



(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)



1-0036085

(51)<sup>8</sup> C07C 309/19; C07C 225/20

(13) B

(21) 1-2017-04878

(22) 13/05/2016

(86) PCT/EP2016/060922 13/05/2016

(87) WO2016/180984 17/11/2016

(30) 62/160,659 13/05/2015 US

(45) 26/06/2023 423

(43) 25/05/2018 362A

(73) JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE)

Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium

(72) CHEN, Cheng Yi (CH); FLOEGEL, Oliver (CH); JUSTUS, Michael (CH);

MAURER, Adrian (CH); REUTER, Karl (DE); STRITTMATTER, Tobias (DE);

WEDEL, Tobias (DE).

(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) MUỐI AXIT (S)-CAMPHORSULFONIC CỦA S-KETAMIN, MUỐI AXIT (R)-  
CAMPHORSULFONIC CỦA R-KETAMIN VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến các quy trình điều chế esketamin. Sáng chế còn đề cập đến các quy trình phân giải S-ketamin từ hỗn hợp ketamin triệt quang hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh. Sáng chế còn đề cập đến muối (S)-CSA của S-ketamin, cụ thể hơn là dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin; và đề cập đến muối (R)-CSA của R-ketamin.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập tới các quy trình điều chế (S)-ketamin. Sáng chế còn đề cập đến các quy trình phân giải S-ketamin từ hỗn hợp ketamin triệt quang hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh. Sáng chế còn đề cập đến muối (S)-CSA của S-ketamin, cụ thể hơn là dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin; và đề cập đến muối (R)-CSA của R-ketamin.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Ketamin (hỗn hợp triệt quang của các chất đồng phân đối ảnh S và R tương ứng) là chất đối kháng thụ thể NMDA, với nhiều tác dụng đối với con người, bao gồm tác dụng tạo sự mất cảm giác, sự gây mê, ảo giác, các tác dụng phân ly, làm huyết áp tăng và giãn phế quản. Ketamin chủ yếu được dùng để gây ra và duy trì tình trạng gây mê. Các tác dụng khác bao gồm sử dụng làm giảm đau trong chăm sóc tích cực (đặc biệt trong thuốc cấp cứu) và điều trị bệnh co thắt phế quản. Ketamin cũng đã cho thấy hiệu quả trong điều trị chứng trầm cảm (cụ thể trong các trường hợp không đáp ứng với các điều trị bệnh trầm cảm hiện nay). Ở các bệnh nhân có rối loạn trầm cảm nặng, ketamin còn cho thấy hiệu quả bổ sung là tạo ra tác dụng điều trị trầm cảm nhanh, có tác dụng trong vài giờ.

Chất đồng phân đối ảnh S-ketamin (hoặc S-(+)-ketamin hoặc esketamin) có hiệu lực hoặc ái lực cao hơn đối với thụ thể NMDA và do đó có khả năng cho phép sử dụng các liều hữu hiệu thấp hơn; và được sử dụng trong y tế, qua đường IV (trong tĩnh mạch) hoặc IM (trong cơ), với tên nhãn hiệu là KETANEST S.

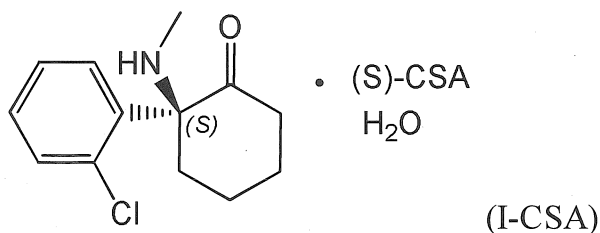
HUDYMA, T.W., và cộng sự, trong DE 2062620 A công bố ngày 15/07/1971 mô tả sự phân giải ketamin với axit L-tartaric tự nhiên. Hudyma và cộng sự cũng bộc lộ thêm rằng những lần thử nghiệm phân giải ketamin với axit camphorsulfonic (CSA) không thành công. STEINER K., và cộng sự, trong DE 19619665 C2 công bố ngày 08/03/2001 (tương đương Bằng sáng chế Hoa Kỳ số 6,040,479) mô tả quy trình phân giải ketamin sử dụng axit L-tartaric trong nước hoặc hỗn hợp nước và rượu và/hoặc keton, ete hoặc este. RUSSO, T., và cộng sự, trong PCT số công bố WO2001/098265 (tương đương Bằng sáng chế Hoa Kỳ số công bố 20030212143

A1), công bố ngày 15/08/2002 mô tả sự phân giải bất đối xứng ketamin sử dụng axit L-tartaric trong hỗn hợp dung môi và nước.

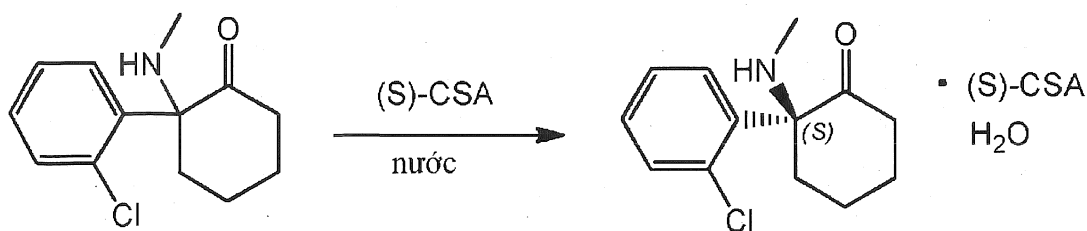
Vấn cần có phương pháp phân giải chất đồng phân đối ảnh S-ketamin từ ketamin triệt quang, trong đó (a) quy trình này không sử dụng axit tartaric bất đối xứng; (b) quy trình bao gồm một đến ba, tốt hơn là một đến hai bước kết tinh (ví dụ, để tránh mất sản lượng); (c) quy trình dẫn đến sản lượng tăng hơn khoảng 25 %; (d) quy trình sử dụng các dung môi không độc hại và/hoặc không yêu cầu xử lý đặc biệt; và/hoặc (e) quy trình phù hợp với sản xuất quy mô lớn hoặc sản xuất thương mại.

### Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến quy trình điều chế dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin (tốt hơn là dạng monohydrat tinh thể), là hợp chất có công thức (I-CSA):



(còn được biết đến với tên theo IUPAC là (S)-2-(2-clophenyl)-2-(metylamino)xyclohexanon (+)-camphosulfonat monohydrat), bao gồm



bước cho ketamin (tốt hơn là ketamin triệt quang) phản ứng với axit (S)-camphorsulfonic, hợp chất đã biết, trong đó axit (S)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo số mol ketamin);

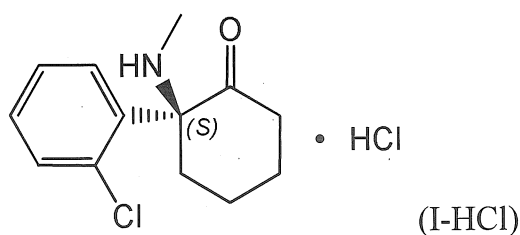
với sự có mặt của nước; trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %;

trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo thành dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin;

trong đó dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %;

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối hydroclorua S-ketamin (còn được gọi là esketamin), là hợp chất có công thức (I-HCl)

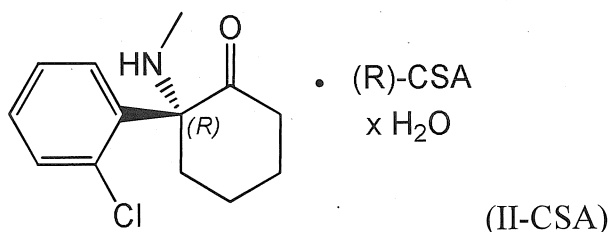


bao gồm các bước

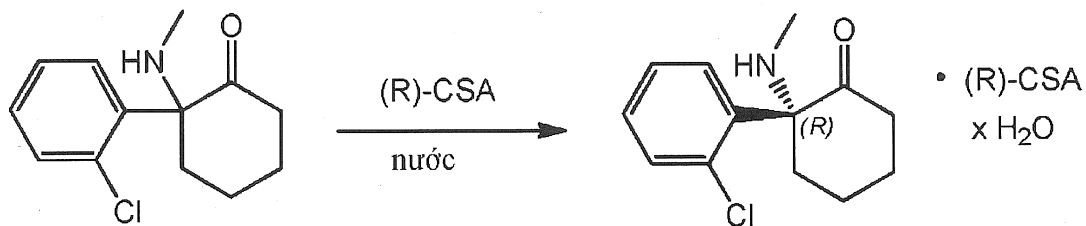
(a) cho dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin (được điều chế như ví dụ được mô tả ở trên) phản ứng với bazơ vô cơ; trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi; tốt hơn là với sự có mặt của nước; để tạo ra S-ketamin dưới dạng bazơ tự do; và

(b) cho bazơ tự do S-ketamin phản ứng với HCl; để tạo ra muối hydroclorua S-ketamin tương ứng.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin (tốt hơn là dạng tinh thể), là hợp chất có công thức (II-CSA):



bao gồm:



bước cho ketamin (tốt hơn là ketamin triệt quang) phản ứng với axit (R)-camphorsulfonic, là hợp chất đã biết, trong đó axit (R)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo số mol ketamin);

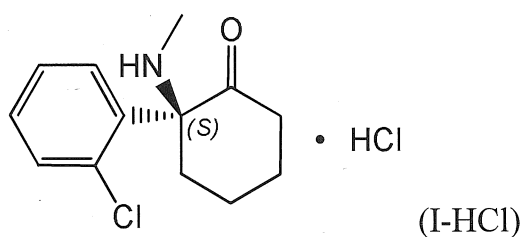
với sự có mặt của nước; trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %;

trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo ra hỗn hợp sản phẩm bao gồm muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dưới dạng chất rắn, tốt hơn nữa là dạng hydrat (ví dụ dạng monohydrat), và S-ketamin; trong đó S-ketamin ở trong dung dịch;

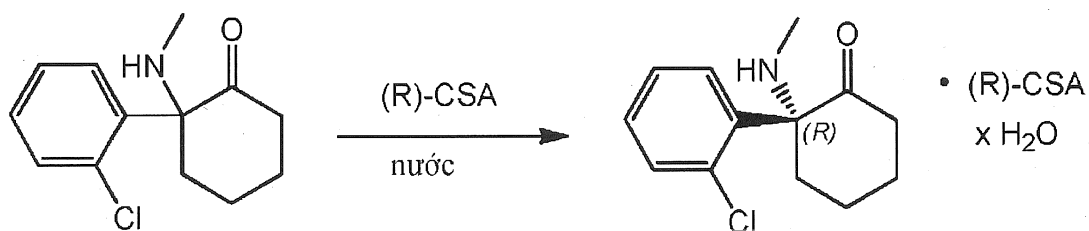
trong đó muối (R)-CSA của R-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối hydroclorua S-ketamin (còn được gọi là esketamin), là hợp chất có công thức (I-HCl):



bao gồm các bước:

Bước 1:



cho ketamin (tốt hơn là ketamin triệt quang) phản ứng với axit (R)-camphorsulfonic, là hợp chất đã biết, trong đó axit (R)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo số mol ketamin);

với sự có mặt của nước; trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %; trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo ra hỗn hợp sản phẩm bao gồm muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dưới dạng hydrat (ví dụ dạng monohydrat), tốt hơn là dưới dạng chất rắn, và S-ketamin; trong đó S-ketamin ở trong dung dịch; và trong đó muối (R)-CSA của R-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %

Bước 2:

lọc hỗn hợp sản phẩm (thuộc Bước 1) để tạo muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin dưới dạng chất rắn và dung dịch lọc bao gồm S-ketamin;

Bước 3:

cho S-ketamin (trong dung dịch lọc hoặc tùy chọn được phân lập từ dung dịch lọc, ví dụ bằng cách cho phản ứng với bazơ vô cơ được chọn phù hợp và chiết xuất với dung môi hữu cơ được chọn phù hợp) phản ứng với HCl; để tạo ra muối hydroclorua S-ketamin tương ứng.

Sáng chế còn đề cập tới dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn là dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin, như sẽ được mô tả chi tiết sau đây.

Sáng chế còn đề cập tới muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dạng tinh thể của muối (R)-CSA của R-ketamin, như sẽ được mô tả chi tiết sau đây.

Sáng chế còn đề cập đến sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Sáng chế đề cập đến được phẩm bao gồm chất mang dược dụng và sản phẩm được điều chế theo (các) quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này. Sáng chế đề cập đến được phẩm được tạo ra bằng cách pha trộn sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả

này và chất mang được dụng. Sáng chế đề cập đến quy trình tạo được phẩm bao gồm bước pha trộn sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này và chất mang được dụng.

Minh họa bằng thí dụ, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị thông qua chứng rối loạn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng điều trị hữu hiệu của sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này.

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng làm được phẩm. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị.

Ví dụ khác của sáng chế là việc sử dụng sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này trong điều chế được phẩm để điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị ở đối tượng cần điều trị. Trong một ví dụ khác, sáng chế đề cập đến sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị ở đối tượng cần điều trị.

#### **Mô tả vắn tắt hình vẽ**

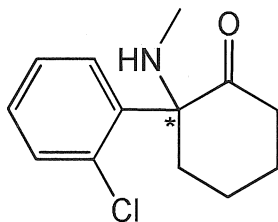
Hình 1 là sơ đồ minh họa phổ pXRD đối với mẫu đại diện cho dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin.

### Mô tả chi tiết các phương án thực hiện sáng chế

Sáng chế đề cập đến (các) quy trình điều chế S-ketamin, muối hydroclorua S-ketamin, S-ketamin• muối (S)-CSA (muối (S)-CSA của S-ketamin) và dạng monohydrat (tốt hơn là tinh thể) của S-ketamin• muối (S)-CSA. Sáng chế đề cập đến (các) quy trình điều chế R-ketamin• muối (R)-CSA (muối (R)-CSA của R-ketamin), tốt hơn là dạng tinh thể của R-ketamin •muối (R)-CSA. Sáng chế còn đề cập tới (các) quy trình phân giải S-ketamin từ hỗn hợp ketamin triệt quang (hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh).

Sáng chế còn đề cập tới muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn là muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin, tốt hơn nữa là dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin. Sáng chế còn đề cập tới muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dạng tinh thể của muối (R)-CSA của R-ketamin. Sáng chế còn đề cập tới muối CSA bất kỳ như được mô tả trong bản mô tả này.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “ketamin” nghĩa là hỗn hợp ketamin triệt quang hoặc được làm giàu chất đồng phân đối ảnh, là hợp chất có cấu trúc sau đây

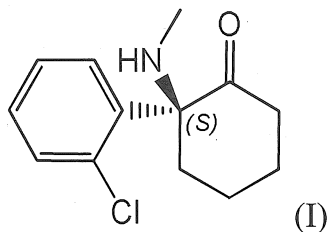


đồng thời còn được gọi là 2-(2-clophenyl)-2-(metylamin)oxyclohexanon. Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh” có nghĩa là hỗn hợp của các chất đồng phân đối ảnh (S) và (R) tương ứng, trong đó một trong những chất đồng phân đối ảnh nêu trên có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 95 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong khoảng từ khoảng 75 % đến khoảng 95 %.

Trong một phương án của sáng chế, ketamin mang tính triệt quang. Trong một phương án khác của sáng chế, ketamin là hỗn hợp được làm giàu chất đồng

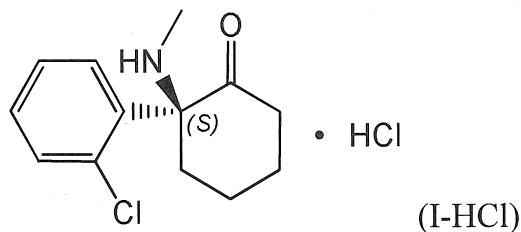
phân đối ảnh, trong đó chất đồng phân đối ảnh (S) hoặc (R) có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 95 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, ví dụ, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng khoảng 51 %, 55 %, 60 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 90,5 %, 91 %, 91,5 %, 92 %, 92,5 %, 93 %, 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,5 % hoặc 99 %.

Trong tài liệu này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “S-ketamin”, có nghĩa là chất đồng phân đối ảnh (S) của ketamin, dưới dạng bazơ tự do, là hợp chất có công thức (I)



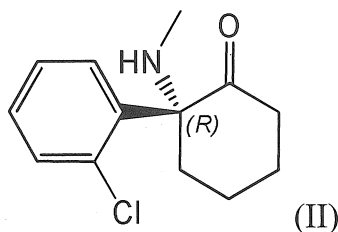
đồng thời còn được gọi là (S)-2-(2-clophenyl)-2-(metylamin)oxyclohexanon. Trong một phương án, S-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 75 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 85 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 90 % đến khoảng 100 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong khoảng từ khoảng 95 % đến khoảng 99 %, ví dụ, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng khoảng 90 %, 90,5 %, 91 %, 91,5 %, 92 %, 92,5 %, 93 %, 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,1 %, 98,2 %, 98,3 %, 98,4 %, 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % hoặc 100 %.

Trong tài liệu này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “esketamin”, có nghĩa là muối axit clohydric của chất đồng phân đối ảnh (S) của ketamin, là hợp chất có công thức (I-HCl)



đồng thời còn được gọi là (*S*)-2-(2-clophenyl)-2-(metylamin)oxyclohexanon hydroclorua.

