



(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)



1-0041333

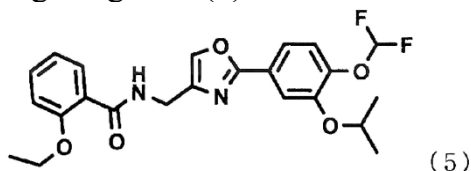
(51)^{2020.01} C07D 263/32; A61K 31/421; A61P
17/00

(13) B

- (21) 1-2020-06301 (22) 03/04/2019
(86) PCT/JP2019/014730 03/04/2019 (87) WO2019/194211 A1 10/10/2019
(30) 2018-072717 04/04/2018 JP
(45) 25/10/2024 439 (43) 25/12/2020 393
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 1018535, Japan
(72) KANAI, Naohiko (JP); YASUTOMI, Takayuki (JP); HIROTA, Ryosuke (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT OXAZOL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất oxazol cụ thể có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, và có tính ổn định rất tốt. Cụ thể, sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5):



(5)

trong đó tinh thể này có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $9,6\pm0,2$, $19,1\pm0,2$, và $21,2\pm0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể mới của hợp chất oxazol, phương pháp điều chế nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu sáng chế 1 và tài liệu sáng chế 2 bộc lộ hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với phosphodiesteraza 4 (phosphodiesterase 4, PDE4), và phương pháp điều chế hợp chất oxazol này. PDE4 chiếm ưu thế trong các tế bào viêm. Việc ức chế PDE4 làm tăng mức cAMP nội bào, và mức cAMP tăng lên làm điều hòa giảm phản ứng viêm thông qua việc điều hòa sự biểu hiện của TNF- α , IL-23, hoặc các xytokin viêm khác. Việc làm tăng mức cAMP cũng làm tăng các xytokin kháng viêm, như IL-10. Do đó, hợp chất oxazol được cho là thích hợp để dùng làm chất kháng viêm. Ví dụ, hợp chất oxazol được cho là hữu ích để làm giảm hoặc loại trừ bệnh eczema hoặc bệnh viêm da, bao gồm bệnh viêm da dị ứng. Tài liệu sáng chế 3 bộc lộ pomat chứa một cách ổn định hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, và có thể được hấp thụ hiệu quả vào da. Nội dung bộc lộ của tài liệu sáng chế 1 đến tài liệu sáng chế 3 được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2007/058338 (JP2009-515872A)

Tài liệu sáng chế 2: WO2014/034958 (JP2015-528433A)

Tài liệu sáng chế 3: WO2017/115780

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất tinh thể của hợp chất oxazol (cụ thể là hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5) dưới đây) có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, và có tính ổn định tốt hơn.

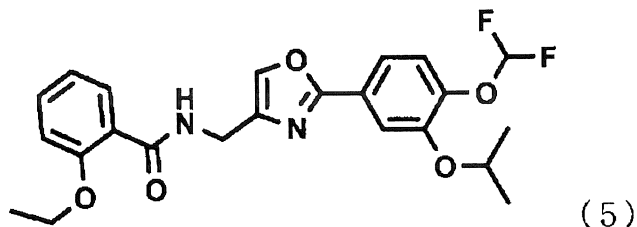
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tìm ra phương pháp điều chế dạng mới của tinh thể chưa từng được báo cáo trước đây, bằng cách sử dụng hợp chất oxazol cụ thể có hoạt tính ức chế đối với PDE4, và còn phát hiện được rằng dạng tinh thể mới này có tính ổn

định rất tốt. Các tác giả sáng chế đã thực hiện thêm các sự cải biến, và hoàn thành sáng chế.

Cụ thể, sáng chế bao gồm, ví dụ, đối tượng sau đây.

Mục 1. Tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5):

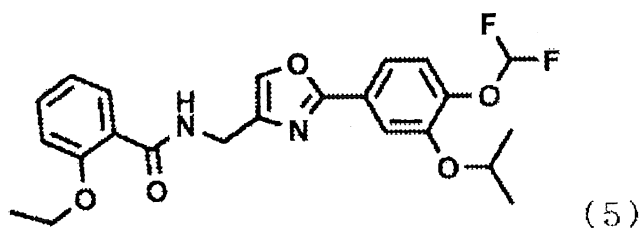


trong đó tinh thể này có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ $9,6\pm0,2$, $19,1\pm0,2$, và $21,2\pm0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Mục 2. Tinh thể theo mục 1, trong đó tinh thể này còn có một, hai, hoặc ba đỉnh ở một, hai, hoặc ba góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $12,6\pm0,2$, $22,8\pm0,2$, và $26,0\pm0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Mục 3. Tinh thể theo mục 2, trong đó tinh thể này còn có một hoặc nhiều đỉnh ở một hoặc nhiều góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $10,4\pm0,2$, $11,9\pm0,2$, $15,0\pm0,2$, $15,9\pm0,2$, $19,7\pm0,2$, $24,7\pm0,2$, và $27,6\pm0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Mục 4. Tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5):



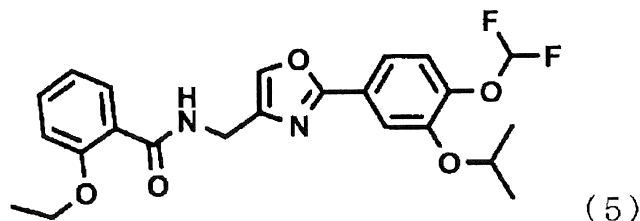
trong đó tinh thể này có dải hấp thụ hồng ngoại ở các số sóng (cm^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , và 754 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

Mục 5. Tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3, trong đó tinh thể này có các dải hấp thụ hồng ngoại ở các số sóng (cm^{-1}) 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , và 754 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

Mục 6. Tinh thể theo mục 4 hoặc 5, trong đó tinh thể này còn có một hoặc nhiều dải hấp thụ hồng ngoại ở một hoặc nhiều số sóng (cm^{-1}) được chọn từ nhóm bao gồm 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 , và 627 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

Mục 7. Tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6, trong đó tinh thể này có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C .

Mục 8. Tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5):



trong đó tinh thể này có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C .

Mục 9. Dược phẩm chứa tinh thể theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 8.

Mục 10. Dược phẩm theo mục 9, dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh eczema hoặc bệnh viêm da (tốt hơn là bệnh viêm da dị ứng).

Mục 11. Dược phẩm theo mục 9 hoặc 10, trong đó dược phẩm này là pomat.

Hiệu quả của sáng chế

Tinh thể của hợp chất oxazol cụ thể ổn định hơn có hoạt tính ức chế đối với PDE4 có thể được tạo ra. Cụ thể, do tinh thể này có điểm nóng chảy cao hơn so với tinh thể của hợp chất oxazol cụ thể thông thường, nó có tính ổn định nhiệt cao, và là có lợi.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng A của hợp chất (5), mẫu này được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Fig.2 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của tinh thể dạng A của hợp chất (5), phổ này được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

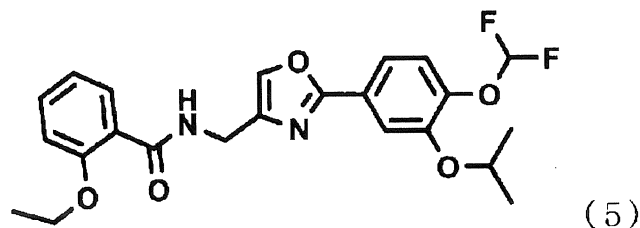
Fig.3 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng B của hợp chất (5), mẫu này được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

Fig.4 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của tinh thể dạng B của hợp chất (5), phổ này được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các phương án của sáng chế được mô tả dưới đây.

