



(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)



1-0035468

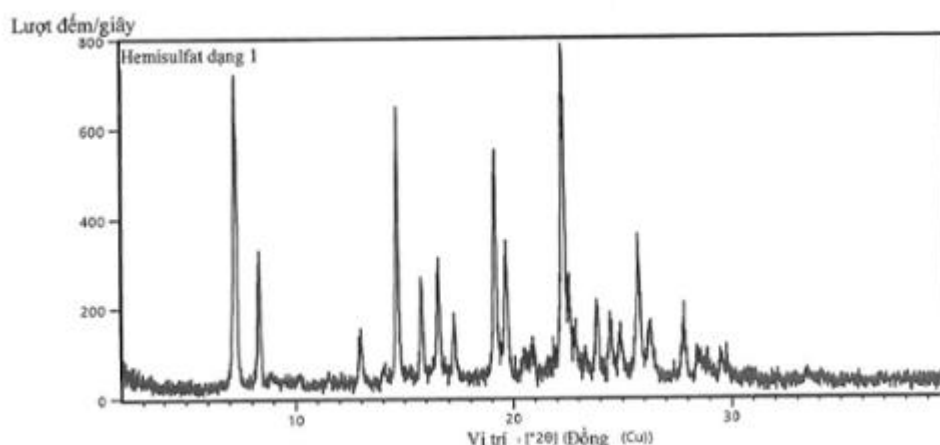
(51)⁷ C07D 233/64; A61K 31/4439; C07D
401/04; A61K 31/4174; A61P 35/00

(13) B

- (21) 1-2019-02245 (22) 05/10/2017
(86) PCT/US2017/0055403 05/10/2017 (87) WO2018/067860 12/04/2018
(30) 62/404,474 05/10/2016 US
(45) 25/04/2023 421 (43) 26/08/2019 377A
(73) MITOBRIDGE, INC. (US)
1030 Massachusetts Avenue, Suite 200, Cambridge, MA 02138, United States of
America
(72) LAGU, Bharat (US); TRZASKA, Scott (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) MUỐI HEMISULFAT CỦA AXIT (R)-3-METYL-6-(2-((5-METYL-2-(4-(TRIFLOMETYL)PHENYL)-1H-IMIDAZOL-1-YL)METYL)PHENOXY)-HEXANOIC, MUỐI MEGGLUMIN CỦA AXIT (R)-3-METYL-6-(2-((5-METYL-2-(6-(TRIFLOMETYL)PYRIDIN-3-YL)-1H-IMIDAZOL-1-YL)METYL)-PHENOXY)HEXANOIC, VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến muối hemisulfat của axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic và muối meglumin của axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic có khả năng hoạt hóa thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom delta (PPAR δ) để dùng trong phát triển dược chất và sản phẩm thuốc. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa các muối này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng rắn của hợp chất có khả năng hoạt hóa PPAR δ để dùng trong phát triển dược chất và sản phẩm thuốc, và các chế phẩm và các phương pháp liên quan.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

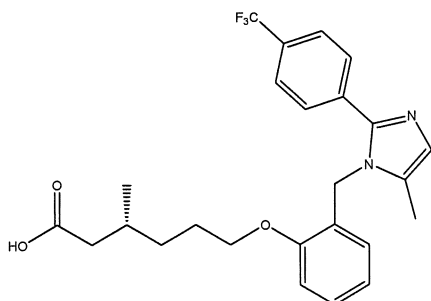
Thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom delta (Peroxisome proliferator-activated receptor delta - PPAR δ) là thụ thể nhân có khả năng điều hòa quá trình sinh tổng hợp ty thể. Như được thể hiện trong PCT/2014/033088, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, việc điều biến hoạt tính của PPAR δ là hữu hiệu để điều trị bệnh, làm chậm sự phát triển, và các triệu chứng có liên quan đến rối loạn chức năng ty thể, như bệnh Alpers, bệnh động kinh MERRF-Myoclonic và bệnh sợi cơ không đều, Hội chứng Pearson, và các bệnh tương tự. Sự điều biến hoạt tính PPAR δ là hữu hiệu trong điều trị các tình trạng bệnh khác, như bệnh về cơ, bệnh thoái hóa myelin, bệnh về mạch, và bệnh chuyển hóa. Thực vậy, PPAR δ là đích sinh học quan trọng đối với các hợp chất được sử dụng để trợ giúp điều trị và ngăn ngừa bệnh thuộc về ty thể, các bệnh và rối loạn liên quan đến cơ, và các tình trạng bệnh có liên quan khác.

Hợp chất A có công thức (I) và hợp chất B có công thức (II) là các chất chủ vận PPAR δ . Có nhu cầu đối với các dạng muối của các hợp chất mà là tinh thể và các dạng khác có các đặc tính vật lý cho phép sản xuất ở quy mô lớn. Cũng có nhu cầu đối với dược phẩm trong đó các dược chất được sử dụng là ổn định và được phân phối một cách hiệu quả đến bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất, ngoài những đối tượng khác, các muối của hợp chất A và hợp chất B và chế phẩm chứa các hợp chất này hữu hiệu để gia tăng hoạt tính PPAR δ .

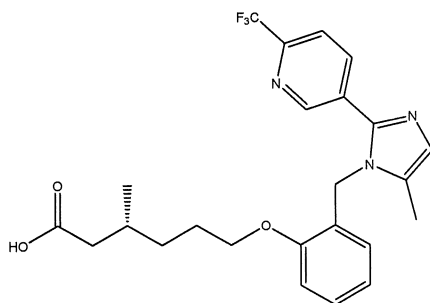
Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất A có công thức (I):



(I)

ở dạng muối hemisulfat. Theo một phương án, muối hemisulfat của hợp chất A là tinh thể. Do vậy, theo một phương án, tinh thể muối hemisulfat của hợp chất A được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản phù hợp với FIG. 1 hoặc FIG. 2.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất B có công thức (II):



(II)

ở dạng muối meglumin hoặc dạng hydrat hóa của muối meglumin này.

Dược phẩm chứa muối của hợp chất A và hợp chất B cũng được bộc lộ trong bản mô tả này. Các phương án cụ thể bao gồm chất mang hoặc tá dược được dụng và một hoặc nhiều hợp chất được bộc lộ. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng trong trị liệu, ví dụ như, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ ở đối tượng.

Một phương án khác bao gồm điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ ở đối tượng bằng cách cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc cả hai hợp chất đã được bộc lộ, hoặc dược phẩm chứa (các) hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng một hoặc nhiều hợp chất đã được bộc lộ, hoặc được phẩm chứa một hoặc cả hai hợp chất đã được bộc lộ, để điều chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ .

Theo một phương án khác được đề cập đến trong bản mô tả này, hợp chất đã được bộc lộ hoặc được phẩm chứa một hoặc cả hai hợp chất đã được bộc lộ để dùng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ .

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 mô tả phổ nhiễu xạ bột tia X của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1.

FIG. 2 mô tả phổ nhiễu xạ bột tia X của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

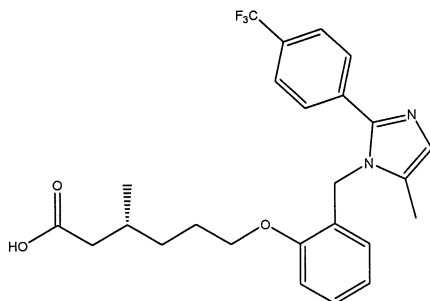
Thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom delta (PPAR- δ), còn được biết đến như là thụ thể hoạt hóa tăng sinh peroxisom beta (PPAR- β) hoặc NR1C2 (thụ thể nhân phân họ 1, nhóm C, thành phần 2), dùng để chỉ protein thụ thể nhân có chức năng như yếu tố phiên mã điều hòa sự biểu hiện của gen. Trình tự PPAR δ (OMIM 600409) là sẵn có công khai, chẳng hạn từ cơ sở dữ liệu trình tự GenBank® (ví dụ như, số truy cập NP_001165289,1 (người, protein), NP_035275 (chuột nhắt, protein), NM_001171818 (người, axit nucleic) và NM_011145 (chuột nhắt, axit nucleic)).

Phối tử của PPAR δ , như hợp chất A và hợp chất B, có thể thúc đẩy sự tăng sinh nguyên bào cơ sau thương tổn, như thương tổn đối với cơ vân. Được hiểu theo cách thông thường, như được thể hiện trong PCT/2014/033088, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, việc điều biến hoạt tính của PPAR δ là hữu hiệu để điều trị bệnh, làm chậm sự phát triển, và các triệu chứng liên quan đến rối loạn chức năng ty thể, như bệnh Alpers, bệnh động kinh MERRF-Myoclonic và bệnh sợi cơ không đều, hội chứng Pearson, và các bệnh tương tự. Sự điều biến hoạt tính PPAR δ là hữu hiệu trong điều trị các tình trạng bệnh khác, như bệnh về cơ, bệnh thoái hóa myelin, bệnh về mạch, và bệnh chuyển hóa. Thực vậy, PPAR δ là đích sinh học quan trọng đối với hợp chất được sử dụng để điều trị và ngăn ngừa các bệnh thuộc ty thể, các bệnh và rối loạn liên quan đến cơ, và các tình trạng bệnh có liên quan khác.

Trong bản mô tả này, cụm từ “chất chủ vận PPAR δ ” dùng để chỉ các chất mà gia tăng hoạt tính của PPAR δ . Các chất có thể được kiểm tra hoạt tính chủ vận PPAR δ của chúng bằng cách cho chất này tiếp xúc với tế bào biểu hiện PPAR δ , phát hiện việc gắn kết của chúng với PPAR δ và sau đó phát hiện các tín hiệu mà đóng vai trò làm chất chỉ thị cho sự hoạt hóa PPAR δ . Ví dụ 1a đề xuất thử nghiệm chỉ ra rằng hợp chất A và hợp chất B hoạt hóa PPAR δ .

Hợp chất theo sáng chế

Sáng chế đề xuất muối hemisulfat của axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflormetyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic, *nghĩa là*, hợp chất A có công thức (I):

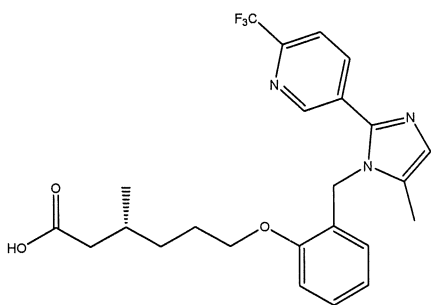


Công thức (I).

