



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)^{2020.01} C07D 217/02; A61P 9/12; A61K 31/472; (13) B
A61P 27/06



1-0044935

-
- (21) 1-2021-04125 (22) 16/12/2019
(86) PCT/JP2019/049099 16/12/2019 (87) WO 2020/129876 25/06/2020
(30) 2018-235213 17/12/2018 JP
(45) 25/04/2025 445 (43) 27/09/2021 402A
(71) D. WESTERN THERAPEUTICS INSTITUTE, INC. (JP)
1-18-11, Nishiki, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi 4600003 Japan
(72) HIDAKA, Hiroyoshi (JP); SUMI, Kengo (JP); IZUHARA, Takashi (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT ISOQUINOLIN SULFONAMIT
DIHYDROCLORUA ANHYDRIT, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT TINH THỂ NÀY
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(21) 1-2021-04125

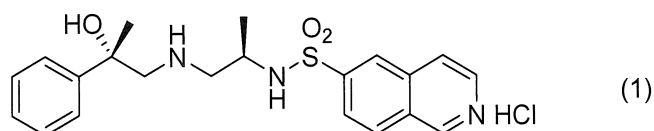
(57) Sáng chế đề xuất tinh thể ổn định của muối của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid có các tính chất mong muốn đối với dược chất thuốc, và cụ thể hơn là N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit và tinh thể của nó. Sáng chế còn đề cập đến phương pháp sản xuất các tinh thể này và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dạng mới của hợp chất isoquinolin sulfonamid hữu dụng làm dược chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid monohydroclorua là hợp chất có công thức (1) dưới đây, và hợp chất này được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 là hữu dụng làm chất điều trị bệnh tăng nhãn áp và chất làm giảm huyết áp. Thông thường, hợp chất (1), là monohydroclorua, được biết đến dưới dạng muối duy nhất của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid.



Khi được đặt trong môi trường khí quyển và phơi trong không khí trong khoảng thời gian nhất định, bột rắn của hợp chất (1) dần dần mất đi bản chất bột của nó, thoái biến thành dạng hồ có độ nhớt cao. Việc này là do hợp chất (1) có tính hút ẩm cao. Bản chất này không chỉ đưa đến gánh nặng lớn cho nhà sản xuất dược phẩm và những đối tượng khác, mà còn thu hút sự chú ý đặc biệt trên quan điểm về kiểm soát chất lượng trong quá trình bảo quản là vấn đề cần được giải quyết về mặt khả năng xử lý của hợp chất (1) để làm dược chất thuốc.

Trong khi hợp chất (1) được phân loại là hợp chất isoquinolin sulfonamid, các hợp chất dưới đây đã được biết đến là các tinh thể thuốc ổn định thuộc loại này: 1-(5-isoquinolinsulfonyl)homopiperazin hydroclorua hemihydrat (tài liệu sáng chế 2), (S)-(-)-1-(4-floisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-homopiperazin hydroclorua dihydrat (tài liệu sáng chế 3), (S)-(-)-1-(4-floisoquinolin-5-yl)sulfonyl-2-metyl-1,4-

homopiperazin hydroclorua anhydrit (tài liệu sáng chế 4), và (S)-1-(4-clo-5-isoquinolinsulfonyl)-3-(metylaminopyrrolidin monohydroclorua (tài liệu sáng chế 5). Như được chứng tỏ trong các ví dụ, đã nhận được tinh thể ổn định của hợp chất isoquinolin sulfonamit ở dạng anhydrit hoặc hydrat của monohydroclorua của nó; tuy nhiên, mặc dù hợp chất (1) là monohydroclorua, tinh thể ổn định bất kỳ mong muốn đã thu được không phải ở dạng anhydrit hay hydrat.

Danh mục tài liệu viện dẫn

Tài liệu sáng chế

[Tài liệu sáng chế 1] Công bố đơn sáng chế quốc tế số 2012/086727

[Tài liệu sáng chế 2] Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 2899953

[Tài liệu sáng chế 3] Công bố đơn sáng chế quốc tế số 2006/057397

[Tài liệu sáng chế 4] Bằng độc quyền sáng chế Nhật Bản số 5819705

[Tài liệu sáng chế 5] Công bố đơn sáng chế quốc tế số 2009/004792

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

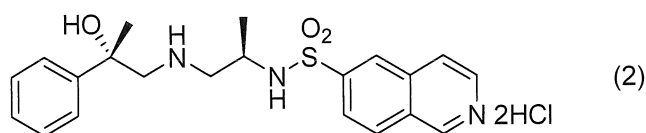
Theo đó, sáng chế được dự định để thu được tinh thể ổn định của muối của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamit có các tính chất mong muốn đối với dược chất thuốc.

Giải pháp cho vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng để thu được muối ổn định của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamit, bất ngờ phát hiện rằng hợp chất (2), có công thức dưới đây, thể hiện độ ổn định đặc biệt cao. Cụ thể, hợp chất (2) là dihydroclorua anhydrit, và được phát hiện là ổn định ở dạng muối khác với hợp chất isoquinolin sulfonamit thông thường bất kỳ. Hợp chất (2) được phát hiện là không thể hiện tính hút ẩm trong khí quyển như hợp chất (1), và là ổn định nhiệt. Hơn nữa, về mặt độ hòa tan trong nước, hợp chất (2) là tốt hơn so với hợp chất (1).

Nhìn chung, dược chất thuốc thường mong muốn ở dạng tinh thể. Phân tích nhiễu xạ bột tia X đối với các hợp chất (1) và (2) về độ kết tinh cho thấy rằng hợp chất (1) là vô định hình, trong khi đó hợp chất (2) thể hiện độ kết tinh.

Các phát hiện này cho thấy rằng hợp chất (2) có các tính chất hóa lý chứng tỏ rằng nó thích hợp làm dược chất thuốc hơn so với các tính chất của hợp chất (1).



Do đó, sáng chế đề xuất các phương án dưới đây được mô tả trong các mục [1] đến [8]:

[1] N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit.

