



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

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

(11)



1-0038197

(51)^{2020.01} C07D 417/12; A61P 31/22; A61K
31/4402; A61P 31/00

(13) B

(21) 1-2020-05633

(22) 26/09/2012

(62) 1-2014-00861

(86) PCT/EP2012/068938 26/09/2012

(87) WO2013/045479 A1 04/04/2013

(30) 11007823.5 26/09/2011 EP

(45) 25/01/2024 430

(43) 25/11/2020 392A

(73) AiCuris GmbH & Co. KG (DE)

Friedrich Ebert-Straße 475, 42117 Wuppertal, Germany

(72) SCHWAB, Wilfried (DE); BIRKMANN, Alexander (DE); VÖGTLI, Kurt (CH);
HAAG, Dieter (DE); LENDER, Andreas (DE); GRUNENBERG, Alfons (DE);
KEIL, Birgit (DE); REHSE, Joachim (DE).

(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) HỢP CHẤT MONOHYDRAT CỦA AXIT N-[5-(AMINOSULFONYL)-4-METYL-1,3-THIAZOL-2-YL]-N-METYL-2-[4-(2-PYRIDINYL)-PHENYL]AXETAMIT MONO METANSULFONIC DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể và được phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Phương pháp tổng hợp hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit đã được biết trong tài liệu Patent EP 1244641 B1, và việc sử dụng các thành phần có tính axit bao gồm axit metansulfonic để bào chế viên nén chứa hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit được nghiên cứu được bộc lộ trong công bố quốc tế số WO 2006/103011 A1. Cũng được bộc lộ rằng hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit có hoạt tính ở dạng bào chế dùng ngoài đường tiêu hóa, đường ống hoặc khu trú (U. A. K. Betz et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46(6), 1766-1772).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phương pháp cải tiến để tổng hợp hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit và muối ổn định, muối này biểu thị tính ổn định trong thời gian dài tăng và động học giải phóng từ được phẩm được cải thiện cũng như được phẩm chứa muối có động học giải phóng được cải thiện này.

Mục đích của sáng chế được giải quyết bằng các dấu hiệu kỹ thuật bộc lộ trong các điểm yêu cầu bảo hộ độc lập. Các dấu hiệu cải tiến, khía cạnh và chi tiết khác của sáng chế là hiển nhiên từ các điểm yêu cầu bảo hộ phụ thuộc, phần mô tả, hình vẽ và ví dụ của đơn sáng chế này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện

A) các thông số cấu trúc đơn tinh thể của muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic (lô BXR3NC1),

B) phổ nhiễu xạ bột tia X của muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic (lô BXR3NC1) như được tính toán từ dữ liệu đơn tinh thể, và

C) đường phủ của phổ nhiễu xạ bột tia X của muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic của lô BXR3NC1 như được đo (đường màu xanh) và tính toán (đường màu đỏ).

D) Mẫu nhiễu xạ bột tia X đo được của lô BXR3NC1

Fig.2 thể hiện cấu trúc nhiễu xạ tia X của muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic với các cầu nối hydro được chỉ rõ. Cấu trúc này thể hiện rằng nguyên tử nitơ của vòng pyridinyl (ở dưới bên phải) được proton hóa và cầu nối hydro được tạo ra giữa nguyên tử hydro mà proton hóa nitơ của vòng pyridinyl và một nguyên tử oxy của anion mesylat, và một cầu nối hydro khác được tạo ra giữa nguyên tử oxy khác của anion mesylat và hydro của phân tử nước trong khi nguyên tử hydro còn lại của phân tử nước tạo ra cầu nối hydro với nguyên tử oxy của một anion mesylat khác.

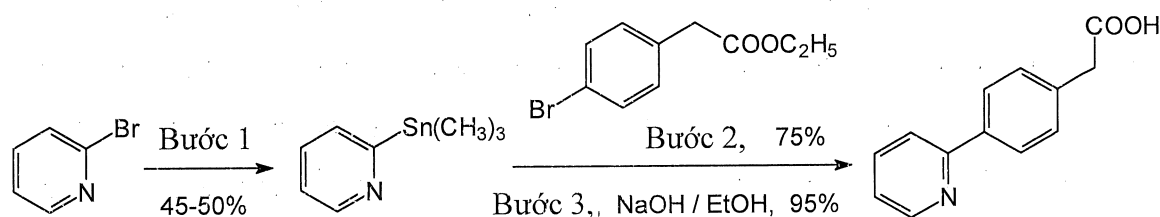
Fig.3 thể hiện phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X của muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic dưới dạng đóng gói trong tinh thể. Cấu trúc này thể hiện các hệ vòng phenylpyridinyl được quay về hướng đông trong mặt phẳng, song song với nhau.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến phương pháp cải tiến để tổng hợp hợp chất được tính N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit cũng như muối mesylat của nó. Phương pháp tổng hợp cải tiến này bắt đầu từ cùng hợp

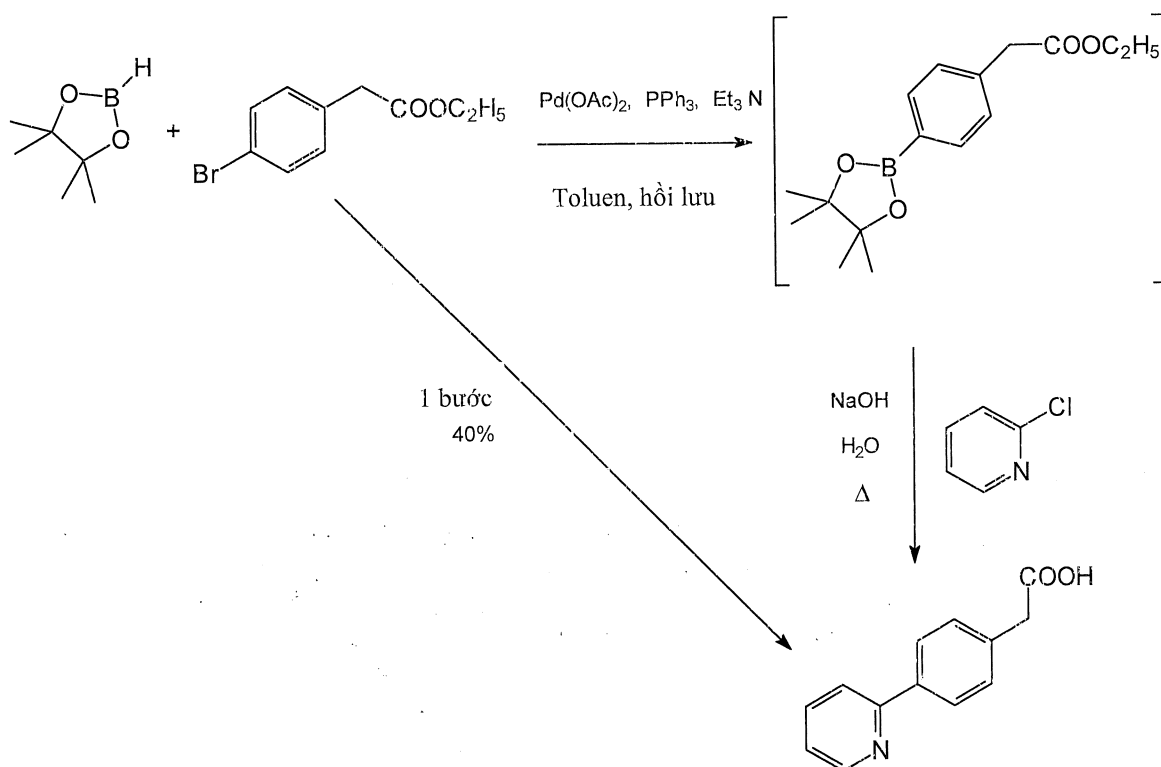
chất như phương pháp tổng hợp theo kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực này nhưng kết hợp ba bước phản ứng bằng cách sử dụng chất dẫn xuất của axit boronic hoặc chất phản ứng borolan. Sự cải biến này giúp cho việc tổng hợp hoàn chỉnh dễ dàng hơn do không cần thực hiện hai bước tách và tinh chế, đồng thời còn có thể làm tăng hiệu suất tổng hợp.

Phương pháp tổng hợp đã biết trước đây như được mô tả trong patent EP 1244641 B1 ở trang 21 bắt đầu từ 2-bromopyridin. Trong bước 1, hợp chất 2-trimetylstananylpyridin được điều chế với hiệu suất từ 45 đến 50% (theo lý thuyết). Sau đó, hợp chất 2-trimetylstananylpyridin này được cho phản ứng với ethyl (4-bromophenyl)axetat để thu được hợp chất ethyl (4-pyridin-2-ylphenyl)axetat với hiệu suất 75%. Trong bước thứ ba, hợp chất ethyl (4-pyridin-2-ylphenyl)axetat được xà phòng hóa thành hợp chất axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic với hiệu suất khoảng 95% theo lý thuyết. Do đó, phương pháp tổng hợp theo kỹ thuật đã biết như được thể hiện dưới đây



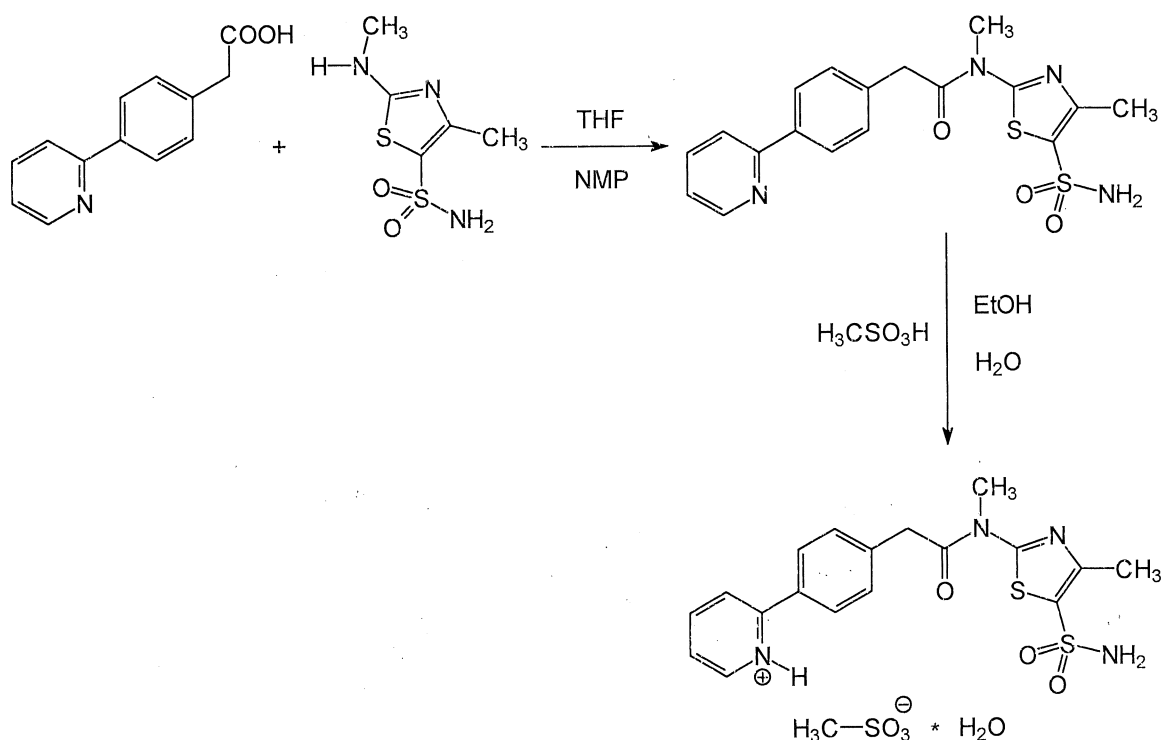
gồm 3 bước với hiệu suất tổng là khoảng 34% bao gồm hai bước tách và tinh chế mất thời gian và đòi hỏi việc sử dụng dung môi để chiết và rửa hợp chất mong muốn cũng như các thiết bị để tinh chế chúng.