Tinh thể của hợp chất oxazol theo sáng chế bao gồm tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5) dưới đây.



Hợp chất oxazol có hoạt tính ức chế đặc hiệu đối với PDE4, và là hữu hiệu để làm chất kháng viêm v.v.. Trong bản mô tả này, hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5) đôi khi được gọi là hợp chất (5). Hợp chất (5) là N-[2-(4-difluoromethoxy-3-isopropoxyphenyl)oxazol-4-ylmethyl]-2-etoxybenzamidit.

Hợp chất (5) có thể được tạo ra bằng phương pháp đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số PTL 1 đến PTL 3). Tuy nhiên, các dạng tinh thể của hợp chất (5) được điều chế bằng các phương pháp đã biết là khác với dạng tinh thể của hợp chất (5) được bao gồm trong sáng chế. Trong bản mô tả này, dạng tinh thể đã biết đôi khi được gọi là dạng A, và dạng tinh thể theo sáng chế đôi khi được gọi là dạng B. Cụ thể, tinh thể của hợp chất (5) được điều chế bằng phương pháp đã biết là tinh thể dạng A, và tinh thể của hợp chất (5) được bao gồm trong sáng chế là tinh thể dạng B.

Tinh thể dạng B là tinh thể của hợp chất (5) có một hoặc nhiều đặc điểm trong số các đặc điểm sau. Trong số các đặc điểm (i) đến (iii) dưới đây, tinh thể dạng B tốt hơn là có ít nhất một đặc điểm, tốt hơn nữa là có ít nhất hai đặc điểm (tức là các đặc điểm (i) và (ii), các đặc điểm (ii) và (iii), hoặc các đặc điểm (iii) và (i)), và còn tốt hơn nữa là có cả ba đặc điểm.

Đặc điểm (i): mẫu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng

Tinh thể dạng B tốt hơn là có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $9,6 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, và $21,2 \pm 0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$. Trong số ba đỉnh này, cường độ của đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $19,1 \pm 0,2$ (đôi khi được gọi là đỉnh [12]) tốt hơn là thấp nhất. Cường độ của đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $21,2 \pm 0,2$ (đôi khi được gọi là đỉnh [16]) tốt hơn là lớn nhất. Đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $9,6 \pm 0,2$ đôi khi được gọi là đỉnh [2].

Tỷ lệ cường độ của đỉnh [12] và đỉnh [16] (đỉnh [16]/đỉnh [12]) tốt hơn là từ khoảng 1,5 đến 2,5, tốt hơn nữa là từ khoảng 1,6 đến 2,4 hoặc 1,7 đến 2,3, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 1,8 đến 2,2 hoặc khoảng từ 1,9 đến 2,1. Tỷ lệ cường độ của đỉnh [12] và đỉnh [2] (đỉnh [2]/đỉnh [12]) tốt hơn là từ khoảng 1,5 đến 1,75.

Còn tốt hơn nữa nếu có một, hai, hoặc ba đỉnh ở một, hai, hoặc ba góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $12,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, và $26,0\pm 0,2$, ngoài ba đỉnh nêu trên (các đỉnh [2], [12], và [16]). Đỉnh ở góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $12,6\pm 0,2$ đôi khi được gọi là đỉnh [6]. Đỉnh ở góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $22,8\pm 0,2$ đôi khi được gọi là đỉnh [18]. Đỉnh ở góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $26,0\pm 0,2$ đôi khi được gọi là đỉnh [20].

Theo phương án được ưu tiên nhất, tinh thể dạng B có tất cả các đỉnh [6], [18], và [20], ngoài các đỉnh [2], [12], và [16]. Trong trường hợp này, cường độ của mỗi đỉnh trong số các đỉnh [6], [18], và [20] tốt hơn là thấp hơn cường độ của đỉnh [12]. Ngoài ra, cường độ của đỉnh [20] tốt hơn là lớn nhất trong số cường độ của các đỉnh [6], [18], và [20].

Ngoài bốn đến sáu đỉnh nêu trên (ba đỉnh gồm các đỉnh [2], [12], và [16]; và một, hai, hoặc ba đỉnh được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh [6], [18], và [20]), tốt hơn nữa là có một hoặc nhiều đỉnh ở một hoặc nhiều (2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7) góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, và $27,6\pm 0,2$. Cường độ của mỗi đỉnh trong số một đến bảy đỉnh này tốt hơn là thấp hơn cường độ của mỗi đỉnh trong số bốn đến sáu đỉnh nêu trên. Được đặc biệt ưu tiên là tinh thể dạng B có các đỉnh [2], [12], [16], và các đỉnh [6], [18], và [20]; cũng như các đỉnh ở các góc nhiều xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, và $27,6\pm 0,2$.

Đặc điểm (ii): Phổ hấp thụ hồng ngoại đặc trưng

Tinh thể dạng B tốt hơn là có các dải hấp thụ hồng ngoại ở các số sóng (cm^{-1}) bằng 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , và 754 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua. Trong số các dải hấp thụ hồng ngoại này, dải hấp thụ hồng ngoại ở số sóng (cm^{-1}) bằng 1651 ± 2 đặc biệt là dải đặc trưng cho tinh thể dạng B. Các dải hấp thụ hồng ngoại này thu được từ phổ hấp thụ hồng ngoại của các nhóm chức đặc trưng có mặt trong hợp chất (5), điều này được giải thích cụ thể hơn dưới đây. (Bước sóng được mô tả ở bên phải của dấu gạch chéo "/")

trong phần mô tả sau đây là bước sóng của dải hấp thụ hồng ngoại của tinh thể dạng A được mô tả dưới đây.)

3380 (cm^{-1}): Amit bậc hai N-H Dao động kéo căng

2980 (cm^{-1}): $-\text{CH}_2$ Dao động kéo căng

1651/1643 (cm^{-1}): Amit C=O Dao động kéo căng

1501/1503 (cm^{-1}): C=C thơm Dao động kéo căng

1258/1261, 1121/1119 (cm^{-1}): $-\text{CF}_2$ Dao động kéo căng

754/758 (cm^{-1}): Benzen C-H Dao động uốn ngoài mặt phẳng

Ngoài các dải hấp thụ hồng ngoại đặc trưng này, tinh thể dạng B tốt hơn là có một hoặc nhiều dải hấp thụ hồng ngoại ở một hoặc nhiều (2, 3, 4, 5, 6, hoặc 7) số sóng (cm^{-1}) được chọn từ nhóm bao gồm 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1302 ± 2 , 1234 ± 2 , 1107 ± 2 , 1026 ± 2 , và 627 ± 2 .

