



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

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

(11)



1-0037463

(51)^{2020.01} C07D 271/113; C07D 413/12; A61K
31/4245; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2020-03776

(22) 28/11/2018

(86) PCT/IB2018/059430 28/11/2018

(87) WO 2019/106579 06/06/2019

(30) 62/592,023 29/11/2017 US

(45) 27/11/2023 428

(43) 25/03/2021 396

(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)

1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-Ku, Tokyo 101-8444, Japan

(72) NAKAMURA, Hiroyuki (JP); TENG, Jing (US); GIGNAC, Nathan (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẠNG ĐỒNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT SULFONAMIT VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA DẠNG ĐỒNG TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất sulfonamit, dược phẩm chứa các hợp chất dạng tinh thể này và phương pháp điều chế chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất sulfonamid có hoạt tính ức chế ribonucleotit reductaza, được phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể và phương pháp điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ribonucleotit reductaza (sau đây được gọi là “RNR”) gồm oligome khác loại của tiểu phần lớn M1 và tiểu phần nhỏ M2, trong đó sự biểu hiện của cả hai đều cần thiết cho hoạt tính enzym. RNR nhận diện ribonucleosit 5'-diphosphat (sau đây được gọi là “NDP”) dưới dạng cơ chất và xúc tác quá trình khử nó thành 2'-deoxyribonucleosit 5'-diphosphat (sau đây được gọi là “dNDP”). RNR là enzym giới hạn tốc độ trong con đường tổng hợp dNTP *de novo* và đóng vai trò thiết yếu trong quá trình tổng hợp và sửa chữa ADN.

Hoạt tính enzym của RNR có liên quan mật thiết đến sự tăng sinh tế bào, và đã được báo cáo rằng hoạt tính enzym của nó đặc biệt cao ở bệnh ung thư. Ở nhiều loại khối u rắn và ung thư máu khác nhau, nhiều mối tương quan đã được báo cáo với sự biểu hiện quá của tiểu phần M2 của RNR, và tác động của nó đến sự tiên lượng của bệnh ung thư. Ngoài ra, tác dụng ức chế sự sinh trưởng tế bào thu được bởi sự ức chế RNR và tác dụng kháng khối u *in vivo* đã được báo cáo ở các dòng tế bào thu được từ một vài loại ung thư và ở các mẫu không lâm sàng. Do đó, được gợi ý rõ ràng là RNR là phân tử đích quan trọng trong việc điều trị bệnh ung thư.

Thông thường, hydroxyure (sau đây được gọi là “HU”) và 3-aminopyridin-2-carboxaldehyt thiosemicacbazon (sau đây được gọi là “3-AP”) được biết là có hoạt tính ức chế RNR. Tuy nhiên, các hợp chất này khác với các hợp chất sulfonamid theo sáng chế về cấu trúc. Mặc dù HU đã được sử dụng lâm sàng trong hơn 30 năm, hoạt tính ức chế RNR của nó yếu và tác dụng của nó bị hạn chế. Hiện tượng kháng khi sử dụng HU cũng được xem là một vấn đề. 3-AP có khả năng chelat hóa các ion kim loại, đặc biệt là ion sắt (Fe), từ đó ức chế RNR nhưng 3-AP lại được cho thấy là có tác dụng ngoài đích lên các protein

chứa ion Fe khác, dẫn đến các tác dụng phụ như chứng giảm oxy huyết, chứng khó thở, methemoglobin huyết và chứng bệnh tương tự trong các ca lâm sàng.

Do đó, có nhu cầu phát triển chất ức chế RNR có hiệu lực mà không chelat hóa ion kim loại và có thể được sử dụng để điều trị bệnh liên quan đến RNR, như ung thư.

Ngoài ra, có mong muốn phát triển chất ức chế RNR có thể dễ dàng thao tác. Được biết rằng khả năng tích điện và tính hút ẩm của hợp chất có hoạt tính sinh học có ảnh hưởng đến việc thao tác hợp chất trong quá trình kết hợp nó vào dược phẩm có hiệu lực. Ví dụ, các hoạt chất dễ bị tĩnh điện có thể gây ra vấn đề trong quá trình sản xuất như hiệu suất giảm và đóng gói không đều. Do đó, hợp chất có hoạt tính hóa học có sự tĩnh điện thấp được ưu tiên. Các hợp chất hút ẩm là vấn đề do sự hút ẩm của chúng dẫn đến sự thay đổi khối lượng hợp chất phụ thuộc vào lượng nước có trong môi trường xung quanh, làm cho khó có thể đánh giá chính xác hiệu quả sinh học của hợp chất và đảm bảo tính đồng nhất của dược phẩm chứa hợp chất đó. Do đó, hợp chất có hoạt tính hóa học với tính hút ẩm thấp được mong đợi.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Một mục đích của sáng chế là đề xuất dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối mới, ổn định và ít tĩnh điện của hợp chất mà là chất ức chế hiệu quả và chọn lọc đối với RNR và có thể được sử dụng làm chất kháng khối u hoặc chất trị liệu trong việc điều trị các bệnh khác liên quan đến RNR.

Dựa vào kết quả từ các nghiên cứu chuyên sâu trong việc nhận diện hóa chất thỏa mãn các yêu cầu nêu trên, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra dạng ổn định, độ tĩnh điện thấp và không hút ẩm của các hợp chất sulfonamid có hoạt tính ức chế RNR tuyệt vời và sử dụng làm chất trị liệu để điều trị khối u và các bệnh khác liên quan đến RNR. Các hợp chất sulfonamid này tồn tại ở dạng tinh thể, như đồng tinh thể, và/hoặc ở dạng muối.

Các khía cạnh khác nhau của sáng chế đề xuất các đối tượng [1] đến [28] sau đây.

[1] Dạng tinh thể của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid; và

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid.

[2] Dạng tinh thể theo mục [1], trong đó độ tinh khiết hóa học của dạng tinh thể này là 90% hoặc lớn hơn.

[3] Dạng tinh thể theo mục [1] hoặc [2], trong đó độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100%ee.

[4] Dạng tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[3], trong đó dạng tinh thể ổn định khi ở điều kiện nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong khoảng bốn tuần.

[5] Dạng tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[4], trong đó dạng tinh thể còn gồm axit benzoic.

[6] Dạng tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[5], trong đó dạng tinh thể là đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất.

[7] Dược phẩm chứa (i) dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục

[1]-[6] và (ii) chất mang dược dụng.

[8] Phương pháp ức chế ribonucleotit reductaza *in vivo* bao gồm bước cho đối tượng là người có nhu cầu sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm theo mục [7]. Theo một số phương án, sự ức chế ribonucleotit reductaza xảy ra trong tế bào khối u ở đối tượng là người.

[9] Chất kháng khối u gồm dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] làm thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, chất kháng khối u là chất kháng khối u dùng qua đường miệng.

[10] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] để sản xuất chất ức chế ribonucleotit reductaza.

[11] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] làm thuốc.

[12] Sử dụng dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] làm chất kháng khối u. Theo một số phương án, chất kháng khối u là chất kháng khối u dùng qua đường miệng.

[13] Dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] để sử dụng làm chất ức chế ribonucleotit reductaza.

[14] Dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u.

[15] Dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u bằng cách đưa hợp chất vào qua đường miệng.

[16] Dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6], trong đó hợp chất hoặc axit benzoic có thể được thế bằng một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ.

[17] Muối axit benzoic của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluoro-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid; và

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid.

[18] Dược phẩm chứa (i) muối axit benzoic theo mục [17] và (ii) chất mang dược dụng.

[19] Phương pháp ức chế ribonucleotit reductaza *in vivo* bao gồm bước cho đối tượng là người có nhu cầu sử dụng lượng có hiệu quả điều trị của dược phẩm theo mục [18]. Theo một số phương án, sự ức chế ribonucleotit reductaza xảy ra ở tế bào khối u ở đối tượng là người.

[20] Chất kháng khối u gồm muối axit benzoic theo mục [17] làm thành phần hoạt tính. Theo một số phương án, chất kháng khối u là chất kháng khối u dùng qua đường miệng.

[21] Sử dụng muối axit benzoic theo mục [17] để sản xuất chất ức chế ribonucleotit reductaza.

[22] Sử dụng muối axit benzoic theo mục [17] làm thuốc.

[23] Sử dụng muối axit benzoic theo mục [17] làm chất kháng khối u. Theo một số phương án, chất kháng khối u là chất kháng khối u dùng qua đường miệng.

- [24] Muối axit benzoic theo mục [17] để sử dụng làm chất ức chế ribonucleotit reductaza.
- [25] Muối axit benzoic theo mục [17] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u.
- [26] Muối axit benzoic theo mục [17] để sử dụng trong việc ngăn ngừa hoặc điều trị khối u bằng cách đưa hợp chất vào qua đường miệng.
- [27] Muối axit benzoic theo mục [17], trong đó axit benzoic có thể được thế bằng một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ.
- [28] Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1]-[6], đồng tinh thể theo mục [6] và/hoặc muối axit benzoic theo mục [17] đóng vai trò làm chất ức chế RNR.

Dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic theo sáng chế có hoạt tính ức chế RNR và độ ổn định tuyệt vời và còn dễ thao tác do chúng không hút ẩm và/hoặc không tĩnh điện. Do đó, dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây là thích hợp để sử dụng trong việc điều trị các bệnh liên quan đến RNR.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là đồ thị minh họa các thay đổi hàng ngày của thể tích khối u tương đối (sau đây được gọi là “RTV”) sau khi điều trị bằng hợp chất ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả.

Fig. 2 là đồ thị minh họa các thay đổi hàng ngày của RTV sau khi điều trị bằng hợp chất ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả.

Fig. 3 là đồ thị minh họa các thay đổi hàng ngày của RTV sau khi điều trị bằng hợp chất ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả.

Fig. 4 là đồ thị minh họa các thay đổi hàng ngày của RTV sau khi điều trị bằng hợp chất ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả.

Fig. 5 là hình mô tả dạng tinh thể lấy làm ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả. Dạng tinh thể lấy làm ví dụ có kích thước tinh thể là $0,15 \times 0,20 \times 0,25$ mm, không màu, và có dạng hình đĩa.

Fig. 6 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRD) của đồng tinh thể lấy làm ví dụ.

Fig. 7 là hình mô tả đường cong đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của đồng tinh thể lấy làm ví dụ.

Fig. 8 là hình mô tả đường cong đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp đối với độ ẩm của đồng tinh thể của hợp chất lấy làm ví dụ (A) và của dạng tự do của cùng một hợp chất này (B).

Fig. 9 là hình mô tả kết quả mô phỏng mẫu nhiễu xạ tia X dựa trên kết quả phân tích tinh thể đơn lẻ của đồng tinh thể axit benzoic lấy làm ví dụ.

Fig. 10-12 là các hình mô tả dữ liệu đo độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể lấy làm ví dụ.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic của hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-(1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid;

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-

oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

2-(N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluor-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-chloro-benzamid;

5-chloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluor-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(pyrrolidin-1-carbonyl)pyridin-2-sulfonamid;

5-chloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluor-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-cromen-8-sulfonamid;

5-chloro-N-((1S,2R)-2-(3-chloro-6-fluor-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-methylcromen-8-sulfonamid;

N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-fluor-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-chloro-4-hydroxy-4-methylcromen-8-sulfonamid;

5-Chloro-N-((1S,2R)-2-(3-chloro-6-fluor-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-methyl-3,4-dihydro-2H-cromen-8-sulfonamid;

5-chloro-N-((1S,2R)-2-(6-fluor-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycromen-8-sulfonamid;

3-Chloro-6-(N-((1S,2R)-2-(6-fluor-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimethylpicolinamid;

4-Amino-2-methoxy-N-((1S,2R)-2-(8-methylnaphthalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzenesulfonamid;

4-Amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-indene-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-methoxybenzenesulfonamid; và

5-chloro-2-(((1S,2R)-methyl-3,4-dihydro-2H-cromen-6-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid.

Theo một số phương án, hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-fluor-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid; và

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid.

Theo các phương án bổ sung, hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid;

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamid; và

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid.

Theo một số phương án, hợp chất là 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-

dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid, hoặc đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất này.

Theo một số phương án, hợp chất là 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid, hoặc đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất này.

Theo một số phương án, hợp chất là 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamid, hoặc đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất này.

Theo một số phương án, hợp chất là 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-methylcroman-8-sulfonamid. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-methylcroman-8-sulfonamid, hoặc đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất này.

Theo một số phương án, hợp chất là 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamid, hoặc đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất này.

Các hợp chất dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic theo sáng chế và các hợp chất trung gian của chúng có thể được tách và tinh sạch bằng các kỹ thuật tách và tinh sạch đã biết như tái kết tinh, kết tinh, chưng cất và sắc ký cột.

Khi các chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, tautome, hoặc chất đồng phân quay có thể có trong các hợp chất dạng tinh thể, các đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic theo sáng chế nhưng không được mô tả rõ ràng, các hợp chất dạng tinh thể, các đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic này được dự định bao gồm các chất đồng phân này một cách riêng rẽ hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng. Ví dụ, trừ khi được chỉ ra theo cách khác, khi hợp chất dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic theo sáng chế xuất hiện dưới dạng raxemat, các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang có thể có có thể được phân giải từ raxemat cũng được xem là được bao gồm bởi sáng chế. Các chất đồng phân đối ảnh và/hoặc chất đồng phân không đối quang thường có thể thu được bằng các phương pháp tổng hợp đã biết.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi được quy định khác đi, thuật ngữ “tinh thể” và các thuật ngữ liên quan được sử dụng trong bản mô tả, khi được sử dụng để mô tả hợp chất, chất, sự biến đổi, nguyên liệu, hợp phần hoặc sản phẩm, có nghĩa là hợp chất, chất, sự biến đổi, nguyên liệu, hợp phần hoặc sản phẩm gần như là kết tinh như được xác định bởi nhiễu xạ tia X. Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed. 1843-1844 (1995).

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi được quy định khác đi, thuật ngữ “dạng tinh thể” và các thuật ngữ liên quan trong bản mô tả chỉ dạng rắn mà là tinh thể. Dạng tinh thể bao gồm dạng tinh thể một hợp phần và dạng tinh thể nhiều hợp phần, và có thể tùy ý bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đồng tinh thể, muối (kể cả muối dược dụng), dạng đa hình, solvat, hydrat, và/hoặc các phức phân tử khác. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể gần như không chứa dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể chứa ít hơn khoảng 0,1, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 hoặc 50% một hoặc nhiều dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác tính theo khối lượng.

Thuật ngữ “đồng tinh thể” chỉ phức phân tử thu được từ nhiều chất tạo đồng tinh thể đã biết trong lĩnh vực. Không như muối, đồng tinh thể thường không bao gồm sự chuyển hydro giữa chất tạo đồng tinh thể và dược chất, và thay vào đó nó bao gồm các tương tác

liên phân tử, như liên kết hydro, xếp chồng vòng thơm, hoặc lực phân tán, giữa chất tạo đồng tinh thể và hợp chất sulfonamid trong cấu trúc tinh thể. Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến đồng tinh thể bao gồm hoặc gồm có axit benzoic và hợp chất sulfonamid như được mô tả ở đây.

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi được quy định khác đi, thuật ngữ “chất đa hình”, “dạng đa hình” và các thuật ngữ liên quan ở đây, chỉ hai hoặc nhiều hơn hai dạng tinh thể về cơ bản gồm có cùng một phân tử, các phân tử, và/hoặc các ion. Giống như các dạng tinh thể khác, các dạng đa hình khác nhau có thể có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ, nhiệt độ nóng chảy, nhiệt nấu chảy, tính tan, tính phân rã và/hoặc phổ dao động, do sự sắp xếp hoặc thể cấu tạo của các phân tử và/hoặc ion trong lát tinh thể. Các khác biệt về tính chất vật lý có thể ảnh hưởng đến các thông số như độ ổn định bảo quản, tính nén và tỷ trọng (quan trọng trong việc bào chế và sản xuất sản phẩm), và tốc độ phân rã (yếu tố quan trọng trong độ sinh khả dụng). Các khác biệt về độ ổn định có thể là do các thay đổi về tính phản ứng hóa học (ví dụ, oxy hóa chênh lệch, sao cho dạng liều mất màu nhanh hơn khi gồm một dạng đa hình so với khi gồm một dạng đa hình khác) hoặc các thay đổi cơ học (ví dụ, các viên nén vỡ vụn khi bảo quản khi dạng đa hình ưu tiên về mặt động học chuyển hóa thành dạng đa hình ổn định hơn về mặt nhiệt động lực) hoặc cả hai (ví dụ, viên nén của một dạng đa hình dễ bị vỡ hơn khi ở độ ẩm cao). Do các khác biệt về tính tan/sự phân rã, trong các trường hợp khắc nghiệt, một số sự chuyển tiếp trạng thái rắn có thể dẫn đến thiếu hiệu quả hoặc, ở điều kiện khắc nghiệt khác, độc tính. Ngoài ra, các tính chất vật lý có thể là quan trọng trong quá trình xử lý (ví dụ, một dạng đa hình có thể có khả năng tạo ra solvat hơn hoặc có thể khó lọc và rửa hết các tạp chất, và hình dạng hạt và sự phân bố kích thước có thể khác nhau giữa các dạng đa hình).

Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi được quy định khác đi, thuật ngữ “đa hình”, “dạng đa hình”, và các thuật ngữ liên quan được sử dụng trong bản mô tả, nghĩa là chất, hợp phần hoặc sản phẩm quan tâm gần như không kết tinh như được xác định bởi nhiễu xạ tia X. Cụ thể, thuật ngữ “dạng đa hình” mô tả dạng rắn hỗn độn, nghĩa là, dạng rắn thiếu thứ tự kết tinh phạm vi dài.

Thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối thu được từ nhiều ion đối hữu cơ và vô cơ

khác nhau đã biết trong lĩnh vực. Muối được dụng có thể an toàn để dùng cho động vật hoặc người.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của hợp chất sulfonamit như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, cấu trúc của tinh thể của hợp chất sulfonamit được bộc lộ trong bản mô tả gồm lati, tấm, và/hoặc cấu trúc tinh thể phẳng.