[2] Tinh thể của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2 θ là 6,8 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 10,0 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 12,7 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 14,6 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 14,8 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 16,2 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 17,4 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 17,8 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 19,5 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 20,0 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 21,6 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 24,7 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 25,5 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 25,8 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 29,8 $\pm$ 0,1 $^\circ$, 39,5 $\pm$ 0,1 $^\circ$, và 44,9 $\pm$ 0,1 $^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

[3] Tinh thể của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit có các đỉnh đặc trưng ở khoảng 703 $\pm$ 5, 1143 $\pm$ 5, 1165 $\pm$ 5, 1174 $\pm$ 5, 1325 $\pm$ 5, 1655 $\pm$ 5, 2558 $\pm$ 5, 2634 $\pm$ 5, 2691 $\pm$ 5, 3122 $\pm$ 5, 3235 $\pm$ 5, và 3396 $\pm$ 5 cm $^{-1}$ trong phổ hấp thụ hồng ngoại.

[4] Tinh thể của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit có đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng 237 $^\circ$ C $\pm$ 5 $^\circ$ C trong phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân.

[5] Tinh thể của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit có hàm lượng nước từ 0% đến 0,16% theo cách xác định hàm lượng nước bằng phương pháp Karl Fischer.

[6] Phương pháp sản xuất tinh thể N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ [2] đến [5], bao gồm bước bổ sung không

nhỏ hơn 2 đương lượng axit clohydric vào N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid, hòa tan chất rắn thu được trong etanol và nước, và kết tủa tinh thể bằng cách sử dụng dung môi phân cực không phải etanol.

[7] Dược phẩm chứa N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] và chất mang dược dụng.

[8] Sử dụng N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit được mô tả trong mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] để sản xuất dược phẩm.

Hiệu quả của sáng chế

Tinh thể của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo sáng chế ít hút ẩm hơn, ổn định nhiệt hơn, và tan trong nước nhiều hơn hợp chất (1). Do đó, dihydroclorua anhydrit (2) theo sáng chế là dạng muối hữu dụng có các tính chất mong muốn đối với dược chất thuốc. Cụ thể, khi muối của N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid được sản xuất hoặc sử dụng làm dược chất thuốc, thì việc sử dụng hợp chất (2), mà là dihydroclorua anhydrit ổn định, khiến cho việc xử lý muối dễ dàng hơn không chỉ về mặt khả năng gia công, mà còn về mặt kiểm soát chất lượng. Khi hợp chất (2) được sử dụng làm chế phẩm dạng dung dịch, không cần phải có các thao tác đặc biệt trong bước bào chế hay chất phụ trợ, v.v. để cải thiện độ hòa tan, và chỉ cần một vài lưu ý về quá trình kết tủa trong tủ lạnh, v.v., nhờ độ hòa tan tốt trong nước của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (2).

Fig. 2 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (1).

Fig. 3 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của hợp chất (2).

Fig. 4 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của hợp chất (1).

Fig. 5 thể hiện kết quả phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân của hợp chất (2).

Fig. 6 thể hiện kết quả phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân của hợp chất (1).

Fig. 7 thể hiện độ ổn định hút ẩm của hợp chất (2) và hợp chất (1).

Fig. 8 thể hiện độ ổn định hút ẩm của hợp chất (2), hợp chất (3), và hợp chất (4).

Fig. 9 thể hiện độ ổn định nhiệt của hợp chất (2) và hợp chất (1).

Fig. 10 thể hiện độ hòa tan trong nước của hợp chất (2) và hợp chất (1).

Mô tả chi tiết sáng chế

N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp dưới đây:

Đầu tiên, N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dạng tự do có thể được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1. Khi bổ sung 2 đương lượng axit clohydric hoặc nhiều hơn vào dạng tự do thu được được hòa tan trong dung môi hữu cơ, thu được tinh thể của dihydroclorua anhydrit. Bằng cách hòa tan tinh thể thu được trong etanol và nước, và kết tủa chất tan bằng cách sử dụng dung môi phân cực không phải etanol như axetonitril, 1,4-dioxan, axeton, hoặc rượu isopropylic, có thể sản xuất được tinh thể có độ tinh khiết cao.

Chi tiết hơn, dạng tự do trở thành tinh thể của dihydroclorua anhydrit khi 2 đương lượng axit clohydric hoặc nhiều hơn được bổ sung vào sau khi dạng tự do được hòa tan trong dung môi hữu cơ như diclometan, 1,4-dioxan, hoặc etanol. Lượng dung môi hữu cơ được sử dụng ở đây có thể là lượng mà cho phép dạng tự do hòa tan trong đó. Lượng axit clohydric được bổ sung có thể là lượng bằng hoặc lớn hơn 2 đương lượng, và không cần bổ sung nó với lượng dư lớn.

Tinh thể thu được của dihydroclorua được hòa tan trong etanol ở nhiệt độ 30°C đến 80°C, nước được bổ sung vào ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp này được khuấy để hòa tan hoàn toàn tinh thể. Lượng etanol được sử dụng ở đây tốt hơn là từ 6 đến 30 mL trên một gam tinh thể dihydroclorua. Lượng nước được sử dụng tốt hơn là từ 1 đến 3 mL trên một gam tinh thể dihydroclorua.

Sau đó, bằng cách bổ sung dung môi phân cực không phải etanol như axetonitril, 1,4-dioxan, axeton, hoặc rượu isopropylic, và làm mát hỗn hợp này đến 0°C đến 30°C , có thể thu được tinh thể có độ tinh khiết cao của hợp chất (2) theo sáng chế. Lượng dung môi phân cực không phải etanol được sử dụng ở đây tốt hơn là từ 18 đến 90 mL trên một gam tinh thể dihydroclorua. Tinh thể có độ tinh khiết cao như được đề cập ở đây để chỉ tinh thể có độ tinh khiết HPLC là 99% hoặc cao hơn.

Hợp chất (2) thu được là tinh thể, có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $6,8\pm 0,1^{\circ}$, $10,0\pm 0,1^{\circ}$, $12,7\pm 0,1^{\circ}$, $14,6\pm 0,1^{\circ}$, $14,8\pm 0,1^{\circ}$, $16,2\pm 0,1^{\circ}$, $17,4\pm 0,1^{\circ}$, $17,8\pm 0,1^{\circ}$, $19,5\pm 0,1^{\circ}$, $20,0\pm 0,1^{\circ}$, $21,6\pm 0,1^{\circ}$, $24,7\pm 0,1^{\circ}$, $25,5\pm 0,1^{\circ}$, $25,8\pm 0,1^{\circ}$, $29,8\pm 0,1^{\circ}$, $39,5\pm 0,1^{\circ}$, và $44,9\pm 0,1^{\circ}$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X. Ở đây, nhiễu xạ bột tia X có thể được xác định bằng cách phơi nhiễm với tia đồng $K\alpha$.

