



(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)



1-0040261

(51)¹⁹ C07D 413/14; A61K 31/5377

(13) B

(21) 1-2019-06261

(22) 18/04/2018

(86) PCT/KR2018/004473 18/04/2018

(87) WO/2018/194356 25/10/2018

(30) 10-2017-0051687 21/04/2017 KR

(45) 25/06/2024 435

(43) 25/02/2020 383A

(73) YUHAN CORPORATION (KR)

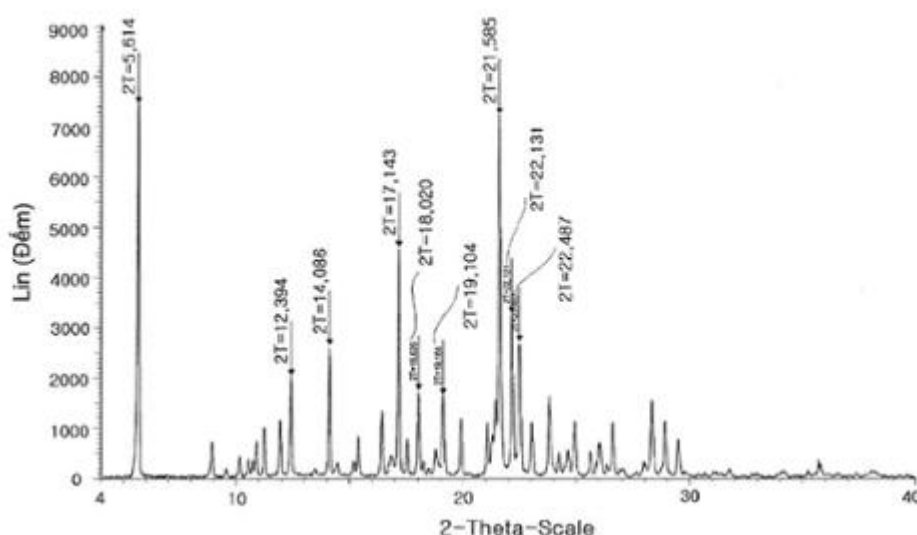
74, Noryangjin-ro, Dongjak-gu, Seoul 06927, KR

(72) OH, Sang Ho (KR); KIM, Jong Gyun (KR); OH, Se-Woong (KR); HAN, Tae Dong (KR); CHUNG, Soo Yong (KR); LEE, Seong Ran (KR); KIM, Kyeong Bae (KR); LEE, Young Sung (KR); SHIN, Woo Seob (KR); JU, Hyun (KR); KANG, Jeong Ki (KR); PARK, Su Min (KR); KIM, Dong Kyun (KR).

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

(54) MUỐI CỦA HỢP CHẤT AMINOPYRIDIN Ở DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

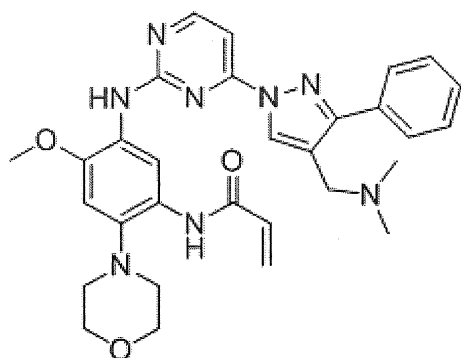
(57) Sáng chế đề cập đến muối mesylat N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit, dạng tinh thể mới của nó và quy trình điều chế muối của hợp chất, và dược phẩm chứa muối này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến muối mesylat N-(5-(4-(4-((đimetylaminometyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit, có độ ổn định, độ hòa tan và sinh khả dụng tốt được sử dụng không chỉ một mình mà còn kết hợp với các loại thuốc khác có độ tinh khiết cao, dạng tinh thể của nó và quy trình điều chế muối của hợp chất.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối mesylat(metanesulfonat) của hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit dưới dạng bazơ tự do được thể hiện theo công thức 2, dạng tinh thể của nó, và quy trình điều chế muối của hợp chất. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến muối mesylat của hợp chất được thể hiện theo công thức 2 sau đây, có tính ổn định, độ hòa tan và sinh khả dụng tuyệt vời và có độ tinh khiết cao, dạng tinh thể và quy trình điều chế muối của hợp chất.

[Công thức 2]



Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Xét toàn diện, ung thư phổi chiếm khoảng một phần ba nguyên nhân gây tử vong do ung thư và ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm khoảng 80% toàn bộ ung thư phổi. Chỉ một số bệnh nhân bị ung thư phổi không tế bào nhỏ dự kiến được chữa khỏi bằng phẫu thuật và hầu hết bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh ung thư tiến triển cục bộ hoặc ung thư di căn. Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển phụ thuộc vào việc có hoặc không có các dấu hiệu phân tử của các đột biến cụ thể. Nếu sự đột biến thụ thể yếu tố tăng trưởng qua (EGFR) là dương tính, thì điều trị bước đầu là chất ức chế kinaza tyrosin EGFR (TKI). Bệnh nhân với đột biến này có nguy cơ mắc EGFR TKI. Tuy nhiên, hầu hết bệnh nhân phản ứng với EGFR TKI (ví dụ erlotinib và gefitinib) cuối cùng trở nên kháng thuốc và sẽ bị mắc

bệnh ung thư phổi tiến triển nhanh hơn. Trong số các nguyên nhân này, T790M, một đột biến điểm trong đơn phân người gác cổng của miền kinaza tyrosin (TK), chiếm khoảng 50 đến 60% kháng tập nhiễm. Vì vậy thuốc điều trị nhắm đích phân tử đối với sự đột biến này đang được phát triển. Ngoài ra, mặc dù khoảng 50% bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ bị đột biến gen EGFR phát triển di căn não trong vòng 3 năm kể từ khi chẩn đoán, các TKI của EGFR được phát triển cho đến nay có độ thấm thấp trong não, do đó việc điều trị các tổn thương di căn não còn hạn chế.

Hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit có dạng bazơ tự do được đề cập ở trên được biết có một số tác động đến EGFR kiểu đại và là TKI của EGFR có tính chọn lọc cao và không thể đảo ngược với hoạt tính ức chế mạnh mẽ đối với sự đột biến đơn của T790M và đột biến kép (EGFR_m). Hợp chất này dự kiến sẽ có hiệu quả điều trị hữu hiệu để điều trị bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển như ung thư nguyên phát và ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển với di căn não.

Về vấn đề này, International Patent Publication WO 2016-060443 công bố hợp chất được thể hiện bởi Công thức 2 nêu trên và quy trình điều chế hợp chất, trong đó hợp chất có thể được sử dụng như một loại thuốc để ức chế hoạt động của các rối loạn qua trung gian kinaza protein, đặc biệt EGFR có một hoặc nhiều đột biến, so với EGFR kiểu đại. Vì vậy, hợp chất này có tiềm năng như là ứng viên cho việc phát triển thuốc để điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Khi tiềm năng của hợp chất được phát triển như là loại thuốc được xác định, hoạt tính dược lý học cao và mức dược lý học tốt không phải là yếu tố duy nhất được xem xét. Một ứng viên thuốc tốt phải có ít lượng tạp chất, có tính bền về vật lý và hóa học và thể hiện mức độ sinh khả dụng cho phép. Vì hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit ở dạng bazơ tự do không chỉ có độ hòa tan trong nước thấp mà còn có độ hòa tan thấp trong môi trường axit, hợp chất này có một nhược điểm là độ hòa tan và sinh khả dụng của chúng không xuất sắc khi được sử dụng làm thuốc.

Vì vậy, có khó khăn khi điều chế chế phẩm của hợp chất này, xuất sắc về độ hòa tan và sinh khả dụng so với dạng bazơ tự do.

Theo đó, đối tượng của sáng chế cung cấp muối được dụng của hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit, trong đó các vấn đề hóa lý khác nhau như tính hòa tan và tính hút ẩm được cải thiện, nhằm tăng độ hòa tan và sinh khả dụng của hợp chất ở dạng bazơ tự do. Đó là, do kết quả thử nghiệm trên động vật của hợp chất ở dạng bazơ tự do có độ hòa tan thấp, người ta đã quan sát thấy vấn đề là tỷ lệ hấp thụ thuốc thấp và biến thể trong tỷ lệ hấp thụ giữa các cá nhân. Do đó, để giải quyết vấn đề này, đối tượng của sáng chế là cung cấp muối được dụng của hợp chất dưới dạng bazơ tự do và dạng tinh thể của nó, ở đó tính hòa tan và sinh khả dụng được cải thiện.

Đồng thời, đa số bệnh nhân mắc bệnh rối loạn qua trung gian kinaza protein được theo sau bởi bệnh đường dạ dày-ruột như là trào ngược thực quản, chứng khó tiêu và viêm dạ dày. Trong trường hợp này, để ngăn chặn sự kích thích axit dạ dày, ví dụ, loại thuốc ức chế bơm proton như esomeprazole hoặc chất đối kháng thụ thể H₂ như cimetidin, thường được kê đơn kết hợp với thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein.

Tuy nhiên, trong trường hợp dùng thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein kết hợp với thuốc ngăn ngừa kích thích axit dạ dày, có vấn đề là tốc độ hấp thụ thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein có thể bị thay đổi bởi sự tương tác giữa các loại thuốc.

Cụ thể là, trong trường hợp dùng thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein được sử dụng kết hợp với thuốc ngăn ngừa kích thích axit dạ dày, đã có vấn đề là nồng độ huyết thanh của thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein bị giảm, vì vậy nồng độ huyết thanh của nó thấp hơn phạm vi điều trị hữu hiệu.