Phương pháp tổng hợp theo sáng chế như được thể hiện dưới đây



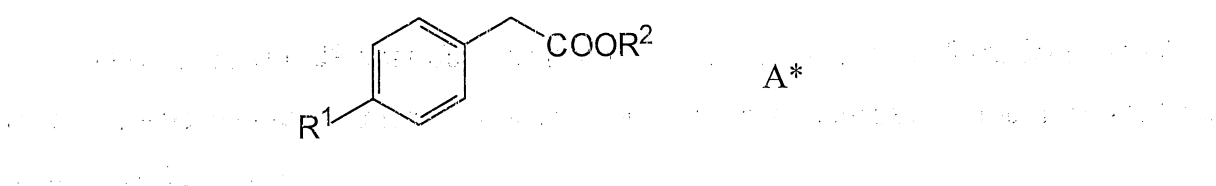
kết hợp ba bước riêng biệt bằng cách sử dụng chất dẫn xuất của axit boronic hoặc chất phản ứng borolan hoặc borinan cho phép việc tổng hợp chất trung gian chủ chốt là axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic trong một giai đoạn với hiệu suất tổng là khoảng 40% theo lý thuyết, tránh được hai bước tách và tinh chế theo phương pháp tổng hợp theo kỹ thuật đã biết.

Một ưu điểm nữa là, việc sử dụng chất phản ứng chứa boron thuận tiện hơn so với việc sử dụng các hợp chất thiếc hữu cơ độc ở chỗ có thể dễ dàng loại bỏ sản phẩm phụ axit boric thu được bằng dung dịch rửa chứa nước. Ngược lại, hợp chất thiếc hữu cơ không chỉ là vấn đề đã biết trong việc xử lý các dòng thải, mà còn được lưu ý vì hợp chất này đã biết là gây tạp nhiễm cho các sản phẩm thu được trong quá trình tổng hợp. Axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic được cho phản ứng với 4-metyl-2-(metylamin)-1,3-thiazol-5-sulfonamit tạo ra sản phẩm cuối, sau đó sản phẩm này được chuyển hóa thành muối mesylat monohydrat xác định theo sơ đồ dưới đây.



Do đó sáng chế đề xuất phương pháp tổng hợp hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axet-amit và muối mesylat của nó theo các bước sau:

Bước A: Cho hợp chất A có công thức tổng quát A* sau



trong đó

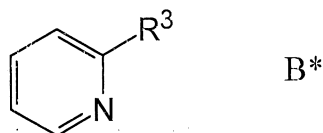
R^1 biểu thị cho nhóm rời đi và

R^2 biểu thị cho gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon,

phản ứng với chất dẫn xuất của axit boronic, chất phản ứng boronlan, borinan hoặc axit diboronic trong điều kiện loại nhóm R^1-H hoặc $\text{R}^1-\text{B}(\text{OR})_2$ và tạo ra chất dẫn xuất axit boronic trung gian của hợp chất A,

trong đó, chất xúc tác ưu tiên cho phản ứng này là hệ chất phản ứng paladi axetat với trietylamin và triphenylphosphin hoặc $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ với trietylamin,

trong đó, chất dẫn xuất axit boronic trung gian này sau đó được cho phản ứng với hợp chất pyridin B có công thức tổng quát B* sau



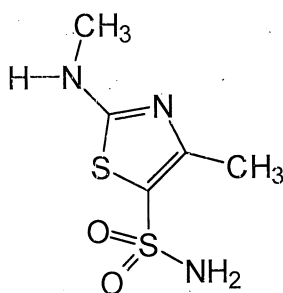
trong đó

R^3 biểu thị cho nhóm rời đi

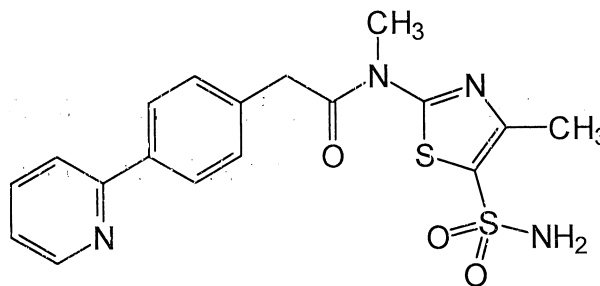
trong điều kiện bazơ để thu được axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic dưới dạng dung dịch kiềm của muối carboxylat tương ứng.

Axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic thu được được tinh chế bằng cách rửa đơn giản ở pH khác và các bước lọc trong, sau đó kết tủa và kết tinh, tốt hơn là bằng cách điều chỉnh thích hợp độ pH của dung dịch nước có tính axit chứa axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic bằng lượng bazơ thích hợp đến khoảng trị số từ 3,5 đến 5,0, tốt hơn là 3,8 đến 4,7. Ngoài bước rửa và lọc đơn giản, việc tinh chế thêm axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic hoặc chất trung gian bất kỳ của nó, chẳng hạn, bằng cách kết tinh lại hoặc sắc ký, là không cần thiết.

Bước B: Cho axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic thu được từ bước A phản ứng với hợp chất 4-metyl-2-(metylamin)-1,3-thiazol-5-sulfonamid



để thu được hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid có công thức sau



Sau đó, tốt nhất là, hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit được chuyển hóa (theo bước C) thành monohydrat vẫn chưa được biết của muối mesylat của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit. Cần phải nói rõ rằng công bố đơn quốc tế số WO 2006/103011 A1 bộc lộ muối mesylat chứ không phải là muối mono mesylat monohydrat cụ thể mà biểu thị các đặc tính cải tiến này.

Phương pháp theo sáng chế để tổng hợp hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit metansulfonic có thể còn bao gồm bước D để bào chế được phẩm chứa muối monohydrat của axit metansulfonic này:

Bước D: bào chế được phẩm chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit metansulfonic dạng tinh thể với ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược, dung môi và/hoặc chất pha loãng.

Dược phẩm này có thể được bào chế bằng cách trộn lẫn hoặc hòa trộn hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl) phenyl]-axetamit metansulfonic dạng tinh thể cùng với ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược, dung môi và/hoặc chất pha loãng.

Phương pháp theo sáng chế có thể còn bao gồm bước E sau bước D:

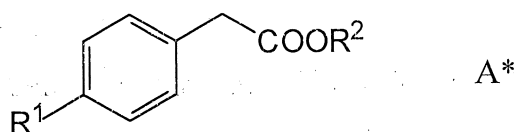
Bước E: bổ sung axit axetylsalixylic, trifluridin, idoxuridin, foscarnet, xidofovir, ganxiclovir, axiclovir, penxiclovir, valaciclovir và/hoặc famxiclovir vào dược phẩm chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit

metansulfonic dạng tinh thể và ít nhất một chất mang được dụng, tá được, dung môi và/hoặc chất pha loãng.

Do đó, sau bước E thu được được phẩm chứa axit axetylsalixylic, trifluridin, idoxuridin, foscarnet, xidofovir, ganxiclovir, axiclovir, penxiclovir, valaciclovir hoặc famxiclovir hoặc được phẩm chứa axit axetylsalixylic và trifluridin hoặc axit axetylsalixylic và idoxuridin hoặc axit axetylsalixylic và foscarnet hoặc axit axetylsalixylic và xidofovir hoặc axit axetylsalixylic và ganxiclovir hoặc axit axetylsalixylic và axiclovir hoặc axit axetylsalixylic và penxiclovir hoặc axit axetylsalixylic và valaciclovir hoặc axit axetylsalixylic và famxiclovir kết hợp với hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit metansulfonic dạng tinh thể cùng với ít nhất một chất mang được dụng, tá được, dung môi và/hoặc chất pha loãng. Do đó, sáng chế còn đề cập đến được phẩm chứa axit axetylsalixylic hoặc axiclovir hoặc penxiclovir hoặc axit axetylsalixylic và axiclovir hoặc axit axetylsalixylic và penxiclovir và hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit metansulfonic dạng tinh thể cùng với ít nhất một chất mang được dụng, tá được, dung môi và/hoặc chất pha loãng. Một số nhà cung cấp sử dụng tên axyclovir thay cho axiclovir.

Thuật ngữ “nhóm rời đi” như được sử dụng trong bản mô tả này là đoạn phân tử rời đi với một cặp điện tử trong quá trình phá vỡ liên kết dị ly. Các nhóm rời đi này có thể là anion hoặc phân tử trung hòa. Các nhóm rời đi anion thông thường là các halogenua như Cl^- , Br^- , và I^- , và este của sulfonat, như *para*-toluensulfonat (“tosylat”, TsO^-), triflometansulfonat (“triflat”, TfO^- , $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$), benzensulfonat (“besylat”, $\text{C}_6\text{H}_5\text{SO}_2\text{O}^-$) hoặc metansulfonat (“mesylat”, MsO^-).

Công thức tổng quát A* như được thể hiện dưới đây

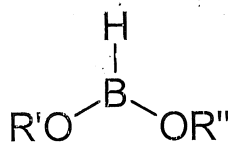


bao hàm tất cả các este của axit phenyl axetic có nhóm rời đi trên gốc phenyl ở vị trí 4.

Do đó, tốt hơn nếu R^1 biểu thị cho $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-OMs$, $-OTf$ và $-OTs$. Nhóm “ $-OMs$ ” chỉ $-OMesylat$, nhóm “ $-OTf$ ” chỉ $-OTriflat$ và nhóm “ $-OTs$ ” chỉ $-OTosylat$.

Nhóm R^2 biểu thị cho gốc alkyl có 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc gốc xycloalkyl có 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, $-C_5H_{11}$, $-C_6H_{13}$, xyclo- C_3H_5 , xyclo- C_4H_7 , xyclo- C_5H_9 , xyclo- C_6H_{11} . Tốt hơn là $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, và $-C_5H_{11}$. Đặc biệt tốt là $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, và $-CH(CH_3)_2$.

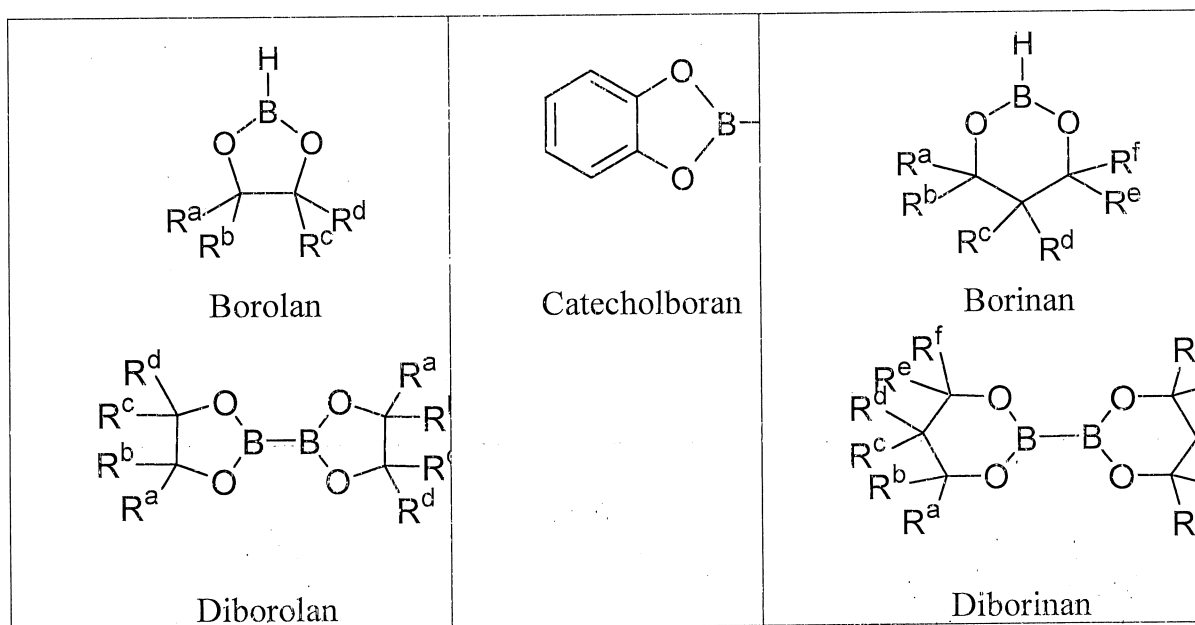
Các borolan và borinan khác nhau cũng như chất dẫn xuất của axit diboronic tương ứng có thể được sử dụng trong bước A của phương pháp tổng hợp theo sáng chế. Ưu tiên là borolan có công thức tổng quát sau:



trong đó

R' và R'' độc lập là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế bất kỳ có 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử cacbon, hoặc R' và R'' có thể cùng với nguyên tử boron tạo ra vòng heterocyclic, trong đó R' và R'' cùng nhau tạo ra nhóm alkylen mạch thẳng hoặc phân nhánh, được thế hoặc không được thế có 2 đến 10 nguyên tử cacbon. Tốt hơn là R' và R'' độc lập biểu thị cho $-CH_3$, $-C_2H_5$, $-C_3H_7$, $-CH(CH_3)_2$, $-C_4H_9$, $-CH_2-CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)-C_2H_5$, $-C(CH_3)_3$, và $-C_5H_{11}$. Các borolan được ưu tiên.

