làm thay đổi dạng của (các) hoạt chất. Mặt khác, chất mang cũng không phải là không tương hợp với dạng của (các) hoạt chất, như bằng cách tạo ra tác dụng sinh học không mong muốn bất kỳ hoặc sự tương tác khác theo cách có hại với (các) thành phần bất kỳ khác của dược phẩm.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực bào chế dược, ví dụ, xem Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1990). Ở dạng liều rắn, hợp chất có công thức I được trộn với ít nhất một tá dược được dụng như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) các tá dược khác như chất độn hoặc chất kéo dài, ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic; (b) chất kết dính, ví dụ, dẫn xuất xenluloza, tinh bột, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và gôm acacia; (c) chất giữ ẩm, ví dụ, glyxerol; (d) chất gây rã, ví dụ, aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc sắn, axit alginic, natri croscarmeloza, phức silicat, và natri cacbonat; (e) chất kìm hãm dung dịch, ví dụ, parafin; (f) chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ, hợp chất amoni bậc bốn; (g) chất thấm ướt, ví dụ, rượu xetyl, và glyxerol monostearat, magie stearat và các chất tương tự; (h) chất hấp phụ, ví dụ, cao lanh và bentonit; và (i) chất làm trơn, ví dụ, bột talc, canxi stearat, magie

stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén, và viên tròn, dạng liều còn có thể gồm chất đệm.

Tá dược được dùng, thường được gọi là tá dược, đã biết trong lĩnh vực bào chế dược còn có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế. Các tá dược này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất bảo quản, chất thấm ướt, chất tạo hỗn dịch, chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo mùi thơm, chất nhũ hóa, và chất phân tán. Việc ngăn tác động của vi sinh vật có thể được bảo đảm bởi các chất kháng khuẩn và kháng nấm, ví dụ, paraben, chlorobutanol, phenol, axit sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ đường, natri clorua, và các chất tương tự. Nếu muốn, dược phẩm theo sáng chế còn có thể chứa lượng nhỏ các chất hỗ trợ như chất thấm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất đệm pH, và chất chống oxy hóa, ví dụ, như, axit xitric, sorbitan monolaurat, trietanolamin oleat, và hydroxytoluen butyl hóa.

Các dạng liều rắn như nêu trên có thể được bào chế với lớp bao và vỏ, như lớp bao tan trong ruột và các thành phần khác đã biết rõ trong lĩnh vực này. Chúng có thể chứa chất làm mềm, và còn có thể là dược phẩm giải phóng hoạt chất hoặc hợp chất trong một phần nhất định của đường ruột theo cách làm chậm. Ví dụ về chế phẩm được bao có thể được sử dụng là chất polyme và sáp. Hoạt chất còn có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược nêu trên.

Huyền phù, ngoài hoạt chất, có thể chứa chất tạo huyền phù, ví dụ, rượu isostearyl etoxy hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacanth, hoặc hỗn hợp các chất này, và các chất tương tự.

Dược phẩm để sử dụng trong trực tràng là, ví dụ, thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, với, ví dụ, tá dược hoặc chất mang không gây kích ứng thích hợp như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đạn, là dạng rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng là dạng lỏng ở nhiệt độ cơ thể và do đó, tan chảy trong khi ở trong khoang cơ thể và giải phóng hoạt chất trong đó.

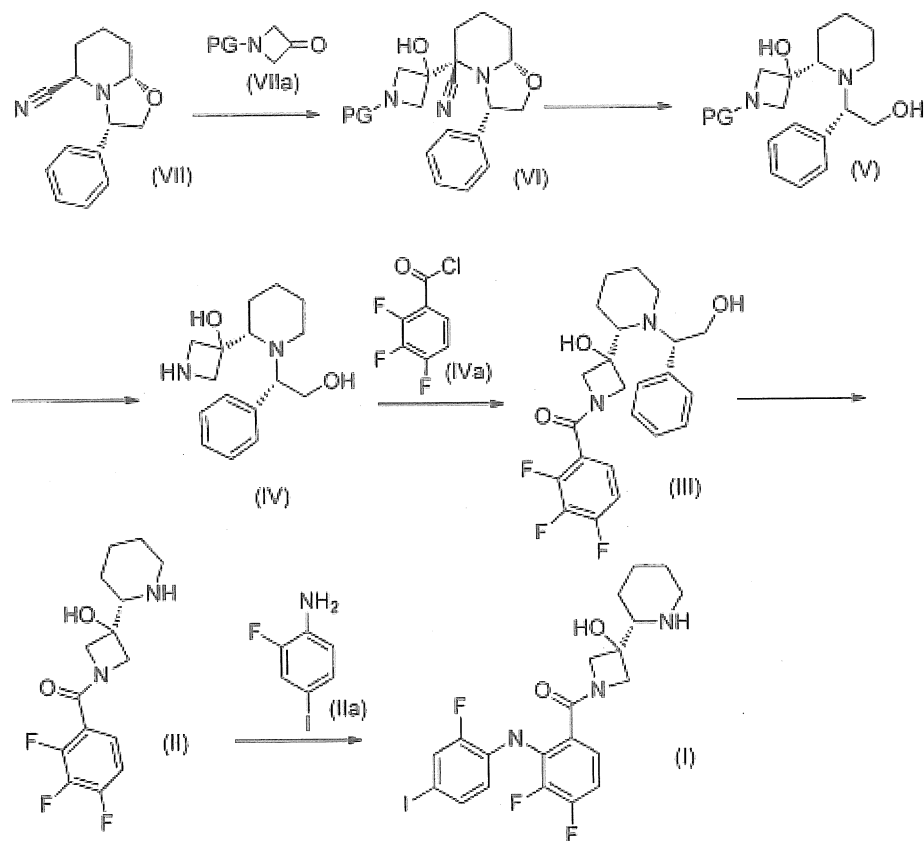
Vì (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, được giữ trong quá trình bào chế, nên dạng liều rắn được ưu tiên đối với dược phẩm theo sáng chế. Dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng, bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, thuốc bột, và hạt, được đặc biệt ưu tiên. Ở dạng liều rắn, (các) hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược được dụng, trơ. Việc sử dụng (các) hoạt chất, hoặc dạng tinh thể của (các) hoạt chất, ở dạng tinh khiết hoặc ở dạng dược phẩm thích hợp, có thể được thực hiện bằng cách sử dụng được chấp nhận bất kỳ hoặc các chất để ứng dụng tương tự. Do đó, việc sử dụng có thể là, ví dụ, qua đường miệng, qua mũi, ngoài đường tiêu hóa (trong tĩnh mạch, trong bắp, hoặc dưới da), khu trú, qua da, trong âm đạo, trong bàng quang, trong bề, hoặc qua trực tràng, ở dạng rắn, bán rắn, bột đông khô nhanh, hoặc dạng liều lỏng, như, ví dụ, viên nén, thuốc đạn, viên tròn, viên nang gelatin mềm dẻo và cứng, thuốc bột, dung dịch, huyền phù, hoặc sol khí, hoặc tương tự, tốt hơn là ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng đơn giản liều chính xác. Một đường sử dụng được ưu tiên là sử dụng qua đường miệng, bằng cách sử dụng phác đồ liều thuận tiện mà có thể được điều chỉnh theo mức độ nặng của tình trạng bệnh được điều trị.

Điều chế (S)-[3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (Hợp chất có công thức I)

Hợp chất có công thức I có thể được điều chế như được mô tả trong WO 2014/059422, toàn bộ nội dung của nó được đưa vào đây bằng cách viện dẫn, và như được thể hiện trên sơ đồ 1. Phản ứng của (3*S*,5*R*,8*aS*)-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-carbonitril VII có bán trên thị trường với *tert*-butyl-3-oxo-1-azetidincarboxylat VIIa có bán trên thị trường với sự có mặt của bazơ tạo thành hợp chất có công thức VI. Hợp chất có công thức VI được xử lý bằng chất khử hydrua như natri xyanobohydrua với sự có mặt của axit, tiếp đó xử lý bằng dung dịch natri hydroxit, để tạo thành hợp chất có công thức V. Khử bảo vệ hợp chất có công thức V bằng cách sử dụng axit tạo thành hợp chất có công thức IV, được nối với clorua axit IVa với sự có mặt của lượng có tác dụng xúc tác của pyridin để tạo thành hợp chất có công thức III. Hydro hóa hợp chất có công thức III tạo

thành dẫn xuất piperidin II. Cuối cùng, nối hợp chất có công thức II với 2-flu-4-iodo anilin IIa tạo thành hợp chất mong muốn.

Sơ đồ 1



Phương pháp điều chế chung các dạng kết tinh

Dạng kết tinh có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, kết tinh hoặc tái kết tinh ra khỏi hỗn hợp dung môi thích hợp; thăng hoa; phát triển từ thể nóng chảy; biến đổi trạng thái rắn từ pha khác; kết tinh ra khỏi chất lưu siêu tới hạn; và phun tia. Các kỹ thuật để kết tinh hoặc tái kết tinh dạng kết tinh của hỗn hợp dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, làm bay hơi dung môi; làm giảm nhiệt độ của hỗn hợp dung môi; gieo mầm tinh thể hỗn hợp dung môi siêu bão hòa của hợp chất và/hoặc muối của chúng; gieo mầm tinh thể hỗn hợp dung môi siêu bão hòa của hợp chất và/hoặc muối từ chúng; sấy thăng hoa hỗn hợp dung môi; và bổ sung chất kị dung môi (phản dung môi) vào hỗn hợp dung môi. Kỹ thuật kết tinh năng suất cao có thể được sử dụng để điều chế các dạng kết tinh bao gồm các dạng đa hình.

Tinh thể dược chất, bao gồm các dạng đa hình, phương pháp điều chế, và sự xác định đặc tính của tinh thể dược chất được thảo luận trong *Solid-State Chemistry of Drugs*, S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, 2nd Edition, SSCI, West Lafayette, Indiana (1999).

Trong kỹ thuật kết tinh trong đó dung môi được sử dụng, (các) dung môi thường được chọn dựa vào một hoặc nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, độ tan của hợp chất; kỹ thuật kết tinh được sử dụng; và áp suất hơi của dung môi. Hỗn hợp các dung môi có thể được sử dụng. Ví dụ, hợp chất có thể được hòa tan trong dung môi thứ nhất để tạo thành dung dịch mà chất kị dung môi được bổ sung vào sau đó để làm giảm độ tan của hợp chất trong dung dịch và kết tủa tạo thành tinh thể. Chất kị dung môi là dung môi trong đó hợp chất có độ tan thấp.

Trong một phương pháp có thể được sử dụng để điều chế tinh thể, muối fumarat của hợp chất có công thức I có thể được tạo huyền phù và/hoặc khuấy trong dung môi thích hợp để tạo thành huyền phù đặc, mà có thể được gia nhiệt để thúc đẩy quá trình hòa tan. Thuật ngữ “huyền phù đặc,” như được sử dụng ở đây, nghĩa là dung dịch bão hòa chứa hợp chất, trong đó dung dịch này có thể chứa lượng bổ sung của hợp chất để tạo thành hỗn hợp không đồng nhất của hợp chất và dung môi ở nhiệt độ đưa ra.

Mầm tinh thể có thể được bổ sung vào hỗn hợp kết tinh bất kỳ để thúc đẩy quá trình kết tinh. Việc gieo mầm có thể được sử dụng để kiểm soát sự phát triển của dạng đa hình cụ thể và/hoặc để kiểm soát sự phân bố cỡ hạt của sản phẩm kết tinh. Do đó, việc tính toán lượng mầm cần thiết tùy thuộc vào kích thước của mầm có sẵn và kích thước mong muốn của hạt sản phẩm trung bình như được mô tả, ví dụ, trong “Programmed Cooling Batch Crystallizers,” J.W. Mullin and J. Nyvlt, *Chemical Engineering Science*, 1971, 26, 3690377. Thông thường, mầm có kích thước nhỏ là cần thiết để kiểm soát sự phát triển tinh thể theo mẻ. Mầm có kích thước nhỏ có thể được tạo thành bằng cách sàng, nghiền, hoặc micron hóa các tinh thể lớn, hoặc bằng cách vi kết tinh dung dịch. Trong quá trình nghiền hoặc micron hóa tinh thể, cần phải cẩn thận để tránh sự thay đổi độ kết tinh từ dạng kết

ting mong muốn (tức là, thay đổi thành dạng vô định hình hoặc dạng đa hình khác).

Hỗn hợp kết tinh được làm lạnh có thể được lọc trong chân không và sản phẩm rắn đã tách được rửa bằng dung môi thích hợp, như, ví dụ, dung môi tái kết tinh lạnh. Sau khi được rửa, sản phẩm có thể được làm khô trong điều kiện thổi nitơ để tạo thành dạng kết tinh mong muốn. Sản phẩm có thể được phân tích bằng kỹ thuật quang phổ học hoặc phân tích thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry: DSC); nhiễu xạ bột tia X (XRPD); và phép phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis: TGA) để bảo đảm dạng kết tinh của hợp chất đã được tạo ra. Dạng kết tinh thu được có thể được tạo ra với lượng lớn hơn 70% khối lượng hiệu suất tách được, dựa vào khối lượng của hợp chất được sử dụng ban đầu trong quá trình kết tinh, và tốt hơn là lớn hơn 90% khối lượng hiệu suất tách được. Tùy ý, sản phẩm có thể được làm toí bằng cách được cùng nghiền hoặc cho đi qua rây lưới.

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế có thể được hiểu rõ hơn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi đọc phần mô tả chi tiết sau. Đánh giá rằng các dấu hiệu nhất định của sáng chế, với lý do làm rõ, được nêu trên và dưới đây trong phần các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp để tạo thành phương án đơn. Ngược lại, các dấu hiệu khác của sáng chế mà, với lý do tóm tắt, được mô tả trong phần phương án đơn, cũng có thể được kết hợp để tạo thành sự kết hợp phụ của chúng. Sáng chế còn được minh họa bởi các ví dụ sau, không được hiểu là giới hạn phạm vi hoặc tinh thần của sáng chế ở các quy trình cụ thể được mô tả trong đó.

Các định nghĩa được nêu ở đây lấy quyền ưu tiên đối với các định nghĩa được nêu trong sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, và/hoặc công bố đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế bất kỳ được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Tất cả phép đo được xử lý sai số thực nghiệm và nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, “vô định hình” dùng để chỉ dạng rắn của phân tử và/hoặc ion mà không kết tinh. Chất rắn vô định hình không thể hiện mẫu nhiễu xạ tia X rõ ràng với cực đại sắc nét.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gần như tinh khiết” nghĩa là dạng A chứa ít nhất khoảng 90% khối lượng tính theo khối lượng của dạng kết tinh này. Thuật ngữ “ít nhất khoảng 90% khối lượng,” trong khi không dự định giới hạn khả năng ứng dụng thuyết tương đương vào phạm vi yêu cầu bảo hộ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ví dụ, khoảng 90, khoảng 91, khoảng 92, khoảng 93, khoảng 94, khoảng 95, khoảng 96, khoảng 97, khoảng 98, khoảng 99 và khoảng 100% khối lượng, tính theo khối lượng của dạng kết tinh được đề cập tới. Phần còn lại của dạng A có thể bao gồm (các) dạng khác của muối fumarat của hợp chất có công thức I và/hoặc các tạp chất phản ứng và/hoặc tạp chất xử lý xuất hiện, ví dụ, khi dạng kết tinh được điều chế. Sự có mặt của các tạp chất phản ứng và/hoặc tạp chất xử lý có thể được xác định bằng các kỹ thuật phân tích đã biết trong lĩnh vực này, như, ví dụ, sắc ký, phổ cộng hưởng từ hạt nhân, phổ khối, và/hoặc phổ hồng ngoại.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A, bao gồm các bước:

bổ sung axit fumaric được hòa tan trong dung môi vào hỗn hợp gồm hợp chất có công thức I được hòa tan trong dung môi để tạo thành muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A; và

thu gom tinh thể thu được của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A.