Trong tài liệu này, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “R-ketamin”, có nghĩa là chất đồng phân đối ảnh (*R*) của ketamin, dưới dạng bazơ tự do, là hợp chất có công thức (II)



đồng thời còn được gọi là (*R*)-2-(2-clophenyl)-2-(metylamin)oxyclohexanon. Trong một phương án, R-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 75 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 85 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 90 % đến khoảng 100 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong khoảng từ khoảng 95 % đến khoảng 99 %, ví dụ, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng khoảng 90 %, 90,5 %, 91 %, 91,5 %, 92 %, 92,5 %, 93 %, 93,5 %, 94 %, 94,5 %, 95 %, 95,5 %, 96 %, 96,5 %, 97 %, 97,5 %, 98 %, 98,1 %, 98,2 %, 98,3 %, 98,4 %, 98,5 %, 98,6 %, 98,7 %, 98,8 %, 98,9 %, 99 %, 99,1 %, 99,2 %, 99,3 %, 99,4 %, 99,5 %, 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,9 % hoặc 100 %.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “S-CSA” nghĩa là axit (+)-camphorsulfonic, còn được gọi là axit (1*S*,4*R*)-camphorsulfonic. Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “R-CSA” nghĩa là axit (-)-camphorsulfonic, còn được gọi là axit (1*R*,4*S*)-camphorsulfonic. (Axit

camphorsulfonic còn được biết đến với tên theo IUPAC là (axit 7,7-dimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metyl sulfonic).

Trong một phương án, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị chứng trầm cảm không đáp ứng điều trị hoặc trầm cảm kháng điều trị, trong đó sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng với liều lượng trong khoảng bằng từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 500 mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg đến khoảng 250 mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó. Trong một phương án khác, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều trị trầm cảm không đáp ứng điều trị hoặc trầm cảm kháng điều trị, trong đó sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này được cho dùng với liều lượng trong khoảng bằng từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg, tốt hơn là liều lượng được chọn từ nhóm bao gồm 0,01 mg, 0,025 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg và 500 mg.

Trong bản mô tả này, ký hiệu “\*” thể hiện sự có mặt của tâm không đối xứng.

Trong trường hợp các hợp chất theo sáng chế có ít nhất một tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng, chúng có thể tồn tại thêm dưới dạng chất đồng phân lập thể không đối ảnh. Cần hiểu rằng tất cả các đồng phân nói trên và hỗn hợp của chúng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế này. Tốt hơn là trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 80 %, tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 90 %, còn tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 95 %, tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 98 %, tốt nhất là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 99 %. Tương tự, trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân lập thể không đối ảnh, chất đồng phân lập thể không đối ảnh có mặt với lượng dư chất đồng phân lập thể không đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 80 %, tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân lập thể không đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 90 %, tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư chất đồng phân lập thể không đối

ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 95 %, tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư chất đồng phân lập thể không đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 98 %, tốt nhất là có mặt với lượng dư chất đồng phân lập thể không đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 99 %.

Ngoài ra, trong phạm vi của sáng chế này, bất cứ nguyên tố nào, cụ thể khi được đề cập liên quan đến hợp chất có công thức (I), đều bao hàm tất cả đồng vị và hỗn hợp đồng vị của nguyên tố đó, dù xuất hiện tự nhiên hay được tổng hợp, dù phân bố trong tự nhiên hay ở dạng làm giàu đồng vị. Ví dụ, đề cập đến hydro có nghĩa là đề cập đến  $^1\text{H}$ ,  $^2\text{H}$  (D), và  $^3\text{H}$  (T) trong phạm vi của nó. Tương tự, các đề cập đến cacbon và oxy có nghĩa là đề cập đến lần lượt  $^{12}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  và  $^{14}\text{C}$  và  $^{16}\text{O}$  và  $^{18}\text{O}$  trong phạm vi của nó. Các chất đồng vị có thể phóng xạ hoặc không phóng xạ. Các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ có công thức (I) có thể bao gồm đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm gồm  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{122}\text{I}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ,  $^{131}\text{I}$ ,  $^{75}\text{Br}$ ,  $^{76}\text{Br}$ ,  $^{77}\text{Br}$  và  $^{82}\text{Br}$ . Tốt hơn là đồng vị phóng xạ nên được chọn từ nhóm gồm  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$  và  $^{18}\text{F}$ .

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả này, cụ thể trong các sơ đồ và ví dụ, như sau:

|                  |                                                                                                        |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CPME             | = Ete xyclopentyl metyl                                                                                |
| CSA              | = Axit camphorsulfonic (tên theo IUPAC (axit 7,7-dimetyl-2-oxobixyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metansulfonic) |
| DCM              | = Điclometan                                                                                           |
| DMF              | = N,N-dimetylformamit                                                                                  |
| DMSO             | = Dimetyl sulfoxit                                                                                     |
| DSC              | = Phân tích nhiệt quét động                                                                            |
| DVS              | = Sự hấp thụ hơi nước động                                                                             |
| ee hoặc % e.e.   | = Lượng dư chất đồng phân đối ảnh                                                                      |
| $^1\text{H}$ NMR | = Cộng hưởng từ hạt nhân hydro                                                                         |
| MeOH             | = Metanol                                                                                              |
| MEK              | = Metyl etyl keton                                                                                     |
| 2-Me-THF         | = 2-metyl-tetrahydrofuran                                                                              |
| ML               | - Dung dịch mẹ                                                                                         |
| 2-PrOH hoặc IPA  | = 2-propanol (isopropanol)                                                                             |
| pXRD             | = Nhiễu xạ bột tia X                                                                                   |
| % RH             | = % độ ẩm tương đối                                                                                    |

|                |   |                                                     |
|----------------|---|-----------------------------------------------------|
| RT             | = | Nhiệt độ phòng                                      |
| TBME hoặc MTBE | = | Ete <i>tert</i> -Butyl metyl                        |
| TG-FTIR        | = | Nhiệt trọng-(quang phổ) hồng ngoại biến đổi Fourier |
| THF            | = | Tetrahydrofuran                                     |
| v:v            | = | tỷ lệ thể tích:thể tích                             |

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “dạng được phân lập” nghĩa là hợp chất có mặt dưới dạng tách biệt với hỗn hợp chất rắn bất kỳ cùng với (các) hợp chất, hệ thống dung môi hoặc môi trường sinh học khác. Trong một phương án của sáng chế, sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có mặt dưới dạng được phân lập. Trong một phương án khác, muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn là dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn nữa là dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin, có mặt dưới dạng được phân lập. Trong một phương án khác, muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dạng tinh thể của muối (R)-CSA của R-ketamin, có mặt dưới dạng được phân lập.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “dạng hầu như là tinh khiết” nghĩa là phần trăm mol của tạp chất trong hợp chất được phân lập ít hơn khoảng 5 phần trăm mol, tốt hơn là ít hơn khoảng 2 phần trăm mol, tốt hơn là ít hơn khoảng 0,5 phần trăm mol, tốt nhất là ít hơn khoảng 0,1 phần trăm mol. Trong một phương án của sáng chế, sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có mặt dưới dạng hầu như là tinh khiết. Trong một phương án khác, muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn là dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn nữa là dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin, có mặt dưới dạng hầu như là tinh khiết. Trong một phương án khác, muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dạng tinh thể của muối (R)-CSA của R-ketamin, có mặt dưới dạng hầu như là tinh khiết.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “hầu như không có (các) dạng muối tương ứng” khi được sử dụng để mô tả hợp chất có công thức (I) nghĩa là phần trăm mol của (các) dạng muối tương ứng trong bazơ được phân lập có công thức (I) ít hơn khoảng 5 phần trăm mol, tốt hơn là ít hơn khoảng 2 phần trăm mol, tốt hơn nữa là ít hơn khoảng 0,5 phần trăm mol, tốt nhất là ít hơn khoảng

0,1 phần trăm mol. Trong một phương án của sáng chế, sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có mặt dưới dạng hầu như không có (các) dạng muối tương ứng. Trong một phương án khác, muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn là dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin, tốt hơn nữa là dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin, có mặt dưới dạng hầu như không có (các) dạng muối tương ứng. Trong một phương án khác, muối (R)-CSA của R-ketamin, tốt hơn là dạng tinh thể của muối (R)-CSA của R-ketamin, có mặt dưới dạng hầu như không có (các) dạng muối tương ứng.

Trong tài liệu này, thuật ngữ "trầm cảm không đáp ứng điều trị hoặc kháng lại điều trị" và từ viết tắt là "TRD" được định nghĩa là chứng rối loạn trầm cảm nặng không đáp ứng với các đợt điều trị đầy đủ sử dụng ít nhất hai loại thuốc chống trầm cảm, tốt hơn là hai hoặc nhiều loại thuốc chống trầm cảm, tốt hơn nữa là hai đến ba loại thuốc chống trầm cảm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu là việc không đáp ứng đợt điều trị đầy đủ sử dụng một loại thuốc chống trầm cảm đã cho có thể được xác định theo phương pháp hồi cứu hoặc tiền cứu. Trong một phương án, ít nhất một trong số các sự kiện không đáp ứng với đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp tiền cứu. Trong một phương án khác, ít nhất hai trong số các sự kiện không đáp ứng một đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp tiền cứu. Trong một phương án khác, ít nhất một trong số các sự kiện không đáp ứng với đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp hồi cứu. Trong một phương án khác, ít nhất hai trong số các sự kiện không đáp ứng một đợt điều trị đầy đủ bằng thuốc chống trầm cảm được xác định theo phương pháp hồi cứu.

Trong tài liệu này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ "điều trị", "sự điều trị", v.v. bao gồm việc trông nom chăm sóc đối tượng hoặc bệnh nhân (tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là con người) với mục đích là chống lại một căn bệnh, tình trạng hoặc rối loạn và bao gồm việc cho sử dụng hợp chất theo sáng chế để ngăn chặn sự khởi phát của các triệu chứng hoặc biến chứng, làm giảm bớt các triệu chứng hoặc biến chứng, hoặc loại bỏ được căn bệnh, tình trạng hoặc rối loạn đó.

Trong bản mô tả này, trừ khi được quy định khác, thuật ngữ “ngăn ngừa” bao gồm (a) làm giảm tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng; (b) làm giảm mức độ nghiêm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng; (c) làm trì hoãn hoặc tránh sự phát triển của các triệu chứng bổ sung; và / hoặc (d) làm trì hoãn hoặc tránh sự phát triển của chứng rối loạn hoặc tình trạng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng hiểu rằng trong trường hợp sáng chế đề cập đến các phương pháp ngăn ngừa, đối tượng cần các phương pháp này (tức là đối tượng cần ngăn ngừa) sẽ bao gồm bất kỳ đối tượng hoặc bệnh nhân nào (tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là con người) đã trải qua hoặc có biểu hiện ít nhất một triệu chứng của chứng rối loạn, bệnh hoặc tình trạng cần ngăn ngừa. Ngoài ra, đối tượng cần ngăn ngừa có thể bổ sung thêm đối tượng (tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa là con người) chưa có biểu hiện của bất kỳ triệu chứng nào của chứng rối loạn, bệnh hoặc tình trạng cần ngăn ngừa, nhưng đã được bác sỹ, bác sỹ điều trị hoặc chuyên viên y tế đánh giá là có nguy cơ phát triển chứng rối loạn, bệnh hoặc tình trạng nêu trên. Ví dụ, đối tượng có thể được coi là có nguy cơ phát triển chứng rối loạn, bệnh hoặc tình trạng (và do đó cần được ngăn ngừa hoặc điều trị ngăn ngừa) do bệnh sử của đối tượng, bao gồm nhưng không giới hạn trong lịch sử gia đình, bẩm chất, các chứng rối loạn hoặc tình trạng cùng tồn tại (bệnh kèm), xét nghiệm gen, v.v.

Thuật ngữ "đối tượng" sử dụng trong tài liệu này chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, tốt nhất là con người, là đối tượng được điều trị, được theo dõi hoặc thí nghiệm. Tốt hơn là, đối tượng đã trải qua và / hoặc biểu hiện ít nhất một triệu chứng của căn bệnh hoặc chứng rối loạn cần chữa trị và / hoặc ngăn chặn.

Thuật ngữ "lượng điều trị hữu hiệu" sử dụng trong tài liệu này có nghĩa là lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra các phản ứng sinh học hoặc dược học trong hệ mô, động vật hoặc con người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ tư vấn hoặc bác sỹ điều trị khác, có tác dụng làm giảm triệu chứng của bệnh hoặc chứng rối loạn đang được điều trị.

Các liều lượng tối ưu được sử dụng có thể đã được xác định bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này và sẽ khác nhau tùy theo hợp chất hoặc các loại hợp chất cụ thể được dùng, đường dùng, độ mạnh của chế phẩm và sự tiến triển của tình

trạng bệnh. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân cụ thể đang được điều trị, bao gồm giới tính, tuổi, cân nặng, chế độ ăn, thời gian dùng thuốc, và các bệnh đồng phát, sẽ dẫn đến việc cần phải điều chỉnh liều lượng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận ra rằng, những thử nghiệm cả trong cơ thể sống và trong ống nghiệm sử dụng tế bào phù hợp, đã biết và nhìn chung được chấp nhận và / hoặc các mẫu động vật có tính dự báo về khả năng của hợp chất thử nghiệm để điều trị hoặc ngăn ngừa chứng rối loạn xác định.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu thêm rằng các thử nghiệm lâm sàng ở người bao gồm thử nghiệm đầu tiên ở người, thử nghiệm xác định liều và thử nghiệm tính hiệu lực ở những bệnh nhân khỏe mạnh và / hoặc những bệnh nhân mắc chứng rối loạn xác định, có thể được hoàn thành theo các phương pháp phổ biến trong ngành lâm sàng và y khoa.

Trong tài liệu này, thuật ngữ “ché phẩm” dùng để chỉ một sản phẩm bao gồm các thành phần xác định với lượng xác định, cũng như sản phẩm bất kỳ là kết quả, trực tiếp hay gián tiếp, của sự kết hợp các thành phần xác định với lượng xác định.

Để mô tả thêm súc tích, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây không dùng với thuật ngữ "khoảng". Nên hiểu là cho dù thuật ngữ "khoảng" được nêu rõ ràng hay ẩn ý, mỗi số lượng trình bày tại đây đều có ý chỉ giá trị được cho thực tế, và cũng chỉ con số xấp xỉ giá trị đó, điều này có thể hiểu được theo thực hành thông thường trong ngành, bao gồm các con số xấp xỉ do những điều kiện đo lường và/hoặc thí nghiệm cho giá trị được cho.

Để mô tả thêm súc tích, một số cách diễn đạt về số lượng tại đây được nêu dưới dạng khoảng từ khoảng lượng X tới khoảng lượng Y. Nên hiểu là ở những chỗ sử dụng khoảng như vậy, thì khoảng này không loại trừ các giới hạn trên và giới hạn dưới, mà bao gồm toàn bộ khoảng từ khoảng lượng X tính đến cả khoảng lượng Y, cũng như lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng này.

Trong trường hợp các diễn đạt về lượng dư chất đồng phân đối ảnh trong bản mô tả này nêu rằng % ee lớn hơn khoảng X%, diễn đạt đã nêu được hiểu là một khoảng từ lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng X% đến khoảng 100 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó.

Ví dụ về các dung môi, bazơ, nhiệt độ phản ứng và các thông số và thành phần phản ứng phù hợp khác được mô tả chi tiết ở phần sau trong bản mô tả này. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu là danh sách các ví dụ đã nêu không nhằm mục đích, và không nên hiểu, là chúng có ý giới hạn sáng chế được nêu ra trong các yêu cầu bảo hộ dưới đây, theo bất kỳ hình thức nào.

Được sử dụng nhiều trong bản mô tả này, các thuật ngữ như “đang phản ứng” và “được cho phản ứng” được dùng khi đề cập đến một thực thể hóa học là một trong những thực thể sau: (a) dạng được nêu thực tế của thực thể hóa học đó, và (b) dạng bất kỳ của thực thể hóa học đó trong môi trường trong đó hợp chất được xem xét khi đặt tên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể hiểu rằng, trong trường hợp không có quy định khác, (các) bước phản ứng được thực hiện trong các điều kiện phù hợp, theo các phương pháp đã biết, để tạo ra sản phẩm mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu thêm rằng, trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ như được trình bày trong bản mô tả này, trong đó thuốc thử hoặc lớp/loại thuốc thử (ví dụ, bazơ, dung môi, v.v.) được nêu trong nhiều hơn một bước quy trình, các thuốc thử đơn lẻ được lựa chọn độc lập cho từng bước phản ứng và có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ trong trường hợp hai bước trong quy trình nêu bazơ hữu cơ hoặc vô cơ là thuốc thử, thì bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn cho bước đầu tiên có thể giống hoặc khác bazơ hữu cơ hoặc vô cơ của bước thứ hai. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng trong trường hợp bước phản ứng của sáng chế có thể được thực hiện trong nhiều loại dung môi hoặc hệ dung môi khác nhau, bước phản ứng nêu trên cũng có thể được thực hiện trong hỗn hợp các dung môi hoặc các hệ dung môi phù hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này còn hiểu rằng trong trường hợp hai bước phản ứng hoặc bước quy trình liên tục được thực hiện mà không phân lập sản phẩm trung gian (tức là sản phẩm của bước đầu tiên trong hai bước phản ứng hoặc bước quy trình liên tục), sau đó bước phản ứng hoặc bước quy trình thứ nhất và thứ hai có thể được thực hiện trong cùng dung môi hoặc hệ dung môi; hay nói cách khác có thể được thực hiện trong các dung môi hoặc các hệ dung môi khác nhau sau khi hoàn tất quy trình trao đổi dung môi theo các phương pháp đã biết.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng (các) bước phản ứng hoặc bước quy trình như được mô tả trong bản mô tả này (hoặc như được yêu cầu bảo hộ) được phép thực hiện trong khoảng thời gian vừa đủ cho đến khi hoàn tất phản ứng, được xác định theo bất kỳ phương pháp nào mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết, ví dụ, phép sắc ký (ví dụ HPLC). Trong ngữ cảnh này “bước phản ứng hoặc bước quy trình đã hoàn tất” nghĩa là hỗn hợp phản ứng chứa một lượng giảm đáng kể (các) nguyên liệu / thuốc thử ban đầu và một lượng giảm đáng kể (các) sản phẩm mong muốn, khi so sánh với lượng của từng loại có mặt khi bắt đầu phản ứng.