Các kỹ thuật để mô tả đặc điểm của các dạng tinh thể và dạng vô định hình bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phân tích nhiệt trọng (TGA), phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD), đo nhiễu xạ tia X tinh thể đơn, đo phổ dao động, ví dụ, đo phổ hồng ngoại (IR) và Raman, đo phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) trạng thái rắn và dung dịch, kính hiển vi quang học, kính hiển vi quang học bẻ nóng, kính hiển vi điện tử quét (SEM), phân tích tinh thể điện tử và định lượng, phân tích cỡ hạt (PSA), phân tích diện tích bề mặt, đo tính tan, đo sự phân rã, phân tích nguyên tố, và phân tích Karl Fischer. Các thông số ô đơn vị đặc trưng có thể được xác định bằng cách sử dụng một hoặc nhiều kỹ thuật như, nhưng không giới hạn ở, nhiễu xạ tia X và nhiễu xạ neutron, kể cả nhiễu xạ tinh thể đơn và nhiễu xạ bột. Các kỹ thuật hữu ích để phân tích các dữ liệu nhiễu xạ bột bao gồm lọc profile, như lọc Rietveld, mà có thể được sử dụng, ví dụ, để phân tích các pic nhiễu xạ liên quan đến pha đơn trong mẫu bao gồm nhiều hơn một pha rắn. Các phương pháp khác hữu ích để phân tích dữ liệu nhiễu xạ bột bao gồm chỉ báo ô đơn vị, cho phép người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này xác định các thông số ô đơn vị từ một mẫu chứa bột kết tinh.

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, góc nhiễu xạ và toàn bộ mẫu có thể là quan trọng trong việc xác định độ đồng nhất của tinh thể do bản chất của dữ liệu. Cường độ tương đối của phổ nhiễu xạ bột tia X có thể thay đổi tùy vào hướng phát triển của tinh thể, cỡ hạt, hoặc các điều kiện đo và do đó không nên được hiểu một cách cứng nhắc. Ngoài ra, một số giá trị thu được từ các mẫu khác nhau có thể gây ra các sai số tùy vào hướng phát triển của tinh thể, cỡ hạt, các điều kiện đo, và tương tự. Ví dụ, góc nhiễu xạ có thể là góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) trong phổ nhiễu xạ bột tia X, mà có nghĩa là góc nhiễu xạ có thể độc lập nằm trong phạm vi $\pm 0,2^\circ$ của giá trị cụ thể bất kỳ trừ khi được quy định khác đi.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-bromo-2-(N-

((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $0,6$, $0,7$, $0,8$, $0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid dạng tinh thể có pic thu nhiệt từ khoảng 154 , 155 , 156 , 157 , 158 , 159 , 160 , hoặc 161°C đến khoảng 160 , 161 , 162 , 163 , 164 , 165 , 166 , 167 , 168 , 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C , từ 158°C đến 162°C , từ 159°C đến 161°C , từ 159°C đến 165°C , hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-bromo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt bằng khoảng 154 , 155 , 156 , 157 , 158 , 159 , 160 , 161 , 162 , 163 , 164 , 165 , 166 , 167 , 168 , 169 , hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2$, $0,3$, $0,4$, $0,5$, $0,6$, $0,7$, $0,8$, $0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ khoảng 154 , 155 , 156 , 157 , 158 , 159 , 160 , hoặc 161°C đến khoảng 160 , 161 , 162 , 163 , 164 , 165 , 166 , 167 , 168 , 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-

yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến đồng tinh thể của axit benzoic và 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của đồng

tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, đồng tinh thể này có pic thu nhiệt từ khoảng $154, 155, 156, 157, 158, 159, 160$, hoặc 161°C đến khoảng $160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169$ hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, đồng tinh thể của axit benzoic và 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C , từ 158°C đến 162°C , từ 159°C đến 161°C , từ 159°C đến 165°C , hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, đồng tinh thể này có pic thu nhiệt bằng khoảng $154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169$, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của hợp chất đồng tinh thể này của axit benzoic là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl) benzamid. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl) benzamid có pic thu nhiệt từ khoảng $154, 155, 156, 157, 158, 159, 160$, hoặc 161°C đến khoảng $160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169$ hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl) benzamid có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C , từ 158°C đến 162°C , từ 159°C đến 161°C , từ 159°C đến 165°C , hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl) benzamid có pic thu nhiệt bằng khoảng $154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166,$

167, 168, 169, hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh

thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2$, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 hoặc 1,0°) là 6,8°, 7,8°, 11,2°, 13,4°, 13,7°, 16,0°, 17,1°, 17,8° và 23,2°. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt bằng khoảng

154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ, 13,4^\circ, 13,7^\circ, 16,0^\circ, 17,1^\circ, 17,8^\circ$ và $23,2^\circ$. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit. Theo các phương án bổ sung, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể này có hai hoặc nhiều hơn hai, ba hoặc nhiều hơn ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn, năm hoặc nhiều hơn năm, sáu hoặc nhiều hơn sáu, bảy hoặc nhiều hơn bảy, tám hoặc nhiều hơn tám, hoặc chín pic ở ($2\theta \pm 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9$ hoặc $1,0^\circ$) là $6,8^\circ, 7,8^\circ, 11,2^\circ,$

13,4°, 13,7°, 16,0°, 17,1°, 17,8° và 23,2°. Theo các phương án khác, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, hoặc 161°C đến khoảng 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169 hoặc 170°C như được đo bởi DSC. Theo một số phương án, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C, từ 158°C đến 162°C, từ 159°C đến 161°C, từ 159°C đến 165°C, hoặc từ 160°C đến 163°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể của 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit có pic thu nhiệt bằng khoảng 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 167, 168, 169, hoặc 170°C được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể này là 100% ee.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ tia X của dạng tinh thể theo sáng chế có hai hoặc nhiều hơn hai pic ở ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là 6,8°, 7,8°, 11,2°, 13,4°, 13,7°, 16,0°, 17,1°, 17,8° và 23,2°. Theo một số phương án, dạng tinh thể có pic thu nhiệt từ 155°C đến 168°C như được đo bởi DSC. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể theo sáng chế có thể được đặc trưng bởi sự kết hợp của các phương án nêu trên mà không phải không nhất quán với nhau. Ví dụ, dạng tinh thể có thể được đặc trưng bởi sự kết hợp các pic nêu trên của mẫu nhiễu xạ tia X và pic thu nhiệt nêu trên được đo bởi DSC.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng cho nhiệt độ pic của pic thu nhiệt trong đường cong DSC nghĩa là giá trị nhiệt độ nằm trong phạm vi $\pm 2, 3, 4$ hoặc 5°C của giá trị đã nêu.

Trừ khi được quy định khác đi trong bản mô tả, thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng với giá trị số hoặc các khoảng giá trị mà được đưa ra để mô tả dạng rắn cụ thể, ví dụ, nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ cụ thể; sự thay đổi khối lượng, như, ví dụ, sự thay đổi khối lượng dưới dạng hàm của nhiệt độ hoặc độ ẩm; hàm lượng dung môi hoặc nước, theo, ví dụ khối lượng hoặc phần trăm; hoặc vị trí pic, như, ví dụ, trong phân tích bởi đo phổ IR hoặc Raman hoặc XRPD; chỉ ra rằng giá trị hoặc khoảng giá trị có thể lệch trong phạm vi hợp lý với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ

thể. Ví dụ, theo các phương án cụ thể, thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng trong ngữ cảnh này và trừ khi được quy định khác đi, chỉ ra rằng giá trị hoặc khoảng giá trị số có thể thay đổi trong phạm vi 25, 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, 0,5, hoặc 0,25% giá trị hoặc khoảng giá trị đã nêu.

Theo một số phương án, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả có thể gồm nhiều tinh thể (dạng đa hình tinh thể) có các sắp xếp nguyên tử cân đối về mặt không gian và các tính chất hóa lý khác nhau có thể thu được. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây có thể là hỗn hợp với các dạng đa hình tinh thể.

Theo một số phương án, trong dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic theo sáng chế, tỷ lệ mol của hợp chất sulfonamid với axit benzoic nằm trong khoảng từ 0,4 đến khoảng 1,6, từ khoảng 0,6 đến khoảng 1,4, từ khoảng 0,8 đến khoảng 1,2, từ khoảng 0,9 đến khoảng 1,1, hoặc từ khoảng 1 đến khoảng 1. Theo các phương án bổ sung, trong dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic theo sáng chế, tỷ lệ mol của hợp chất sulfonamid với axit benzoic là từ khoảng 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, 1, 1,1, 1,2, 1,3 đến khoảng 1,3, 1,2, 1,1, 1,0, 0,9, 0,8, 0,7, 0,6, 0,5, hoặc 0,4. Theo các phương án khác, tỷ lệ mol của hợp chất sulfonamid và axit benzoic là khoảng 1:1.

Theo một số phương án của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic theo sáng chế, hợp chất sulfonamid hoặc axit benzoic có thể được thể bằng một hoặc nhiều chất đồng vị phóng xạ hoặc chất đồng vị không phóng xạ.

Theo một số phương án, độ tinh khiết quang học của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả là ít nhất khoảng 70, 80, 85, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 99,5 hoặc 99,8%. Như được sử dụng trong bản mô tả, độ tinh khiết quang học hoặc độ tinh khiết bất đối xứng chỉ tỷ lệ của độ quay quang học quan sát được của mẫu có hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh với độ quay quang học của một chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Theo các phương án bổ sung, độ tinh khiết quang học là khoảng 95% hoặc lớn hơn. Theo các phương án khác, độ tinh khiết quang học là khoảng 98% hoặc lớn hơn. Vẫn theo các phương án khác, độ tinh khiết quang học là khoảng 100%. Theo một số phương án, độ tinh khiết quang học có thể được đo bằng cách sử dụng HPLC.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến phương pháp làm tăng độ tinh khiết quang học của hợp chất sulfonamit được bộc lộ trong bản mô tả bằng cách trộn hợp chất sulfonamit với axit benzoic hoặc bằng cách tạo ra dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic bằng các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả có thể là tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc hóa học. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả có thể tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc hóa học ít nhất khoảng 100, 99, 98, 97, 96, 95, 94, 93, 92, 91, 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81 hoặc 80%. Theo một số phương án, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả gần như là tinh khiết. Như được sử dụng trong bản mô tả và trừ khi được quy định khác đi, mẫu bao gồm dạng tinh thể hoặc dạng đa hình cụ thể mà "gần như là tinh khiết", ví dụ, gần như không chứa dạng rắn khác và/hoặc hóa chất khác, chứa, theo phương án cụ thể, ít hơn khoảng 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,75%, 0,5%, 0,25% hoặc 0,1% khối lượng một hoặc nhiều dạng rắn khác và/hoặc hóa chất khác.

Theo một số phương án, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả là ổn định khi để trong các điều kiện nhiệt độ khoảng 30, 40, 50, 60, 70 hoặc 80°C và độ ẩm tương đối khoảng 65, 70, 75, 80 hoặc 85% trong khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 12, 16, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, hoặc 156 tuần hoặc lâu hơn và trong khoảng 160, 156, 150, 138, 126, 114, 102, 90, 78, 66, 54, 42, 30, 24, 18, 12 hoặc 6 tuần hoặc ngắn hơn. Điều kiện này có thể là điều kiện đóng hoặc điều kiện mở. Như được sử dụng trong bản mô tả, điều kiện “đóng” có thể có nghĩa là nắp chai chứa mẫu được đóng hoặc bịt kín trong thử nghiệm độ ổn định, và điều kiện “mở” có thể có nghĩa là nắp được mở. Theo các phương án bổ sung, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả là ổn định khi để trong các điều kiện nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong ít nhất khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, hoặc 22 tuần. Theo một số phương án, điều kiện là điều kiện đóng. Theo các phương án khác, dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả là ổn định khi để trong điều kiện nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm

tương đối khoảng 75% trong khoảng 4 tuần. Theo một số phương án, điều kiện là điều kiện đóng. Do đó, các dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả có độ ổn định bảo quản xuất sắc trong khoảng thời gian kéo dài. Ở đây, “ổn định” có nghĩa là (i) sự thay đổi về độ tinh khiết quang học là khoảng 1,0, 0,5, 0,3, 0,1, 0,05, hoặc 0,01% hoặc nhỏ hơn so với độ tinh khiết quang học ban đầu, (ii) sự tăng tạp chất là khoảng 1,0, 0,5, 0,3, 0,1, 0,05, hoặc 0,01% hoặc nhỏ hơn so với lượng tạp chất ban đầu, và/hoặc (iii) mẫu nhiễu xạ tia X duy trì 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, hoặc 90% pic ban đầu hoặc lớn hơn ở ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây, phương pháp này bao gồm các bước: hòa tan axit benzoic và hợp chất sulfonamid được mô tả ở đây trong hệ dung môi bao gồm ít nhất hai dung môi; và làm quá bão hòa hệ dung môi cho đến khi dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic được tạo ra và được tách khỏi hệ dung môi. Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất sulfonamid dạng tinh thể được bộc lộ trong bản mô tả từ dạng không tinh thể, phương pháp bao gồm bước: hòa tan axit benzoic và hợp chất sulfonamid trong hệ dung môi bao gồm ít nhất hai dung môi; và làm quá bão hòa hệ dung môi cho đến khi sản phẩm kết tinh từ hệ dung môi này.

Theo một số phương án, phương pháp có thể còn bao gồm bước bổ sung hoặc trộn axit benzoic với hợp chất sulfonamid được bộc lộ trong bản mô tả. Theo các phương án bổ sung, từ khoảng 0,8, 0,9, 1, 2, 3, 4 hoặc 5 đến khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, hoặc 9 đương lượng mol của axit benzoic so với hợp chất sulfonamid có thể được trộn với hợp chất sulfonamid. Theo một số phương án, phương pháp có thể còn bao gồm bước bổ sung hoặc trộn từ khoảng 0,8 đến khoảng 5, từ khoảng 2 đến khoảng 5, từ khoảng 3 đến khoảng 5, từ khoảng 1 đến khoảng 4, hoặc từ khoảng 1 đến 6 đương lượng mol của axit benzoic với hợp chất sulfonamid được bộc lộ trong bản mô tả. Theo các phương án bổ sung, khoảng 1, 2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7 đương lượng mol của axit benzoic so với hợp chất sulfonamid có thể được trộn với hợp chất sulfonamid.

Theo các phương án bổ sung, bước hòa tan có thể gồm bước bổ sung hoặc trộn hệ dung môi với axit benzoic và hợp chất sulfonamid, trong đó hệ dung môi ở lượng bằng

khoảng 10 đến khoảng 40 lần, từ khoảng 20 đến khoảng 30 lần, hoặc từ khoảng 10 đến khoảng 30 lần theo thể tích, bao gồm khoảng 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 20, 22, 25, 27, 30, 35, 38 hoặc 40 lần. Theo các phương án khác, bước hòa tan có thể gồm bước bổ sung hệ dung môi với axit benzoic và hợp chất sulfonamid, trong đó hệ dung môi ở lượng từ khoảng 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 đến khoảng 60, 55, 50, 45, 40, 35 hoặc 30 lần theo thể tích. Theo các phương án bổ sung, ít nhất một trong số ít nhất hai dung môi trong hệ dung môi là heptan hoặc toluen. Theo các phương án khác, hệ dung môi gồm heptan và toluen.

Theo các phương án khác, trong hệ dung môi hoặc trong dung dịch hỗn hợp của heptan và toluen, tỷ lệ toluen là từ khoảng 5, 6, 7, 8, 9, 10 hoặc 11 đến khoảng 10, 15, 17 hoặc 20%, bao gồm khoảng 5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 và 20%. Theo các phương án khác, trong dung dịch hỗn hợp của heptan và toluen, tỷ lệ toluen nằm trong khoảng từ 5 đến 20%, từ 10 đến 20%, từ 5 đến 10%, hoặc từ 8 đến 15%.

Theo một số phương án, bước làm quá bão hòa gồm bước gia nhiệt hệ dung môi. Theo các phương án khác, bước làm quá bão hòa gồm bước trộn huyền phù từ bước hòa tan ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng hoặc từ khoảng 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55 hoặc 56°C đến khoảng 50, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65 hoặc 66°C trong từ khoảng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 giờ đến khoảng 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 hoặc 40 giờ. Vẫn theo các phương án khác, bước làm quá bão hòa gồm bước trộn huyền phù ở nhiệt độ từ khoảng 40 đến khoảng 60°C, từ khoảng 50 đến khoảng 60°C, từ khoảng 40 đến khoảng 50°C, hoặc từ khoảng 38 đến khoảng 65°C trong từ khoảng 1 đến khoảng 40 giờ, từ khoảng 3 đến khoảng 4 giờ, từ khoảng 4 đến khoảng 5 giờ, hoặc khoảng 3 đến khoảng 10 giờ. Theo các phương án bổ sung, bước làm quá bão hòa gồm bước trộn huyền phù ở nhiệt độ từ khoảng 40 đến khoảng 60°C trong từ khoảng 3 đến khoảng 10 giờ.

Theo một số phương án, phương pháp điều chế dạng tinh thể, đồng tinh thể và/hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây còn bao gồm bước rửa sản phẩm thu được từ bước làm quá bão hòa để loại bỏ axit benzoic dư còn lại.

Mặc dù các tiền dược chất của các dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic như được mô tả ở đây cũng được bao gồm trong sáng chế, thuật ngữ “tiền dược chất” chỉ hợp chất chuyển hóa thành hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của

nó nhờ phản ứng với enzym hoặc axit đường ruột ở điều kiện sinh lý *in vivo*, nghĩa là, hợp chất chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của nó nhờ phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, hoặc phản ứng thủy phân bằng enzym và tương tự hoặc hợp chất chuyển hóa thành hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của nó nhờ tác dụng của axit đường ruột. Ngoài ra, tiền dược chất của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của nó có thể là hợp chất chuyển hóa thành hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của nó ở điều kiện sinh lý như được mô tả trong Hirokawa Shoten 1990 ấn bản hàng năm "Development of Pharmaceuticals" Vol. 7, Molecular Design, pages 163-198.

Ngoài ra, các dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic theo sáng chế có thể là solvat (ví dụ, hydrat, v.v.) hoặc không phải solvat, cả hai loại đều được bao gồm trong hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của nó. Hợp chất được đánh dấu chất đồng vị (ví dụ, đoteri, ^3H , ^{14}C , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) và tương tự cũng được bao gồm bởi các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả hoặc muối của nó.

Dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây có hoạt tính ức chế đối với RNR. Dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic như được mô tả ở đây là hữu ích để làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh liên quan đến RNR mà không gây ra các tác dụng phụ dựa trên tác dụng ngoài mục tiêu của các ion sắt cần đến protein do hoạt tính ức chế RNR xuất sắc của nó và cấu trúc của nó và không chelat hóa thành ion kim loại. "Bệnh liên quan đến RNR" bao gồm các bệnh mà tỷ lệ mắc của các bệnh này có thể được giảm hoặc triệu chứng của chúng được thuyên giảm hoặc làm nhẹ đi và/hoặc được chữa hoàn toàn bằng cách loại bỏ hoặc kìm hãm và/hoặc ức chế các chức năng của RNR. Các bệnh này bao gồm, ví dụ, khối u ác tính. Khối u ác tính quan tâm không bị giới hạn cụ thể, và có thể bao gồm ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày ruột (ví dụ, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung thư tuyến mật (ví dụ, ung thư túi mật hoặc ống mật, v.v.), ung thư tụy, ung thư trực tràng (ví dụ, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng v.v.), v.v.), ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô, v.v.), ung thư vú, ung thư bộ phận sinh dục (ví dụ, ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ví dụ, ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, v.v.), v.v.), ung thư đường tiết niệu (ví dụ, ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt,

khối u tinh hoàn, v.v.), khối u sinh huyết (ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho ác tính, đa u tủy, v.v.), khối u xương và mô mềm, ung thư da, khối u não và tương tự.

"RNR" trong bản mô tả bao gồm RNR của người hoặc không phải của người, tốt hơn là RNR của người.

Do đó, sáng chế đề xuất chất ức chế RNR bao gồm dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây làm thành phần hoạt tính. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối được mô tả ở đây để sản xuất chất ức chế RNR. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây làm chất ức chế RNR. Ngoài ra, sáng chế đề xuất dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây để sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị các rối loạn liên quan đến chất ức chế RNR.

Vẫn theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc chứa dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây làm thành phần hoạt tính. Ngoài ra, sáng chế đề cập đến việc sử dụng dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây để sản xuất thuốc. Ngoài ra, sáng chế đề xuất việc sử dụng làm thuốc của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây. Ngoài ra, sáng chế đề xuất dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây để sử dụng làm thuốc.

Vẫn theo phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây và chất mang dược dụng. Dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được bộc lộ trong bản mô tả có tính hút ẩm thấp hoặc không có tính hút ẩm và khả năng tích điện thấp, dẫn đến đặc tính xử lý rất tốt. Vì tính hút ẩm được giảm, vấn đề về bảo quản và kiểm soát chất lượng của độ ẩm có mặt ở trạng thái bảo quản được giảm, và ở thời điểm sản xuất chế phẩm rắn, như viên nén hoặc viên nang, chất lượng của chế phẩm (tính đồng đều) nhờ kiểm soát khối lượng có thể được kiểm soát dễ dàng. Ngoài ra, vì khả năng tích điện thấp, tình trạng dính vào thiết bị sản xuất và bao gói là không đáng kể.

Theo một số phương án, thuốc hoặc dược phẩm là chất trị liệu cho bệnh liên quan đến RNR, và theo phương án được ưu tiên hơn, thuốc hoặc dược phẩm là chất kháng khối

u.

Theo các phương án bổ sung, sáng chế đề cập đến việc cho đối tượng có nhu cầu sử dụng lượng hiệu quả của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây để đưa ra phương pháp ức chế hoạt tính RNR. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc cho đối tượng sử dụng lượng hiệu quả của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối được mô tả ở đây để đưa ra phương pháp ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị bệnh liên quan đến RNR. Theo một số phương án, phương pháp ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị bệnh liên quan đến RNR là phương pháp ngăn ngừa, làm giảm, hoặc điều trị khối u. Theo phương pháp này, đối tượng bao gồm người hoặc động vật không phải người (ví dụ, bò, lợn, ngựa, chó, mèo và động vật tương tự) cần đến phương pháp này. Theo các phương án bổ sung, đối tượng có thể là đối tượng mắc bệnh liên quan đến RNR được mô tả ở đây.

Khi sử dụng dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây làm dược phẩm, nó tùy ý được tạo chế phẩm với chất mang dược dụng, và có thể được làm cho phù hợp với các dạng liều khác nhau tùy vào các mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị, và các dạng liều này bao gồm, ví dụ, chất dùng qua đường miệng, tiêm, thuốc đạn, thuốc mỡ, và bất kỳ trong số các thuốc đắp này. Vì dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây có khả năng hấp thụ qua miệng rất tốt, chất dùng qua đường miệng được ưu tiên. Các dạng liều này có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực.

Đối với chất mang dược dụng, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ thông thường khác nhau được sử dụng làm dược liệu, được tạo chế phẩm ở dạng: tá dược, chất gắn kết, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu dùng cho chế phẩm rắn; và dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu dùng cho chế phẩm lỏng và tương tự. Ngoài ra, nếu cần thiết, các chất phụ gia dược lý cũng có thể được sử dụng, mà bao gồm chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất tạo mùi vị, và chất làm ổn định.

Đối với chất mang dược dụng và các chất phụ gia dược lý, nhìn chung, chúng bao gồm, ví dụ, làm tá dược: lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza vi tinh thể, axit silixic và các chất tương tự; làm chất gắn kết: nước,

etanol, propanol, sirô đơn giản, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, tinh bột hydroxypropyl, methyl xenluloza, etyl xenluloza, bao gồm sen-lắc, canxi phosphat, polyvinylpyrrolidon, và chất tương tự; làm chất gây rã: tinh bột khô, natri alginat, bột aga, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, natri lauryl sulfat, stearic axit monoglyxerit, lactoza và chất tương tự; làm chất làm trơn: đã talc stearat được tinh sạch, borac, polyetylen glycol và chất tương tự; làm chất tạo màu: titan oxit, sắt oxit và chất tương tự; làm chất tạo mùi vị: sucroza, vỏ cam, axit xitric, và axit tartric và chất tương tự.

Chế phẩm rắn dùng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách bổ sung tá dược vào dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây, và nếu cần, cả chất gắn kết, chất gây rã, chất làm trơn, chất tạo màu, hoặc chất tạo mùi vị và chất tương tự cũng có thể được bổ sung thêm, sau đó tạo chế phẩm thành viên nén, viên nén được bọc, hạt, bột, viên nang và dạng tương tự.

Dạng tiêm được có thể được bào chế bằng cách bổ sung chất kiểm soát độ pH, chất đệm, chất làm ổn định, chất đẳng trương, chất gây mê tại chỗ và chất tương tự vào dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây, sau đó tạo chế phẩm thành dạng tiêm dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch theo cách thông thường.

Khi bào chế thuốc đạn dùng qua đường trực tràng, thuốc đạn có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường sau khi bổ sung tá dược và, nếu cần, chất hoạt động bề mặt và chất tương tự vào thành phần hoạt tính được mô tả ở đây. Khi bào chế ở dạng thuốc mỡ, ví dụ, bột nhào, kem và gel, chất nền, chất làm ổn định, chất thẩm ướt, chất bảo quản và tương tự được trộn nếu cần và được tạo chế phẩm bằng phương pháp thông thường. Ví dụ, vazolin, parafin, glyxerin, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silic, bentonit và tương tự có thể được sử dụng làm chất nền. Làm chất bảo quản, methyl parahydroxybenzoat, etyl parahydroxybenzoat, propyl parahydroxybenzoat và chất tương tự có thể được sử dụng. Trong trường hợp chế phẩm là thuốc đắp, thuốc mỡ, kem, gel, bột nhào hoặc tương tự có thể được bôi lên vật mang bằng phương pháp đã biết. Dùng làm vật mang, vải dệt làm bằng bông, được kéo sợi, sợi hóa học, vải không dệt, màng vinyl clorua mềm, polyetylen, polyuretan hoặc tương tự hoặc tấm bột có thể là thích hợp.

Lượng của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối axit benzoic được mô tả ở đây cần được tạo chế phẩm trong mỗi dạng đơn vị liều được mô tả ở trên có thể, nhìn chung, với mỗi dạng đơn vị liều, nằm trong khoảng từ 0,05, 0,1, 1, 5, 10 hoặc 20 đến khoảng 100, 500 hoặc 1000 mg đối với liều dùng qua đường miệng, từ khoảng 0,01 hoặc 0,1 đến khoảng 200, 300 hoặc 500 mg đối với liều tiêm, và từ khoảng 1, 5 hoặc 10 đến khoảng 100, 500 hoặc 1000 mg đối với thuốc đạn với điều kiện là các lượng này có thể được thay đổi tùy vào triệu chứng của bệnh nhân được cho dùng liều hoặc dạng liều của nó.

Ngoài ra, liều hàng ngày của thuốc với dạng liều là, đối với dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối được mô tả ở đây, từ 0,05 đến 5000 mg mỗi ngày đối với người lớn (cân nặng 50 kg), tốt hơn là từ 0,1 đến 2000 mg, và tốt hơn là lượng nêu trên được sử dụng một lần hoặc 2 đến 3 lần một ngày với điều kiện là chúng có thể được thay đổi tùy vào triệu chứng của bệnh nhân, cân nặng, tuổi tác, hoặc giới tính và tương tự.

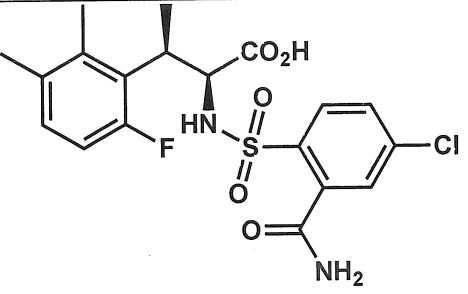
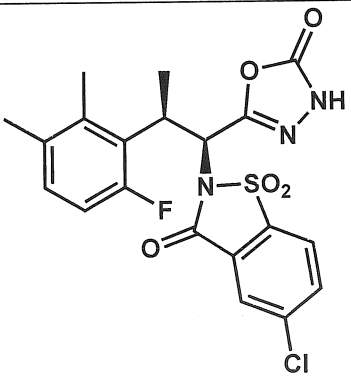
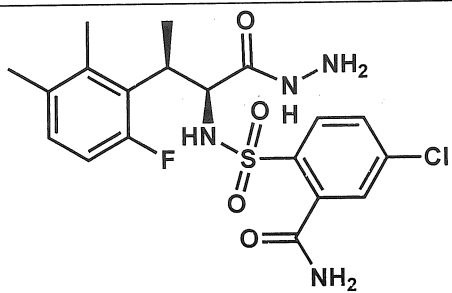
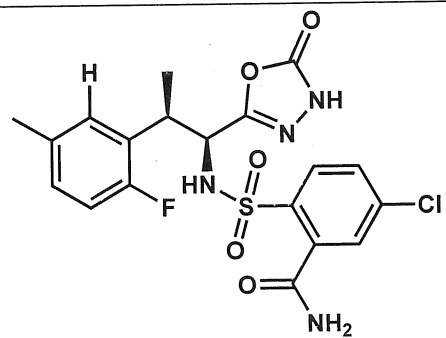
Các chất tương tự được mô tả trên Fig. 10 đến 12 cũng được bao gồm trong sáng chế. Các chất tương tự theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng phương pháp đã biết hoặc có thể thu được từ các sản phẩm có bán trên thị trường. Các chất tương tự có thể được xác định bằng cách so sánh các thời gian lưu trong sắc ký lỏng hiệu năng cao, phổ khối lượng, và kết quả từ mảng điốt quang (PDA) giữa chất tương tự thu được và chất tương tự phát hiện được theo sáng chế.

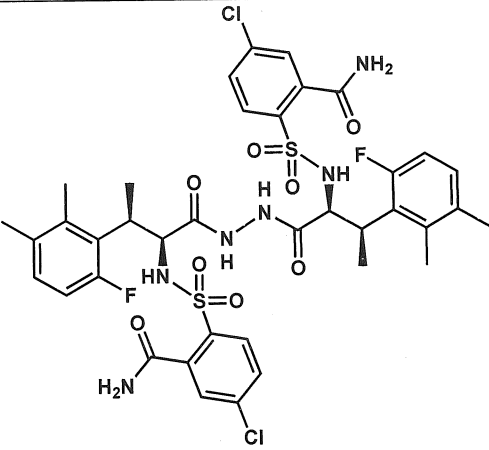
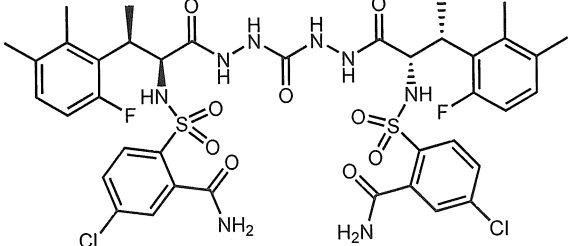
Ngoài ra, các chất tương tự này có thể được đo định lượng bởi phương pháp chuẩn ngoại hoặc phương pháp chuẩn nội.

Khi các chất tương tự này có khả năng có mặt dưới dạng tạp chất trong thuốc hoặc dược phẩm, các chất tương tự này được điều chỉnh theo hướng dẫn ICH-Q3A của International Council for Harmonization of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. Phương pháp theo sáng chế rất hữu ích vì nó có thể xác nhận tiêu chuẩn của hướng dẫn có được thỏa mãn hay không.

Chất tương tự được thể hiện trong bản dưới đây.

Bảng 1

Tên	Cấu trúc hóa học
OPC: axit (2S,3R)-2-((2-carbamoyl-4-clophenyl)sulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)butanoic	
SAC: 5-((1S,2R)-1-(5-clo-1,1-dioxido-3-oxobenzo[d]isothiazol-2(3H)-yl)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on	
OPH: 5-clo-2-(N-((2S,3R)-3-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-hydrazinyl-1-oxobutan-2-yl)sulfamoyl)benzamidit	
deMe: 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flo-5-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamidit	

OPD1	
OPHD	

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế theo một số phương án được mô tả chi tiết hơn dưới đây với các ví dụ thử nghiệm, nhưng sáng chế không được dự định bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các chất phản ứng khác nhau được sử dụng trong các ví dụ là sản phẩm có bán trên thị trường, trừ khi được chỉ ra theo cách khác. Cột nhồi sẵn silica SNAP-ULTRA (nhãn hiệu đã đăng ký) của Biotage Ltd. được sử dụng để đo sắc ký cột silicagel, hoặc cột nhồi sẵn silica SNAP KP-C18-HS (nhãn hiệu đã đăng ký) của Biotage được sử dụng để đo sắc ký cột silicagel pha đảo. HPLC được tinh sạch bằng sắc ký cột pha đảo điều chế được thực hiện ở các điều kiện sau đây. Thể tích phun và gradien được tiến hành một cách thích hợp.

Cột: YMC-Actus Triart C18, 30 × 50 mm, 5 μm

Dò UV: 254 nm

Tốc độ dòng trong cột: 40 mL/phút

Pha động: nước/axetonitril (axit formic 0,1%)

Lượng phun: 1,0 mL

Gradien: nước/axetonitril (10% đến 90%)

AL400 (400MHz; JEOL (JEOL)) và Mercury400 (400MHz; Agilent Technologies) được sử dụng cho phổ NMR, và tetrametylsilan được sử dụng làm chất chuẩn nội khi tetrametylsilan được bao gồm trong dung môi nặng, theo cách khác nó được đo bằng cách sử dụng dung môi NMR làm chất chuẩn nội, chỉ ra tất cả giá trị δ theo ppm. Ngoài ra, phổ LCMS được đo ở các điều kiện sau đây sử dụng ACQUITY SQD của Waters (tứ cực).

Cột: ACQUITY UPLC của Waters (nhãn hiệu đã đăng ký) BEH C18, 2,1 × 50 mm, 1,7 μ m

Dò MS: ESI âm

Dò UV: 254 và 280 nm

Tốc độ dòng trong cột: 0,5 mL/phút

Pha động: nước/axetonitril (axit formic 0,1%)

Lượng phun: 1 μ L

Bảng 2. Gradien

Thời gian (phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0,1	95	5
2,1	5	95
3,0	DỪNG	

Định nghĩa cho các chữ viết tắt được đưa ra dưới đây.

s: vạch đơn

d: vạch đôi

t: vạch ba

q: vạch bốn

dd: hai vạch đôi

dt: hai vạch ba

td: ba vạch đôi

tt: ba vạch ba

ddd: hai lần hai vạch đôi

ddt: hai lần hai vạch ba

dtd: hai lần ba vạch đôi

tdd: ba lần hai vạch đôi

m: nhiều vạch

br: rộng

brs: vạch đơn rộng

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit đơteri hóa

CDCl₃: cloroform nặng

CD₃OD: metanol nặng

CDI: 1,1'-carboxymetyl sulfonyl diimidazol

DAST: N,N-diethylamino lưu huỳnh triflorua

DIBAL-H: diisobutyl nhôm hydrit

DMF: dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxit

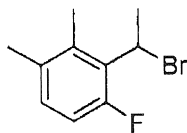
THF: Tetrahydrofuran

WSC = EDCI = 1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimit

HOBt = 1-hydroxybenzotriazol

Ví dụ tham khảo A1: 2-(1-bromoetyl) -1-flo-3,4-dimetylbenzen

Công thức I



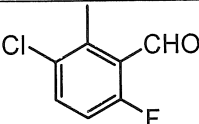
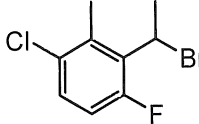
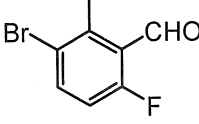
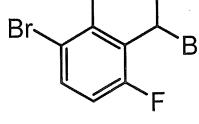
Bước 1. 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl) ethanol

Sau khi nhỏ giọt dung dịch diethyl ete của metylmagie bromua (3,0 M, 70 mL) vào dung dịch THF chứa 6-flo-2,3-dimetyl-benzaldehyt (22,0g) (300mL) ở 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Ở điều kiện bể đá, dung dịch nước amoni clorua bão hòa (150 mL) được thêm nhỏ giọt, và etyl axetat (200 mL) được thêm, và sản phẩm thu được được tách thành các lớp khác nhau. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng HCl (1M, 200 mL), nước (200 mL) và nước muối biển (200 mL), và sau đó được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được 1-(6-flo-2,3 dimetylphenyl)ethanol (23,7 g).