Ngoài ra, hợp chất (2) có các đỉnh đặc trưng ở khoảng 703 ± 5 , 1143 ± 5 , 1165 ± 5 , 1174 ± 5 , 1325 ± 5 , 1655 ± 5 , 2558 ± 5 , 2634 ± 5 , 2691 ± 5 , 3122 ± 5 , 3235 ± 5 , và $3396\pm 5\text{ cm}^{-1}$ trong phổ hấp thụ hồng ngoại.

Hợp chất (2) có đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng $237^{\circ}\text{C}\pm 5^{\circ}\text{C}$ theo phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân. Ngoài ra, hợp chất (2) có hàm lượng nước từ 0% đến 0,16% theo cách xác định hàm lượng nước bằng phương pháp Karl Fischer.

Như được thể hiện trên Fig. 7 hoặc Fig. 8, hợp chất (2) theo sáng chế hoàn toàn không thể hiện sự thay đổi khối lượng bất kỳ do hấp thụ nước trong môi trường khí quyển hoặc trong quá trình bảo quản ở 50°C /độ ẩm tương đối 70%. Mặt khác, hợp chất (1) được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 hoặc các hợp chất (3) và (4), được phát hiện là thể hiện sự tăng khối lượng do sự hấp thụ nước và sự thay đổi tính chất rõ rệt trong các điều kiện tương ứng. Hơn nữa, như được thể hiện trên Fig. 9, hợp chất (2) theo sáng chế là ổn định ở 70°C , trong khi đó hợp chất (1) là không ổn định với bằng chứng về sự thay đổi về hình thức. Các phát hiện này thể hiện rằng hợp chất (2) theo sáng chế ít hút ẩm hơn và ổn định nhiệt hơn so với hợp chất (1). Khi dung dịch nước 5% của từng hợp chất (1) và hợp chất (2) theo sáng chế được tạo ra, và độ trong của chúng được so sánh, thì dung dịch nước của hợp chất (2) là không màu và trong suốt, trong khi đó dung dịch nước của hợp chất (1) là không trong suốt và không được hòa tan hoàn toàn. Do đó, kết quả cho thấy rằng hợp chất (2) theo sáng chế có độ hòa tan trong nước cao hơn (Fig. 10).

Hợp chất (2) theo sáng chế hữu dụng làm thành phần hoạt tính để điều trị bệnh tăng nhãn áp và làm chất làm giảm huyết áp.

Hợp chất (2) theo sáng chế có thể được dùng cả qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa. Các dạng liều có thể được sử dụng bao gồm viên nén, viên nang, hạt, bột, dạng tiêm, và thuốc xức dùng cho mắt, mà có thể được sử dụng kết hợp với các kỹ thuật thường dùng.

Đối với dạng bào chế dùng qua đường miệng như viên nén, viên nang, hạt, và bột, các thành phần dưới đây, chẳng hạn, có thể được bào chế kết hợp với hợp chất theo sáng chế nếu cần: các tá dược như lactoza, manitol, tinh bột, xenluloza tinh thể, anhydrit silicic nhẹ, canxi cacbonat, và canxi hydro phosphat; các chất làm trơn như axit stearic, magie stearat, và talc; các chất kết dính như tinh bột, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, và polyvinylpyrrolidon; các chất gây vỡ như carboxymetylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza thể thấp, và canxi xitrat; các chất bao như hydroxypropylmetylxenluloza, macrogol, và nhựa silicon; các chất làm ổn định như etyl para-oxybenzoat và rượu benzylic; các chất điều vị/mùi như chất làm ngọt, chất làm chua, và chất tạo hương vị; và các chất phụ trợ khác.

Đối với các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa như dạng tiêm và thuốc xức dùng cho mắt, các thành phần dưới đây, chẳng hạn, có thể được bào chế kết hợp với hợp chất (2) theo sáng chế nếu cần: chất làm tăng trương như glyxerol, propylen glycol, natri clorua, kali clorua, sorbitol, và manitol; chất đệm như axit phosphoric, phosphat, axit xitric, axit axetic băng, axit ϵ -aminocaproic, và trometamol; chất điều chỉnh độ pH như axit clohydric, axit xitric, axit phosphoric, axit axetic băng, natri hydroxit, kali hydroxit, natri cacbonat, và natri hydro cacbonat; chất làm hòa tan hoặc chất làm phân tán như polysorbat 80, dầu thầu dầu hóa rắn bằng polyoxyetylen 60, macrogol 4000, lexithin đậu nành tinh chế, và polyoxyetylen (160) polyoxypropylen (30) glycol; các polyme xenluloza như hydroxypropylmetylxenluloza và hydroxypropylxenluloza; các chất làm đặc như rượu polyvinyllic và polyvinylpyrrolidon; các chất làm ổn định như axit edetic và natri edetat; các chất bảo quản mục đích chung hoặc các chất khử trùng như axit sorbic, kali sorbat, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, metyl para-oxybenzoat,

propyl para-oxybenzoat, và clobutanol; và các chất giảm đau như clobutanol, rượu benzylic, và lidocain.

Trong trường hợp dạng tiêm hoặc thuốc xúc dùng cho mắt, mong muốn rằng độ pH được đặt ở mức từ 4,0 đến 8,0, và tỷ lệ áp suất thẩm thấu được đặt ở khoảng 1,0.

Liều hợp chất (2) theo sáng chế có thể được chọn tùy ý theo triệu chứng, độ tuổi, dạng liều, và các yếu tố khác. Ở dạng bào chế dùng qua đường miệng, chẳng hạn, hợp chất (2) theo sáng chế thường có thể được dùng với liều hằng ngày từ 0,01 đến 1000 mg, tốt hơn là từ 1 đến 100 mg, một lần hoặc trong một số liều chia nhỏ.