Theo một số phương án, muối hemisulfat của hợp chất A là tinh thể.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều chế muối hemisulfat của hợp chất A, đặc biệt là muối hemisulfat ở dạng tinh thể của Hợp chất A. Ví dụ, bằng cách tạo thành nhờ phản ứng giữa hợp chất A và axit sulfuric trong axetonitril hoặc 2-propanol, muối hemisulfat của hợp chất có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng bằng cách kết tinh (xem, *ví dụ như*, ví dụ 3). Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối hemisulfat của hợp chất A, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất A phản ứng với axit sulfuric trong dung môi để tạo thành muối hemisulfat của hợp chất A. Theo một phương án cụ thể, dung môi bao gồm axetonitril. Theo một cách khác, dung môi bao gồm 2-propanol. Việc tổng hợp hợp chất A được mô tả trong ví dụ 2a.

Sáng chế cũng đề xuất muối meglumin của axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflormetyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic, *nghĩa là*, hợp chất B có công thức (II):



Công thức (II).

Hợp chất B có thể được đề xuất ở dạng hydrat của muối meglumin. Theo một phương án cụ thể, muối meglumin của hợp chất B được đề xuất ở dạng monohydrat, *nghĩa là*, muối meglumin của hợp chất B được tạo phức với nước theo tỷ lệ mol là 1:1. Theo các phương án khác, muối meglumin của hợp chất B được đề xuất ở dạng không được hydrat hóa. Thuật ngữ “dạng không được hydrat hóa” có nghĩa là về cơ bản nước không được tạo phức với hợp chất, *ví dụ như*, nhỏ hơn 0,05 đương lượng và tốt hơn là nhỏ hơn 0,01 đương lượng nước tương ứng với hợp chất.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều chế muối meglumin của hợp chất B. Ví dụ, bằng cách tạo thành nhờ phản ứng giữa hợp chất B và meglumin trong dung môi như 2-propanol hoặc axetonitril, muối meglumin của hợp chất B có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng (xem, *ví dụ như*, ví dụ 11).

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp sản xuất hydrat của muối meglumin của hợp chất B. Ví dụ, bằng cách tạo thành nhờ phản ứng giữa hợp chất B và meglumin trong hỗn hợp dung môi chứa nước như tetrahydrofuran và nước, hydrat của muối meglumin của hợp chất B có thể được phân lập từ hỗn hợp phản ứng (xem, *ví dụ như*, ví dụ 12).

Việc tổng hợp hợp chất B được mô tả trong ví dụ 2b.

Dạng đa hình của muối hemisulfat của hợp chất A

Muối hemisulfat của hợp chất A có thể tồn tại ở một trong số ít nhất hai dạng đa hình, *nghĩa là*, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2. Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 có độ kết tinh và điểm nóng chảy chấp nhận được (ví dụ 6); độ ổn định và tính hút ẩm (ví dụ 10); và độ hoà tan và khả năng điều chỉnh dạng (ví dụ 7). Như được thể hiện trong ví dụ 10, hemisulfat của hợp chất A

ở dạng 1 được xác định là ổn định về mặt nhiệt động học hơn hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2.

Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản phù hợp với FIG. 1. Cụ thể là, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X chứa một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) ($\pm 0,2$) là như được liệt kê trong bảng 3 (ví dụ 6).

Theo một phương án, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X thứ nhất chứa các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $7,3 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, và $22,3 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ nhất này còn bao gồm các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc 2-theta (độ) $8,3 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, hoặc $25,8 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án nhất định, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ nhất này chứa các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $7,3 \pm 0,2^\circ$, $8,3 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, và $25,8 \pm 0,2^\circ$.

Phổ nhiễu xạ bột tia X thứ nhất này cũng có thể còn bao gồm phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc 2-theta (độ) $13,0 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $24,9 \pm 0,2^\circ$, $26,3 \pm 0,2^\circ$, hoặc $27,8 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án nhất định, phổ nhiễu xạ bột tia X chứa các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $7,3 \pm 0,2^\circ$, $8,3 \pm 0,2^\circ$, $13,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $24,9 \pm 0,2^\circ$, $25,8 \pm 0,2^\circ$, $26,3 \pm 0,2^\circ$, và $27,8 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án cụ thể, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ nhất này bao gồm các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $7,3 \pm 0,2^\circ$, $8,3 \pm 0,2^\circ$, $13,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $17,3 \pm 0,2^\circ$, $19,2 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, $20,7 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$, $23,8 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$, $24,9 \pm 0,2^\circ$, $25,8 \pm 0,2^\circ$, $26,3 \pm 0,2^\circ$, $27,8 \pm 0,2^\circ$, $28,5 \pm 0,2^\circ$, $29,6 \pm 0,2^\circ$, và $33,7 \pm 0,2^\circ$.

Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản phù hợp với FIG. 2. Cụ thể là, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X chứa một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng được biểu thị bởi góc 2-theta (độ) ($\pm 0,2$) như được liệt kê trong bảng 5 (ví dụ 8).

Theo một phương án, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 có thể được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai chứa các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, và $18,1 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai này còn bao gồm các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc 2-theta (độ) $14,5 \pm 0,2^\circ$, $16, \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2$, hoặc $23,4 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án nhất định, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai này bao gồm các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $16, \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2$, và $23,4 \pm 0,2^\circ$.

Phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai này cũng có thể còn bao gồm phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc 2-theta (độ) ở $10,1 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $19,0 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $26,8 \pm 0,2^\circ$, hoặc $27,4 \pm 0,2^\circ$. Theo một phương án nhất định, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai này bao gồm các đỉnh đặc trưng được biểu thị ở chỗ có các đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $6,7 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16, \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,0 \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2$, $23,4 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $26,8 \pm 0,2^\circ$, và $27,4 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án cụ thể, phổ nhiễu xạ bột tia X thứ hai này bao gồm đỉnh được biểu thị ở các góc 2-theta (độ) $6,7 \pm 0,2^\circ$, $10,1 \pm 0,2^\circ$, $11,1 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $14,2 \pm 0,2^\circ$, $14,5 \pm 0,2^\circ$, $14,8 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, $18,1 \pm 0,2^\circ$, $19,0 \pm 0,2^\circ$, $19,9 \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2 \pm 0,2^\circ$, $23,4 \pm 0,2^\circ$, $25,0 \pm 0,2^\circ$, $26,8 \pm 0,2^\circ$, $27,4 \pm 0,2^\circ$, và $29,4 \pm 0,2^\circ$.

Theo một phương án, muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A về cơ bản không chứa tạp chất. Theo một phương án khác, muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A bao gồm nhỏ hơn 10% tổng khối lượng tạp chất. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A bao gồm nhỏ hơn 5% tổng khối lượng tạp chất. Theo một phương án khác, muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A bao gồm nhỏ hơn 1% tổng khối lượng tạp chất. Theo một phương án khác nữa, muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A bao gồm nhỏ hơn 0,1% tổng khối lượng tạp chất.

Theo một số phương án, phổ nhiễu xạ bột tia X của muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A được thu nhận bằng cách sử dụng bức xạ Cu K alpha (1,5406 Angstrom).

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A về cơ bản không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A. Được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “về cơ bản không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A” có nghĩa là muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A chứa lượng không đáng kể muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A. Theo các phương án khác, ít nhất khoảng 95% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A. Theo các phương án khác nữa, ít nhất khoảng 99% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A. Theo các phương án khác nữa, ít nhất khoảng 99,9% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa muối hemisulfat ở dạng vô định hình của hợp chất A.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A về cơ bản không chứa các dạng kết tinh khác của muối hemisulfat của hợp chất A. Được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “về cơ bản không chứa các dạng kết tinh khác của muối hemisulfat của hợp chất A” có nghĩa là hợp chất A ở dạng tinh thể chứa lượng không đáng kể các dạng kết tinh khác của muối hemisulfat của hợp chất A. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa các dạng kết tinh khác.

Theo các phương án khác, ít nhất khoảng 95% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa các dạng kết tinh khác. Theo các phương án khác nữa, ít nhất khoảng 99% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa các dạng kết tinh khác. Theo các phương án khác nữa, ít nhất khoảng 99,9% khối lượng muối hemisulfat ở dạng tinh thể của hợp chất A không chứa các dạng kết tinh khác.

Phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ ở đối tượng được bộc lộ. Các phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm được đề xuất ở đây.

Theo một phương án, các bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thuộc ty thể. Ví dụ về bệnh thuộc ty thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alpers, liệt cơ mắt ngoài tiến triển mạn tính (Chronic liệt cơ ngoài mắt tiến triển – CPEO), hội chứng Kearns-Sayra (Kearns-Sayra Syndrome - KSS), Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON), bệnh cơ do ty thể MELAS, bệnh não và tủy sống, nhiễm axit lactic, và triệu chứng tương tự đột quỵ, bệnh động kinh co thắt cơ MERRF và bệnh sợi cơ không đều, bệnh nhược cơ xuất phát từ thần kinh NARP, mất điều hòa, và viêm vồng mạc sắc tố, và hội chứng Pearson.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thuộc mạch (như bệnh tim mạch hoặc bệnh bất kỳ mà có lợi nếu gia tăng sự phân bố mạch trong các mô có dòng máu thiếu hoặc không thỏa đáng). Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thuộc cơ, như chứng loạn dưỡng cơ. Ví dụ về chứng loạn dưỡng cơ bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng loạn dưỡng cơ Becker, chứng loạn dưỡng cơ vùng gốc chi, chứng loạn dưỡng cơ bẩm sinh, chứng loạn dưỡng cơ thể mặt-vai-cánh tay, chứng loạn dưỡng tăng trương lực cơ, chứng loạn dưỡng cơ thể mất-yết hầu, chứng loạn dưỡng cơ ngoại biên, và chứng loạn dưỡng cơ Emery-Dreifuss.

Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến PPAR δ là bệnh hủy myelin, như bệnh đa xơ cứng, bệnh Charcot-Marie-Tooth, bệnh Pelizaeus-Merzbacher, bệnh viêm não và dây cột sống, viêm tủy sống thần kinh thị giác, loạn dưỡng chất trắng thượng thận, hoặc hội chứng Guillian-Barre.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh chuyển hóa. Ví dụ về bệnh chuyển hóa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh béo phì, tăng triglycerit huyết, chứng tăng lipit huyết, giảm alphalipoprotein huyết, chứng tăng cholesterol huyết, rối loạn mỡ máu, hội chứng X, và bệnh đái tháo đường typ II.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn cấu trúc cơ. Ví dụ về rối loạn cấu trúc cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh về cơ Bethlem, bệnh lõi trung tâm, bệnh không cân đối loại sợi bẩm sinh, chứng loạn dưỡng

cơ (muscular dystrophy - MD) ngoại biên, MD Duchenne & Becker, MD Emery-Dreifuss, MD thể mặt-vai-cánh tay, bệnh lý cơ khiến cơ thể bị thủy tinh hóa, MD vùng gốc chi, bệnh kênh natri ở cơ, chứng loạn dưỡng sụn do loạn lực cơ, chứng loạn dưỡng do loạn lực cơ, bệnh cơ myotubular, bệnh cơ thể nemaline, MD mất hầu, và mất tự chủ tiểu tiện do stress.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn hoạt hóa tế bào thần kinh, ví dụ về rối loạn hoạt hóa tế bào thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ cứng teo cơ một bên, bệnh Charcot-Marie-Tooth, hội chứng Guillain-Barre, hội chứng Lambert-Eaton, bệnh đa xơ cứng, bệnh nhược cơ năng, thương tổn thần kinh, bệnh thần kinh ngoại biên, teo cơ cột sống, liệt thần kinh khuỷu muôn, và rối loạn thần kinh cơ do độc tố.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn nhược cơ. Ví dụ về rối loạn nhược cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở hội chứng mệt mỏi mạn tính, bệnh đái đường (típ I hoặc II), bệnh tích lũy glycogen, bệnh đau cơ, mất điều hòa Friedreich, khớp khiễng cách hồi, bệnh cơ do tích lũy lipit, MELAS, bệnh thiếu hụt enzyme lysosome al-iduronidazy, bệnh Pompe, và bệnh cơ do nhiễm độc giáp.

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến PPAR δ là rối loạn khối cơ. Ví dụ về rối loạn khối cơ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh suy mòn, thoái hoá sụn, tê liệt não, hội chứng khoang, bệnh cơ do ốm nghiêm trọng, viêm cơ thể vùi, teo cơ (khiếm dụng), thiếu cơ, bệnh cơ do steroid, và luput ban đỏ toàn thân.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh oxy hoá beta. Ví dụ về bệnh oxy hoá beta bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vận chuyển carnitin toàn thân, thiếu hụt carnitin palmitoyltransferaza (CPT) II, thiếu hụt axyl-CoA dehydrogenaza mạch rất dài (LCHAD hoặc VLCAD), thiếu hụt enzym ba chức năng, thiếu hụt axyl - CoA dehydrogenaza mạch trung bình (MCAD), thiếu hụt axyl- CoA dehydrogenaza mạch ngắn (SCAD), và rối loạn đáp ứng riboflavin của sự oxy hoá β (RR -MADD).

Theo một số phương án, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thuộc mạch. Ví dụ về bệnh thuộc mạch bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thiếu hụt mạch ngoại biên, bệnh thuộc mạch ngoại biên, khớp khiễng cách hồi, bệnh thuộc mạch ngoại biên (peripheral vascular disease - PVD), bệnh động mạch ngoại biên (peripheral artery

disease - PAD), bệnh tắc mạch ngoại biên (peripheral artery occlusive disease - PAOD), và bệnh động mạch tắc nghẽn ngoại biên.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh thuộc mạch mắt. Ví dụ bệnh thuộc mạch mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thoái hoá điểm vàng liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration - AMD), bệnh loạn dưỡng điểm vàng, bệnh võng mạc do tăng huyết áp, bệnh võng mạc do tiểu đường, bệnh võng mạc, thoái hoá điểm vàng, xuất huyết võng mạc, và bệnh tăng nhãn áp.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về cơ mắt. Ví dụ về bệnh cơ mắt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, mắt lác (mắt lác hội tụ/mắt đảo/mắt lác ngoài), liệt cơ ngoài mắt tiến triển, lác trong, lác phân kỳ, a rối loạn khúc xạ và điều tiết, chứng viễn thị, chứng cận thị, chứng loạn thị, tật chiết quang mắt không đều, chứng lão thị, rối loạn điều tiết, hoặc liệt cơ mắt trong.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh chuyển hóa. Ví dụ về rối loạn chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng tăng lipit huyết, rối loạn mỡ máu, tăng cholesterol huyết, tăng triglycerit huyết, Giảm cholesterol huyết HDL, tăng cholesterol huyết LDL và/hoặc Không cholesterol huyết HLD, tăng protein huyết VLDL, loạn lipoprotein huyết, giảm protein huyết apolipoprotein A-I, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh xơ cứng động mạch, bệnh hệ tim mạch, bệnh mạch não, bệnh tuần hoàn ngoại biên, hội chứng chuyển hóa, hội chứng X, bệnh béo phì, bệnh đái đường (týp I or II), chứng tăng glucoza huyết, kháng insulin, dung nạp glucoza suy giảm, chứng tăng tiết insulin, biến chứng tiểu đường, suy tim, chứng nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim, chứng tăng huyết áp, bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (non-alcoholic fatty liver disease - NAFLD), viêm gan nhiễm mỡ không do rượu (NASH), chứng huyết khối, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh hủy myelin, bệnh đa xơ cứng, bệnh loạn dưỡng chất trắng thượng thận, viêm da, bệnh vẩy nến, viêm nang lông, lão hoá da, bệnh lông tóc, viêm, bệnh khớp, bệnh hen, hội chứng ruột dễ bị kích thích, bệnh viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, và viêm tụy.

Theo các phương án khác nữa, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh ung thư. Ví dụ về bệnh ung thư bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư ruột kết, ruột già, da, vú, tuyến tiền liệt, buồng trứng, và/hoặc phổi.

Theo các phương án khác, bệnh liên quan đến PPAR δ là bệnh về thận. Ví dụ về bệnh thận bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm cầu thận, xơ cứng cầu thận, hội

chứng hư thận, xơ cứng cầu thận do tăng huyết áp, viêm thận cấp, đi tiểu ra máu tái phát, đi tiểu ra máu dai dẳng, viêm thận mạn tính, viêm thận tiến triển nhanh, thương tổn thận cấp tính (còn được biết đến như là suy thận cấp tính), suy thận mạn tính, bệnh thận do tiểu đường, hội chứng Bartter. PCT/US2014/033088, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, chứng tỏ hoạt tính dược lý và hoạt tính chung của PPAR δ thúc đẩy sự tái tạo cơ ở mô hình chuột nhất thương tổn cấp tính bởi nhiệt. Do đó, việc sử dụng PPAR δ làm đích trị liệu để tăng cường hiệu quả tái tạo của cơ vân cũng được đề xuất.

Dược phẩm và sử dụng chúng

Lượng chính xác hợp chất được dùng để thu được “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” đối với đối tượng sẽ phụ thuộc vào phương thức dùng thuốc, loại, và mức độ nghiêm trọng của bệnh, và các đặc tính của đối tượng, như sức khỏe nói chung, tuổi, giới tính, thể trọng, và sự kháng thuốc. Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực sẽ có thể xác định các liều lượng thích hợp tùy thuộc vào các yếu tố này và các yếu tố khác. Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu” có nghĩa là lượng khi được dùng cho đối tượng sẽ tạo ra kết quả có lợi hoặc mong muốn, bao gồm kết quả lâm sàng, *ví dụ như*, ức chế, kìm hãm hoặc làm giảm các triệu chứng của tình trạng bệnh cần điều trị ở đối tượng so với mẫu đối chứng. Ví dụ, lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu có thể từ, *ví dụ như*, 0,1 mg đến khoảng 50 g mỗi ngày.

Thuật ngữ “dùng”, “việc dùng”, “sự dùng”, và các thuật ngữ tương tự, được sử dụng trong bản mô tả này, dùng để chỉ các phương pháp mà có thể được sử dụng để cho phép phân phối chế phẩm đến vị trí tác dụng sinh học mong muốn. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tiêm trong khớp (trong các khớp xương), trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khối u, trong da, trong màng bụng, dưới da, qua đường miệng, khu trú, nội tủy mạc, qua đường xông hít, qua chân bì, qua trực tràng, và các đường dùng tương tự. Việc dùng qua đường miệng và trong tĩnh mạch thường được sử dụng, chẳng hạn, khi tình trạng bệnh cần điều trị là thương tổn thận cấp tính. Các kỹ thuật dùng thuốc mà có thể được sử dụng với các tác nhân và các phương pháp nêu trong bản mô tả được tìm thấy trong tài liệu *ví dụ như*, Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, current ed.; Pergamon; và Remington's, *Pharmaceutical Sciences* (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa.

Các dược phẩm được bọc lộ bao gồm muối của hợp chất A và/hoặc hợp chất B, và điển hình là ít nhất một chất khác, như tá dược, có tác dụng trị liệu đã biết ngoài các chất theo sáng chế, và tổ hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế được bào chế để tương thích với đường dùng dự định của nó. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế theo các thủ tục thường lệ như dược phẩm được làm thích nghi để dùng trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, qua đường miệng, trong mũi, hoặc dùng khu trú cho người.

Việc sử dụng các chất trị liệu bằng chế phẩm dùng trong tĩnh mạch là đã biết rõ trong công nghiệp dược phẩm. Chế phẩm dùng trong tĩnh mạch bao gồm dược chất được hòa tan trong dung môi hoặc dung dịch dược dụng, như nước vô trùng, dung dịch nước muối thông thường, Ringer lactat, hoặc các dung dịch muối khác như dung dịch Ringer.

Ví dụ, chế phẩm phải thúc đẩy độ ổn định chung của các thành phần hoạt tính, đồng thời, việc bào chế chế phẩm phải có hiệu quả về mặt giá thành. Tất cả các yếu tố này về cơ bản quyết định sự thành công và sự hữu ích nói chung của chế phẩm dùng trong tĩnh mạch.

Chế phẩm dùng qua đường miệng thường được bào chế ở dạng chế phẩm nén, chẳng hạn, ở dạng viên nén hoặc viên tròn. Viên nén có thể chứa, chẳng hạn, khoảng 5–10% thành phần hoạt tính (*ví dụ như*, muối của hợp chất A hoặc B); khoảng 80% chất làm đầy, chất gây rã, chất làm trơn, chất gây trượt, và chất kết dính; và 10% hợp chất để đảm bảo viên nén dễ phân rã, tách rời và hòa tan trong dạ dày hoặc ruột. Viên tròn có thể được bao bằng đường, lớp bao nguy trang, hoặc sếp để che giấu mùi vị.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Sàng lọc hoạt tính PPARδ

Nuôi cấy tế bào và chuyển nhiễm: Tế bào CV-1 được sinh trưởng trên DMEM+10% FCS đã được giải hấp trên than củi. Các tế bào được cấy vào đĩa 384 lỗ một ngày trước khi chuyển nhiễm để tạo ra mức nhập dòng 50-80% vào lúc chuyển nhiễm. Tổng số 0,8 g ADN chứa 0,64 microgam pCMX-PPARDelta LBD, 0,1 microgam pCMX.beta.Gal, 0,08 microgam chất thông báo pGLMH2004 và 0,02

microgam vector trống pCMX được chuyển nhiễm vào mỗi lỗ bằng cách sử dụng chất phản ứng chuyển nhiễm FuGene theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Roche). Tế bào được để để biểu hiện protein trong 48 h, sau đó bổ sung hợp chất.