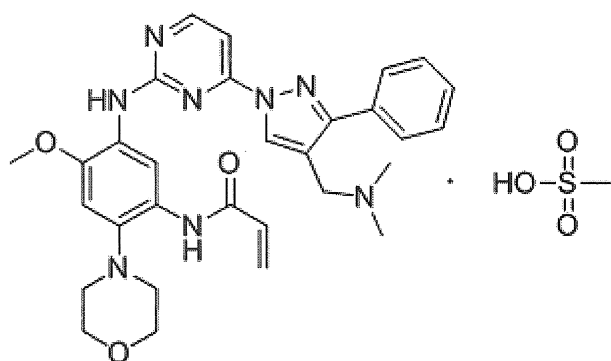
Do đó, mục tiêu khác của sáng chế là cung cấp loại muối được dụng của hợp chất có thể chấp nhận về mặt dược phẩm dưới dạng bazơ tự do và dạng tinh thể của nó, có tính sinh khả dụng xuất sắc về, ngay cả khi chúng được sử dụng cùng với một loại thuốc có khả năng được sử dụng kết hợp với thuốc điều trị các rối loạn qua trung gian kinaza protein trong thực hành lâm sàng và ngăn ngừa kích thích axit dạ dày (ví dụ, thuốc ức chế bơm proton hoặc chất đối kháng thụ thể H₂).

Kết quả của việc đạt được mục tiêu trên, có thể làm giảm tác động của thực phẩm hoặc thuốc kháng axit do bệnh nhân sử dụng về sự hấp thụ thuốc, điều này có thể là vấn đề trong thực hành lâm sàng.

Cách thức giải quyết vấn đề

Theo một phương án của sáng chế, muối mesylat N-(5-(4-(4-((đimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit được cung cấp, như trình bày trong Công thức 1 bên dưới:

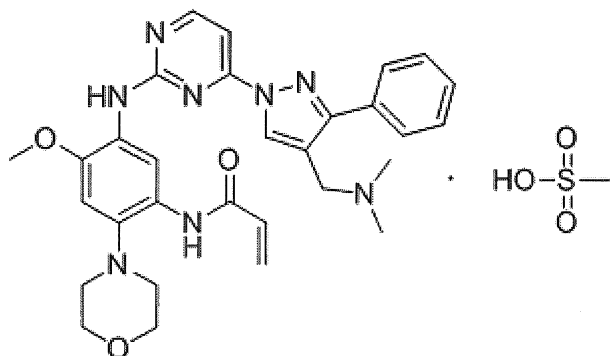
[Công thức 1]



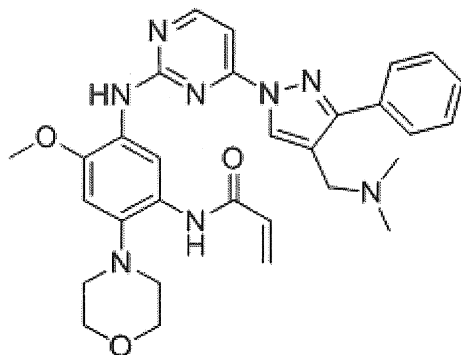
Ngoài ra, theo một phương án khác của sáng chế, quy trình điều chế muối mesylat được cung cấp, được trình bày theo Công thức 1 sau, bao gồm: (1) trộn hợp chất được trình bày theo Công thức 2 sau đây và dung môi hữu cơ hoặc dung môi hỗn hợp đơn, sau đó thêm axit methanesulfonic vào đó, để điều chế hỗn hợp muối mesylat được trình bày theo Công thức 1; và

(2) thêm dung môi hữu cơ và hỗn hợp để kết tinh muối mesylat được trình bày theo Công thức 1:

[Công thức 1]



[Công thức 2]



Phương án khác của sáng chế cung cấp dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein, bao gồm muối mesylat và phụ gia dược dụng.

Ngoài ra, một phương án khác của sáng chế cung cấp dược phẩm ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR) có một hoặc nhiều đột biến so với EGFR kiểu dại, bao gồm muối mesylat và phụ gia dược dụng.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Hợp chất muối mesylat và dạng tinh thể của hợp chất do sáng chế cung cấp có các lợi ích ở chỗ chúng có độ ổn định, độ hòa tan và sinh khả dụng sinh xuất sắc so với các loại muối dược dụng khác, có độ tinh khiết cao và tạo ra sinh khả dụng xuất sắc như đã đề cập ở trên chúng không chỉ được sử dụng một mình mà còn kết hợp với thuốc kháng axit. Ngoài ra, quá trình điều chế được cung cấp theo sáng chế có lợi ích là có thể tạo ra hợp chất muối mesylat có những lợi ích nêu trên trên quy mô lớn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là đồ thị nhiễu xạ bột tia (PXRD) của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 của sáng chế.

Hình 2 là đồ thị phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 của sáng chế.

Hình 3 là đồ thị trình bày kết quả thử nghiệm độ hòa tan của hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 1 (bên trái) và các kết quả thử nghiệm độ hòa tan của hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 1 (bên phải) (FaSSGF: dịch dạ dày nhân tạo FaSSIF: dịch đường ruột nhân tạo).

HÌNH 4 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện không cân bằng đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 (Ban đầu: khi bắt đầu, 2 tuần: sau 2 tuần, 4 tuần: sau 4 tuần).

Hình 5 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện không cân bằng đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 2 (Ban đầu: khi bắt đầu, 2 tuần: sau 2 tuần, 4 tuần: sau 4 tuần).

Hình 6 là bức ảnh trình bày kết quả kiểm tra độ ổn định được thực hiện trong điều kiện không cân bằng đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 3 (Ban đầu: khi bắt đầu, 2 tuần: sau 2 tuần, 4 tuần: sau 4 tuần).

Hình 7 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện không cân bằng đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 4 (Ban đầu: khi bắt đầu, 2 tuần: sau 2 tuần, 4 tuần: sau 4 tuần).

Hình 8 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện lão hóa cấp tốc đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 (Ban đầu: khi bắt đầu, 1 tháng: sau 1 tháng, 3 tháng: sau 3 tháng, 6 tháng: sau 6 tháng).

Hình 9 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện lão hóa cấp tốc đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 2 (Ban đầu: khi bắt đầu, 1 tháng: sau 1 tháng, 3 tháng: sau 3 tháng, 6 tháng: sau 6 tháng).

Hình 10 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện lão hóa cấp tốc đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 3 (Ban đầu: khi bắt đầu, 1 tháng: sau 1 tháng, 3 tháng: sau 3 tháng, 6 tháng: sau 6 tháng).

Hình 11 là bức ảnh trình bày kết quả thử nghiệm độ ổn định được thực hiện trong điều kiện lão hóa cấp tốc đối với hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 4 (Ban đầu: khi bắt đầu, 1 tháng: sau 1 tháng, 3 tháng: sau 3 tháng, 6 tháng: sau 6 tháng).

Hình 12 là đồ thị trình bày các kết quả thử nghiệm so sánh được động học được thực hiện trên những con chuột bình thường trong Ví dụ thử nghiệm 4.

Hình 13 là đồ thị trình bày các kết quả thử nghiệm so sánh được động học được thực hiện trên những con chuột được điều trị bằng esomeprazol trong Ví dụ thử nghiệm 4.

Hình 14 là đồ thị trình bày các kết quả thử nghiệm so sánh được động học được thực hiện trên những con chó beagle trong Ví dụ thử nghiệm 5.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mô tả thuật ngữ

Trừ khi được quy định hoặc định nghĩa khác đi, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa thông thường theo hiểu biết của người có trình độ bình thường trong ngành mà sáng chế này có liên quan.

Trừ khi được quy định khác đi, tất cả các phần trăm, các phần và các tỷ lệ là bằng khối lượng.

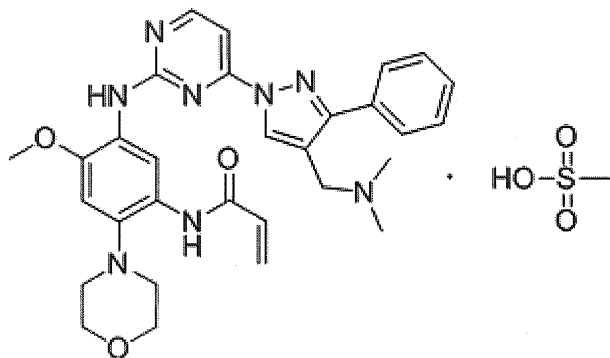
Trong bản mô tả này, khi một phần được gọi là “bao gồm” phần tử, thì phải hiểu rằng phần đó cũng có thể bao gồm các phần tử khác, thay vì loại trừ các phần tử khác, trừ khi có quy định cụ thể khác đi.

Tất cả các chữ số chỉ số lượng liên quan đến các thành phần, đặc tính như khối lượng phân tử, điều kiện phản ứng, v.v sử dụng trong bản mô tả này được hiểu là sẽ được điều chỉnh trong tất cả các trường hợp theo thuật ngữ “khoảng”.

Sau đây sáng chế sẽ được mô tả chi tiết.

Sáng chế đề cập đến muối mesylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxymorpholinophenyl)acrylamit, như được trình bày trong Công thức 1.

[Công thức 1]



Các nhà sáng chế đã có muối mesylat tổng hợp của hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit, có độ hòa tan và sinh khả dụng xuất sắc khi so sánh với hợp chất N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit dưới dạng bazơ tự do, có tính ổn định, độ hòa tan và sinh khả dụng xuất sắc khi so sánh với các muối chế phẩm được của hợp chất, và có độ tinh khiết cao, vì vậy hoàn tất sáng chế.

Nhìn chung, muối hydroclorua chiếm tỷ lệ lớn nhất trong số các muối của các hợp chất được cung cấp trên thị trường được FDA phê chuẩn. Tiếp đó, sunfat, bromua, clorit, tartrat, photphat, citrat và malat chiếm tỷ lệ lớn theo thứ tự của chúng. Muối mesylat chiếm chỉ khoảng 2%. Nghĩa là muối mesylat của hợp chất cụ thể thường không phải là muối có thể lựa chọn. Nhưng qua các nghiên cứu lặp lại, các nhà sáng chế thấy rằng muối mesylate N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamite có tính ổn định, độ hòa tan và sinh khả dụng xuất sắc khi so sánh với các muối chế phẩm được của hợp chất, và có độ tinh khiết cao. Ngoài ra, các nhà sáng chế đã thực hiện nhiều nghiên cứu cho việc điều chế muối trên quy mô lớn. Vì vậy, các nhà sáng chế đã hoàn tất sáng chế.