Bước 2. Phospho tribromua (26,5 mL) được thêm nhỏ giọt ở 0°C vào dung dịch cloroform (120 mL) chứa 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)ethanol (23,7 g) thu được trong Bước 1 nêu trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Cho hỗn hợp phản ứng vào natri hydro cacbonat nước bão hòa lạnh đá (1L). Sau khi thêm cloroform (500 mL) vào hỗn hợp, sản phẩm thu được được tách thành các lớp khác nhau, và lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước (200 mL) và nước muối biển (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (29,5 g) bằng cách cô ở điều kiện áp suất giảm.

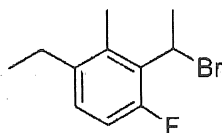
Ví dụ tham khảo A2 và A3: Aldehyt và metyl magie bromua được cho phản ứng cùng nhau dưới dạng nguyên liệu khởi đầu theo cùng cách như trong Ví dụ tham khảo A1, Bước 1 và Bước 2, và sau đó sản phẩm thu được được cho phản ứng với phospho tribromua để thu được hợp chất của Ví dụ tham khảo A2 và A3 được thể hiện dưới đây.

Bảng 3

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu khởi đầu	Hợp chất được tổng hợp
A2		
A3		

Ví dụ tham khảo A4: 2- (1-bromoethyl) -4-etyl-1-flo-3-metylbenzen

Công thức II



Bước 1. 2-bromo-3-etyl-6-flobenzaldehyt

Thêm nhỏ giọt dung dịch THF chứa lithi diisopropylamit (1,5 M, 54 mL) vào dung dịch THF (150 mL) chứa 2-bromo-1-etyl-4-flobenzen (14,4 g) ở -78°C. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng trong 30 phút, thêm DMF (6,5 mL) và hỗn hợp được khuấy thêm trong 20 phút. Nước (50 mL) và axit clohydric (6 M, 50 mL) được thêm nhỏ giọt liên tục vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết hai lần bằng hexan (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng nước muối biển (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm, và thu được 2-bromo-3-etyl-6-flobenzaldehyt (14,5 g).

Bước 2. 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt

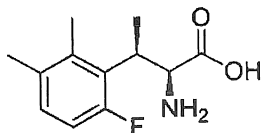
Thêm nước (90 mL), trikali phosphat (32,0 g), axit metylboronic (6,4 g) và chất phụ gia [bis (diphenylphosphino) feroxen] paladi (II) diclorua diclometan (1,75 g) vào dung dịch 1,4-dioxan (200 mL) chứa 2-bromo-3-etyl-6-flobenzaldehyt thu được từ Bước 1 ở trên (14,5 g), và dung dịch phản ứng được gia nhiệt hồi lưu ở 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy thêm trong 2 giờ sau khi thêm hexan (90 mL). Dung dịch phản ứng được lọc qua CELITE, và sản phẩm

lọc được tách sau khi phần còn lại được rửa bằng hexan. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối biển (100 mL), và sau khi được làm khô trên natri sulfat khan, nó được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/ethyl axetat), và thu được 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt (8,4 g).

Bước 3. Theo phương pháp của Ví dụ tham khảo A1 Bước 1 và 2, sử dụng 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt (8,4 g) thu được trong Bước 2 ở trên, cùng một thao tác được tiến hành để thu được hợp chất Ví dụ tham khảo A4.

Ví dụ tham khảo B1: axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl) butanoic

Công thức III

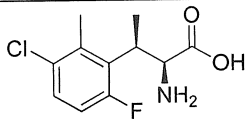
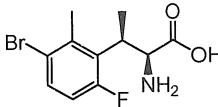
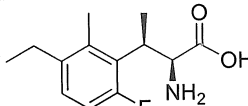


Dung dịch DMF (50 mL) chứa 2-(1-bromoethyl)-1-flo-3,4-dimetylbenzen (14,0 g) thu được trong Ví dụ tham khảo A1 được thêm nhỏ giọt vào dung dịch DMF (50 mL) chứa (S)-2-[o-[(N-benzylprolyl)amino]phenyl]-benzylideneamino-axetat (2-)-N,N,N-niken (II) (14,5g), và kali hydroxit (16,3 g), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Thêm dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) và etyl axetat (50 mL) vào dung dịch phản ứng, các lớp được tách, và lớp nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng nước (50 mL) và nước muối biển (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: etyl axetat/hexan). Hợp chất thu được được hòa tan trong metanol (120 mL), thêm axit clohydric (3 M, 90 mL), và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 45 phút. Metanol được chưng cất ở điều kiện áp suất giảm, và thêm cloroform (50 mL) và nước (50 mL) vào phần còn lại. Lớp nước được rửa bằng cloroform (50 mL) và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silica gel pha đảo (metanol/nước) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề (2,0 g). ^1H NMR (CD_3OD) δ : 7,03 (dd, $J=8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,79 (dd, $J=11,7, 8,4$ Hz, 1H), 3,74-3,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (dd, $J=6,8, 2,4$ Hz, 3H).

Ví dụ tham khảo B2-B4:

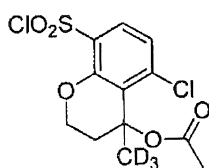
Sau khi chất alkyl hóa thu được trong Ví dụ tham khảo A2-A4 và (S)-2-[o-[(N-benzylpropyl)amino]phenyl]-benzylideneamino-axetat (2-)-N, N, N-niken (II) được cho phản ứng, hợp chất của Ví dụ tham khảo B2-B4 được thể hiện dưới đây được bảo chế bằng phản ứng thủy phân axit.

Bảng 4

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu khởi đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu tạo)	Hợp chất được tổng hợp
B2	A2	
B3	A3	
B4	A4	

Ví dụ tham khảo C1: 5-clo-8-(closulfonyl)-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat

Công thức IV



Bước 1. 8-bromo-5-clo-4-metylcroman-4-ol

Thêm THF (50 mL) vào dung dịch diethyl etyl ete (1,0 M, 63 mL) chứa metyl iodua-d3-magie, và dung dịch THF (50 mL) chứa 8-bromo-5-clocroman-4-on (7,5 g) được thêm nhỏ giọt ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ và lớp được tách. Trong bể đá, thêm từ từ nhỏ giọt axit clohydric (1 M, 50 mL), và thêm etyl axetat (50 mL) để tách lớp. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL), và

lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat) để thu được 8-bromo-5-clo-4-metylcroman-4-ol (7,7 g).

Bước 2. 8-bromo-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat

Thêm nhỏ giọt dung dịch axetonitril (12 mL) chứa scandi triflometansulfonat (III) (340 mg) vào dung dịch axit axetic khan (100 mL) chứa 8-bromo-5-clo-4-metylcroman-4-ol (7,7 g) thu được trong Bước 1 ở trên ở -40°C , và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Thêm lần lượt dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL) và etyl axetat (100 mL) vào dung dịch phản ứng, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (100 mL) và một lần bằng nước muối biển (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat) để thu được 8-bromo-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat (8,9 g).

Bước 3. 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat

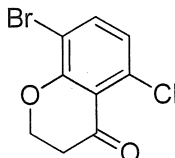
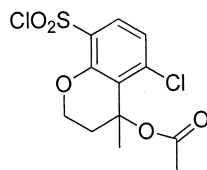
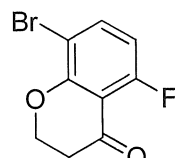
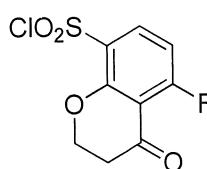
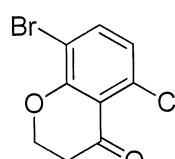
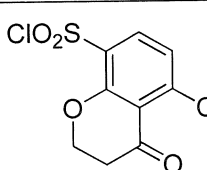
Thêm 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetyl-xanthen (600 mg), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (480 mg), N, N-diisopropyletylamin (7,2 mL) và benzylmercaptan (2,8 mL) vào dung dịch 1,4-dioxan (70 mL) chứa 8-bromo-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat (6,7 g) thu được ở bước 2 nêu trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 90°C . Dung dịch phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua CELITE. Sau khi rửa phần còn lại với hexan (50 mL), thêm nước (50 mL) vào sản phẩm lọc và lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat) để thu được 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat (6,3 g).

Bước 4. Thêm nước (3 mL), axit axetic (4,3 mL) và 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (7,2 g) vào dung dịch axetonitril (100 mL) chứa 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-croman-4-yl

axetat (6,3 g) thu được ở bước 3 nêu trên ở 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Thêm dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa (70 mL) và etyl axetat (70 mL) vào dung dịch phản ứng, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (70 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (5,3 g).

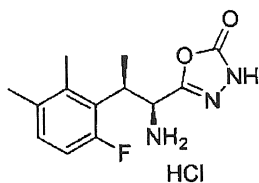
Ví dụ tham khảo C2-C4: Theo phương pháp của Ví dụ tham khảo C1 Bước 1-4, hợp chất của Ví dụ tham khảo C2 được tổng hợp bằng các nguyên liệu khởi đầu được liệt kê trong bảng dưới đây. Theo phương pháp của Ví dụ tham khảo C1 Bước 3 và 4, hợp chất của Ví dụ tham khảo C3 và C4 được tổng hợp.

Bảng 5

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu khởi đầu	Hợp chất được tổng hợp
C2		
C3		
C4		

Ví dụ tham khảo D1: 5-((1S,2R)-1-Amino-2-(6-fluoro-2,3-dimethylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-on monohydroclorua

Công thức V



Bước 1. axit (2S, 3R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic

Thêm lần lượt nước (9 mL), 1,4-dioxan (9 mL) và trietylamin (955 μ L) vào axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (515 mg) thu được trong Ví dụ tham khảo B1, và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Thêm di-tert-butyl dicacbonat (650 mg) vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Cho dung dịch phản ứng vào axit clohydric (1 M, 20 mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat/axit axetic 2%) để thu được axit (2S, 3R)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (745 mg).

Bước 2. tert-butyl ((1 S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)cacbammat

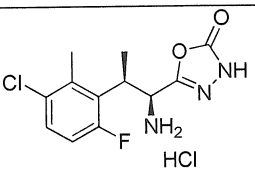
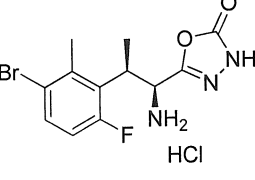
Thêm CDI (302 mg) vào dung dịch THF (14,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-(tert-butoxycarbonylamino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (440 mg) thu được ở bước 1 nêu trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C, thêm hydrazin · monohydrat (200 μ L), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Cho dung dịch phản ứng vào nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Thêm CDI (560 mg) vào dung dịch 1,4-dioxan (14 mL) của phần còn lại thu được, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Cho dung dịch phản ứng vào nước (20 mL) và chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được

tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel bằng cách tinh sạch (chất rửa giải: hexan/ethyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)cacbammat (356 mg).

Bước 3. tert-butyl ((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)cacbammat (550 mg) thu được ở bước 2 nêu trên được hòa tan trong axit clohydric-1,4-dioxan (4 M, 5,0 mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề.

Ví dụ tham khảo D2 và D3: Theo phương pháp của Ví dụ tham khảo D1 Bước 1 đến 3, các hợp chất sau đây của Ví dụ tham khảo D2 và D3 được tổng hợp.

Bảng 6

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu khởi đầu (Số ví dụ tham khảo hoặc công thức cấu tạo)	Hợp chất được tổng hợp
D2	Ví dụ tham khảo B2	
D3	Ví dụ tham khảo B3	

Ví dụ 1: 5-bromo-2-(N-((1 S, 2R)-2-(6-flo- 2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl) sulfamoyl) benzamit

Bước 1. Thêm trietylamin (570 µL) vào dung dịch 1,4-dioxan (5,0 mL) và nước (5,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl) butanoic (300 mg) thu được trong Ví dụ tham khảo B1, và sau đó làm lạnh đến 0°C. Thêm 4-bromo-2-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua (362 mg) vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 45 phút. Cho dung dịch phản ứng vào axit clohydric (1 M, 15 mL) và chiết bằng ethyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên

magie sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/ethyl axetat/axit axetic 2%) để thu được axit (2S, 3R)-2-(4-bromo-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl) butanoic (465 mg).

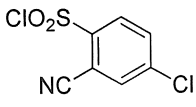
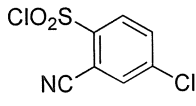
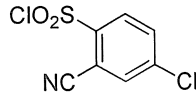
Bước 2. Thêm CDI (210 mg) vào dung dịch THF (5,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-(4-bromo-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (465 mg) thu được ở bước 1 nêu trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến 0°C, thêm hydrazin · monohydrat (200 µL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Cho dung dịch phản ứng vào nước (20 mL) và chiết bằng ethyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Thêm CDI (211 mg) vào dung dịch 1,4-dioxan (4,0 mL) chứa phần còn lại thu được, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 45°C trong 1 giờ. Cho dung dịch phản ứng vào nước (20 mL) và chiết bằng ethyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/ethyl axetat) để thu được 4-bromo-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (386 mg).

Bước 3. Thêm lần lượt nước hydro peroxit (1,0 mL) và kali cacbonat (420 mg) trong bể đá vào dung dịch DMSO (5,0 mL) chứa 4-bromo-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (386 mg) thu được ở bước 2 nêu trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Cho từ từ dung dịch phản ứng vào axit clohydric (1 M, 15 mL) trong bể đá và sau đó chiết bằng ethyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối biển (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/ethyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu trong tiêu đề.

Ví dụ 2-4

Hợp chất của Ví dụ 2 đến 4 được tổng hợp theo phương pháp của Ví dụ 1, Bước 1 đến 3. Nguyên liệu cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 7

Ví dụ	Nguyên liệu khởi đầu	ArSO ₂ Cl	Tên hợp chất được tổng hợp
2	Ví dụ tham khảo B1		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid
3	Ví dụ tham khảo B4		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid
4	Ví dụ tham khảo B2		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-methylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamid

Ví dụ 5: 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamid chất đồng phân A và chất đồng phân B

Bước 1. 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metyl-d3-croman-4-yl axetat

Thêm 5-clo-8-(closulfonyl)-4-metyl-d3-croman-4-ylaxetat (80 mg) thu được trong Ví dụ tham khảo C1 vào dung dịch pyridin (1,5 mL) chứa 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (45 mg) thu được từ Ví dụ tham khảo D1, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô ở điều kiện áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tinh sạch bằng sắc ký cột silicagel (chất rửa giải: hexan/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu trong tiêu đề (59 mg) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1:1.

Bước 2. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang 1:1 của 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-

metyl-d3-croman-4-yl axetat (59 mg) thu được từ Bước 1 ở trên được hòa tan trong metanol (2,0 mL) và thêm nước (1,0 mL), lithi hydroxit (5 mg), và dung dịch phản ứng được khuấy ở 55°C trong 1 giờ. Sau khi cô dung dịch phản ứng, thêm axit clohydric (1 M, 10 mL) và ethyl axetat (10 mL) vào phần còn lại, và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (10 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (nước/axetonitril), và các phân đoạn được cô để tạo ra mỗi trong số hai sản phẩm đồng phân không đối quang. Chất rửa giải trước được chỉ định là Hợp chất A, và chất rửa giải sau được chỉ định là Hợp chất B.

Ví dụ 6-8: Theo phương pháp của Ví dụ 5 Bước 2, các hợp chất sau đây của Ví dụ 6-8 được tổng hợp. Trong trường hợp tách chất đồng phân không đối quang, hợp chất rửa giải trước đó được chỉ định là A và hợp chất rửa giải sau là B. Tỷ lệ của chất đồng phân không đối quang là hỗn hợp 1:1 trừ khi được quy định khác đi. Nguyên liệu cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 8

Ví dụ	Nguyên liệu khởi đầu	ArSO ₂ Cl	Tên hợp chất được tổng hợp
6A và 6B	Ví dụ tham khảo D2	Ví dụ tham khảo C2	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit
7A và 7B	Ví dụ tham khảo D3	Ví dụ tham khảo C2	N-((1S,2R)-2-(3-bromo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylcroman-8-sulfonamit
8A và 8B	Ví dụ tham khảo D2	Ví dụ tham khảo C1	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-croman-8-sulfonamit

Ví dụ 9: 5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit Chất đồng phân A và Chất đồng

phân B

Bước 1. Sử dụng 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3 H)-on monohydroclorua (40 mg) thu được từ Ví dụ tham khảo D1 và 5-flo-4-oxocroman-8-sulfonyl clorua (60 mg) thu được từ Ví dụ tham khảo C3, thu được 5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxocroman-8-sulfonamit (44 mg) theo phương pháp của Ví dụ 5 Bước 1.

Bước 2. Thêm natri borohydrit (13,5 mg) vào dung dịch ethanol (2,0 mL) chứa 5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxocroman-8-sulfonamit (44 mg) thu được từ Bước 1 ở trên và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau khi cô dung dịch phản ứng ở điều kiện áp suất giảm, thêm nước (10 mL) và etyl axetat (10 mL) vào phần còn lại, tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và cô ở điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được tinh sạch bằng HPLC pha đảo (nước/axetonitril), và các phân đoạn được cô để thu được mỗi trong số hai sản phẩm đồng phân không đối quang. Chất rửa giải trước được chỉ định là Hợp chất A, và chất rửa giải sau được chỉ định là Hợp chất B.

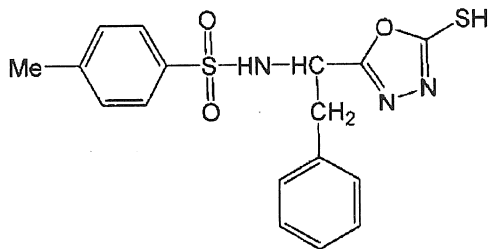
Ví dụ 10: Theo phương pháp của Ví dụ 5 Bước 1 và Ví dụ 9 Bước 2, hợp chất của Ví dụ 10 được thể hiện dưới đây được tổng hợp. Trong trường hợp tách các chất đồng phân không đối quang, hợp chất rửa giải trước được chỉ định là A và hợp chất rửa giải sau là B. Tỷ lệ của chất đồng phân không đối quang là hỗn hợp 1:1 trừ khi được quy định khác đi. Nguyên liệu cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 9

Ví dụ	Nguyên liệu khởi đầu	ArSO ₂ Cl	Tên hợp chất được tổng hợp
10A và 10B	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo C4	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimethylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxycroman-8-sulfonamit

Dùng làm Ví dụ so sánh, hợp chất có công thức dưới đây được thu nhận.