Ở dạng thuốc xúc dùng cho mắt, hợp chất (2) theo sáng chế thường có thể được dùng ở nồng độ từ 0,0001% đến 10% (khối lượng/thể tích), tốt hơn là từ 0,01% đến 5% (khối lượng/thể tích), một lần hoặc trong một số liều chia nhỏ. Trong trường hợp dùng trong tĩnh mạch, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 mg cho một người, tốt hơn là từ 1 đến 30 mg cho một người. Trong trường hợp dùng qua đường miệng, liều hằng ngày nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg cho một người, tốt hơn là từ 10 đến 30 mg cho một người. Trong một số trường hợp, liều thấp hơn là đủ; trong các trường hợp khác, có thể cần liều cao hơn. Hợp chất (2) theo sáng chế có thể được dùng hai đến ba liều chia nhỏ một ngày.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Dưới đây, sáng chế được mô tả cụ thể bằng các ví dụ và ví dụ thử nghiệm sau, tuy nhiên, các ví dụ này không được hiểu là để giới hạn sáng chế.

Tổng hợp tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit

Ví dụ 1

N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 (0,374 g) được hòa tan trong etanol (10 mL), dung dịch diethyl ete của axit clohydric 2M (2 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc ra, và dịch lọc thu được được làm khô trong áp suất giảm để thu được tinh thể (0,378 g).

Etanol (200 mL) được bổ sung vào tinh thể thu được bằng cách này (33,4 g), và nước (40 mL) được bổ sung có khuấy ở 80°C để hòa tan hoàn toàn tinh thể. Axetonitril (600 mL) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất rắn kết tủa được lọc ra, và dịch lọc thu được được làm khô trong áp suất giảm để thu được tinh thể màu trắng có độ tinh khiết cao (25,0 g, độ tinh khiết HPLC 99,7%). ^1H NMR (D_2O , δ ppm): 0,83 (3H, d), 1,73 (3H, s), 2,98 (1H, dd), 3,19 (1H, dd), 3,44 (1H, d), 3,64 (1H, d), 3,79–3,80 (1H, m), 7,45 (1H, dd), 7,53 (2H, dd), 7,59 (2H, dd), 8,25 (1H, dd), 8,51 (1H, d), 8,62 (1H, d), 8,69 (1H, d), 8,73 (1H, s), 9,74 (1H, s). MS m/z 400 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ví dụ 2

Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit thu được trong ví dụ 1 (250 mg) được đưa vào cùng các quy trình vận hành như trong ví dụ 1 trừ việc 1,4-dioxan được sử dụng thay cho axetonitril, để thu được tinh thể màu trắng có độ tinh khiết cao (216 mg). Dữ liệu ^1H NMR là giống với dữ liệu của tinh thể thu được trong ví dụ 1.

Ví dụ 3

Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit thu được trong ví dụ 1 (250 mg) được đưa vào cùng quy trình vận hành như trong ví dụ 1 trừ việc axeton được sử dụng thay cho axetonitril, để thu được tinh thể màu trắng có độ tinh khiết cao (200 mg). Dữ liệu ^1H NMR là giống với dữ liệu của tinh thể thu được trong ví dụ 1.

Ví dụ 4

Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit thu được trong ví dụ 1 (250 mg) được đưa vào cùng các quy trình vận hành như trong ví dụ 1 trừ việc rượu isopropyllic được sử dụng thay cho axetonitril, để thu được tinh thể màu trắng có độ tinh khiết cao (120 mg). Dữ liệu ^1H NMR là giống với dữ liệu của tinh thể thu được trong ví dụ 1.

Việc tổng hợp các hợp chất tham chiếu được mô tả dưới đây. Mặc dù tài liệu sáng chế 1 không mô tả chi tiết cách điều chế monohydroclorua và dihydroclorua, nhưng có

thể kiểm soát số phân tử axit clohydric được bổ sung bằng cách bổ sung 1 đương lượng axit clohydric hoặc 2 đương lượng axit clohydric hoặc nhiều hơn vào hợp chất tự do.

Ví dụ tham chiếu 1

Tổng hợp N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid monohydroclorua (1)

N-[(R)-1-[(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid được sản xuất bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 (1,95 g) được hòa tan trong diclometan (5 mL) và diethyl ete (20 mL), dung dịch diethyl ete của axit clohydric 1M (4,7 mL) được bổ sung vào ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, chất rắn kết tủa được lọc ra, và dịch lọc thu được được làm khô trong áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,85 g, độ tinh khiết HPLC 98,4%). Dữ liệu ^1H NMR phù hợp với dữ liệu được thể hiện trong tài liệu sáng chế 1.

Ví dụ tham chiếu 2

Tổng hợp (R)-N-{1-(phenetylamino)propan-2-yl}isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua (3)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1. Dữ liệu ^1H NMR phù hợp với dữ liệu được thể hiện trong tài liệu sáng chế 1.

Ví dụ tham chiếu 3

Tổng hợp N-[(R)-1-[(R)-2-phenylpropylamino]propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua (4)

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn màu trắng bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu sáng chế 1. Dữ liệu ^1H NMR phù hợp với dữ liệu được thể hiện trong tài liệu sáng chế 1.

Tinh thể có độ tinh khiết cao của hợp chất (2) theo sáng chế thu được bằng cách này được phân tích nguyên tố, nhiễu xạ bột tia X, đo phổ hấp thụ hồng ngoại, phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân, và đo hàm lượng ẩm. Kết quả được thể hiện dưới đây.

(1) Phân tích nguyên tố

Kết quả phân tích nguyên tố của hợp chất (2) (MICRO CORDER loại JM10 của hãng J-SCIENCE LAB Co., Ltd.) được thể hiện dưới đây. Các giá trị bằng số trong ngoặc đơn là các giá trị tính được từ công thức phân tử $C_{21}H_{27}Cl_2N_3O_3S$ cho hợp chất (2) theo sáng chế.

C, 53,30% (53,39%); H, 5,78% (5,76%); N, 8,91% (8,89%)

(2) Nhiễu xạ bột tia X

Trong nhiễu xạ bột tia X (thiết bị phân tích nhiễu xạ tia X góc rộng loại RINT-TTRIII của hãng Rigaku Corporation), tinh thể dihydroclorua anhydrit (2) theo sáng chế thể hiện mẫu được đưa ra trong Fig. 1 với các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là $6,80^\circ$, $10,0^\circ$, $12,7^\circ$, $14,6^\circ$, $14,8^\circ$, $16,2^\circ$, $17,4^\circ$, $17,8^\circ$, $19,5^\circ$, $20,0^\circ$, $21,6^\circ$, $24,7^\circ$, $25,5^\circ$, $25,8^\circ$, $29,8^\circ$, $39,5^\circ$, và $44,9^\circ$. Để tham khảo, Fig. 2 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất (1). Như được thấy trên Fig. 2, hợp chất (1), không giống như hợp chất (2) theo sáng chế, là vô định hình.