Trong một phương án của sáng chế, muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên được đặc trưng ở chỗ nó có dạng tinh thể, và dạng tinh thể nằm trong phạm vi của sáng chế. Các dạng tinh thể của hợp chất được có thể quan trọng trong việc phát triển các chế phẩm phù hợp. Một số dạng tinh thể có thể được cải thiện về độ hòa tan, tính ổn định và sinh khả dụng và có độ tinh khiết cao so với các dạng tinh thể

khác. Vì vậy chúng được lựa chọn như là những ứng viên thuốc tốt. Một số dạng tinh thể có thuận lợi trong đó được cải thiện sự ổn định nhiệt động lực.

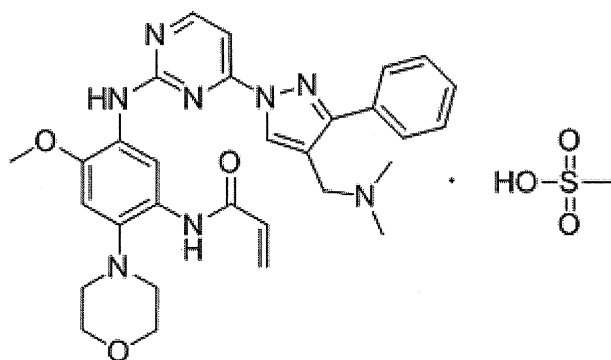
Trong một phương án của sáng chế, dạng tinh thể của muối mesylat được trình bày bởi Công thức 1 ở trên có thể là dạng tinh thể (I). Tốt hơn là các đỉnh nhiễu xạ trong đồ thị PXRD có mặt ở 2θ (theta) góc của $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $18,020 \pm 0,2$, $19,104 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, và $22,487 \pm 0,2$ độ; và tốt hơn nữa là các đỉnh nhiễu xạ trong đồ thị PXRD có mặt ở 2θ góc của 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, và 22,487 độ. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Trong phương án khác của sáng chế, dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên có thể có giá trị đỉnh chuyển tiếp nhiệt ở 210 đến $230\text{ }^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là $217 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, trong DSC (phân tích nhiệt quét vi sai); và tốt hơn là khởi phát là $214 \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

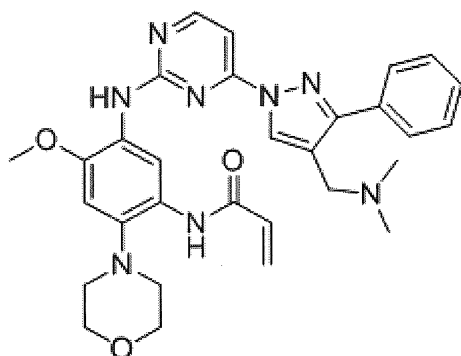
Ngoài ra, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối mesylat được cung cấp, được trình bày theo Công thức 1 sau, bao gồm: (1) trộn hợp chất được trình bày theo Công thức 2 sau đây và dung môi hữu cơ hoặc dung môi hỗn hợp đơn, sau đó thêm axit methanesulfonic vào đó, để điều chế hỗn hợp muối mesylat được trình bày theo Công thức 1; và

(2) thêm dung môi hữu cơ và hỗn hợp để kết tinh muối mesylat được trình bày theo Công thức 1:

[Công thức 1]



[Công thức 2]



Dạng tinh thể của muối mesylat được trình bày bởi Công thức 1 ở trên có thể được điều chế bởi quy trình điều chế này. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Trong một phương án của sáng chế, dung môi hữu cơ đơn của bước (1) không bị giới hạn cụ thể miễn là phù hợp với sáng chế. Và tốt nhất là một loại được chọn từ nhóm bao gồm axeton, metyl etyl keton và etyl axetat. Nếu sử dụng dung môi hữu cơ đơn này, thì thuận lợi là dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên có thể được sản xuất ổn định.

Trong một phương án khác của sáng chế, dung môi hỗn hợp của bước (1) có thể là dung môi hỗn hợp của nước và ít nhất một dung môi hữu cơ phù hợp. Cụ thể, tốt hơn là dung môi hỗn hợp nước và ít nhất một dung môi hữu cơ được chọn từ axeton và metyl etyl keton. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Nếu sử dụng dung môi hữu cơ hỗn hợp này, thì thuận lợi là dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên có thể được sản xuất ổn định.

Trong một khía cạnh khác của sáng chế, tỷ lệ hỗn hợp của nước và dung môi hữu cơ có thể là 1:1 đến 1:10, cụ thể là 1:4 đến 1:6, theo thể tích. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Trong một phương án của sáng chế, bước (1) có thể được thực hiện ở nhiệt độ 20 đến 70 °C, tốt hơn là ở nhiệt độ 45 đến 60 °C. Trong phạm vi nhiệt độ trên, điều này thuận lợi cho việc cải thiện chất lượng dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên.

Trong khi đó, bước (2) là bước kết tinh muối mesylat được trình bày bởi Công thức 1 bằng cách thêm dung môi hữu cơ vào hỗn hợp của chúng. Cụ thể, trong bước (2), muối

mesylat được trình bày theo Công thức 1 có thể được kết tinh bằng cách thêm dung môi hữu cơ vào hỗn hợp của chúng, khuấy hỗn hợp thu được, làm mát và lọc hỗn hợp và làm khô chất rắn thu được.

Trong một phương án của sáng chế, dung môi hữu cơ sử dụng trong bước (2) có thể giống và khác với dung môi hữu cơ đơn sử dụng trong bước (1). Cụ thể, dung môi hữu cơ được sử dụng trong bước (2) có thể có ít nhất một loại được lựa chọn từ nhóm bao gồm axeton, metyl etyl keton và etyl axetat. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó.

Ngoài ra, trong bước (2), dung môi hữu cơ có thể được thêm vào với thể tích từ 3 mL đến 20 mL dựa trên 1 g hợp chất được trình bày theo Công thức 2. Cụ thể, trong bước (2), dung môi hữu cơ có thể được thêm vào trong thể tích từ 5 mL đến 20 mL, cụ thể hơn với thể tích từ 5 mL đến 10 mL dựa trên 1 g hợp chất được trình bày theo Công thức 2. Nhưng sáng chế không bị giới hạn ở đó. Khi dung môi hữu cơ được thêm vào trong thể tích trên, điều thuận lợi là việc giảm sản lượng dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên có thể được giảm thiểu.

Trong một phương án của sáng chế, hỗn hợp có thể được làm mát đến nhiệt độ 0 đến 30 °C, tốt hơn là ở nhiệt độ 0 đến 10 °C trong bước (2). Nếu hỗn hợp được làm lạnh đến phạm vi nhiệt độ trên, thuận lợi là việc giảm sản lượng dạng tinh thể (I) của muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 có thể được giảm thiểu.

Trong một phương án của sáng chế, hỗn hợp còn lại có thể được sấy khô ở nhiệt độ 30 đến 70 °C, sau quy trình làm mát trong bước (2). Nếu hỗn hợp còn lại được sấy khô ở khoảng nhiệt độ trên, thì lợi ích là phần cặn dung môi có thể được loại bỏ một cách hiệu quả.

Ngoài ra, sáng chế cung cấp được phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein, bao gồm muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 và phụ gia được dụng.

Ngoài ra, sáng chế cung cấp được phẩm ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR) có một hoặc nhiều đột biến so với EGFR kiểu đại, bao gồm muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên và phụ gia được dụng.

Trong một phương án của sáng chế, đột biến có thể là Del E746-A750, L858R hoặc T790M và nó có thể là đột biến kép được chọn từ Del E746-A750/T790M hoặc L858R/T790M.

Trong một phương án của sáng chế, chế phẩm được có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị thải bỏ bộ phận ghép cùng loài, rối loạn mảng ghép chống lại ký chủ, bệnh vồng mạc đại tháo đường, thoái hóa điểm vàng hắc mạc do thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác, đa xơ cứng, viêm khớp, viêm xương khớp, viêm khớp dạng thấp, hình thành dịch rỉ viêm khớp hoạt dịch ở bệnh viêm khớp, đa xơ cứng, nhược cơ nặng, đại tháo đường, rối loạn hệ mạch tiểu đường, bệnh lý vồng mạc của trẻ đẻ non, u máu trẻ em, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư đầu và cổ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư tụy, xơ hóa, xơ vữa động mạch, mạch máu bị tắc nghẽn trở lại, rối loạn tự miễn, dị ứng, rối loạn hô hấp, hen suyễn, thải bỏ bộ phận ghép, viêm, huyết khối, sự phát triển mạch vồng mạc, rối loạn viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, rối loạn xương, thải bỏ mảng ghép hoặc ghép tủy xương, ban, viêm tụy mạn, suy mòn, sốc nhiễm trùng huyết, gia tăng sinh sợi và bệnh da hoặc rối loạn khác biệt, rối loạn hệ thần kinh trung ương, rối loạn thoái hóa thần kinh, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến tổn thương thần kinh do chấn thương não hoặc tủy sống hoặc thoái hóa exon, bệnh ung thư mạn tính hoặc cấp tính, rối loạn thị giác, nhiễm virus, bệnh tim, rối loạn phổi hoặc rối loạn thận và viêm phế quản. Tốt hơn là, thành phần được phẩm có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị ung thư cấp tính hoặc mạn tính, tốt hơn là ung thư phổi, tốt nhất là ung thư phổi không tế bào nhỏ hoặc ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Trong một phương án của sáng chế, được phẩm có thể ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR) có ít nhất một đột biến so với EGFR kiểu dại, và do đó có thể được sử dụng để ngăn ngừa hoặc điều trị bệnh.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc là một phần của được phẩm với lượng điều trị hữu hiệu và được phẩm tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất vào sinh vật. Ngoài ra, hợp chất và chế phẩm có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc điều trị bổ sung. Có nhiều kỹ thuật sử dụng hợp chất và chế phẩm, bao gồm sử dụng bằng cách tiêm tĩnh mạch, hít, sử dụng bằng đường uống, sử dụng bằng đường trực tràng, sử dụng bằng cách tiêm đường mắt, ngoài đường tiêu hóa, tiêm áp da, tiêm trong cơ, sử dụng thuốc trong mũi, tiêm áp da, bôi, sử dụng qua đường mắt, sử dụng qua đường miệng/má, sử dụng qua đường khí quản, đường phế quản, sử dụng dưới lưỡi hoặc sử dụng qua đường thần kinh thị giác nhưng không giới hạn ở đó. Các hợp chất được cung cấp ở đây được sử dụng như một

dạng bào chế được phẩm được biết đến công khai, ví dụ, một viên nén, viên nang hoặc cồn ngọt để uống, thuốc đạn sử dụng cho trực tràng, dung dịch vô trùng hoặc huyền phù để tiêm tĩnh mạch hoặc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, kem, gel, thuốc mỡ hoặc kem sử dụng để bôi v.v.