HPLC bất đối xứng theo tiêu chuẩn có thể được sử dụng để xác định phần trăm lượng dư chất đồng phân đối ảnh (%ee). Lượng dư chất đồng phân đối ảnh có thể được tính như sau

$$[ (Rmoles-Smoles)/(Rmoles+Smoles) ] \times 100 \%$$

trong đó Rmoles và Smoles là các phần mol R và S trong hỗn hợp sao cho  $Rmoles+Smoles = 1$ . Lượng dư chất đồng phân đối ảnh còn có thể được tính từ số quay vòng cụ thể của chất đồng phân đối ảnh mong muốn và hỗn hợp được điều chế như sau:

$$ee = ([\alpha\text{-obs}] / [\alpha\text{-max}]) \times 100.$$

Để sử dụng trong dược phẩm, các muối của các hợp chất của sáng chế chỉ “các muối được dụng” không độc hại. Tuy nhiên, các muối khác có thể hữu ích trong điều chế các hợp chất theo sáng chế này hoặc các muối được dụng của chúng. Các muối được dụng phù hợp của các hợp chất bao gồm các muối cộng axit có thể, ví dụ, được tạo bằng cách trộn dung dịch của hợp chất với dung dịch của axit được dụng như, axit clohydric, axit sulfuric, axit fumaric, axit maleic, axit succinic, axit axetic, axit benzoic, axit citric, axit tartaric, axit cacbonic hoặc axit phosphoric. Ngoài ra, khi các hợp chất của sáng chế mang một gốc có tính axit, các muối được dụng phù hợp của chúng có thể bao gồm các muối kim loại kiềm, ví dụ, các muối natri hoặc kali; các muối kim loại kiềm thổ, ví dụ, các muối canxi hoặc magie; và các muối được tạo thành với các phối tử hữu cơ phù hợp, ví dụ, các muối amoni bậc bốn. Do đó, các muối được dụng đại diện bao gồm nhưng không giới hạn trong các muối sau: axetat, benzensulfonat, benzoat,

bicacbonat, bisulfat, bitartrat, borat, bromua, canxi edetate, camsylate, cacbonat, clorua, clavulanate, xitrat, đihydroclorua, edetat, edisylate, estolate, esylat, fumarat, gluceptate, gluconat, glutamat, glycolylarsanilate, hexylresorxinat, hydrabamine, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphtoat, iodu, isothionate, lactat, lactobionate, laurat, malat, maleat, mandelat, mesylate, metylbromua, metylnitrat, metylsulfat, mucate, napsylate, nitrat, muối amoni N-metylglucamine, oleat, pamoate (embonate), palmitat, pantothenat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, sulfat, axetat bazơ, suxinat, tanat, tartrat, teoclate, tosylat, triethiodide, và valerat.

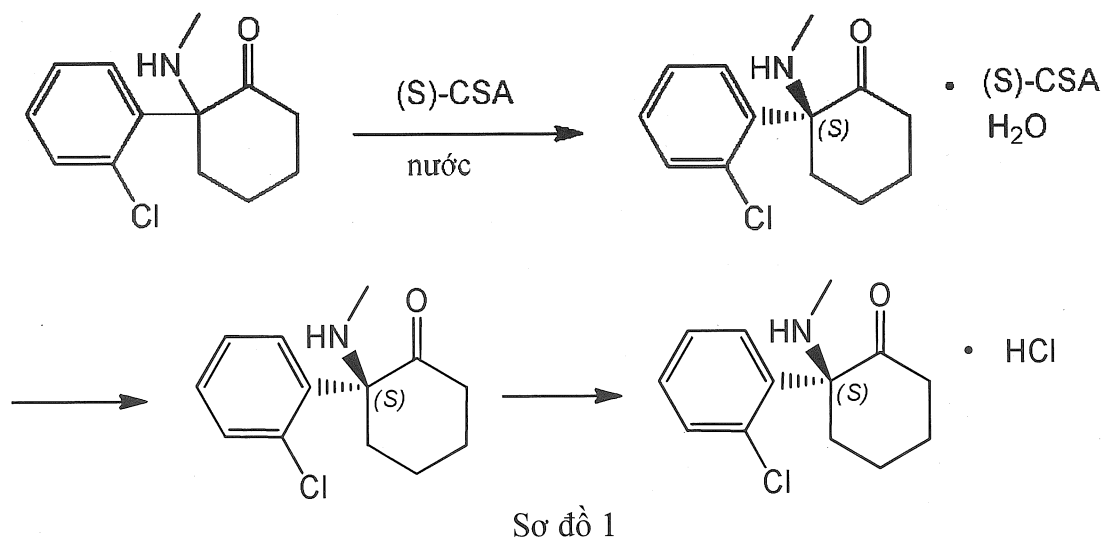
Các axit đại diện có thể được sử dụng để điều chế muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn trong các axit sau: các axit bao gồm axit axetic, axit 2,2-đicloaxetic, axit amin axyl hóa, axit adipic, axit alginic, axit ascorbic, axit L-aspartic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit 4-axetamidobenzoic, axit butanoic, axit (+)-camphoric, axit camphor-sulfonic, axit (+)-(1S)-camphor-10-sulfonic, axit capric, axit caproic, axit caprylic, axit xinamic, axit xitric, axit cyclamic, axit dodexylsulfuric, axit etan-1,2-disulfonic, axit etansulfonic, axit 2-hydroxyetanesulfonic, axit formic, axit fumaric, axit galactaric, axit gentisic, axit glucoheptonic, axit D-gluconic, axit glucuronic, axit L-glutamic, axit  $\alpha$ -oxo-glutaric, axit glycolic, axit hipuric, axit bromhydric, axit clohydric, axit hydroiodic, axit (+)-L-lactic, axit ( $\pm$ )-DL-lactic, axit lactobionic, axit maleic, axit (-)-L-malic, axit malonic, axit ( $\pm$ )-DL-mandelic, axit metansulfonic, axit naphtalen-2-sulfonic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit nicotinic, axit nitric, axit oleic, axit orotic, axit oxalic, axit palmitic, axit pamoic, axit phosphoric, axit L-pyroglutamic, axit salixylic, axit 4-amino-salixylic, axit sebaxic, axit stearic, axit succinic, axit sulfuric, axit tannic, axit (+)-L-tartaric, axit thioxyanic, axit p-toluensulfonic và axit undexylenic.

Các bazơ đại diện có thể được dùng trong điều chế các muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn trong các bazơ sau: các bazơ bao gồm amoni, L-arginin, benethamine, benzathine, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin, dietylamin, 2-(dietylamin)-etanol, etanolamin, etylendiamin, N-metyl-glucamin, hydrabamine, 1H-imidazol, L-lysin, magie hydroxit, 4-(2-hydroxyetyl)-morpholin, piperazin, kali hydroxit,

1-(2-hydroxyethyl)-pyrrolidin, amin bậc hai, natri hydroxit, trietanolamin, trometamin và kẽm hydroxit.

Phân giải Ketamin (các phương pháp thông thường)

Sáng chế đề cập đến quy trình phân giải ketamin thành các chất đồng phân đối ảnh của nó, và cụ thể hơn là đề cập đến các quy trình điều chế muối (S)-CSA của S-ketamin và muối HCl của S-ketamin, quy trình sẽ được mô tả chi tiết hơn trong Sơ đồ 1 dưới đây.



Theo đó, ketamin (tốt hơn là ketamin triệt quang) được cho phản ứng với axit (S)-camphorsulfonic (còn được gọi là (+)-CSA hoặc S-CSA)), là hợp chất đã biết; trong đó (S)-CSA có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo số mol ketamin), hoặc bất kỳ lượng hoặc khoảng nào trong khoảng đó, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,75 đến khoảng 1,2 đương lượng mol, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,9 đến khoảng 1,1 đương lượng mol, tốt hơn nữa là trong một lượng khoảng 1 đương lượng mol;

với sự có mặt của nước; trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 % (theo trọng lượng trong dung môi), hoặc bất kỳ lượng hoặc khoảng nào trong đó, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,8 % đến khoảng 11 %, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 % đến khoảng 10 %, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 6 % đến khoảng 8 % (ví dụ khoảng 6,7 %);

trong dung môi hữu cơ được lựa chọn phù hợp như ete được lựa chọn phù hợp (ví dụ ete vòng) như THF, 2-metyl-THF, v.v., hoặc keton được lựa chọn phù hợp như metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, v.v., tốt hơn là metyl etyl keton hoặc 2-metyl-THF, tốt hơn nữa là 2-metyl-THF; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc bất kỳ nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ nào trong khoảng đó, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 30 °C đến khoảng 100 °C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50 °C đến khoảng 80 °C (ví dụ ở nhiệt độ bằng khoảng 70 °C, khoảng 75 °C, khoảng 80 °C, khoảng 100 °C);

để tạo ra muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin tương ứng, tốt hơn là dưới dạng chất rắn, tốt hơn nữa là dạng chất rắn tinh thể; trong đó muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, tốt hơn là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 75 % đến khoảng 100 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 80 % đến khoảng 100 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 90 % đến khoảng 100 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 98 % đến khoảng 100 %. Trong một ví dụ, muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin được điều chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 90 %. Trong một ví dụ khác, muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin được điều chế với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 96 %.

Tốt hơn là, muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin được phân lập bằng các phương pháp đã biết, ví dụ bằng phương pháp lọc.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng hỗn hợp sản phẩm có từ phản ứng ketamin với (S)-CSA nêu trên sẽ bao gồm muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin (dưới dạng kết tủa hoặc huyền phù) và R-ketamin (được thêm proton, trong dung dịch). Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng quá trình lọc muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin sau đó, dung

dịch mẹ hoặc dung dịch lọc sẽ bao gồm R-ketamin được làm giàu chất đồng phân đối ảnh.

Muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin được tùy chọn tái kết tinh, theo các phương pháp đã biết, từ dung môi hoặc hỗn hợp dung môi được lựa chọn phù hợp, (ví dụ, từ THF, metyl etyl keton hoặc hỗn hợp THF và nước), tốt hơn là với sự có mặt của (hoặc trong hỗn hợp với) nước.

Muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin còn được tùy chọn cho phản ứng với bazơ được lựa chọn phù hợp, tốt hơn là bazơ vô cơ như  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$ , v.v., tốt nhất là  $K_2CO_3$ ; trong đó bazơ tốt hơn là có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 10 đương lượng mol (theo lượng mol của muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin), tốt hơn là trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 5,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa là trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (ví dụ, khoảng 1,2 đương lượng mol);

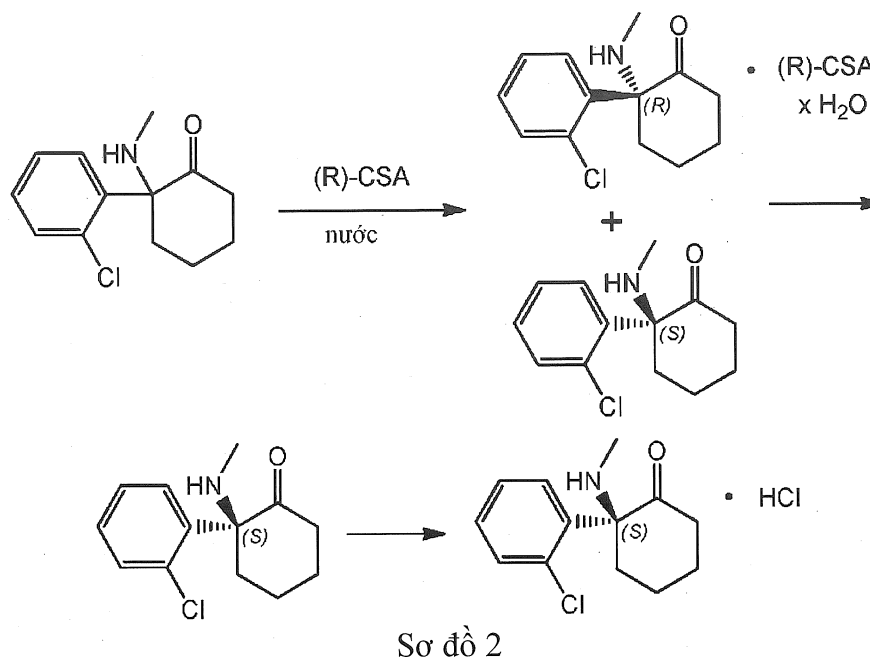
trong dung môi được lựa chọn phù hợp như isopropyl axetat, etyl axetat, toluen, v.v., tốt hơn là isopropyl axetat; tốt hơn là dung môi không thể trộn lẫn với nước; để tạo ra S-ketamin tương ứng, dưới dạng bazơ tự do. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng lượng dư chất đồng phân đối ảnh của bazơ S-ketamin sẽ xấp xỉ bằng lượng dư chất đồng phân đối ảnh của muối (S)-CSA monohydrat của S-ketamin, do phản ứng với bazơ vô cơ dự kiến sẽ không ảnh hưởng tới tâm lập thể (ví dụ dẫn đến raxemic hóa tại tâm lập thể).

Tốt hơn là bazơ tự do S-ketamin được phân lập theo các phương pháp đã biết, ví dụ phương pháp lọc.

Bazơ tự do S-ketamin còn được tùy chọn cho phản ứng, theo các phương pháp đã biết, với axit được lựa chọn phù hợp như  $HCl$  (ví dụ dưới dạng khí  $HCl$ ), để tạo ra muối cộng axit, tốt hơn là muối hydroclorua tương ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng lượng dư chất đồng phân đối ảnh của muối S-ketamin, tốt nhất là muối hydroclorua S-ketamin sẽ xấp xỉ bằng hoặc lớn hơn lượng dư chất đồng phân đối ảnh của muối S-ketamin, do phản ứng với axit được lựa chọn phù hợp được dự kiến không gây ảnh hưởng đến tâm lập thể (ví dụ dẫn đến raxemic hóa tại tâm lập thể).

Trong một phương án của sáng chế, bazơ tự do S-ketamin được cho phản ứng với axit, tốt hơn là HCl, trong đó lượng axit nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 đến khoảng 5,0 đương lượng mol (theo số mol của bazơ S-ketamin), tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 3,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,5 đương lượng mol (ví dụ khoảng 1,2 đương lượng mol).

Sáng chế còn đề cập đến quy trình phân giải ketamin thành các chất đồng phân đối ảnh của nó, và cụ thể hơn là đề cập đến quy trình điều chế muối (R)-CSA của R-ketamin và muối HCl của S-ketamin, như được mô tả chi tiết hơn trong Sơ đồ 2 dưới đây.



Theo đó, ketamin (tốt nhất là ketamin triệt quang) được cho phản ứng với axit (R)-camphorsulfonic (còn được gọi là (-)-CSA hoặc R-CSA)), là hợp chất đã biết; trong đó (R)-CSA có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo lượng ketamin), hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,75 đến khoảng 1,5 đương lượng mol, ví dụ với lượng bằng khoảng 1,0 đương lượng mol;

với sự có mặt của nước; trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 % (theo khối lượng trong dung môi), hoặc lượng hoặc

khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 7,5 % đến khoảng 12,5 %, ví dụ với một lượng bằng khoảng 9 %;

trong dung môi hữu cơ được lựa chọn phù hợp như ete được lựa chọn phù hợp (ví dụ ete vòng) như THF, 2-metyl-THF, v.v., hoặc keton được lựa chọn phù hợp như metyl etyl keton, axeton, metyl isobutyl keton, v.v., tốt hơn là metyl etyl keton hoặc 2-metyl-THF, tốt hơn nữa là 2-metyl-THF; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi, hoặc nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 30 °C đến khoảng 100 °C;

để tạo ra hỗn hợp sản phẩm bao gồm

(a) muối (R)-CSA tương ứng của R-ketamin, tốt hơn là, dưới dạng hydrat (ví dụ dạng monohydrat), tốt hơn là dưới dạng chất rắn, tốt hơn nữa là dạng chất rắn tinh thể (ví dụ, dạng kết tủa); trong đó muối (R)-CSA của R-ketamin tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, tốt hơn là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %, hoặc với lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 75 % đến khoảng 100 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng khoảng 96 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 98 % đến khoảng 100 %; và

(b) S-ketamin; trong đó S-ketamin ở trong dung dịch; trong đó S-ketamin tốt hơn là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn khoảng 50 %, tốt hơn là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 75 % đến khoảng 100 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh bằng khoảng 96 %, tốt hơn nữa là với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 98 % đến khoảng 100 %.

Mặc dù không có ý giới hạn hoặc xác định, nhưng theo lý thuyết, S-ketamin trong dung dịch trong hỗn hợp sản phẩm được mô tả ở trên có thể có mặt dưới dạng bazơ được thêm proton (được thêm proton bởi phần dư (R)-CSA bất kỳ có mặt).

Tốt hơn là muối (R)-CSA của R-ketamin được phân lập theo các phương pháp đã biết, ví dụ bằng phương pháp lọc. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh

vực này sẽ hiểu rằng việc lọc hỗn hợp sản phẩm sẽ tạo ra muối (R)-CSA của R-ketamin dưới dạng rắn và dung dịch lọc hoặc dung dịch mẹ bao gồm S-ketamin.