Trong phổ hấp thụ hồng ngoại, sai số của số sóng (cm^{-1}) một hoặc nhiều (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, hoặc 13) dải hấp thụ hồng ngoại có thể là ± 4 , ± 3 , ± 2 , hoặc ± 1 .

Đặc điểm (iii): Điểm nóng chảy đặc trưng

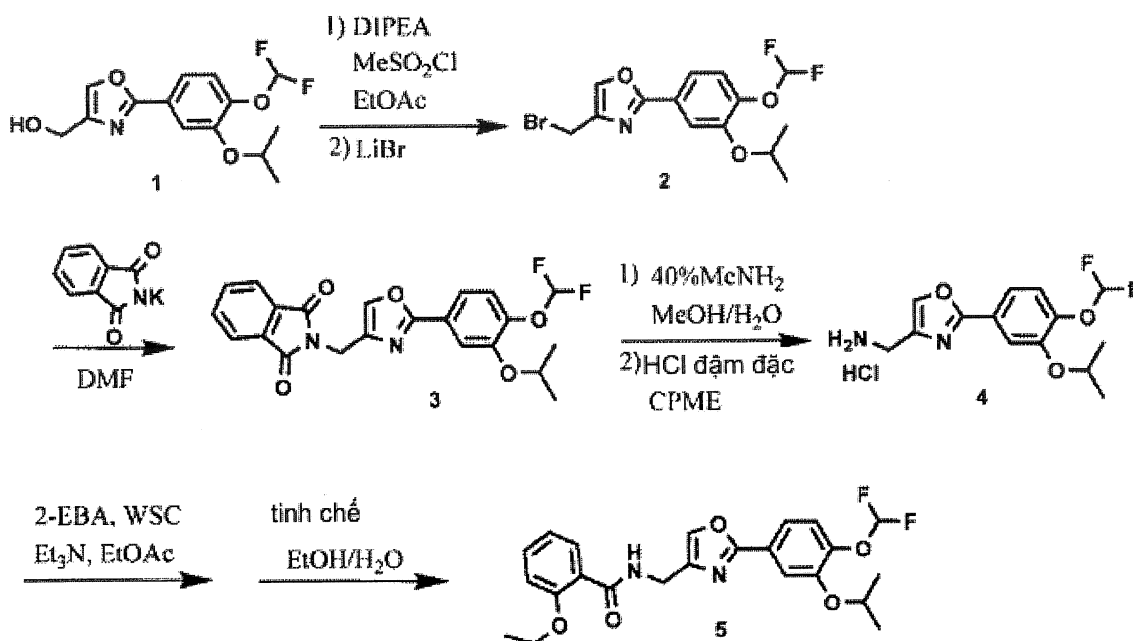
Điểm nóng chảy của tinh thể dạng B tốt hơn là nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C. Giới hạn dưới của khoảng này có thể là 76°C, 77°C, 78°C, 79°C, hoặc 80°C. Giới hạn trên của khoảng này có thể là 89°C, 88°C, 87°C, 86°C, 85°C, hoặc 84°C. Điểm nóng chảy tốt hơn là nằm trong khoảng từ 77 đến 88°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 78 đến 86°C, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 79 đến 85°C, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 80 đến 84°C.

Điểm nóng chảy là giá trị được đo theo phương pháp 1 trong Mục 2.60 của Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ mười bảy.

Tinh thể dạng B có thể được điều chế bằng cách để yên tinh thể dạng A trong khoảng thời gian dài ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng. Cụ thể hơn, tinh thể dạng B có thể được điều chế bằng cách để yên tinh thể dạng A tốt hơn là ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 60°C, tốt hơn nữa là từ 45 đến 55°C, và còn tốt hơn nữa là từ 48 đến 52°C, tốt hơn là trong thời gian bằng hoặc lớn hơn 3 tháng, và tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 4 tháng hoặc bằng hoặc lớn hơn 5 tháng. Giới hạn trên của thời gian để yên này là không bị giới hạn cụ thể, miễn là tinh thể dạng B có thể thu được; và thời gian này là, ví dụ, khoảng 6 hoặc 7 tháng. Tinh thể dạng A tốt hơn là được để yên trong các đồ chứa được bịt kín hoặc được bịt chặt. Ngoài ra, tinh thể dạng A tốt

hơn là được để yên trong điều kiện mà không bị ảnh hưởng bởi ánh sáng (ví dụ, điều kiện che ánh sáng; cụ thể hơn là trong chai màu hổ phách ngăn ánh sáng).

Tinh thể dạng A có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết như được mô tả ở trên, ví dụ, bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu bất kỳ trong số PTL 1 đến PTL 3. Mặc dù không có giới hạn cụ thể, tinh thể dạng A có thể được điều chế bằng cách điều chế hợp chất (5) theo công thức phản ứng được mô tả trong PTL 3, và kết tủa tinh thể của hợp chất (5). Tinh thể kết tủa tạo ra này có thể được sấy, và sau đó được sử dụng làm tinh thể dạng A. Tinh thể dạng A không nhất thiết được đặc biệt ưu tiên làm tinh thể dạng A mà được để yên ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian dài, và được sử dụng để điều chế tinh thể dạng B.



*DIPEA: Diisopropyletylamin, CPME: xyclopentyl metyl ete,

DMF: N,N-dimetylformamit, 2-EBA: axit 2-etoxybenzoic,

WSC: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimitt hydroclorua

Mẫu nhiễu xạ bột tia X, phổ hấp thụ hồng ngoại, và điểm nóng chảy của tinh thể dạng A được mô tả dưới đây. Tinh thể dạng A cụ thể có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ $5,8\pm0,2$, $11,6\pm0,2$, $17,1\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, và $26,1\pm0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$. Tinh thể dạng A có thể còn có một hoặc nhiều đỉnh ở một hoặc nhiều góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $10,2\pm0,2$, $13,2\pm0,2$, $16,1\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, và $26,7\pm0,2$. Tinh thể dạng A cụ thể có các dải hấp thụ hồng ngoại ở số sóng (cm^{-1}) bằng 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1643 ± 2 , 1503 ± 2 , 1261 ± 2 , 1119 ± 2 , và 758 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại

được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua. Tinh thể dạng A có thể còn có một hoặc nhiều dải hấp thụ hồng ngoại ở một hoặc nhiều số sóng (cm^{-1}) được chọn từ nhóm bao gồm 1601 ± 2 , 1537 ± 2 , 1296 ± 2 , 1229 ± 2 , 1047 ± 2 , 939 ± 2 , và 617 ± 2 . Điểm nóng chảy của tinh thể dạng A (được đo theo phương pháp 1 trong Mục 2.60 của Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ mười bảy) là khoảng từ 56 đến 60°C.