Liều lượng ưu tiên của muối mesylat được trình bày theo Công thức (1) có trong chế phẩm được của sáng chế thay đổi tùy theo tình trạng và cân nặng của bệnh nhân, mức độ bệnh, loại thuốc, đường sử dụng và thời gian sử dụng, nhưng liều lượng có thể được lựa chọn một cách thích hợp bởi người có kỹ năng thông thường trong ngành. Thông thường, liều ưu tiên của muối mesylat được trình bày bởi Công thức (I) có thể dao động từ khoảng 10 mg/ngày đến 1000 mg/ngày.

Là phụ gia được dụng được sử dụng trong dược phẩm của sáng chế, ít nhất một chất pha loãng hoặc tá dược thường được sử dụng như chất làm ướt, chất rải, chất bôi trơn, chất kết dính, chất hoạt động bề mặt và chất tương tự có thể được sử dụng.

Chất phụ gia được dụng có thể bao gồm Kollidon, senlac, gôm arabic, talc (tan), oxit titan, đường (ví dụ, đường mía), gelatin, nước, polysacarit như lactoza hoặc glucoza, parafin (ví dụ, một phần dầu mỡ), dầu thực vật a vegetable oil (ví dụ dầu phộng hoặc dầu mè) và dung môi hòa tan được dụng như rượu (ví dụ etanol hoặc glyxerol), bột khoáng tự nhiên (ví dụ kaolin, đất sét, talc (tan), và phấn), bột khoáng tổng hợp (ví dụ, axit silixic và silicat phân tán cao), chất nhũ hóa (ví dụ: lignin, rượu mùi sulfit, metylxelluloza, tinh bột và polyvinylpyrrolidon), stearat magiê, axit stearic, natri lauryl sulfate, và chất tương tự, nhưng không bị giới hạn ở đó.

Sáng chế cung cấp việc sử dụng muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 cho việc sản xuất dược phẩm điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein.

Sáng chế còn cung cấp việc sử dụng muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên để sản xuất dược phẩm nhằm ức chế hoạt động của thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR) có ít nhất một đột biến so với EGFR kiểu dại.

Sáng chế cung cấp phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein bao gồm bước cho đối tượng sử dụng muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên.

Sáng chế còn cung cấp phương pháp ức chế hoạt tính của thụ thể yếu tố tăng trưởng qua da (EGFR) có một đột biến so với EGFR kiểu dại, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng muối mesylat được trình bày theo Công thức 1 ở trên.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây sáng chế sẽ cung cấp các ví dụ ưu tiên nhằm tạo điều kiện thuận lợi cho sự hiểu biết về sáng chế này. Tuy nhiên, những ví dụ này chỉ minh họa cho sáng chế và người có trình độ trong ngành cũng hiểu rõ là sẽ có thể có các thay đổi và cải biến khác nhau được thực hiện trong phạm vi của sáng chế và ý tưởng kỹ thuật của nó và các thay đổi và cải biến này nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ đi kèm.

Ví dụ

Ví dụ 1: Điều chế muối mesylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Lò phản ứng được nạp N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (1.100,0 g, 1.983,2 mmol) được điều chế bởi cùng một quy trình như được công bố trong WO 2016-060443, axeton (4,4 L), và nước tinh chế (1,1 L), được khuấy trong khi gia nhiệt đến 45 đến 55 °C. Axit metanesulfonic (186,8 g, 1.943,6 mmol) được pha loãng trong nước tinh khiết (0,55 L), được thêm vào từng giọt trong khi vẫn giữ ở 45 °C hoặc cao hơn. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút hoặc lâu hơn để điều chế muối mesylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit.

Sau đó, để kết tinh muối mesylat trong hỗn hợp, axeton (8,8 L) được thêm từng giọt ở 40 đến 50 °C, khuấy trong 30 phút trở lên, làm lạnh đến 0 đến 5 °C và khuấy trong 3 giờ trở lên. Axeton (8,8 L) được thêm vào từng giọt trong khi giữ ở nhiệt độ 40 đến 50 °C và hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trở lên, làm lạnh đến 0 đến 5 °C và khuấy trong 3 giờ trở lên. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và bánh lọc ướt được rửa bằng axeton (5,5 L). Chất rắn thu được được sấy khô chân không ở 55 °C để thu được 1.095,8 g hợp chất tiêu đề (sản lượng: 84,9 %).

Kết quả đo hợp chất tiêu đề bằng ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) như sau:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,79(s, 1H), 9,35(s, 1H), 9,21(s, 1H), 8,78(s, 1H), 8,59(d, 1H), 8,33(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,55(m, 3H), 7,34(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,71-6,76(q, 1H), 6,28-6,31(d, 1H), 5,81-5,83(d, 1H), 4,48(s, 2H), 3,90(s, 3H), 3,81-3,83(t, 4H), 2,86-2,88(t, 4H), 2,66(s, 6H), 2,35(s, 3H).

Hợp chất tiêu đề được đo bởi phân tích nhiệt quét vi sai (DSC). Vì vậy, đồ thị DSC có đỉnh chuyển tiếp nhiệt ở khoảng 217 °C. Số đo DSC được thực hiện sử dụng

Mettler Toledo DSC 1 STAR (bình mẫu: chảo nhôm đáy kín trong điều kiện 99% nitơ và nhiệt độ tăng từ 30 °C đến 300 °C với tốc độ 10 °C/phút).

Hợp chất tiêu đề được đo bởi PXRD, bột mịn nhiều xạ trong đồ thị PXRD có mặt tại 2θ góc của 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131, và 22,487 độ (xem Hình 1). Phổ PXRD của hợp chất thu được sử dụng Bruker D8 advance (nguồn tia X: CuKα, điện áp ống: 40 kV / đường độ dòng điện ống: 40 mA, khe phân kỳ: 0,3, và khe phân kỳ: 0,3).

Ví dụ so sánh 1: Điều chế N-(5-(4-(4-((đimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit ở dạng bazơ tự do

N-(5-(4-(4-((đimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit ở dạng bazơ tự do được điều chế bởi cùng một quy trình như được công bố ở WO 2016-060443.

Ví dụ so sánh 2: Điều chế muối hydroclorua N-(5-(4-(4-((đimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit

Lò phản ứng được nạp N-(5-(4-(4-((đimetylaminomethyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit (50,00 g, 90,1 mmol) được điều chế bởi cùng một quy trình như được công bố trong WO 2016-060443, axetone (450 mL), và nước tinh khiết (50 mL), được làm mát đến 0 đến 5 °C. Axit clohydric (9,39 g, 90,1 mmol) được pha loãng trong exeton (50 mL), được thêm vào từng giọt trong khi vẫn giữ ở 0 đến 5 °C. Sau đó, hợp chất được điều chỉnh đến 20 đến 25 °C và khuấy trong 2 giờ hoặc hơn. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn thu được được sấy khô chân không để thu được 49,91 g hợp chất tiêu đề (sản lượng: 93,7 %).

Hợp chất tiêu đề được đo lường với cùng điều kiện như trong Ví dụ 1. Kết quả đo lường bằng ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) như sau:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,82(s, 1H), 9,36(s, 1H), 9,26(s, 1H), 8,69(s, 1H), 8,57(d, 1H), 8,39(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,49-7,57(m, 3H), 7,33(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,69-6,76(q, 1H), 6,28(d, 1H), 5,78(d, 1H), 4,42(d, 2H), 3,89(s, 3H), 3,81(s, 4H), 2,88(s, 4H), 2,58(d, 6H)

Ví dụ so sánh 3: Điều chế muối xitrat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit

Lò phản ứng được nạp N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit (15,00 g, 27,0 mmol) được điều chế bởi cùng một quy trình như được công bố trong WO 2016-060443 và etyl axetat (600 mL), được khuấy bằng hồi lưu để hòa tan hỗn hợp phản ứng. Axit xytric (5,68 g, 29,6 mmol) được pha loãng trong axeton (25 mL), được thêm vào từng giọt trong khi vẫn giữ ở 50 đến 70 °C. Sau đó, hợp chất phản ứng được điều chỉnh đến 20 đến 30 °C và khuấy trong 2 giờ hoặc hơn. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong điều kiện áp suất giảm, và bánh lọc ướt được rửa bằng etyl axetat (300 mL). Chất rắn thu được được sấy khô chân không để thu được 20,15 g N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit 2-hydroxypropan-1,2,3-muối tricarboxylat như là hợp chất thô (sản lượng: 99,8 %).

Lò phản ứng được nạp hợp chất thô N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit 2-hydroxypropan-1,2,3- muối tricarboxylate (18,70 g) và nước tinh khiết (187 mL), được khuấy ở 20 đến 30 °C trong 2 giờ hoặc hơn. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn thu được được sấy khô chân không để thu được 15,67 g hợp chất tiêu đề (sản lượng: 83,8 %).