Công thức VI

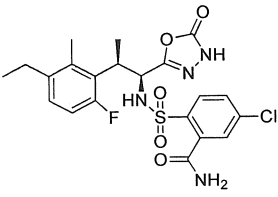
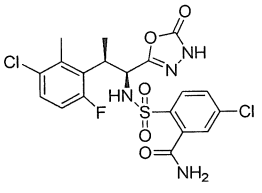
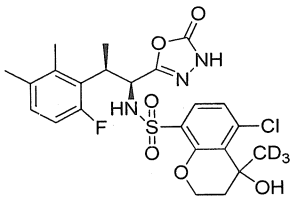
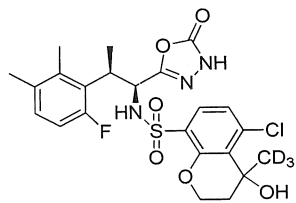


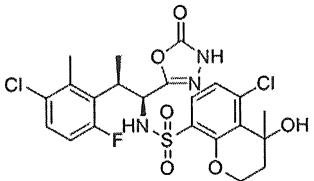
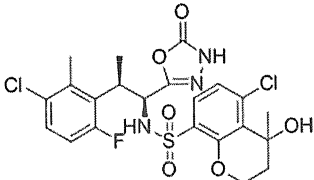
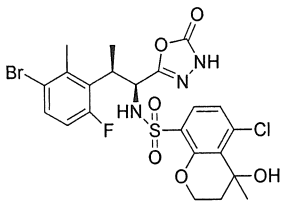
^1H NMR (CD₃OD) δ : 7,54 (d, $J=8,4$ Hz, 2H), 7,17-7,29 (m, 5H), 7,08-7,14 (m, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 2H), 2,39 (s, 3H)

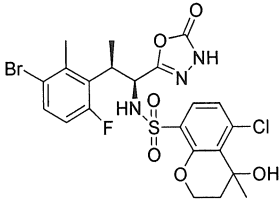
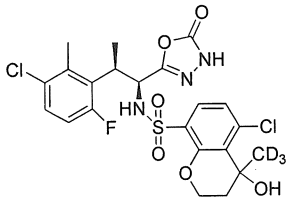
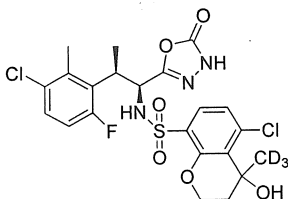
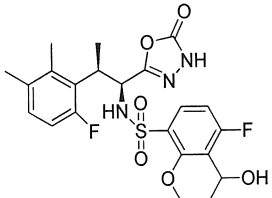
Sau đây, công thức cấu tạo và tính chất vật lý của các hợp chất từ Ví dụ 1 đến 10 được thể hiện.

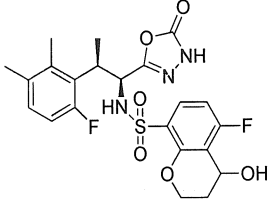
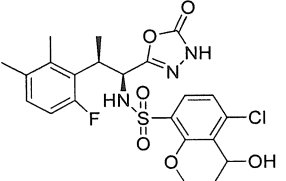
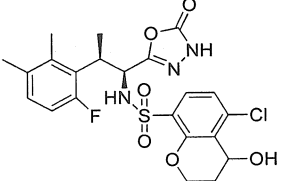
Bảng 10

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Giá trị tính chất vật lý
1		^1H NMR (CD ₃ OD) δ : 7,74-7,78 (m, 3H), 6,97 (dd, $J=8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H] ⁻ 525,527
2		^1H NMR (CD ₃ OD) δ : 7,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,72 (dd, $J=11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,82 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z [M-H] ⁻ 481,483

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Giá trị tính chất vật lý
3		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,84 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J=2,2$ Hz, 1H), 7,58 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=8,4$, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, $J=11,7$, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (d, $J=11,0$ Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,46 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,06 (t, $J=7,5$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 495,497
4		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,86 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, $J=8,8$, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (t, $J=10,0$ Hz, 1H), 4,80 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 501,503
5A		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,5$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,2$, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, $J=11,7$, 8,4 Hz, 1H), 4,71 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,26 (td, $J=10,8$, 2,6 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,50 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527,529
5B		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,59 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,4$, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=11,7$, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,32 (td, $J=10,7$, 2,7 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,48 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 527,529

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Giá trị tính chất vật lý
6A		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,15 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8, 9,0 Hz), 5,52 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,87 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,47-4,44 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,29 (1H, s), 2,37 (3H, s), 2,32-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H] ⁻ 544,546
6B		¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8,68 (1H, br s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8, 8,8 Hz), 5,47-5,42 (1H, m), 4,81 (1H, t, J = 10,9 Hz), 4,45-4,42 (1H, m), 4,32 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,53 (1H, br s), 3,40 (1H, br s), 2,35 (3H, s), 2,33-2,27 (1H, m), 2,15-2,10 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,59-1,58 (3H, m).; LC/MS RT 1,74 phút, m/z [M-H] ⁻ 544,546
7A		¹ H NMR (CD ₃ OD) δ: 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z [M-H] ⁻ 588,590

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Giá trị tính chất vật lý
7B		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,60 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J=8,9$, 5,1 Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J=11,2$, 8,9 Hz, 1H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,33 (td, $J=10,8$, 2,6 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 588,590
8A		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,61 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J=8,8$, 5,1 Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=11,0$, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,26 (td, $J=10,9$, 2,4 Hz, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 547,549
8B		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,60 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,24 (dd, $J=9,0$, 4,9 Hz, 1H), 7,02 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J=11,2$, 9,0 Hz, 1H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,50 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 547,549
9A		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,73 (dd, $J=8,8$, 6,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,4$, 5,9 Hz, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 4,69 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,35 (ddd, $J=13,1$, 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,49 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,57 phút, m/z $[\text{M}-\text{H}]^-$ 494

Ví dụ	Công thức cấu tạo	Giá trị tính chất vật lý
9B		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,77 (dd, $J=8,8, 6,2$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,2, 5,7$ Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,74 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,33 (td, $J=11,5, 3,3$ Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,47 (d, $J=6,6$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 494
10A		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,66 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,05 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,96 (dd, $J=8,1, 5,5$ Hz, 1H), 6,69 (dd, $J=11,7, 8,4$ Hz, 1H), 4,86-4,93 (m, 1H), 4,71 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 2H), 1,49 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512
10B		$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ : 7,70 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J=8,3, 5,7$ Hz, 1H), 6,71 (dd, $J=11,7, 8,3$ Hz, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, $J=11,4$ Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,47 (d, $J=7,0$ Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[\text{M-H}]^-$ 510,512

Ví dụ thử nghiệm: Hợp chất theo sáng chế được đánh giá sử dụng phương pháp thử nghiệm sau.

Ví dụ thử nghiệm 1: Tác dụng ức chế RNR ở người

Hoạt tính ức chế đối với phản ứng khử ribonucleotit (sau đây được gọi là phản ứng RNR) của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách đo sự tạo thành deoxyxytidin diphosphat (sau đây được gọi là dCDP) từ xytidin diphosphat (sau đây được gọi là CDP) bằng phương pháp dưới đây.

Tiểu phần M1 của người và tiểu phần M2 của người (đột biến thiếu 59 axit amin đầu tận amino), được dung hợp thể histidin ở đầu tận amino, được biểu hiện quá ở *Escherichia coli* và được hòa tan sau khi gom, và protein M1 và M2 của người đã được gắn thể histidin được tinh sạch trên cột chelat hóa niken.

Để đo hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm đối với phản ứng RNR, phương pháp được mô tả trong Cancer Research 64, 1-6 (2004) được đề cập đến.

Trước tiên, hợp chất thử nghiệm được pha loãng theo dãy bằng DMSO. Tiếp theo, thêm protein M1 của người và protein M2 của người vào dung dịch nước albumin thu được từ huyết thanh thai bò 0,02%, thêm dung dịch DMSO chứa hợp chất theo sáng chế hoặc dung dịch DMSO đối chứng (nồng độ cuối DMSO là 1%), và hỗn hợp được để yên trong 20 phút. Sau đó, đệm phản ứng [đệm HEPES 50 mM (pH=7,2) ở nồng độ cuối, magie axetat 4 mM ở nồng độ cuối, kali clorua 100 mM ở nồng độ cuối, dithiothreitol 6 mM ở nồng độ cuối, adenosin triphosphat 2 mM ở nồng độ cuối, nicotinamid adenin dinucleotit phosphat 0,24 mM ở nồng độ cuối] và CDP 10 μ M ở nồng độ cuối được bổ sung và ủ ở 37°C trong 30 phút để thực hiện phản ứng RNR. Ngay sau khi phản ứng, phản ứng được dừng bằng cách gia nhiệt ở 100° C trong 15 phút, sau đó ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 10 phút. Sau khi ly tâm, phần (5 μ L) chất nổi bề mặt thu được được phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (Shimadzu Corporation, Prominence) sử dụng Shim-pack XR-ODS (được sản xuất bởi Shimadzu GLC Co., 3,0 $\times$ 100 mm). Tiến hành rửa giải ở bước sóng đo 265 nm ở tốc độ dòng 0,5 mL/phút bởi gradien cô đặc 9 phút từ hỗn hợp 12:13 gồm pha động A (kali dihydro phosphat 10 mM (pH=6,7), tetrabutylamoni 10 mM, metanol 0,25%) và pha động B (kali dihydro phosphat 50 mM (pH 6,7), tetrabutylamoni 5,6 mM, metanol 30%) với cùng hỗn hợp 2:3 để đo cơ chất CDP (RT 5,9 phút) và sản phẩm phản ứng dCDP (RT 6,2 phút).

Hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm được xác định bởi phương trình sau, và nồng độ của hợp chất thử nghiệm ức chế phản ứng RNR 50% được chỉ ra dưới dạng IC₅₀ (μ M) trong các Bảng 19-1 đến 19-3.

Công thức toán học 1

Tỷ lệ ức chế (%) =

$$\left[1 - \frac{\text{Lượng dCDP tạo ra khi bổ sung hợp chất thử nghiệm (pmol)}}{\text{Lượng dCDP tạo ra của đối chứng (pmol)}} \right] \times 100$$

Kết quả là, rõ ràng từ bảng dưới đây là hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế RNR rất tốt. Ngược lại, hợp chất của Ví dụ so sánh 1 có IC₅₀ bằng 43 µM, và cho thấy không có hoạt tính ức chế đối với RNR như được thấy ở các hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 11

Ví dụ	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC ₅₀ (µM)	Ví dụ	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC ₅₀ (µM)	Ví dụ	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC ₅₀ (µM)
1	0,06	6A	0,10	9A	0,12
2	0,14	6B	0,18	9B	0,05
3	0,18	7A	0,08	10A	0,08
4	0,25	7B	0,06	10B	0,07
5A	0,03	8A	0,08		
5B	0,08	8B	0,14		

Ví dụ thử nghiệm 2: Tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào ở dòng tế bào ung thư vú của người

Các tế bào HCC 1806 của dòng tế bào ung thư vú của người được cho lưu thông hàng ngày ở mật độ tế bào không vượt quá 80% trong môi trường Roswell Park Memorial Institute (RPMI-1640) được khuyến nghị bởi ATCC chứa 10% huyết thanh thai bò (FBS). Để bắt đầu thử nghiệm hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào, tế bào HCC 1806 được tạo huyền phù trong môi trường nêu trên, sau khi gieo ở 180 µL vào mỗi giếng của đĩa đáy phẳng 96 giếng sao cho số lượng tế bào trong mỗi giếng là 2000, tế bào được nuôi cấy ở 37°C trong 1 ngày trong tủ nuôi chứa 5% khí cacbon dioxid. Vào ngày tiếp theo, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO, và 20 µL dung dịch thêm thuốc được pha loãng

theo dãy bằng nước cất đến 10 lần nồng độ cuối được thêm vào mỗi giếng của đĩa nuôi cấy tế bào, và tế bào được nuôi cấy ở 37°C trong 72 giờ trong tủ nuôi chứa 5% khí cacbon dioxid. Sau khi nuôi cấy trong 72 giờ, thêm 20 µL glutaraldehyt vào mỗi giếng và để yên trong 30 phút, sau đó đĩa được rửa 10 lần bằng nước và được làm khô. Thêm 100 µL dung dịch nhuộm (tím tinh thể 0,05% trong dung dịch metanol 20%) vào mỗi giếng và để yên trong 30 phút, sau đó đĩa được rửa 10 lần bằng nước và được làm khô. Thêm 100 µL dung dịch chiết (NaH₂PO₄ 0,1N:etanol 100% = 1:1) vào mỗi giếng và trộn, và hỗn hợp được đo ở bước sóng 540 nm sử dụng đầu đọc đĩa (MTP-450 được sản xuất bởi Corona Electric Co., Ltd.). Tỷ lệ ức chế sự phát triển được tính từ công thức dưới đây, và nồng độ (IC₅₀ (µM)) của hợp chất thử nghiệm ức chế 50% được xác định. Kết quả được thể hiện trong Bảng 11.

$$\text{Tỷ lệ ức chế sự phát triển (\%)} = \{(C-B) - (T-B)\} / (C-B) \times 100$$

T: Độ hấp thụ của giếng đã được bổ sung hợp chất thử nghiệm

C: Độ hấp thụ của giếng không bổ sung hợp chất thử nghiệm

B: Độ hấp thụ của giếng không bổ sung huyền phù tế bào

Kết quả là, như thấy rõ từ bảng dưới đây, được cho thấy là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sự phát triển đối với tế bào ung thư.

Bảng 12

Ví dụ số	Ức chế sự phát triển tế bào IC ₅₀ (µM)	Ví dụ số	Ức chế sự phát triển tế bào IC ₅₀ (µM)	Ví dụ số	Ức chế sự phát triển tế bào IC ₅₀ (µM)
1	0,16	6A	0,06	9A	0,29
2	0,20	6B	0,82	9B	0,78
3	0,64	7A	0,06	10A	0,13
4	0,56	7B	0,67	10B	0,40
5A	0,05	8A	0,14		
5B	0,46				

Ví dụ thử nghiệm 3: Tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào đối với dòng tế bào ung thư có nguồn gốc từ ung thư ở người

Theo phương pháp của Ví dụ thử nghiệm 2, tác dụng ức chế sự tăng sinh tế bào đối với các dòng tế bào ung thư khác nhau như được mô tả trong các Bảng 12 và 13 được đánh giá.

Kết quả là, như thấy rõ từ bảng dưới đây, được cho thấy là hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sự phát triển đối với các loại tế bào ung thư khác nhau thu được từ người.

Bảng 13

Dòng tế bào	NUGC- 3	NCI-H460	CFPAC- 1	A673	GB-1	HLE	MSTO-211H	DU145
Kiểu caxinom	Ung thư dạ dày	Ung thư phổi	Ung thư tụy	Sacôm Ewing	U nguyên bào đệm	Ung thư gan	U trung biểu mô	Ung thư tuyến tiền liệt
Môi trường nuôi cấy	RPMI-1640 + FBS 10%	RPMI-1640 khuyến nghị bởi ATCC + FBS 10%	IMDM + FBS 10%	DMEM + FBS 10%	DMEM + FBS 10%	DMEM + FBS 10%	RPMI-1640 khuyến nghị bởi ATCC + FBS 10%	EMEM + axit amin không thiết yếu 0,1 mM + natri pyruvat 1 mM + FBS 10%
Số tế bào (tế bào/giếng)	2000	1000	2000	2000	3000	3000	6000	5000
Ví dụ 2	1,22	0,73	0,94	1,09	1,57	0,79	0,70	1,04
Ví dụ 10A	0,71	0,35	0,35	0,61	1,12	0,42	0,39	0,53
Ví dụ 3	3,11	1,50	1,71	2,56	5,22	1,74	1,54	1,84
Ví dụ 1	1,12	0,57	0,54	0,92	1,56	0,56	0,65	0,73
Ví dụ 6A	0,40	0,25	0,33	0,32	0,64	0,26	0,32	0,31
Ví dụ 7A	0,36	0,18	0,23	0,25	0,46	0,20	0,27	0,26
Ví dụ 5A	0,27	0,13	0,17	0,18	0,37	0,14	0,17	0,17
Ví dụ 8A	0,51	0,31	0,36	0,40	0,85	0,29	0,37	0,34

Bảng 14

Dòng tế bào	A2780	ACHN	HCT116	RPMI7932	NCI-H2228	NCI-H2170
Kiểu caxinom	Ung thư buồng trứng	Ung thư thận	Ung thư trực tràng	U melanin	Ung thư phổi	Ung thư phổi
Môi trường nuôi cấy	RPMI-1640 + FBS 10%	EMEM + FBS 10%	McCoy's 5A + FBS 10%	RPMI-1640 + FBS 10%	RPMI-1640 khuyến nghị bởi ATCC + FBS 10%	RPMI-1640 khuyến nghị bởi ATCC + FBS 10%
Số tế bào (tế bào/giếng)	2000	2000	1000	4000	5000	5000
Ví dụ 2	0,83	0,75	0,91	2,67	1,27	1,89
Ví dụ 10A	0,40	0,38	0,48	1,23	0,88	1,10
Ví dụ 3	2,08	1,50	2,30	4,74	3,21	3,90
Ví dụ 1	0,63	0,68	0,75	1,74	1,35	1,41
Ví dụ 6A	0,30	0,22	0,28	0,72	0,73	0,57
Ví dụ 7A	0,19	0,17	0,27	0,51	0,48	0,52
Ví dụ 5A	0,13	0,13	0,22	0,43	0,50	0,49
Ví dụ 8A	0,38	0,32	0,38	0,65	0,74	0,88

Ví dụ thử nghiệm 4: Đánh giá tác dụng kháng khối u sử dụng dòng tế bào ung thư máu thu được từ người (MV-4-11) mẫu cấy dưới da (in vivo)

Dòng tế bào ung thư máu thu được từ người MV-4-11 được cấy dưới da vào chuột trụi lông, và khi thể tích khối u của chuột trụi lông trên đó khối u đã được cấy đạt đến khoảng 100 đến 300 mm³, bốn con chuột được chỉ định vào mỗi nhóm bằng sự phân tầng ngẫu nhiên sao cho trung bình thể tích các khối u của mỗi nhóm là đồng đều (ngày 0), và hợp chất theo sáng chế được cho dùng qua đường miệng hàng ngày ở 100 mg/kg/ngày một lần mỗi ngày trong 14 ngày.