S-ketamin khi đó tiếp tục được tùy chọn phân lập khỏi dung dịch lọc hoặc dung dịch mẹ (theo các phương pháp đã biết, ví dụ bằng cách cho phản ứng với bazơ vô cơ được lựa chọn phù hợp như  $K_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ,  $NaHCO_3$ ,  $NaOH$ ,  $KOH$ , v.v., và còn chiết xuất với dung môi hữu cơ được lựa chọn phù hợp, tốt hơn là dung môi hữu cơ không thể trộn lẫn với nước, như 2-metyl-THF, isopropyl axetat, v.v., tốt hơn là isopropyl axetat) và / hoặc cho phản ứng (theo các phương pháp đã biết) với axit được lựa chọn phù hợp như HCl (ví dụ khí HCl), để tạo ra muối cộng axit tương ứng, tốt hơn là muối hydroclorua tương ứng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng lượng dư chất đồng phân đối ảnh của muối S-ketamin, tốt hơn là muối hydroclorua S-ketamin sẽ xấp xỉ bằng hoặc lớn hơn lượng dư chất đồng phân đối ảnh của muối S-ketamin, do phản ứng với axit được lựa chọn phù hợp được dự kiến không gây ảnh hưởng đến tâm lập thể (ví dụ dẫn đến racemic hóa tại tâm lập thể).

Trong một phương án của sáng chế, S-ketamin được cho phản ứng với axit, tốt hơn là HCl, trong đó lượng axit nằm trong khoảng từ khoảng 0,8 đến khoảng 5,0 đương lượng mol (theo số mol của bazơ S-ketamin), tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 3,0 đương lượng mol, tốt hơn nữa là với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 1,0 đến khoảng 1,5 đương lượng mol (ví dụ khoảng 1,2 đương lượng mol).

#### Dạng tinh thể

Dạng tinh thể của sáng chế, ví dụ dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin có thể được đặc trưng bởi, ví dụ, nhiễu xạ bột tia X (pXRD), TG-FTIR, DSC, DVS, phân tích Karl-Fischer, quay quang, và các phương pháp đã biết khác để xác định các tính chất vật lý của chất rắn hoặc tinh thể.

Sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (phổ nhiễu xạ, pXRD) cung cấp trong bản mô tả này được đo lường bằng cách sử dụng trên thiết bị đo nhiễu xạ tia X sử dụng bức xạ  $CuK\alpha$ . Mẫu được nghiền nhỏ được tải ngược vào trong giá đỡ tia X thông thường. Mẫu được quét từ  $3$  đến  $40^\circ 2\theta$  với cỡ bước bằng  $0,01^\circ 2\theta$  và thời gian mỗi bước là 5,0 giây. Điện áp và cường độ dòng điện của thiết bị được thiết lập là 40 kV và 30 mA.

Các phép đo Nhiệt trọng-Hồng ngoại biến đổi Fourier (TG-FTIR) được thực hiện là các phép đo sử dụng Netzsche Thermo-Microbalance TG209 đi kèm Vector phổ kế FT-IR Bruker 22, có nồi nhôm với vi lỗ, môi trường nitơ và dạng quét từ 25 °C đến 300 °C với tốc độ gia nhiệt 10 K/phút.

Các phép đo Phân tích nhiệt quét động (DSC) (trong trường hợp đã hoàn tất) được đo bằng cách sử dụng (a) Perkins Elmer DSC 7, nồi nấu vàng đóng kín, đo từ 20 °C đến 270 °C ở tốc độ gia nhiệt là 10K/phút, (b) Thiết bị TA DSC Q2000, nồi nấu vàng đóng kín, đo từ 20 °C đến 300 °C ở tốc độ gia nhiệt là 10 K/phút.

Các phép đo về sự hấp thụ hơi nước động (DVS) (trong trường hợp đã hoàn tất) được đo bằng cách sử dụng Projekt Messtechnik Sorptions Prufsystem SPS 11 hoặc quét qua Hệ thống đo lường bề mặt DVS-1 (tuần hoàn độ ẩm tương đối và duy trì mẫu ở độ ẩm tương đối được thiết lập) như sau: (a) duy trì mẫu ở mức RH 50 % trong 2 giờ; (b) RH 50 % đến RH 0 % (5 %/giờ); duy trì ở mức RH 0 % trong 5 giờ; (c) RH 0 % đến RH 95 % (5 %/giờ); duy trì ở mức RH 95 % trong 5 giờ; và (d) RH 95 % đến RH 50 % (5 %/giờ); duy trì ở mức RH 50 % trong 2 giờ.

Sơ đồ nhiễu xạ bột tia X (pXRD) được đo cho nhiều mẫu có dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin (được điều chế theo mô tả trong bản mô tả này), với ví dụ tiêu biểu như trong Hình 1. Dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin có thể được đặc trưng bởi mô hình nhiễu xạ tia X, bao gồm các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 5 %, như được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1: Các đỉnh pXRD đối với muối monohydrat (S)-CSA của S-Ketamin

| vị trí [°2θ] | tạo khoảng cách d [Å] | cường độ tương đối [%] |
|--------------|-----------------------|------------------------|
| 7,76         | 11,38                 | 58,03                  |
| 8,11         | 10,89                 | 21,58                  |
| 12,75        | 6,94                  | 24,89                  |
| 13,13        | 6,74                  | 55,99                  |
| 13,31        | 6,65                  | 23,96                  |
| 13,64        | 6,49                  | 31,52                  |
| 14,92        | 5,93                  | 100,00                 |
| 15,51        | 5,71                  | 32,12                  |

|       |      |       |
|-------|------|-------|
| 15,71 | 5,64 | 28,46 |
| 17,09 | 5,18 | 6,03  |
| 17,26 | 5,13 | 8,92  |
| 18,20 | 4,87 | 7,73  |
| 18,45 | 4,80 | 43,84 |
| 19,43 | 4,56 | 7,39  |
| 20,10 | 4,41 | 10,03 |
| 21,29 | 4,17 | 12,49 |
| 22,38 | 3,97 | 14,87 |
| 22,58 | 3,93 | 6,88  |
| 22,71 | 3,91 | 7,31  |
| 23,26 | 3,82 | 10,45 |
| 23,66 | 3,76 | 7,90  |
| 24,22 | 3,67 | 25,66 |
| 25,26 | 3,52 | 28,46 |
| 25,68 | 3,47 | 5,35  |
| 25,93 | 3,43 | 8,92  |
| 26,76 | 3,33 | 13,93 |
| 27,33 | 3,26 | 51,32 |
| 28,21 | 3,16 | 12,32 |
| 29,13 | 3,06 | 11,05 |
| 29,85 | 2,99 | 7,90  |
| 31,31 | 2,86 | 7,48  |
| 32,12 | 2,78 | 8,24  |
| 32,79 | 2,73 | 7,90  |
| 33,10 | 2,70 | 6,20  |
| 33,72 | 2,66 | 7,48  |
| 34,95 | 2,56 | 7,48  |
| 36,20 | 2,48 | 9,77  |
| 37,17 | 2,42 | 6,03  |

Trong một phương án, dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin được đặc trưng bởi mô hình pXRD, bao gồm các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 10 %, như được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2: Các đỉnh pXRD đối với muối monohydrat (S)-CSA của S-Ketamin

| vị trí [ $^{\circ}2\theta$ ] | tạo khoảng cách d [Å] | cường độ tương đối [%] |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| 7,76                         | 11,38                 | 58,03                  |
| 8,11                         | 10,89                 | 21,58                  |
| 12,75                        | 6,94                  | 24,89                  |
| 13,13                        | 6,74                  | 55,99                  |
| 13,31                        | 6,65                  | 23,96                  |
| 13,64                        | 6,49                  | 31,52                  |
| 14,92                        | 5,93                  | 100,00                 |
| 15,51                        | 5,71                  | 32,12                  |
| 15,71                        | 5,64                  | 28,46                  |
| 18,45                        | 4,80                  | 43,84                  |
| 21,29                        | 4,17                  | 12,49                  |
| 22,38                        | 3,97                  | 14,87                  |
| 23,26                        | 3,82                  | 10,45                  |
| 24,22                        | 3,67                  | 25,66                  |
| 25,26                        | 3,52                  | 28,46                  |
| 26,76                        | 3,33                  | 13,93                  |
| 27,33                        | 3,26                  | 51,32                  |
| 28,21                        | 3,16                  | 12,32                  |
| 29,13                        | 3,06                  | 11,05                  |

Trong một phương án khác, dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin được đặc trưng bởi mô hình pXRD, bao gồm các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 20 %, như được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3: Các đỉnh pXRD đối với muối monohydrat (S)-CSA của S-Ketamin

| vị trí [ $^{\circ}2\theta$ ] | tạo khoảng cách d [Å] | cường độ tương đối [%] |
|------------------------------|-----------------------|------------------------|
| 7,76                         | 11,38                 | 58,03                  |

|       |       |        |
|-------|-------|--------|
| 8,11  | 10,89 | 21,58  |
| 12,75 | 6,94  | 24,89  |
| 13,13 | 6,74  | 55,99  |
| 13,31 | 6,65  | 23,96  |
| 13,64 | 6,49  | 31,52  |
| 14,92 | 5,93  | 100,00 |
| 15,51 | 5,71  | 32,12  |
| 15,71 | 5,64  | 28,46  |
| 18,45 | 4,80  | 43,84  |
| 24,22 | 3,67  | 25,66  |
| 25,26 | 3,52  | 28,46  |
| 27,33 | 3,26  | 51,32  |

% hàm lượng nước được đo bằng phương pháp loại trừ độ ẩm không khí thích hợp bằng cách sử dụng chuẩn độ Karl-Fischer thể tích sửa đổi đối với keton như dưới đây. Khoảng 500 mg mẫu được cân chính xác và được hòa tan trong 40 mL Hydranal®-KetoSolver từ Fluka (được chuẩn độ trước với thuốc thử Karl-Fischer Hydranal®-Composite 5K, từ Fluka). Sau đó, dung dịch được chuẩn độ với thuốc thử Karl-Fischer. Điểm cuối được tìm theo thể tích và hàm lượng nước theo phần trăm được tính theo công thức sau đây:

$$\text{Hàm lượng nước [\%]} = V * F * 0,1 / S$$

trong đó S là khối lượng mẫu, F là hệ số thuốc thử Karl-Fischer [mg / mL], và V là lượng tiêu thụ thuốc thử Karl-Fischer [mL].

% hàm lượng nước được xác định cho nhiều mẫu dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin (được điều chế như mô tả trong tài liệu này) có giá trị đo được nằm trong khoảng từ 3,76 % đến 3,79 % (hàm lượng nước trung bình là 3,8 %). Giá trị lý thuyết tính được đối với muối monohydrat (S)-CSA của S-ketamin là 3,7 %.

Việc đo TG-FTIR đối với mẫu đại diện của dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin thể hiện sự sụt giảm khối lượng là 3,7 % khối lượng trong một

bước trong khoảng nhiệt độ từ 110 °C đến 190 °C do bay hơi nước (tương ứng với 3,69 % hàm lượng nước tỷ lệ của monohydrat theo lý thuyết) và sự phân hủy hóa học ở nhiệt độ trên 230 °C.

Quay quang học tuyệt đối của nhiều mẫu dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin (được điều chế như mô tả trong tài liệu này) được xác định nằm trong khoảng từ 66,8° đến 67,4°. Quay quang học tuyệt đối trung bình là  $[\alpha]^{20}_D = +67,8^\circ$  ( $c = 1,0$ , methanol).

Kính hiển vi quang học chiếu trên dạng tinh thể của muối monohydrat (S)-CSA của S-ketamin cho thấy các tinh thể đẳng thước có độ lớn 1000-50 µM xuất hiện dưới dạng các khối bị nứt. <sup>1</sup>H NMR của mẫu đại diện của muối monohydrat (S)-CSA của S-ketamin xác nhận hệ số tỷ lệ muối 1:1.

DSC được đo cho mẫu đại diện của muối monohydrat (S)-CSA của S-ketamin thể hiện điểm nóng chảy bằng khoảng 144 °C, và hàm nhiệt nóng chảy bằng 121 J/g. Việc đo DVS của mẫu đại diện của muối monohydrat (S)-CSA của S-ketamin cho thấy không có tính hút ẩm, và tính ổn định vật lý ở độ ẩm tương đối cao.

Độ tan gần đúng của dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin được đo bằng huyền phù pha loãng từng bước khoảng 10 mg mẫu trong 0,05 mL dung môi. Bảng 4 dưới đây trình bày độ tan gần đúng, ký hiệu “S”. Nếu một mẫu không được hòa tan bằng cách thêm tổng cộng 10-12 mL dung môi, độ tan được biểu hiện là <1 mg/mL trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4: Độ tan gần đúng của tinh thể, dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-Ketamin

| Dung môi hoặc hỗn hợp | Độ tan (mg/mL) |
|-----------------------|----------------|
| axeton                | 5 < S < 6      |
| anisol                | S < 1          |
| DCM                   | 67 < S < 101   |
| 1,4-đioxan            | 5 < S < 6      |
| DMF                   | 91 < S < 185   |
| DMSO                  | 106 < S < 212  |
| etyl axetat           | S < 1          |
| etanol                | 67 < S < 100   |

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| heptan                           | $S < 1$        |
| axetonitril                      | $22 < S < 24$  |
| metanol                          | $226 < S$      |
| 2-metyl-THF                      | $5 < S < 7$    |
| 2-propanol                       | $22 < S < 25$  |
| isopropyl axetat                 | $S < 1$        |
| TBME                             | $S < 1$        |
| THF                              | $5 < S < 7$    |
| toluen                           | $S < 1$        |
| nước                             | $20 < S < 24$  |
| 1:1 axeton:nước                  | $58 < S < 77$  |
| 10:1 aectobne:nước               | $20 < S < 24$  |
| 2-metyl THF bão hòa với nước     | $6 < S < 8$    |
| 1:1 2-propanol:nước              | $93 < S < 189$ |
| 1:1 2-propanol:nước              | $24 < S < 28$  |
| 1:1 2-propanol: isopropyl axetat | $10 < S < 11$  |

Ngoài ra, độ tan của dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin trong các dung môi được chọn được xác định như sau: 21 g muối (S)-CSA của S-ketamin được hòa tan trong 100 mL dung môi (như được trình bày trong Bảng 5 dưới đây). Sau 24 giờ, dung dịch được phân tích trực quan. Nếu hợp chất được hòa tan hoàn toàn, độ tan trên mức 20 g/100 mL. Nếu hợp chất không được hòa tan hoàn toàn, chất kết tủa bất kỳ còn lại sẽ được lọc, dung dịch lọc được pha loãng 400 lần với dung môi pha loãng HPLC (hoặc axetonitril/dung môi pha loãng HPLC) và được phân tích bằng HPLC, kết quả được trình bày trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5: Đo độ tan

| (S)-Ketamin-(+)-10-camphorsulfonat-monohydrat |                             |
|-----------------------------------------------|-----------------------------|
| Dung môi                                      | Độ tan [g/100 mL] ở 23,6 °C |
| nước khử khoáng                               | 5,344                       |
| metanol                                       | 18,457                      |
| etanol                                        | 18,297                      |
| 2-propanol                                    | 7,275                       |
| axeton (2-propanon)                           | 0,578                       |

|                                |        |
|--------------------------------|--------|
| N,N-đimetylaxetamit            | 18,200 |
| N,N-đimetylformamit            | 18,267 |
| axit axetic                    | 18,209 |
| điclometan/metanol (50/50 v/v) | 18,589 |

Sáng chế còn đề cập đến dạng vô định hình của muối (S)-CSA của S-ketamin. Trong một phương án của sáng chế, dạng vô định hình của muối (S)-CSA của S-ketamin là dạng khan.

Dạng vô định hình, khan của muối (S)-CSA của S-ketamin có thể được điều chế bằng cách khử nước dạng monohydrat ở nhiệt độ cao, ví dụ ở nhiệt độ lớn hơn khoảng 120 °C. Trong một ví dụ, mẫu có dạng tinh thể monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin được duy trì ở 160 °C trong luồng nitơ khô trong 30 phút. Phân tích pXRD được tiến hành sau vài giờ cho thấy hỗn hợp của dạng monohydrat tinh thể và dạng khan, vô định hình của muối (S)-CSA của S-ketamin. Dạng khan, vô định hình của muối (S)-CSA của S-ketamin cũng thu được (trong hỗn hợp với dạng monohydrat) bằng cách tạo huyền phù đặc cho dạng monohydrat tinh thể của muối (S)-CSA của S-ketamin trong 2-metyl THF hoặc isopropyl axetat ở khoảng 80 °C trong khoảng 4 ngày.

Dạng khan, vô định hình của muối (S)-CSA của S-ketamin có tính hút ẩm và chuyển đổi nhanh thành dạng monohydrat của muối (S)-CSA của S-ketamin khi lưu trữ trong các điều kiện môi trường xung quanh.

Sáng chế còn bao gồm các dược phẩm chứa sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này với chất mang dược dụng. Các dược phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này làm hoạt chất có thể được điều chế bằng cách pha trộn kỹ lưỡng một hoặc nhiều hợp chất với chất mang dược dụng theo các kỹ thuật hóa hợp dược thông thường. Chất mang có thể có nhiều dạng tùy thuộc vào đường dùng mong muốn (ví dụ, đường uống, ngoài đường tiêu hóa). Do đó, để tạo các chế phẩm lỏng dùng đường uống như dung dịch, nhũ tương và huyền phù, các chất mang, phụ gia phù hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo mùi vị, chất bảo quản, chất ổn định, chất tạo màu, v.v được sử dụng; để tạo các chế phẩm rắn dùng đường uống như bột, viên nang và viên nén, các chất mang, phụ gia phù hợp bao gồm tinh bột, đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi

trơn, chất kết dính, chất phân rã, v.v. được sử dụng. Các chế phẩm rắn dùng đường uống có thể cũng được bao phủ bằng các chất như đường, hoặc tan trong ruột để có thể điều chỉnh vị trí hấp thụ chính. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chất mang sẽ thường bao gồm nước tiệt trùng và các thành phần khác có thể được thêm vào để tăng tính tan hoặc để bảo quản. Các huyền phù hoặc dung dịch có thể được tiêm cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các chất mang chứa nước cùng với các chất phụ gia phù hợp.