Plasmid: PPAR δ người được sử dụng để khuếch đại PPAR δ LBD nhờ PCR. Miền gắn kết phối tử ADN bổ trợ đã được khuếch đại (LBD) của isoform PPAR δ (PPAR δ axit amin 128 đến đầu tận cùng C) được dung hợp với miền gắn kết ADN (DBD) của yếu tố phiên mã GAL4 ở nấm men bằng cách tạo dòng phụ các mảnh trong khung vào vector pCMX GAL (Sadowski và cộng sự (1992), Gene 118, 137) tạo ra plasmid pCMX-PPAR δ LBD. Các thể dung hợp tiếp theo được xác nhận bằng cách giải trình tự. Gen thông báo pCMXMH2004 luciferaza chứa nhiều bản sao yếu tố đáp ứng GAL4 ADN dưới trình tự điều khiển tối thiểu của sinh vật có nhân điển hình (Hollenberg and Evans, 1988). pCMX β Gal được tạo ra.

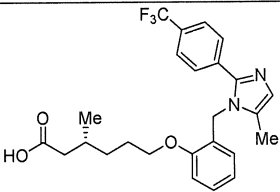
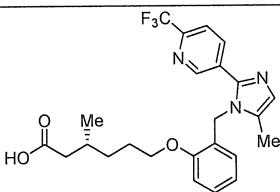
Hợp chất: Tất cả các hợp chất được hòa tan trong DMSO và được pha loãng theo tỷ lệ 1:1000 khi bổ sung vào tế bào. Các hợp chất được thử nghiệm bốn lần ở nồng độ nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 μ M. Tế bào được xử lý bằng hợp chất trong 24 h được theo sau bởi thử nghiệm luciferaza. Mỗi hợp chất được thử nghiệm trong ít nhất hai thử nghiệm riêng rẽ.

Thử nghiệm Luciferaza: Môi trường bao gồm hợp chất thử nghiệm được hút và rửa bằng PBS. Tiếp theo, 50 μ l PBS bao gồm 1 mM Mg $^{++}$ và Ca $^{++}$ được bổ sung vào mỗi lỗ. Thử nghiệm luciferaza được thực hiện bằng cách sử dụng kit LucLite theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Packard Instruments). Mức phát sáng được định lượng bằng cách đếm trên thiết bị đọc Perkin Elmer Envision. Để xác định hoạt tính 3-galactosidaza, 25 μ l phân dịch nổi từ mỗi dịch phân giải sau gây nhiễm được chuyển đến vi đĩa 384 lỗ mới. Thử nghiệm beta-galactosidaza được thực hiện trên đĩa vi lỗ bằng cách sử dụng kit từ Promega và được đọc kết quả trên thiết bị đọc Perkin Elmer Envision. Dữ liệu beta-galactosidaza được sử dụng để chuẩn hóa (hiệu quả gây nhiễm, sự sinh trưởng tế bào v.v..) dữ liệu luciferaza.

Phương pháp thống kê: Hoạt tính của hợp chất được tính là số lần cảm ứng so với mẫu chưa xử lý. Đối với mỗi hợp chất, hiệu quả (hoạt tính tối đa) được chỉ ra là hoạt tính tương đối so với GW501516, chất chủ vận PPAR δ . EC $_{50}$ là nồng độ tạo ra 50% hoạt tính tối đa quan sát được. Giá trị EC $_{50}$ được tính thông qua phương trình hồi

quy không tuyến tính sử dụng phần mềm GraphPad PRISM (GraphPad Software, San Diego, Calif.).

Bảng 1. Sàng lọc hoạt tính PPARdelta

Hợp chất	Cấu trúc	Phân tử lượng	Sự chuyển hoạt PPAR delta EC50 (nM)
Hợp chất A		460,41	0,10
Hợp chất B		461,49	4,40

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chủ vận PPAR δ tốt, tính chọn lọc PPAR δ tốt, tác dụng dược lý tốt, profin dược động học (PK) tốt và/hoặc tính độc thấp bao gồm sự ức chế CYP và sự ức chế hERG.

Ví dụ 2

Chế phẩm tổng hợp chứa hợp chất A và B

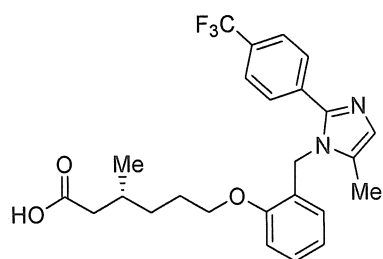
Các chữ viết tắt

Me	metyl
Et	etyl
nPr	<i>n</i> -propyl
iPr	isopropyl
cPr	xyclopropyl
nBu	<i>n</i> -butyl
iBu	isobutyl
tBu	<i>tert</i> -butyl
Boc	<i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Ac	axetyl

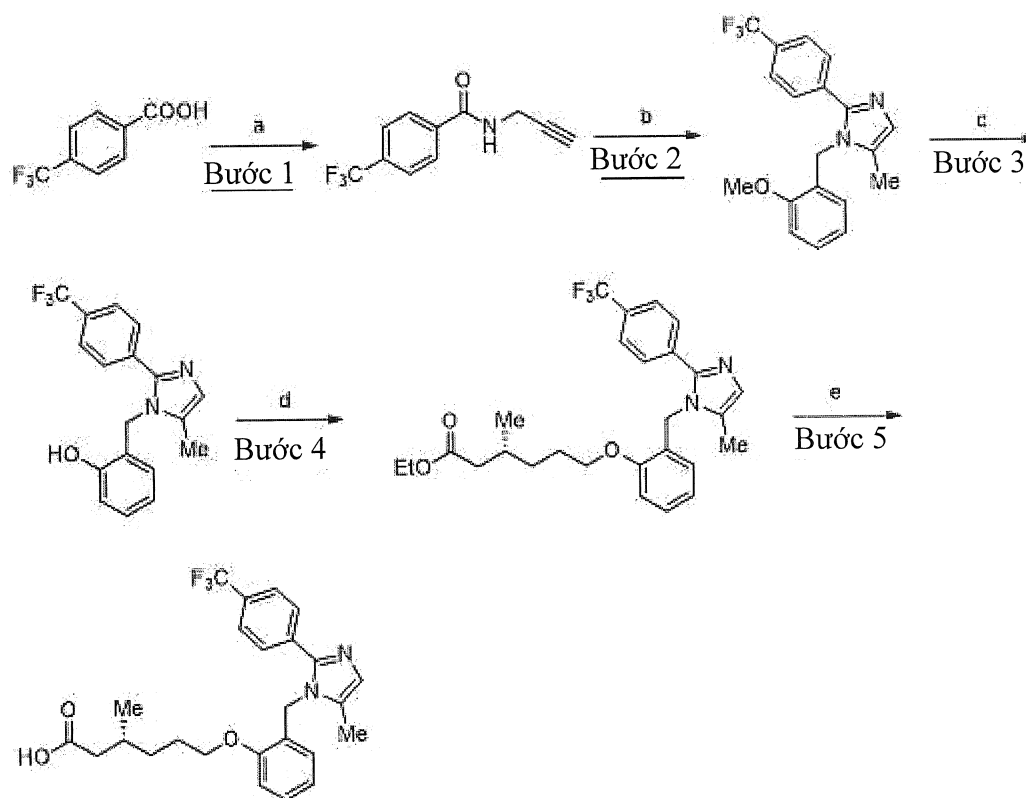
Ph	phenyl
Tf	triflometansulfonyl
Ts	4-metylphenylsulfonyl
DIAD	điisopropyl azodicarboxylat
EDCI	3-(3-dimetylaminopropyl)-1-ethylcarbodiimit
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridinium
	3-oxit hexaflophosphat
HBTU	<i>N,N,N,N',N'</i> -Tetrametyl-O-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-yl)uroni
	hexaflophosphat
NBS	N-bromosucxinimit
DIPEA	điisopropyletylamin
mCPBA	m-cloperoxyaxit benzoic
Togni's reagent	3,3-dimetyl-1-(triflometyl)-1,2-benziodoxol
DCM	diclometan
DME	dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMF.DMA	<i>N,N</i> -dimetylformamit dimetyl axetal
DMSO	đimetylsulfoxit
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
MW	chiếu xạ vi sóng
aq	chứa nước
M	nồng độ được biểu thị bằng mol/L
RT	nhiệt độ trong phòng
TLC	sắc ký lớp mỏng
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
MPLC	sắc ký lỏng áp suất trung bình
LCMS	sắc ký lỏng-phổ khối
ESI+	Ion hóa phun điện chế độ ion dương
ESI-	Ion hóa phun điện chế độ ion âm
¹ H NMR (DMSO- <i>d</i> ₆)	δ (ppm) của đỉnh trong ¹ H NMR trong DMSO- <i>d</i> ₆

s	vạch đơn (phổ)
d	vạch đôi (phổ)
t	vạch ba (phổ)
q	vạch bốn (phổ)
dd	vạch đôi của vạch đôi (phổ)
br	dải rộng (phổ)
m	đa vạch (phổ)

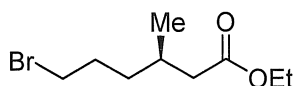
Ví dụ 2a: Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflormetyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (*Hợp chất A*)



Sơ đồ:

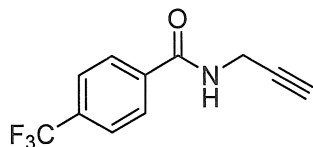


Tổng hợp etyl (R)-6-bromo-3-methylhexanoat:



Xử lý dung dịch chứa etyl (R)-6-hydroxy-3-methylhexanoate (65,0 g, 373,56 mmol) trong DCM (650 mL) bằng PBr_3 (101,0 g, 373,56 mmol) trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 1L ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Ngay khi kết thúc phản ứng (được theo dõi bởi TLC), pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (500 mL) và chiết bằng diethyl ete (3 x 500 mL). Tách riêng chất chiết hữu cơ và làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (57,12 g).