Theo phương án này, dung môi được sử dụng là dung môi phân cực. Tùy thuộc vào độ tan của axit fumaric và/hoặc hợp chất có công thức I trong dung môi cụ thể, gia nhiệt nhẹ (40-80°C) có thể là cần thiết để bảo đảm hòa tan hoàn toàn. Ví dụ, axit fumaric có thể được hòa tan trong dung môi proton phân cực như rượu (ví dụ, metanol, etanol, n-propanol hoặc isopropanol hoặc tương tự), một mình hoặc ở dạng hỗn hợp với một hoặc nhiều dung môi khác hoặc với nước. Theo cách khác, axit fumaric có thể được hòa tan trong dung môi không proton như

tetrahydrofuran, diclometan, hoặc tương tự. Tương tự, hợp chất có công thức I có thể được hòa tan trong diclometan hoặc dung môi phân cực như rượu (ví dụ, metanol, etanol, n-propanol hoặc isopropanol hoặc tương tự), một mình hoặc ở dạng hỗn hợp với một hoặc nhiều dung môi khác hoặc với nước. Sau đó, dung dịch chứa axit fumaric được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức I và hỗn hợp thu được được để yên cho đến khi kết tủa tạo ra. Trong một số trường hợp, để đẩy nhanh sự tạo thành tinh thể, hỗn hợp thu được được làm lạnh hoặc mầm tinh thể được bổ sung vào. Trong các trường hợp khác, chất kị dung môi như dung môi hydrocacbon không phân cực như heptan hoặc tương tự được sử dụng để đẩy nhanh việc tạo thành tinh thể.

Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A, bao gồm các bước:

hòa tan hợp chất có công thức I trong dung môi thứ nhất để tạo thành hỗn hợp thứ nhất;

hòa tan axit fumaric trong dung môi thứ hai để tạo thành hỗn hợp thứ hai;

bổ sung hỗn hợp thứ nhất vào hỗn hợp thứ hai kết hợp với làm lạnh để tạo thành tinh thể ở dạng kết tủa; và

thu gom tinh thể của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A.

Theo khía cạnh trước đó, dung môi được sử dụng là dung môi phân cực. Theo một phương án cụ thể, dung môi thứ nhất và dung môi thứ hai là như nhau và là hỗn hợp gồm isopropanol và nước. Theo một phương án, tỷ lệ của isopropanol trên nước là 9:1. Theo một phương án khác, tỷ lệ isopropanol trên nước là 4:1. Theo một phương án khác, tỷ lệ isopropanol trên nước là 85:15. Thông thường, khoảng 7 đến 11 đương lượng khối lượng của dung môi thứ nhất được sử dụng cho mỗi một đương lượng khối lượng hợp chất có công thức I, và 2,0 đến 3,0 đương lượng khối lượng của dung môi thứ hai được sử dụng cho mỗi một đương lượng khối lượng của axit fumaric. Cụ thể hơn, khoảng 8 đến 10 đương lượng khối lượng dung môi thứ nhất được sử dụng cho mỗi một đương lượng khối

lượng hợp chất có công thức I, và 2,4 đến 2,7 đương lượng khối lượng dung môi thứ hai được sử dụng cho mỗi một đương lượng khối lượng axit fumaric.

Một phân tử axit fumaric tạo thành muối với hai phân tử hợp chất có công thức I để tạo thành muối hemifumarat của hợp chất có công thức I. Do đó, khoảng 0,5 đương lượng axit fumaric được sử dụng cho mỗi một đương lượng hợp chất có công thức I. Thông thường, 0,51 đến 0,53 đương lượng được sử dụng cho mỗi một đương lượng hợp chất có công thức I.

Trong ví dụ điển hình, trước khi bổ sung axit fumaric, hợp chất có công thức I được hòa tan trong dung môi thứ nhất được lọc, ví dụ, qua than hoạt tính. Axit fumaric được hòa tan trong dung môi thứ hai được bổ sung từ từ vào dung dịch chứa hợp chất có công thức I trong dung dịch thứ nhất kết hợp với gia nhiệt nhẹ ở nhiệt độ khoảng 40-90°C; tốt hơn là 60-85°C; và tốt hơn là 75-80°C. Trong một số trường hợp, mầm tinh thể có thể được bổ sung vào hỗn hợp hợp chất có công thức I và axit fumaric trong dung môi propanol/nước. Để hoàn thành quá trình kết tinh, hỗn hợp này có thể được làm lạnh đến khoảng 20°C. Tinh thể thu được được tách bằng cách lọc.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A, bao gồm các bước:

bổ sung axit fumaric được hòa tan trong dung môi vào hỗn hợp gồm hợp chất có công thức I được hòa tan trong dung môi để tạo thành muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A ở dạng kết tủa.

Theo một phương án của khía cạnh này, quy trình này còn bao gồm bước bổ sung mầm tinh thể của muối fumarat của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A vào hỗn hợp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A, bao gồm bước hòa tan dạng vô định hình của hợp chất có công thức I trong dung môi kết hợp với gia nhiệt nhẹ ở 65-80°C và sau đó để nguội hỗn hợp thu được cho đến khi tạo thành tinh thể. Theo một phương án, mầm tinh thể có thể được bổ sung vào hỗn

hợp. Theo một phương án khác, hỗn hợp này có thể được làm nguội đến khoảng 20°C. Tinh thể thu được sau đó được tách bằng cách lọc.

Các phương án

Sáng chế được đặc trưng bởi các phương án không giới hạn sau.

Phương án 1. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon được gọi là dạng A.

Phương án 2. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo phương án 1, được gọi là dạng A, trong đó muối này được đặc trưng bởi ít nhất một trong số các dấu hiệu sau:

- (i) phổ ^1H NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 2;
- (ii) phổ ^{13}C NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 3;
- (iii) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn với ba hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm;
- (iv) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản như được mô tả trên Fig. 4;
- (v) mẫu nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) gồm ba hoặc nhiều giá trị 2θ được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ ° 2θ , trong đó phương pháp đo dạng kết tinh là ở nhiệt độ trong phòng;
- (vi) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản theo mẫu được thể hiện trên Fig. 10; và
- (vii) biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản theo Fig. 8.

Phương án 3. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo phương án 1, được gọi là dạng A, trong đó muối này được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn với ba hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm.

Phương án 4. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon

theo phương án 1, được gọi là dạng A, trong đó muối này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) gồm ba hoặc nhiều giá trị 2θ được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, trong đó phương pháp đo dạng kết tinh là ở nhiệt độ trong phòng.

Phương án 5. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo các phương án 1-4, trong đó muối này là ít nhất 90% khối lượng dạng A, tính theo khối lượng của muối này.

Phương án 6. Dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 3, được gọi là dạng A; và tá dược được dùng.

Phương án 7. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, được gọi là dạng A, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Phương án 8. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon theo phương án bất kỳ trong số các phương án 1-5, được gọi là dạng A, dùng để điều trị bệnh ung thư.

Phương án 9. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon được gọi là dạng A, dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư hắc tố (bao gồm bệnh ung thư hắc tố đột biến BRAF V600), bệnh ung thư vú (bao gồm bệnh ung thư vú bộ ba âm tính), bệnh ung thư kết trực tràng (bao gồm bệnh ung thư kết trực tràng đột biến KRAS), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, và bệnh ung thư tuyến tụy.

Phương án 10. Muối fumarat kết tinh theo phương án 9, trong đó bệnh ung thư là bệnh ung thư hắc tố đột biến BRAF V600.

Phương án 11. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon được gọi là dạng A, kết hợp với vemurafenib dùng làm thuốc để điều trị bệnh ung thư hắc tố.

Phương án 12. Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I một mình hoặc kết hợp với vemurafenib để điều trị bệnh ung thư hắc tố đột biến BRAF V600 ở đối tượng.

Phương án 13. Muối fumarat kết tinh theo phương án 12, trong đó muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được sử dụng trước hoặc sau, hoặc đồng thời với Vemurafenib.

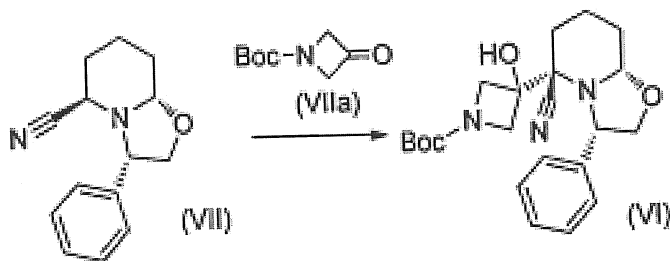
Phương án 14. Quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A, bao gồm việc bổ sung axit fumaric được hòa tan trong dung môi vào hỗn hợp gồm hợp chất có công thức I được hòa tan trong dung môi để tạo thành muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau minh họa phạm vi của sáng chế. Các ví dụ và chế phẩm sau được đưa ra để cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ hơn và thực hành sáng chế. Các ví dụ này không được cho là giới hạn phạm vi của sáng chế, mà chỉ minh họa và đại diện cho sáng chế.

Ví dụ 1

Điều chế este *tert*-butyl của axit 3-((3S,5R,8aS)-5-Xyano-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-azetidin-1-carboxylic



Hỗn hợp gồm (3S,5R,8aS)-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-a]pyridin-carbonitril (20,0g, 87,6 mmol, 1,0 đương lượng) và dimetyltetrahydropyrimidon

(DMPU, 11,3 g, 87,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong THF (95,1 mL) được khuấy trong 10 phút cho đến khi quan sát thấy dung dịch trong. Hỗn hợp này sau đó được làm lạnh xuống -70 đến -80°C và lithi diisopropylamit (dung dịch 28% trong heptan, THF và etylbenzen) (35,2 g, 92 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung trong 30 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -70 đến -80°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy ở -70 đến -80°C trong 2 giờ nữa, tiếp đó bổ sung dung dịch chứa este tert-butyl của axit 3-oxo-azetidin-1-carboxylic (16,2 g, 94,6 mmol, 1,08 đương lượng) trong THF (16,4 g) trong 30 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -70 đến -80°C. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -70 đến -80°C trong 1 giờ.

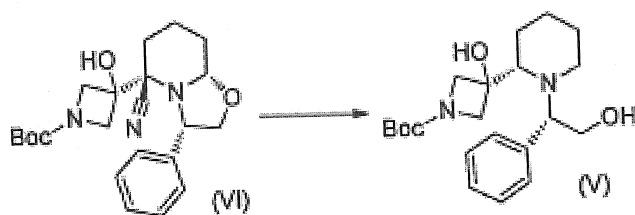
Trong bình riêng biệt, dung dịch chứa natri clorua (10,3 g), nước đã khử ion (103,0 g) và axit axetic (5,29 g, 87,6 mmol, 1,0 đương lượng) được điều chế và làm lạnh xuống 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung lên hỗn hợp dập tắt trong 30 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ bên trong nhỏ hơn 10°C. Bình hỗn hợp phản ứng được rửa bằng THF (26,7 g) và nước rửa được kết hợp với hỗn hợp dập tắt. Sau khi khuấy mạnh trong 20 phút ở 5°C, dừng khuấy và các lớp được để phân tách. Pha nước phía dưới được loại bỏ. Etyl axetat (61,8 g) và nước đã khử ion (68,5 g) được bổ sung vào pha hữu cơ. Sau khi khuấy mạnh ở 5°C trong 10 phút, dừng khuấy, các lớp được để phân tách, và pha nước phía dưới được loại bỏ. Quy trình rửa được lặp lại một lần với nước đã khử ion (68,5 g).

Pha hữu cơ được cô dưới áp suất giảm (nhiệt độ lớp vỏ khoảng 40-45°C, áp suất 20-18 KPa (200-180 mbar)) cho đến khi tổng thể tích khoảng 120 mL nước cất được thu gom tạo ra dung dịch màu hơi vàng. Chân không được xả và heptan (102,0 g) được bổ sung trong 10 phút. Chung cất dưới áp suất giảm được tiếp tục (nhiệt độ lớp vỏ khoảng 35-40°C, áp suất khoảng 25-11 KPa (250-110 mbar)) bằng cách bổ sung heptan (177 g) với tốc độ sao cho thể tích còn lại được giữ không đổi. Sau 10 phút chung cất, thu được huyền phù đặc, khuấy được. Chân không được xả và isopropanol (10,2 g) được bổ sung trong 15 phút ở 35°C. Huyền phù được gia nhiệt ở 45°C và khuấy trong 30 phút. Sau đó, huyền phù được làm lạnh xuống 0°C trong 2 giờ và giữ ở 0°C trong 1 giờ. Huyền phù được lọc bằng

bộ lọc thủy tinh. Bình và bánh lọc được rửa bằng heptan được làm lạnh sơ bộ (khoảng 5°C) (46,6 g), và bánh ướt được sấy khô qua đêm ở 40°C dưới áp suất giảm cho đến khi khối lượng không đổi để thu được hợp chất nêu ở đề mục là tinh thể màu be nhạt. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 91,9%. Điểm nóng chảy (DSC): đỉnh ngoại suy: 151,80°C. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7,30 - 7,50 (m, 5 H), 4,17 - 4,27 (m, 3 H), 3,94 - 4,01 (m, 2 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,76 (dd, 1 H), 3,54 - 3,70 (br, 1 H), 2,85 - 3,03 (br, 1 H), 2,18 - 2,25 (m, 1 H), 2,12 (br, 1 H), 1,97 - 2,04 (m, 1 H), 1,85 - 1,94 (m, 1 H), 1,61 - 1,79 (m, 3 H), 1,41 (s, 9 H), MS (EI): $m/z = 400,48$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%).

Ví dụ 2

Điều chế este *tert*-butyl của axit 3-Hydroxy-3-[(*S*)-1-[(*S*)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-piperidin-2-yl]azetidin-1-carboxylic

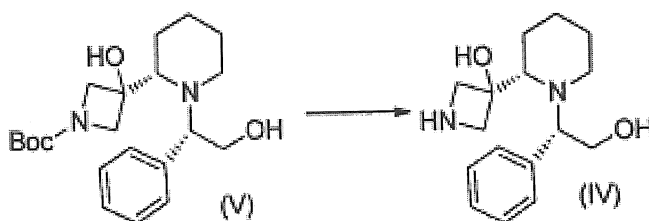


Hỗn hợp gồm este *tert*-butyl của axit 3-((*3S*, *5R*, *8aS*)-5-xiano-3-phenyl-hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-yl)-3-hydroxy-azetidin-1-carboxylic (12,0 g, 30,0 mmol, 1,0 đương lượng) và natri xyanobohydrua (3,18 g, 50,6 mmol, 1,68 đương lượng) trong EtOH (70 mL) được gia nhiệt đến 30°C bổ sung từ từ trong 2 giờ vào hỗn hợp ấm (70°C) của axit axetic (3,63 ml, 63,5 mmol, 2,1 đương lượng) trong EtOH (20 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 3 giờ nữa ở 70 đến 75°C. Sau khi phản ứng hoàn toàn, hỗn hợp này được làm lạnh xuống 23°C và bổ sung từ từ trong 30 phút vào hỗn hợp gồm toluen (100 mL) và dung dịch NaOH (60g, 10% khối lượng/khối lượng) và khuấy trong 15 phút. Bình phản ứng được rửa bằng hỗn hợp đập tắt. Các lớp được tách, và pha hữu cơ được rửa bằng toluen (30 mL). Pha hữu cơ thu gom được cô trong chân không (20-8,5 KPa (200-85 mbar) ở 35 đến 40°C nhiệt độ lớp vỏ) cho đến khi thu được 80 mL (70,82 g) dung dịch sản phẩm màu hơi vàng. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 97,6%.