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa tinh thể dạng B. Dược phẩm này, ví dụ, chứa chất mang dược dụng và tinh thể dạng B. Các chất mang này là không bị giới hạn cụ thể, và các chất mang đã biết có thể được sử dụng. Dược phẩm này đôi khi được gọi là dược phẩm theo sáng chế.

Dược phẩm theo sáng chế là đặc biệt hiệu quả để làm giảm hoặc loại trừ bệnh eczema và bệnh viêm da, cụ thể là để làm giảm hoặc loại trừ bệnh viêm da dị ứng. Dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng làm chất phòng ngừa và/hoặc chất điều trị các bệnh này.

Dạng của dược phẩm theo sáng chế là không bị giới hạn cụ thể. Các ví dụ bao gồm các chất bôi ngoài dùng cho da, chế phẩm dùng qua đường miệng, thuốc tiêm, và tương tự. Trong số này, các chất bôi ngoài dùng cho da là được ưu tiên, và pomat là được đặc biệt ưu tiên. Trong pomat, tốt hơn nếu tinh thể dạng B (I) được hòa tan trong thành phần nền, và thành phần nền này chứa chất nền pomat (III) và dung môi (II) để hòa tan hợp chất (5).

Được ưu tiên hơn là pomat trong đó dung môi (II) chứa tinh thể dạng B hòa tan (I) được hòa tan hoặc được phân tán ở dạng các giọt nhỏ trong nền pomat (III).

Tinh thể dạng B (I) có thể được hòa tan trong dung môi (II) bằng cách gia nhiệt. Tinh thể dạng B (I) tốt hơn là được hòa tan bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ cao hơn điểm nóng chảy của tinh thể dạng B. Ví dụ, quá trình gia nhiệt và hòa tan có thể được thực hiện ở nhiệt độ bằng hoặc cao hơn 75°C, bằng hoặc cao hơn 76°C, bằng hoặc cao hơn 77°C, bằng hoặc cao hơn 78°C, bằng hoặc cao hơn 79°C, bằng hoặc cao hơn 80°C, bằng hoặc cao hơn 81°C, bằng hoặc cao hơn 82°C, bằng hoặc cao hơn 83°C, bằng hoặc cao hơn 84°C, bằng hoặc cao hơn 85°C, bằng hoặc cao hơn 86°C, bằng hoặc cao hơn 87°C, bằng hoặc cao hơn 88°C, bằng hoặc cao hơn 89°C, hoặc bằng hoặc cao hơn 90°C. Giới hạn trên của nhiệt độ gia nhiệt là không bị giới hạn cụ thể, miễn là đạt được hiệu quả của hợp chất (5). Ví dụ, nhiệt độ này là bằng hoặc thấp hơn 100°C, bằng hoặc thấp hơn 99°C, bằng hoặc thấp hơn 98°C, bằng hoặc thấp hơn 97°C,

bằng hoặc thấp hơn 96°C, bằng hoặc thấp hơn 95°C, bằng hoặc thấp hơn 94°C, bằng hoặc thấp hơn 93°C, bằng hoặc thấp hơn 92°C, hoặc bằng hoặc thấp hơn 91°C.

Mặc dù không có giới hạn cụ thể, tinh thể dạng B (I) có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7,5 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng pomat.

Như nêu trên, tinh thể dạng B (I) tốt hơn là được hòa tan trong dung môi (II). Dung môi tốt hơn là hợp chất phân cực mà là chất lỏng ở nhiệt độ trong phòng. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzylic, triaxetin, dietyl sebacat, diisopropyl sebacat, dietyl adipat, diisopropyl adipat, axit isostearic, dầu oliu, hexyldodecanol, dexyl oleat, rượu isostearylic, và isopropyl myristat. Etylen carbonat, propylen carbonat, rượu benzylic, và triaxetin là được ưu tiên hơn, và propylen carbonat và triaxetin là được ưu tiên hơn nữa. Trong số này, propylen carbonat là được ưu tiên. Các dung môi này có thể được sử dụng một mình, hoặc trong hỗn hợp của hai hoặc nhiều dung môi. Cụ thể, tốt hơn nếu sử dụng etylen carbonat hoặc propylen carbonat một mình, hoặc hỗn hợp của etylen carbonat hoặc propylen carbonat với rượu benzylic và/hoặc triaxetin.

Dung môi (II) có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là lớn hơn 2 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 2,1 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là bằng hoặc lớn hơn 2,2 phần trọng lượng, cho một phần trọng lượng của tinh thể dạng B (I). Giới hạn trên của lượng dung môi (II) là không bị giới hạn cụ thể, miễn là hiệu quả của sáng chế được tạo ra. Ví dụ, giới hạn trên tốt hơn là bằng hoặc nhỏ hơn 30 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 20 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là bằng hoặc nhỏ hơn 15 phần trọng lượng.

Dung môi (II) có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 25 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 20 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng pomat.

Dung dịch của tinh thể dạng B trong dung môi tốt hơn là được hòa tan hoặc được phân tán ở dạng các giọt nhỏ trong nền pomat (III), và tốt hơn nữa là được phân tán ở dạng các giọt nhỏ trong nền pomat (III).

Các chất nền pomat đã biết để dùng trong quá trình sản xuất pomat có thể được sử dụng làm chất nền pomat (III). Ví dụ về các chất nền pomat bao gồm các hydrocacbon, và các ví dụ cụ thể hơn bao gồm các chất nền dạng mỡ, cụ thể là sáp tự nhiên, sáp dầu mỏ, và các hydrocacbon khác. Ví dụ về sáp tự nhiên bao gồm sáp ong (ví dụ, sáp ong không tẩy trắng, sáp ong không tẩy trắng hóa học, và sáp ong tẩy trắng hóa học), và sáp carnauba. Ví dụ về sáp dầu mỏ bao gồm parafin và sáp vi tinh thể. Ví dụ về các hydrocacbon khác bao gồm parafin lỏng và vazolin (ví dụ, vazolin trắng và vazolin vàng). Các chất nền pomat này có thể được sử dụng một mình, hoặc trong hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất.

Chất nền pomat (III) có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5 đến 5000 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10 đến 2500 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20 đến 1000 phần trọng lượng, cho một phần trọng lượng của tinh thể dạng B (I).

Chất nền pomat (III) có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 99 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 70 đến 98 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 80 đến 97 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng pomat.

Chất nền pomat (III) tốt hơn là chứa ít nhất là sáp ong. Sáp ong để sử dụng tốt hơn là sáp ong không được tẩy trắng hóa học; bao gồm, ví dụ, sáp ong không được tẩy trắng hóa học (sáp ong không tẩy trắng hóa học), và sáp ong không được tẩy trắng (sáp ong không tẩy trắng).

Sáp ong có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 50 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 40 phần trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 35 phần trọng lượng, trên một phần trọng lượng của tinh thể dạng B (I).

Sáp ong có mặt trong pomat với lượng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 9 phần trọng lượng, còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,4 đến 8 phần trọng lượng, thậm chí còn tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7,5 phần trọng lượng, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 phần trọng lượng, trên 100 phần trọng lượng pomat.