Hợp chất tiêu đề được đo lường với cùng điều kiện như trong Ví dụ 1. Kết quả đo lường bằng ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) như sau:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,22(s, 1H), 9,17(s, 1H), 8,97(s, 1H), 8,54(d, 1H), 8,24(s, 1H), 7,93(d, 2H), 7,43-7,53(m, 3H), 7,33(d, 1H), 6,95(s, 1H), 6,71-6,78(q, 1H), 6,36(d, 1H), 5,82(d, 1H), 3,90(s, 3H), 3,82(s, 6H), 2,86(s, 4H), 2,50-2,71(d, 4H), 2,37(s, 6H)

Ví dụ so sánh 4: Điều chế muối esylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit

Lò phản ứng được nạp N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxo-2-morpholinophenyl)acrylamit (15,00 g, 27,0 mmol) được điều chế bởi cùng một quy trình như được công bố trong WO 2016-

060443 và tetrahydrofuran (300 mL), được khuấy. Axit etanesulfonic (2,98 g, 27,1 mmol) được pha loãng trong tetrahydrofuran (45 mL), được thêm vào từng giọt trong khi vẫn giữ ở 20 đến 25 °C. Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 11 giờ hoặc hơn. Hỗn hợp phản ứng được lọc trong điều kiện áp suất giảm và chất rắn thu được được sấy khô chân không để thu được 16,20 g muối esylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit (sản lượng: 90,1 %) là hợp chất tiêu đề.

Hợp chất tiêu đề N-(5-(4-(4-((dimethylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit esylat được đo lường với cùng điều kiện như trong Ví dụ 1. Kết quả đo lường bằng ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) như sau:

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9,69(s, 1H), 9,34(s, 1H), 9,22(s, 1H), 8,75(s, 1H), 8,58(d, 1H), 8,36(s, 1H), 7,77(d, 2H), 7,52-7,58(q, 3H), 7,33(d, 1H), 6,94(s, 1H), 6,69-6,76(q, 1H), 6,26(d, 1H), 5,80(d, 1H), 4,46(s, 2H), 3,89(s, 3H), 3,82(s, 4H), 2,87(s, 4H), 2,65(s, 6H), 2,34-2,39(q, 2H), 1,03-1,06(t, 3H)

Ví dụ Thử nghiệm

Ví dụ Thử nghiệm 1: Kiểm tra độ hòa tan

Các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và ví dụ so sánh 1 đã được kiểm tra độ hòa tan tùy thuộc vào pH và các độ hòa tan trong dịch dạ dày nhân tạo, dịch ruột nhân tạo, nước và etanol được so sánh.

120 mg hợp chất (tương ứng với 100 mg là hợp chất của Công thức 2) được điều chế trong Ví dụ 1 được thêm vào 5 mL dung dịch đệm có mỗi pH mô tả trong Bảng 1 bên dưới, dịch dạ dày nhân tạo, dịch ruột nhân tạo, nước hoặc etanol, được khuấy ở bể nước 37 °C ở điều kiện 50 vòng/phút trong 12 giờ. Ngoài ra, 100 mg hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 1 đã được Thử nghiệm trong cùng điều kiện như nêu ở trên. Sau khi khuấy, nồng độ của hợp chất hòa tan được trình bày theo Công thức 2 đã được đo lường và độ hòa tan của các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được so sánh tương đối. Các kết quả được trình bày trong Hình 3 và Bảng 1 bên dưới.

[Bảng 1]

	Độ tan (mg/mL)										
	pH 1,2	pH 2,0	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 7,0	Dịch dạ dày nhân tạo (FaSSGF)	Dịch ruột nhân tạo (FaSSIF)	Nước	Etanol
VD SS 1	4,4	3,7	1,9	1,0	0,01	0,003	0,001	1,5	0,027	0,001	0,599
Ví dụ 1	14,9	14,1	17,9	20,9	18,4	1,2	0,018	10,1	0,68	21,6	17,3

Như được hiển thị trong Hình 3 và Bảng 1 ở trên, hợp chất ở dạng muối mesylat được điều chế trong Ví dụ 1 có độ hòa tan cao hơn ít nhất 20.000 lần trong nước, độ hòa tan cao hơn khoảng 10 lần trong dịch dạ dày nhân tạo (FaSSGF) và độ hòa tan cao hơn khoảng 25 lần trong dịch ruột nhân tạo (FaSSIF) so với hợp chất ở dạng bazơ tự do được điều chế trong Ví dụ so sánh 1.

Ví dụ Thử nghiệm 2 và 3: Kiểm tra độ ổn định

Các hợp chất được điều chế trong mỗi Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 được thử nghiệm độ ổn định. Năm hợp chất được thử nghiệm độ ổn định theo điều kiện không cân bằng và điều kiện lão hóa cấp tốc. Hai điều kiện đặc biệt được hiển thị trong Bảng 2 bên dưới.

[Bảng 2]

	Điều kiện không cân bằng	Điều kiện lão hóa cấp tốc
Nhiệt độ	60 ± 2 °C	40 ± 2 °C
Độ ẩm	75 ± 5 % (độ ẩm tương đối)	75 ± 5 % (độ ẩm tương đối)
Hộp đựng	Lọ thủy tinh 10 mL và nắp đậy cao su	Túi kép polyetylen và một chai polyetylen mật độ cao (HDPE)
Thời gian lấy mẫu	Tại thời điểm bắt đầu và sau hai và ba tuần	Tại thời điểm bắt đầu và sau 1, 3 và 6 tháng

Ví dụ Thử nghiệm 2 Kiểm tra độ ổn định của các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 trong điều kiện không cân bằng

Các hợp chất được điều chế trong mỗi Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 được thử nghiệm độ ổn định trong điều kiện không cân bằng như được cung cấp ở Bảng 2 ở trên. Các kết quả được trình bày trong Hình 4 đến Hình 7 và Bảng 3 và 4 bên dưới. Các điều kiện đối với đo lường PXRD và DSC là giống nhau như được mô tả trong Ví dụ 1.

[Bảng 3]

	Mẫu PXRD			Khởi phát DSC (°C)			Bề ngoài (màu)		
	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần

Ví dụ 1	-	Cùng mẫu	Cùng mẫu	214	214	214	Trắng	Trắng	Trắng
Ví dụ so sánh 2	-	Mẫu được thay đổi	Mẫu được thay đổi	267	269	269	Vàng	Nâu nhạt	Xám nhạt đến tím
Ví dụ so sánh 3	-	Mẫu được thay đổi	Mẫu được thay đổi	182	182	181	Vàng nhạt	Vàng nhạt	Vàng nhạt
Ví dụ so sánh 4	-	Cùng mẫu	Mẫu được thay đổi	223	222, 227	172, 193, 219	Vàng	Vàng nhạt	Tím

Ngoài ra, kết quả đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được trình bày trong Bảng 4 dưới đây và các điều kiện đo như sau:

Chất đệm pha di chuyển: 250 mM amoni axetat trong nước (giai đoạn di chuyển A: đệm/nước/axetonitril, giai đoạn di chuyển B: axetonitril, cột: Xbridge BEH C18 XP).

[Bảng 4]

	Độ tinh khiết (%)				Hàm lượng				Hàm lượng nước (%)			
	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần	Thay đổi	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần	Thay đổi	Bắt đầu	2 tuần	4 tuần	Thay đổi
Ví dụ 1	99,2	99,3	99,3	+0,1	98,8	97,7	98,9	+0,1	2,48	2,71	2,70	+0,22
Ví dụ so sánh 2	99,0	99,1	99,1	+0,1	97,4	96,2	95,2	-2,2	0,86	1,23	1,44	+0,58
Ví dụ so sánh 3	99,2	98,8	98,7	-0,5	100,0	98,9	98,6	-1,4	0,65	0,62	1,47	+0,82
Ví dụ so sánh 4	99,5	99,0	98,9	-0,6	96,5	94,7	89,5	-7	1,15	1,37	3,81	+2,03

Ví dụ thử nghiệm 3: Kiểm tra độ ổn định của các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 trong điều kiện lão hóa cấp tốc

Các hợp chất được điều chế trong mỗi Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 2 đến 4 được Thử nghiệm độ ổn định trong điều kiện lão hóa cấp tốc như được cung cấp ở Bảng 2 ở trên. Các kết quả được trình bày trong Hình 8 đến Hình 11 và Bảng 5 và 6 bên dưới.

Các điều kiện đối với đo lường PXRD và DSC là giống nhau như được mô tả trong Ví dụ 1.

[Bảng 5]

	Mẫu PXRD				Khởi phát DSC (°C)				Bề ngoài (màu)			
	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng
Ví dụ 1	-	Cùng mẫu	Cùng mẫu	Cùng mẫu	214	214	214	214	W	W	W	W
Ví dụ so sánh 2	-	Mẫu được thay đổi	Mẫu được thay đổi	Mẫu được thay đổi	267	272	271	271	Y	Y	Y	LY
Ví dụ so sánh 3	-	Cùng mẫu	Mẫu được thay đổi	Mẫu được thay đổi	182	182	180	183	LY	LY	LY	LY
Ví dụ so sánh 4	-	Cùng mẫu	Cùng mẫu	Cùng mẫu	223	222	219	218	Y	LY	LV	V

W: trắng, Y: vàng, LY: vàng nhạt, V: tím, LV: tím nhạt

Ngoài ra, kết quả đo sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) được trình bày trong Bảng 6 dưới đây và các điều kiện đo được mô tả trong Ví dụ Thử nghiệm 2:

[Bảng 6]

	Độ tinh khiết (%)					Hàm lượng					Hàm lượng nước (%)				
	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	Thay đổi	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	Thay đổi	Bắt đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	Thay đổi
Ví dụ 1	99,2	99,3	99,3	99,3	+0,1	98,8	98,9	98,9	99,1	+0,3	2,48	2,73	3,19	3,01	+0,53
Ví dụ so sánh 2	99,0	99,0	98,9	98,8	-0,2	97,4	97,0	98,3	97,6	+0,2	0,86	0,98	1,47	1,28	+0,42
Ví dụ so sánh 3	99,2	98,9	98,9	97,7	-1,5	100,0	100,5	101,0	98,7	-1,3	0,65	0,83	3,05	3,50	+2,85
Ví dụ so sánh 4	99,5	99,1	99,0	98,4	-1,1	96,5	96,1	95,1	91,4	-5,1	1,15	2,48	2,98	3,17	+2,02

Từ kết quả Thử nghiệm độ ổn định ở trên, hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 có độ ổn định xuất sắc vì nó cho thấy một số thay đổi về độ tinh khiết và hàm lượng

nước khi bắt đầu và khi kết thúc Thử nghiệm độ ổn định, không thay đổi mẫu PXRD và không thay đổi bề ngoài được quan sát thấy trong màu sắc. Ngược lại, các hợp chất của các Ví dụ so sánh 2 đến 4 kém ổn định vì chúng cho thấy sự thay đổi lớn hơn về độ tinh khiết và hàm lượng nước so với hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1, và một số thay đổi ở mẫu PXRD và ở bề ngoài đã được quan sát.