Để phân tích, dung dịch sản phẩm được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi quay, xử lý bằng EtOH và cô hoàn toàn lần nữa tạo thành 19,2 g sản phẩm dạng bột. Cặn được hòa tan trong hỗn hợp gồm ethyl axetat (30 mL) và MeOH (15mL) và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên 120 g silicagel bằng cách sử dụng ethyl axetat làm dung môi rửa giải. Các phần cắt từ 3 đến 5 trong số 6 phần cắt chứa 100 mL mỗi phần được kết hợp và cô hoàn toàn trong chân không trong thiết bị làm bay hơi quay tạo thành 14,6 g bột không màu. Cặn này được hòa tan lại trong lượng tối thiểu của hỗn hợp gồm heptan/ethyl axetat 2:1 (thể tích/thể tích) và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên 190 g silicagel bằng cách sử dụng heptan/ethyl axetat 2:1 (thể tích/thể tích) làm dung môi rửa giải. Sau khi vượt quá 700 mL, mười phần cắt tiếp theo (tổng cộng 800 mL) được kết hợp, làm bay hơi hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi quay trong chân không (nhiệt độ bề 35°C, áp suất ≥ 2 KPa (20 mbar)) và cặn được sấy khô qua đêm ở 35°C và trong chân không cho đến khi khối lượng không đổi để thu được hợp chất nêu ở đề mục là chất rắn không màu. Điểm nóng chảy (DSC): đỉnh ngoại suy: 220,9°C (nóng chảy được kết hợp với sự phân hủy tỏa nhiệt). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 7,38 - 7,41 (m, 2 H), 7,34 - 7,38 (m, 2 H), 7,27 - 7,30 (m, 1 H), 4,28 - 4,50 (br, 1 H), 4,19 (dd, 1 H), 4,11 - 4,1 (m, 2 H), 4,09 (d, 1 H), 3,95 (d, 1 H), 3,87 (dd, 1 H), 3,83 (t, 1 H), 3,08 - 3,16 (m, 1 H), 2,85 (ddd, 1 H), 2,57 (ddd, 1 H), 1,76 - 1,84 (m, 1 H), 1,68 - 1,75 (m, 1 H), 1,53 - 1,58 (m, 1 H), 1,41 - 1,48 (bs, 9 H), 1,31 - 1,41 (m, 2 H), 1,21 - 1,31 (m, 2 H), MS (EI): $m/z = 377,24$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). EA đối với $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$: theo tính toán: C 66,99, H 8,57, N 7,44; phát hiện C 67,38, H 8,50, N 7,29.

Ví dụ 3

Điều chế 3-[(*S*)-1-((*S*)-2-Hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-3-ol di hydroclorua



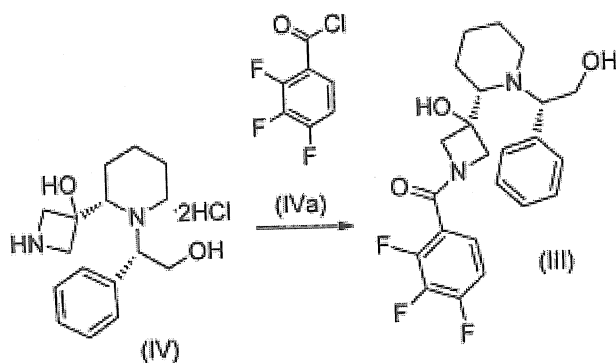
Dung dịch chứa este tert-butyl của axit 3-hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]azetidin-1-carboxylic (69,8 g, 29,6 mmol, 1,0 đương lượng) trong toluen được xử lý ở 23–27°C trong 12 phút bằng hỗn hợp gồm nước (30,1 g) và HCl (37%, 7,22 g, 73,3 mmol, 2,5 đương lượng) và khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp hai pha thu được được gia nhiệt đến 50°C trong 30 phút và khuấy tiếp trong 4 giờ ở 50°C. Sau khi biến đổi xong, hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và các pha được để phân tách. Pha nước được rửa bằng toluen (36 mL) và các pha được để phân tách, tạo thành 44,2 g dung dịch sản phẩm màu hơi vàng. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 96,3%.

Để phân tích, dung dịch sản phẩm được cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi quay (nhiệt độ bề 45°C). Cặn dạng dầu màu vàng được hòa tan trong MeOH (190 mL) và cô hoàn toàn lần nữa trong thiết bị làm bay hơi quay và trong chân không. Cặn được cho vào lượng tối thiểu của hỗn hợp gồm MeOH/etyl axetat 1:1 (thể tích/thể tích) và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (150 g) bằng cách sử dụng hỗn hợp gồm MeOH/etyl axetat 1:1 (thể tích/thể tích) làm dung môi rửa giải. Lượng vượt quá 400 mL được lấy ra và loại bỏ và các phần cất tiếp theo (1,5 L) được kết hợp và cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi quay trong chân không (nhiệt độ bề 40°C, áp suất ≥ 2 KPa (20 mbar)) tạo thành dầu màu vàng được hòa tan trong MeOH (20 mL). Dầu được bổ sung nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào etyl axetat (80 mL), sau đó sản phẩm kết tủa. Chất rắn được lọc và rửa bằng etyl axetat (30 mL). Sấy khô qua đêm ở 30°C trong chân không cho đến khi khối lượng không đổi tạo thành hợp chất nêu ở đề mục (22,0 g) là chất rắn không màu. Điểm nóng chảy (DSC): $T_{\text{bắt đầu}}$ 114,2°C, đỉnh ngoại suy: 123,4°C. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ 9,50 – 9,64 (br, 1 H), 8,91 – 9,03 (br, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,62 – 7,56 (m, 2 H), 7,41 – 7,52 (m, 3 H), 6,03 (bs, 1 H), 4,56 – 4,67 (m, 1 H), 4,45 (dd, 1 H), 4,25 – 4,33 (m, 2 H), 4,23 (dd, 1 H), 4,18 (dd, 1 H), 3,95 – 4,05 (m, 1 H), 3,83 (dd, 1 H), 3,45 – 3,54 (m, 1 H), 3,26 – 3,40 (m, 1 H), 1,67 – 1,86 (m, 4 H), 1,55 – 1,65 (m, 1 H), 1,37 – 1,51 (m, 1 H). MS (EI): $m/z = 277$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$ bazơ tự do 100%). EA đối với $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, hiệu chỉnh đối với nước (9,2% khối lượng/khối lượng) và HCl (2,1 đương lượng thay cho 2,0 đương lượng): theo tính

toán C 49,44, H 7,80, N 7,21, O 16,40, Cl 19,15; phát hiện C 48,76, H 7,48, N 7,36, O 16,44, Cl 19,11.

Ví dụ 4

{3-Hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-etyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon



2,3,4-Triflo-benzoyl clorua:

Axit 2,3,4-Triflobenzoic (100 g, 568 mmol, 1,0 đương lượng) được tạo huyền phù trong toluen (1000 mL) và xử lý bằng pyridin (0,254 mL, 3,15 mmol, 0,0055 đương lượng). Huyền phù thu được được gia nhiệt đến 60 đến 70°C, sau đó hỗn hợp này trở thành dung dịch trong màu hơi vàng. Ở nhiệt độ này, oxalyl clorua (94,4 g, 729 mmol, 1,3 đương lượng) được bổ sung từ từ trong 156 phút. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được khuấy tiếp trong 10 phút cho đến khi kết thúc. Toluene (360 mL) được loại bỏ một phần bằng cách chưng cất trong chân không (nhiệt độ lớp vỏ: 60 đến 70°C, áp suất: 20-10 KPa (200-100 mbar)). Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, tạo thành 636 g dung dịch màu hơi vàng và hơi đục được bảo quản trong môi trường N₂ và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần xử lý tiếp. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 99,2%.
{3-Hydroxy-3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-etyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon:

Dung dịch chứa 3-[(*S*)-1-((*S*)-2-hydroxy-1-phenyl-etyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-3-ol di hydroclorua (43,5 g) được xử lý bằng EtOH (24 mL) và khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bổ sung dung dịch chứa trikali phosphat (28,8 g, 136 mmol, 4,7 đương lượng) trong 261 mL nước trong

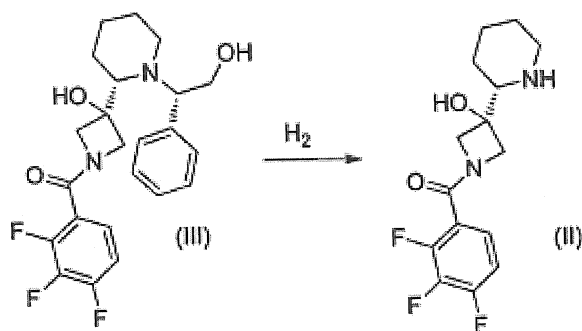
14 phút ở nhiệt độ mẻ từ 10 đến 20°C và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở 15°C (độ pH=11,9). Dung dịch này được bổ sung bằng phễu nhỏ giọt 34 g dung dịch 2,3,4-Triflo-benzoyl clorua nêu trên (34,0 g, 29,8 mmol, 1,0 đương lượng) trong 32 phút ở nhiệt độ mẻ là 10 đến 20°C trong khi khuấy mạnh. Phễu nhỏ giọt được rửa bằng toluen (1,2 ml) và hỗn hợp hai pha được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Các lớp được để phân tách, và pha nước được loại bỏ. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch chứa natri cacbonat (3,36 g, 31,5 mmol, 1,09 đương lượng) trong nước (42 g) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Các lớp được để phân tách, và pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua (30 g, 10% khối lượng/khối lượng). Trong thiết bị làm bay hơi quay (nhiệt độ bể 50°C, áp suất < 20 KPa (200 mbar)), pha hữu cơ được cô đến thể tích khoảng 30%. Cặn được cho vào EtOH (23 mL) và khuấy trong 5 phút ở 40 đến 50°C. Dung dịch được cô lần nữa trong thiết bị làm bay hơi quay (nhiệt độ bể 50°C, áp suất nhỏ hơn 20 KPa (200 mbar), 17 ml nước cất), tạo thành dầu rất nhớt. Cặn được cho lại vào EtOH (23 mL) và khuấy trong 10 phút và được pha loãng lần nữa với EtOH (12 mL) để đạt được thể tích đích (53 mL, 46,06 g). Độ tinh khiết HPLC: diện tích 85,0%.

Để phân tích, dung dịch sản phẩm (90 mL) được lọc và cặn lọc được rửa bằng EtOH (15 ml). Trong thiết bị làm bay hơi quay (nhiệt độ bể 40°C, áp suất < 15 KPa (150 mbar)), dung dịch được cô hoàn toàn, và cặn được cho vào MTBE (40 mL), sau đó cô hoàn toàn lần nữa, sau đó cho vào hỗn hợp gồm etyl axetat (29 mL) và heptan (40 mL), sau đó cô hoàn toàn, rồi cho lại vào hỗn hợp gồm MTBE (20 mL) và heptan (50 mL) và cô hoàn toàn lần nữa cuối cùng tạo thành chất rắn có bột (32,5 g). Cặn rắn (32,0 g) được hòa tan trong etyl axetat (20 mL) và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel (150 g) bằng cách sử dụng etyl axetat làm dung môi rửa giải. Sau khi vượt quá 200 mL, 6 phần cất (800 mL) được kết hợp và cô hoàn toàn trong thiết bị làm bay hơi quay (nhiệt độ bể: 40°C, áp suất ≥ 2 KPa (20 mbar)) tạo thành 28,0 g dầu hơi vàng. Ở nhiệt độ trong phòng, cặn có dầu được cho vào diclometan (20 mL), pha loãng với heptan (150 mL) và cô hoàn toàn lần nữa trong thiết bị làm bay hơi quay, tiếp đó hòa tan cặn trong MTBE (20

mL) và một lần nữa loại bỏ hoàn toàn dung môi trong thiết bị làm bay hơi quay tạo thành bột giống cao su. Bột này được hòa tan trong toluen (30 mL, nhiệt độ trong phòng) và bổ sung nhỏ giọt trong 20 phút bằng phễu nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng vào heptan (400 mL), sau đó sản phẩm bắt đầu kết tủa. Phễu nhỏ giọt được rửa bằng toluen (4 mL) và huyền phù được khuấy tiếp trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được lọc hết và bình phản ứng và bánh lọc được rửa hai lần bằng nước lọc và sau đó bằng heptan (15 mL). Sấy khô trong chân không ở 35°C cho đến khi khối lượng không đổi tạo thành 17,88 g chất rắn không màu. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 97,0%, dung môi còn lại: toluen (1,2% khối lượng/khối lượng) và heptan (2,3% khối lượng/khối lượng). Điểm nóng chảy (nhìn bằng mắt): $T_{\text{bắt đầu}}$: 55 – 73°C (nóng chảy kết hợp với sự phân hủy tỏa nhiệt). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6 , 120°C): δ 7,41 – 7,47 (m, 2 H), 7,27 – 7,32 (m, 2 H), 7,21 – 7,26 (m, 2 H), 7,12 – 7,19 (m, 1 H), 5,21 (bs, 1 H), 4,35 (bd, 1 H), 4,22 (bs, 1 H), 4,05 (dd, 1 H), 3,91 – 4,01 (m, 1 H), 3,74 – 3,90 (m, 4 H), 3,01 (dd, 1 H), 2,75 – 2,84 (m, 1 H), 2,49 – 2,59 (m, 1 H), 1,68 – 1,81 (m, 1 H), 1,51 – 1,65 (m, 1 H), 1,23 – 1,50 (m, 3 H), 1,09 – 1,22 (m, 1 H). MS (EI): m/z = 435 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, 100%). EA đối với $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$, được hiệu chỉnh đối với toluen còn lại (1,2% khối lượng/khối lượng) và heptan (2,3% khối lượng/khối lượng): theo tính toán C 64,38, H 6,07, F 12,66, N 6,22; phát hiện C 64,01, H 6,04, F 12,63, N 6,35.

Ví dụ 5

Điều chế ((*S*)-3-Hydroxy-3-piperidin-2-yl-azetidin-1-yl)-(2,3,4-trifluorophenyl)-metanon hydroclorua

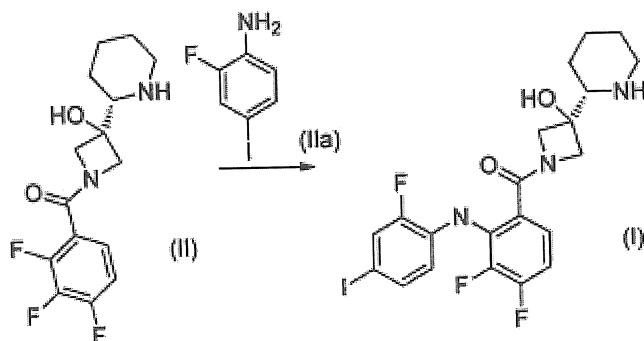


Nồi hấp thủy tinh 185 mL trong điều kiện argon được nạp Pd/C (3,37 g,

1,3 mmol, 0,04 đương lượng, 60,2% khối lượng/khối lượng nước, 10% khối lượng/khối lượng nước Pd trên C), nước (0,22 g) và dung dịch chứa {3-hydroxy-3-[(S)-1-((S)-2-hydroxy-1-phenyl-ethyl)-piperidin-2-yl]-azetidin-1-yl}-(2,3,4-triflo-phenyl)-metanon trong EtOH (53 mL, 46 g, 29 mmol, 1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được xử lý bằng EtOH (13 mL), axit axetic (4,15 mL, 72 mmol, 2,5 đương lượng) và bằng dung dịch axit clohydric (2,5 mL, 37% khối lượng/khối lượng, 30 mmol, 1,0 đương lượng). Nồi hấp được làm cho trơ, gia áp với áp suất 200 KPa (2 bar) H₂, và phản ứng được thực hiện ở áp suất 200 KPa (2 bar) H₂ ở 25°C trong 12 giờ. Áp suất được xả khỏi nồi hấp, và huyền phù được xử lý bằng MeOH (25 mL) và khuấy tiếp trong 30 phút và lọc trong điều kiện bảo vệ argon trên giấy lọc. Nồi hấp và cặn lọc được rửa bằng MeOH (4 mL). Nước lọc thu gom được làm bay hơi dưới áp suất giảm đến khoảng 20–30 phần trăm thể tích ban đầu. Cặn được xử lý bằng isopropanol (38,5 mL) ở 30 đến 35°C, khuấy trong 1 giờ, làm nguội xuống 20 đến 25°C, và xử lý bằng nước (0,58 g) và bằng dung dịch axit clohydric (2,5 mL, 37% khối lượng/khối lượng, 30 mmol, 1,0 đương lượng). Huyền phù thu được được cô trong chân không ở 25 đến 35°C cho đến khi đạt được thể tích khoảng 22 mL, và MTBE (31 mL) được bổ sung vào ở 25 đến 35°C. Huyền phù cuối cùng được làm lạnh xuống 5 đến 10°C, khuấy trong 1 giờ, và sau đó lọc. Bánh lọc được rửa bằng MTBE lạnh (12 mL) và sấy khô trong chân không ở 35°C cho đến khi khối lượng không đổi để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,08 g) là chất rắn không màu. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 99,6%. Điểm nóng chảy (DSC): T_{bắt đầu}: 246,3°C, đỉnh ngoại suy: 248,8°C (nóng chảy kết hợp với phân hủy tỏa nhiệt). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 120°C): δ 8,59 (bs, 2 H), 7,14 - 7,48 (m, 2 H), 6,54 (bs, 1 H), 4,39 (dd, 1 H), 4,23 (dd, 1 H), 3,85 - 3,97 (m, 2 H), 3,27 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,27 (m, 1 H), 2,80 - 2,95 (m, 1 H), 1,78 - 1,88 (m, 2 H), 1,64 - 1,78 (m, 2 H), 1,40 - 1,64 (m, 2 H). MS (EI): *m/z* = 315 ([M+H]⁺ bazơ tự do, 100%). EA đối với C₁₅H₁₇F₃N₂O₂ x HCl: theo tính toán C 51,36, H 5,17, N 7,99, F 16,25; phát hiện C 51,19, H 4,89, N 7,91, F 16,06.