Khi các chất nền pomat khác được kết hợp với sáp ong, hỗn hợp này là không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, ví dụ, hỗn hợp này tốt hơn là chứa sáp ong và ít nhất

một thành viên được chọn từ nhóm bao gồm vazolin (tốt hơn là vazolin trắng), parafin lỏng, và parafin.

Ngoài chất nền của pomat, pomat có thể chứa các chất phụ gia khác để sử dụng trong pomat (cụ thể, các chất phụ gia được dụng), như các thành phần thơm, các chất màu, chất bảo quản, các chất tăng cường hấp thu bao gồm các axit alken cao (ví dụ, axit oleic), hoặc các thuốc hữu hiệu để điều trị các bệnh da khác.

Như nêu trên, pomat theo sáng chế tốt hơn là pomat trong đó dung môi (II) mà trong đó tinh thể dạng B (I) được hòa tan, được hòa tan hoặc được phân tán ở dạng các giọt nhỏ trong nền pomat (III). Ví dụ về phương pháp điều chế pomat này bao gồm phương pháp bao gồm bước điều chế dung dịch của thành phần (I) trong thành phần (II), và trộn dung dịch này với thành phần (III) kết hợp với khuấy. Việc trộn kết hợp với khuấy có thể được thực hiện bằng, ví dụ, máy trộn đều, máy trộn có cánh khuấy, hoặc kết hợp các máy trộn này.

Khi sử dụng nhiều loại chất nền pomat (thành phần (III)), tốt hơn nếu trộn trước các chất nền pomat này. Khi điều chế thành phần (III) chứa nhiều loại chất nền của pomat, tốt hơn nếu trộn các chất nền pomat kết hợp với gia nhiệt để làm nóng chảy các chất rắn, như sáp ong. Ví dụ, khi sáp ong và các chất nền pomat khác được sử dụng kết hợp, sáp ong và các chất nền pomat khác này tốt hơn là được trộn trước, tốt hơn là kết hợp với gia nhiệt.

Trong trường hợp pomat trong đó thành phần (II) mà trong đó thành phần (I) được hòa tan, được phân tán ở dạng các giọt nhỏ trong thành phần (III), cỡ hạt của các giọt nhỏ được quan sát bằng kính hiển vi phân cực là nhỏ hơn hoặc bằng $100\mu\text{m}$, tốt hơn là khoảng $40\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, tốt hơn nữa là khoảng $25\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng $20\mu\text{m}$ hoặc nhỏ hơn. Cụ thể, tốt hơn là không có các giọt nhỏ có cỡ hạt lớn hơn $100\mu\text{m}$, tốt hơn nữa là không có các giọt nhỏ có cỡ hạt lớn hơn $40\mu\text{m}$, còn tốt hơn nữa là không có các giọt nhỏ có cỡ hạt lớn hơn $25\mu\text{m}$, và thậm chí còn tốt hơn nữa là không có các giọt nhỏ có cỡ hạt lớn hơn $20\mu\text{m}$. Cỡ hạt trung bình mong muốn của các giọt nhỏ đạt được bằng cách điều chỉnh tốc độ khuấy mà ở đó dung dịch này được trộn với thành phần (III) bằng cách khuấy.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “chứa” bao gồm “chủ yếu bao gồm” và “bao gồm”. Sáng chế bao gồm tất cả các tổ hợp của các thành phần được mô tả trong bản mô tả này.

Các đặc trưng (đặc tính, cấu trúc, chức năng, v.v..) được giải thích trong các phương án của sáng chế có thể được kết hợp theo cách bất kỳ để xác định rõ đối tượng được bao gồm trong sáng chế. Cụ thể, sáng chế bao trùm tất cả các đối tượng bao gồm các tổ hợp khác nhau của các đặc tính có thể kết hợp được mô tả trong bản mô tả này.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ dưới đây. Trong các sơ đồ phản ứng sau đây, khi một hợp chất được ký hiệu bằng số, hợp chất này có thể được gọi là “hợp chất (số đếm bằng số)”. Ví dụ, hợp chất được ký hiệu là “3” có thể được gọi là “hợp chất (3).” Hơn nữa, trong các sơ đồ phản ứng sau đây, hợp chất được ký hiệu là “5” là giống như hợp chất (5) được mô tả ở trên.

Tổng hợp hợp chất oxazol (Tinh thể dạng A)

Hợp chất (5) (bột màu trắng) được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong ví dụ 352 của PTL 1 (WO2007/058338).

Dữ liệu của hợp chất (5)

N-({2-[4-(diflometoxy)-3-isopropoxyphenyl]oxazol-4-yl}metyl)-2-etoxybenzamid: bột màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 8,56 (br s, 1H, NH), 8,23 (dd, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz, 1H, ArH), 7,66 (s, 1H, ArH), 7,63 (d, J = 2,0 Hz, 1H, ArH), 7,58 (dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz, 1H, ArH), 7,44-7,39 (m, 1H, ArH), 7,21 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH), 7,08-7,04 (m, 1H, ArH), 6,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H, ArH), 6,61 (t, J = 75,2 Hz, 1H, CHF_2), 4,68 (sept, J = 6,0 Hz, 1H, CH), 4,62 (d, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 4,17 (q, J = 6,93, 2H, CH_2), 1,48 (t, J = 7,2 Hz, 3H, CH_3), 1,39 (d, J = 5,6 Hz, 6H, 2 CH_3).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X của bột màu trắng của hợp chất (5) thu được được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$. Cụ thể hơn, phép đo được thực hiện trong các điều kiện sau.

Thiết bị đo - XRD-6000 (Shimadzu Corporation)

Điều kiện hoạt động - Điện áp: 35,0 kV, dòng điện: 20,0mA, bước lấy mẫu: 0,0200°

Fig.1 và bảng 1 thể hiện các kết quả đo.

Bảng 1

3 đỉnh mạnh nhất

Số	Đỉnh số	2theta (độ)	d (Å)	I/I1	FWHM (độ)	Cường độ (số đếm)	Cường độ tích phân (số đếm)
1	4	11,5469	7,65742	100	0,2406	869	11021
2	19	23,0346	3,85799	63	0,3511	544	11211
3	21	25,9597	3,42952	30	0,3355	262	4458

Danh sách dữ liệu đỉnh

đỉnh số	2theta (độ)	d (Å)	I/I1	FWHM (độ)	Cường độ (số đếm)	Cường độ tích phân (số đếm)
1	5,8157	15,18438	19	0,1860	169	1999
2	10,2509	8,62243	11	0,2728	93	1422
3	11,1800	7,90788	9	0,1714	77	1471
4	11,5469	7,65742	100	0,2406	869	11021
5	13,2725	6,66548	7	0,3450	59	1156
6	14,7100	6,01718	6	0,2600	49	759
7	15,1487	5,84390	10	0,2254	85	1002
8	15,8200	5,59740	6	0,2400	48	679
9	16,1346	5,48896	16	0,3827	139	2601
10	17,0431	5,19836	23	0,2738	199	3292
11	17,4200	5,08673	4	0,0000	39	0
12	17,7200	5,00128	6	0,2450	53	899
13	18,5686	4,77458	13	0,3293	116	2029
14	19,0800	4,64775	4	0,3600	35	612
15	20,7400	4,27935	17	0,4300	144	2826
16	21,1400	4,19927	13	0,4134	115	2014
17	21,4800	4,13356	9	0,2216	74	844
18	22,2421	3,99362	14	0,3008	124	2136