Để điều chế các chế phẩm dược của sáng chế, một hoặc nhiều hợp chất của sáng chế làm hoạt chất được pha trộn kỹ lưỡng với chất mang được dụng theo các kỹ thuật hóa hợp dược thông thường, chất mang này có thể có nhiều dạng tùy vào dạng bào chế sử dụng mong muốn, ví dụ đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa như tiêm trong cơ. Trong quá trình điều chế các chế phẩm dược dùng dưới dạng đường uống, bất kỳ môi trường dược phẩm thông thường nào cũng có thể được sử dụng. Do đó, để tạo các chế phẩm lỏng dùng đường uống ví dụ như, huyền phù, cồn ngọt và dung dịch, các chất mang, phụ gia phù hợp bao gồm nước, glycol, dầu, rượu, chất tạo mùi vị, chất bảo quản, chất tạo màu, v.v được sử dụng; để tạo các chế phẩm rắn dùng đường uống ví dụ như, bột, viên nang, caplet, gelcap và viên nén, các chất mang, phụ gia phù hợp bao gồm tinh bột, đường, chất pha loãng, chất tạo hạt, chất bôi trơn, chất kết dính, chất phân rã, v.v. được sử dụng. Do đặc tính dễ sử dụng, các viên nén và viên nang là dạng đơn vị liều đường uống thuận lợi nhất, trong trường hợp này các chất mang được dụng rắn rõ ràng được sử dụng. Nếu muốn, các viên nén có thể được bao đường hoặc để tan trong ruột bằng các kỹ thuật tiêu chuẩn. Để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chất mang sẽ thường bao gồm nước tiệt trùng, thông qua các thành phần khác, ví dụ, nhằm mục đích như hỗ trợ khả năng hòa tan hoặc để bảo quản. Cũng có thể điều chế các huyền phù có thể được tiêm, trong trường hợp này có thể sử dụng các chất mang lỏng phù hợp, các chất tạo huyền phù, v.v. Các chế phẩm dược ở đây sẽ bao gồm, tính trên mỗi đơn vị liều, ví dụ, viên nén, viên nang, dạng bột, dạng tiêm, dạng uống bằng muỗng cà phê, v.v., một lượng hoạt chất cần thiết để cung cấp liều hiệu quả như mô tả ở trên.

Các chế phẩm dược ở đây sẽ bao gồm, tính trên mỗi đơn vị liều, ví dụ, viên nén, viên nang, dạng bột, dạng tiêm, thuốc đặt, dạng uống bằng muỗng cà phê, v.v., hoặc bằng từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg hoặc lượng hay khoảng bất kỳ trong khoảng đó, và có thể được cung cấp với liều bằng từ khoảng 0,01 mg/kg đến

khoảng 1,5 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là từ khoảng 0,01 mg/kg/ngày đến khoảng 0,75 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là từ khoảng 0,05 mg/kg đến khoảng 0,5 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, tốt hơn là từ khoảng 0,1 mg/kg đến khoảng 0,5 mg/kg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, của mỗi hoạt chất. Tuy nhiên, liều lượng có thể thay đổi tùy thuộc vào yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của tình trạng đang được điều trị và hợp chất được sử dụng. Có thể sử dụng hàng ngày hoặc sau khi định liều định kỳ.

Tốt hơn là những chế phẩm này ở dạng liều đơn vị từ dạng như viên nén, viên thuốc tròn, viên nang, dạng bột, dạng hạt, dung dịch hoặc huyền phù vô trùng dùng ngoài đường tiêu hóa, sol khí đo được hoặc chất lỏng dạng xịt, dạng nhỏ giọt, tiêm ống, thiết bị tiêm tự động hoặc thuốc đạn; đối với việc dùng ngoài đường tiêu hóa, trong mũi, dưới lưỡi hoặc trong trực tràng, hoặc cho dùng bằng cách hít hoặc bơm vào. Hoặc, chế phẩm có thể được trình bày dưới dạng phù hợp để dùng một lần một tuần hoặc một lần một tháng; ví dụ, muối không hòa tan của hợp chất hoạt tính, như muối decanoat, có thể được điều chỉnh thích ứng để cung cấp chế phẩm có tác dụng kéo dài để tiêm bắp. Để điều chế các chế phẩm rắn như viên nén, hoạt chất chính được pha trộn với chất mang dược, ví dụ, thành phần đóng viên thông thường như bột ngô, lactoza, sucroza, sorbitol, bột talc, axit stearic, magie stearat, đicanxi phosphat hoặc gôm, và các chất pha loãng dược phẩm khác, ví dụ nước, để tạo thành các tiền dược phẩm chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất của sáng chế, hoặc các muối dược dụng của chúng. Khi mô tả các tiền dược phẩm này là đồng nhất, điều đó có nghĩa là hoạt chất được phân tán đồng đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho chế phẩm có thể được chia nhỏ một cách dễ dàng thành các dạng bào chế có hiệu lực bằng nhau như viên nén, viên thuốc tròn và viên nang. Tiền dược phẩm dạng rắn này sau đó được chia nhỏ thành các dạng bào chế đơn vị được mô tả ở trên chứa từ khoảng 0,01 mg đến khoảng 1.000 mg, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó của hoạt chất của sáng chế. Viên nén hoặc viên thuốc tròn của chế phẩm mới có thể được bao ngoài hoặc được hóa hợp để tạo thành dạng bào chế có ưu điểm tạo tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên thuốc tròn có thể bao gồm thành phần liều lượng bên trong và liều lượng bên ngoài, thành phần liều lượng bên ngoài có dạng bao trùm lên thành phần

liều lượng bên trong. Hai thành phần có thể được ngăn cách bởi lớp tan trong ruột có tác dụng chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong nguyên vẹn đi vào trong tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều loại chất có thể được sử dụng cho lớp tan trong ruột hoặc lớp bao ngoài, các chất này bao gồm một số axit polymeric với các chất như senlac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó các chế phẩm mới của sáng chế có thể được hợp nhất để dùng qua đường miệng hoặc đường tiêm bao gồm các dung dịch chứa nước, xi-rô được tạo hương vị thích hợp, huyền phù chứa nước hoặc dầu, và nhũ tương được tạo hương vị với dầu có thể ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa hoặc dầu lạc, cũng như còn ngọt và chất mang tương tự dùng trong dược phẩm. Các chất phân tán hoặc tạo huyền phù phù hợp cho các huyền phù chứa nước, bao gồm tổng hợp và gồm tự nhiên như tragacanth, acacia, alginat, dextran, natri carboxymetylxeluloza, metyloxenluloza, polyvinyl pyrrolidon hoặc gelatin.

Phương pháp điều trị bệnh trầm cảm kháng điều trị như mô tả trong sáng chế này cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng chế phẩm được bao gồm hợp chất bất kỳ như được xác định trong bản mô tả này và chất mang dược dụng. Chế phẩm được có thể chứa khoảng 0,01 mg đến khoảng 1000 mg hợp chất, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó; tốt hơn là từ khoảng 0,05 mg đến khoảng 500 mg hợp chất, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong khoảng đó, và có thể được tạo thành bất kỳ dạng nào phù hợp với chế độ dùng được chọn. Các chất mang bao gồm tá dược trợ, bao gồm nhưng không giới hạn chất kết dính, các chất tạo huyền phù, chất bôi trơn, chất tạo hương, chất tạo ngọt, chất bảo quản, thuốc nhuộm, và lớp bao ngoài. Các chế phẩm phù hợp dùng cho đường miệng bao gồm các dạng rắn, như viên thuốc tròn, viên nén, caplet, viên nang (mỗi dạng bao gồm các chế phẩm tác dụng tức thời, tác dụng định giờ, và tác dụng kéo dài), dạng hạt, và dạng bột, và dạng lỏng, như dung dịch, xi-rô, còn ngọt, nhũ tương, và huyền phù. Các dạng hiệu quả để cho dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch, nhũ tương và huyền phù vô trùng.

Điểm thuận lợi là, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng theo một liều đơn hàng ngày, hoặc liều tổng hàng ngày có thể được cho dùng theo các liều chia nhỏ trong hai, ba, hoặc bốn lần một ngày. Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng trong mũi thông qua sử dụng tại chỗ chất mang trong mũi phù

hợp, hoặc thông qua miếng áp da mà những người có trình độ bình thường trong ngành đã biết. Để cho dùng dưới dạng dẫn truyền thuốc qua da, việc cho dùng liều tất nhiên sẽ diễn ra liên tục chứ không gián đoạn trong suốt chế độ liều lượng thuốc.

Ví dụ, khi cho dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần thuốc hoạt tính có thể được kết hợp với chất mang trợ dược dụng không độc hại dùng qua đường miệng như etanol, glyxerol, nước, v.v. Ngoài ra, khi muốn hoặc khi cần thiết, các chất kết dính; chất bôi trơn, chất phân rã và chất tạo màu phù hợp cũng có thể được hợp nhất tạo thành hỗn hợp. Các chất kết dính phù hợp bao gồm nhưng không giới hạn trong tinh bột, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt từ ngô, gồm tự nhiên và gồm tổng hợp như acacia, tragacanth hoặc natri oleat, natri stearat, magiê stearat, natri benzoat, natri axetat, natri xitrat, v.v. Các chất nghiền bao gồm nhưng không giới hạn trong tinh bột, metyl xenluloza, thạch, bentonit, gồm xanthan, v.v.

Dạng lỏng trong các chất tạo huyền phù hoặc phân tán được tạo hương vị phù hợp như gồm tổng hợp và gồm tự nhiên, ví dụ, tragacanth, acacia, metyl xenluloza, v.v. Huyền phù và dung dịch vô trùng thích hợp dùng cho đường ngoài tiêu hóa. Các chế phẩm đẳng trương thường bao gồm các chất bảo quản phù hợp được sử dụng khi cho dùng qua đường tiêm trong tĩnh mạch.

Để điều chế chế phẩm dược của sáng chế, sản phẩm được điều chế theo quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả trong bản mô tả này làm hoạt chất được pha trộn kỹ lưỡng với chất mang dược dụng theo các kỹ thuật hóa hợp dược thông thường, chất mang này có thể có nhiều dạng tùy vào dạng bào chế sử dụng mong muốn, ví dụ đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa như tiêm trong cơ. Các chất mang dược dụng phù hợp là các chất mang phổ biến trong ngành. Có thể tham khảo mô tả các chất mang dược dụng trong The Handbook of Pharmaceutical Excipients (Sổ tay tá dược), được xuất bản bởi Hiệp hội dược phẩm Hoa Kỳ (American Pharmaceutical Association) và Hiệp hội dược phẩm Vương quốc Anh (Pharmaceutical Society of Great Britain).

Các phương pháp bào chế các chế phẩm dược đã được mô tả trong một số ấn phẩm như Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, (Các dạng bào chế dược phẩm: Thuốc viên), xuất bản lần thứ hai, chỉnh sửa và mở rộng, Tập 1-3, biên tập bởi

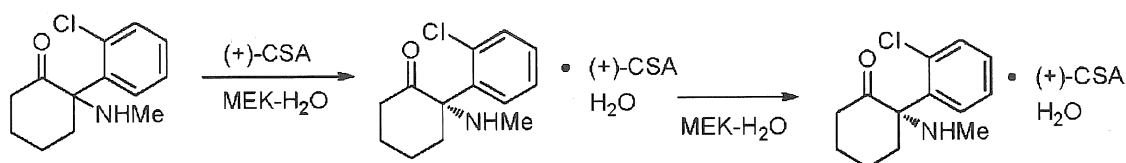
Lieberman và cộng sự; Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral Medications (Các dạng bào chế dược phẩm: Dược phẩm sử dụng ngoài đường tiêu hóa), Tập 1-2, biên tập bởi Avis và cộng sự; và Pharmaceutical Dosage Forms: Disperse Systems (Các dạng bào chế dược phẩm: Hệ phân tán), Tập 1-2, biên tập bởi Lieberman và cộng sự; xuất bản bởi Marcel Dekker, Inc.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

Những ví dụ sau đây giúp hiểu rõ hơn về sáng chế và không nhằm hạn chế phạm vi của sáng chế, theo bất kỳ hình thức nào, trong các yêu cầu bảo hộ sẽ được trình bày trong phần sau.

Trong các ví dụ sau đây, một số sản phẩm tổng hợp được nêu là đã được phân lập dưới dạng cặn. Người có trình độ bình thường trong ngành sẽ hiểu rằng thuật ngữ “cặn” không giới hạn tình trạng vật lý của sản phẩm được phân lập và có thể bao gồm, ví dụ, dạng rắn, dạng dầu, dạng bột, gôm, xi-rô, v.v.

Ví dụ 1: Điều chế muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin



Bazơ tự do rac-Ketamin (10 g, 42 mmol) và (+)-CSA (10 g, 42 mmol, 98 % khối lượng, 1 đương lượng) trong metyl etyl keton (33,3 g) và nước (1,85 g) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 50 °C và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Huyền phù thu được được làm mát đến nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Huyền phù thu được được khuấy qua đêm và được lọc. Bánh lọc ướt được rửa hai lần với metyl etyl keton (5 g) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (10,15g sản phẩm ướt). Sản phẩm được làm khô trong 6 giờ ở 50 °C, 1 kPa (10 mbar) để tạo muối CSA của (S)-Ketamin dưới dạng chất rắn màu trắng.

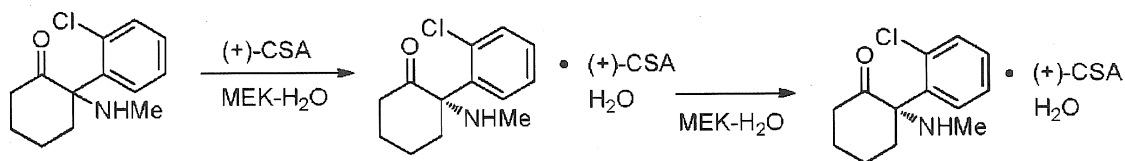
Sản lượng: 10,04 g

Độ tinh khiết: HPLC: 100 %,

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 96,4 %

Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 49 %

Ví dụ 2: Tái kết tinh muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin



Muối monohydrat (+)-CSA của (S)-ketamin (10,1 g, 41,3 mmol) được thêm methyl ethyl keton (33,3 g) và nước (1,85 g). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm đến 80 °C. Quan sát thấy dung dịch trong suốt được tạo thành. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm mát xuống 50 °C (quan sát thấy huyền phù đặc được tạo thành). Ở nhiệt độ này, methyl ethyl keton bổ sung (33,3 g) được thêm. Huyền phù thu được được làm mát xuống 20 °C trong 1 giờ. Huyền phù thu được được khuấy qua đêm và được lọc. Bánh lọc ướt được rửa hai lần với methyl ethyl keton (5 g) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (8,84 g sản phẩm ướt). Sản phẩm được làm khô trong 1 giờ ở 50 °C, 1 kPa (10 mbar) để tạo muối CSA của (S)-Ketamin dưới dạng chất rắn màu trắng.

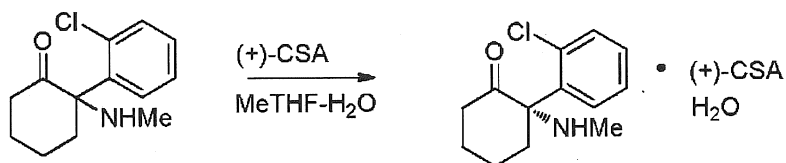
Sản lượng: 8,81 g

Độ tinh khiết: HPLC: 100 %

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 100 %

Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 86 %

Ví dụ 3: Điều chế muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin



Bazơ tự do rac-Ketamin (10 g, 42 mmol) và (+)-CSA (9,8 g, 42 mmol, 1 đương lượng) trong 2-metyl-THF (70 g) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Nước (6,3 g) được thêm vào để tạo huyền phù đặc. Huyền phù đặc được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu ( $T = 73\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), tạo thành dung dịch trong suốt. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó được làm mát xuống 63 °C và được gieo mầm kết tinh với các lượng nhỏ (bằng một đầu cái dè lưỡi) muối -CSA của (S)-Ketamin. Quan sát thấy sự kết tinh bắt đầu diễn ra. Huyền phù được duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ,

được làm mát trong 1 giờ xuống 50 °C và sau đó xuống 20 °C, trong một giờ nữa. Huyền phù thu được được khuấy qua đêm và được lọc. Bánh lọc ướt được rửa hai lần với 2-metyl-THF (10 g) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (9,1 g sản phẩm ướt). Sản phẩm được làm khô qua đêm ở 50 °C, 2 kPa (20 mbar) để tạo muối CSA của (S)-Ketamin dưới dạng chất rắn màu trắng.

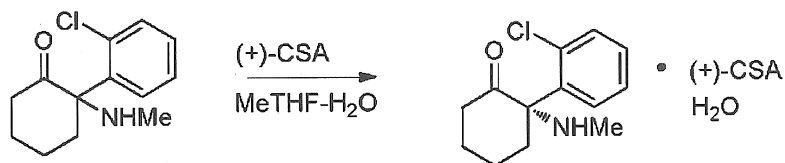
Sản lượng: 9,06 g

Độ tinh khiết: HPLC: 100 %,

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 99,3 %

Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 45 %

Ví dụ 4: Điều chế muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin



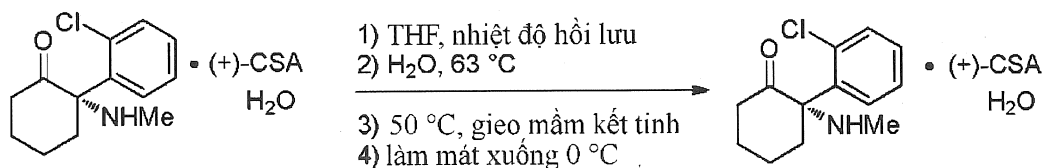
Bazơ tự do rac-Ketamin (600 g, 2,524 mol) và (+)-CSA (588 g, 2,531 mol, 1 đương lượng) trong 2-Me-THF (4200 g) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau đó nước (378 g) được thêm (quan sát thấy huyền phù đặc được tạo thành). Huyền phù đặc được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu ( $T = 72-73\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Quan sát thấy dung dịch trong suốt được tạo thành. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng 10 phút. Hỗn hợp được làm mát xuống 63 °C trong 20 phút và được gieo mầm kết tinh với muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin (2 g). Quan sát thấy sự kết tinh bắt đầu diễn ra. Huyền phù thu được được duy trì ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Sau đó sơ đồ làm mát sau đây được áp dụng: làm mát xuống 59 °C trong 1 giờ, làm mát xuống 52 °C trong 1 giờ, làm mát xuống 38 °C trong 1 giờ, làm mát xuống 20 °C trong 40 phút, làm mát xuống 0 °C trong 20 phút. Huyền phù được khuấy trong 6 giờ -16 giờ và được lọc. Bánh lọc ướt được rửa với 2-Me-THF (tổng cộng 2150 g) chứa 2 % nước (2107 g 2-Me-THF, 43 g nước) làm ba phần và thu được sản phẩm ướt dưới dạng chất rắn màu trắng (654 g). Sản phẩm được làm khô qua đêm ở 50 °C, áp suất 2 kPa (20 mbar) và thu được muối monohydrat CSA của (S)-Ketamin dưới dạng chất rắn màu trắng.