(3) Phổ hấp thụ hồng ngoại

Khi được xác định bằng phổ kế hồng ngoại (FTS7000e của hãng Agilent Technologies, Inc.), phổ hấp thụ hồng ngoại của tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế thể hiện mẫu được đưa ra trong Fig. 3 với các đỉnh đặc trưng ở khoảng 703 , 1143 , 1165 , 1174 , 1325 , 1655 , 2558 , 2634 , 2691 , 3122 , 3235 , và 3396 cm^{-1} . Để tham khảo, Fig. 4 thể hiện phổ hấp thụ hồng ngoại của hợp chất (1). Như được thấy trên Fig. 4, hợp chất (1) thể hiện các đỉnh hấp thụ khác với các đỉnh của hợp chất (2) theo sáng chế.

(4) Phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân Trong phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (nhiệt lượng kế quét vi phân DSC-50 của hãng Shimadzu Corporation), đỉnh hấp thụ nhiệt của tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế là ở 237°C , như được thể hiện trên Fig. 5. Để tham khảo, Fig. 6 thể hiện kết quả phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân của hợp chất (1). Như được thấy trên Fig. 6, hợp chất (1) thể hiện đỉnh hấp thụ nhiệt khác với đỉnh của hợp chất (2) theo sáng chế.

(2) Hàm lượng nước

Như được xác định bằng phương pháp Karl Fischer (ẩm kế MKC-610 Karl Fischer của hãng Kyoto Electronics Manufacturing Co., Ltd.), hàm lượng nước của tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế là $0,16\%$.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm so sánh độ ổn định hấp thụ ẩm trong môi trường khí quyển

Khoảng 100 mg từng hợp chất (1) thu được theo ví dụ tham chiếu 1 và hợp chất (2) theo sáng chế thu được trong ví dụ được cân trong dụng cụ chứa bằng chất dẻo và để trong môi trường khí quyển (25°C – 28°C /độ ẩm tương đối 67%–83%), trong khi giảm thiểu ảnh hưởng của áp suất gió, sự xâm nhập của các vật thể lạ, và các yếu tố tương tự từ hướng nêu trên và tất cả các hướng, trong 7 ngày. Vào ngày 0 và ngày 7, các mẫu được cân và kiểm tra về hình thức bên ngoài.

Kết quả được thể hiện trên Fig. 7. Hợp chất (1) thể hiện phần trăm gia tăng khối lượng là 11% vào ngày 7. Ngoài ra, hiện tượng hấp thụ ẩm rõ ràng được lưu ý ở hình thức bên ngoài, cho thấy sự tăng khối lượng do hấp thụ nước. Mặt khác, hợp chất (2) theo sáng chế không thể hiện sự tăng khối lượng hay sự thay đổi hình thức bên ngoài nào ngay cả vào ngày 7.

Các phát hiện này thể hiện rằng hợp chất (2) theo sáng chế ít hút ẩm hơn so với hợp chất (1).

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm so sánh độ ổn định hấp thụ ẩm ở 50°C /độ ẩm tương đối 70%

Khối lượng 100 mg từng tinh thể của hợp chất (3) và (4) lần lượt thu được trong các ví dụ tham chiếu 2 và 3, và hợp chất (2) theo sáng chế thu được trong ví dụ được cân trong dụng cụ chứa bằng chất dẻo và để yên trong tình trạng 50°C /độ ẩm tương đối 70% trong buồng ổn định nhiệt độ và độ ẩm (IH400 của Yamato Scientific Co., Ltd.).

Kết quả được thể hiện trên Fig. 8. Các hợp chất (3) và (4) thể hiện sự thay đổi rõ rệt về hình thức bên ngoài do hấp thụ ẩm sau 1 giờ để yên, và khối lượng của chúng tăng lần lượt 15% và 17%. Do đó, việc thử nghiệm được dừng lại trước thời hạn. Mặt khác, tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế không thể hiện sự thay đổi về hình thức bên ngoài hay sự tăng khối lượng. Tương tự, sau 3 ngày để yên, không quan sát thấy sự thay đổi nào cũng như không có thay đổi bất kỳ về mẫu đỉnh nhiễu xạ bột tia X.

Các phát hiện này cho thấy rằng các hợp chất (3) và (4) thể hiện tính hút ẩm cao hơn rõ ràng, mặc dù chúng là dihydroclorua của các phân tử tương tự về mặt cấu trúc với hợp chất (2) theo sáng chế.

Ví dụ thử nghiệm 3

Thử nghiệm so sánh độ ổn định nhiệt

Khoảng 20 mg từng hợp chất (1) theo ví dụ tham chiếu 1 và tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế thu được từ ví dụ được cân trong lọ thủy tinh và bảo quản trong buồng ổn nhiệt được giữ ở 70°C trong trạng thái kín khí (NA-100N Incubator của hãng NISSIN) trong 14 ngày. Vào ngày 0, ngày 7, và ngày 14, hợp chất (1) và hợp chất (2) theo sáng chế được kiểm tra hình thức bên ngoài và độ tinh khiết (HPLC).

Kết quả được thể hiện trên Fig. 9. Thể rắn của hợp chất (1) gắn chặt vào đáy của lọ thủy tinh vào ngày 7, và hình thức bên ngoài của nó thay đổi thành dạng chất bột với sự giãn nở thể tích, thể hiện sự thoái biến tính chất rõ rệt. Do đó, việc thử nghiệm được dừng lại trước thời hạn. Mặt khác, tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế là ổn định, không có sự thay đổi về hình thức bên ngoài hay sự phân hủy nào, ngay cả vào ngày 14. Cũng không có thay đổi bất kỳ về mẫu đỉnh nhiễu xạ bột tia X.