Các borolan, borinan và dẫn xuất của axit diboronic được ưu tiên:



trong đó R^a , R^b , R^c , R^d , R^e và R^f độc lập biểu thị cho nhóm alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh, được thế hoặc không được thế có 1 đến 10 nguyên tử cacbon hoặc nhóm xycloalkyl có 3 đến 10 nguyên tử cacbon. Ưu tiên là gốc alkyl mạch thẳng có 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và ưu tiên nhất là $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$ và $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$.

Các ví dụ đặc biệt ưu tiên cho các hợp chất chứa boron nêu trên là 4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan (pinacolboran), [1,3,2]dioxaborolan, [1,3,2]dioxaborinan, 5,5-dimetyl[1,3,2]dioxaborinan, 4,6,6-trimetyl[1,3,2]-dioxaborinan, 4,4,6,6-tetrametyl[1,3,2]-dioxaborinan, 4,4,5,5,6,6-hexametyl[1,3,2]-dioxaborinan, diisopropoxyboran, hexahydrobenzo[1,3,2]di-oxaborol, 9,9-dimetyl-3,5-dioxa-4-bora-trixyclo-[6.1.1.6^{2,6}]decan, 6,9,9-trimetyl-3,5-dioxa-4-bora-trixyclo[6.1.1.6^{2,6}]decan, B_2Pin_2 (bis(pinacolato)diboran), bis(neopentylglycolato)diboron và catecholboran.

Trong bước A, chất dẫn xuất của axit boronic, chất phản ứng borolan, borinan hoặc axit diboronic được cho phản ứng với hợp chất A có công thức tổng quát A* để thu được chất phản ứng borolan hoặc borinan trung gian mà không được tách hoặc tinh chế. Phản ứng này có thể được hỗ trợ bằng cách sử dụng các chất xúc tác được điều chế tại chỗ bằng cách kết hợp các muối paladi như $[\text{Pd}(\text{OAc})_2]$ và PdCl_2 với triphenylphosphin (PPh_3), tri-ortho-tolylphosphin ($\text{P}(\text{o-Tol})_3$), trixyclohexylphosphin (PCy_3), tri-tert-butylphosphin, 1,4-Bis-(diphenylphosphino)-butan (dppb), và 1,1'-Bis-(diphenylphosphino)-feroxen dppf hoặc chất xúc tác được tạo trước như $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Fibrecat 1032, và $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ với sự có mặt của các bazo hữu cơ và vô cơ

khác nhau như triethylamin (Et_3N), NaOAc , KOAc , và K_3PO_4 . Đối với phản ứng này, việc tăng nhiệt độ đến khoảng giữa 70°C và 150°C , tốt hơn là giữa 80°C và 130°C , tốt hơn nữa là giữa 90°C và 110°C được ưu tiên. Hơn nữa, dung môi không proton và tốt hơn là không phân cực và tốt hơn là dung môi thơm như benzen hoặc toluen hoặc xylen được sử dụng.

Bước A này cải thiện phương pháp tổng hợp theo kỹ thuật đã biết bằng cách tránh được việc sử dụng các hợp chất thiếc hữu cơ độc là vấn đề lớn trong việc làm sạch dòng thải cũng như các sản phẩm thực của phản ứng này là thuốc để sử dụng cho con người.

Tiếp theo, chất phản ứng axit boronic trung gian được cho phản ứng với hợp chất pyridinyl có công thức tổng quát B^* , trong đó R^3 biểu thị cho nhóm rời đi. Do đó R^3 biểu thị cho $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OMs}$, $-\text{OTf}$ và $-\text{OTs}$ và tốt hơn là $-\text{Cl}$ hoặc $-\text{Br}$.

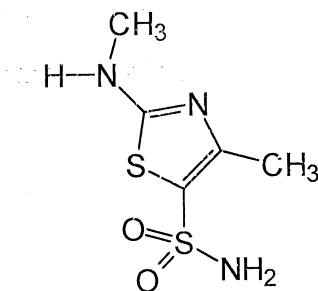
Este của axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic tương ứng được xử lý tại chỗ bằng bazơ trong nước để cắt liên kết este. Có thể thuận lợi khi gia nhiệt cho hỗn hợp phản ứng trong bước liên hợp/xà phòng hóa đến nhiệt độ vừa phải và tốt hơn là đến nhiệt độ trong khoảng từ 40°C đến 90°C , tốt hơn nữa là trong khoảng từ 45°C đến 80°C , còn tốt hơn nữa là trong khoảng từ 50°C đến 70°C và tốt nhất là trong khoảng từ 55°C đến 65°C .

Sau khi làm sạch và tách sản phẩm trung gian chính là axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic, thu được axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic với hiệu suất ít nhất là 40% theo lý thuyết với chỉ một bước tách và tinh sạch.

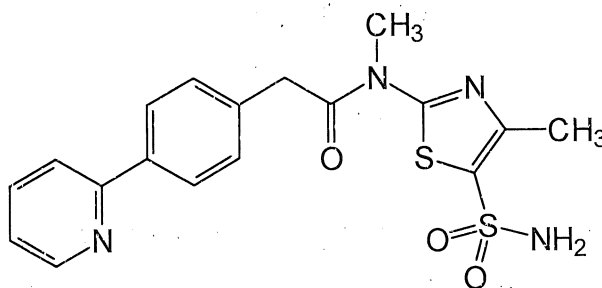
Các ưu điểm khác của phương pháp theo sáng chế là:

- Tinh sạch và loại bỏ Pd bằng cách rửa liên tục dung dịch sản phẩm axit và kiềm trong nước bằng dung môi hữu cơ (toluen, MIBK, EtOAc, MeTHF v.v.).
- Rút hết Pd bổ sung bằng cách xử lý bằng than/Xelit.
- Có thể kết tinh từ dung dịch axit hoặc kiềm trong nước bằng cách trung hòa (tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50 đến 70°C)

Sau đó, cho axit (4-pyridin-2-ylphenyl)axetic phản ứng với 4-metyl-2-(methylamino)-1,3-thiazol-5-sulfonamid có công thức sau



hợp chất này được điều chế theo phương pháp tổng hợp được bộc lộ trong patent châu Âu số EP 1244641 B1 để thu được hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit có công thức sau



Trong công bố đơn quốc tế số WO 01/47904 A, phản ứng liên hợp amit được mô tả nhờ sử dụng HOBT (1-Hydroxy-1H-benzotriazol hydrat) trong DMF, chất này – do đặc tính dễ nổ của nó – thường gây ra các vấn đề trong quá trình sản xuất ở quy mô lớn. Ngoài ra, trong quá trình tối ưu hóa, dung môi DMF đã được phát hiện là nguyên nhân đối với nhiều loại sản phẩm phụ (từ các chế phẩm loại Vilsmaier).

Điều ngạc nhiên là, các nỗ lực để cải thiện điều kiện cho phản ứng liên hợp dẫn đến việc sử dụng thành công EDC x HCl (1-etyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua) mà không có HOBT trong hỗn hợp dung môi NMP/THF. Do đó, tốt hơn nếu bước B của phương pháp nêu trên được tiến hành với EDC x HCl làm chất liên hợp (không có HOBT) trong hỗn hợp dung môi THF / NMP có tỉ lệ từ 10: 1 đến 1:1. Việc kết tinh lại sau đó từ THF / nước dẫn đến việc rút Pd còn nồng độ < 5ppm. Có thể đạt được hiệu suất tổng là > 80% đối với quá trình liên hợp và kết tinh lại.

Do đó sáng chế còn đề cập đến hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit thu được theo phương pháp tổng hợp được bộc lộ trong bản mô tả này.

Sau đó, hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit này được chuyển hóa thành muối mesylat monohydrat dạng tinh thể, muối này chưa từng được bộc lộ trong tình trạng kỹ thuật đã biết. Muối mesylat không tỉ lệ là đã được biết trong tình trạng kỹ thuật này, trừ muối mono mesylat monohydrat xác định và tỉ lệ có chính xác một mol đương lượng nước và một mol đương lượng mesylat trên mỗi mol đương lượng hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit.

Do đó sáng chế đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit metansulfonic và đặc biệt là đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit metansulfonic dạng tinh thể cũng như đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit metansulfonic dạng tinh thể có thể thu được và thu được theo phương pháp tổng hợp được bộc lộ trong bản mô tả này. Hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit metansulfonic là gần như tinh sạch (độ tinh khiết trên 96% khối lượng, tốt hơn là > 98% khối lượng và tốt hơn nữa là > 99% khối lượng) và là monohydrat xác định, tức là 1 mol hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit metansulfonic chứa 1 mol nước và 1 mol anion mesylat trong cấu trúc tinh thể thông thường như được thể hiện trên các hình vẽ Fig.2 và Fig.3.

Muối mesylat monohydrat dạng tinh thể của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit được tạo ra từ dung dịch quá bão hòa của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit và axit metansulfonic bằng cách kết tinh dưới các điều kiện được kiểm soát. Các điều kiện được ưu tiên cho việc kết tinh là bổ sung axit metansulfonic ở nhiệt độ cao, và tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến 90°C, tốt hơn nữa là từ 35°C đến 80°C, còn tốt hơn nữa là từ 40°C đến 70°C, còn tốt hơn nữa là từ 45°C đến 60°C và tốt nhất là ở nhiệt độ từ 50°C đến 55°C vào hỗn hợp chứa dung môi hữu cơ và nước chứa N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit tạo ra dung dịch quá bão hòa chứa mesylat của hợp chất N-[5-

(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit.

Các dung môi hữu cơ có thể trộn lẫn hoặc hòa tan với nước được ưu tiên như MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH, axetonitril, THF, axeton. Hơn nữa, ưu tiên là bổ sung tinh thể mầm của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metansulfonic vào hỗn hợp quá bão hòa này ở nhiệt độ cao như 30°C đến 90°C, tốt hơn là 35°C đến 80°C, tốt hơn nữa là 40°C đến 70°C, còn tốt hơn nữa là 45°C đến 60°C và tốt nhất là ở 50°C đến 55°C. Việc khuấy vừa phải đến chậm hỗn hợp này và làm mát từ từ hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng cũng được ưu tiên. Ngoài ra, ưu tiên là bổ sung axit metansulfonic trong thời gian từ 5 đến 15 phút ở nhiệt độ cao và giữ hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ cao này trong thời gian từ 0,5 đến 5 giờ và tốt hơn nữa là từ 1 đến 2 giờ sau khi hoàn thành việc bổ sung axit metansulfonic. Thực hiện việc làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 đến 5 giờ và tốt hơn là từ 2 đến 3 giờ và sau đó tốt hơn là khuấy từ từ hỗn hợp thêm một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó lọc tinh thể ra, rửa bằng rượu/nước và tốt hơn là làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20°C đến 60°C, tốt hơn là bắt đầu ở 20°C và kết thúc ở 60°C.

Muối mesylat monohydrat dạng tinh thể của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit thể hiện tính ổn định trong thời gian dài tăng và động học giải phóng được cải thiện hoặc được mong đợi đặc biệt là từ các dược phẩm và do đó cho phép việc bào chế dược phẩm ổn định trong thời gian dài. Tính ổn định trong thời gian dài của muối mono mesylat monohydrat dạng tinh thể của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit là ưu việt hơn so với dạng bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl].