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 99,21

Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 47 %

Hàm lượng nước: 3,84 %

Ví dụ 6: Tái kết tinh muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin



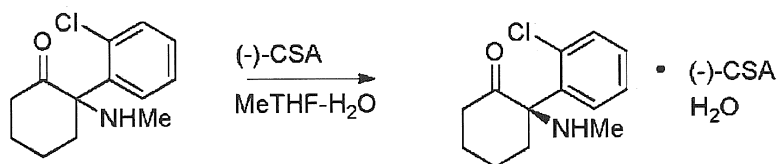
Muối monohydrat (+)-CSA của (S)-ketamin-(50,0 g, 102,46 mmol) được tạo huyền phù trong THF (375 g) và nước (25 g). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (dung dịch trong suốt, T = 64 °C). Dung dịch trong suốt được làm mát xuống 50 °C và được gieo mầm kết tinh với các tinh thể của muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin (0,25 g). Quan sát thấy sự kết tinh bắt đầu diễn ra và huyền phù được hình thành, được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ này. Huyền phù được làm mát xuống 0 °C trong vòng 8 giờ và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ này. Sản phẩm được lọc và được rửa với THF (3x25 g). Sản phẩm ướt (45,8 g) được làm khô qua đêm ở 50 °C trong áp suất 2 kPa (20 mbar) để tạo muối monohydrat (+)-CSA của (S)-Ketamin được phân lập dưới dạng chất rắn màu trắng (45,4 g).

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 100,00

Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 91 %

Hàm lượng nước: 3,84 %

Ví dụ 7: Điều chế muối monohydrat (-)-CSA của (R)-Ketamin



Bazơ tự do rac-Ketamin (10 g, 42 mmol) và (-)-CSA (9,8 g, 42 mmol, 1 đương lượng) trong 2-metyl-THF (70 g) được khuấy ở nhiệt độ phòng. Nước (6,3 g) được thêm vào để tạo huyền phù đặc. Huyền phù đặc được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (T = 72 °C), tạo thành dung dịch trong suốt. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 1 giờ, sau đó làm mát xuống 63 °C. 0,5 ml huyền phù được điều chế từ 100 mg (R)-ketamin, và 98 mg axit (-)-campho-10-sulfonic được hòa tan trong 1,5 g THF và 8 µg nước (kết tinh tự phát) được thêm. Hỗn hợp phản ứng trở nên đục.

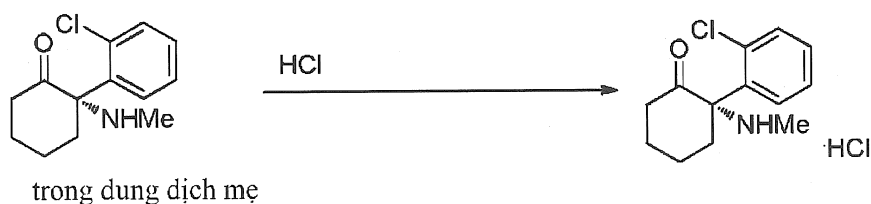
Huyền phù tạo thành được làm mát xuống 59 °C trong 1 giờ, sau đó tiếp tục làm mát trong 1 giờ xuống 52 °C, trong 1 giờ xuống 38 °C, trong 2 giờ xuống 20 °C, và trong 2 giờ xuống 0 °C. Huyền phù tạo thành được khuấy thêm ở 0 °C qua đêm. Huyền phù tạo thành được lọc, và bánh lọc ướt được rửa hai lần với hỗn hợp 2-metyl-THF (9,6 g) và nước (0,4 g) để tạo hợp chất tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (10,5 g sản phẩm ướt). Sản phẩm được làm khô qua đêm ở 50 °C, 2 kPa (20 mbar) để tạo muối (-)-CSA của (R)-Ketamin dưới dạng chất rắn màu trắng.

Sản lượng: 9,3 g Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm: 43 %

Độ tinh khiết: HPLC: 100 %;

Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 99,38 %, độ tinh khiết 100 %, xét nghiệm 95,23 %

Ví dụ 8: Điều chế muối hydroclorua (S)-Ketamin từ dung dịch mẹ của Ví dụ 7



Dung dịch mẹ của Ví dụ 7 (chứa (S)-ketamin và axit (-)- campho-10-sulfonic hòa tan trong hỗn hợp metyl-THF/nước (10,9:1)) được thêm khí HCl (0,9 g) ở nhiệt độ phòng trong 2 phút. Quan sát được kết tinh tự phát của chất rắn (pH của dung dịch 0-1). Sau khi khuấy 30 phút, chất rắn được lọc, và bánh ướt được rửa hai lần với metyl-THF (5,0 g mỗi lần). Chất rắn thu được (5,8 g ướt) được làm khô trong chân không ở 50 °C. Dung dịch mẹ (107,45 g) chứa 82 % (S)-ketamin và 18 % (R)-ketamin.

Sản lượng 3,91 g; Sản lượng điều chỉnh theo xét nghiệm (so với rac-ketamin được sử dụng trong thí nghiệm 7: 34 % (68 % so với (S)-ketamin)

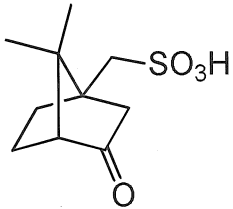
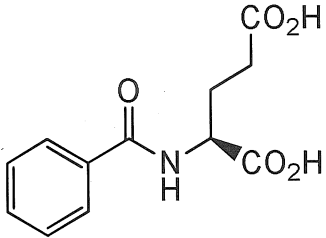
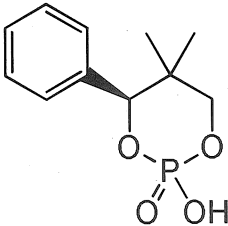
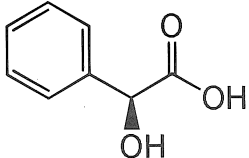
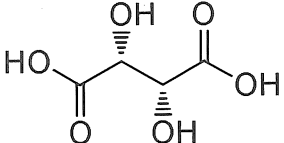
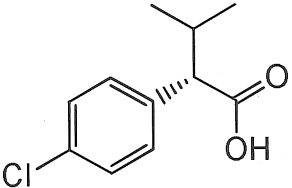
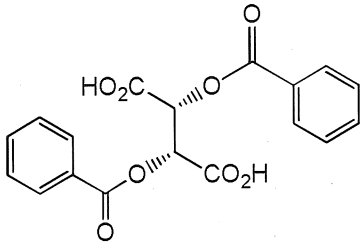
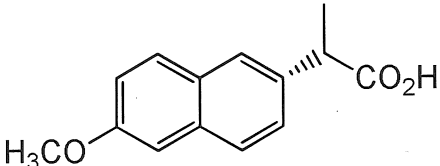
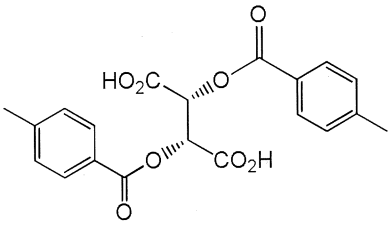
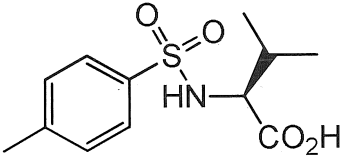
Độ tinh khiết đồng phân đối ảnh: 99,78 %

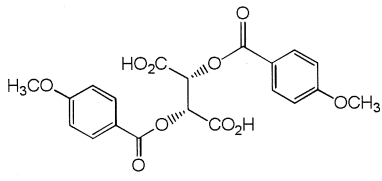
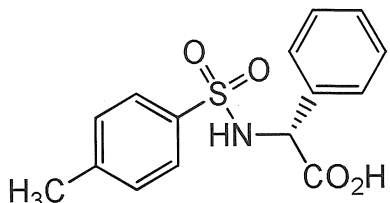
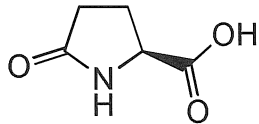
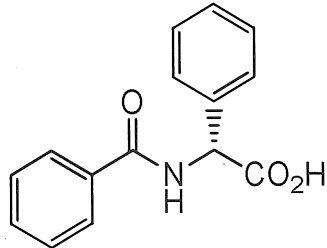
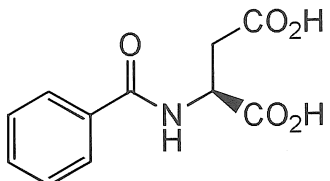
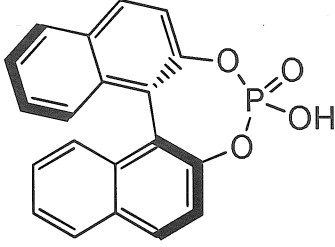
Hàm lượng nước: 0,23 %, độ tinh khiết 99,98 %, xét nghiệm 97,56 %

Ví dụ 9: Thí nghiệm sàng lọc phân giải cổ điển

Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các thí nghiệm phân giải được thực hiện trong quy mô 1 mmol bazơ tự do ( $\pm$ )-ketamin và thêm 0,5 mol đương lượng chất phân

tách có tính axit được chọn trong 3,5 mL dung môi. Chất phân tách có tính axit được thử nghiệm như sau:

| ID Số | Cấu trúc/Tên                                                                                                           | ID Số | Cấu trúc/Tên                                                                                                                              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | <br>Axit (1S)-(+)-10-camphorsulphonic | 9     | <br>N-Bz-L-Glu-OH                                      |
| 2     | <br>(S)-(-)-phencyphos (P1(+))        | 10    | <br>Axit (S)-(+)-mandelic                              |
| 3     | <br>Axit L(+)-tartaric              | 11    | <br>Axit (S)-(+)-2-(4-chlorophenyl)-3-methylbutanoic |
| 4     | <br>L(-)-O,O'-DBTA                  | 12    | <br>(S)-(+)-naproxen                                  |
| 5     | <br>L(-)-O,O'-DTTA                  | 13    | <br>(S)-N-tosyl-valin                                |

|   |                                                                                                                              |    |                                                                                                                                              |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|   |  <p>D(+)-O,O'-DATA</p>                      | 14 |  <p>(R)-N-tosyl-phenylglyxin</p>                           |
| 7 |  <p>Axit L(-)-2-pyrrolidon-5-carboxylic</p> | 15 |  <p>(R)-N-benzoyl-phenylglyxin</p>                        |
| 8 |  <p>N-Bz-L-Asp-OH</p>                      | 16 |  <p>(R)-(-)-1,1'-bisnaphthyl-2,2'-diyl-hydrophosphat</p> |

#### Điều chế bazơ tự do (±)-ketamin

Ketamin triệt quang. HCl (15,0 g, 54,7 mmol) được hòa tan trong 100 mL nước trong khi khuấy. Dung dịch được thêm 100 mL  $\text{CHCl}_3$  và khuấy mạnh, được bazơ hóa bằng cách thêm từng giọt dung dịch gồm 2,40 g NaOH (60 mmol) trong 30 mL nước. Chất kết tủa màu trắng tạo ra được tách chiết trực tiếp với lớp  $\text{CHCl}_3$  (dung dịch trong suốt). Hỗn hợp được chuyển sang phễu tách và được tách. Pha chứa nước được tách chiết lại với 100 mL cloroform và sau đó với 50 mL cloroform. Hỗn hợp các lớp cloroform được rửa với 50 mL nước, được làm khô trên  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  và được cô đặc trên Rotavap để tạo chất rắn tinh thể màu trắng (dầu được hóa rắn). Sản lượng: 12,88 g chất rắn màu trắng (54,2 mmol, 99 %); NMR xác nhận bazơ tự do ketamin.

Quy trình được lặp lại với 10,15 g (36,9 mmol) ketamin triệt quang và tạo được 8,73 g (36,7 mmol, 99,5 %) ketamin tự do dưới dạng chất rắn màu trắng.

RS1: Các thí nghiệm sàng lọc phân giải trong metanol:

Bazơ tự do ketamin (3,93 g, 16,5 mmol) được hòa tan trong 15 mL metanol (được làm ấm lên một chút để hòa tan), được chuyển đến bình định mức 25 mL và bình được đổ đến 25 mL metanol (1 mmol = 1,52 mL). Khối lượng của dung dịch này là 21,0 g (1 mmol = 1,27 g). Chất phân tách được hòa tan/được tạo huyền phù trong 1,60 g (2,0 mL) metanol.

Ở nhiệt độ phòng 1,27 g (1,0 mmol) dung dịch bazơ tự do ketamin được điều chế trong metanol được thêm vào chất phân tách được điều chế trong hỗn hợp metanol. Quan sát thấy tất cả các dung dịch tạo thành đều trở nên trong suốt, trừ thí nghiệm 1.2 và 1.9, chúng được gia nhiệt để thực hiện hòa tan. Sau khi để 22 giờ ở nhiệt độ phòng, tất cả các dung dịch vẫn trong suốt. Các nắp vụn được bỏ ra sau 2 ngày, cho phép bay hơi từ từ. Sau 5 ngày, phần lớn dung môi đã được bay hơi và còn lại dầu đặc trong hầu hết các lọ, như được trình bày trong Bảng RS1 dưới đây. Các lọ có lớp chất rắn được thêm 1 mL MeOH để tái hòa tan chất rắn bất kỳ. Việc thêm metanol giúp tái hòa tan hầu hết chất rắn, và sau đó 3 mL ete xyclo-pentyl metyl (CPME) dưới dạng dung môi không hòa tan (anti-solvent) được thêm. Sau 4 giờ, tất cả lọ được mở lại, cho phép bay hơi từ từ. Sau 2 ngày bay hơi từ từ CPME còn khoảng ~2 mL, quan sát thấy có dầu đặc, đục được tạo thành trong một số lọ (xem Bảng RS1). Các lọ này được đậy nắp lại và được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu để hòa tan (nếu cần thêm vài giọt MeOH để hòa tan). Trong các lọ của thí nghiệm 1.4, 1.5 và 1.9 dầu được tạo lại. Trong lọ của thí nghiệm 1.16 chất rắn được tạo thành và dung dịch mẹ (và 0,5 mL CPME rửa) được lấy ra bằng ống hút, mặc dù chất rắn thể hiện e.e. (lượng dư chất đồng phân đối ảnh) <5 %. Các lọ/các thí nghiệm không tạo chất rắn sau 7 ngày (với việc thêm CPME là dung môi không hòa tan) được giữ ở nhiệt độ phòng nhiều nhất là 7 ngày nữa (tổng cộng 14 ngày) để cố gắng kết tinh thành công.

Bảng 6 dưới đây tổng hợp các tình trạng và kết quả của các thí nghiệm sàng lọc với 16 chất phân tách được nhận dạng như ở phần trên, sử dụng metanol làm dung môi. Lưu ý: trong các thí nghiệm trong đó ghi chú là không quan sát được trong các cột “5 ngày bay hơi” và/hoặc “7 ngày + CPME, đến 14 ngày”, nghĩa là không thu được chất rắn hay dầu.

Bảng 6: Các kết quả sàng lọc phân giải, dung môi MeOH

| Thí nghiệm số | Chất phân tách                               | mg*<br>(0,5 mmol) | 5 ngày bay hơi                                      | 7 ngày + CPME, đến 14 ngày                       |
|---------------|----------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1.1           | Axit (1S)-(+)-10-camphorsulphonic            | 116               |                                                     |                                                  |
| 1.2           | (S)-(+)-phencyphos (P1(+))                   | 121               | chất rắn                                            |                                                  |
| 1.3           | Axit L(+)-tartaric                           | 75                |                                                     | 8 ngày: (lớp dầu) đục<br>14 ngày: hóa rắn        |
| 1.4           | L(-)-O,O'-DBTA                               | 188               |                                                     | 9 ngày: dầu đục                                  |
| 1.5           | L(-)-O,O'-DTTA                               | 193 9             |                                                     | 9 ngày: dầu đục                                  |
| 1.6           | D(+)-O,O'-DATA                               | 209               |                                                     | 9 ngày: dầu đục (trong sau khi gia nhiệt + MeOH) |
| 1.7           | Axit L(-)-2-pyrrolidon-5-carboxylic          | 65                | 5 ngày: chất rắn (thể hình kim) + MeOH: tái hòa tan | 8 ngày: dầu đục (trong sau khi gia nhiệt + MeOH) |
| 1.8           | N-Bz-L-Asp-OH                                | 119               |                                                     | 9 ngày: dầu đục                                  |
| 1.9           | N-Bz-L-Glu-OH                                | 126               | chất rắn                                            | dầu đục sau khi thêm CPME                        |
| 1.10          | Axit (S)-(+)-mandelic                        | 76                |                                                     |                                                  |
| 1.11          | Axit (S)-(+)-2-(4-clophenyl)-3-metylbutanoic | 106               | chất rắn                                            | 14 ngày: chất rắn trong dầu sau khi bay hơi      |
| 1.12          | (S)-(+)-naproxen                             | 115               | chất rắn + MeOH: tái hòa tan                        |                                                  |
| 1.13          | (S)-N-tosyl-valin                            | 136               | chất rắn                                            |                                                  |
| 1.14          | (R)-N-tosyl-phenylglyxin                     | 153               | chất rắn                                            |                                                  |
| 1.15          | (R)-N-benzoylphenylglyxin                    | 128               | chất rắn                                            |                                                  |

|      |                                                  |      |                                                                                              |
|------|--------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1.16 | (R)-(-)-1,1'-bisnaphthyl-2,2'-diyl-hydrophosphat | 87** | 9 ngày: dầu đục, kết tinh sau khi gia nhiệt<br>Chất rắn: 78 mg e.e.<br><5 %<br>ML: e.e. <5 % |
|------|--------------------------------------------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------|

\* +/- 1 mg; \*\* 0,25 mmol chất phân tách trong 1 mL metanol, thêm 0,64 g (0,50 mmol) dung dịch ketamin MeOH

Tóm tắt: không thu được tinh thể khi metanol được sử dụng làm dung môi. Sau khi làm bay hơi metanol, dầu thu được được tái hòa tan trong lượng nhỏ metanol và CPME (làm dung môi không hòa tan). Trong ba thí nghiệm, 1.3, 1.11 và 1.16 thu được một số chất rắn. Đối với thí nghiệm 11, %ee của dung dịch mẹ và chất rắn được xác định là rất thấp (<5 %).