Ví dụ Thử nghiệm 4: Kiểm tra so sánh dược động học đối với các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 ở chuột bình thường và chuột được điều trị bằng esomeprazol

Các hợp chất được điều chế trong mỗi Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 từng được Thử nghiệm về dược động học ở chuột bình thường và chuột được điều trị bằng esomeprazol, một chất ức chế bơm proton. Cụ thể, nồng độ huyết tương tối đa ($C_{tối\,đ\grave{a}}$) và vùng dưới đường cong nồng độ huyết tương ($AUC_{cuối}$) ở chuột bình thường và chuột được điều trị bằng esomeprazol, được so sánh để đánh giá độ hấp thụ thuốc của các con vật thực tế.

Để so sánh các tham số dược động học các con chuột đực 8 tuần tuổi (chuột SD) với trọng lượng cơ thể khoảng 250 g được sử dụng làm con vật thí nghiệm. Và các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được tạo huyền phù trong 0,5 % methylcellulosa và cho chuột bình thường sử dụng bằng đường uống với liều 30 mg/5 mL/kg.

Trong khi đó, esomeprazol (magiê dihydrat esomeprazol, Sigma-Aldrich) được tiêm tĩnh mạch để cho chuột đực 8 tuần tuổi có trọng lượng cơ thể khoảng 250 g với liều 5 mg/2 mL/kg trong 3 ngày, và các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được cho chuột sử dụng bằng đường uống với cùng liều lượng được cho chuột bình thường sử dụng (nghĩa là 30 mg/5 mL/kg). So sánh các tham số dược động học (nghĩa là, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương) được tính từ Bảng 7 và Hình 12 và 13.

[Bảng 7]

Tham số dược động học	Chuột bình thường		Chuột được điều trị bằng esomeprazol	
	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
Nồng độ huyết tương tối đa ($C_{tối\,đ\grave{a}}$, ng/mL)	815,6	725,7	427,5	223,0
Vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương ($AUC_{cuối\,cùng}$, ng·hr/mL)	8139,0	7293,6	5210,9	2636,7

Như trình bày trong các kết quả trên, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương của hợp chất ở dạng bazơ tự do (Ví dụ so sánh 1) ở chuột bình thường thấp hơn so với nồng độ huyết tương tối đa của hợp chất ở dạng muối mesylat (Ví dụ 1) lần lượt là 11,0% và 10,4%. Nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương của hợp chất ở dạng bazơ tự do ở các con chuột được điều trị bằng esomeprazol thấp hơn so với nồng độ huyết tương tối đa của hợp chất ở dạng muối mesylat lần lượt là 47,8% và 49,4%. Đó là, người ta xác nhận rằng hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 1 có độ tiếp xúc với chuột thấp hơn so với độ tiếp xúc của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1.

Ngoài ra, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương của hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 được giảm ở các con chuột được điều trị bằng esomeprazol lần lượt là 47,6% và 36,0% so với các con chuột bình thường. Ngược lại, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương của hợp chất được điều chế trong Ví dụ So sánh 1 được giảm ở các con chuột được điều trị bằng esomeprazol lần lượt là 69,3% và 63,8% so với các con chuột bình thường. Người ta xác nhận rằng những kết quả này mà hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 có ít thay đổi ở được động học hơn vì việc sử dụng esomeprazol hơn là các thay đổi của hợp chất được điều chế trong Ví dụ so sánh 1; vì vậy hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 duy trì nồng độ huyết tương cao ở chuột.

Ví dụ Thử nghiệm 5: Thử nghiệm so sánh dược động học đối với các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 ở chó beagle

Để so sánh tham số dược động học, chó beagle được 15 đến 17 tháng tuổi với trọng lượng cơ thể khoảng 10 kg được sử dụng làm vật thí nghiệm, và hợp chất được điều chế ở mỗi Ví dụ 1 và Ví dụ so sánh 1 được tạo huyền phù ở 0,5% methylcelluloza và được cho chó beagle sử dụng bằng đường ống với liều 5 mg/2 mL/kg. So sánh các tham số dược động học (nghĩa là, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương) được tính từ Bảng 8 và Hình 14.

[Bảng 8]

	Ví dụ 1	Ví dụ so sánh 1
Nồng độ huyết tương tối đa ($C_{tối\ da}$, ng/mL)	134,7	80,7
Vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương ($AUC_{cuối\ cùng}$, ng·hr/mL)	811,5	379,1

Như trình bày trong các kết quả trên, nồng độ huyết tương tối đa và vùng bên dưới đường cong nồng độ huyết tương của hợp chất ở dạng bazơ tự do (Ví dụ so sánh 1) ở chó beagle thấp hơn so với nồng độ huyết tương tối đa của hợp chất ở dạng muối mesylat (Ví dụ 1) lần lượt là 40,1% và 50,4%. Người ta xác nhận rằng từ những kết quả này mà hợp chất được điều chế ở Ví dụ 1 cho thấy sự tiếp xúc cao hơn hợp chất được điều chế ở Ví dụ so sánh 1 ở chó beagle.

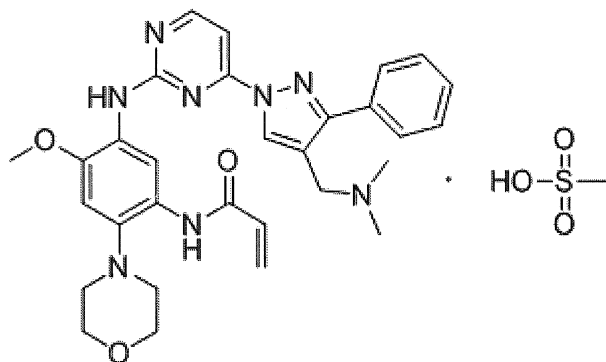
Như được mô tả ở trên, hợp chất muối mesylat N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit theo sáng chế tạo ra các tác dụng xuất sắc trong đó có độ hòa tan và sinh khả dụng xuất sắc khi so sánh với hợp chất bazơ tự do N-(5-(4-(4-((dimethylamino)methyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-methoxy-2-morpholinophenyl)acrylamit, mà nó được cải thiện xuất sắc về độ hòa tan và sinh khả dụng so với hợp chất bazơ tự do khi so sánh với các muối được dụng khác của nó và nó có độ tinh khiết cao hơn.

Sáng chế được giải thích ở bên trên dựa trên ví dụ được ưu tiên hơn. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu rõ là sẽ có thể có các thay đổi và cải biến khác nhau được thực hiện mà không tách rời khỏi các ý tưởng kỹ thuật của sáng chế như được mô tả ở các yêu cầu bảo hộ bằng cách thêm, cải biến và xóa các yếu tố cấu thành và rằng các biến thể đó và cải biến nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối mesylat N-(5-(4-(4-((đimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit, có công thức:

[công thức 1]



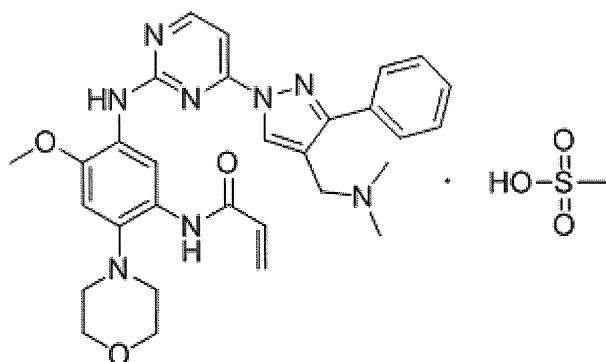
mà là ở dạng tinh thể (I) có các đỉnh nhiễu xạ trong đồ thị PXRD (nhiễu xạ bột tia X) có mặt ở 2θ (theta) góc của $5,614 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, và $21,585 \pm 0,2$ độ.

2. Muối mesylat theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể (I) có các đỉnh nhiễu xạ trong đồ thị PXRD (nhiễu xạ bột tia X) có mặt ở 2θ (theta) góc của $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, và $22,487 \pm 0,2$ độ.

3. Muối mesylat theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể có các đỉnh nhiễu xạ trong đồ thị PXRD có mặt ở 2θ góc của $5,614 \pm 0,2$, $12,394 \pm 0,2$, $14,086 \pm 0,2$, $17,143 \pm 0,2$, $18,020 \pm 0,2$, $19,104 \pm 0,2$, $21,585 \pm 0,2$, $22,131 \pm 0,2$, và $22,487 \pm 0,2$ độ.

4. Muối mesylat N-(5-(4-(4-((đimetylamino)metyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-1-yl)pyrimidin-2-ylamino)-4-metoxi-2-morpholinophenyl)acrylamit có công thức 1 sau đây:

[Công thức 1]



mà là ở dạng tinh thể (I) có giá trị đỉnh chuyển tiếp nhiệt ở 210°C đến 230°C trong đồ thị DSC (phân tích nhiệt quét vi sai).

5. Muối mesylat theo điểm 4, trong đó dạng tinh thể có giá trị đỉnh chuyển tiếp nhiệt ở 217 ± 2 °C trong đồ thị DSC.

6. Dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein, mà bao gồm muối mesylat theo điểm 1 và phụ gia dược dụng.

7. Dược phẩm mà bao gồm muối mesylat theo điểm 2 và phụ gia dược dụng.

8. Dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein, mà bao gồm muối mesylat theo điểm 4 và phụ gia dược dụng.

9. Dược phẩm để điều trị rối loạn qua trung gian kinaza protein, mà bao gồm muối mesylat theo điểm 5 và phụ gia dược dụng.