Hơn nữa, muối mono mesylat monohydrat dạng tinh thể của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit còn thể hiện cả tính ổn định đa hình so với dạng bazơ tự do hoặc muối khác theo dữ liệu nêu trong Bảng 1. Dạng đa hình chỉ khả năng một chất rắn tồn tại ở nhiều hơn một cấu trúc tinh thể hoặc dạng rắn.

Bảng 1: Tính ổn định trong phân tích nhiệt và đa hình (Phương pháp được sử dụng: DSC, TGA)

Dạng	TGA	Tính ổn định nhiệt của hydrat	DSC
1xHCl	2,1%	không ổn định	mất nước trước khi tan chảy
1xMsOH	4,3%	ổn định	mất nước trước khi tan chảy
1xTsOH	5,9%	không ổn định	mất nước trước khi tan chảy
Bazơ tự do	8,8%	không ổn định	mất nước trước khi tan chảy

TGA: Phân tích nhiệt trọng trường

DSC: Đo nhiệt lượng quét vi sai

Dạng: chỉ muối mono clorua, muối mono mesylat, muối mono tosylat và bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit

Dạng bazơ tự do cũng như muối hydroclorua và tosylat tạo ra các hydrat có tính ổn định nhiệt thấp và tính ổn định đa hình thấp. Khi gia nhiệt nhẹ (khoảng từ 50°C đến 60°C), hàm lượng nước giảm sẽ làm cho muối và dạng bazơ tự do này cực kì khó thao tác và xử lý trong quá trình sản xuất và bào chế. Ngược lại, dạng hydrat của muối mono mesylat thể hiện tính ổn định nhiệt và ổn định đa hình cao hơn nhiều ở nhiệt độ trên 100°C theo đánh giá bằng TGA.

Bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit tồn tại ở bốn dạng đa hình và dạng vô định hình ở nhiệt độ trong phòng. Ngoài ra, có thể phát hiện một vài solvat của dạng bazơ tự do này tùy thuộc vào dung môi. Dữ liệu hiện có không cho phép việc nhận biết dạng ổn định nhất về mặt nhiệt động lực vì tất cả các lô được tổng hợp theo phương pháp đã biết biểu thị nhiều hơn một đỉnh tan chảy bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai. Các đặc tính lý hóa của các muối khác nhau (hydroclorua HCl, mesylat MsOH, tosylat TsOH) cũng như của bazơ tự do đã được nghiên cứu và so sánh (xem bảng 2).

Bảng 2. Sàng lọc muối đối với hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit. n.a. không áp dụng, n.d. không xác định, HPLC sắc ký lỏng cao áp, ++ rất tốt/cao + tốt/cao, - xấu/thấp, - - rất xấu/thấp.

Đặc tính	1x HCl	2x HCl	1x MsOH	2x MsOH	1x TsOH	2x TsOH	1x PhCO OH	Bazơ tự do	Được xác định bằng
Xử lý cuối	+	+	+	+	+	+	+	+	Điều chế và

Đặc tính	1x HCl	2x HCl	1x MsOH	2x MsOH	1x TsOH	2x TsOH	1x PhCO OH	Bazơ tự do	Được xác định bằng
									kết tinh
Tính ổn định phân ly	++	--	++	--	++	--	--	n.a.	Khuấy trong một tuần ở nhiệt độ trong phòng
Độ tinh khiết	+	--	+	--	+	--	--	+	HPLC: ≥ 98%, Phép tính hệ số tỉ lượng chính xác
Kết tinh	--	n.d.	+	n.d.	+	n.d.	n.d.	+	Nhiều xạ tia X, kính hiển vi
Tính tan trong nước (mg/100 mL)	39,4	n.d.	138,3	n.d.	50	n.d.	n.d.	0,2	Sàng lọc tính tan
Tính ổn định phân giải	++	n.d.	++	n.d.	-	n.d.	n.d.	++	Bảo quản ở 90 °C trong một tuần

Các muối dihydroclorua (2xHCl), dimesylat (2xMsOH), ditosylat (2xTsOH) và benzoat (1xPhCOOH) của dạng bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid không đáp ứng các tiêu chuẩn về phép tính hệ số tỷ lệ. Ngoài ra, dạng hydrat của muối monohydroclorua này còn thể hiện sự giảm độ kết tinh trong quá trình bảo quản. Hơn thế nữa, dạng bazơ tự do và monotosylat tạo ra các hydrat có tính ổn định nhiệt thấp làm cho chúng không thích hợp để tạo viên nén. Các kết quả này được mô tả trong Bảng 1 nêu trên, trong đó tính không ổn định đa hình của muối hydroclorua, muối tosylat và dạng bazơ tự do được bàn luận. Do đó, ngạc nhiên là chỉ có muối mono mesylat theo sáng chế biểu thị tính ổn định đa hình và tính ổn định nhiệt cần thiết nhằm cho phép việc sản xuất, xử lý, và bảo chế đặc biệt là ở quy mô sản xuất dược phẩm.

Một khả năng để điều chế hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid metansulfonic dạng tinh thể là bằng cách hòa tan bazơ trong 10 thể tích etanol / nước (1:1), bổ sung 1,15 đương lượng axit metansulfonic ở nhiệt độ từ 50 đến 55 °C trong thời gian 5 đến 15 phút,

tạo hạt với 0,5 mol% sản phẩm cuối, làm ổn định trong thời gian 1 đến 1,5 giờ ở nhiệt độ 50°C và làm mát đến nhiệt độ 20 đến 25°C trong khoảng thời gian 2,5 giờ.

Sau khi khuấy thêm 1 giờ, tách mesylat monohydrat dạng tinh thể bằng cách lọc và làm khô trong chân không, thu được hiệu suất > 95%. Nhờ sử dụng quy trình này, muối monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic có độ tinh khiết >99% chứa Pd tồn dư với nồng độ < 2ppm có thể được điều chế lặp lại với hiệu suất và độ tinh khiết cao này.

Ngoài ra, hợp chất monohydrat dạng tinh thể của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic có thể được điều chế ở dạng đa hình ổn định và xác định và ngoài ra còn tránh được việc kết tủa đồng thời dạng bazơ tự do ít tan nhờ áp dụng quy trình này. Do đó, mesylat monohydrat dạng tinh thể theo sáng chế không có hoặc gần như không có bazơ tự do.

Muối mesylat monohydrat dạng tinh thể này còn thể hiện tính ổn định (dưới dạng API tinh khiết và trong chế phẩm được) trong các nghiên cứu về tính ổn định trong thời gian dài, có động học giải phóng từ được phẩm tăng và dẫn đến cải thiện độ khả dụng sinh học.

Như rõ ràng từ Fig.2 thể hiện phân tích cấu trúc đơn tinh thể tia X của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit metansulfonic, muối này được tạo ra từ mesylat và vòng pyridinyl được proton hóa. Hơn nữa, chính xác một mol đương lượng nước được kết hợp vào cấu trúc tinh thể trong đó các nguyên tử hydro của phân tử nước tạo thành cầu nối hydro với các nguyên tử oxy của hai phân tử mesylat khác nhau. Vị trí được xác định rõ này trong mạng tinh thể (xem Fig.3) được xác nhận bằng thực tế là nước chỉ được giải phóng từ tinh thể này ở nhiệt độ cao, bắt đầu ở nhiệt độ 160°C. Do đó, hợp chất theo sáng chế là mono mesylat và mono hydrat xác định của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]-axetamit.

Hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể theo sáng chế là hợp chất hữu dụng để bào chế được phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virus herpes và/hoặc ngăn chặn sự truyền virus herpes hoặc các virus herpes. Dữ liệu được động

học thu được từ việc dùng liều đơn hoặc đa liều ở những người tình nguyện khỏe mạnh biểu thị biên dạng nồng độ trong huyết thanh theo thời gian phù hợp với chu kỳ bán hủy kéo dài biểu thị cho chế độ dùng liều một lần mỗi ngày hoặc ít thường xuyên hơn như một lần mỗi tuần. Nồng độ trong huyết thanh ở người vượt quá nồng độ đạt được trong các thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* đủ để điều trị một cách có hiệu quả các bệnh nhiễm virus herpes bộ đơn (Herpes Simplex Virus - HSV) ở các mô hình động vật khác nhau và để ngăn chặn sự sao chép virus trong nuôi cấy tế bào.

Điều ngạc nhiên là đã phát hiện ra rằng hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể có hoạt tính cao chống lại các virus herpes và sự lây nhiễm gây ra bởi các virus herpes, chủ yếu là HSV. Do đó hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể này đặc biệt hữu dụng cho việc điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh do HSV gây ra, và/hoặc ngăn chặn việc truyền virus herpes hoặc các virus herpes.

Nhiễm HSV (HSV, typ phụ 1 và 2) được xếp vào một trong các loại rối loạn dễ thấy dựa vào vị trí nhiễm. Nhiễm virus herpes ở mắt, các triệu chứng nhìn thấy được của bệnh này được dân gian gọi là bệnh rộp môi, tấn công vào mắt và miệng. Herpes ở mắt là dạng nhiễm phổ biến nhất. Herpes sinh dục là dạng nhiễm HSV phổ biến thứ hai. Mặc dù Herpes sinh dục phần lớn được cho là chỉ do HSV-2 gây ra, nhưng nhiễm HSV-1 sinh dục đang tăng lên. Các rối loạn khác như chín mé do Herpes, loét da Herpes (herpes gladiatorum), viêm mắt do Herpes (viêm giác mạc), viêm não do nhiễm Herpes ở não, Viêm màng não Mollaret, Herpes ở trẻ sơ sinh, và có thể là bệnh liệt Bell cũng có thể do HSV gây ra.

Ngoài ra, sáng chế đề cập đến hợp chất monohydrat dạng tinh thể của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic kết hợp với tác nhân kháng viêm. Đặc biệt ưu tiên là sự kết hợp của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể và axit axetylsalixylic.

Hơn thế nữa, sáng chế đề cập đến hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit

metan-sulfonic dạng tinh thể kết hợp với tác nhân kháng virus. Tốt hơn nếu tác nhân kháng virus này là chất chống chuyển hóa và tốt nhất là chất tương tự bazơ nitơ, chất tương tự nucleotit hoặc thuốc tương tự nucleosit. Ưu tiên hơn nếu tác nhân kháng virus hữu dụng chống virus herpes và/hoặc chống lại sự truyền virus herpes hoặc các virus herpes và được chọn từ nhóm gồm các thuốc chứa, nhưng không bị giới hạn ở, hoặc gồm có: trifluridin, idoxuridin, foscarnet, xidofovir, ganciclovir, aciclovir hoặc penciclovir hoặc các tiền dược chất tương ứng valaciclovir hoặc famciclovir. Ưu tiên nhất là tổ hợp của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]-axetamid metansulfonic dạng tinh thể và aciclovir hoặc penciclovir hoặc các tiền dược chất tương ứng valaciclovir và famciclovir.

Tổ hợp của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid metansulfonic dạng tinh thể và tác nhân hoạt tính khác (như các nhân kháng viêm, điều biến miễn dịch, kháng virus, ví dụ, các vaccin chữa bệnh, ARN nhỏ gây nhiễu (siRNA), oligonucleotit đối nghĩa, hạt cỡ nano hoặc chất ức chế hấp thụ virus như n-docosanol) có thể được dùng đồng thời trong một dược phẩm hoặc trong nhiều hơn một dược phẩm, trong đó mỗi dược phẩm chứa ít nhất một tác nhân hoạt tính.

Tốt hơn, hợp chất này được sử dụng cho việc sản xuất dược phẩm chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid metansulfonic dạng tinh thể cùng với ít nhất một chất mang dược dụng, tá dược, dung môi và/hoặc chất pha loãng. Hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid metansulfonic dạng tinh thể được sử dụng không chứa hoặc gần như không chứa dạng bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế trong chất mang hoặc chất pha loãng lỏng hoặc rắn thông thường hoặc chất bổ trợ dược dụng thông thường ở liều lượng thích hợp theo cách đã biết. Dạng bào chế ưu tiên được làm thích hợp để sử dụng theo đường uống. Các dạng sử dụng này bao gồm, ví dụ, viên, viên nén, viên nén bao

phim, viên nén được bao, viên nang, chế phẩm liposom, chế phẩm micro hoặc nano, thuốc bột và thuốc đặt.