RS2: Các thí nghiệm sàng lọc phân giải trong 2-butanone (MEK)

Bazơ tự do ketamin (3,93 g, 16,5 mmol) được hòa tan trong 15 mL 2-butanone (được làm ấm lên một chút để hòa tan), được chuyển đến bình định mức 25 mL và bình được đổ đến 25 mL 2-butanone (1 mmol = 1,52 mL). Khối lượng của dung dịch này là 21,29 g (1 mmol = 1,29 g). Chất phân tách được hòa tan/được tạo huyền phù trong 1,60 g (2,0 mL) 2-butanone.

Ở nhiệt độ phòng 1,29 -1,32 g (1,0 mmol) dung dịch ketamin được điều chế trong 2-butanone được thêm vào dung dịch chất phân tách được điều chế. Tất cả các dung dịch đều trở nên trong suốt, trừ các lọ trong các thí nghiệm 2.3, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 2.14 và 2.15. Các lọ này được gia nhiệt để hòa tan. Trong các lọ của thí nghiệm 2.3 và 2.9 một số chất rắn đọng lại, trong khi các lọ của thí nghiệm 2.14 và 2.15 trở nên mờ đục. Sau 20 giờ ở nhiệt độ phòng, các lọ của thí nghiệm 2.3 (axit tartaric), 2.7 (pyroGlu) và 2.9 (N-BzGlu) chứa một số tinh thể. Dung dịch trong các lọ của thí nghiệm 2.14 và 2.15 trở nên hơi đục. Trong tất cả các lọ khác, dung dịch vẫn trong suốt, do đó sau 2 ngày, các nắp vụn của các lọ được bỏ ra, cho phép bay hơi từ từ. Sau 5 ngày bay hơi từ từ đến khi còn một nửa thể tích, không thấy có sự kết tinh thêm. Sau 7 ngày, dung dịch trong suốt trong các lọ của thí nghiệm 2.4 và 2.5 được gieo mầm kết tinh với muối L-(-)-DATA của S-ketamin (được điều chế như được mô tả trong RS5: 4.2 ở phần sau), tuy nhiên, không xảy ra kết tinh và các tinh thể mầm bị hòa tan. Các lọ/các thí nghiệm không tạo chất rắn sau 7 ngày được giữ ở nhiệt độ phòng nhiều nhất là 7 ngày nữa (tổng cộng 14 ngày) để cố gắng kết tinh thành công.

Bảng 7 dưới đây tổng hợp các kết quả của các thí nghiệm sàng lọc với 16 chất phân tách và 2-butanol làm dung môi. LƯU Ý: Trong trường hợp ghi chú là không quan sát được trong các cột “20 giờ ở nhiệt độ phòng”, “5 ngày bay hơi chậm” và/hoặc “7-14 ngày”, nghĩa là không thu được chất rắn hay dầu.

Bảng 7: Các thí nghiệm sàng lọc phân giải, 2-butanone (MEK)

| Thí nghiệm số | Chất phân tách                               | mg (0,5 đương lượng) | 20 giờ RT (nhiệt độ phòng) | 5 ngày bay hơi chậm. | 7 -14 ngày                                                        |
|---------------|----------------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------|
| 2.1           | Axit (1S)-(+)-10-camphorsulphonic            | 116                  |                            |                      |                                                                   |
| 2.2           | (S)-(+)-phencyphos (P1(+))                   | 121                  |                            |                      |                                                                   |
| 2.3           | Axit L(+)-tartaric                           | 75                   | tinh thể                   |                      | 8 ngày:<br>Chất rắn: 183 mg e.e.<br>58 % (S)<br>ML: e.e. 31 % (R) |
| 2.4           | L(-)-O,O'-DBTA                               | 188                  |                            |                      |                                                                   |
| 2.5           | L(-)-O,O'-DTTA                               | 193                  |                            |                      |                                                                   |
| 2.6           | D(+)-O,O'-DATA                               | 209                  | tinh thể @ 24 giờ          |                      | 8 ngày:<br>Chất rắn: 245 mg e.e.<br>61 % (S)<br>ML: e.e. 32 % (R) |
| 2.7           | Axit L(-)-2-pyrrolidon-5-carboxylic          | 65                   | một ít tinh thể            | dầu đặc              |                                                                   |
| 2.8           | N-Bz-L-Asp-OH                                | 119                  | 8 ngày: một ít tinh thể    |                      |                                                                   |
| 2.9           | N-Bz-L-Glu-OH                                | 126                  | tinh thể                   |                      | 8 ngày:<br>Chất rắn: 149 mg e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 %            |
| 2.10          | Axit (S)-(+)-mandelic                        | 76                   |                            |                      |                                                                   |
| 2.11          | Axit (S)-(+)-2-(4-clophenyl)-3-metylbutanoic | 106                  | 8 ngày: một ít tinh thể    |                      |                                                                   |

|      |                                                 |      |     |                    |             |
|------|-------------------------------------------------|------|-----|--------------------|-------------|
| 2.12 | (S)-(+)-naproxen                                | 115  |     |                    |             |
| 2.13 | (S)-N-tosyl-valin                               | 136  |     |                    |             |
| 2.14 | (R)-N-tosyl-phenylglyxin                        | 153  | đục |                    | 8 ngày: đục |
| 2.15 | (R)-N-benzoylphenyl-glyxin                      | 128  | đục | dung dịch màu hồng |             |
| 2.16 | (R)-(-)-1,1'-bisnaphtyl-2,2'-diyl hydrophosphat | 87** |     |                    |             |

\* +/- 1 mg; \*\* 0,25 mmol chất phân tách trong 1 mL 2-butanone, thêm 0,66 g (0,50 mmol) dung dịch ketamin

Như được trình bày trong Bảng RS2 ở phần trên, khi 2-butanol được sử dụng làm dung môi, axit L-(+)-tartaric và D-(+)-O,O'-DATA tạo ra chất rắn, với một số phân giải các chất đồng phân lập thể (S)- và (R)-ketamin. Mặc dù D-(+)-O,O'-DATA tạo ra chất rắn, chất rắn được xác định (bằng  $^1\text{H}$  NMR) là muối 1:1 của chất đồng phân đối ảnh không mong muốn, chứa 1 mol 2-butanone dưới dạng phân tử solvat. Ngoài ra, N-Bz-L-Glu-OH tạo ra chất rắn mặc dù phân tích chất rắn này cho thấy không thu được lượng phân giải đáng kể nào.

RS3: Các thí nghiệm sàng lọc phân giải trong IPA/H<sub>2</sub>O với tỷ lệ 10:1

Bazơ tự do ketamin (3,93 g, 16,5 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp 2-propanol/nước với tỷ lệ thể tích 10:1 tạo tổng thể tích là 25 mL (được làm ấm để hòa tan và giữ ấm tốt để ngăn kết tinh). Khối lượng của dung dịch này là 21,1 g (1 mmol = 1,27 g = 1,52 mL). Chất phân tách được hòa tan/được tạo huyền phù trong 1,60 g (2,0 mL) hỗn hợp 2-propanol/nước với tỷ lệ thể tích 10:1.

Ở nhiệt độ phòng 1,27-1,30 g (1,0 mmol) dung dịch ketamin được điều chế được thêm vào dung dịch chất phân tách được điều chế, trừ Thí nghiệm 3.12 trong đó 1,43 g (1,12 mmol) dung dịch ketamin được điều chế được thêm vào dung dịch chất phân tách được điều chế tương ứng. Các dung dịch thu được trở nên trong suốt, trừ các thí nghiệm 3.2, 3.3, 3.5, 3.6, 3.9, 3.14 và 3.15 được gia nhiệt để hòa tan. Trong lọ của thí nghiệm 3.9 một số chất rắn vẫn còn ngay cả sau khi gia nhiệt. Sau 18 giờ ở nhiệt độ phòng, chỉ lọ của thí nghiệm 3.9 là chứa một số tinh thể (có thể là chất phân tách) và lọ của thí nghiệm 3.15 là trở nên hơi đục. Trong tất cả các lọ khác, dung dịch

vẫn trong suốt, do đó các nắp vụn của các lọ được bỏ ra, cho phép bay hơi từ từ còn một nửa thể tích trong 5 ngày. Trong 4 lọ, vòng tinh thể được tạo trên thành thủy tinh phía trên bề mặt (có thể là hiệu ứng như hiệu ứng Marangoni) mà có thể có hiệu ứng như vậy đối với dung dịch mẹ. Đối với thí nghiệm 3.8, các tinh thể này được thấy tái hòa tan. Các lọ/các thí nghiệm không tạo chất rắn được giữ ở nhiệt độ phòng nhiều nhất là 14 ngày tổng cộng, để cố gắng kết tinh thành công.

Bảng 8 dưới đây tổng hợp các kết quả của các thí nghiệm sàng lọc với 16 chất phân tách và hỗn hợp IPA:nước với tỷ lệ thể tích 10:1 làm dung môi. Lưu ý: Trong trường hợp ghi chú là không quan sát được trong các cột “18 giờ ở nhiệt độ phòng”, “5 ngày bay hơi chậm” và/hoặc “6-14 ngày”, nghĩa là không thu được chất rắn hay dầu.

Bảng 8: Các kết quả sàng lọc phân giải, IPA/H<sub>2</sub>O với tỷ lệ thể tích 10:1

| Thí nghiệm số | Chất phân tách                      | mg (0,5 đương lượng) | 18 giờ RT (nhiệt độ phòng) | 5 ngày bay hơi chậm                 | 6 -14 ngày                                               |
|---------------|-------------------------------------|----------------------|----------------------------|-------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| 3.1           | Axit (1S)-(+)-10-camphorsulphonic   | 116                  |                            |                                     |                                                          |
| 3.2           | (S)-(+)-phencyphos (P1(+))          | 121                  |                            |                                     |                                                          |
| 3.3           | Axit L(+)-tartaric                  | 75                   |                            |                                     |                                                          |
| 3.4           | L(-)-O,O'-DBTA                      | 188                  |                            |                                     |                                                          |
| 3.5           | L(-)-O,O'-DTTA                      | 193                  |                            |                                     |                                                          |
| 3.6           | D(+)-O,O'-DATA                      | 209                  |                            |                                     |                                                          |
| 3.7           | Axit L(-)-2-pyrrolidon-5-carboxylic | 65                   |                            | vòng tinh thể                       | 8 ngày:<br>Chất rắn: 71 mg<br>e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 % |
| 3.8           | N-Bz-L-Asp-OH                       | 119                  |                            | vòng tinh thể, tái hòa tan trong ML |                                                          |

|      |                                                 |      |                 |                                      |                                                           |
|------|-------------------------------------------------|------|-----------------|--------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 3.9  | N-Bz-L-Glu-OH                                   | 126  | một ít tinh thể | vòng tinh thể                        | 8 ngày:<br>Chất rắn: 92 mg<br>e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 %  |
| 3.10 | Axit (S)-(+)-mandelic                           | 76   |                 |                                      |                                                           |
| 3.11 | Axit (S)-(+)-2-(4-clophenyl)-3-metylbutanoic    | 106  |                 | 6 ngày: kết tinh chậm (thể hình kim) | 8 ngày:<br>Chất rắn: 83 mg<br>e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 %  |
| 3.12 | (S)-(+)-naproxen                                | 115  |                 | 6 ngày: kết tinh chậm (thể hình kim) | 8 ngày:<br>Chất rắn: 103 mg<br>e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 % |
| 3.13 | (S)-N-tosyl-valin                               | 136  |                 |                                      |                                                           |
| 3.14 | (R)-N-tosyl-phenylglyxin                        | 153  |                 |                                      | Đục                                                       |
| 3.15 | (R)-N-benzoyl-phenylglyxin                      | 128  | đục             | vòng tinh thể                        | 8 ngày:<br>Chất rắn: 39 mg<br>e.e. <5 %<br>ML: e.e. <5 %  |
| 3.16 | (R)-(-)-1,1'-bisnaphtyl-2,2'-điyl hydrophosphat | 87** |                 |                                      |                                                           |

\* +/- 1 mg; \*\* 0,25 mmol chất phân tách trong 1 mL 2-PrOH/H<sub>2</sub>O tỷ lệ 10:1, thêm 0,65 g (0,50 mmol) dung dịch ketamin

Như được trình bày trong Bảng 8 trên đây, khi hỗn hợp IPA/nước tỷ lệ thể tích 10:1 được sử dụng làm dung môi, axit L-(-)-2-pyrrolidon-5-carboxylic, N-Bz-L-Glu-OH, axit (S)-(+)-2-(4-clophenyl)-3-metylbutanoic, (S)-(+)-naproxen và (R)-N-benzoyl-phenylglyxin tạo ra chất rắn, mặc dù phân tích chất rắn này cho thấy không thu được lượng phân giải đáng kể nào đối với chất phân tách bất kỳ trong các chất phân tách này.

RS4: Điều chế muối L-(-)-DATA của S-Ketamin

Ketamin (triệt quang, 238 g, 1 mmol) được hòa tan trong MEK (3,5 mL) và dung dịch thu được được thêm vào L-(-)-DATA khô (0,5 mmol). Hỗn hợp (trong lọ)

được làm ấm đến nhiệt độ hồi lưu để hòa tan hoàn toàn và sau đó được làm mát. Bắt đầu kết tinh từ từ sau 24 giờ (quét bằng cái đũa), tạo chất rắn (167 mg, 23 %) thể hiện 54 % e.e.

Các thí nghiệm sàng lọc phân giải được mô tả ở phần trên xác nhận rằng axit L-tartaric đã tỏ ra hiệu quả khi làm chất phân tách cho ketamin, và đưa ra giả thuyết là D-(+)-DATA, và L-(-)-DATA (các dẫn xuất của axit tartaric), có thể cũng hiệu quả.

Mặc dù các thí nghiệm tối ưu hóa bổ sung với D-(+)-DATA và L-(-)-DATA đã hoàn thành, đối với sản xuất quy mô lớn, chi phí nguyên liệu cho các chất phân tách này không hề nhỏ và/hoặc có thể rất cao.

Ví dụ 10: Các thí nghiệm phân giải (+)-CSA trong hỗn hợp dung môi hữu cơ/nước

Mặc dù trái với các kết quả của các thí nghiệm sàng lọc được mô tả ở phần trên và trái với các hướng dẫn trong HUDYMA, T.W., và cộng sự (DE 2062620 A), bộc lộ rằng những lần thực hiện hòa tan ketamin với axit camphorsulfonic (CSA) không thành công, các thí nghiệm bổ sung vẫn được tiến hành nhằm phát triển phương pháp hòa tan ketamin sử dụng axit camphorsulfonic trong hỗn hợp dung môi chứa nước.

Bảng 9 dưới đây trình bày chi tiết ba thí nghiệm tiêu biểu về việc cho ketamin triệt quang phản ứng với (+)-CSA trong (a) hỗn hợp THF và nước, (b) hỗn hợp axeton và nước, và (c) hỗn hợp 2-metyl-THF và nước. Mỗi thí nghiệm đều tạo thành muối (+)-CSA của (S)-ketamin với lượng dư chất đồng phân đối ảnh cao, như được trình bày trong Bảng dưới đây. Tất cả các phản ứng đều được gia nhiệt, được khuấy như đã lưu ý. Chất kết tủa thu được sau đó được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng dung môi hữu cơ tương ứng (không nước) và được làm khô trong chân không ở 50 °C.