Ví dụ 6

Điều chế (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (Hợp chất có công thức I)



Dung dịch chứa ((S)-3-hydroxy-3-piperidin-2-yl-azetidin-1-yl)-(2,3,4-trifluorophenyl)-metanon hydroclorua (15,0 g, 42,8 mmol, 1,0 đương lượng) và 2-flo-4-iodo-anilin (11,1 g, 47 mmol, 1,1 đương lượng) trong THF (90 ml), được bổ sung dung dịch chứa LiHMDS trong THF (149 g, 20,7% khối lượng/khối lượng, 184 mmol, 4,3 đương lượng) trong 88 phút ở 20 đến 30°C. Việc khuấy được tiếp tục trong 2 giờ. Sau khi biến đổi xong, hỗn hợp này được bổ sung vào hỗn hợp gồm axit sulfuric (12,0 g, 96% khối lượng/khối lượng, 118 mmol, 2,75 đương lượng) trong nước (75 mL) trong 25 phút và khuấy tiếp trong 1 giờ. Các lớp được để phân tách, và pha hữu cơ được rửa bằng hỗn hợp gồm nước (60 mL) và toluen (96 mL). Pha hữu cơ được cô trong chân không đến thể tích khoảng 150 mL. Toluene (250 mL) được bổ sung vào và THF còn lại được loại bỏ bằng cách chưng cất ở nhiệt độ lớp vỏ 55°C và ở áp suất 8,4 KPa (84 mbar) trong khi giữ thể tích mẻ không đổi bằng cách bổ sung liên tục toluen (400 mL), làm kết tủa từ từ sản phẩm. Sau đó, nhiệt độ mẻ được giảm xuống 10°C trong 2 giờ, và huyền phù được khuấy tiếp qua đêm ở 10°C. Sản phẩm được lọc hết, và bánh lọc được rửa bằng toluen lạnh (150 mL). Sấy khô qua đêm trong chân không ở 35°C cho đến khi khối lượng không đổi thu được hợp chất nêu ở đề mục (20,66 g) là sản phẩm không màu. Độ tinh khiết HPLC: diện tích 99,7%. Điểm nóng chảy (DSC): T_{bắt đầu}: 166,7°C, đỉnh ngoại suy: 168,2°C (91,5 J/g). ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 8,28 - 8,48 (br, 1 H), 7,39 (dd, 1 H), 7,32 (ddd, 1 H), 7,09 - 7,14 (m, 1 H), 6,75 - 6,86 (br, 1 H), 6,60 (ddd, 1 H), 4,10 (d, 2 H), 4,05 - 4,20 (br, 1 H), 3,93 - 4,04 (br,

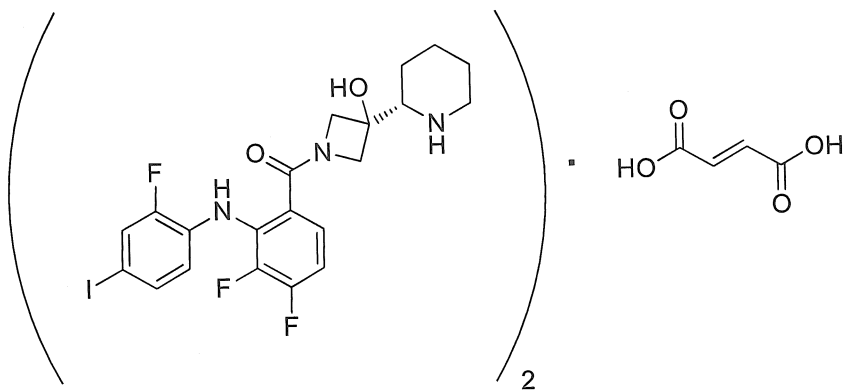
1 H), 3,09 (d, 1 H), 2,70 (d, 1 H), 2,56 - 2,67 (br, 1 H), 1,68 - 1,87 (m, 1 H), 1,50 - 1,64 (m, 2 H), 1,25 - 1,38 (m, 2 H), 1,07 - 1,24 (m, 1 H). MS (EI): m/z = 532 ($[M+H]^+$, 100%). EA đối với $C_{21}H_{21}F_3IN_2O_3$: theo tính toán C 47,47, H 3,98, N 7,91, F 10,73; phát hiện C 47,68, H 4,00, N 7,66, F 10,80.

Ví dụ 7

Điều chế muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon (Hợp chất có công thức I) được gọi là dạng A

(S)-[3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl][3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl)azetidin-1-yl]-metanon (80 kg) được hòa tan trong hỗn hợp gồm 2-propanol/nước 88:12 khối lượng/khối lượng (9 đương lượng khối lượng (weq)) ở 77°C và lọc trên than hoạt tính. Axit fumaric (0,52 đương lượng) được hòa tan trong hỗn hợp gồm 2-propanol/nước 88:12 khối lượng/khối lượng (2,6 weq). Lượng ban đầu của dung dịch axit fumaric (8% lượng tổng cộng) được bổ sung vào dung dịch được lọc chứa (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon ở 77°C. Mẫu tinh thể (0,023 weq) được bổ sung ở dạng huyền phù trong hỗn hợp gồm 2-propanol/nước 88:12 khối lượng/khối lượng (0,2 weq) ở 77°C. Lượng còn lại của dung dịch axit fumaric được bổ sung trong 6 giờ ở cùng nhiệt độ. Để kết tinh hoàn toàn, huyền phù được làm lạnh xuống 20°C trong 7 giờ. Muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I dạng A được tách bằng cách ly tâm, rửa bằng 2-propanol (ví dụ, 0,6 weq), sấy khô dưới áp suất giảm ở tối đa 55°C và được làm to.

Các ví dụ về xác định đặc tính của muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon được gọi là dạng A



Phân tích nguyên tố

Kết quả phân tích nguyên tố được tính toán từ khối lượng phân tử tương đối là 1178,71 g/mol và thành phần của $C_{46}H_{46}F_6I_2N_6O_8$ được thể hiện trên bảng 1. Các kết quả phù hợp với cấu trúc nêu trên.

Bảng 1: Phân tích nguyên tố của $C_{46}H_{46}F_6I_2N_6O_8$

Nguyên tố	Theo tính toán	Phát hiện
C	46,87%	46,76%
H	3,93%	3,95%
N	7,13%	7,07%
F	9,67%	9,63%
I	21,53%	21,57%
O	10,86%	10,84%

Phổ hồng ngoại

Quang phổ kế hồng ngoại biến đổi ThermoScientific iS5 Fourier (FTIR) với phụ trợ iD5 ATR được sử dụng. Phổ hồng ngoại (IR) được ghi ở dạng phép đo phản xạ IR trong khoảng từ 4000-650 cm^{-1} và được tạo ra ở dạng Fig. 1. Phổ IR phù hợp với cấu trúc nêu trên. Tóm tắt về biên độ IR đặc trưng được nêu trên bảng 2.

Bảng 2: Sự phân bố IR của muối Fumarat của hợp chất có công thức I

Bước sóng (cm^{-1})	Phân bố
3500-2800	Biên độ OH (rộng)
3296	Biên độ NH
2978, 2957, 2879	Biên độ Alkyl CH
2700-2300	Biên độ NH ₂ +
1632	C=biên độ amit I

Bước sóng (cm ⁻¹)	Phân bố
1598,1563	Vòng thơm: dao động chiều rộng và NH ₂ + uốn
1508	Vòng thơm: dao động chiều rộng
1443	Alkyl CH uốn
1416	OH biến dạng
1319	Alkyl CH uốn
1361, 1299, 1270, 1180, 1152, 1122	Axit carboxylic OH biến dạng và C-O dao động biên độ, N-C=O dao động uốn, Aryl-F biên độ
1054	Aryl-I biên độ
862, 825, 773, 725	Ngoài mặt phẳng CH dao động vòng thơm

Phổ NMR trong dung dịch Dimetyl Sulfoxit

Phép đo cộng hưởng từ hạt nhân (Nuclear magnetic resonance: NMR) được thực hiện trên quang phổ kế Bruker Avance 600 và 400 MHz. Máy 600 MHz được trang bị que dò tỏa lạnh z-gradient, TCI, 5 mm và máy 400 MHz được trang bị que dò z-gradient, BBFO, 5 mm. Mẫu được điều chế bằng cách hòa tan 6 mg của muối fumarat kết tinh của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A trong 0,75 mL DMSO-d₆ (D, 99,8%) cho tất cả các thử nghiệm được phát hiện proton. Đối với ¹³C-NMR và ¹⁹F-NMR, 62 mg được hòa tan trong 0,75 mL DMSO-d₆.

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆ ở 25°C): Phổ ¹H-NMR ở 600 MHz ở 25°C thể hiện tỷ lệ 2:1 của bazơ tự do và fumarat lấy tích phân của các tín hiệu ở 6,62 và 6,42 ppm, chứng minh sự tồn tại của hemifumarat. Có tám tín hiệu proton đối với vòng azetidin, trong khi chỉ bốn tín hiệu được mong đợi, chỉ ra sự tồn tại của hai bộ tín hiệu với tỷ lệ 1:1.

¹H NMR (d₆ DMSO) được thể hiện trên Fig. 2. δ 8,54 (s, 1H) 8,50 (s, 1H), 7,57 (dd, 2H), 7,37 (dd, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,18 (m, 2H), 6,67 (t, 2H), 6,42 (s, 2H), 4,25 (d, 1H), 4,15 d, 1H), 4,09 (d, 1H) 4,01 (d, 1H), 3,92 (d, 1H), 3,86 (d, 1H), 3,71 (t, 2H) 3,03 (d, 2H), 2,79 (m, 2H) 8, 38 (t, 2H), 1,62 (m, 6H) 1,24 (m 6H) (2,50 bộ năm 1,9 DMSO).

¹³C NMR (d₆ DMSO) được thể hiện trên Fig. 3. δ 168,0, 167,5, 152,3, 151,4, 143,6, 135,2, 133,2, 131,3, 130,5, 124,6, 123,7, 123,0, 122,7, 119,8, 119,6, 110,7, 81,6, 81,5, 70,3, 70,3, 63,0, 61,8, 60,7, 60,6, 59,0, 58,1, 45,5, 45,4, 24,1, 23,7, 23,1, 39,5 (DMSO-d₆).

Để hỗ trợ kết quả từ phép đo phổ NMR trạng thái lỏng, phép đo phổ NMR trạng thái rắn cũng được thực hiện để làm sáng tỏ cấu trúc. Trong phép đo NMR trạng thái lỏng, một số tín hiệu được gấp đôi do hạn chế quan sát khi quay tự do tạo ra cấu trúc đồng phân hình học, trong khi kết quả về phép đo quang phổ NMR trạng thái rắn không bị ảnh hưởng bởi sự án ngữ không gian này. Do đó, việc bố trí đỉnh rõ ràng hơn là có thể đối với muối fumarat của hợp chất có công thức I bằng cách sử dụng phép đo quang phổ NMR trạng thái rắn.

^{13}C NMR trạng thái rắn của dạng A được thể hiện trên Fig. 4. δ 175,3, 173,6, 168,9, 155,5, 153,5, 144,4, 142,5, 137,0, 136,0 135,5, 132,0, 130,5, 127,2, 125,0, 124,0, 117,9m 108,0, 82,2, 71,7, 64,0, 59,3, 56,2, 45,0, 25,3, 24,0, 22,2.

^{13}C NMR trạng thái rắn của dạng A xác nhận kết quả do các kỹ thuật phân tích khác được sử dụng để làm rõ cấu trúc của (*S*)-[3,4-Diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon. Tất cả cacbon có mặt trong cấu trúc chứa bazơ tự do cũng như trong cấu trúc chứa ion trái dấu được phát hiện trong phổ.

^{19}F -NMR (600 MHz, DMSO- d_6 ở 25°C): ^{19}F NMR thể hiện ba nguyên tử flo khác nhau.

Phổ khối

Quang phổ kế Agilent 6520 QTOF được sử dụng cho ESI dương CID MSMS và ESI âm MS. Phổ khối phun điện tử dương thu được cho muối fumarat của hợp chất có công thức I được thể hiện trên Fig. 5. $[\text{M} + \text{H}]^+$ ở m/z là 562,0714 phù hợp với công thức cho hợp chất có công thức I (bazơ tự do). Trạng thái phân đoạn của $\text{M} + \text{H}$ được thử nghiệm bằng sự phân giải do va chạm gây ra (collisional-induced dissociation: CID). Nitơ được sử dụng làm khí va chạm. Tất cả các đoạn tương quan tốt với cấu trúc của hợp chất có công thức I.

Phổ khối phun điện tử âm (Fig. 6) thu được đối với muối fumarat của hợp chất có công thức I $[\text{M}-\text{H}]^-$ được phát hiện ở $m/z = 115,0045$ (theo tính toán: $m/z = 115,0037$; chênh lệch $m/z = 0,0008$), chỉ thị sự có mặt của ion trái dấu fumarat.

Phân tích cấu trúc tinh thể của muối fumarat của (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon dạng A bằng nhiễu xạ tia X

Thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X (XRPD)

Tinh thể đơn được lắp vào vòng và được đo ở nhiệt độ môi trường. Số liệu được thu gom ở chùm dòng nguồn ánh sáng Thụy Sĩ Swiss Light Source X10SA được trang bị máy dò DECTRIS Pilatus 6M với bức xạ synchrotron và số liệu được xử lý bằng chương trình XDS. Cấu trúc tinh thể được phân giải và sàng lọc bằng ShelXTL (Bruker AXS, Karlsruhe).

Cấu trúc của muối fumarat của hợp chất có công thức I được gọi là dạng A hợp nhất một tâm không đối xứng với cấu hình (*S*) theo quy ước Cahn-Ingold-Prelog. Để chứng minh cấu trúc, việc xác định tinh thể đơn được thực hiện. Tinh thể đơn được kết tinh ra khỏi dung dịch loãng trong axetonitril/nước 1:1 bằng cách làm bay hơi từ từ dung môi. Để chứng minh rằng hình dạng không thay đổi khi kết tinh, phép sắc ký lỏng tính năng cao (chiral high-performance liquid chromatography: HPLC) được thực hiện thêm. Số liệu tinh thể được tóm tắt trên bảng 3.