Tốt hơn nếu được phẩm nêu trên chứa từ 5 đến 70%, tốt hơn nữa là 10 đến 30% khối lượng hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid metan-sulfonic dạng tinh thể (tất cả các dữ liệu về phần trăm là phần trăm khối lượng tính trên khối lượng của chế phẩm). Được phẩm thường chứa 2 đến 600mg hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid metan-sulfonic dạng tinh thể, tốt hơn là 5 đến 500mg, tốt hơn nữa là 10 đến 300mg và đặc biệt tốt là 20 đến 200mg dựa trên liều đơn. Được phẩm theo sáng chế tùy ý chứa một hoặc nhiều chất độn, ví dụ, được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza vi tinh thể, xenluloza sợi, canxi phosphat và manitol. Tốt hơn nếu xenluloza vi tinh thể và manitol được sử dụng. Thích hợp là, được phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 80%, tốt hơn là từ 40 đến 80%, đặc biệt tốt là 45 đến 70% và manitol với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 40%, tốt hơn là từ 5 đến 30%, đặc biệt tốt là từ 10 đến 20%. Được phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một tá dược làm rã, ví dụ, được chọn từ nhóm gồm có tinh bột, tinh bột được gelatin hóa trước, glycolat tinh bột, polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, natri carboxymetylxenluloza (=natri croscarmeloza) và muối của carboxymetylxenluloza. Có thể sử dụng hỗn hợp của hai chất làm rã. Theo sáng chế, ưu tiên là sử dụng natri croscarmeloza. Thích hợp là được phẩm chứa (các) tá dược làm rã với lượng nằm trong khoảng từ 3 đến 35%, tốt hơn là từ 5 đến 30% và đặc biệt tốt là từ 5 đến 10%. Được phẩm theo sáng chế có thể chứa ít nhất một chất làm trơn được chọn từ nhóm gồm có axit béo và muối của chúng. Việc sử dụng magie stearat được đặc biệt ưu tiên.

Được phẩm theo sáng chế có thể chứa tác nhân tạo chảy có thể là oxit silic khan dạng keo hoặc bột talc. Theo sáng chế, đặc biệt ưu tiên là sử dụng oxit silic khan dạng keo. Thích hợp là tác nhân tạo chảy được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,3 đến 2,0%, đặc biệt tốt là nằm trong khoảng từ 0,4 đến 1,5% và tốt nhất là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 1%.

Được phẩm được đặc biệt ưu tiên theo sáng chế bao gồm:

5% đến 30% hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit metan-sulfonic dạng tinh thể, 5% đến 10% croscarmellose-natri, 0,5 đến 0,7% magie stearat, 40% đến 70% xenluloza vi tinh thể, 10% đến 20% manitol và 0,5% đến 1% oxit silic khan dạng keo.

Dược phẩm này có thể được dùng cho người bệnh cần điều trị với liều một lần một ngày chứa khoảng từ 20 đến 750mg hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể. Dược phẩm này có thể còn được dùng cho người bệnh cần điều trị ba lần một ngày, hai lần một ngày, một lần một ngày, ba lần một tuần, hai lần một tuần, hoặc một lần một tuần. Ưu tiên là dùng ba lần một tuần, hai lần một tuần hoặc một lần một tuần và được đặc biệt ưu tiên là dùng một lần một tuần, tức là dùng một lần một tuần được phẩm chứa từ 400mg đến 600mg hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic theo sáng chế. Hơn nữa, ưu tiên là bắt đầu dùng hợp chất mesylat monohydrat theo sáng chế với liều cao, ví dụ, với một liều ban đầu là từ 400mg đến 800mg và tiếp tục dùng với liều thấp hơn là từ 100mg đến 150mg một ngày hoặc một tuần trong khoảng thời gian điều trị.

Hơn thế nữa, sáng chế còn đề xuất dược phẩm để dùng theo đường ngoài tiêu hóa được ưu tiên. Các đường dùng khác là qua bì, trong bì, trong dạ dày, trong da, trong mạch, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong màng bụng, trong mũi, trong âm đạo, trong miệng, xuyên qua da, trực tràng, dưới da, dưới lưỡi, khu trú hoặc qua bì. Ngoài các chất dẫn thuốc và/hoặc chất pha loãng phổ biến, dược phẩm được dùng chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể làm thành phần hoạt tính.

Ưu tiên hơn nữa là chế phẩm dùng khu trú của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể để dùng trên da hoặc qua da. Các chế phẩm dùng khu trú được ưu tiên là kem bôi da, dưỡng thể dùng cho da, nhũ tương, gel, dịch huyền phù, thuốc mỡ, dầu, son môi và dầu thơm.

Chế phẩm có thể được bổ sung các chất mang, tá dược thông thường bất kỳ, và tùy ý các thành phần khác. Các chất bổ trợ được ưu tiên bắt nguồn từ nhóm bao gồm hoặc gồm có: chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất ổn định, chất làm tan và chất thơm.

Thuốc mỡ, bột nhào, kem và gel có thể chứa ít nhất chất mang thông thường, ví dụ, chất béo từ động vật và thực vật, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất của xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silicic, talc và oxit kẽm hoặc hỗn hợp của các chất này. Dung dịch và nhũ tương có thể bao gồm các chất mang thông thường như dung môi, chất làm tan và chất tạo nhũ tương, ví dụ, nước, etanol, isopropanol, etyl carbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butyl glycol, dầu, đặc biệt là dầu hạt bông, dầu lạc, dầu bắp, dầu ôliu, dầu thầu dầu và dầu vừng, este của axit béo glyxerol, polyetylen glycol và este của axit béo của sorbitan hoặc hỗn hợp của các chất này. Dịch huyền phù có thể bao gồm các chất mang thông thường như chất pha loãng dạng lỏng, ví dụ nước, etanol hoặc propylen glycol, tác nhân tạo dịch huyền phù, ví dụ, rượu isostearic được etoxylat hóa, polyoxyetylen và este polyoxyetylen sorbitan, xenluloza vi tinh thể, bentonit, aga-aga và tragacan hoặc hỗn hợp của các chất này.

Dược phẩm nêu trên có thể chứa các hạt lipid trong đó hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể được vận chuyển. Dạng bào chế của dược phẩm còn có thể chứa tá dược, thường được sử dụng trong loại chế phẩm này, như chất làm đặc, chất làm mềm, chất làm ẩm, chất hoạt động bề mặt, chất tạo nhũ tương, chất bảo quản, chất chống tạo bọt, nước hoa, sáp ong, lanolin, chất đẩy và chất màu.

Dược phẩm nêu trên cũng có thể ở dạng gel chứa rượu chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axet-amit metansulfonic dạng tinh thể và một hoặc nhiều rượu bậc thấp hoặc polyol bậc thấp, như etanol, propylen glycol hoặc glyxerol, và chất làm đặc, như đất silic. Gel chứa dầu-rượu cũng có thể chứa dầu tổng hợp hoặc sáp. Gel còn có thể chứa chất làm đặc hữu cơ, như Gôm arabic, gôm xanthan, natri alginat, dẫn xuất của xenluloza, tốt hơn là metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza hoặc chất làm đặc vô cơ, như

nhôm silicat như bentonit hoặc hỗn hợp của polyetylen glycol và polyetylen glycol stearat hoặc distearat.

Dược phẩm theo sáng chế có thể chứa các chất bảo quản sau: phenoxyetanol, dung dịch formaldehyt, paraben, pentandiol hoặc axit sorbit.

Đối với chất mang được dụng, tá dược và/hoặc chất pha loãng có thể được sử dụng làm chất mang như, tốt hơn là chất mang trợ, như lactoza, tinh bột, sucroza, xenluloza, magie stearat, dicanxi phosphat, canxi sulfat, talc, manitol, rượu etylic (viên nang được nạp đầy bằng chất lỏng); chất liên kết thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, chất làm ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol và sáp ong, đường như sucroza, tinh bột có nguồn gốc từ lúa mỳ, ngô, gạo và khoai tây, gôm tự nhiên như acaxia, gelatin và tragacan, dẫn xuất từ tảo biển như axit alginic, natri alginat và amoni canxi alginat, vật liệu xenluloza như metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, và hợp chất vô cơ như magie nhôm silicat; chất làm trơn như axit boric, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, magie stearat, canxi stearat, hoặc kali stearat, axit stearic, sáp ong có điểm nóng chảy cao, và các chất làm trơn tan trong nước khác như natri clorua, natri benzoat, natri axetat, natri oleat, polyetylen glycol và D,L-leuxin; chất làm rắn (gây rắn) như tinh bột, metylxenluloza, gôm guar, tinh bột biến tính như natri carboxymetyl tinh bột, gôm tự nhiên và tổng hợp như gôm ca-rôp (locust bean), gôm karaya, gôm guar, tragacanth và aga, dẫn xuất của xenluloza như metylxenluloza và natri carboxymetylxenluloza, xenluloza vi tinh thể, và xenluloza vi tinh thể liên kết ngang như natri croscarmeloza, alginat như axit alginic và natri alginat, đất sét như bentonit, và hỗn hợp sủi bọt; chất màu, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất bảo quản; chất chảy trượt, ví dụ, silic dioxit và talc; chất hấp thụ thích hợp là đất sét, nhôm oxit, chất pha loãng thích hợp là nước hoặc dung dịch nước/propylen glycol để tiêm ngoài đường tiêu hóa, nước trái cây, đường như lactoza, sucroza, manitol, và sorbitol, tinh bột có nguồn gốc từ lúa mỳ, ngô, gạo và khoai tây, và xenluloza như xenluloza vi tinh thể.

Các ví dụ sau được đưa ra nhằm làm rõ các phương án được ưu tiên theo sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các kỹ thuật được bộc lộ trong các ví dụ sau đây tiêu biểu cho các kỹ thuật được phát hiện bởi các tác giả sáng

chế hoạt động tốt trong quá trình thực hiện sáng chế, và do đó có thể được xem là cách ưu tiên để thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, dựa trên bản mô tả này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng nhiều thay đổi có thể được thực hiện trong các phương án cụ thể được bộc lộ này và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không vượt ra khỏi sáng chế.

Các cải biến và các phương án thay thế của các khía cạnh khác nhau theo sáng chế là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét bản mô tả này. Do đó, phần mô tả này chỉ nhằm mục đích minh họa và hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cách thông dụng để thực hiện sáng chế. Cần phải hiểu rằng các dạng của sáng chế được thể hiện và mô tả trong phần mô tả này được lấy làm ví dụ cho các phương án. Các yếu tố, nguyên liệu có thể được thay thế cho các yếu tố và nguyên liệu được lấy ví dụ và mô tả trong bản mô tả này, các phân và quy trình có thể được bảo tồn, và các dấu hiệu nhất định theo sáng chế có thể được sử dụng một cách độc lập, tất cả đều là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sau khi nghiên cứu bản mô tả này. Các thay đổi có thể được thực hiện cho các yếu tố được mô tả trong bản mô tả này mà không vượt khỏi sáng chế như được xác định trong các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Định nghĩa: Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “1 thể tích” chỉ 1L trên một kg nguyên liệu ban đầu tương ứng (1 thể tích = 1 L/kg nguyên liệu hoặc nguyên liệu ban đầu tương ứng).