Bảng 9: Điều chế muối (+)-CSA của S-Ketamin

|               | E-1                                  | E-2                                     | E-3                                       |
|---------------|--------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------|
| (Rac)-Ketamin | 10 g                                 | 5 g                                     | 10 g                                      |
| (+)-CSA       | 5,3 g                                | 2,65 g                                  | 9,8 g                                     |
| Dung môi      | 60 g THF +<br>1,2 g H <sub>2</sub> O | 40 g axeton +<br>2,5 g H <sub>2</sub> O | 60 g 2-Me-THF +<br>3,8 g H <sub>2</sub> O |

|                        |                                                                          |                                                                                      |                                                                                                                                                                             |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Các điều kiện phản ứng | 63 °C trong 30 phút;<br>50 °C, 1 giờ;<br>20 °C, 2 giờ;<br>khuấy qua đêm; | 55 °C;<br>10 °C, 2 giờ làm mát;<br>10 °C, 30 phút, khuấy;<br>khuấy liên tục qua đêm; | 73 °C; hỗn hợp không hòa tan;<br>thêm 10g 2-Me-THF + 1,9g H <sub>2</sub> O;<br>63 °C, gieo mầm kết tinh & khuấy trong 1 giờ;<br>50 °C 1 giờ, 20 °C 1 giờ, khuấy trong 2 giờ |
| Lưu ý:                 | quan sát thấy kết tinh đầu tiên trong khi gia nhiệt đến 63 °C            | quan sát thấy kết tinh ở 42 °C                                                       | Gieo mầm kết tinh ở 63 °C                                                                                                                                                   |
| Sản lượng <sup>a</sup> | 8,12 g (39,4 %)                                                          | 3,53 g (34,3 %)                                                                      | 9,24 g (44,6 %)                                                                                                                                                             |
| % ee                   | ee 97,3 %                                                                | ee 98,0 %                                                                            | ee 98,4 %                                                                                                                                                                   |

<sup>a</sup> Sản lượng tối đa của sản phẩm mong muốn (chất đồng phân đối ảnh S) từ chất triết quang là 50 %.

Ví dụ về chế phẩm tham chiếu 1: Dạng bào chế uống, là chất rắn – Ví dụ dự đoán

Phương án cụ thể về chế phẩm dạng uống, 100 mg sản phẩm được điều chế như trong Ví dụ 1, 2 hoặc 3 được bào chế với lactoza được nghiền mịn vừa đủ để cung cấp khối lượng tổng cộng là 580 đến 590 mg cho vào viên nang gel cứng kích cỡ O.

Với những đặc tả trên đây giải thích các nguyên lý của sáng chế, kèm theo các ví dụ minh họa, cần hiểu rằng việc thực hành sáng chế này sẽ bao gồm tất cả những phương án điều chỉnh, phương án thích ứng và/hoặc phương án cải biến khác thuộc phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây cũng như các điểm yêu cầu bảo hộ tương đương.

**YÊU CẦU BẢO HỘ**

1. Muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin.
2. Muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin theo điểm 1, trong đó muối này ở dạng monohydrat.
3. Muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin ở dạng monohydrat tinh thể, trong đó dạng tinh thể này tùy ý bao gồm các đỉnh pXRD như sau:

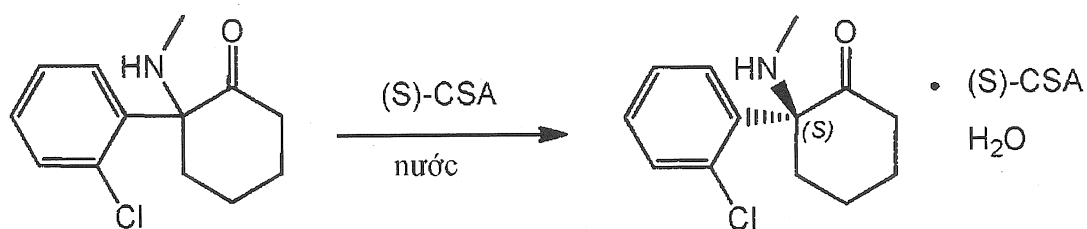
| Vị trí [ $^{\circ}2\theta$ ] | Khoảng cách d [Å] | Cường độ tương đối [%] |
|------------------------------|-------------------|------------------------|
| 7,76                         | 11,38             | 58,03                  |
| 8,11                         | 10,89             | 21,58                  |
| 12,75                        | 6,94              | 24,89                  |
| 13,13                        | 6,74              | 55,99                  |
| 13,31                        | 6,65              | 23,96                  |
| 13,64                        | 6,49              | 31,52                  |
| 14,92                        | 5,93              | 100,00                 |
| 15,51                        | 5,71              | 32,12                  |
| 15,71                        | 5,64              | 28,46                  |
| 18,45                        | 4,80              | 43,84                  |
| 24,22                        | 3,67              | 25,66                  |
| 25,26                        | 3,52              | 28,46                  |
| 27,33                        | 3,26              | 51,32                  |

hoặc các đỉnh pXRD như sau:

| Vị trí [ $^{\circ}2\theta$ ] | Khoảng cách d [Å] | Cường độ tương đối [%] |
|------------------------------|-------------------|------------------------|
| 7,76                         | 11,38             | 58,03                  |
| 8,11                         | 10,89             | 21,58                  |
| 12,75                        | 6,94              | 24,89                  |
| 13,13                        | 6,74              | 55,99                  |
| 13,31                        | 6,65              | 23,96                  |
| 13,64                        | 6,49              | 31,52                  |
| 14,92                        | 5,93              | 100,00                 |
| 15,51                        | 5,71              | 32,12                  |
| 15,71                        | 5,64              | 28,46                  |
| 18,45                        | 4,80              | 43,84                  |

|       |      |       |
|-------|------|-------|
| 21,29 | 4,17 | 12,49 |
| 22,38 | 3,97 | 14,87 |
| 23,26 | 3,82 | 10,45 |
| 24,22 | 3,67 | 25,66 |
| 25,26 | 3,52 | 28,46 |
| 26,76 | 3,33 | 13,93 |
| 27,33 | 3,26 | 51,32 |
| 28,21 | 3,16 | 12,32 |
| 29,13 | 3,06 | 11,05 |

4. Quy trình điều chế dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin bao gồm:



bước cho ketamin phản ứng với axit (S)-camphorsulfonic, trong đó axit (S)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo lượng mol ketamin);

với sự có mặt của nước, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %;

trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo thành dạng monohydrat tương ứng của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin;

trong đó dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %;

tùy ý trong đó:

(a) axit (S)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,75 đến khoảng 1,2 đương lượng mol; hoặc

(b) axit (S)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,9 đến khoảng 1,1 đương lượng mol.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 5 % đến khoảng 10 %, tùy ý nằm trong khoảng từ khoảng 6 % đến khoảng 8 %.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong các điểm từ điểm 4 đến 5, trong đó dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm methyl ethyl keton và 2-methyl-THF, trong đó dung môi hữu cơ tùy ý là 2-methyl-THF.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong các điểm từ điểm 4 đến 6, trong đó ketamin được cho phản ứng với axit (S)-camphorsulfonic ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 30 °C đến khoảng 100 °C, tùy ý ở nhiệt độ từ khoảng 50 °C đến khoảng 80 °C.

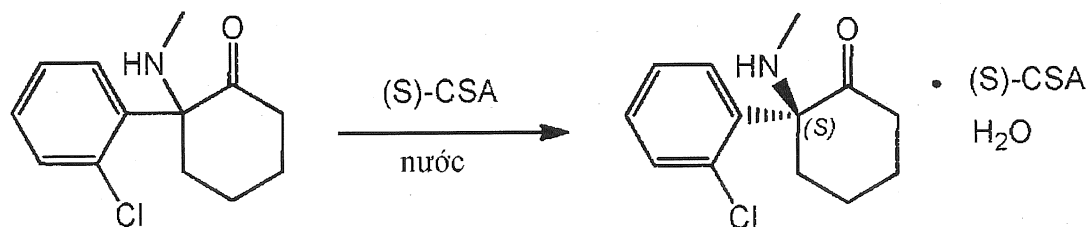
8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong các điểm từ điểm 4 đến 7, trong đó dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng:

(a) từ khoảng 75 % đến khoảng 100 %;

(b) từ khoảng 90 % đến khoảng 100 %;

(c) lớn hơn hoặc bằng khoảng 96 %.

9. Quy trình theo điểm 4 để điều chế dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin bao gồm:



bước cho ketamin triệt quang phản ứng với axit (S)-camphorsulfonic, trong đó axit (S)-camphorsulfonic có mặt với lượng bằng khoảng 1 đương lượng mol (theo lượng mol ketamin);

với sự có mặt của nước, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 6 % đến khoảng 8 %;

trong 2-metyl-THF; ở nhiệt độ bằng khoảng 70 °C;

để tạo thành dạng monohydrat tương ứng của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin;

trong đó dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 80 % đến khoảng 100 %.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong các điểm từ điểm 4 đến điểm 9, quy trình này còn bao gồm:

(a) bước cho dạng monohydrat của muối axit (S)-camphorsulfonic của S-ketamin phản ứng với bazơ; trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi; để tạo ra S-ketamin dưới dạng bazơ tự do; và

(b) bước cho S-ketamin dạng bazơ tự do phản ứng với HCl; để tạo ra muối hydroclorua S-ketamin tương ứng.

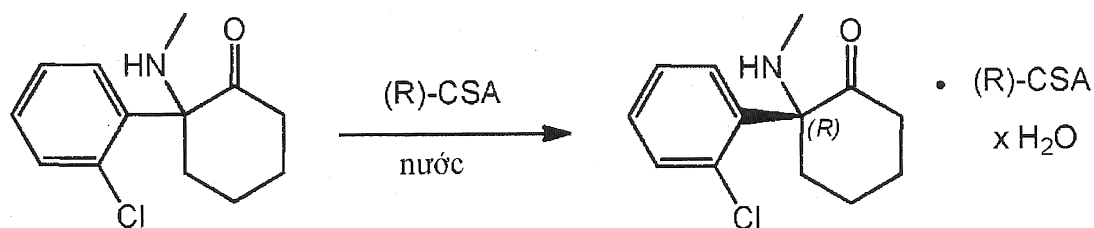
11. Muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin.

12. Muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin theo điểm 11, trong đó:

(a) muối này ở dạng tinh thể; hoặc

(b) muối này ở dạng hydrate, tùy ý ở dạng monohydrat.

13. Quy trình điều chế muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin bao gồm:



bước cho ketamin phản ứng với axit (R)-camphorsulfonic, trong đó axit (R)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo lượng mol ketamin);

với sự có mặt của nước, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %;

trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo hỗn hợp sản phẩm chứa muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin dưới dạng chất rắn và S-ketamin;

trong đó muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %.

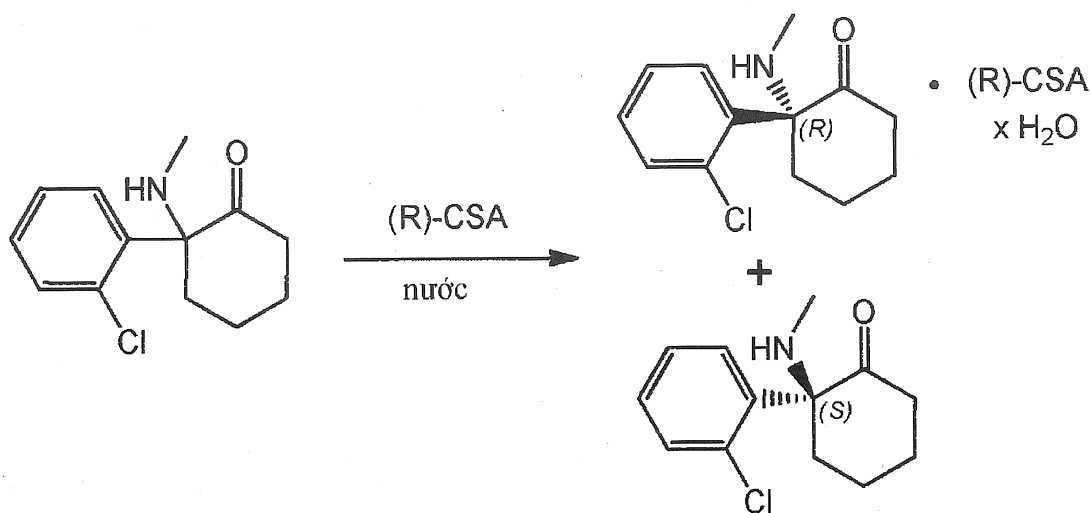
14. Quy trình theo điểm 13, quy trình này còn bao gồm:

(a) bước lọc hỗn hợp sản phẩm để tạo muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin dưới dạng chất rắn và dung dịch lọc chứa S-ketamin;

(b) bước cho S-ketamin phản ứng với HCl; để tạo ra muối hydroclorua S-ketamin tương ứng.

15. Quy trình điều chế muối hydroclorua S-ketamin bao gồm các bước sau:

Bước 1:



bước cho ketamin phản ứng với axit (R)-camphorsulfonic, trong đó axit (R)-camphorsulfonic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 0,5 đến khoảng 2,0 đương lượng mol (theo lượng mol ketamin);

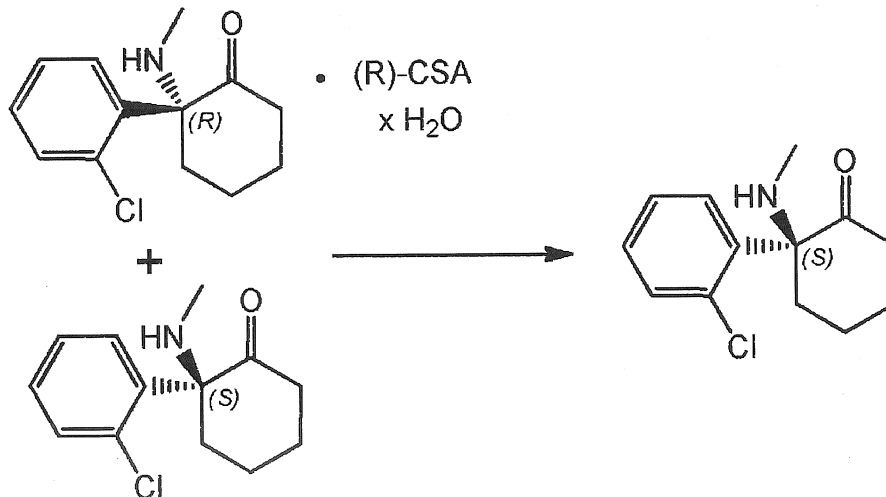
với sự có mặt của nước, trong đó nước có mặt với lượng nằm trong khoảng từ khoảng 3,5 % đến khoảng 15 %;

trong dung môi hữu cơ; ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 20 °C đến khoảng nhiệt độ hồi lưu của dung môi;

để tạo hỗn hợp sản phẩm bao gồm muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin dưới dạng chất rắn và S-ketamin trong dung dịch; trong đó muối axit (R)-

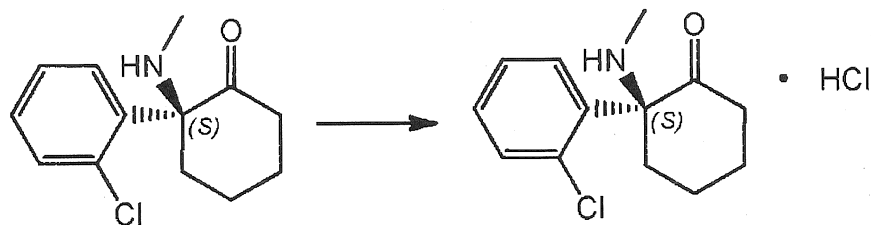
camphorsulfonic của R-ketamin có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ khoảng 50 % đến khoảng 100 %;

Bước 2:

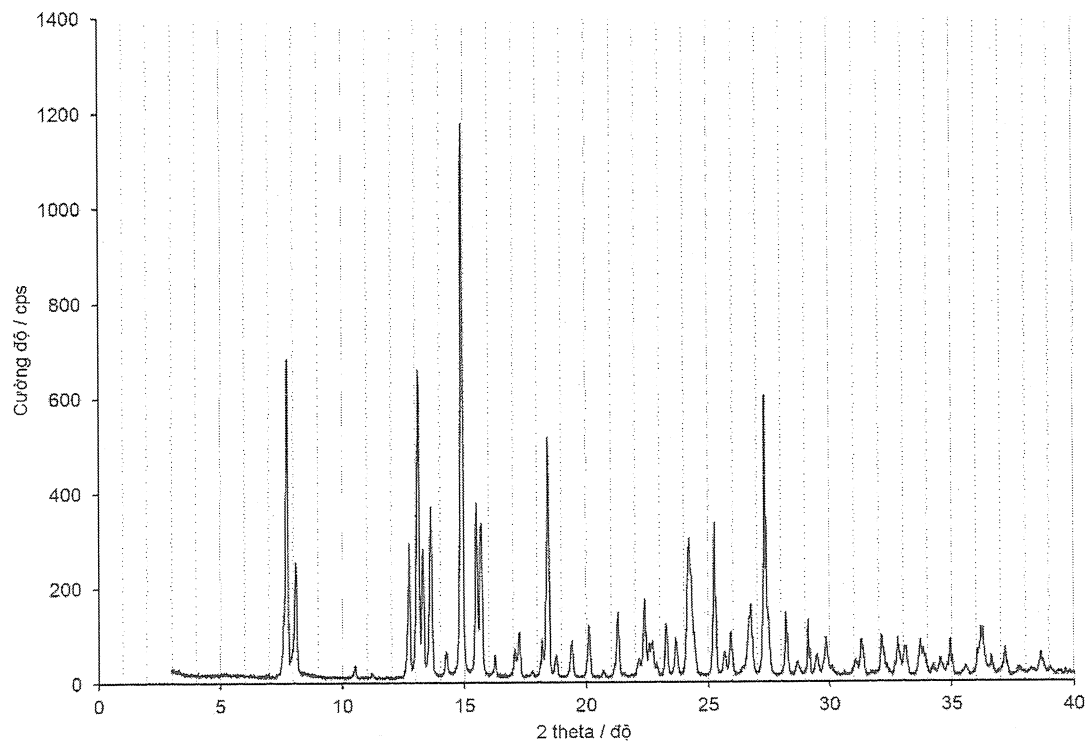


lọc hỗn hợp sản phẩm để tạo muối axit (R)-camphorsulfonic của R-ketamin dưới dạng chất rắn và dung dịch lọc chứa S-ketamin; và

Bước 3:



cho S-ketamin này phản ứng với HCl; để tạo ra muối hydroclorua S-ketamin tương ứng.



Hình 1: pXRD của muối tinh thể dạng monohydrat (S)-CSA của S-Ketamin