Bảng 3: Số liệu tinh thể dạng A

Dạng	---	A
Hệ tinh thể	---	Bốn phương
Nhóm không gian	---	P4 ₃ 2 ₁ 2
Hình dạng tinh thể	---	Hình tấm
Ô đơn vị	[Å]	a = 7,8825
Kích thước	[Å]	b = 7,8825
	[Å]	c = 76,846
	[°]	α = 90
	[°]	β = 90
	[°]	γ = 90
Nhiệt độ	[K]	293
Thể tích ô	[Å ³]	4774,7

Số phân tử trong ô đơn vị	---	8
Mật độ tính toán	(g/cm ³)	1,637

Hình dạng phân tử và các thông số cấu trúc tinh thể đối với dạng A được nêu trên bảng 3. Trong cấu trúc tinh thể của dạng A, nitơ của piperidin được proton hóa và axit fumaric được khử proton. Fumarat được phối trí bởi hai piperidin và hai nhóm OH từ các phân tử hoạt tính khác nhau. Vật liệu bọc tinh thể được đặc trưng bởi mạch liên kết hydro vô hạn giữa các phân tử. Cấu hình được xác nhận là (*S*) đối với nguyên tử cacbon không đối xứng trong vòng piperidin, như được chứng minh bởi thông số cấu trúc tuyệt đối (thông số Flack: 0,048, esd 0,013). Phổ tử ngoại của muối fumarat (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon

UV-V là cực đại hấp thụ khoảng 200 nm, 239 nm, 276 nm, và 310 nm lần lượt là chỉ thị của sự chuyển tiếp $\pi \rightarrow \pi^*$ của nhóm vòng nguyên tử và cặp electron duy nhất $n \rightarrow \pi^*$. Phổ trên Fig. 7 phù hợp với cấu trúc của muối fumarat của hợp chất có công thức I và thể hiện các đặc tính mong đợi của nhóm mang màu có mặt trong cấu trúc.

Giải thích cấu trúc của muối Fumarat (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon: dạng đa hình

Nhiều hơn 15 dạng muối của hợp chất có công thức I được đánh giá về tính thích hợp của chúng đối với phát triển lâm sàng, bao gồm, ví dụ, muối được điều chế từ axit benzoic, axit malonic, axit fumaric, axit mandelic, axit axetic, và axit orotic. Khi axit benzoic, axit malonic, axit mandelic, axit axetic, và axit orotic tạo thành muối vô định hình, muối kết tinh, hoặc hỗn hợp của muối vô định hình và kết tinh tùy thuộc vào dung môi và các điều kiện, muối được điều chế từ axit fumaric được phát hiện là mong muốn nhất như nêu dưới đây.

Sàng lọc toàn diện đối với dạng rắn kết tinh của muối fumarat của hợp chất có công thức I bộc lộ một dạng kết tinh (Dạng A) và một dạng vô định hình (dạng vô định hình). dạng A, là không có dung môi và không hút ẩm, là dạng ổn định về nhiệt động và là dạng được tạo ra một cách thích hợp bằng quy trình sản xuất. Dạng vô định hình là không kết tinh và hút ẩm. Dạng vô định hình đã được quan sát là biến đổi để tạo thành A bằng cách gia nhiệt và bằng cách chuyển tiếp pha do dung môi gián tiếp gây ra trong nước. Trong khoảng 3000 thử nghiệm kết tinh được thực hiện trong quá trình sàng lọc dạng đa hình, không quan sát thấy dạng đa hình nào nữa. Dựa vào phép đo DSC cũng như XRPD được kiểm soát bởi nhiệt độ, không quan sát thấy sự biến đổi của dạng đa hình trong quá trình gia nhiệt cho đến khi sự nóng chảy xảy ra. Trong thử nghiệm huyền phù đặc bằng cách sử dụng các điều kiện xử lý (dung môi 2-propanol/nước 88:12, nhiệt độ: 20°C), dạng vô định hình được biến đổi nhanh thành dạng A. Trong điều kiện gia nhiệt, dạng vô định hình bắt đầu biến đổi thành dạng A trong khoảng nhiệt độ từ 90°C đến 200°C.

Dạng A và dạng vô định hình có thể được phân biệt nhờ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Ngoài ra, chênh lệch giữa dạng A và dạng vô định hình cũng đã được chứng minh bằng cách sử dụng quang phổ học Raman và quang phổ học cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn ^{13}C (NMR).

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Biểu đồ nhiệt DSC được ghi lại bằng cách sử dụng thiết bị Mettler-Toledo (DSC820/821e/1; cảm biến FRS05). Khoảng 2-6 mg mẫu được đặt trong nồi nhôm và được gắn kín bằng nắp nhôm. Nắp được xuyên lỗ tự động trước khi gia nhiệt. Thông thường, các mẫu trong môi trường nitơ được gia nhiệt ở tốc độ 10 K/phút đến tối đa 250°C.

Dạng A kết tinh trải qua sự nóng chảy ở 239,6°C ($T_{\text{bắt đầu}}$). Khi sự nóng chảy và phân hủy chồng nhau, nhiệt dung hợp và $T_{\text{ngoại suy}}$ không xác định được (Fig. 8).

Dạng vô định hình thể hiện sự chuyển tiếp thủy tinh ở 116,2°C (từ bước nghiền) và ở 120,6°C (từ bước sấy thăng hoa), tiếp đó sự kiện tỏa nhiệt do kết tinh

trong khoảng từ 150°C đến 200°C để tạo thành A. Trên khoảng 225°C, nguyên liệu bắt đầu nóng chảy (Fig. 9).

Nhiều xạ bột tia X của dạng A và dạng vô định hình

Mẫu nhiều xạ tia X được ghi ở các điều kiện môi trường trong hình học truyền với nhiều xạ kế STOE STADI P (bức xạ Cu K α [1,54 Å], máy đơn sắc sơ cấp, máy dò kiểu băng silic, khoảng góc từ 3° đến 42° 2- θ , tổng thời gian đo khoảng 30 phút). Các mẫu được điều chế và phân tích mà không cần xử lý thêm (ví dụ, nghiền hoặc sàng) chất này.

Như được thể hiện trên bảng 4, dạng A kết tinh được nhận dạng chọn lọc nhờ bộ vị trí đỉnh nhiễu xạ đặc trưng được biểu hiện theo giá trị 2- θ . Nhiễu xạ đồ XRPD đặc trưng đối với các dạng riêng lẻ được thể hiện trên Fig. 10 và Fig. 11.

Bảng 4

Giá trị 2- θ đối với dạng A (+/- 0,20)
4,6
12,1
13,2
13,8
14,5
16,3
16,6
17,8
18,5
19,7
21,1
22,6
23,0
23,3
24,5

Tốc độ hòa tan nội tại của dạng A kết tinh và dạng vô định hình

Đối với mỗi phép đo độ hòa tan nội tại, viên kết được tạo ra từ mẫu dạng A kết tinh hoặc dạng vô định hình bằng cách sử dụng tải trọng ứng dụng khoảng 15 kN trong đĩa phẳng (diện tích bề mặt = 0,5 cm²). Sau khi nén, mỗi viên kết được kiểm tra bằng XRPD để xác nhận rằng không có sự biến đổi đa hình xảy ra trong

quá trình tạo viên kết. Các điều kiện thử nghiệm được sử dụng được tóm tắt trên bảng 5.

Bảng 5

Phương pháp kiểm tra	Theo USP <1088>
Thể tích kiểm tra	0,05 M dung dịch đệm axetat, pH= 4,5
Mẫu (viên kết)	500 mL
RPM	100
Nhiệt độ	37 C
Phương pháp phân tích	Quang phổ học UV trực tuyến (ở 278 nm)

Các mẻ dạng A và dạng vô định hình (từ bước sấy thăng hoa) được sử dụng để xác định tốc độ hòa tan nội tại của cả hai dạng rắn. Độ hòa tan nội tại cho phép xác định đặc tính của các dạng tinh thể khác nhau bằng cách cho diện tích bề mặt không đổi tiếp xúc với môi trường hòa tan. Kết quả được tóm tắt trên bảng 6.

Bảng 6

Dạng	Tốc độ hòa tan nội tại (mg*cm-2*phút-1)
Dạng A	0,0756
Dạng vô định hình	2,6996

Tốc độ hòa tan nội tại của cả hai dạng là rất khác nhau. Dựa vào số liệu, dạng vô định hình có tốc độ hòa tan nội tại nhanh hơn khoảng 35 lần so với dạng A kết tinh.

Độ hút ẩm của dạng A kết tinh và dạng vô định hình

Số liệu hấp thụ/giải hấp ẩm được tập hợp trên hệ cân bằng ẩm DVS-1/DVS-HT/DVS-nội tại (hệ thống phép đo bề mặt SMS). Đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp được xác định liên tiếp trong khoảng độ ẩm tương đối (RH) 0% (độ ẩm tương đối) đến RH 90% ở 25°C. Sự thay đổi khối lượng < 0,002 mg/phút được chọn là tiêu chuẩn để chuyển sang mức RH tiếp theo (với thời gian cân bằng tối đa là 24

giờ, nếu tiêu chuẩn khối lượng không được đáp ứng). Số liệu được hiệu chỉnh đối với hàm lượng ẩm ban đầu của các mẫu; tức là, khối lượng sau khi sấy khô mẫu ở RH 0% được lấy làm điểm không. Tính hút ẩm của chất đưa ra được đặc trưng bởi mức độ tăng khối lượng khi RH tăng từ RH 0% đến RH 90% như được nêu trong bảng 7.

Bảng 7

Xác định đặc tính của chất	Mức độ tăng khối lượng Δm RH 0% đến RH 90%
Không hút ẩm	$\Delta m < 0,2\%$
Hút ẩm nhẹ	$0,2\% \leq \Delta m < 2,0\%$
Hút ẩm	$\Delta m \leq$
Rất hút ẩm	$\Delta m \geq$
Tan ra	Hấp phụ đủ chất lỏng để tạo thành chất lỏng

Số liệu hấp phụ/giải hấp ẩm đối với dạng A kết tinh được nêu trên Fig. 12. Trong thang thời gian của thử nghiệm hấp thụ hơi động học tiêu chuẩn, không quan sát thấy sự biến đổi. Khoảng giữa RH 0% đến RH 90%, dạng A biểu hiện sự tăng hoặc giảm khối lượng tối thiểu và thuận nghịch là $\pm 0,1\%$ và do đó được xếp loại là không hút ẩm.

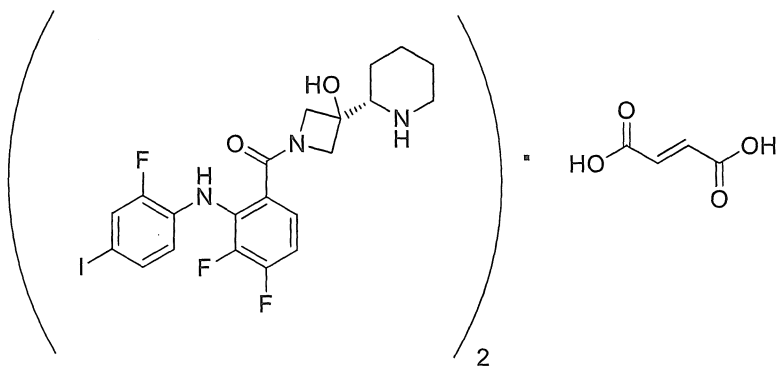
Số liệu hấp thụ/giải hấp của dạng vô định hình được nêu trên Fig. 13 (từ bước sấy thăng hoa). Trong thang thời gian của thử nghiệm hấp thụ hơi động học tiêu chuẩn, không quan sát thấy sự biến đổi. Khoảng giữa RH 0% đến RH 90%, dạng vô định hình biểu hiện sự tăng hoặc giảm khối lượng thuận nghịch là $\pm 12,1\%$ do đó được xếp loại là hút ẩm.

Phần mô tả nêu trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ, với mục đích làm rõ và dễ hiểu. Sáng chế đã được mô tả có dựa vào các phương án và kỹ thuật cụ thể và được ưu tiên. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng nhiều biến đổi và cải biến có thể được thực hiện trong khi vẫn giữ trong tinh thần và phạm vi của sáng chế. Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng sự thay đổi và cải biến có thể được thực hiện trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Do đó, cần phải hiểu rằng phần mô tả nêu trên được dự định là minh

họa và không giới hạn. Do đó, phạm vi của sáng chế có thể được xác định không dựa vào phần mô tả nêu trên, nhưng thay vào đó có thể được xác định dựa vào yêu cầu bảo hộ kèm theo sau đây, cùng với phạm vi đầy đủ của nội dung tương đương mà yêu cầu bảo hộ đề cập đến.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon có công thức:



trong đó muối fumarat kết tinh này được gọi là dạng A.

2. Muối fumarat kết tinh theo điểm 1, trong đó muối này được đặc trưng bởi ít nhất một trong các dấu hiệu sau:

- (i) phổ ^1H NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 2;
- (ii) phổ ^{13}C NMR trong d_6 DMSO về cơ bản như được mô tả trên Fig. 3;
- (iii) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn với ba hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm;
- (iv) phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn về cơ bản như được mô tả trên Fig. 4;
- (v) mẫu nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) gồm ba hoặc nhiều giá trị 2θ được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2^\circ 2\theta$, trong đó phép đo dạng kết tinh là ở nhiệt độ trong phòng;
- (vi) mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản theo mẫu được thể hiện trên Fig. 10; và
- (vii) biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản theo Fig. 8.

3. Muối fumarat kết tinh của (S)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon, được gọi là dạng A, trong

đó muối này được đặc trưng bởi phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn có ba hoặc nhiều đỉnh được chọn từ 175,3, 173,6, 117,5, 155,5, và 153,5, $\pm 0,2$ ppm.

4. Muối fumarat kết tinh của (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon, được gọi là dạng A, trong đó muối này được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$) gồm ba hoặc nhiều giá trị 2θ được chọn từ 4,6, 12,1, 13,2, 13,6 và $14,5 \pm 0,2$ $^\circ 2\theta$, trong đó phép đo muối fumarat kết tinh là ở nhiệt độ trong phòng.

5. Muối fumarat kết tinh của (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon, trong đó muối này có ít nhất 90% khối lượng là dạng A.

6. Dược phẩm chứa muối fumarat kết tinh của (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon, được gọi là dạng A; và tá dược được dụng.

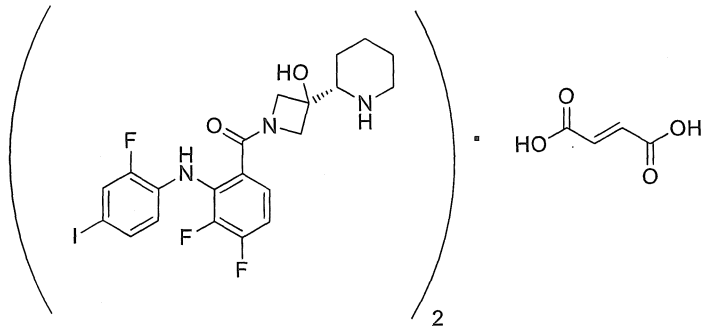
7. Quy trình điều chế muối fumarat kết tinh của hợp chất I, được gọi là dạng A, bao gồm các bước:

bổ sung axit fumaric được hòa tan trong dung môi vào hỗn hợp của hợp chất I được hòa tan trong dung môi để tạo thành muối fumarat kết tinh của hợp chất I được gọi là dạng A; và

thu gom tinh thể thu được của muối fumarat kết tinh của hợp chất I được gọi là dạng A;

trong đó hợp chất I là (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon.

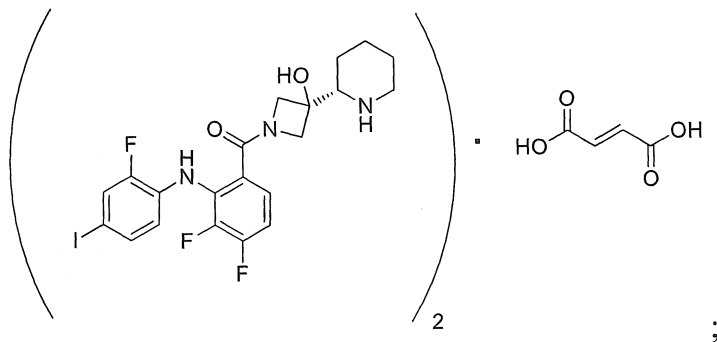
8. Muối hemifumarat của (*S*)-[3,4-diflo-2-(2-flo-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon có công thức:



9. Muối hemifumarat theo điểm 8, trong đó muối này ở dạng vô định hình.

10. Muối hemifumarat theo điểm 8, trong đó muối này ở dạng kết tinh.

11. Dược phẩm chứa muối hemifumarat của (S)-[3,4-difluoro-2-(2-fluoro-4-iodophenylamino)phenyl] [3-hydroxy-3-(piperidin-2-yl) azetidin-1-yl]-metanon có công thức:



và tá dược được dụng.