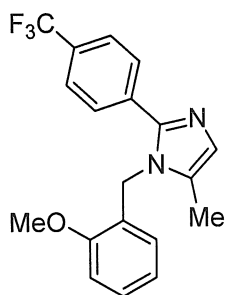
Bước 1: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid:



Trong bình thót cổ đáy tròn có dung tích 500 mL, xử lý dung dịch được khuấy chứa axit 4-(triflometyl)benzoic (10 g, 52,63 mmol) và prop-2-yn-1-amin (3,47 g, 63,15 mmol) trong DMF (200 mL) lần lượt bằng $\text{EDCI} \cdot \text{HCl}$ (20,09 g, 105,2 mmol), HOBT (14,2 g, 105,2 mmol) và Et_3N (14,6 mL, 105,2 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước đá lạnh và chất rắn được kết tủa từ dung dịch. Chất rắn này được lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8,42 g, 70,5%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7,90 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,71 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,47 (brs, 1H), 4,28-4,62 (m, 2H), 3,12 (t, $J = 2,4$ Hz, 1H). LCMS (ESI+, m/z): 228,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

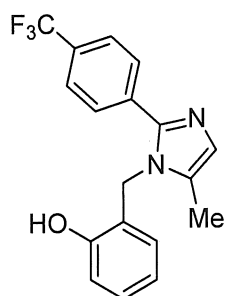
Bước 2: Tổng hợp 1-(2-metoxybenzyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol:



Trong ống phản ứng có thể đầy nắp được có dung tích 500 mL, dung dịch chứa N-(prop-2-yn-1-yl)-4-(triflometyl)benzamid (13,3 g, 58,59 mmol) và 2-metoxymethyl amin (12,0 g, 87,84 mmol) trong toluen (150 mL) được xử lý bằng $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (6,67 g, 17,5 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 12 h. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Chất chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO_3 bão hòa, nước muối và được làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần cặn lắng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải, 25% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (17,3 g, 85,3%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,59-7,54 (m, 4H), 7,30-7,23 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,91-6,86 (m, 2H), 6,57 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 2,11 (s, 3H). LCMS (ESI+, m/z): 347,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol:

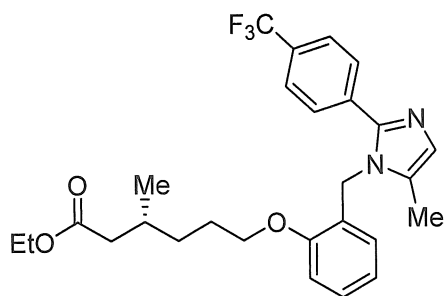


Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 500 mL, dung dịch chứa 1-(2-metoxymethyl)-5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol (17,3 g, 49,94 mmol) trong DCM (150 mL) được xử lý bằng cách nhỏ giọt BBr_3 (1,0 M, 90,0 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được kiềm hóa (pH ~ 9) bằng

dung dịch nước NaHCO_3 và được chiết bằng EtOAc (3 x 500 mL). Chất chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (19,2 g, chất thô).

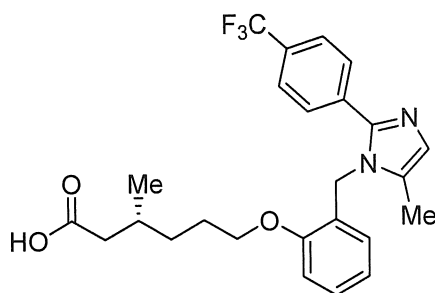
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,99 (s, 1H), 7,88 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,77 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,83 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,74-6,70 (m, 1H), 6,55 (d, $J = 6,8$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 2,16 (s, 3H). LCMS (ESI+, m/z): 333,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:



Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 mL, dung dịch được khuấy chứa 2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl) phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (4,0 g, 12,0 mmol) trong DMF (100 mL) được xử lý bằng KO^tBu (4,03 g, 36,1 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (8,52 g, 36,10 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Ngay khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn lắng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải bằng gradien 15-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (3,31 g, 56,3%). LCMS (ESI+, m/z): 489,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

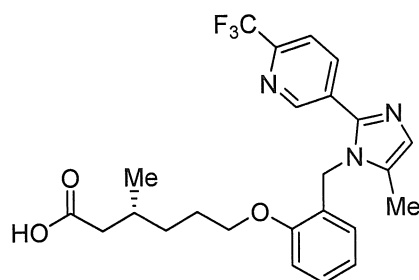
Bước 5: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (Hợp chất A):



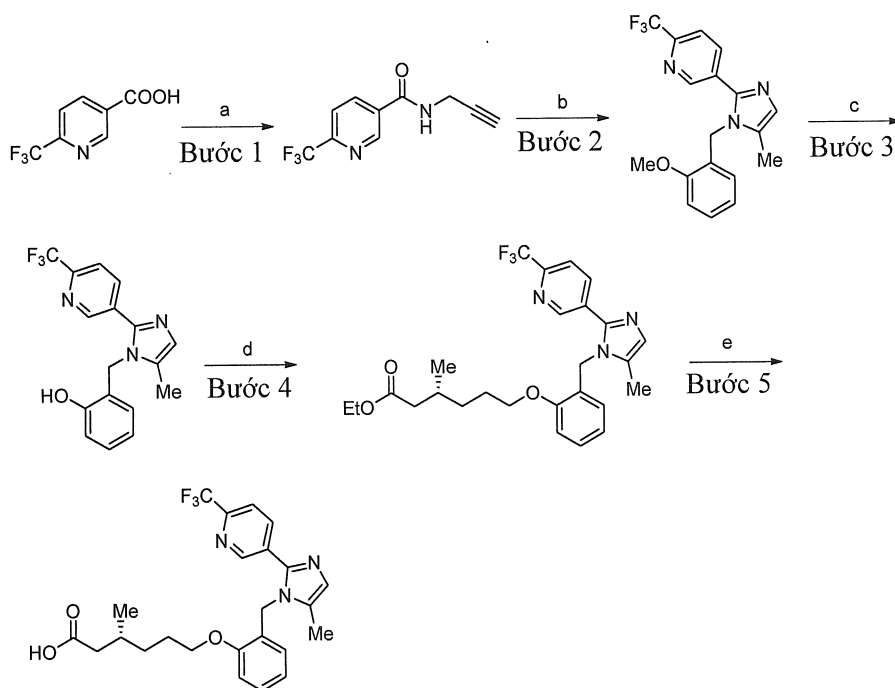
Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 mL, dung dịch được khuấy chứa etyl (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(4-(triflometyl)phenyl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (3,3 g, 6,75 mmol) trong THF (30 mL), etanol (10 mL) và nước (10 mL) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (1,42 g, 33,8 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn lắng thu được được rửa bằng EtOAc, pha loãng bằng nước lạnh và được axit hóa (pH ~5) bằng dung dịch HCl 1N. Chất rắn thu được được lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,12 g, 36,0 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12,00 (brs, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,62 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,26-7,21 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 6,38 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,98 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,99-1,93 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,67-1,65 (m, 2H), 1,45-1,42 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,83 (d, J = 6,4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -56,4. LCMS (ESI+, m/z): 460,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$. HPLC: 98,89 % (210 nm).

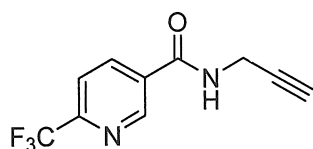
Ví dụ 2b: Tổng hợp axit (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (*Hợp chất B*).



Sơ đồ:



Bước 1: Tổng hợp N-(prop-2-yn-1-yl)-6-(trifluoromethyl)nicotinamid:

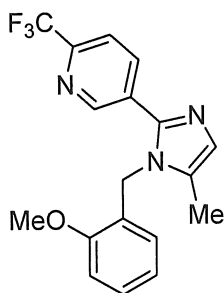


Trong bình thốt cổ đáy tròn dung tích 100 mL, dung dịch được khuấy chứa axit 6-(trifluoromethyl)nicotinic (3 g, 15,70 mmol) và prop-2-yn-1-amin (1,05 g, 18,84 mmol) trong DMF (50 mL) được xử lý bằng HATU (7,2 g, 18,84 mmol) và Et₃N (3,1 mL, 23,55 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước lạnh và chất rắn đã được kết tủa được lọc, rửa bằng nước và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (2,6 g, 72,6 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 7,78 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,62 (brs, 1H), 4,30-4,28 (m, 2H), 2,33 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H).

LCMS (ESI+, *m/z*): 229,2 (M+H)⁺.

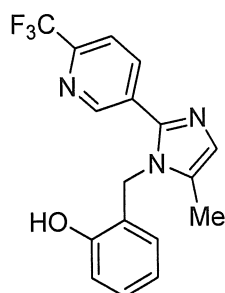
Bước-2: Tổng hợp 5-(1-(2-methoxybenzyl)-5-metyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(trifluorometyl)pyridin:



Trong ống có khả năng vận chuyển có dung tích 50 mL, dung dịch chứa N-(prop-2-yn-1-yl)-6-(trifluoromethyl) nicotinamid (1,0 g, 4,38 mmol) và 2-metoxyphebenzyl amin (1,2 g, 8,77 mmol) trong toluen (10 mL) được xử lý bằng $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (0,16 g, 0,43 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 12 h. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và được chiết bằng EtOAc (3 x 20 mL). Dịch chiết hữu cơ được rửa bằng bão hòa NaHCO_3 , nước muối và được làm khô bằng Na_2SO_4 khan. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (rửa giải, 25% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,8 g, 52,6%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8,79 (s, 1H), 8,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,68 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,31 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,94-6,87 (m, 2H), 6,56 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 3,87 (s, 3H). LCMS (ESI+, m/z): 348,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 3: Tổng hợp 2-((5-methyl-2-((6-(trifluoromethyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)methyl)phenyl)phenol:

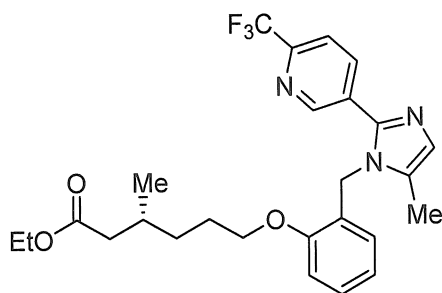


Trong bình thốt cổ đáy tròn dung tích 100 mL, dung dịch chứa 5-(1-(2-metoxyphebenzyl)-5-methyl-1H-imidazol-2-yl)-2-(trifluoromethyl)pyridin (0,8 g, 2,31 mmol) trong diclometan (300 mL) được xử lý bằng cách nhỏ giọt BBR_3 (0,8 mL, 2,31 mmol) ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa (pH ~ 9) bằng

dung dịch nước NaHCO_3 và được chiết bằng EtOAc. Dịch chiết hữu cơ được làm khô trên Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,5 g, 65,1%)

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9,92 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,12 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,12 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,87 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H), 6,73 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,37 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,20 (s, 2H), 2,15 (s, 3H). LCMS (ESI+, m/z): 334,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

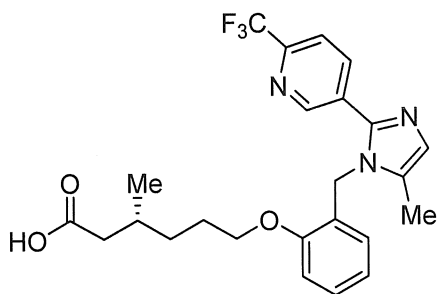
Bước 4: Tổng hợp etyl (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat:



Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 50 mL, dung dịch được khuấy chứa 2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenol (0,5 g, 1,50 mmol) (quy trình điều chế được bộc lộ trong Đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 62/061,483, được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn) trong DMF (10 mL) được xử lý bằng K_2CO_3 (0,41 g, 3,00 mmol) và etyl (R)-6-bromo-3-metylhexanoat (0,710 g, 3,00 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí quyển chứa nitơ. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt 60°C trong 12 h. Ngay khi phản ứng xảy ra hoàn toàn (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được dừng phản ứng bằng nước đá lạnh và được chiết bằng etyl axetat (75 mL X 3). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 khan và được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn lắng thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (gradient rửa giải, 15-30% EtOAc trong hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,45 g, 61,3%).