Ví dụ 1: Tổng hợp hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamid metansulfonat monohydrat

Bước 1 (liên hợp Suzuki-Miyaura và xà phòng hóa)

Nạp bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,010 đương lượng) vào bình phản ứng được làm trơ và làm trơ lại. Sau đó, bổ sung toluen (1,65 thể tích) vào. Sau khi gia nhiệt đến nhiệt độ 40°C, bổ sung triethylamin (3,00 đương lượng) vào. Bổ sung dung dịch chứa etyl-4-bromophenylaxetat (1,00 đương lượng) trong toluen (0,82 thể tích) vào. Gia nhiệt dịch huyền phù thu được đến nhiệt độ nằm trong khoảng 90 đến 95°C

trước khi cho pinacol boran (1,30 đương lượng) vào trong khoảng thời gian từ 60 đến 90 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 90 đến 95°C trong thời gian ít nhất 2 giờ nữa trước khi kiểm tra sự chuyển hóa bằng HPLC. Sau khi làm mát về nhiệt độ 10°C, nạp 2-clopyridin (1,00 đương lượng) vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, bổ sung NaOH 30% (6,00 đương lượng) sau đó gia nhiệt đến nhiệt độ 55 đến 60°C. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ này trong thời gian ít nhất 4 giờ trước khi kiểm tra sự chuyển hóa bằng HPLC. Khi hoàn thành chuyển hóa, trung hòa hỗn hợp phản ứng ở áp suất 30kN/m² (300 mbar) cho đến khi thu được 0,8 thể tích sản phẩm chưng cất. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước (2,72 thể tích), làm mát về nhiệt độ 20°C và các pha được phân tách. Loại bỏ lớp hữu cơ, trong khi đó điều chỉnh pH của lớp nước về pH 1 bằng cách bổ sung HCl 33% ở nhiệt độ 20°C. Bổ sung MIBK (2,30 thể tích) và Xelit (165g/kg) và khuấy hỗn hợp thu được trong thời gian ít nhất 15 phút ở nhiệt độ 20°C trước khi loại bỏ chất rắn bằng cách lọc. Rửa bình phản ứng và bánh lọc liên tục bằng nước và chuyển dịch lọc gom lại vào bình phản ứng. Các pha được phân tách và rửa lớp nước hai lần nữa bằng MIBK. Sau khi pha loãng bằng nước, dung dịch sản phẩm có tính axit trong nước được gia nhiệt đến nhiệt độ 55°C và lọc qua đệm lọc được nén chặt bằng Xelit ở đáy và than hoạt tính trên đỉnh. Rửa đệm xelit/than hoạt tính này một lần nữa bằng nước được gia nhiệt trước (0,5 thể tích, 55°C) và nạp lại dịch lọc gom lại vào bình phản ứng. Ở nhiệt độ 20°C, pH được điều chỉnh về ~3,0 bằng cách bổ sung NaOH 30% trước khi gia nhiệt dung dịch sản phẩm đến nhiệt độ 60°C. Thêm NaOH vào để điều chỉnh độ pH về 4,1 đến 4,3. Khuấy dịch huyền phù thu được trong thời gian từ 1 đến 1,5 giờ ở nhiệt độ 60°C trước khi làm mát về nhiệt độ 20°C. Sau khi khuấy thêm ít nhất 1 giờ ở nhiệt độ này, lọc sản phẩm, rửa hai lần bằng nước, làm khô sơ bộ trong dòng khí N₂ và làm khô hoàn toàn trong chân không ở nhiệt độ 50 đến 65°C. Hiệu suất phổ biến: 38 đến 42%.

Bước 2 (liên hợp amit)

Nạp sản phẩm từ bước 1 (1,00 đương lượng) và 4-metyl-2-(metylamino)-1,3-thiazol-5-sulfonamit (1,02 đương lượng) vào bình phản ứng. Bổ sung THF (7,08 thể tích) và NMP (1,11 thể tích) vào. Làm mát dịch huyền phù thu được về nhiệt độ 0°C trước khi bổ sung 1-etyl-3-(3-dimetyllaminopropyl)carbodiimitt. hydroclorua (1,23 đương lượng) làm 4 phần bằng nhau trong khoảng khoảng thời gian > 90 phút. Sau ít nhất 2 giờ nữa ở 0°C, làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 20°C. ở nhiệt độ này, tiếp

tục khuấy thêm 2 giờ nữa trước khi kiểm tra sự chuyển hóa bằng HPLC. Sau đó, ở nhiệt độ từ 10 đến 15°C, bổ sung khoảng 2% (0,2 thể tích) hỗn hợp phản ứng vào nước (12,3 vol) trong ít nhất 5 phút. Khuấy dịch huyền phù lỏng thu được ở nhiệt độ 10 đến 15°C trong ít nhất 1 giờ trước khi cho phần còn lại của hỗn hợp phản ứng vào trong khoảng thời gian > 4 giờ. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 10 đến 15°C trong thời gian ít nhất 0,5 giờ trước khi lọc chất rắn ra, rửa bằng nước và làm khô trên bộ lọc Nutsche trong dòng khí N₂ không đổi cho đến khi đủ khô (LOD < 45% khối lượng/khối lượng; LOD: khối lượng mất đi khi làm khô).

Bình phản ứng cấp liệu được nạp sản phẩm thô, THF (8,15 thể tích), và nước (đến 1,17 thể tích phụ thuộc vào LOD của sản phẩm thô). Gia nhiệt dịch huyền phù thu được đến nhiệt độ 60 đến 65°C và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này. Dung dịch gần như trong suốt thu được được cho vào lọc tinh nhờ sử dụng bộ lọc Lense có thể gia nhiệt được gia nhiệt đến nhiệt độ 60°C. Rửa liên tục bình phản ứng cấp liệu, ống dẫn và bộ lọc bằng hỗn hợp chứa THF (0,44 thể tích) và nước tinh khiết (0,06 thể tích) ở nhiệt độ 60 đến 65°C. Thu dịch lọc gom lại trong bình phản ứng riêng và gia nhiệt đến nhiệt độ 50 đến 55°C. Cho nước (3,23 thể tích) vào dung tích bình phản ứng trong khoảng thời gian ít nhất 30 phút. Tiếp tục khuấy ở nhiệt độ 50 đến 55°C trong thời gian 1 đến 1,5 giờ trước khi bổ sung từ từ một phần nước khác (8,93 thể tích) trong khoảng thời gian 2 giờ. Sau khi khuấy trong thời gian 1 đến 1,5 giờ ở nhiệt độ 50°C, làm mát dịch huyền phù thu được về nhiệt độ 5°C trong 2,5 giờ và khuấy thêm 0,5 giờ nữa. Sau đó, lọc chất rắn ra, rửa bằng nước (3 x 2,96 thể tích) và làm khô sơ bộ trên bộ lọc Nutsche trong dòng khí N₂ không đổi. Thực hiện việc làm khô hoàn toàn trong chân không ở nhiệt độ 50 đến 65°C nhờ sử dụng máy làm khô hình nón. Hiệu suất phổ biến: 78-83%.

Bước 3 (Tạo muối)

Nạp sản phẩm từ bước 2 (1,00 đương lượng), etanol (4,96 thể tích) và nước (4,96 thể tích) vào bình phản ứng. Sau khi gia nhiệt dịch huyền phù thu được đến nhiệt độ 50 đến 55°C, bổ sung axit metansulfonic (1,15 đương lượng) trong thời gian < 15 phút. Thường quan sát thấy sự hòa tan hoàn toàn nguyên liệu ban đầu ở mỗi lần bổ sung. Ngay lập tức trong vòng 5 phút sau, giảm khuấy đến tốc độ thấp nhất và tạo hạt hỗn hợp phản ứng với hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetarnit metansulfonat monohydrat (0,005 đương lượng) được

điều chế dưới dạng đa hình mong muốn trong thử nghiệm trước. Tiếp tục huấy từ từ ở nhiệt độ 50 đến 55°C trong thời gian từ 60 đến 90 phút trước khi làm mát về nhiệt độ 20 đến 25°C trong thời gian > 2,5 giờ. Sau khi khuấy thêm 1 giờ nữa, lọc chất rắn ra, rửa bằng hỗn hợp ethanol/nước tỷ lệ 5:2 theo thể tích (3,10 thể tích), làm khô sơ bộ trong dòng khí nitơ và chuyển vào máy làm khô hình nón để làm khô hoàn toàn trong chân không ở nhiệt độ 20 đến 60°C.

Hiệu suất phổ biến: >95%.

Ví dụ 2:

Viên nén chứa 60mg hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit (được tính dưới dạng bazơ tự do) theo sáng chế làm hoạt chất được micron hóa,

Hàm lượng hoạt chất là khoảng 59% (tính trên viên nén không được sơn ngoài):

Monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-

N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit

axit metansulfonic dạng tinh thể, 77,0 mg

Avicel PH 101 118,0 mg

Lactoza, mịn 40,0 mg

Ac-Di-Sol 20,0 mg

Polyvinylpyrrolidon 25 10,0 mg

Magie stearat 2,0 mg

Ví dụ 3:

Thuốc mỡ chứa 30mg hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit (được tính dưới dạng bazơ tự do) theo sáng chế làm hoạt chất được micron hóa

monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-

N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit

metansulfonic dạng tinh thể, được micron hóa	38,4 mg
kẽm oxit	60,0 mg
talc	60,0 mg
glyxerol	120,0 mg
propylenglycol	40,0 mg
nước vô trùng	80,0 mg

Ví dụ 4:

Gel chứa 40mg hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit (được tính dưới dạng bazơ tự do) theo sáng chế làm hoạt chất được micron hóa.

Monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-**N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit**

metansulfonic dạng tinh thể, được micron hóa	51,2 mg
dung dịch natri hydroxit	30,0 mg
1,2-propandiol	80,0 mg
glyxerol	20,0 mg
axit polyacrylic	60,0 mg
nước vô trùng	280,0 mg

Ví dụ 5:

Gel chứa 40mg hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit (được tính dưới dạng bazơ tự do) theo sáng chế làm hoạt chất được micron hóa.

Monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-

N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit

metansulfonic dạng tinh thể, được micron hóa 51,2 mg

1,2-propandioli 80,0 mg

glyxerol 20,0 mg

axit polyacrylic 60,0 mg

nước vô trùng 280,0 mg

Ví dụ 6:

Viên nén chứa 50mg hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit (được tính dưới dạng bazơ tự do) theo sáng chế làm hoạt chất được micron hóa,

Hàm lượng hoạt chất khoảng 59% (tính trên viên nén không được sơn ngoài):

Monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-

N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit

metansulfonic dạng tinh thể, được micron hóa 64,00 mg

Polyvinylpyrrolidon 25 3,50 mg

Xenluloza vi tinh thể 20,00 mg

Croscamelozơ natri 10,00 mg

Magie stearat 0,85 mg

Tùy ý màng bao phim HPMC 3,00 mg

Ví dụ 7:

Cấu trúc tinh thể của hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid metansulfonic

Công thức $C_{19}H_{24}N_4O_7S_3$, $M = 516,62$, $F(000) = 540$, đĩa không màu, kích cỡ $0,02 \cdot 0,13 \cdot 0,15 \text{ mm}^3$, tam tà, nhóm không gian $P -1$, $Z = 2$, $a = 9,4908(7) \text{ \AA}$, $b = 9,5545(7) \text{ \AA}$, $c = 14,4137(9) \text{ \AA}$, $\alpha = 86,130(3)^\circ$, $\beta = 72,104(3)^\circ$, $\gamma = 68,253(4)^\circ$, $V = 1153,68(15) \text{ \AA}^3$, $D_{\text{calc.}} = 1,487 \text{ Mg m}^{-3}$. Tinh thể này được đo trên nhiễu xạ kế Nonius KappaCCD ở 293 K nhờ sử dụng bức xạ K_α của Mo được đơn sắc hóa bằng graphit có $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$, $\Theta_{\text{max}} = 30,065^\circ$. Sự truyền tối thiểu/tối đa $0,95/0,99$, $\mu = 0,370 \text{ mm}^{-1}$. Bộ COLLECT đã được sử dụng để thu nhận thông tin và hợp nhất. Trong tổng số 43492 phản xạ, 6761 phản xạ là độc lập (r hợp nhất $= 0,026$). Trong số đó, 4955 được xem xét như được quan sát ($I > 3,0\sigma(I)$) và được sử dụng để lọc 298 thông số. Cấu trúc này được làm rõ bằng các phương pháp trực tiếp nhờ sử dụng chương trình SIR92. Phép lọc bình phương bé nhất theo F được thực hiện trên tất cả các nguyên tử không phải hydro nhờ sử dụng chương trình CRYSTALS. $R = 0,0313$ (dữ liệu quan sát được), $wR = 0,0432$ (tất cả các dữ liệu), mức độ phù hợp của mô hình (GOF) $= 1,0736$. Mật độ electron còn lại tối thiểu/tối đa $= -0,28/0,33 \text{ e \AA}^{-3}$. Khối lượng đa thức Chebychev được sử dụng để hoàn thành việc lọc.