19	23,0346	3,85799	63	0,3511	544	11211
20	25,2853	3,51945	10	0,5627	85	2603
21	25,9597	3,42952	30	0,3355	262	4458
22	26,5000	3,36081	4	0,2240	35	412
23	26,7020	3,33585	10	0,3040	90	1212
24	27,6400	3,22473	3	0,2000	26	351
25	28,0070	3,18331	4	0,2740	39	598
26	29,2200	3,05386	5	0,4480	41	855
27	29,4600	3,02952	5	0,1658	46	405
28	31,1971	2,86468	5	0,3408	46	1047

Phổ hấp thụ hồng ngoại của bột màu trắng của hợp chất (5) thu được được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua. Cụ thể hơn, phép đo được thực hiện trong các điều kiện sau.

Thiết bị đo - IR Prestige-21 (Shimadzu Corporation)

Điều kiện hoạt động - Số tích lũy: 16, độ phân giải: 4 cm⁻¹

Fig.2 thể hiện các kết quả đo.

Điểm nóng chảy của bột màu trắng của hợp chất (5) thu được được đo theo phương pháp 1 trong Mục 2.60 của Dược điển Nhật Bản, xuất bản lần thứ mười bảy.

Cụ thể hơn, phép đo được thực hiện trong các điều kiện sau.

Thiết bị đo - M-565 (BUCHI)

Điều kiện hoạt động - bột màu trắng của hợp chất (5) được cho vào ống mao quản khô để tạo thành lớp có độ dày từ 2,5 đến 3,5mm. Chất lỏng trong bình được gia nhiệt từ từ đến 48°C, và ống mao quản chứa bột màu trắng được cắm vào. Sau đó, nhiệt độ được tăng ở tốc độ khoảng 3°C trên một phút, và khi nhiệt độ đạt tới 53°C, nhiệt độ được tăng ở tốc độ khoảng 1°C trên một phút; sau đó các mẫu được quan sát.

Các kết quả đo khẳng định rằng điểm nóng chảy của bột màu trắng (tinh thể dạng A) của hợp chất (5) là từ khoảng 56 đến 60°C.

Các tinh thể của hợp chất (5) được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong PTL 2 (WO2014/034958) (cụ thể, Ví dụ 1 (1-10): hợp chất 1) và phương pháp được bộc lộ trong PTL 3 (WO2017/115780) (cụ thể, Ví dụ điều chế 4 (hợp chất (11)) bằng cách sử dụng tinh thể dạng A thu được này làm mầm tinh thể cũng đều có các đặc trưng giống như trên, và do đó được cho là các tinh thể dạng A.

Điều chế tinh thể dạng B 1

Tinh thể dạng A (12g) được cho vào chai thủy tinh màu hổ phách. Chai thủy tinh này được bịt kín, và bảo quản trong 3 tháng trong tủ áp ($50 \pm 2^\circ\text{C}$). Mẫu nhiễu xạ bột tia X và phổ hấp thụ hồng ngoại của bột (tinh thể) thu được sau khi bảo quản được đo như trên. Fig.3 và bảng 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, và Fig.4 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại. Điểm nóng chảy cũng được đo giống như trong phương pháp trên, chỉ khác là “ 48°C ” được thay đổi thành “ 72°C ,” và “ 53°C ” được thay đổi thành “ 77°C .” Điểm nóng chảy được phát hiện là khoảng 80 đến 84°C .

Bảng 2

3 đỉnh mạnh nhất

số	đỉnh số	2theta (độ)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (độ)	Cường độ (số đếm)	Cường độ tích phân (số đếm)
1	16	21,1479	4,19772	100	0,2253	876	9915
2	2	9,5562	9,24764	82	0,2303	717	8537
3	12	19,0600	4,65258	50	0,2757	437	5663

Danh sách dữ liệu đỉnh

đỉnh số	2theta (độ)	d (Å)	I/I ₁	FWHM (độ)	Cường độ (số đếm)	Cường độ tích phân (số đếm)
1	9,1600	9,64672	6	0,2200	54	1412
2	9,5562	9,24764	82	0,2303	717	8537
3	10,3752	8,51941	11	0,2162	99	1244
4	11,5800	7,63560	3	0,2934	28	456
5	11,8351	7,47159	11	0,1837	97	881
6	12,5573	7,04346	22	0,2259	194	2554
7	14,9711	5,91282	9	0,2178	83	1024
8	15,6200	5,66862	5	0,2134	42	500
9	15,8818	5,57576	12	0,2487	109	1469
10	17,5600	5,04649	4	0,2500	37	688

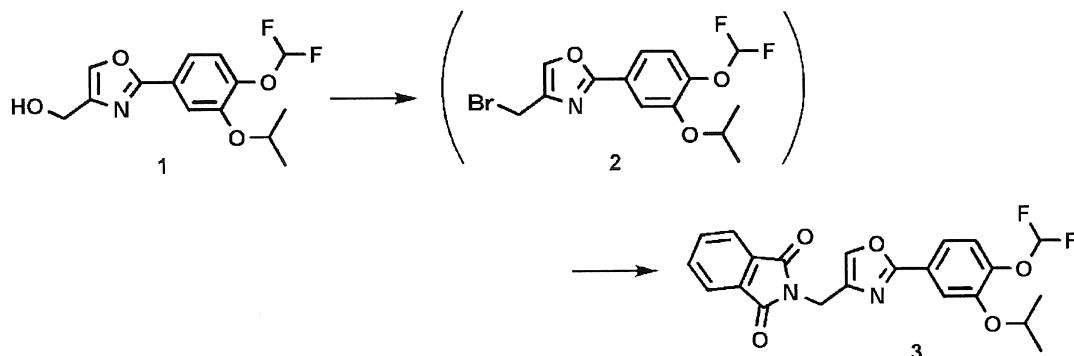
11	18,5400	4,78189	4	0,2600	34	765
12	19,0600	4,65258	50	0,2757	437	5663
13	19,3000	4,59526	26	0,1952	224	2180
14	19,6942	4,50416	14	0,2776	127	1874
15	20,8600	4,25500	25	0,2542	216	3633
16	21,1479	4,19772	100	0,2253	876	9915
17	22,3600	3,97283	11	0,2734	94	1318
18	22,7003	3,91404	24	0,2776	206	3116
19	24,6375	3,61050	7	0,3250	63	1121
20	25,9103	3,43595	36	0,2628	312	4427
21	26,2200	3,39607	17	0,2284	148	1807
22	27,5105	3,23962	6	0,2510	52	807
23	28,4600	3,13366	3	0,2400	30	413
24	29,2200	3,05386	3	0,2200	30	288
25	29,4183	3,03372	4	0,2367	38	463
26	31,6000	2,82907	3	0,3000	27	628
27	31,8200	2,81001	3	0,3466	30	466
28	34,1400	2,62418	4	0,5200	36	818
29	34,3200	2,61082	4	0,1534	37	255

Các kết quả này cho thấy rằng mẫu nhiều xạ bột tia X, phổ hấp thụ hồng ngoại, và điểm nóng chảy của tinh thể thu được sau khi bảo quản đều khác với của tinh thể dạng A. Tinh thể này được gọi là “tinh thể dạng B.”