LCMS (ESI+, m/z): 491,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Bước 5: Tổng hợp axit (R)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1H-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoic (Hợp chất B):



Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 250 mL, dung dịch được khuấy chứa ethyl (*R*)-3-metyl-6-(2-((5-metyl-2-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)-1*H*-imidazol-1-yl)metyl)phenoxy)hexanoat (0,45 g, 0,92 mmol) trong THF (5 mL), etanol (2,5 mL) và nước (2,5 mL) được xử lý bằng lithi hydroxit monohydrat (16,0 g, 74,33 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Ngay khi phản ứng kết thúc (được theo dõi bởi TLC), hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn lắng thu được được rửa bằng EtOAc, pha loãng bằng nước lạnh và được axit hóa (pH ~5) bằng dung dịch HCl 1N. Chất rắn được lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,166 g, 39,2 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11,96 (brs, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,05 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,90 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,84 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,43 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,98 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,19-2,14 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 2,03-1,94 (m, 1H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ -66,46. LCMS (ESI+, m/z): 462,3 ($M+H$) $^+$. HPLC: 95,11 % (210 nm).

Ví dụ 3

Sàng lọc muối của hợp chất A

Dung dịch gốc chứa hợp chất A ở nồng độ 25 mg/mL được điều chế trong metanol. Tiếp theo, 2 mL dung dịch gốc của hợp chất A được phân phối vào ống thủy tinh màu hổ phách có dung tích 4 mL. Sau đó, các chất tạo muối (1 eq) được bổ sung vào ống như được liệt kê trong Bảng 1 và dung môi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong dòng nitơ. Khi quá trình bay hơi kết thúc, dung môi sàng lọc được liệt kê trong bảng 1 được hút vào, ống được đập nút, và các mẫu được đặt vào đĩa khuấy 50°C để

khuấy trong thời gian lên tới một giờ. Tiếp theo, ngắt nhiệt và các mẫu được để nguội đến 25°C đồng thời khuấy. Các thí nghiệm tạo ra huyền phù đặc được khuấy. Các thí nghiệm tạo ra dung dịch được chuyển hóa thành kết tinh nhờ bay hơi.

Chất rắn phân lập từ các thí nghiệm được đặc trưng bởi XRPD nhằm xác định xem liệu chúng có ở dạng tinh thể hay không cũng như các dạng trạng thái rắn duy nhất có cho thấy sự tạo muối xảy ra hay không.

Một thí nghiệm khác được thực hiện với muối natri nghi ngờ để cố gắng tạo ra muối natri của hợp chất A. Muối natri nghi ngờ được phân lập từ axetonitril được tạo huyền phù đặc trong etyl axetat trong sáu ngày ở 25°C. Chất rắn được phân tích bằng XRPD, cho thấy hỗn hợp vật lý gồm dạng tự do của hợp chất A và muối natri nghi ngờ ban đầu được phân lập từ axetonitril. Không có dạng muối mới được tạo ra.

Bảng 1. Thí nghiệm sàng lọc muối đối với hợp chất A

Mẫu	Dạng muối	Dung môi	Nhiệt độ	Kết quả
1	HCl	2-Propanol	25 °C	Gel
2	H ₂ SO ₄	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng A (Hemisulfat dạng 1)
3	H ₃ PO ₄	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng B
4	Axit p-Toluensulfonic	2-Propanol	25 °C	Gel
5	Axit Metansulfonic	2-Propanol	25 °C	Gel
6	NaOH	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng C
7	KOH	2-Propanol	25 °C	Gel
8	Cholin Hydroxit	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng D
9	L-Arginin	2-Propanol	25 °C	Vô định hình
10	L-Lysin	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng E
11	N-Metyl-D-Glucamin	2-Propanol	25 °C	Gel
12	TRIS	2-Propanol	25 °C	Muối mới dạng F

13	HCl	Axetonitril	25 °C	Gel
14	H ₂ SO ₄	Axetonitril	4 °C	Muối mới dạng A (Hemisulfat dạng 1)
15	H ₃ PO ₄	Axetonitril	25 °C	Muối mới dạng B
16	Axit p-Toluensulfonic	Axetonitril	25 °C	Gel
17	Axit Metansulfonic	Axetonitril	25 °C	Gel
18	NaOH	Axetonitril	25 °C	Muối mới dạng C
19	KOH	Axetonitril	25 °C	Semi-crystalline
20	Cholin Hydroxit	Axetonitril	25 °C	Muối mới dạng D
21	L-Arginin	Axetonitril	25 °C	Vô định hình
22	L-Lysin	Axetonitril	25 °C	Muối mới dạng E
23	N-Metyl-D-Glucamin	Axetonitril	25 °C	Hỗn hợp gồm nguyên liệu ban đầu Material
24	TRIS	Axetonitril	4 °C	Nguyên liệu ban đầu

Ví dụ 4

Độ ổn định của muối của hợp chất A

Độ ổn định của các muối sulfat, phosphat, L-lysin, và TRIS được điều chế trong Ví dụ 3 được thử nghiệm. Khoảng 20 mg mỗi mẫu được kết hợp với 1 mL nước trong ống vi ly tâm. Các mẫu được để trộn qua đêm trên thiết bị lắc có điều chỉnh nhiệt độ ở 20°C, tốc độ 850 vòng/phút. Chất rắn được được mô tả đặc trưng bởi XPRD nhằm xác định xem liệu có xảy ra sự thay đổi dạng chất rắn này không. Không có sự thay đổi về các chất rắn đối với muối sulfat dự tính cũng như nguyên liệu ban đầu. Tuy nhiên, các muối phosphat, L-lysin, và TRIS dự tính dường như không tỷ lệ với nguyên liệu ban đầu trong môi trường nước.

Ví dụ 5

Điều chế hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1

Hòa tan 883,2 mg hợp chất A trong 35 mL metanol trong lọ có dung tích 50 mL. Tiếp theo, H_2SO_4 (1920 μL , 1M in H_2O , 1 đương lượng) được bổ sung vào bằng pipet. Dung môi được để bay hơi trong điều kiện N_2 . Khi làm bay hơi xong, 2-propanol (18 mL) được bổ sung vào bằng pipet, sau đó bổ sung thanh khuấy. Lọ được đậy nắp và đặt trên đĩa khuấy 50°C trong 1 giờ, tiếp theo nhiệt độ được giảm xuống đến 25°C , được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 ngày. Sau 1 ngày, chất rắn được lọc trong điều kiện chân không và được để khô bằng không khí.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7,85 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,74 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 5,26 (s, 2H), 3,96 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,21-2,16 (m, 4H), 1,96 (dd, $J = 8,0, 15,2$ Hz, 1H), 1,83-1,80 (m, 1H), 1,67-1,59 (m, 2H), 1,35-1,31 (m, 1H), 1,28-1,18 (m, 1H), 0,85 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H).

Phổ khối (ESI) m/e 461,2.

Phân tích nguyên tố: Theo tính toán: C 58,93%; H 5,54%; N 5,50%; S 3,15. Quan sát thấy: C 58,30%; H 5,36%; N 5,42%; S 3,47.

Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 cũng thu được theo cách tương tự như cách nêu trên bằng cách sử dụng axetonitril (18 mL) làm dung môi thay cho 2-propanol (18 mL).

Phân tích nguyên tố đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 chỉ ra rằng hợp chất này chứa tỷ lệ giữa cation hợp chất A với anion sulfat là 2:1.

Sự có mặt của anion sulfat cũng như hóa học lượng pháp sulfat được xác nhận thông qua việc phân tích nguyên tố, mà nó bộc lộ hai phân tử của hợp chất A tương ứng với một phân tử của anion sulfat.

Muối sulfat có tên gọi hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1. Dạng này được đưa đi sàng lọc dạng ổn định nhiệt động học để xem liệu một dạng ổn định hơn có thể được nhận biết cũng như sàng lọc dựa trên các solvat, các hydrat, và đánh giá nguy cơ tạo ra nhiều chất khác nhau (Ví dụ 7). Dữ liệu về độ ổn định hóa học và lý học cũng như dữ

liệu về tính hút ẩm cũng được tạo ra đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 (Ví dụ 11).

Ví dụ 6

Mô tả đặc trưng Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1

Mô tả đặc trưng vật lý bao gồm XRPD (FIG. 1), TGA, và DSC được thực hiện đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1. Tóm tắt dữ liệu XRPD từ FIG. 1 đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 được đề xuất trong Bảng 3.

Bảng 3.

Số	Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách d [Å]	Chiều cao [cts]
1	7,2723	12,15596	203,49
2	8,3321	10,61206	87,18
3	12,9823	6,81943	34,79
4	14,682	6,03356	187,57
5	15,7717	5,61908	68,85
6	16,5492	5,35679	72,4
7	17,3066	5,12403	36,33
8	19,1525	4,63415	149,22
9	19,6624	4,51512	80,9
10	20,7187	4,28724	15,2
11	22,268	3,99234	224,73
12	23,8209	3,73547	49,9
13	24,5362	3,62817	37,27
14	24,9107	3,57448	34,45
15	25,7712	3,45704	95,31

Số	Vị trí [2θ]	Khoảng cách d [Å]	Chiều cao [cts]
16	26,2777	3,39155	39,15
17	27,8254	3,20632	40,71
18	28,5033	3,13158	16
19	29,5617	3,02183	16,5
20	33,7206	2,65804	3,18

Dữ liệu phổ nhiễu xạ bột tia X được thu nhận trong các điều kiện môi trường trên nhiễu xạ kế Rigaku Miniflex 600 sử dụng bức xạ Cu K alpha (1,5406 Angstrom). Mẫu bột được thu nhận trên giá mẫu nền zero với vết lõm 0,1 mm ở tốc độ quét góc 2 theta từ 2 đến 40° ở 2°/phút ở 40 kV và 15 mA. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng High Score Plus version 4.1.