Ví dụ thử nghiệm 4

Thử nghiệm so sánh độ hòa tan trong nước

Khoảng 100 mg từng hợp chất (1) theo ví dụ tham chiếu 1 và tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế được cân trong lọ thủy tinh, 2 mL nước tinh khiết được bổ sung vào, và hỗn hợp này được lắc mạnh ở trạng thái kín khí. Sau khi để yên đến lúc sự dao động bề mặt chất dừng lại, dung dịch nước này được kiểm tra về độ trong bằng cách quan sát bằng mắt thường ở nhiệt độ trong phòng.

Kết quả được thể hiện trên Fig. 10. Dung dịch nước của hợp chất (1) không trong suốt. Mặt khác, dung dịch nước của tinh thể của hợp chất (2) theo sáng chế cực kỳ trong, thể hiện sự hòa tan hoàn toàn. Ngoài ra, 1 ngày sau đó, phát hiện thấy kết tủa ở đáy lọ chứa dung dịch nước của hợp chất (1), trong khi đó không phát hiện thấy kết tủa từ hợp chất (2) theo sáng chế.

Khả năng áp dụng trong công nghiệp

N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit (2) theo sáng chế là tinh thể mới không chỉ có tính

hút ẩm thấp, mà còn có độ ổn định nhiệt cao và độ hòa tan tốt trong nước, do đó có được các tính chất mong muốn đối với dược chất thuốc.

YÊU CẦU BẢO HỘ

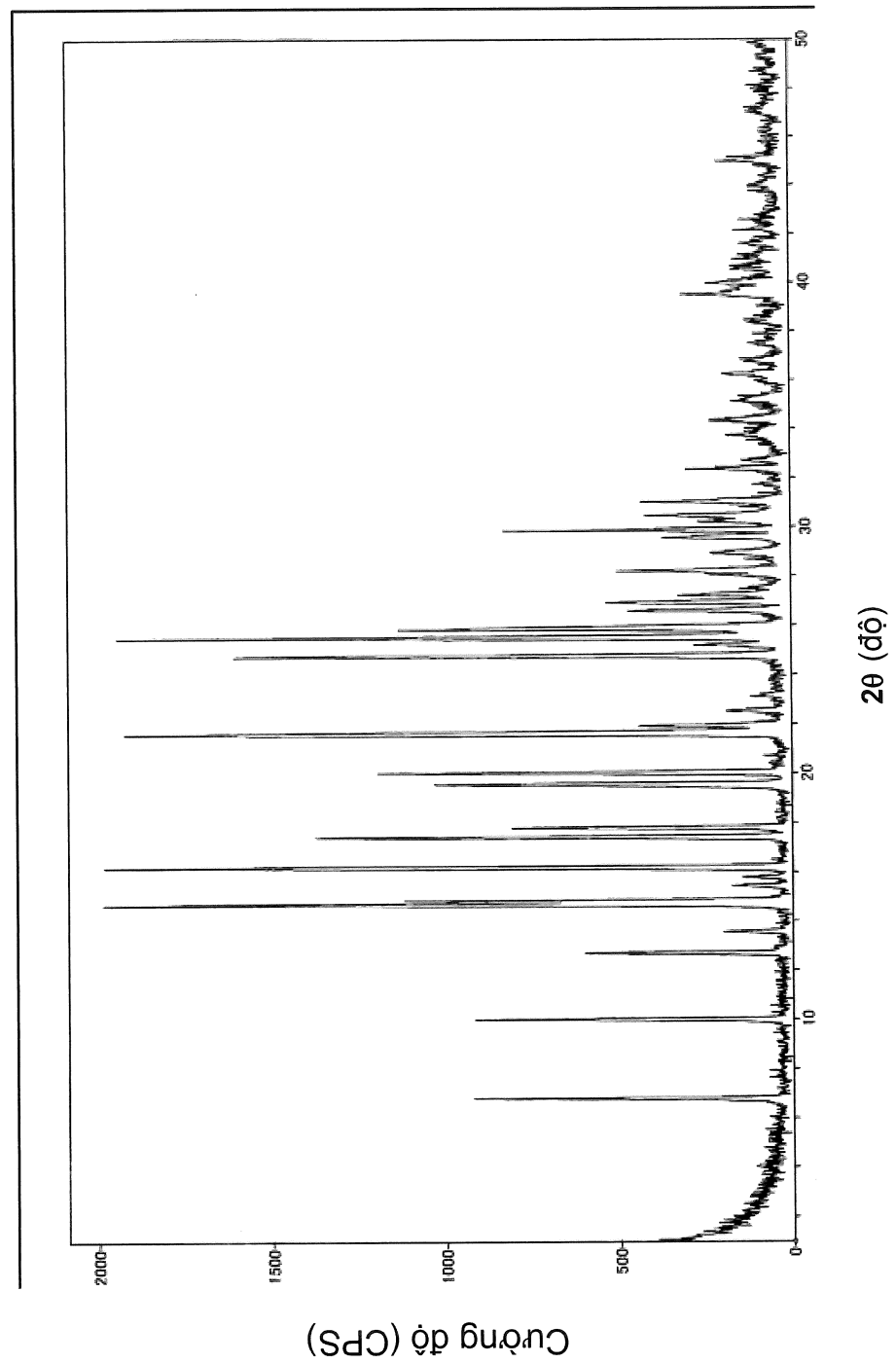
1. Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $6,8\pm 0,1^\circ$, $10,0\pm 0,1^\circ$, $12,7\pm 0,1^\circ$, $14,6\pm 0,1^\circ$, $14,8\pm 0,1^\circ$, $16,2\pm 0,1^\circ$, $17,4\pm 0,1^\circ$, $17,8\pm 0,1^\circ$, $19,5\pm 0,1^\circ$, $20,0\pm 0,1^\circ$, $21,6\pm 0,1^\circ$, $24,7\pm 0,1^\circ$, $25,5\pm 0,1^\circ$, $25,8\pm 0,1^\circ$, $29,8\pm 0,1^\circ$, $39,5\pm 0,1^\circ$, và $44,9\pm 0,1^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.
2. Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo điểm 1, có các đỉnh đặc trưng ở khoảng 703 ± 5 , 1143 ± 5 , 1165 ± 5 , 1174 ± 5 , 1325 ± 5 , 1655 ± 5 , 2558 ± 5 , 2634 ± 5 , 2691 ± 5 , 3122 ± 5 , 3235 ± 5 , và 3396 ± 5 cm^{-1} trong phổ hấp thụ hồng ngoại.
3. Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo điểm 1, có đỉnh hấp thụ nhiệt ở khoảng $237^\circ\text{C}\pm 5^\circ\text{C}$ trong phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân.
4. Tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo điểm 1, có hàm lượng nước từ 0% đến 0,16% theo cách xác định hàm lượng nước bằng phương pháp Karl Fischer.
5. Phương pháp sản xuất tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, phương pháp này bao gồm các bước:
bổ sung không nhỏ hơn 2 đương lượng axit clohydric vào N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid,
hòa tan chất rắn thu được trong etanol và nước, và
kết tủa tinh thể bằng cách sử dụng dung môi phân cực không phải etanol.
6. Dược phẩm chứa:

tinh thể của N-[(R)-1-{(S)-2-hydroxy-2-phenylpropylamino}propan-2-yl]isoquinolin-6-sulfonamid dihydroclorua anhydrit theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4; và

chất mang được dùng.