Các thông số cấu trúc đơn tinh thể đối với monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-methyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-methyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamid metansulfonic được thể hiện trên Fig.1A.

Các đỉnh đặc trưng của lô BXR3NC1 thu được bằng phép phân tích nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3: Các đỉnh đặc trưng của lô BXR3NC1 thu được bằng phép phân tích nhiễu xạ bột tia X (Chiều bức xạ K_{α} của Cu).

Góc (2-Theta °)	Trị số d (Ångstrom)
6,5	13,7
12,9	6,8
16,8	5,29
18,9	4,70
19,3	4,61
19,5	4,56

20,0	4,44
22,4	3,97
22,6	3,94
23,2	3,84
23,8	3,74
25,5	3,49
25,9	3,43
28,8	3,10
30,5	2,93
32,7	2,74
35,7	2,51

Các trị số 2-Theta được làm tròn về 1 số thập phân do độ lệch thông thường là $\pm 0,1^\circ$

Ví dụ 8:

Việc tiếp xúc của các con chuột với hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit trong nghiên cứu về độc tính trong 13 tuần dùng liều lặp lại được thực hiện với dạng bazơ tự do của N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit (bazơ tự do) được so sánh với việc tiếp xúc quan sát được trong nghiên cứu về độc tính trong 26 tuần dùng liều lặp lại được thực hiện với mesylat monohydrat. Trong cả hai nghiên cứu này, các mục thử nghiệm được quy định là 0,5% (khối lượng/thể tích) dịch huyền phù tyloza, và các nồng độ được điều chỉnh về đương lượng N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit dưới dạng bazơ tự do.

Việc tiếp xúc được so sánh sau khi dùng 10, 50 và 250 mg/kg/ngày cả sau khi dùng liều thứ nhất (các ngày 1, 2; Bảng 4), cũng như sau khi dùng liều lặp lại trong thời gian 13 tuần (Bảng 5). Có sự chỉ thị đối với sự tiếp xúc cao hơn có thể sau liều 10 mg/kg/ngày. Đáng chú ý là sự quan sát thấy rằng việc tiếp xúc sau khi dùng hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit mesylat monohydrat cao hơn, sau các liều 50 và 250 mg/kg/ngày (được điều chỉnh về đương lượng bazơ tự do), so với việc tiếp xúc sau khi dùng dạng bazơ tự do. Mức độ tiếp xúc tăng lên đến 2,7 lần đối với C_{max} và 4 lần đối với AUC. Kết luận rằng hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit mesylat monohydrat tạo ra sự tiếp xúc cao hơn so với các hợp

chất khác quan sát được sau khi dùng các liều đẳng phân tử (50 và 250 mg/kg/ngày) của các đương lượng bazơ tự do của hợp chất N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit. Do đó, sự tăng đáng kể ở mức độ tiếp xúc này là chỉ thị cho các đặc tính hóa lý được cải thiện bởi muối mesylat làm cho đặc tính hòa tan thuận lợi hơn với sự tăng đồng thời ở sự tiếp xúc toàn cơ thể so với sự tiếp xúc quan sát được sau khi dùng dạng bazơ tự do.

Do đó, sự cải thiện trong tiếp xúc này, sau khi dùng muối mesylat, nghĩa là đạt được sự tiếp xúc cao hơn với thành phần hoạt tính tạo ra hiệu quả cao hơn và hàng rào kháng virus cao hơn, cả hai được xem là đặc tính cần thiết đối với việc điều trị nhiễm virus. Sự cải thiện cả hiệu lực và hàng rào kháng virus này được đánh giá là các đặc tính ưu việt đi kèm với chế phẩm muối mesylat.

Bảng 4: So sánh sự tiếp xúc trong nghiên cứu tính độc 13 tuần (bazơ tự do) và tính độc 26 tuần (muối mesylat) ở chuột sau một lần dùng chế phẩm. M là đực, F là cái. C_{max} là nồng độ chất phân tích tối đa quan sát được; $AUC_{(0-24)}$ được xác định là vùng dưới nồng độ chất phân tích theo thời gian đến 24 giờ sau khi dùng liều; được tính toán bằng cách lấy tổng xuống/lên tuyến tính.

Liều [mg/kg/ngày]	Giới tính	Nghiên cứu độc tính 13-tuần (13-wts) của dạng bazơ tự do		Nghiên cứu độc tính của 26-tuần (26-wts) của muối mesylat monohydrat		Tỉ lệ tiếp xúc 26-tuần/13- tuần.	
		Ngày 1		ngày 1			
		C_{max} [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	C_{max} [ng/ml]	$AUC_{(0-24)}$ [ng×h/ml]	C_{max}	$AUC_{(0-24)}$
10	M	13300	87900	16935	118752	1,3	1,4
50	M	30600	248000	70324	633522	2,3	2,6
250	M	53900	567000	133776	1982721	2,5	3,5
10	F	15300	159000	17237	175125	1,1	1,1
50	F	35300	409000	77824	912978	2,2	2,2
250	F	68900	966000	146142	2473155	2,1	2,6

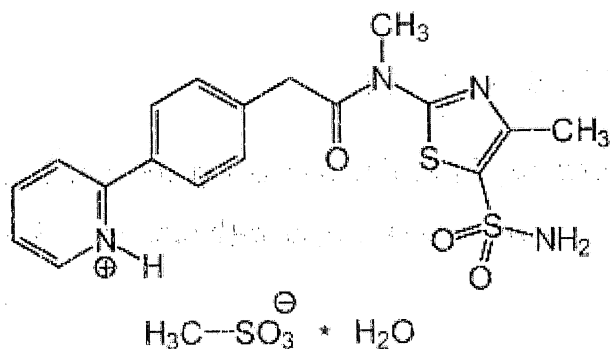
Bảng 5: So sánh sự tiếp xúc trong nghiên cứu tính độc 13 tuần (bazơ tự do) và tính độc 26 tuần (muối mesylat) ở chuột vào tuần 13. M là chuột đực, F là chuột cái. C_{max} là nồng độ chất phân tích tối đa quan sát được; $AUC_{(0-24)}$ được xác định là vùng dưới nồng

độ chất phân tích theo thời gian đến 24 giờ sau khi dùng liều; được tính toán bằng cách lấy tổng xuống/lên tuyến tính.

Liều [mg/kg/ngày]	Giới tính	Nghiên cứu độc tính 13-tuần (13-wts) của dạng bazơ tự do Tuần 13		Nghiên cứu độc tính của 26-tuần (26-wts) của muối mesylat monohydrat Tuần 13		Tỉ lệ tiếp xúc 26- tuần/13-tuần	
		C _{max} [ng/ml]	AUC ₍₀₋₂₄₎ [ng×h/ml]	C _{max} [ng/ml]	AUC ₍₀₋₂₄₎ [ng×h/ml]	C _{max}	AUC ₍₀₋₂₄₎
10	M	15000	133000	21840	227165	1,5	1,7
50	M	30000	332000	74719	959252	2,5	2,9
250	M	62800	661000	168968	2782092	2,7	4,2
10	F	25800	211000	25953	321135	1,0	1,5
50	F	40500	455000	106147	1205651	2,6	2,6
250	F	83000	1172000	217283	3584983	2,6	3,1

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất monohidrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể có công thức sau:



thu được bởi quy trình bao gồm các bước:

- tạo hỗn hợp gồm dung môi hữu cơ và nước chứa N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit, trong đó dung môi hữu cơ tốt hơn là được chọn từ nhóm gồm MeOH, EtOH, n-PrOH, i-PrOH, axetonitril, THF và axeton,
- bổ sung axit metansulfonic ở nhiệt độ cao, tốt hơn là ở nhiệt độ giữa 30°C và 90°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ giữa 35°C và 80°C, còn tốt hơn là ở nhiệt độ giữa 40°C và 70°C, còn tốt hơn nữa là ở nhiệt độ giữa 45°C và 60°C và tốt nhất là ở nhiệt độ giữa 50°C và 55°C vào hỗn hợp ở bước a) để thu được dung dịch quá bão hòa chứa mesylat của N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]-axetamit,
- tùy ý bổ sung các tinh thể mầm của hợp chất monohidrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)phenyl]axetamit mono metan-sulfonic ở nhiệt độ cao giữa 30°C và 90°C, tốt hơn là ở nhiệt độ giữa 35°C và 80°C, tốt hơn nữa là ở nhiệt độ giữa 40°C và 70°C, còn tốt hơn nữa là ở nhiệt độ giữa 45°C và 60°C và tốt nhất là ở nhiệt độ giữa 50°C và 55°C vào dung dịch quá bão hòa thu được ở bước b),
- tùy ý khuấy từ vừa phải đến chậm dung dịch quá bão hòa thu được ở bước b) hoặc bước c),

- e) làm mát chậm dung dịch quá bão hòa thu được ở bước b), bước c) hoặc bước d) đến nhiệt độ trong phòng,
- f) lọc lấy tinh thể thu được và rửa tinh thể bằng rượu/nước, và
- g) tùy ý làm khô tinh thể trong chân không ở nhiệt độ nằm giữa 20°C và 60°C, tốt hơn là bắt đầu ở 20°C và kết thúc ở 60°C.

2. Hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó axit metansulfonic được bổ sung ở bước b) trong thời gian 5 đến 15 phút ở nhiệt độ cao và trong đó hỗn hợp thu được được giữ ở nhiệt độ cao trong thời gian 0,5 đến 5 giờ, tốt hơn là trong thời gian 1 đến 2 giờ, sau khi hoàn thành việc bổ sung axit metansulfonic.

3. Hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó việc làm mát đến nhiệt độ trong phòng được thực hiện ở bước e) trong 1 đến 5 giờ, tốt hơn là trong 2 đến 3 giờ và hỗn hợp sau đó được khuấy chậm trong một giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng.

4. Tổ hợp gồm hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên và axit axetylsalixylic, trifluridin, idoxuridin, foscarnet, xidofovir, ganxiclovir, axiclovir, penxiclovir, valaxiclovir, famxiclovir và/hoặc valganxiclovir.

5. Dược phẩm chứa hợp chất monohydrat của axit N-[5-(aminosulfonyl)-4-metyl-1,3-thiazol-2-yl]-N-metyl-2-[4-(2-pyridinyl)-phenyl]axetamit mono metansulfonic dạng tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 đến 4.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này còn chứa axit axetylsalixylic, trifluridin, idoxuridin, foscarnet, xidofovir, ganxiclovir, axidovir, penxidovir, valaxidovir, famxiclovir và/hoặc valganxiclovir.

7. Dược phẩm theo điểm 5 hoặc 6, trong đó dược phẩm này còn chứa ít nhất một chất mang, tá dược, dung môi và/hoặc chất pha loãng được dụng.