Để so sánh sự chuyển tiếp theo thứ tự thời gian của sự tăng sinh của khối u đối với việc sử dụng mỗi hợp chất thử nghiệm, thể tích khối u tương đối (RTV) thiết lập thể tích khối u ở thời điểm phân nhóm là 1 khi tỷ lệ tăng sinh khối u được tính theo công thức sau, và sự chuyển tiếp giá trị trung bình của RTV của mỗi cá thể được thể hiện trên Fig. 1 đến 4.

$$RTV = (\text{thể tích khối u ở ngày đo thể tích khối u}) / (\text{thể tích khối u ở thời điểm phân nhóm})$$

Giá trị RTV trung bình của nhóm sử dụng hợp chất theo sáng chế vào ngày đánh giá cuối cùng nhỏ hơn giá trị RTV trung bình của nhóm đối chứng, và khi sai khác có ý nghĩa thống kê (kiểm định Student-t) được thể hiện, hợp chất theo sáng chế được xác định là có hiệu quả đáng kể, và sai khác có ý nghĩa thống kê được đánh dấu bằng dấu * trên hình vẽ (*: $p < 0,05$).

Kết quả là, được thấy là hợp chất theo sáng chế thể hiện tác dụng kháng khối u đáng kể.

Ví dụ thử nghiệm 5: Tạo thành mẫu ví dụ của dạng tinh thể, đồng tinh thể, hoặc muối

Hợp chất được chọn từ Ví dụ 1-10 ở trên được thử để được kết tinh với tổng cộng 47 hợp chất bậc hai (Natri hydroxit, Kali hydroxit, L-Arginin, Canxi Hydroxit, Cholin hydroxit, Diethylamin, L-Lysin, Dietanolamin, Tromethamin, Etylendiamin, Axit oxalic, Axit dibenzoyl-L-tartaric, Axit maleic, Axit glutamic, Axit malonic, Axit fumaric, Axit L-Tartaric, 4-hydroxybenzamid, Nicotinamid, Isonicotinamid, Sacarin, Axit galactaric, Axit

xitric, Axit D-glucuronic, Axit L-malic, Etylendiamin, Axit glutaric, Axit suxinic, Ure, Arginin, Axit benzoic, Axit ascorbic, Metylparaben, Vanillin, Axit glycolic, Axit clohydric, Axit hippuric, Axit L-lactic, Axit metan-sulfonic, Axit phosphoric, Axit p-toluen-sulfonic monohydrat, Axit sulfuric, L-alanin, Glyxin, Meglumin, L-prolin, L-serin, L-valin), nhưng chỉ sự kết hợp với axit benzoic mới tạo ra mẫu ví dụ của dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối.

Ban đầu, 93 mg hợp chất được chọn từ Ví dụ 1-10 được hòa tan trong 500 μL isopropyl axetat và dung dịch được khuấy ở 60°C ; 233 μL dung dịch axit benzoic trong metanol (nồng độ: 0,8672 mmol/mL) được thêm vào mẫu. Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 10 phút, được lọc qua bộ lọc xylan đã được làm ẩm sơ bộ (0,2 μm , nilông), và sau đó được làm mát đến nhiệt độ môi trường, sau đó bảo quản trong môi trường thường, làm bay hơi và khuấy gel thu được từ việc làm bay hơi trong 1 mL heptan ở điều kiện môi trường trong 30 ngày để thu được mẫu ví dụ chứa 1 đương lượng axit benzoic. Tuy nhiên, trong phương pháp sản xuất, mất nhiều hơn 30 ngày của quá trình sản xuất và chỉ thu được khoảng 10 mg mẫu ví dụ.

Trong ví dụ khác, 3 g mẫu ví dụ thu được bằng phương pháp tạo huyền phù lượng tương tự của cùng một hợp chất trong dung môi hỗn hợp heptan-toluen và khuấy ở nhiệt độ 40°C hoặc cao hơn. Ví dụ, cho 1518 mg axit benzoic vào 3000 mg hợp chất được chọn từ Ví dụ 1-10, và 57 mL heptan và 3 mL toluen được thêm vào đó. Huyền phù được khuấy trong khoảng 4,5 giờ ở điều kiện gia nhiệt ở 60°C . Huyền phù được gom bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp 19:1 gồm heptan và toluen và được gia nhiệt ở 60°C . Sản phẩm rắn được thu hồi và được làm khô để thu được 3420,6 mg (tỷ lệ thu hồi 91%) sản phẩm với độ tinh khiết hóa học 98,67% và độ tinh khiết quang học 100%ee. H-NMR(CDCl_3) δ : 8,77 (s, 1H), 8,09 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 2H), 7,89 (d, $J=8,0\text{Hz}$, 1H), 7,60 (t, $J=7,2\text{Hz}$, 1H), 7,54 (d, $J=2\text{Hz}$, 1H), 7,40 - 7,51 (m, 3H), 6,91 (dd, $J=6,0\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 6,87 (d, 9,6Hz, 1H), 6,67 (dd, $J=8,0\text{Hz}$, 8,4Hz, 1H), 6,55 (br s, 1H), 6,34 (br s, 1H), 4,88 (dd, $J=9,6\text{Hz}$, 10,4Hz, 1H), 3,40 - 3,55 (m, 1H), 2,15 (s, 6H), 1,42 (d, $J=6,8\text{Hz}$, 3H).

Huyền phù được lọc, và chất rắn được rửa bằng hỗn hợp gồm heptan và toluen và được gia nhiệt ở 60°C . Từ kết quả của việc đánh giá các tính chất hóa lý của dạng tinh thể,

đồng tinh thể hoặc muối thu được, bất ngờ nhận thấy rằng sản phẩm này có độ ổn định bảo quản xuất sắc, ngoài ra có tính hút ẩm và khả năng tích điện thấp, và dễ thao tác.

Trong ví dụ khác, thêm 506 mg axit benzoic vào 1000 mg hợp chất được chọn từ Ví dụ 1-10, và 19 mL heptan và 1 mL toluen được thêm vào đó. Huyền phù được khuấy trong khoảng 3,5 giờ trong điều kiện gia nhiệt ở 60° C. Huyền phù được gom bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp 19:1 của heptan và toluen, và được gia nhiệt ở 60°C. Chất rắn được thu hồi và được làm khô để thu được 947 mg (tỷ lệ thu hồi: 75,6%) mẫu ví dụ.

Ngoài ra, trong số 47 loại hợp chất bậc hai được sử dụng cho nghiên cứu kết tinh, có các hợp chất bậc hai chứa nhóm chức bazơ (hay cation), nhưng hợp chất theo sáng chế, mà có tính axit, không tạo ra tinh thể với các hợp chất bậc hai có tính bazơ này. Do đó, bất ngờ là hợp chất axit tạo thành dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối chỉ với axit benzoic, là hợp chất có tính axit. Ngoài ra, không thể đoán trước được kiểu tính chất hóa lý mà dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối thu được có.

Ví dụ thử nghiệm 6: Đặc điểm cấu trúc

Phân tích tinh thể đơn: Cho 5 mL heptan, 3 mL n-propyl axetat, và 203,3 mg axit benzoic vào 100 mg mẫu từ Ví dụ thử nghiệm 5 sử dụng hợp chất của Ví dụ 2 (sau đây được gọi là “mẫu ví dụ theo sáng chế”), và hòa tan ở 80° C. Thêm 810 mg axit benzoic vào sản phẩm được hòa tan, và hòa tan. Thêm lượng nhỏ sản phẩm, và hỗn hợp được để yên qua đêm ở 60°C. Sau đó, nhiệt độ được giảm xuống 50°C và để yên trong 6 ngày để thu được tinh thể cho phân tích tinh thể đơn.

Thực hiện đo ở các điều kiện đo sau đây, và việc xử lý dữ liệu được tiến hành sử dụng phần mềm đo và xử lý dữ liệu CrysAlisPro, gói chương trình phân tích cấu trúc CrystalStructure, và phần mềm phân tích bột tia X được tích hợp PDXL.

Thiết bị: XtaLAB PRO MM 007

Nguồn tia X: Cu K α (λ = 1,54184 Å)

Điện áp ống · dòng điện ống: 40 kV - 30 mA

Nhiệt độ đo: -173°C (sử dụng thiết bị có nhiệt độ phun thấp)

Đường kính ống chuẩn trực: Φ 0,3 mm

Chiều dài máy ảnh: 39,71 mm

Góc rung: $0,25^\circ$

Thời gian phơi: 0,25 giây/mẫu

Tổng số lượng đo: 14476 tấm

Tổng thời gian đo: 1 giờ 35 phút

Kết quả được thể hiện dưới đây và trên Fig. 5.

Hệ tinh thể: hệ đơn nghiêng

Nhóm không gian: P21/n (No. 4)

Hằng số mạng: $a = 13,89023$ (9) Å

$b = 7,77623$ (4) Å

$c = 14,00408$ (9) Å

$\alpha = 90^\circ$

$\beta = 110,5202$ (7) $^\circ$

$\gamma = 90^\circ$

Thể tích ô đơn vị: $1416,653$ (16) Å³

Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X của mẫu ví dụ theo sáng chế được đo theo các điều kiện thử nghiệm sau.

Thiết bị: EMPYREAN được sản xuất bởi PANalytical

Phương pháp phản xạ (phương pháp tập trung)

Đích: Cu

Dòng điện ống tia X: 40 mA

Điện áp ống tia X: 45 kV

Phạm vi quét: $2\theta = 5,0$ đến $40,0^\circ$

Bước: $2\theta = 0,0131^\circ$

Thời gian trung bình/bước: 8,670 giây

Tốc độ quét: $0,0015^\circ/\text{giây}$

Khe phân kỳ: 1°

Khe tán xạ: 2,0 mm

Khe nhận: 8,0 mm

Phổ nhiễu xạ tia X được thể hiện trên Fig. 6. Mẫu nhiễu xạ bột tia X của mẫu có góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$.

Ví dụ thử nghiệm 7: Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (đo DSC)

Việc đo DSC mẫu ví dụ theo sáng chế được thực hiện theo các điều kiện thử nghiệm sau.

Thiết bị: DSC 1 STAR System được sản xuất bởi METTLER TOLEDO

Mẫu: khoảng 1 mg

Vật chứa mẫu: làm bằng nhôm

Khoảng nâng: 25 đến 290°C

Tốc độ tăng nhiệt độ: $10^\circ\text{C}/\text{phút}$.

Khí môi trường khí: nitơ

Tốc độ dòng khí nitơ: 50 mL/phút.

Thao tác thiết bị bao gồm việc xử lý dữ liệu là theo sổ tay được cung cấp theo thiết bị DSC. Đường cong DSC thu được được thể hiện trên Fig. 7. Như được thể hiện trong kết quả DSC, pic thu nhiệt (đỉnh pic) được thể hiện ở 162°C .

Fig. 9 thể hiện kết quả mô phỏng mẫu nhiễu xạ XRD từ kết quả của phân tích tinh thể đơn, và pic đặc trưng của góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) ($6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$) khớp với ví dụ ở trên.

Ví dụ thử nghiệm 8: Tính hút ẩm

Thử nghiệm hấp phụ/giải hấp ẩm được tiến hành theo các điều kiện sau.

Khoảng 10 đến 15 mg mẫu được điền đầy vào vật chứa bằng thạch anh chuyên dụng, và cân nặng của mỗi mẫu ở mỗi độ ẩm được đo liên tục và ghi lại ở các điều kiện sau. Việc thao tác thiết bị bao gồm việc xử lý dữ liệu là theo phương pháp và quy trình được hướng dẫn bởi mỗi thiết bị.

Thiết bị: VTI SA + (được sản xuất bởi TA Instruments Inc.)

Nhiệt độ sấy: 60°C

Tốc độ gia nhiệt: 1°C/phút

Cân bằng sấy: Trong khoảng không vượt quá 300 phút, xác nhận rằng mẫu không giảm 0,01% khối lượng trong 5 phút

Nhiệt độ đo: 25°C

Cân bằng độ ẩm: Trong khoảng không vượt quá 120 phút, xác nhận rằng mẫu không tăng 0,01% khối lượng trong 5 phút

Chương trình độ ẩm tương đối: Tăng 5% RH đến 5 đến 95% RH và giảm 5% RH từ 95% RH đến 5% RH

Khi dạng tự do của hợp chất thu được ban đầu ở dạng chất đa hình, dạng tự do này có tính hút ẩm (Fig. 8) và cũng có tính chất tích điện cao. Ở đây, “dạng tự do” chỉ chất đa hình bởi một mình chất thuốc. Tuy nhiên, như được mô tả ở trên, thu được dạng tinh thể, đồng tinh thể hoặc muối của dạng tự do của hợp chất của Ví dụ 2, và mẫu này không có tính hút ẩm (Fig. 8) và tính chất tích điện yếu.

Như được thể hiện trên Fig. 8, tính hút ẩm của sản phẩm thu được (sản phẩm được nghiền) là sự thay đổi khối lượng khoảng 0,1% ở độ ẩm tương đối 95% trong thử nghiệm hấp phụ/giải hấp ẩm, và do đó sản phẩm không có tính hút ẩm. Các tính chất hóa lý này là vượt trội so với tính hút ẩm và khả năng tích điện của dạng tự do của cùng hợp chất.

Sản phẩm rắn thu được của Ví dụ 2 có tính chất tích điện thấp và lượng nhỏ dính vào que trộn hoặc chai thủy tinh được quan sát thấy.

Làm Ví dụ so sánh, hợp chất ở trên, việc sấy phun được tiến hành để loại bỏ dung

môi dư. 2 g hợp chất được hòa tan trong 18 g etanol, và sấy phun được tiến hành ở các điều kiện sau.

Sau khi làm ẩm bằng nhiệt: tiến triển

Nhiệt độ nhiệt xả: 78°C

Tốc độ dòng cấp: 5 mL/phút

Tốc độ dòng nitơ phun: 350 L/giờ

Sản phẩm sấy phun thu được được làm khô ở điều kiện áp suất giảm trong môi trường khí ở 90°C trong 1 giờ để thu được dạng tự do của hợp chất, mà là dạng đa hình, có tính chất tích điện cao, và thể hiện sự dính nhiều khi nó được chuyển bằng que trộn hoặc chai thủy tinh. Ngoài ra, như được thể hiện trên Fig. 8, khối lượng tăng khoảng 3,8% được quan sát thấy ở độ ẩm tương đối 95% trong thử nghiệm hấp phụ/giải hấp ẩm. Ví dụ so sánh này cũng được sử dụng cho thử nghiệm độ ổn định dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 9: Thử nghiệm độ ổn định

Ban đầu, độ tinh khiết hóa học được đo bằng các phương pháp sau.

Lượng chất tương tự trong dung dịch mẫu được đo bởi phân tích HPLC. Việc thao tác thiết bị bao gồm việc xử lý dữ liệu là theo sổ tay được cung cấp cùng thiết bị (nghĩa là, Prominence-i). Khoảng 2 mg mẫu ví dụ theo sáng chế được hòa tan trong 4 mL hỗn hợp pha động A/pha động B (17:3), và hỗn hợp thu được được sử dụng làm dung dịch mẫu.

Cột: CAPCELL PAK ADME được sản xuất bởi Shiseido (4,6 × 150 mm, 3 µm)

Dò UV: 220 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng trong cột: 1,0 mL/phút

Pha động: A; đệm phosphat 5 mM, pH=6,2/Axetonitril (4:1)

B: axetonitril

Thể tích phun: 5 µL

Nhiệt độ thiết bị làm mát mẫu: 5°C

Thời gian gom: 40 phút

Bảng 15. Gradien cho HPLC

Thời gian (phút)	Pha động A % thể tích	Pha động B % thể tích
0~10	85→68	15→32
10~22	68	32
22~32	68→35	32→65
32~40	35	65
40~41	35→85	65→15
41~50	85	15

Độ ổn định chất rắn của mẫu ví dụ theo sáng chế và dạng tự do thu được ở trên được thử nghiệm sau khi mẫu được bảo quản ở 40°C/75% RH (điều kiện đóng và mở) trong 2 tuần hoặc 4 tuần. Điều kiện mở nghĩa là nắp chai thủy tinh được bỏ ra và phủ lên bằng Kimwipe.

Điểm đo: 2 tuần và 4 tuần

Lượng bảo quản: khoảng 50 đến 60 mg

Vật chứa để bảo quản: chai thủy tinh màu nâu

Bảng 16

	Ban đầu	40°C/75%RH (Mở)		40°C/75%RH (Đóng)	
		2 tuần	4 tuần	2 tuần	4 tuần
Ví dụ so sánh Độ tinh khiết hóa học(%)	98,49	98,35	98,14	98,42	98,16
Ví dụ so sánh Tổng lượng chất tương tự (%)	1,51	1,65	1,86	1,58	1,84
Mẫu ví dụ Độ tinh khiết hóa học(%)	98,67	98,67	98,60	98,67	98,62

Mẫu ví dụ					
Tổng lượng chất tương tự (%)	1,33	1,33	1,40	1,33	1,38

Sau khi bảo quản, mẫu chỉ tạo ra lượng nhỏ chất tương tự, thể hiện độ ổn định vượt trội so với Ví dụ so sánh có dạng tự do. Do đó, xác nhận rằng mẫu theo sáng chế có độ ổn định xuất sắc.

Độ tinh khiết quang học cũng được đo bởi điều kiện HPLC sau đây

Bộ dò: UV ở 240 nm

Cột: CHIRALPAK IE (4,6 × 250 mm, 5 µm)/Daicel corp.

Nhiệt độ cột: 40°C

Pha động: n-hexan/etanol/etanolamin/axit axetic (65:35:0,5:0,2)

Tốc độ dòng: 1,0 mL/phút

Phun: 5 µL

Nhiệt độ mẫu: 5°C

Nhịp thời gian đo: 40 phút

Giới hạn định lượng (LOQ):

Hợp chất - RR,RS,SS: 0,05%

Độ tinh khiết quang học cũng được đo với chất đồng phân quang học 0,2% bổ sung.

Độ ổn định chất rắn của mẫu ví dụ theo sáng chế và dạng tự do thu được ở trên được thử nghiệm trước và sau khi mẫu được bảo quản ở 40°C/75% RH (điều kiện đóng và mở) trong 24 giờ. Không có sự thay nào về độ tinh khiết quang học được quan sát thấy sau 24 giờ.

Kết quả của nghiên cứu đo độ tinh khiết quang học được thể hiện trên Fig. 10-12.

Ví dụ thử nghiệm 10: Thử nghiệm tính tan

Khoảng 15 mg mẫu ví dụ theo sáng chế được thêm vào 1 mL mỗi dung môi và được

làm trương ở 37°C trong 2 giờ dưới điều kiện cản sáng. Sau khi ly tâm, mỗi chất nổi bề mặt được lọc, và thêm 0,7 mL hỗn hợp gồm nước và axetonitril (1:1) vào 0,1 mL sản phẩm lọc. Thử nghiệm tính tan được thực hiện với 5 µL dung môi theo các điều kiện sau.