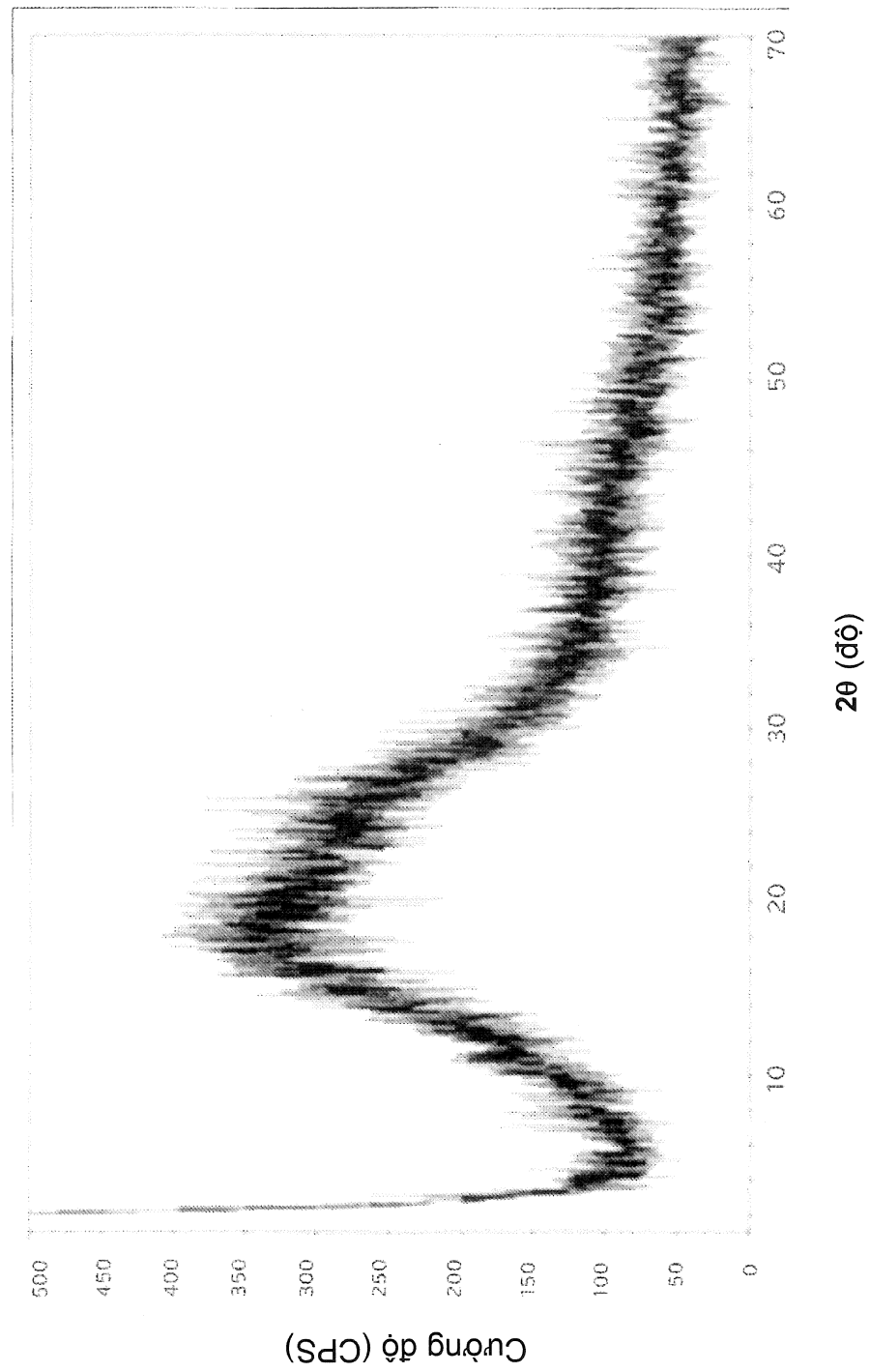
1/8

Fig. 1



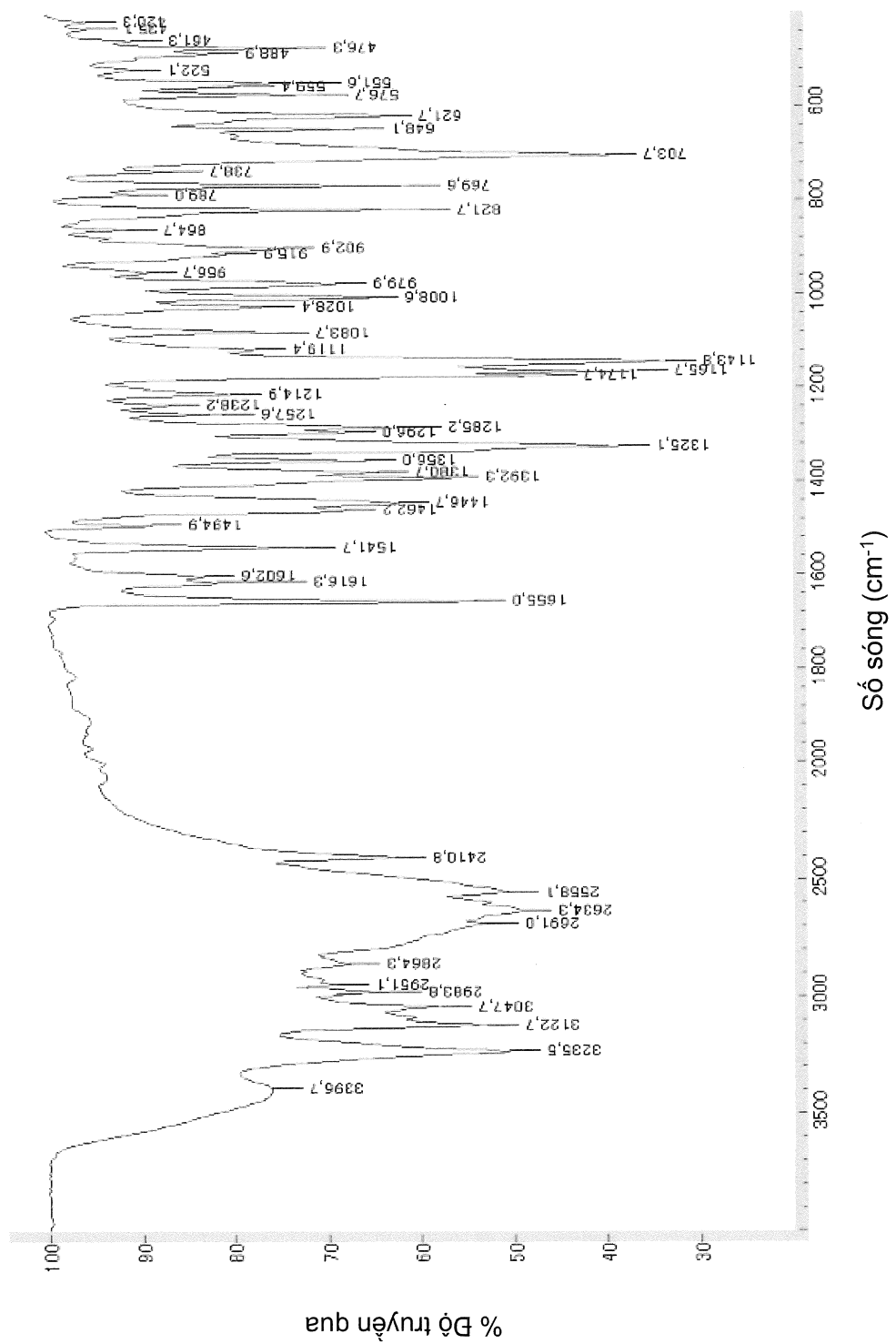