Ví dụ 7

Sàng lọc hemisulfat của hợp chất A

Sàng lọc dạng ổn định nhiệt động học được khởi đầu với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 để sàng lọc các dạng đa hình, solvat, và các hydrat ổn định hơn về mặt nhiệt động học cũng như để thăm dò xu hướng không tỷ lệ với hợp chất A. Khoảng 90 đến 110 mg hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 được cân và chuyển vào ống thủy tinh màu hổ phách có dung tích 4 mL, sau đó bổ sung 0,8 đến 1 mL dung môi và thanh khuấy từ. Ống này được đậy nút, sau đó để trên đĩa khuấy có điều chỉnh nhiệt độ và được khuấy trong mười lăm ngày ở 500 vòng/phút. Dung môi và nhiệt độ được liệt kê trong bảng 4. Phân tích XRPD của các chất rắn cho thấy không có sự thay đổi dạng trạng thái rắn xảy ra ngoại trừ các chất rắn phân lập từ các thử nghiệm trong metanol ở 25°C và nước/metanol ở 25°C. Dạng mới này là khác với dạng hợp chất A ban đầu ở dạng tự do và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1.

Bảng 4. Sàng lọc hemisulfat của Hợp chất A ở dạng huyền phù đặc

Thí nghiệm	Dung môi	Nhiệt độ	Kết quả
1	Etyl Axetat	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
2	2-Propanol	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
3	Axeton	25°C	Không có sự thay đổi về dạng
4	Diclometan	4°C	Không có sự thay đổi về dạng
5	Axetonitril	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
6	Tetrahydrofuran	25°C	Không có sự thay đổi về dạng
7	Nước	25°C	Không có sự thay đổi về dạng
8	Nước/Metanol (1/3, thể tích/thể tích)	25°C	Hợp chất A Hemisulfat dạng 2
9	Nước/Axetonitril (1/3, thể tích/thể tích)	4°C	Không có sự thay đổi về dạng
10	Etanol	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
11	2-Metyl-THF	25°C	Không có sự thay đổi về dạng
12	CPME	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
13	Toluen	50°C	Không có sự thay đổi về dạng
14	Metanol	25°C	Hemisulfat của Hợp chất A ở dạng 2

Ví dụ 8

Mô tả đặc trưng hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2

Dạng trạng thái rắn mới được phân lập từ huyền phù đặc chứa metanol và huyền phù đặc chứa nước/metanol trong Ví dụ 7 được đưa đi xác định đặc trưng và nhận thấy là dạng đa hình mới của muối hemisulfat của hợp chất A. Dạng mới này có tên gọi hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2. Việc mô tả đặc trưng vật lý bao gồm XRPD (FIG.

2), TGA và DSC được thực hiện đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 sau khi làm khô trong môi trường nitơ. Tóm tắt dữ liệu XRPD từ FIG. 2 đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được đưa ra trong bảng 5.

Bảng 5.

Số	Vị trí [2θ]	Khoảng cách d [Å]	Chiều cao [cts]
1	6,6699	13,25246	565,65
2	10,0501	8,80157	17,65
3	11,077	7,98776	17,71
4	13,5016	6,55831	54,27
5	14,2386	6,22046	23,63
6	14,5068	6,10605	44,53
7	14,8445	5,96788	22,89
8	16,0872	5,50958	33,53
9	16,9192	5,24047	17,12
10	17,4339	5,08691	84,25
11	18,0914	4,90349	288,69
12	18,975	4,67709	26,04
13	19,899	4,46195	12,96
14	22,3828	3,97212	48,96
15	23,2046	3,83327	41,82
16	23,4233	3,79797	44,01
17	25,0416	3,55607	29,72
18	26,7503	3,33269	20,02
19	27,3864	3,2567	20,05

Số	Vị trí [$^{\circ}2\theta$]	Khoảng cách d [Å]	Chiều cao [cts]
20	29,3568	3,04246	9,17

Dữ liệu phổ nhiễu xạ bột tia X được thu nhận trong các điều kiện môi trường trên nhiễu xạ kế Rigaku Miniflex 600 sử dụng bức xạ Cu K alpha (1,5406 Angstrom). Mẫu bột được thu nhận trên giá mẫu nền zero với vết lõm 0,1 mm ở tốc độ quét góc 2 theta từ 2 đến 40° ở 2°/phút ở 40 kV và 15 mA. Dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng High Score Plus version 4.1.

^1H NMR đối với dung dịch và phân tích dữ liệu nguyên tố cũng được thực hiện để kiểm tra xem liệu có sự thay đổi nào về mặt hóa học so với bazơ tự do và hemisulfat dạng 1 ban đầu hay không. Dữ liệu cho thấy không xảy ra sự biến đổi trong phân tử và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 không phải là dung môi. Ngoài ra, ^1H NMR đối với dung dịch và phân tích dữ liệu nguyên tố là phù hợp với nguyên liệu là muối hemisulfat có tỷ lệ giữa cation hợp chất A và anion sulfat là 2:1.

Ví dụ 9

Độ ổn định nhiệt động tương đối của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và dạng 2

Độ ổn định nhiệt động tương đối của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được xác định nhờ việc so sánh phân tích dữ liệu nhiệt đối với mỗi dạng cũng như các thử nghiệm huyền phù đặc cạnh tranh. Dữ liệu DSC đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 cho thấy dạng này có điểm nóng chảy ban đầu là 185,7°C và an entalpy nóng chảy là 106,9 J/g. Dữ liệu DSC đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 cho thấy dạng này có điểm nóng chảy ban đầu là 177,4 °C và entalpy nóng chảy là 98,9 J/g. Theo quy tắc nhiệt nóng chảy, hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat ở dạng 2 là có liên quan về mặt đơn biến dựa vào hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 có điểm nóng chảy cao hơn và entalpy nóng chảy cao hơn trong số hai dạng đa hình này. Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 là dạng ổn định hơn về mặt nhiệt động học.

Các thử nghiệm huyền phù đặc cạnh tranh được thực hiện để xác nhận tính ổn định nhiệt động học tương đối của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2. Hỗn hợp gồm cả hai dạng được tạo huyền phù đặc cùng nhau trong 0,5 mL axeton ở 25°C trong một tuần. Cả hai dạng này vẫn có mặt trong huyền phù đặc, vì vậy thí nghiệm được chuyển đến 4°C. Sau mười ngày ở 4°C, phân tích XRPD chỉ ra rằng hỗn hợp này được chuyển hóa thành hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1, cho thấy hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 ổn định hơn hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 ở 4 °C.

Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được tạo huyền phù đặc cùng nhau trong 0,5 mL axetonitril ở 50°C. Sau ba ngày ở 50°C, phân tích XRPD cho thấy cả hai dạng vẫn còn trong huyền phù đặc. Sau mười ngày ở 50°C trong axetonitril, phân tích XRPD cho thấy hỗn hợp này được chuyển hóa thành hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1, chỉ ra rằng hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 ổn định về nhiệt động học hơn so với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 ở 50 °C.

Hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 và hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được tạo huyền phù đặc cùng nhau trong 0,5 mL etyl axetat ở 25°C. Sau hai ngày, cả hai dạng vẫn có mặt trong huyền phù đặc, vì vậy thí nghiệm được chuyển đến 4°C. Sau tám ngày ở 4°C, phân tích XRPD cho thấy các chất rắn vẫn còn trong hỗn hợp gồm hai dạng. Thí nghiệm này được dừng trước khi chuyển hóa hoàn toàn thành dạng đơn dựa vào hỗn hợp được chuyển hóa thành hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 trong axeton ở 4°C và trong axetonitril ở 50°C. Thí nghiệm này chứng tỏ sự chuyển hóa từ hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 thành hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 có thể là chậm trong các điều kiện nhất định.

Cả dữ liệu phân tích nhiệt và dữ liệu thí nghiệm huyền phù đặc cạnh tranh chứng tỏ hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 ổn định về mặt nhiệt động học hơn hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2. Metanol thường có trong hệ dung môi khi hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 được tạo thành, điều này gợi ý rằng hemisulfat của hợp chất A ở dạng 2 có thể được tạo thành nhờ sự cân solvat hóa của solvat metanol không ổn định và chưa từng được quan sát.

Ví dụ 10

Độ ổn định và tính hút ẩm của hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1

Nghiên cứu độ ổn định vật lý và hóa học trong tám tuần được thực hiện đối với hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1. Nguyên liệu được bảo quản ở 4°C, 25°C /60% RH, 40°C, và 40°C /độ ẩm tương đối 75% trong tám tuần cũng như dưới các điều kiện đặc biệt là 70°C và 70°C /độ ẩm tương đối 75% trong hai tuần. Ngoài ra, độ ổn định dưới tác dụng của ánh sáng cũng được xác định sau khi phơi sáng nguyên liệu theo hai chu trình điều kiện ICH. Sự thoái biến và phục hồi được xác định bằng HPLC. Xem bảng 6 đối với các kết quả HPLC, bao gồm phần trăm thu hồi chất rắn và tỷ lệ phần trăm diện tích theo thời gian lưu tương ứng, so với tiêu chuẩn được bảo quản ở 4°C.

Bảng 6. Tóm tắt dữ liệu HPLC.

Mẫu	%	RRT	*RRT	RRT	RRT	RRT	RRT	RRT
4°C, 4 tuần	101	1,16	0,21	97,36	0,21	0,20	0,25	0,58
4°C, 8 tuần	100	1,15	0,12	97,42	0,34	0,19	0,24	0,54
25°C/60% RH, 4 tuần	100	1,20	0,21	97,40	0,21	0,21	0,25	0,50
25°C/60% RH, 8 tuần	99	1,15	0,04	97,67	0,25	0,19	0,23	0,46
40°C, 4 tuần	101	1,20	0,22	97,27	0,21	0,20	0,25	0,59
40°C, 8 tuần	101	1,16	0,11	97,44	0,33	0,19	0,24	0,53
40°C/75%RH, 4 tuần	101	1,24	0,21	97,33	0,21	0,21	0,25	0,50
40°C/75%RH, 8 tuần	100	1,19	0,04	97,63	0,30	0,19	0,23	0,42
70°C, 2 tuần	101	1,20	0,18	97,34	0,22	0,21	0,26	0,55
70°C/75%RH, 2 tuần	101	1,22	0,19	97,45	0,22	0,21	0,24	0,42
Ánh sáng	98	1,11	0,10	97,78	0,27	0,20	0,14	0,40
Đối chứng (tối)	100	1,16	0,07	97,53	0,30	0,19	0,23	0,53
Tiêu chuẩn	N/A	1,18	0,14	97,38	0,37	0,18	0,23	0,53

XRPD được sử dụng để kiểm tra độ ổn định vật lý. Không quan sát thấy sự thay đổi về dạng trạng thái rắn ở tất cả các điều kiện.