Fig.1A

Công thức	C ₁₉ H ₂₄ N ₄ O ₇ S ₃
Khối lượng phân tử	516,62
Z, Tỷ trọng theo tính toán	2, 1,487Mg.m ⁻³
F(000)	540
Mô tả và kích thước tinh thể	tấm không màu, 0,02 x 0,13 x 0,15 mm ³
Hệ số hấp thụ	0,370mm ⁻¹
Độ truyền tối thiểu/tối đa	0,95/0,99
Nhiệt độ	20°C (293k)
Bức xạ (bước sóng)	K _α của Mo (λ=0,71073 Å)
Hệ tinh thể, nhóm không gian	tam tà, P -1
a	9,4908(7) Å
b	9,5545(7) Å
c	14,4137(9) Å
α	86,130 (3) ⁰
β	72,104(3) ⁰
γ	68,253(4) ⁰
V	1153,68(15) Å ³
Θ tối thiểu/tối đa	2,426 ⁰ / 30,065 ⁰
Số phản xạ thu được	43492
Số phản xạ độc lập	6761 (r hợp nhất = 0,026)
Số phản xạ quan sát được	4955 (I>3,0σ(I))
Số phản xạ được lọc	298
r	0,0313 (dữ liệu được quan sát với)
r _W	0,0432 (tất cả dữ liệu)
Mức độ phù hợp của mô hình	1,0736
Mật độ electron còn lại	-0,28/0,33 e Å ⁻³

Fig.1B

Phổ nhiễu xạ tia X của lô BXR3NC1 được tính toán từ dữ liệu đơn tinh thể

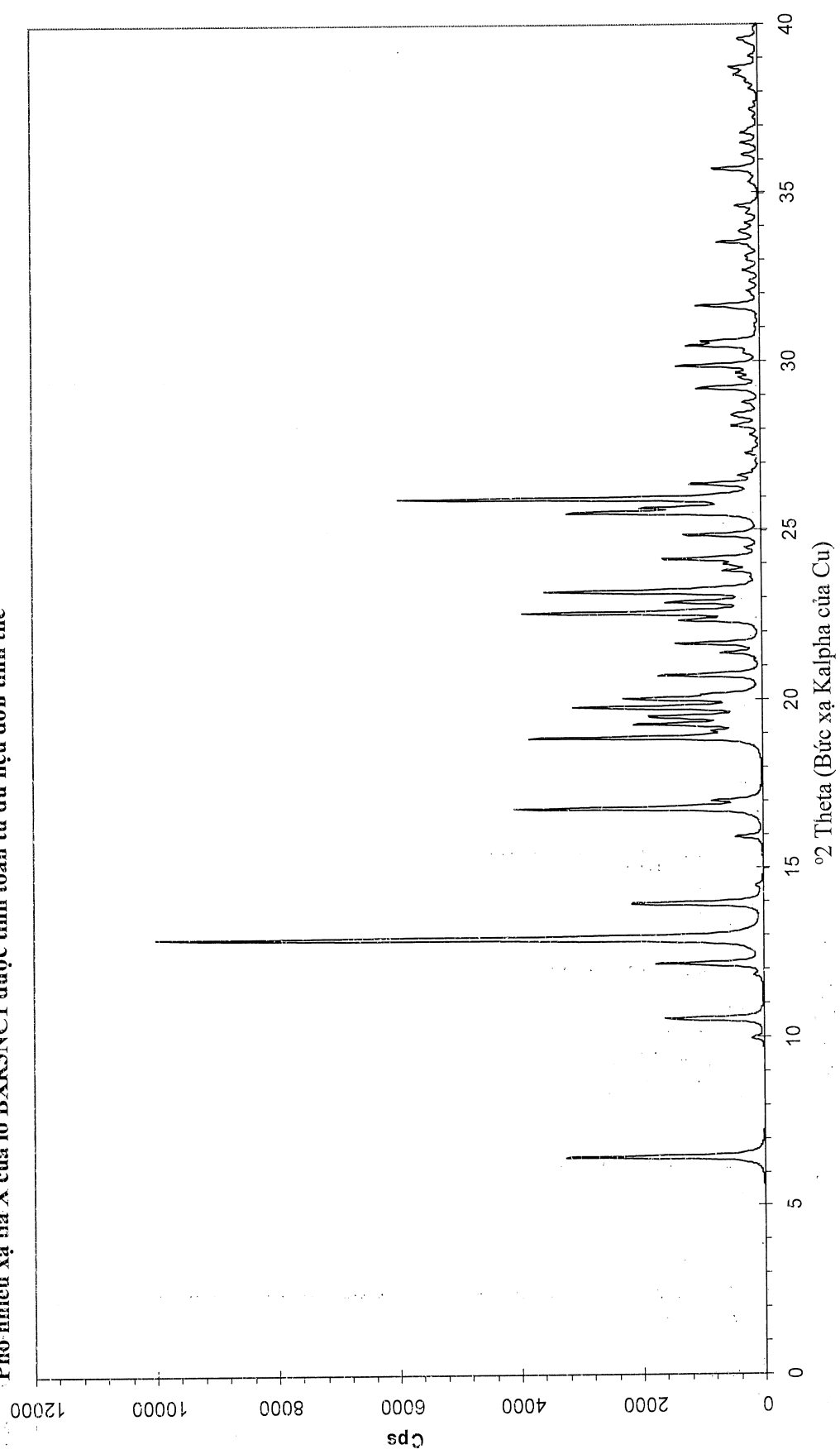


Fig.1C

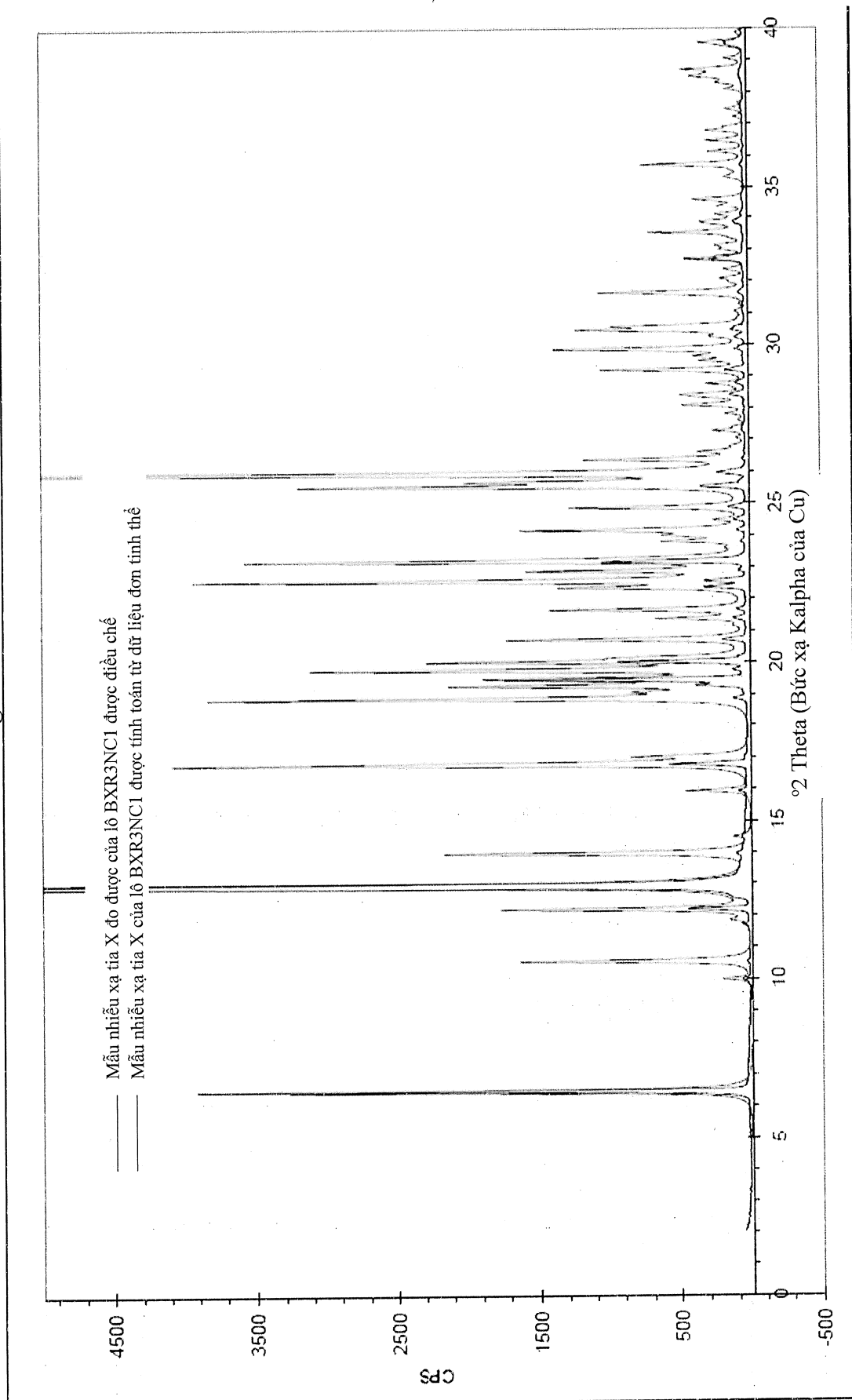


Fig.1D

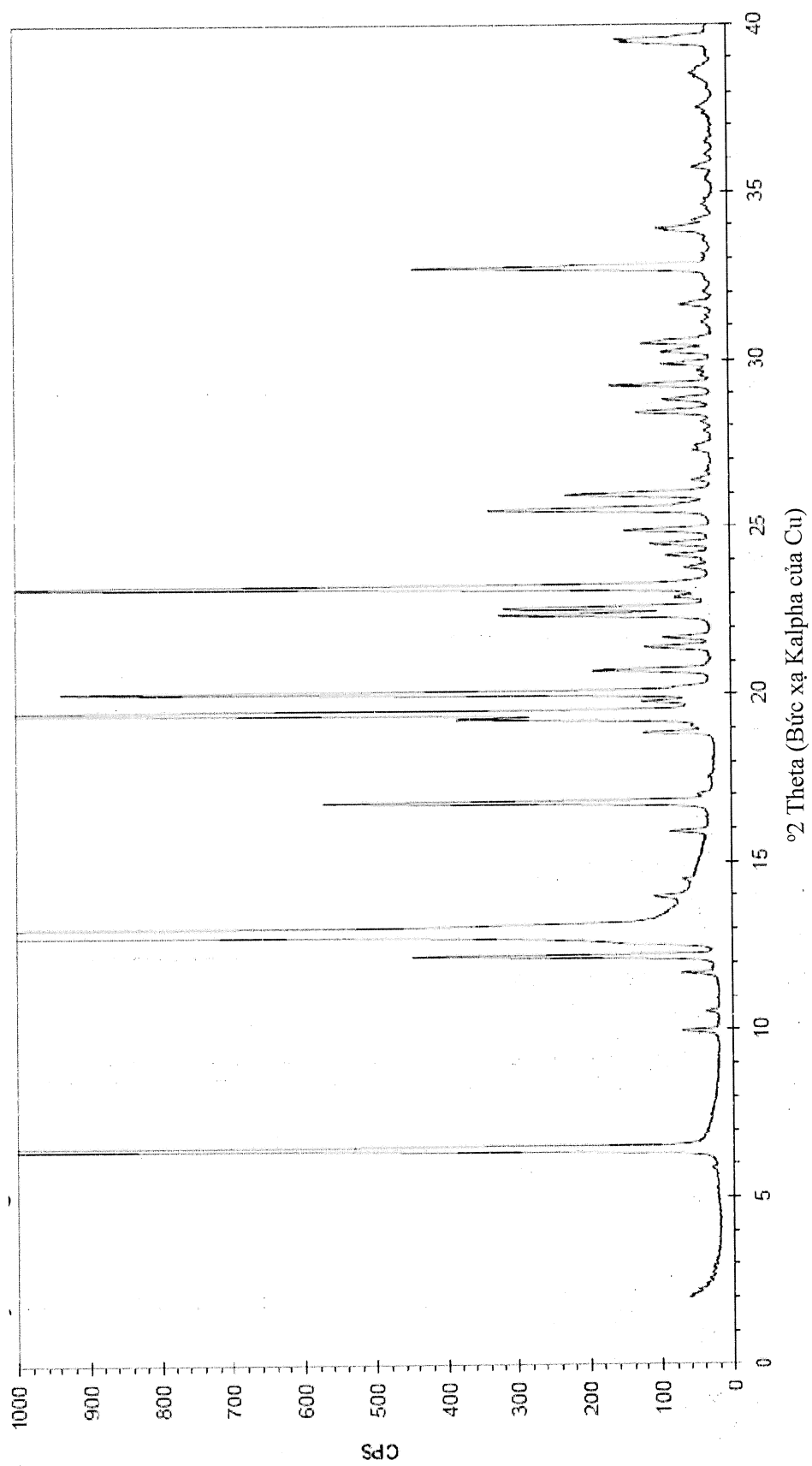


Fig.2