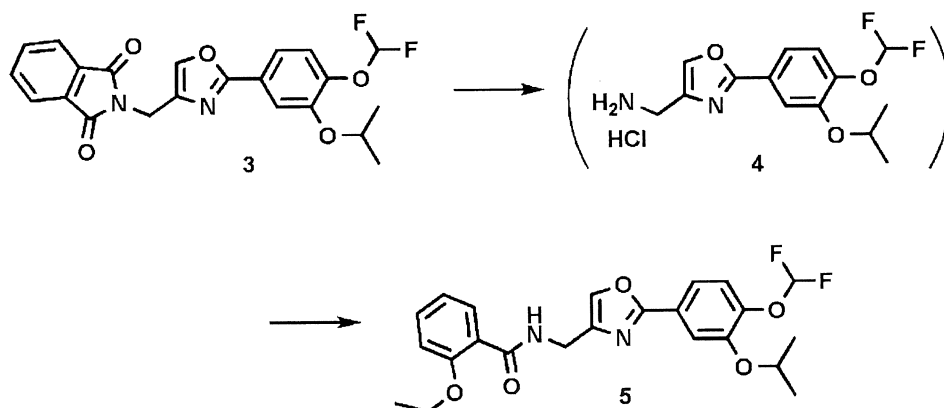
Như được mô tả ở trên, tinh thể dạng B có điểm nóng chảy cao hơn so với điểm nóng chảy của tinh thể dạng A. Thực tế này khẳng định rằng tinh thể dạng B có tính ổn định nhiệt tốt hơn nhiều. Trước phân tích này, phương pháp tái kết tinh được thực hiện bằng cách sử dụng các dung môi khác nhau để tìm kiếm các tinh thể có tính ổn định tốt hơn so với tinh thể dạng A; tuy nhiên, các dạng tinh thể khác không thể được tìm thấy. Tuy nhiên, bất ngờ là đã làm rõ được rằng tinh thể dạng B, có tính ổn định cao hơn (cụ thể, tính ổn định nhiệt), có thể được điều chế bằng cách để yên tinh thể dạng A ở nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian dài.

Điều chế tinh thể dạng B 2

Việc phân tích được thực hiện để điều chế thêm tinh thể dạng B bằng cách sử dụng tinh thể dạng B thu được làm mầm tinh thể. Cụ thể hơn, tinh thể dạng B được điều chế như sau, theo phương pháp được bộc lộ trong PTL 3 (WO2017/115780).



20,00g (66,8mmol) hợp chất (1) và 17,28g (134mmol) diisopropyletylamin được bổ sung vào 300ml etyl axetat, và hỗn hợp này được làm nguội. 11,48g (100mmol) metansulfonyl clorua được rót vào và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10 đến 30°C trong 1 giờ. 17,41g (200mmol) lithi bromua được bổ sung vào đó, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 35°C trong 1 giờ. 100ml nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp này được tách lớp, sau đó cô lớp hữu cơ dưới áp suất giảm. 300ml etyl axetat được bổ sung vào phần cặn đã cô để hòa tan phần cặn, và dung dịch này lại được cô dưới áp suất giảm. 200ml N,N-dimetylformamit và 17,33g (93,6mmol) kali phtalimit được bổ sung vào phần cặn đã cô, và cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 75 đến 85°C trong 1 giờ. 200ml nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng để kết tủa tinh thể. Tinh thể kết tủa này được thu hồi bằng cách lọc và sấy ở nhiệt độ 80°C, bằng cách đó thu được 27,20g hợp chất (3) (hiệu suất: 95,01%).



20,00g (46,7mmol) hợp chất (3), 40ml dung dịch metylamin 40% trong nước, 40ml metanol, và 100ml nước được trộn và cho phản ứng trong 30 phút trong điều

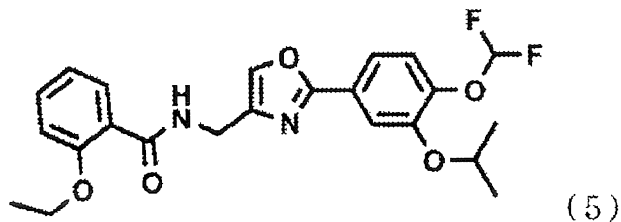
kiện hồi lưu. 200ml xyclopentyl metyl ete (CPME) và 20ml dung dịch natri hydroxit 25% trong nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được điều chỉnh đến 65 đến 75°C, sau đó tách. Hỗn hợp gồm 100ml nước và 20,00g natri clorua được bổ sung vào lớp hữu cơ, và nhiệt độ lại được điều chỉnh đến 65 đến 75°C, sau đó tách. 5ml dung dịch axit clohydric đặc được bổ sung vào lớp hữu cơ để kết tủa tinh thể. Tinh thể kết tủa này được thu hồi bằng cách lọc, bằng cách đó thu được 27,58g hợp chất (4) dưới dạng tinh thể ướt.

Hợp chất (4) ở dạng tinh thể ướt (46,7mmol) được trộn với 120ml etyl axetat và 7,1ml (51,4mmol) trietylamin, và khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong 1 giờ. 10,09g (60,7mmol) axit 2-etoxybenzoic và 11,63g (60,7mmol) 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua (WSC) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và cho phản ứng ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 30°C trong 1 giờ. 60ml nước và 6ml dung dịch axit clohydric đậm đặc được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và nhiệt độ được điều chỉnh đến 40 đến 50°C, sau đó tách lớp. 60ml nước và 6ml dung dịch natri hydroxit 25% trong nước được bổ sung vào lớp hữu cơ, và nhiệt độ lại được điều chỉnh đến 40 đến 50°C. Hỗn hợp này được tách lớp, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. 50ml etanol, 20ml nước, 6ml dung dịch natri hydroxit 25% trong nước, và 0,6g than hoạt tính được bổ sung vào phần cặn đã cô, và hỗn hợp này được hồi lưu trong 30 phút. Than hoạt tính được loại bỏ bằng cách lọc, và nước lọc được rửa bằng 12ml etanol. Nước lọc này được làm nguội, và 10mg tinh thể dạng B (mầm tinh thể) được bổ sung vào đó để kết tủa tinh thể. Tinh thể kết tủa này được thu hồi bằng cách lọc và sấy ở 60°C, bằng cách đó thu được 18,38g (88,18%) hợp chất (5).