Phân tích hấp phụ hơi động được thực hiện trên hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1 ở 25°C. Ở khoảng 90% RH, nguyên liệu hấp phụ ngược lại khoảng 3,5% nước theo khối lượng. Sau khi DVS hoàn toàn, chất rắn đã thu hồi được kiểm tra bằng XRPD, cho thấy nguyên liệu này vẫn còn hemisulfat của hợp chất A ở dạng 1.

Ví dụ 11

Điều chế muối meglumin của hợp chất B

Hai phương pháp riêng rẽ được sử dụng để tạo ra muối meglumin của hợp chất B.

Phương pháp 1

Hợp chất B (102,7 mg) được kết hợp với meglumin (43,7 mg) và 2 mL 2-propanol trong lọ thủy tinh 4 mL. Lọ này được đậy nắp và được đưa đi xử lý siêu âm ở 25°C trong 20 phút, sau đó khuấy ở 50°C trong 60 phút. Lọ này sau đó được chuyển đến đĩa khuấy mới và huyền phù đặc trong lọ được khuấy ở 25°C.

Phương pháp 2

Hợp chất B (102,2 mg) được kết hợp với meglumin (43,2 mg) và 2 mL axetonitril trong lọ thủy tinh 4 mL. Lọ này được đậy nắp và được đưa đi xử lý siêu âm ở 25°C trong 20 phút, sau đó khuấy ở 50°C trong 60 phút. Tiếp theo, lọ này được chuyển đến đĩa khuấy mới và huyền phù đặc trong lọ được khuấy ở 25°C.

Đối với cả hai phương pháp 1 và phương pháp 2, sau 2 ngày khuấy ở 25°C, các mẫu được ly tâm, phần dịch nổi được loại bỏ, và chất rắn được làm khô trong không khí.

Ví dụ 12

Điều chế hydrat của muối meglumin của hợp chất B

Trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 500 mL, dung dịch được khuấy chứa hợp chất B (20 g, 43,33 mmol) trong THF (100 mL) và nước (100 mL) được xử lý bằng meglumin (8,45 g, 43,33 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 h. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn thu được được sấy khô trong điều kiện áp suất giảm (3h) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn (28,5 g, 98,95%).

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,75 (s, 1H), 8,02 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,26 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,99 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,85 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H), 6,50 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 5,25 (s, 2H), 4,09-3,99 (m, 3H), 3,97-3,77 (m, 2H), 3,74-3,61 (m, 3H), 3,29-3,06 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,14 (m, 1H), 1,99 - 1,94 (m, 2H), 1,83 - 1,75 (m, 2H), 1,51 - 1,38 (m, 1H), 1,32-1,22 (m, 1H), 0,86 (d, $J = 6,0$ Hz, 3H).

^{19}F NMR (400 MHz, CD_3OD): δ -69,39.

Phân tích nguyên tố: Theo tính toán đối với $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_8 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 55,18; H, 6,72; N, 8,30. Phát hiện: C, 54,95; H, 6,89; N, 8,07

Hàm lượng ẩm (Karl Fischer): 2,33%

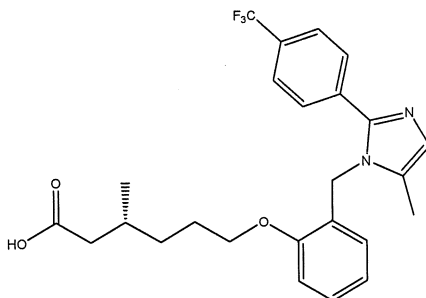
Phân tích nguyên tố của muối meglumin của hợp chất B cho thấy hợp chất này chứa tỷ lệ cation hợp chất A chuyển thành anion meglumin với phân tử nước là 1:1.

Tham khảo chéo các đơn liên quan

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn tạm thời Mỹ số 62/404,474, được nộp ngày 5 tháng 10 năm 2016. Toàn bộ nội dung của đơn nêu trên được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):

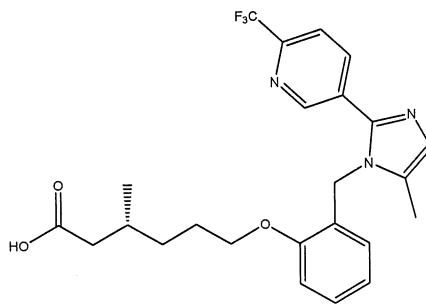


công thức (I),

ở dạng muối hemisulfat.

2. Hợp chất theo điểm 1 ở dạng kết tinh.
3. Hợp chất theo điểm 2 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X về cơ bản phù hợp với FIG. 1 hoặc FIG. 2.
4. Hợp chất theo điểm 2 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở các góc nhiễu xạ 2-theta (độ) $7,3 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $19,1 \pm 0,2^\circ$, và $22,3 \pm 0,2^\circ$.
5. Hợp chất theo điểm 4 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc nhiễu xạ 2-theta (độ) $8,3 \pm 0,2^\circ$, $15,8 \pm 0,2^\circ$, $16,5 \pm 0,2^\circ$, $19,7 \pm 0,2^\circ$, hoặc $25,8 \pm 0,2^\circ$.
6. Hợp chất theo điểm 2 được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở các góc nhiễu xạ 2-theta (độ) $6,7 \pm 0,2^\circ$, $13,5 \pm 0,2^\circ$, $17,4 \pm 0,2^\circ$, và $18,1 \pm 0,2^\circ$.
7. Hợp chất theo điểm 6 còn được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh được biểu thị ở một hoặc nhiều góc nhiễu xạ 2-theta (độ) $14,5 \pm 0,2^\circ$, $16,1 \pm 0,2^\circ$, $22,4 \pm 0,2^\circ$, $23,2 \pm 0,2^\circ$, hoặc $23,4 \pm 0,2^\circ$.
8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 7, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X được thu nhận bằng cách sử dụng bức xạ Cu K alpha (1,5406 Angstrom).
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 7, trong đó lớn hơn 90% hợp chất ở dạng kết tinh.

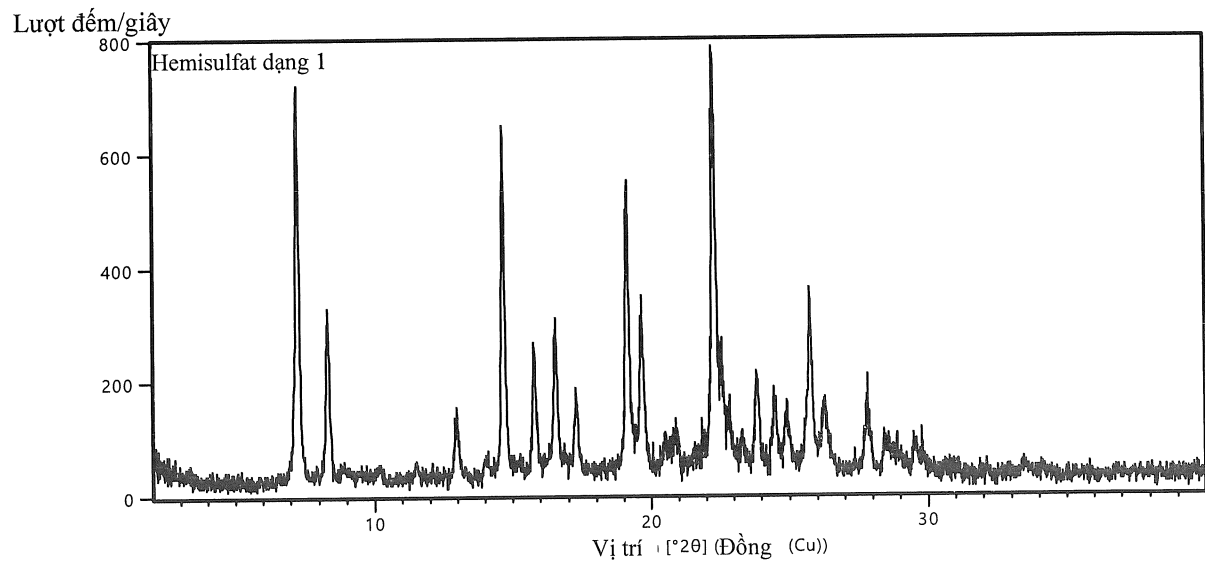
10. Hợp chất có công thức (II):

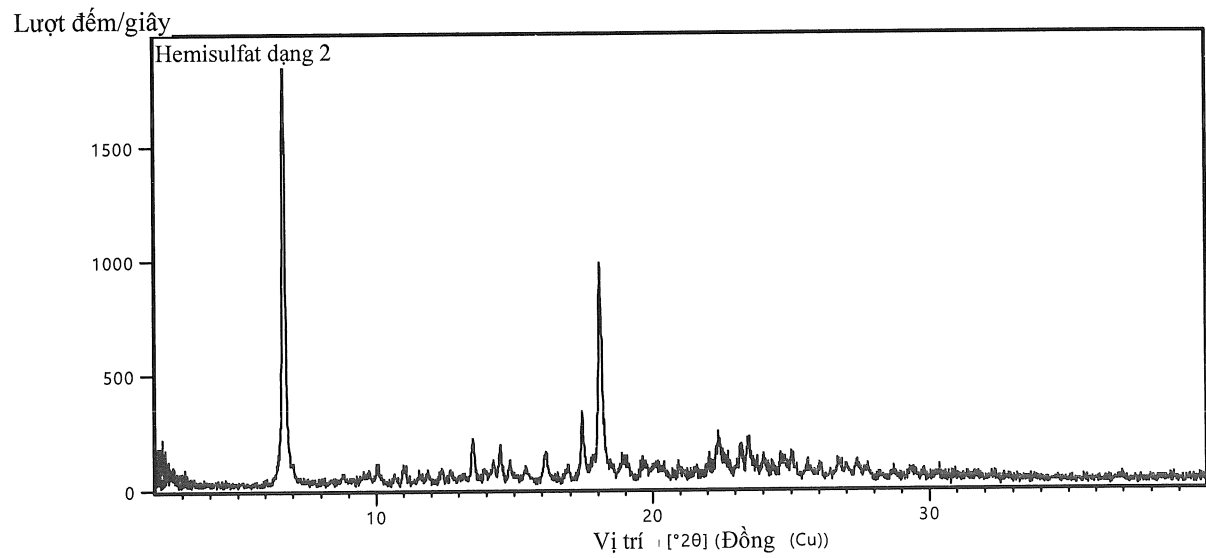


công thức (II),

ở dạng muối meglumin hoặc hydrat của muối meglumin này.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này ở dạng monohydrat.
12. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này không được hydrat hóa.
13. Dược phẩm chứa hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo điểm 1–12 và tá dược được dụng.

**Fig. 1**

**Fig. 2**