12. Dược phẩm theo 11, trong đó muối hemifumarat ở dạng vô định hình.

13. Dược phẩm theo điểm 11, trong đó muối hemifumarat ở dạng kết tinh.

1/13

FIG. 1

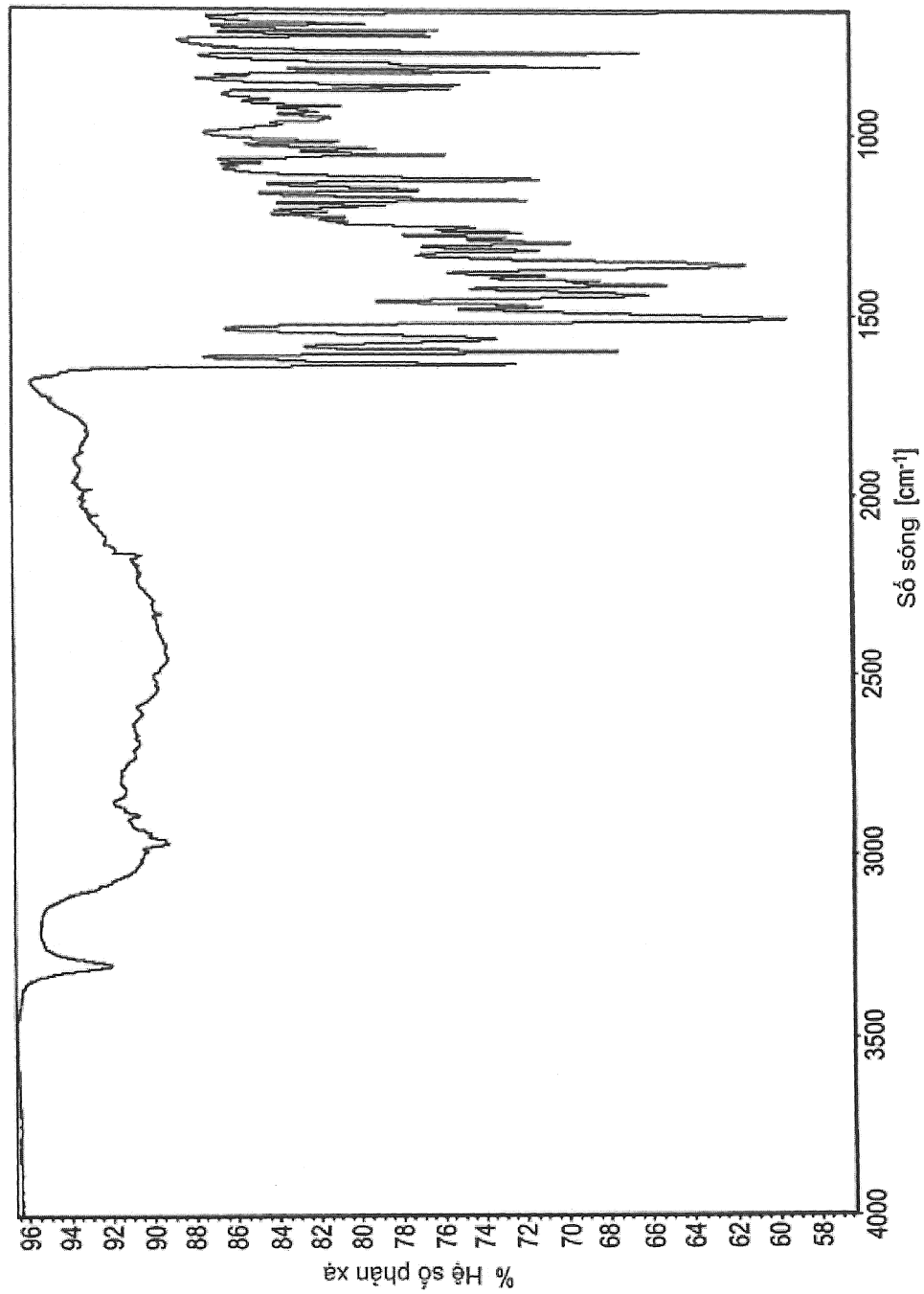
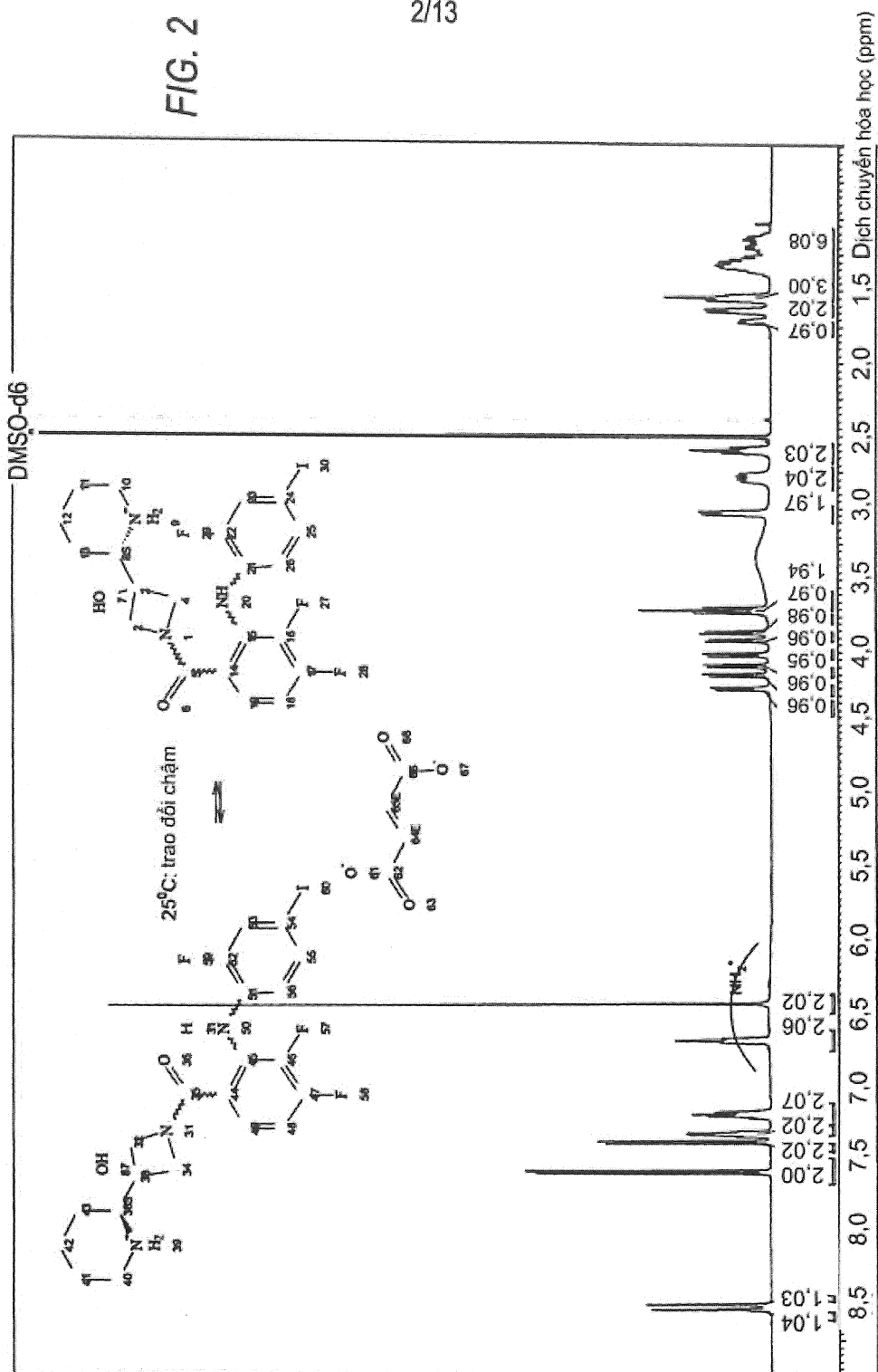


FIG. 2



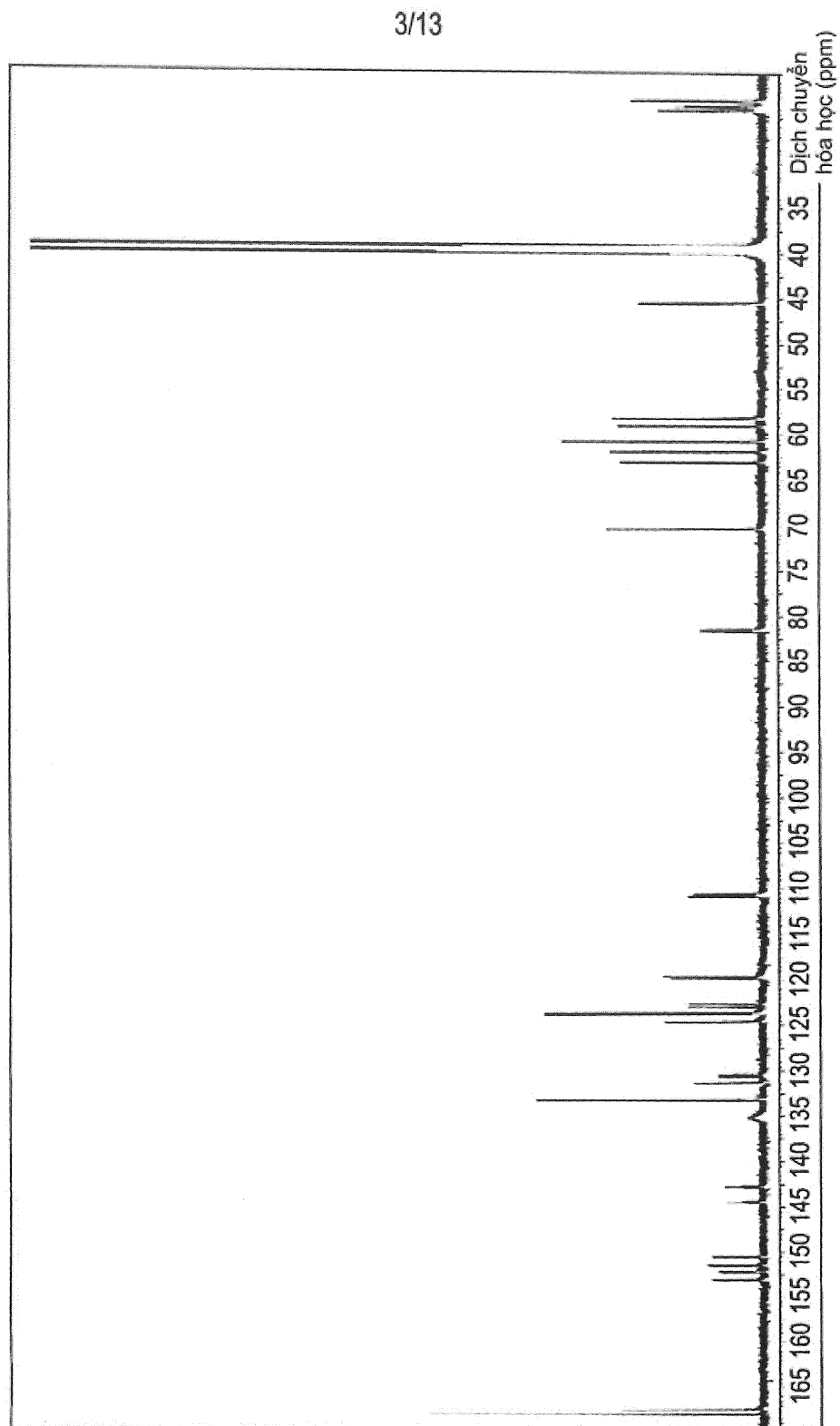
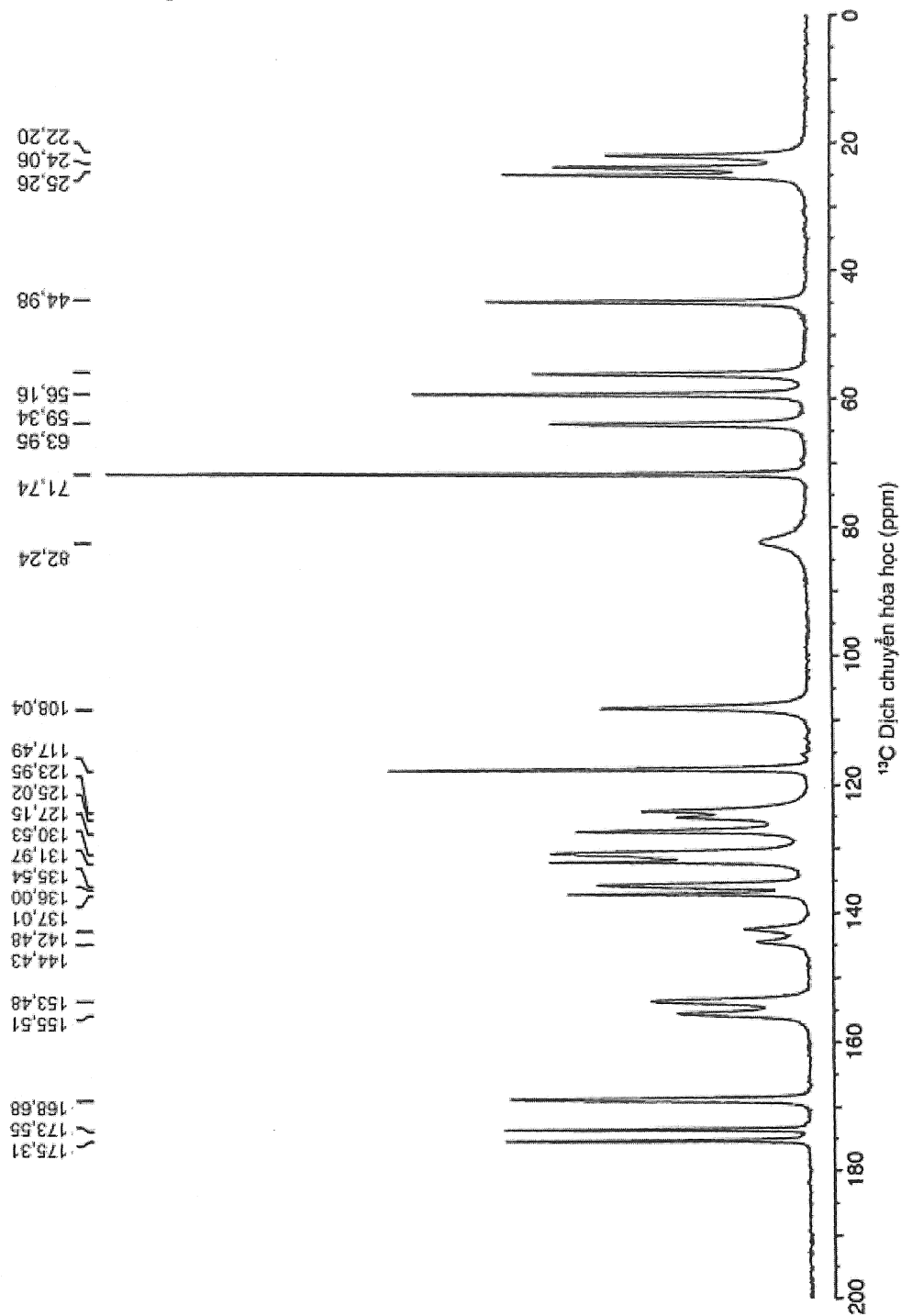