Mẫu nhiều xạ bột tia X, phổ hấp thụ hồng ngoại, và điểm nóng chảy của tinh thể thu được được đo như trên. Các kết quả đều giống như các kết quả nêu trên của tinh thể dạng B. Điều này khẳng định rằng tinh thể dạng B có thể được tổng hợp trực tiếp bằng cách sử dụng tinh thể dạng B làm mầm tinh thể, mà không cần điều chế tinh thể dạng B bằng cách sử dụng tinh thể dạng A.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể của hợp chất oxazol được thể hiện bằng công thức (5):



trong đó tinh thể này có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ bằng $9,6\pm 0,2$, $12,6\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $21,2\pm 0,2$ và $22,8\pm 0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

2. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này còn có đỉnh ở góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ là $26,0\pm 0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

3. Tinh thể theo điểm 2, trong đó tinh thể này còn có một hoặc nhiều đỉnh ở một hoặc nhiều góc nhiễu xạ $2\theta(^{\circ})$ được chọn từ nhóm bao gồm $10,4\pm 0,2$, $11,9\pm 0,2$, $15,0\pm 0,2$, $15,9\pm 0,2$, $19,7\pm 0,2$, $24,7\pm 0,2$, và $27,6\pm 0,2$ trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng các tia X đặc trưng của $\text{CuK}\alpha$.

4. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có các dải hấp thụ hồng ngoại ở các số sóng (cm^{-1}) bao gồm 3380 ± 5 , 2980 ± 5 , 1651 ± 2 , 1501 ± 2 , 1258 ± 2 , 1121 ± 2 , và 754 ± 2 trong phổ hấp thụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp đĩa kali bromua.

5. Tinh thể theo điểm 4, trong đó tinh thể này có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C .

6. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm 5.

7. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm 4.

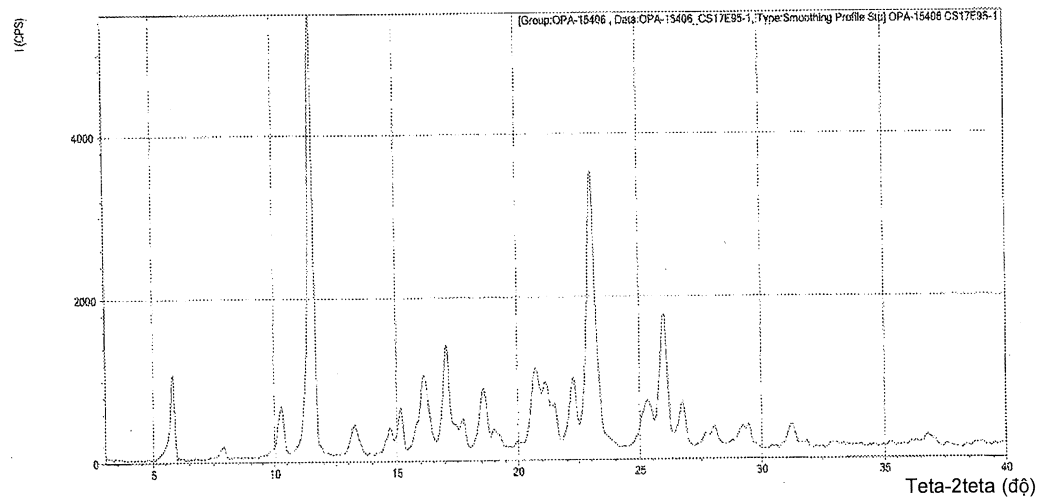
8. Tinh thể theo điểm 1, trong đó tinh thể này có điểm nóng chảy nằm trong khoảng từ 75 đến 90°C .

9. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm 8.

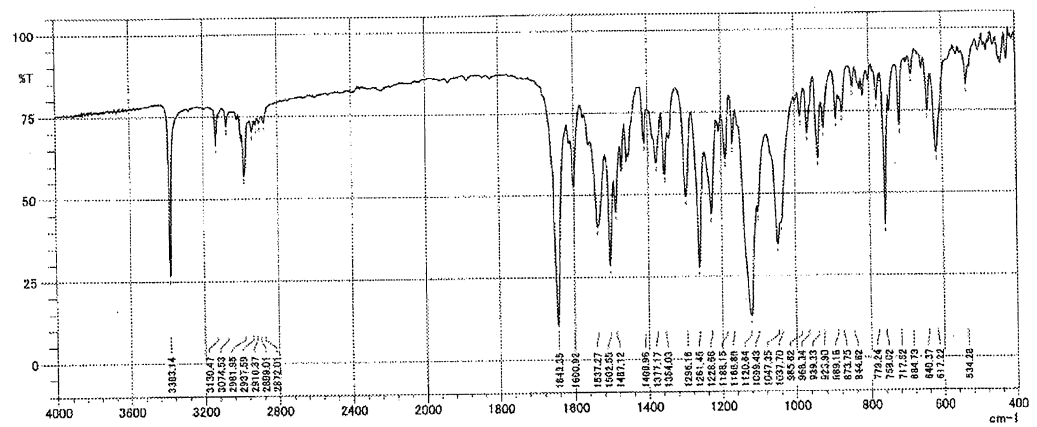
10. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm 1.

11. Dược phẩm theo điểm 10, trong đó dược phẩm này là pomat.

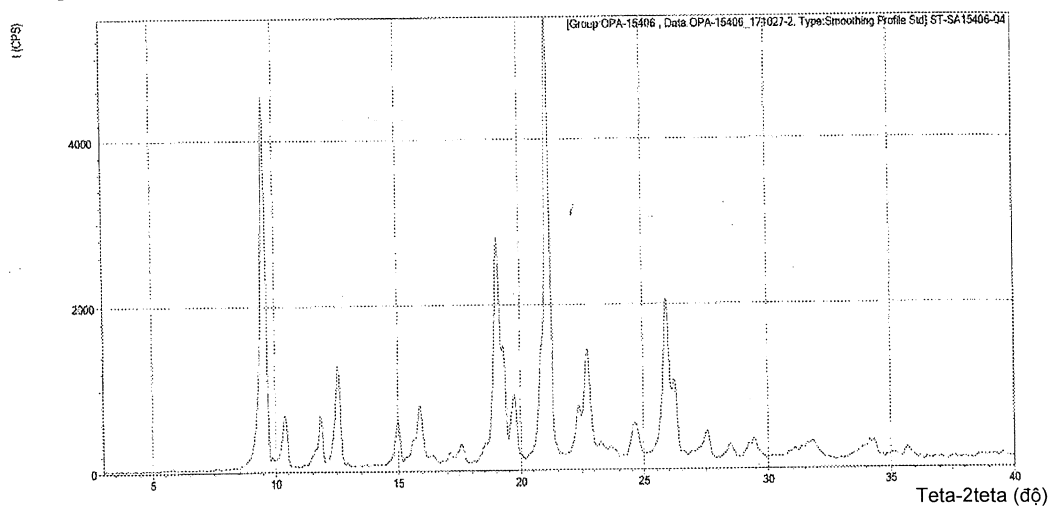
[Fig. 1]



[Fig. 2]



[Fig. 3]



[Fig. 4]