10. Muối mesylat theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,48% đến khoảng 3,19%.

11. Muối mesylat theo điểm 10, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,70%.

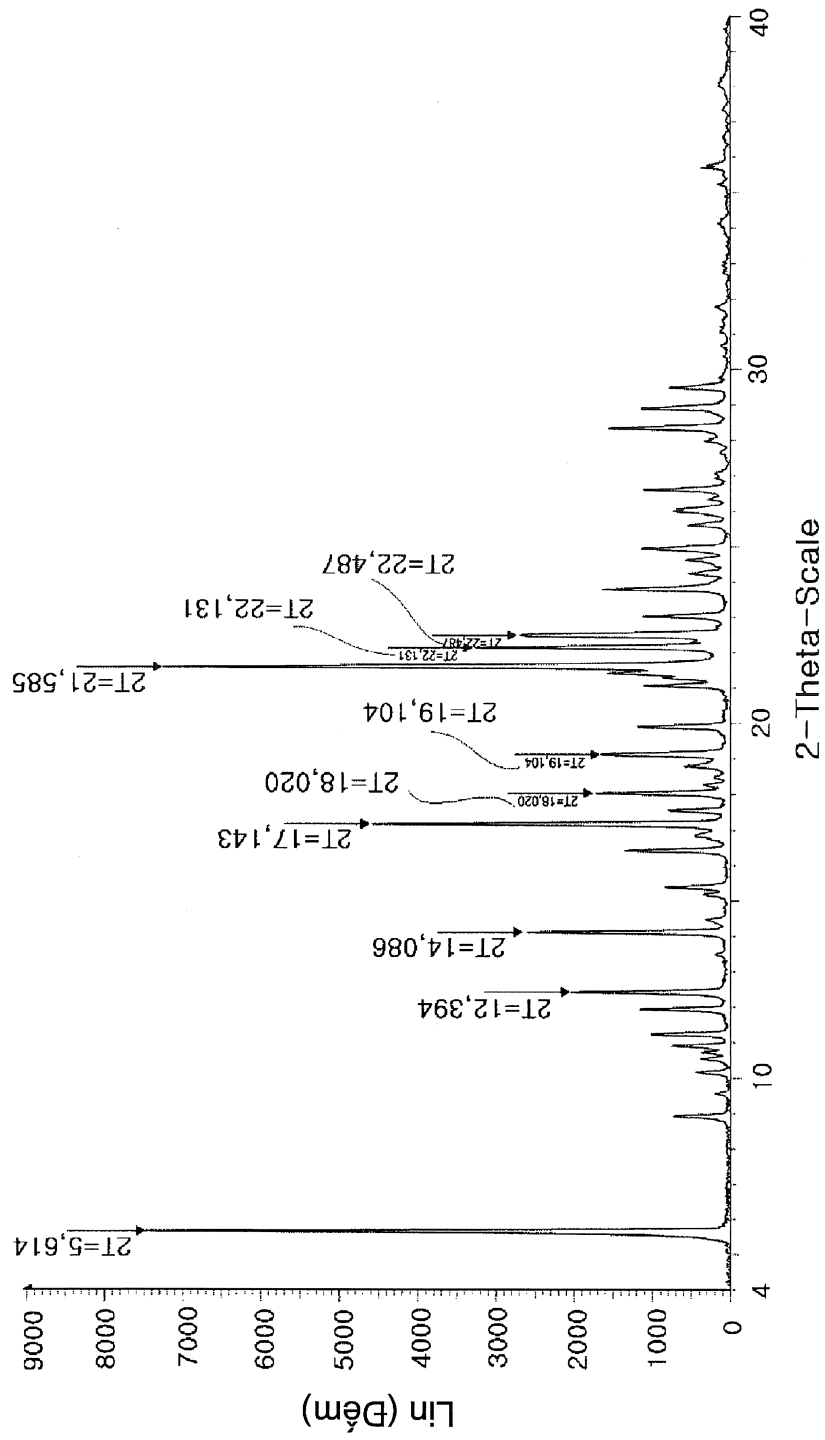
12. Muối mesylat theo điểm 2, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,48% đến khoảng 3,19%.

13. Muối mesylat theo điểm 12, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,70%.

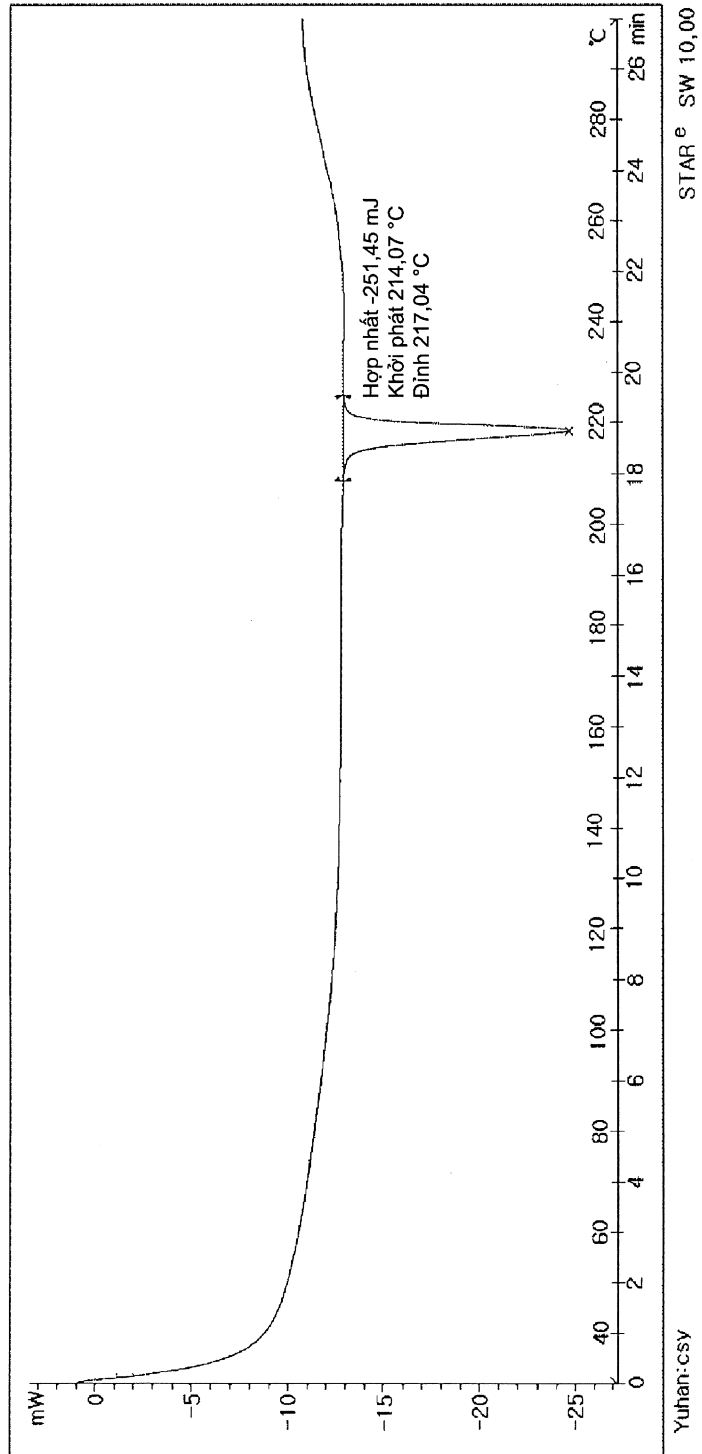
14. Muối mesylat theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,48% đến khoảng 3,19%.

15. Muối mesylat theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể (I) có hàm lượng nước là khoảng 2,70%.

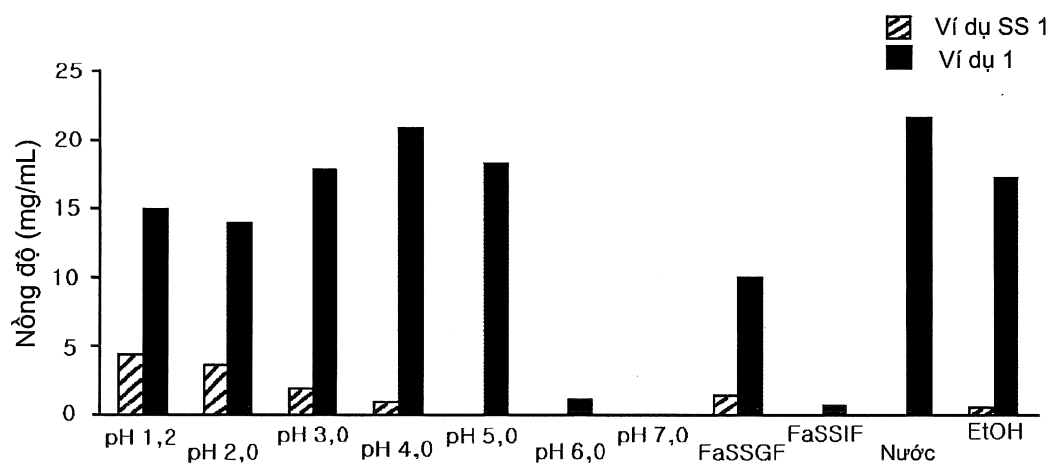
[Hình 1]



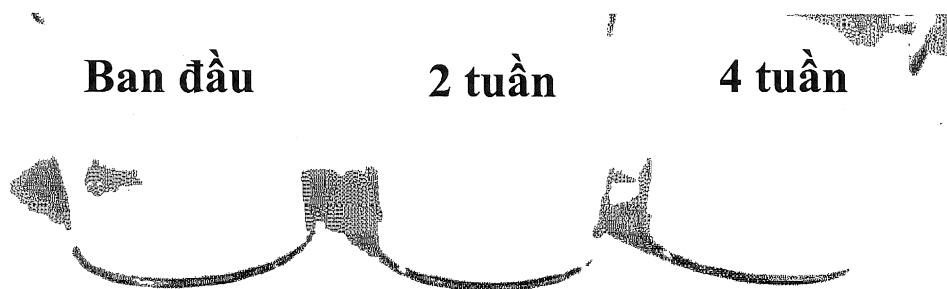
[Hình 2]