Bộ dò: quang phổ kế cực tím (bước sóng: 230 nm)

Cột: CAPCELPAC ADME (4,6 × 150 mm, 3 mm)

Nhiệt độ cột: nhiệt độ không đổi bằng khoảng 40°C

Pha động A: A: hỗn hợp gồm đệm phosphat 5 mM (pH=6,52) và Axetonitril (4:1)

B: Axetonitril

Theo pha động: kiểm soát gradien bằng cách trộn pha động A và B như được hướng dẫn trong bảng dưới đây dưới đây

Tốc độ dòng: 1,0 mL mỗi phút

Nhịp thời gian đo: trong 12 phút sau khi phun

Bảng 17. Gradien cho HPLC

Thời gian sau khi phun mẫu (phút)	Pha động A (% thể tích)	Pha động B (% thể tích)
0 - 4	70→30	30→70
4 - 12	30	70
12 - 13	30→70	70→30
13 - 18	70	30

Kết quả từ thử nghiệm tính tan được thể hiện trong Bảng 18 dưới đây.

Bảng 18. Dữ liệu tính tan

Dung môi	Tính tan (mg/mL)	
	Axit tự do	Mẫu ví dụ
Nước	0,23	0,23
Chất lưu thứ nhất cho thử nghiệm hòa tan, pH=1,2	0,23	0,23
Đệm axetat (50mM, pH=4,0)	0,25	0,26

Chất lưu thử hai cho thử nghiệm hòa tan, pH=6,8	0,80	0,61
0,5% HPMC	0,19	0,13

Không quan sát thấy sự thay đổi đáng kể nào ở mẫu XRD sau 2 giờ của nghiên cứu tính tan, và không có sự khác nhau đáng kể nào được quan sát thấy giữa dạng axit tự do và mẫu ví dụ theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 11: Thử nghiệm độ ổn định chất rắn

Độ ổn định chất rắn của mẫu ví dụ theo sáng chế và dạng tự do thu được ở trên được thử nghiệm sau khi mẫu được bảo quản ở 40°C/75% RH (điều kiện mở), 70°C (đóng) và 80°C (đóng) sau 2 tuần hoặc 4 tuần. Điều kiện mở có nghĩa là nắp chai thủy tinh được bỏ đi và phủ bằng Kimwipe, 70°C và 80°C (đóng).

Điểm đo: 2 tuần và 4 tuần

Lượng bảo quản: khoảng 30mg

Vật chứa để bảo quản: chai thủy tinh màu nâu

Lượng chất tương tự trong dung dịch mẫu được đo bởi phân tích HPLC. Việc thao tác thiết bị bao gồm việc xử lý dữ liệu là theo sổ tay được cung cấp cùng thiết bị (nghĩa là, Prominence-i). Khoảng 2 mg mẫu ví dụ theo sáng chế được hòa tan trong 4 mL hỗn hợp pha động A/pha động B (17:3), và hỗn hợp thu được được sử dụng làm dung dịch mẫu.

Cột: CAPCELL PAK ADME được sản xuất bởi Shiseido (4,6 × 150 mm, 3 μm)

Dò UV: 220 nm

Nhiệt độ cột: 40°C

Tốc độ dòng trong cột: 1,0 mL/phút

Pha động: A; đệm phosphat 5 mM, pH=6,5/ Axetonitril (4:1)

B: axetonitril

Thể tích phun: 5 μL

Nhiệt độ chất làm mát mẫu: 5°C

Thời gian gom: 40 phút

Bảng 19. Gradient cho HPLC

Thời gian (phút)	Pha động A % thể tích	Pha động B % thể tích
0~10	85→68	15→32
10~22	68	32
22~32	68→35	32→65
32~40	35	65
40~41	35→85	65→15
41~50	85	15

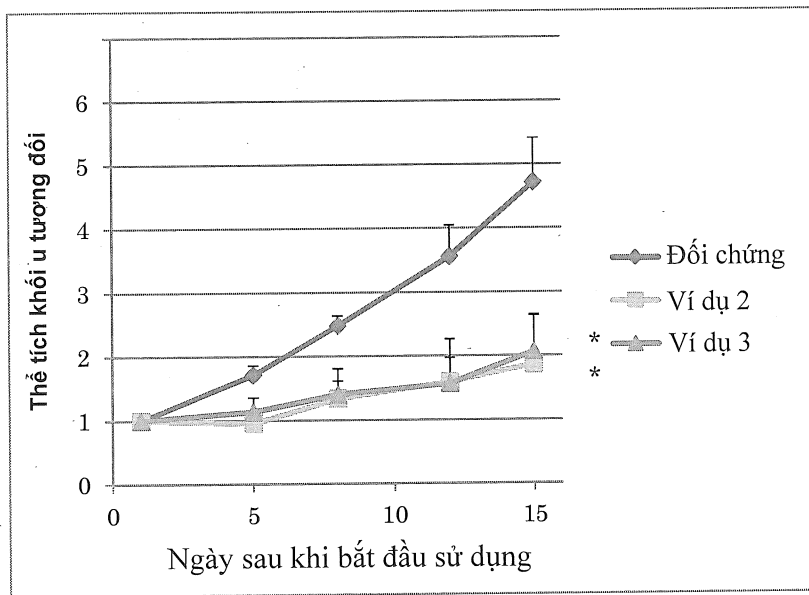
Bảng 20

	Ban đầu	40°C 75%RH (Mở)	70°C (Đóng)		80°C (Đóng)	
		4 tuần	2 tuần	4 tuần	2 tuần	4 tuần
Ví dụ so sánh Độ tinh khiết hóa học (%)	98,33	97,97	97,31	96,39	95,90	92,92
Ví dụ so sánh Tổng lượng chất tương tự (%)	1,67	2,03	2,69	3,61	4,10	7,08
Mẫu ví dụ Độ tinh khiết hóa học (%)	99,69	99,69	99,67	99,68	99,66	99,66
Mẫu ví dụ Tổng lượng chất tương tự (%)	0,31	0,31	0,33	0,32	0,34	0,34

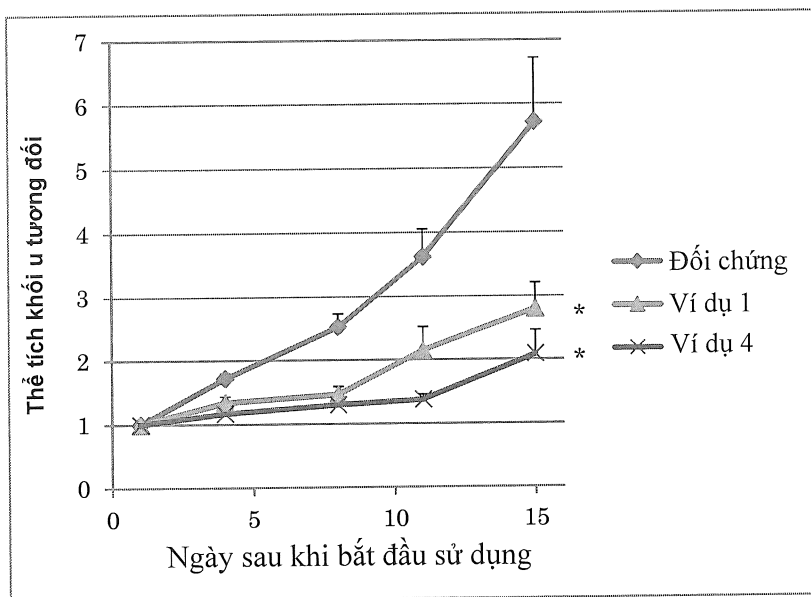
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng đồng tinh thể của axit benzoic và hợp chất:
5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit.
2. Dạng đồng tinh thể theo điểm 1, trong đó độ tinh khiết hóa học của dạng đồng tinh thể này là 90% hoặc lớn hơn.
3. Dạng đồng tinh thể theo điểm 1, trong đó độ tinh khiết quang học của dạng đồng tinh thể này là 100%ee.
4. Dạng đồng tinh thể theo điểm 1, trong đó dạng đồng tinh thể này ổn định khi phơi ở nhiệt độ 40°C và độ ẩm tương đối 75%.
5. Dạng đồng tinh thể theo điểm 1, trong đó tỷ lệ mol của hợp chất và axit benzoic là 1:1.
6. Dạng đồng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đồng tinh thể có hai hoặc nhiều hơn hai pic ở ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$.
7. Dạng đồng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng đồng tinh thể có góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $6,8^\circ$, $7,8^\circ$, $11,2^\circ$, $13,4^\circ$, $13,7^\circ$, $16,0^\circ$, $17,1^\circ$, $17,8^\circ$ và $23,2^\circ$.
8. Dạng đồng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dạng đồng tinh thể này có pic thu nhiệt ở khoảng nhiệt độ từ 155°C đến 168°C như được đo bởi DSC.
9. Dạng đồng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó dạng đồng tinh thể này có pic thu nhiệt ở nhiệt độ 162°C như được đo bởi DSC.
10. Dược phẩm để ngăn ngừa và điều trị khối u, chứa dạng đồng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 làm thành phần hoạt tính.
11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này được dùng qua đường miệng.
12. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này ức chế ribonucleotit reductaza.

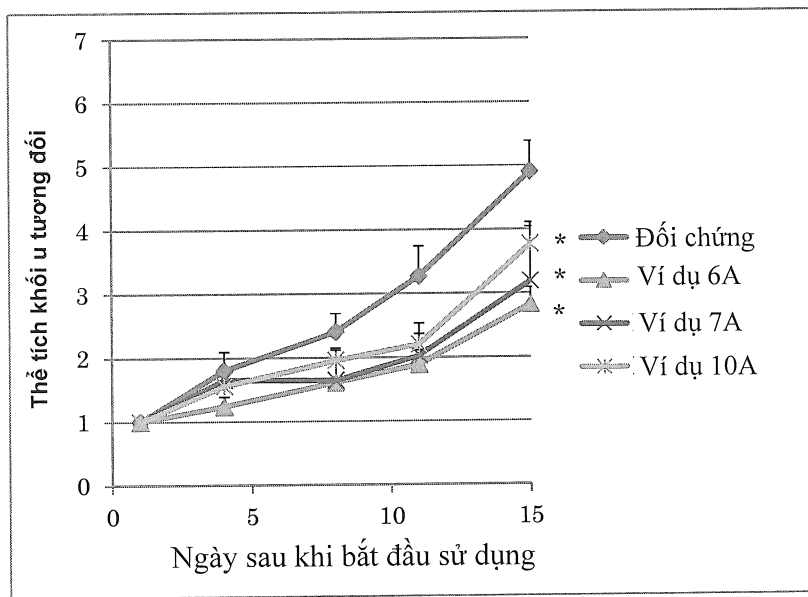
[Fig. 1]



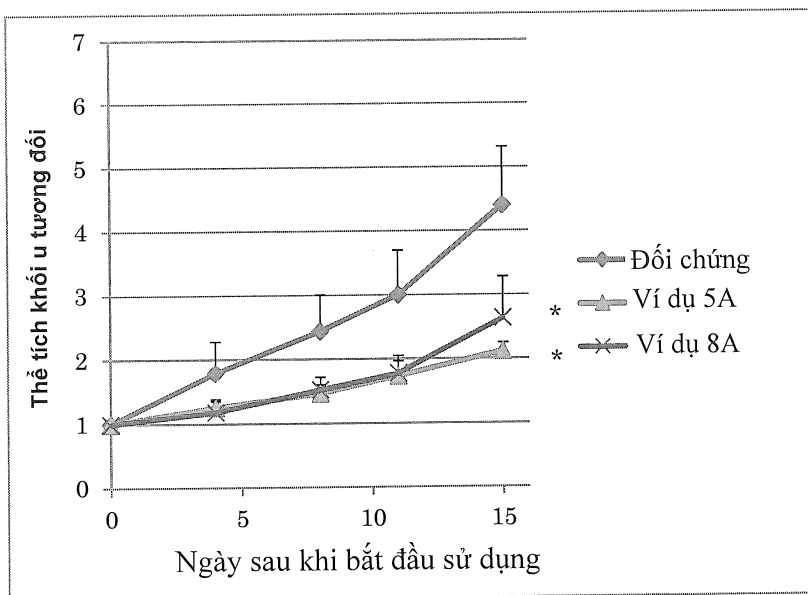
[Fig. 2]



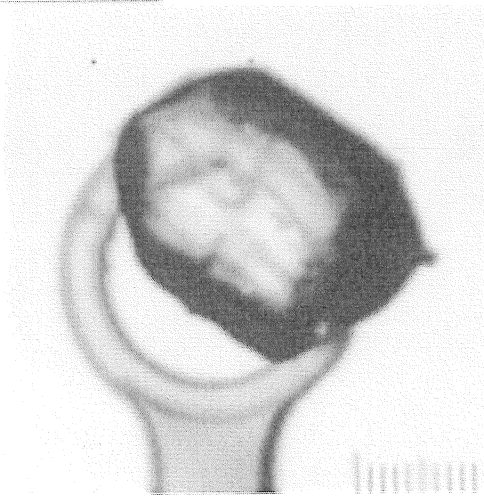
[Fig. 3]



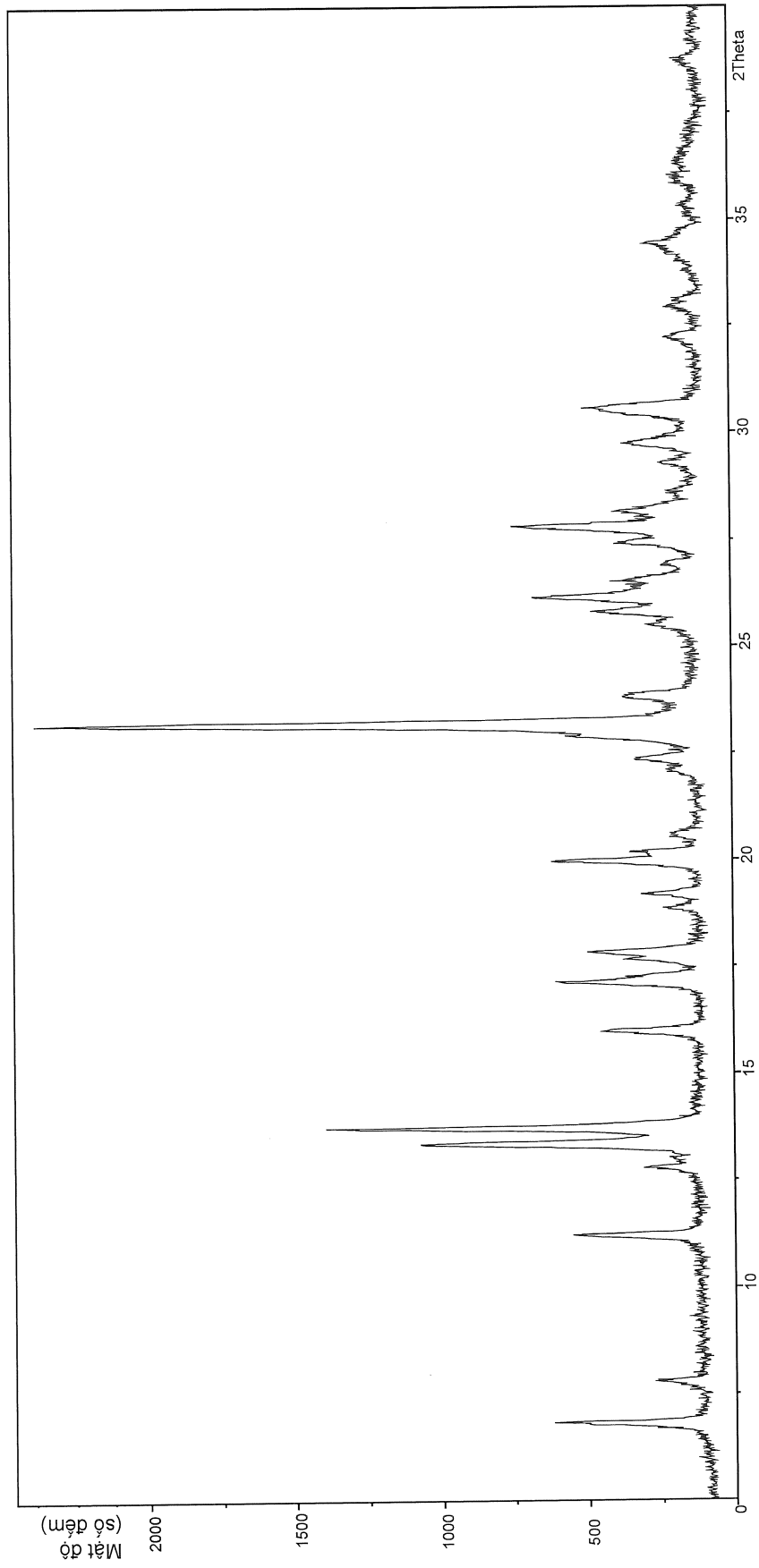
[Fig. 4]