FIG. 3

4/13

FIG. 4



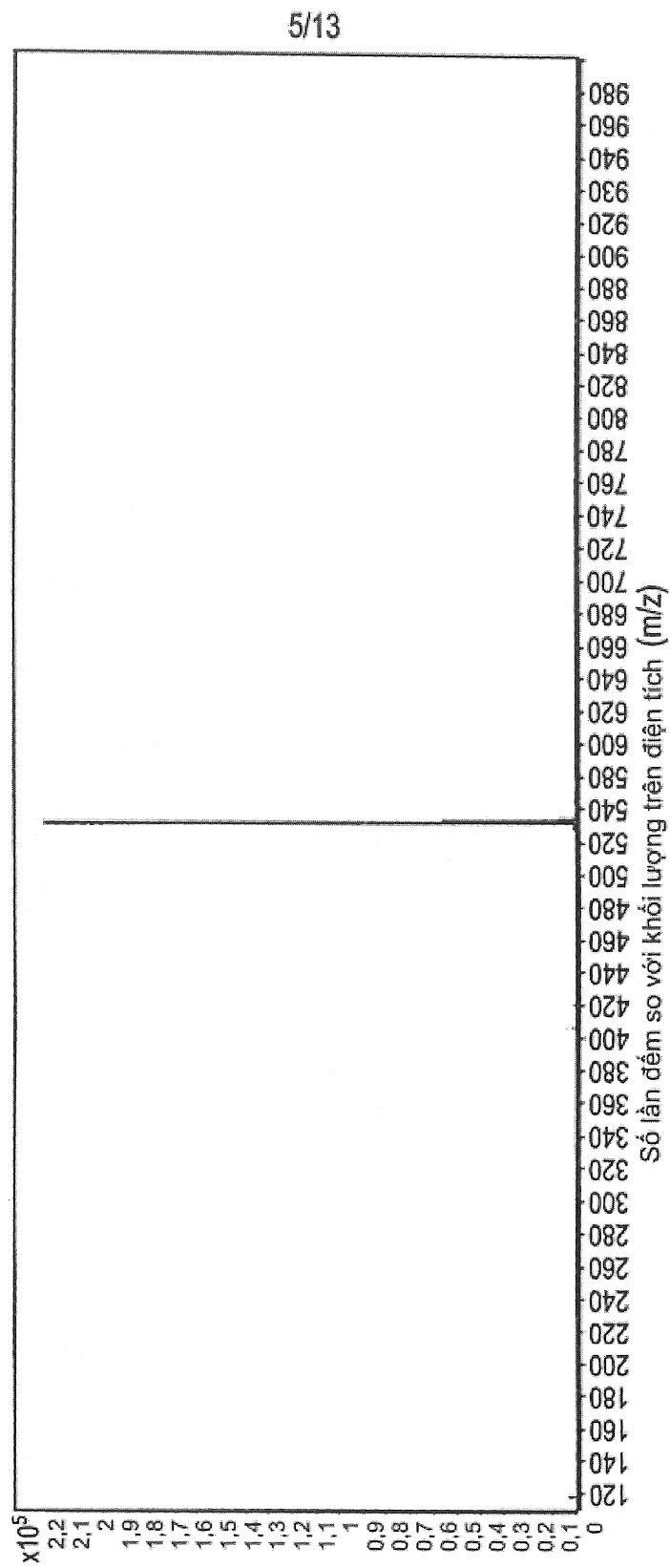


FIG. 5

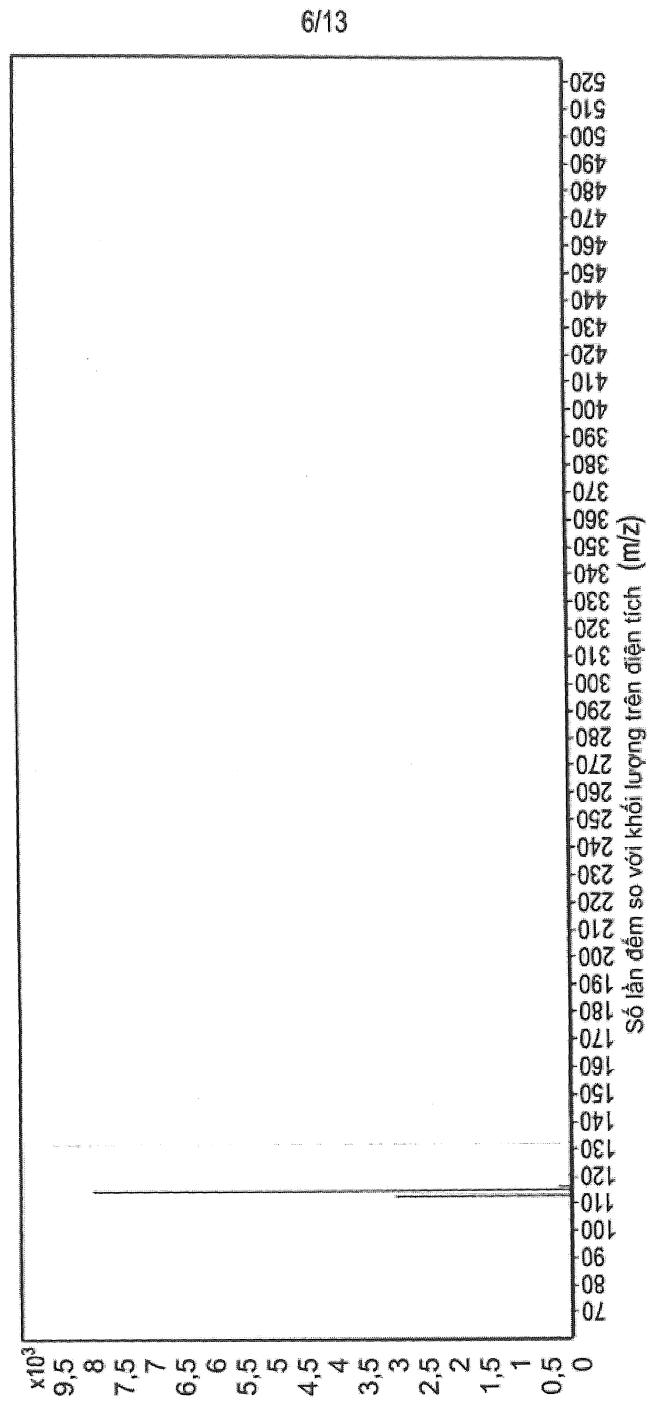


FIG. 6

7/13

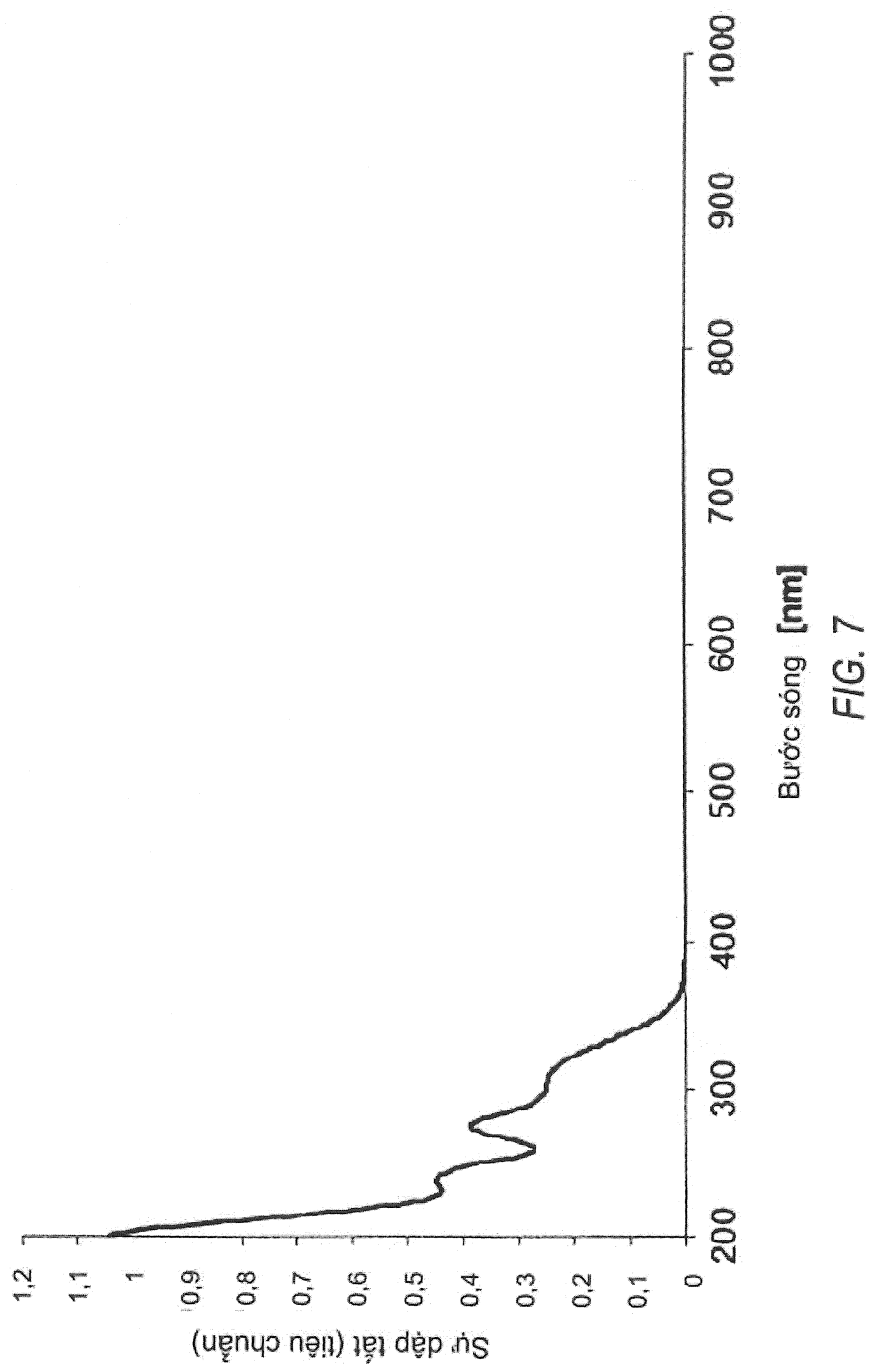


FIG. 7

8/13

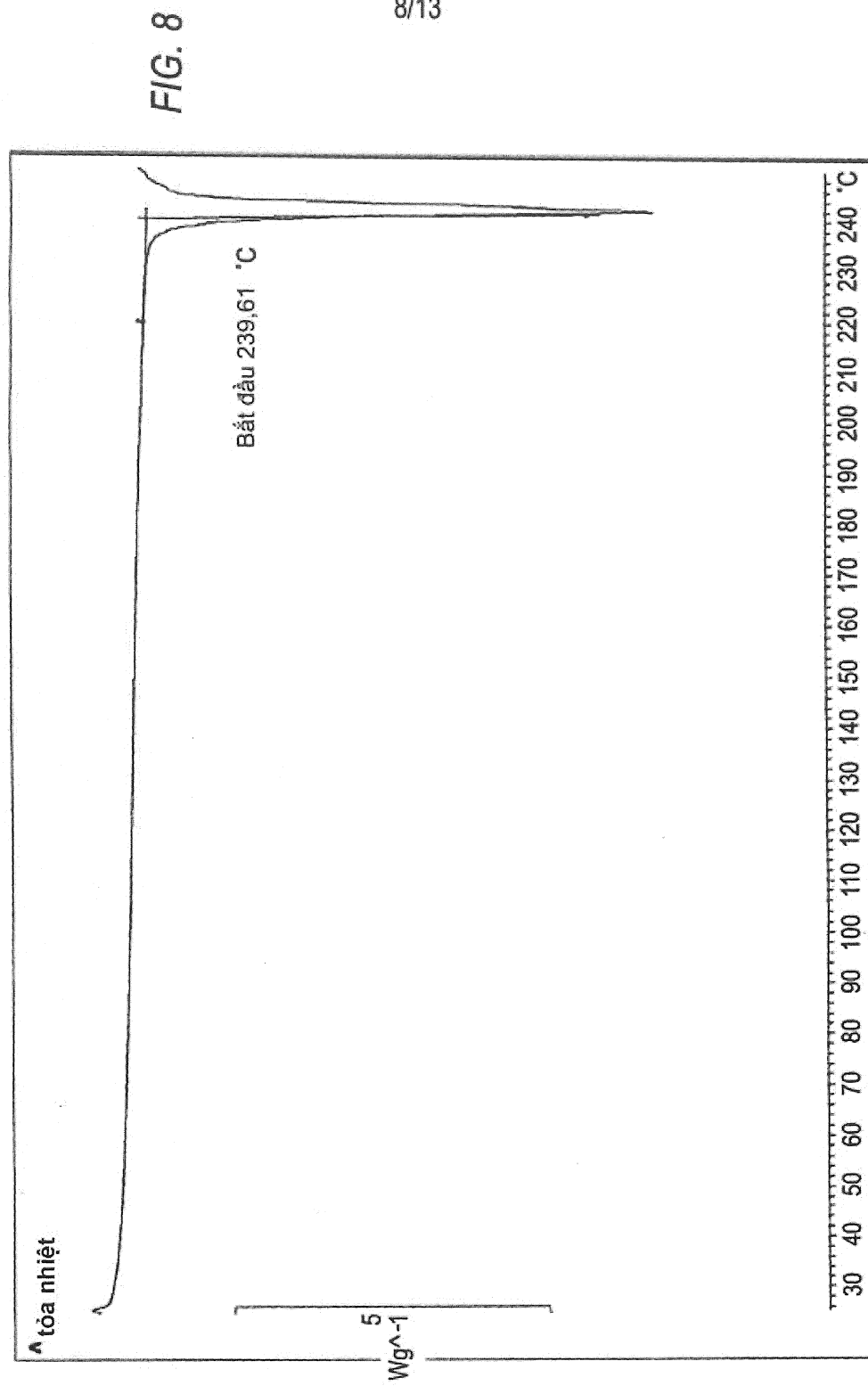
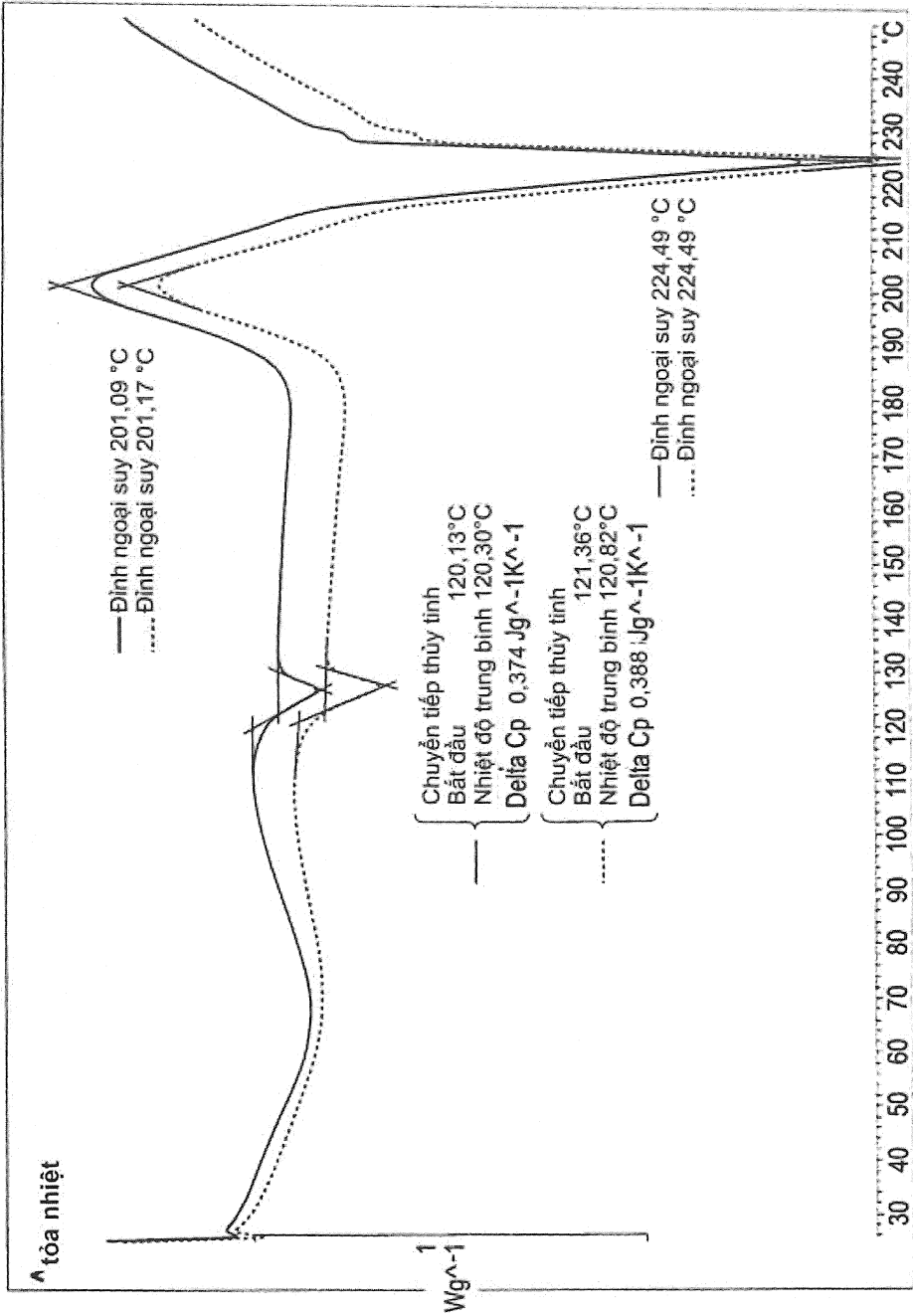
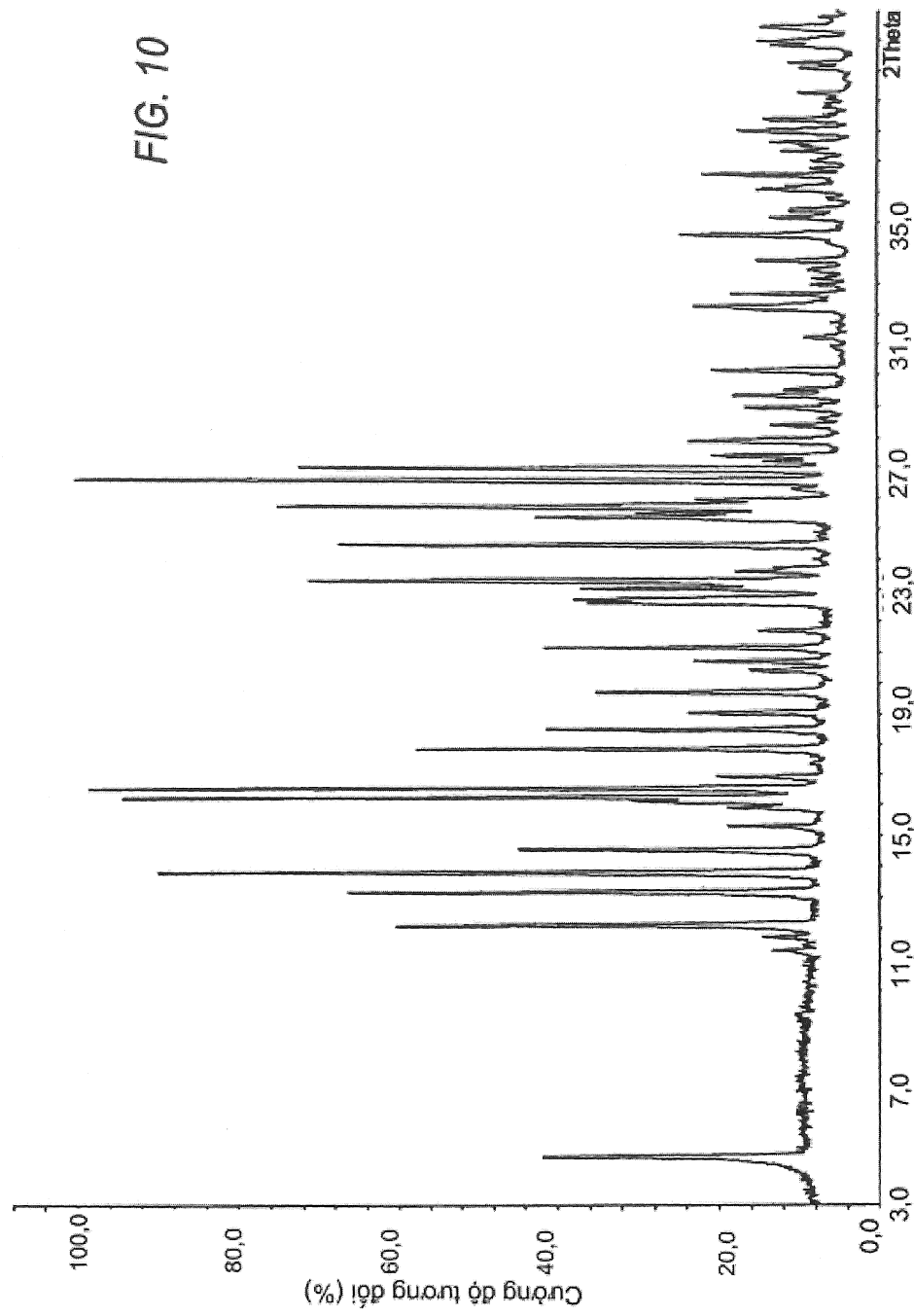