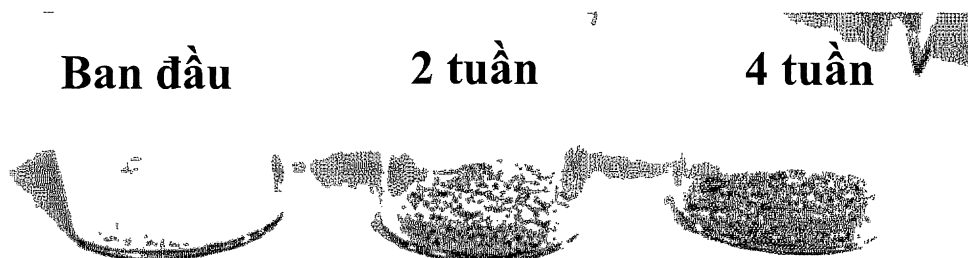
[Hình 3]



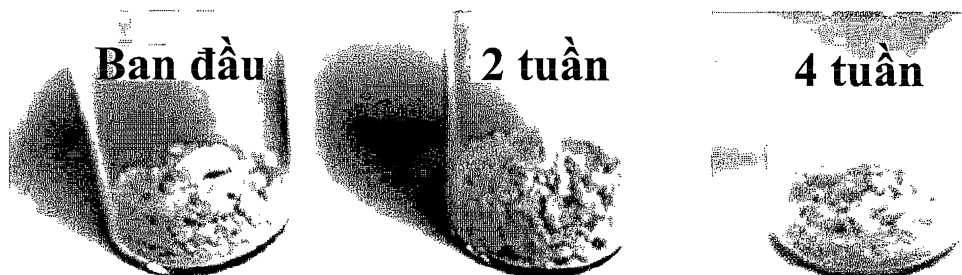
[Hình 4]



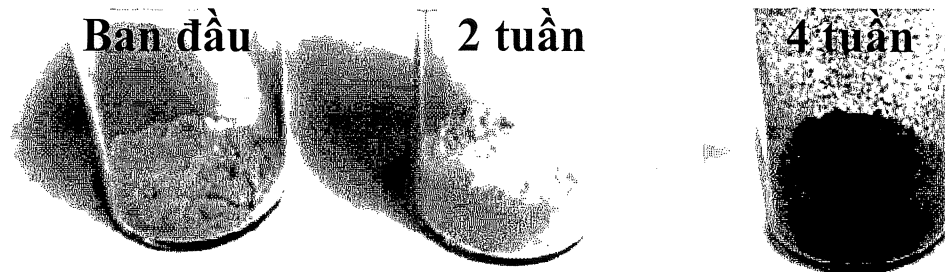
[Hình 5]



[Hình 6]



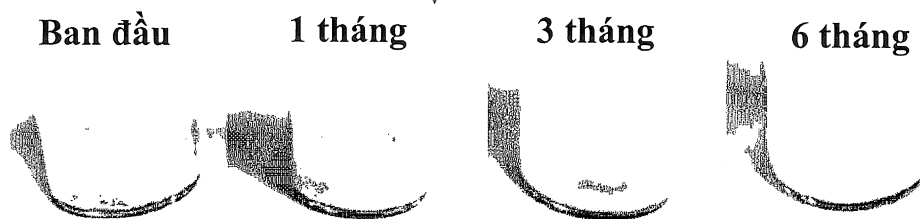
[Hình 7]



[Hình 8]



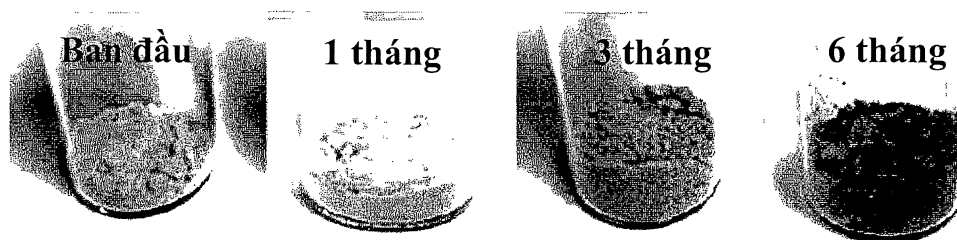
[Hình 9]



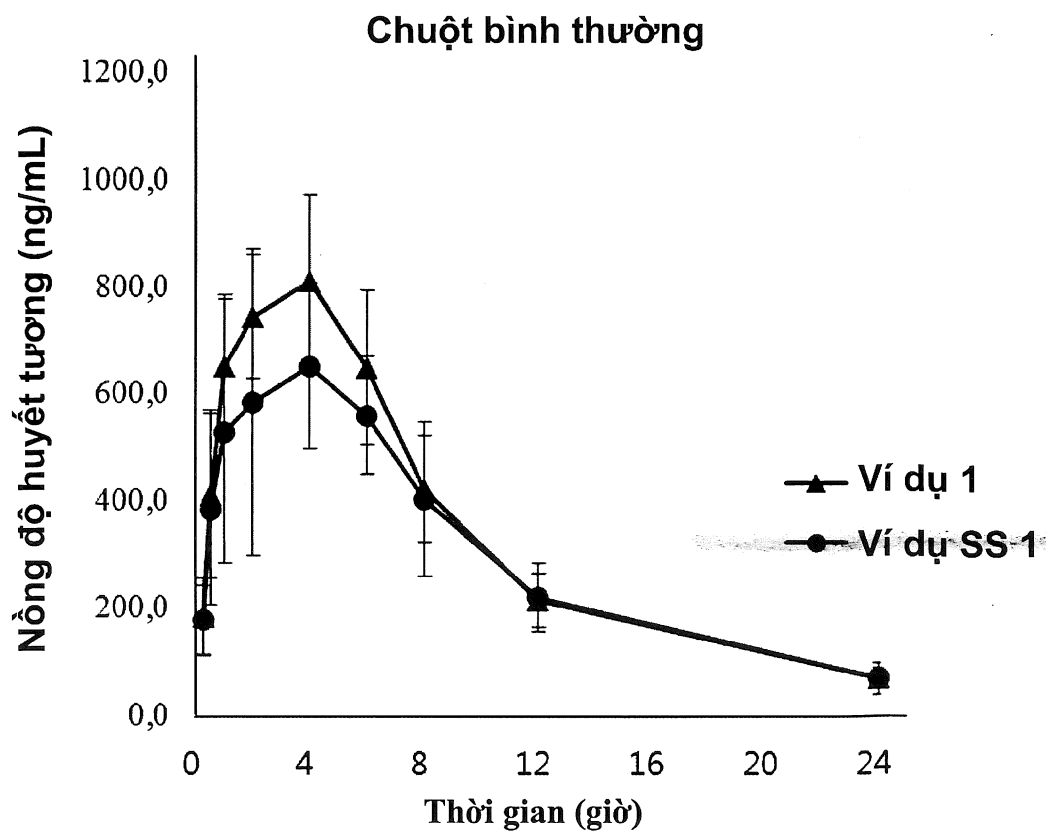
[Hình 10]



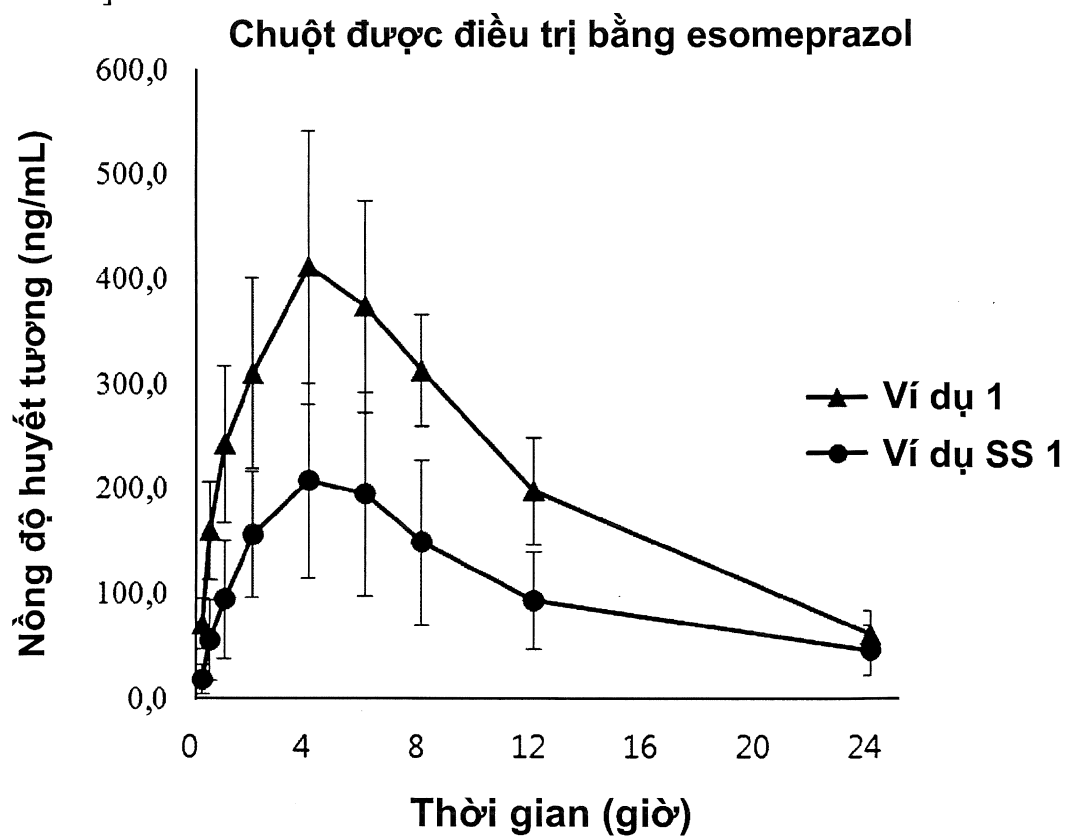
[Hình 11]



[Hình 12]



[Hình 13]



[Hình 14]