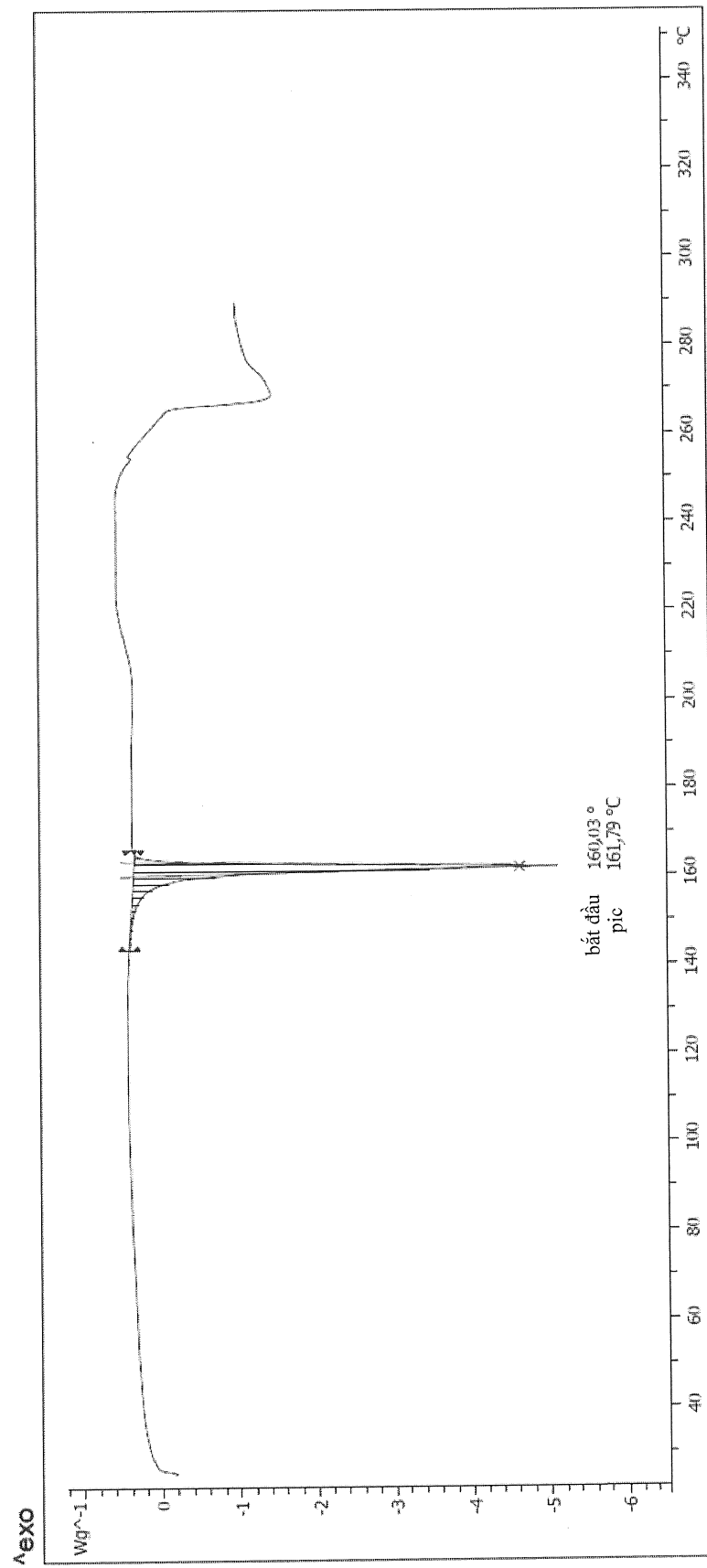
[Fig. 5]



[Fig. 6]

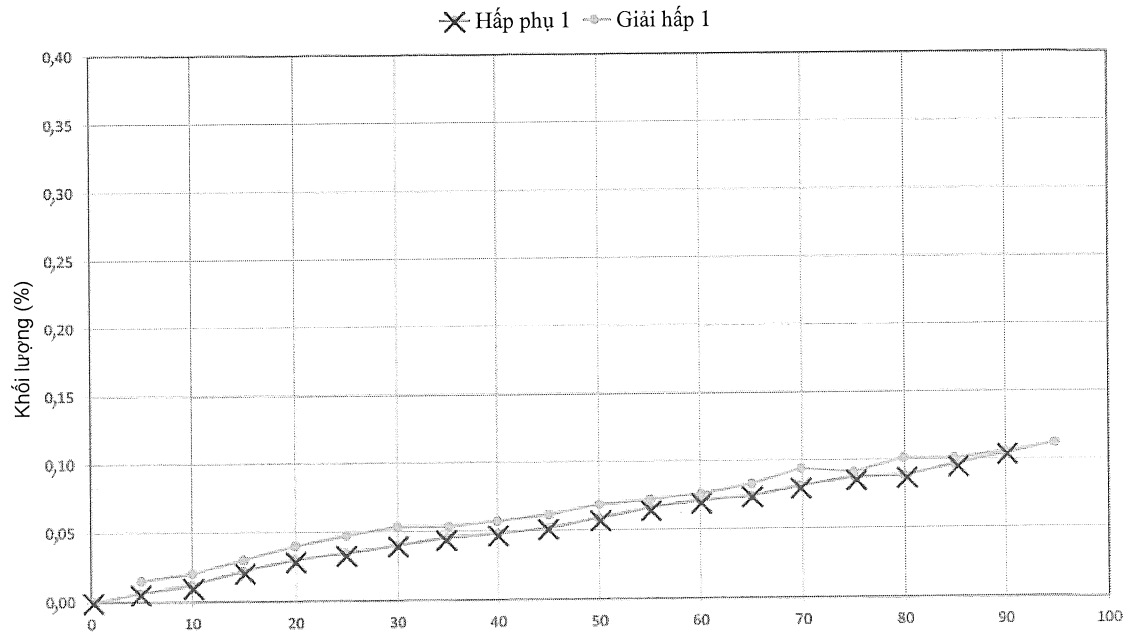


[Fig. 7]

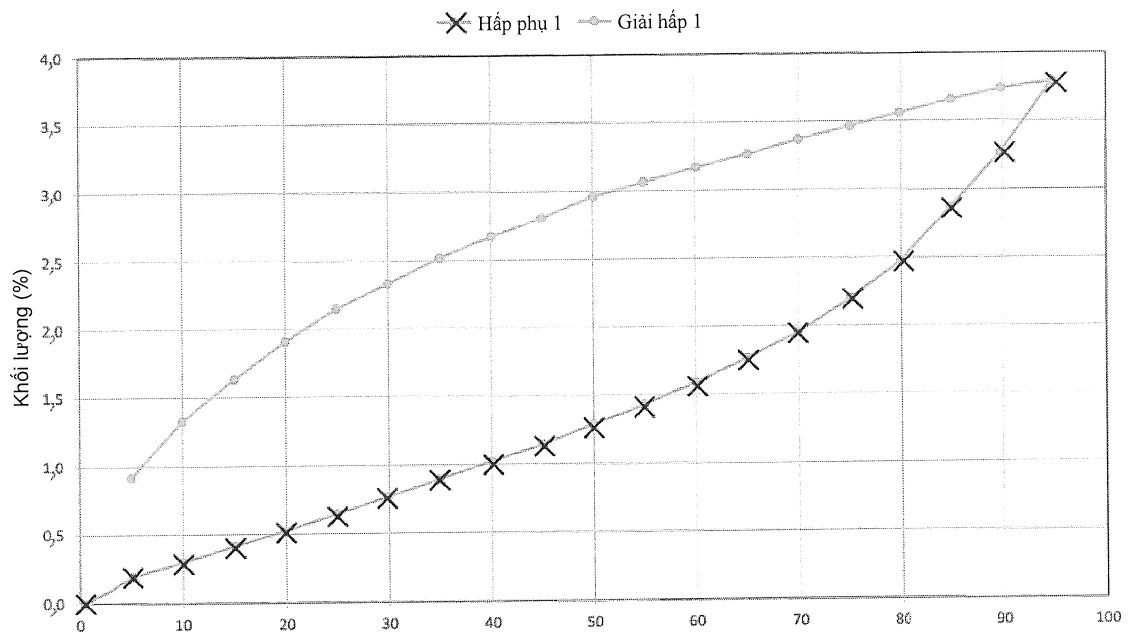


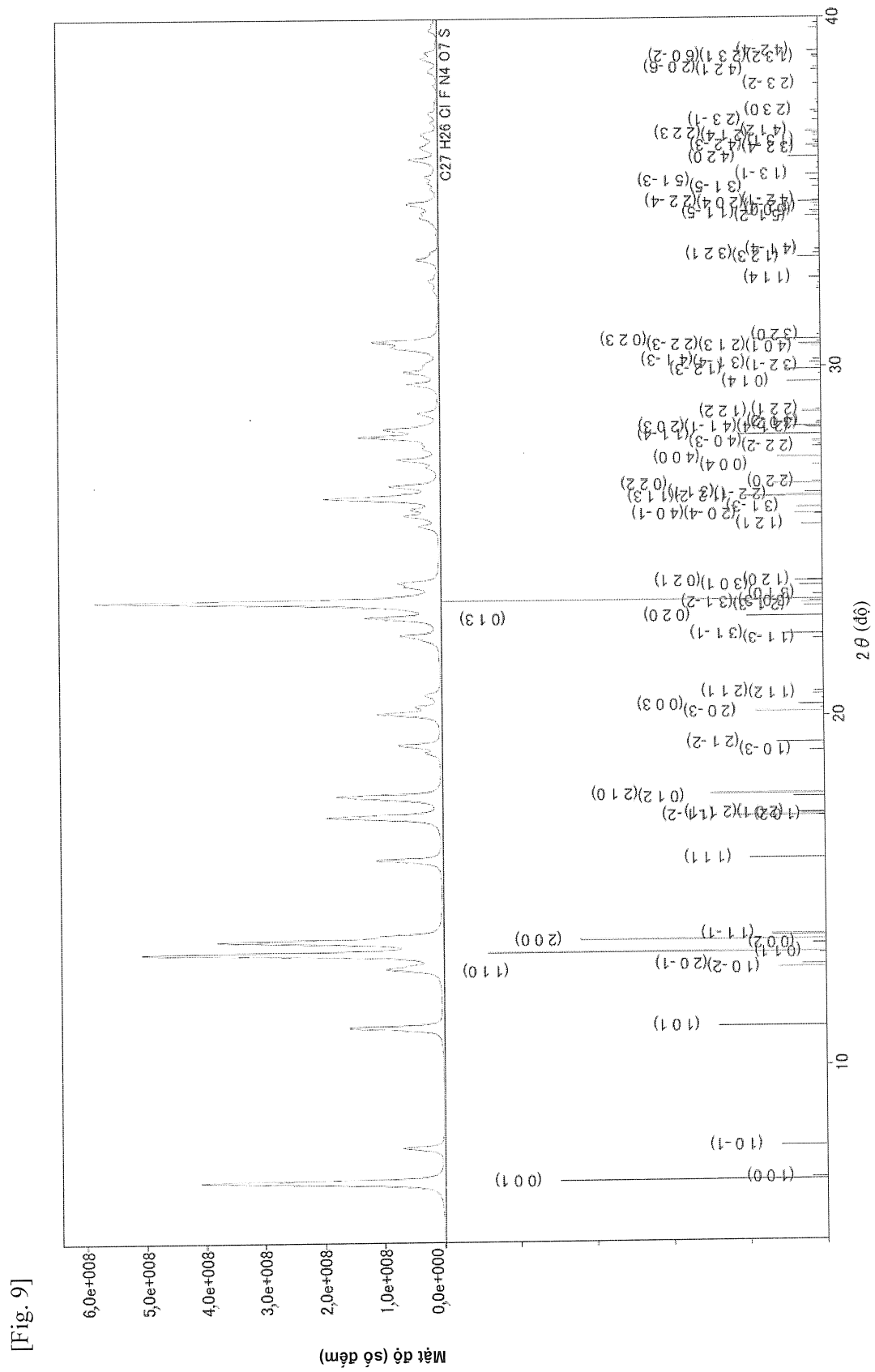
[Fig. 8]

A.

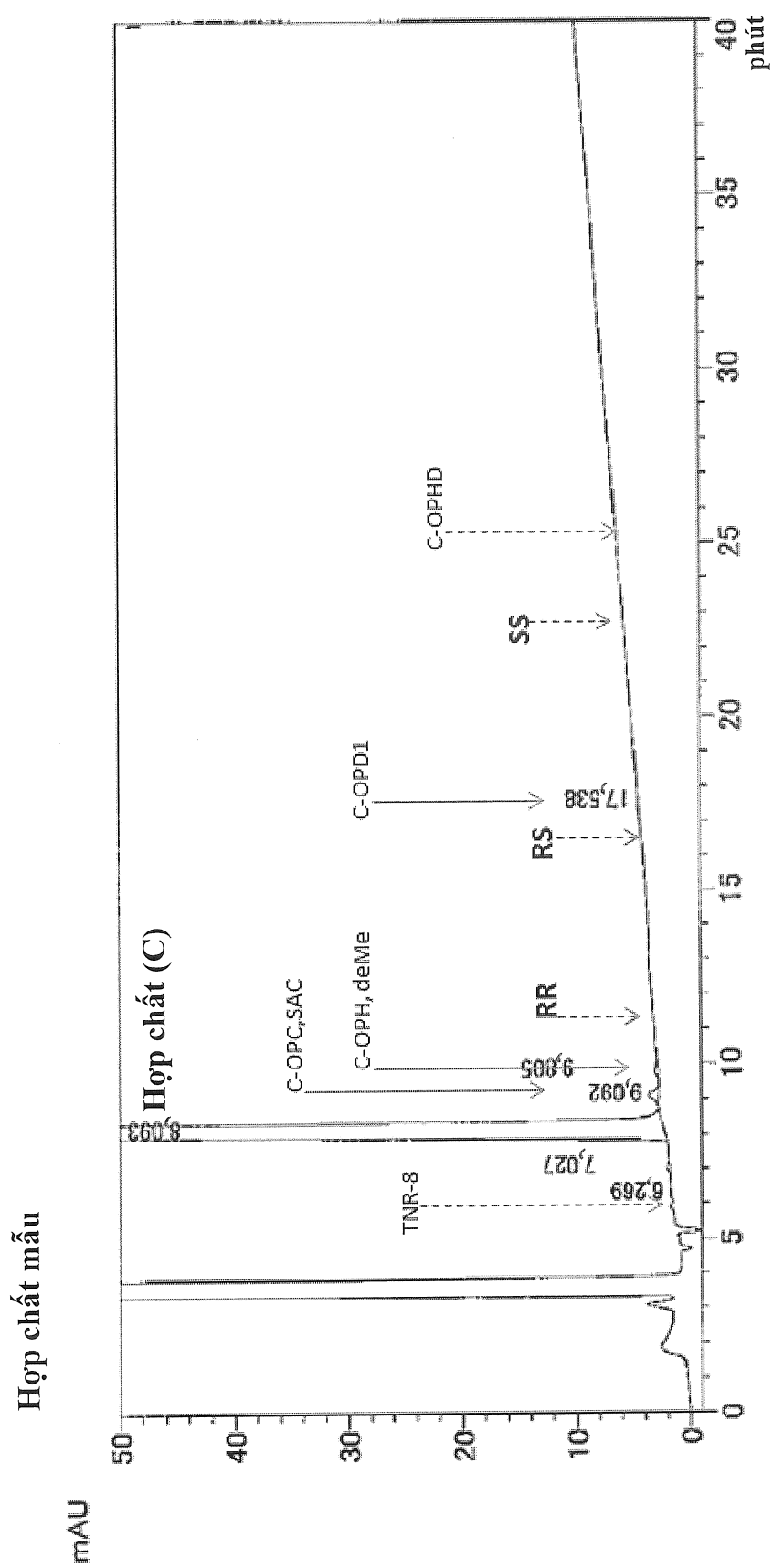
Đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp

B.

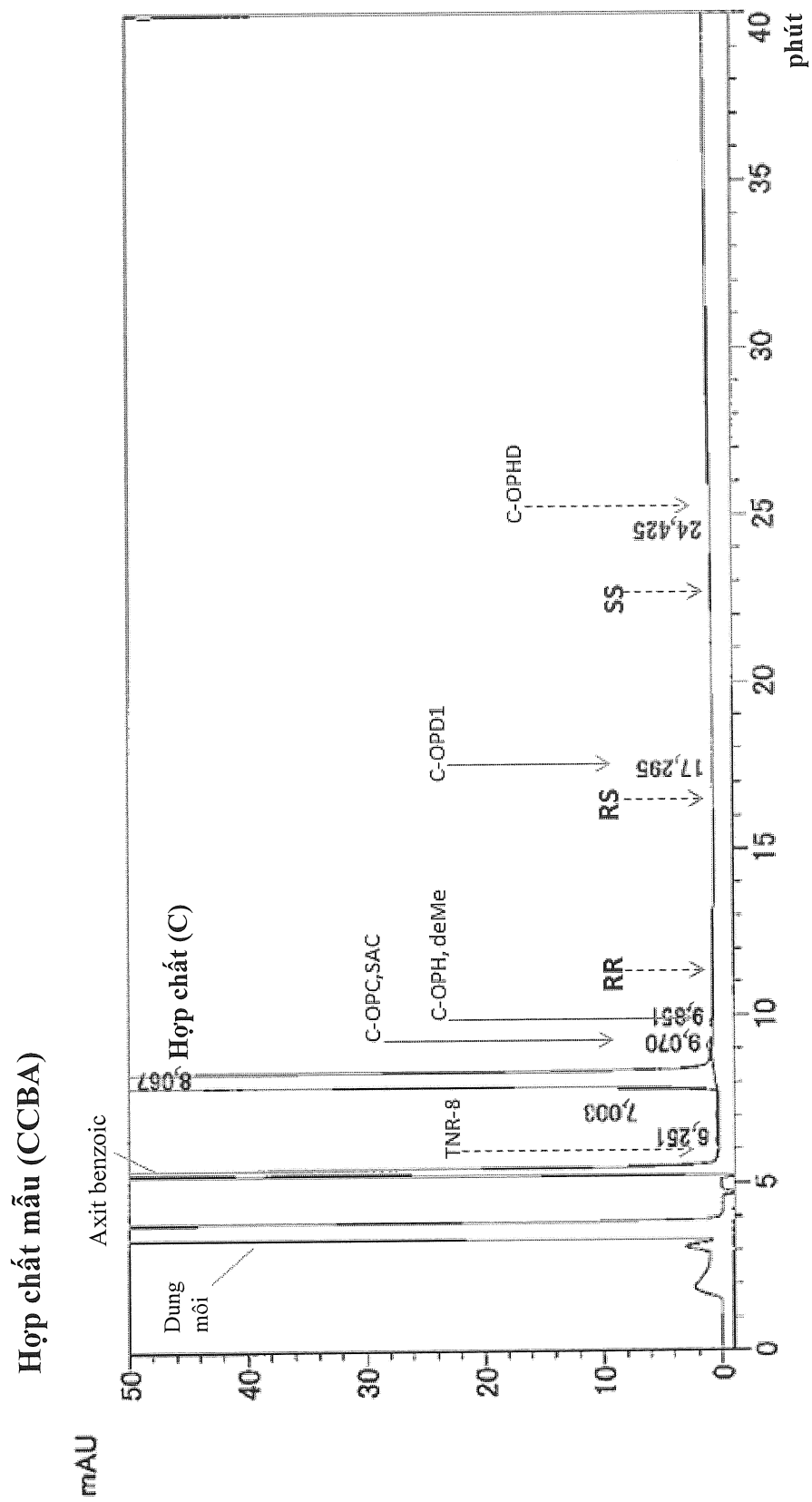
Đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp



[Fig. 10]



[Fig. 11]



[Fig. 12]