FIG. 9

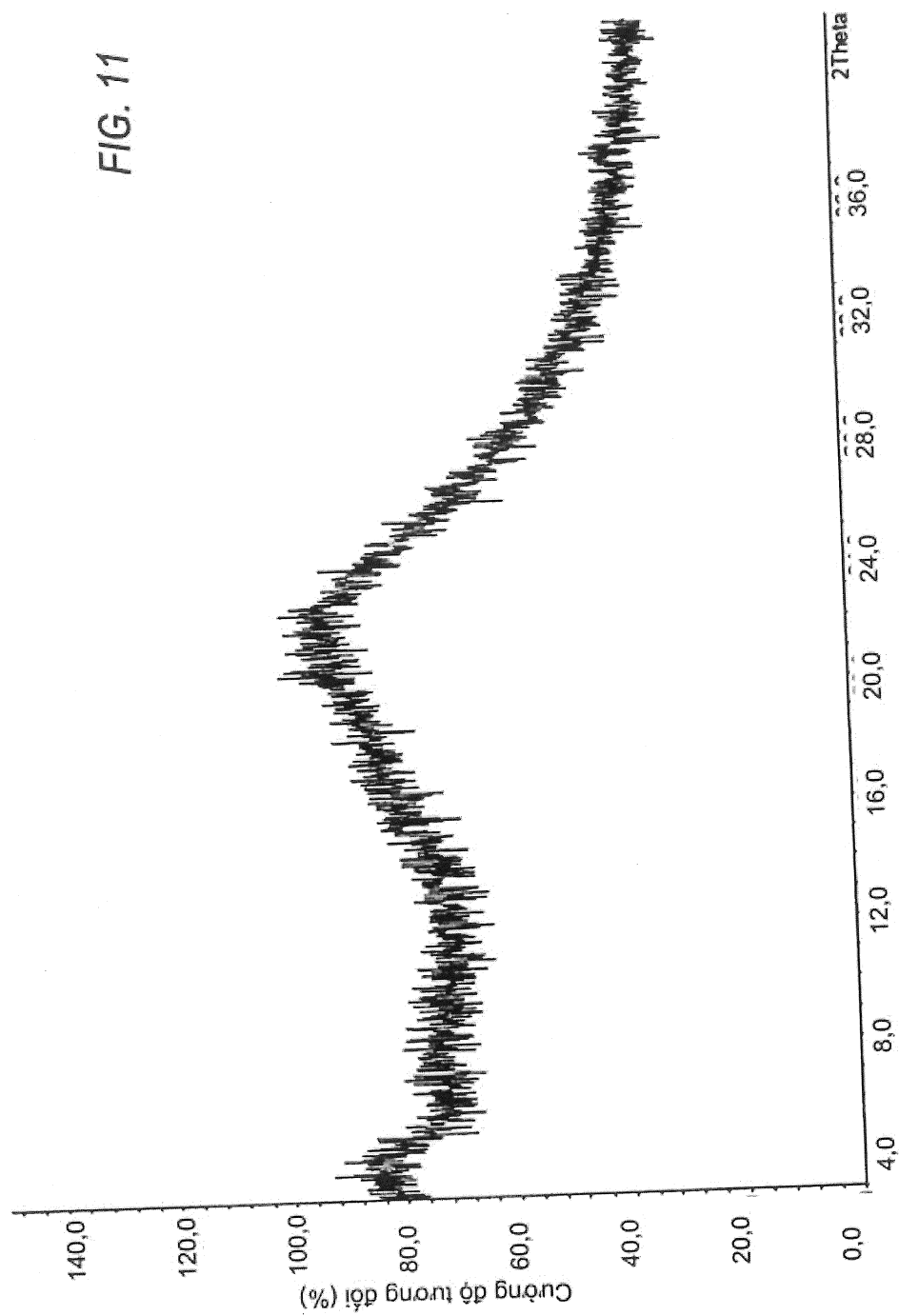


10/13



11/13

FIG. 11



12/13

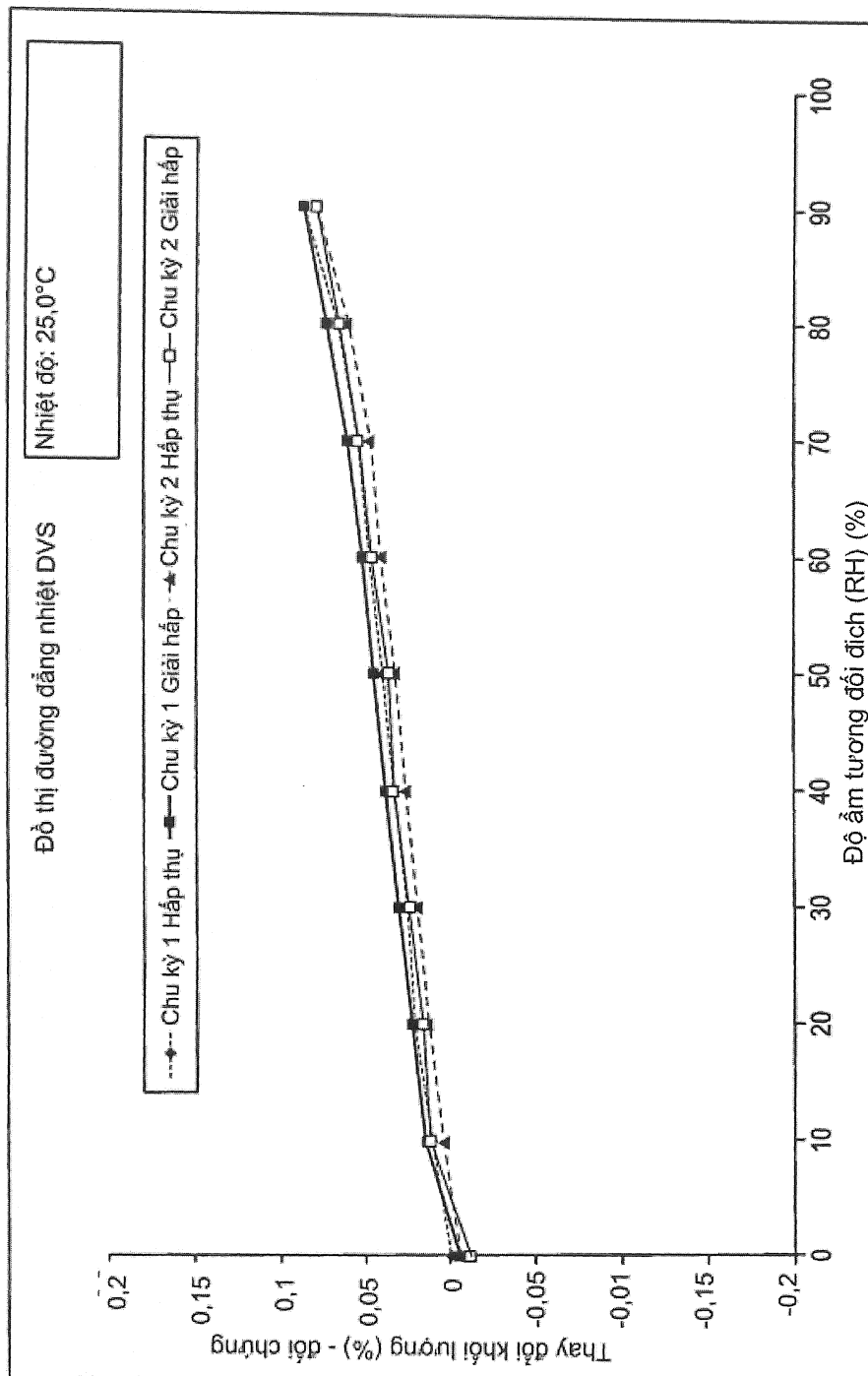


FIG. 12

13/13

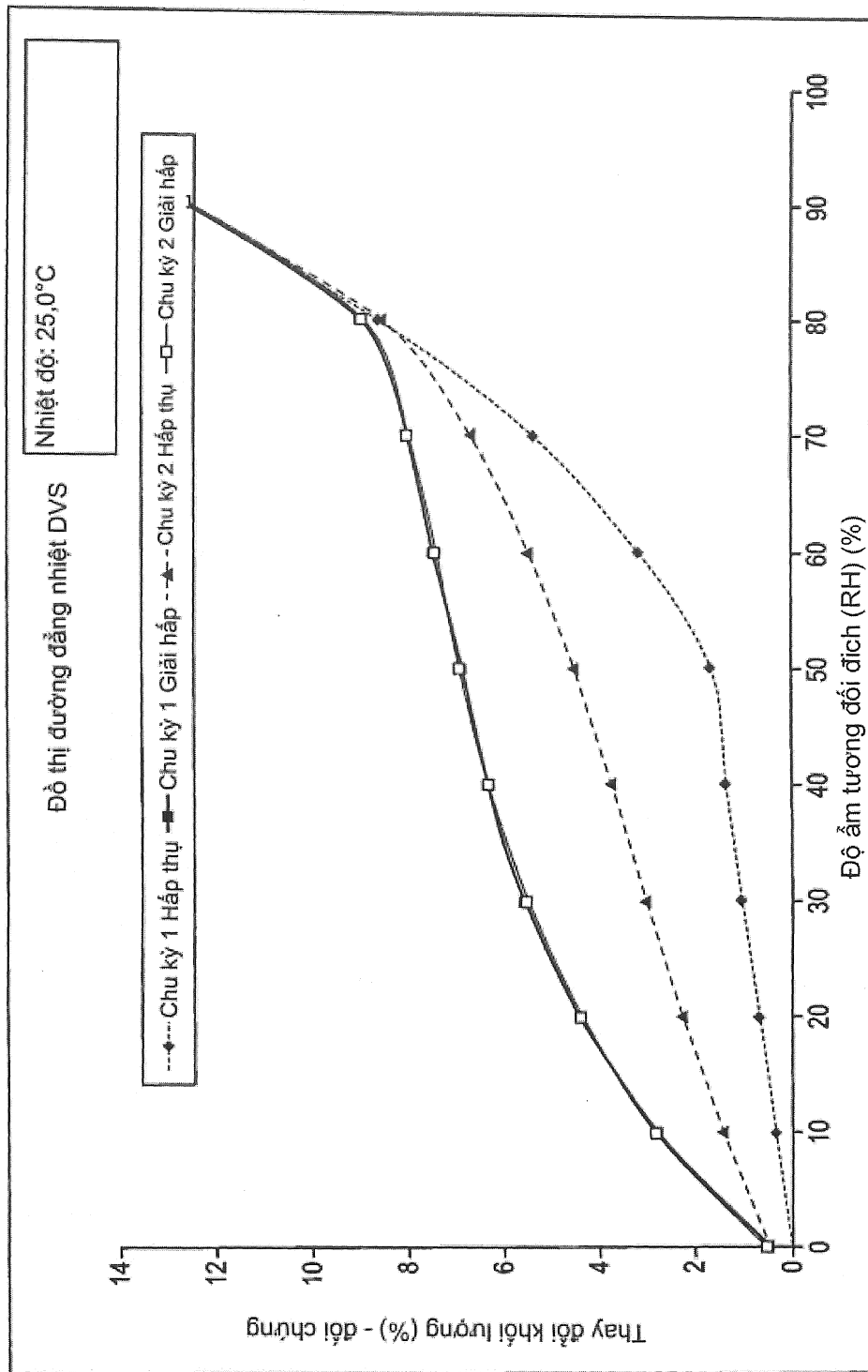


FIG. 13