2/8

Fig. 2



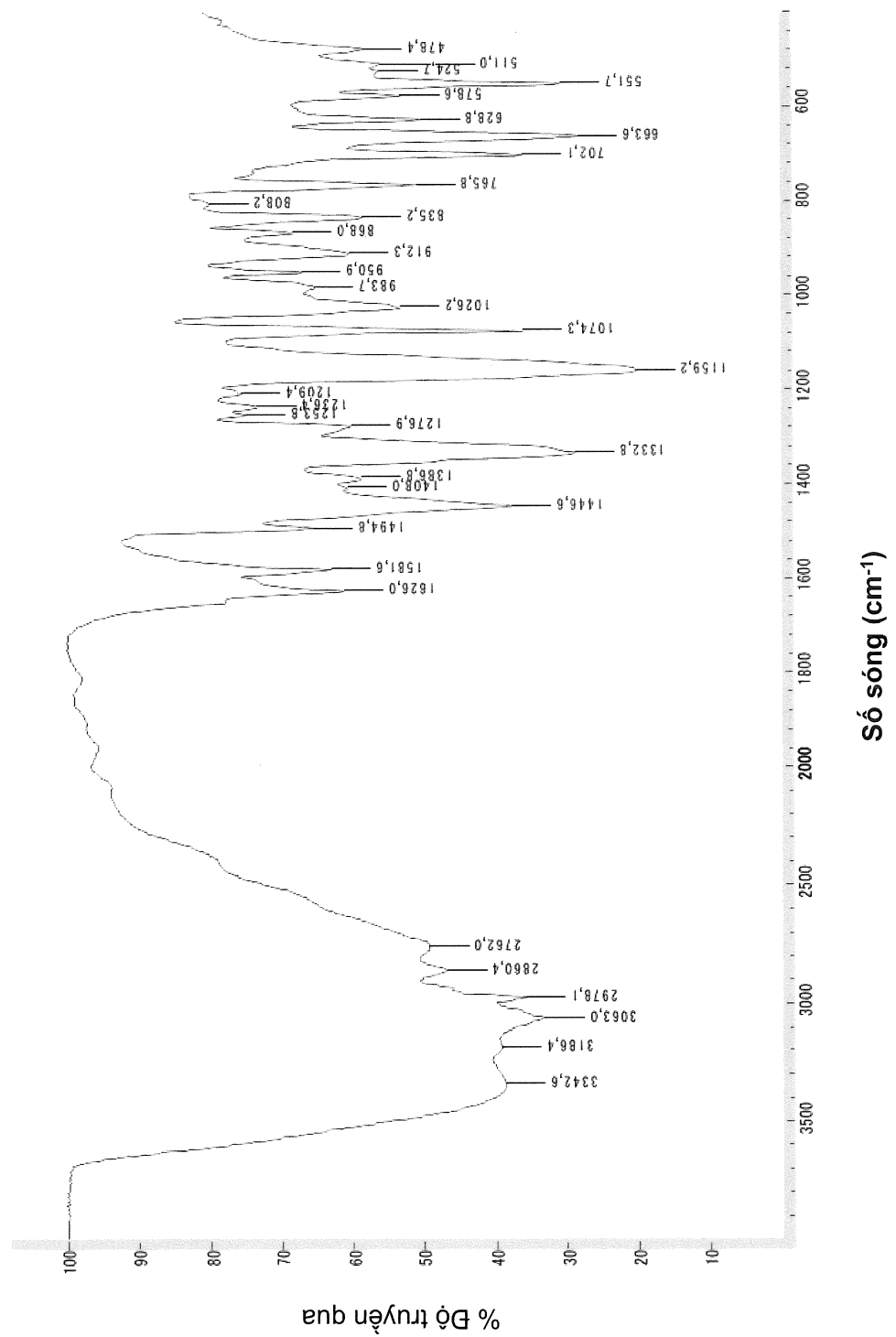
3/8

Fig. 3



4/8

Fig. 4



5/8

Fig. 5

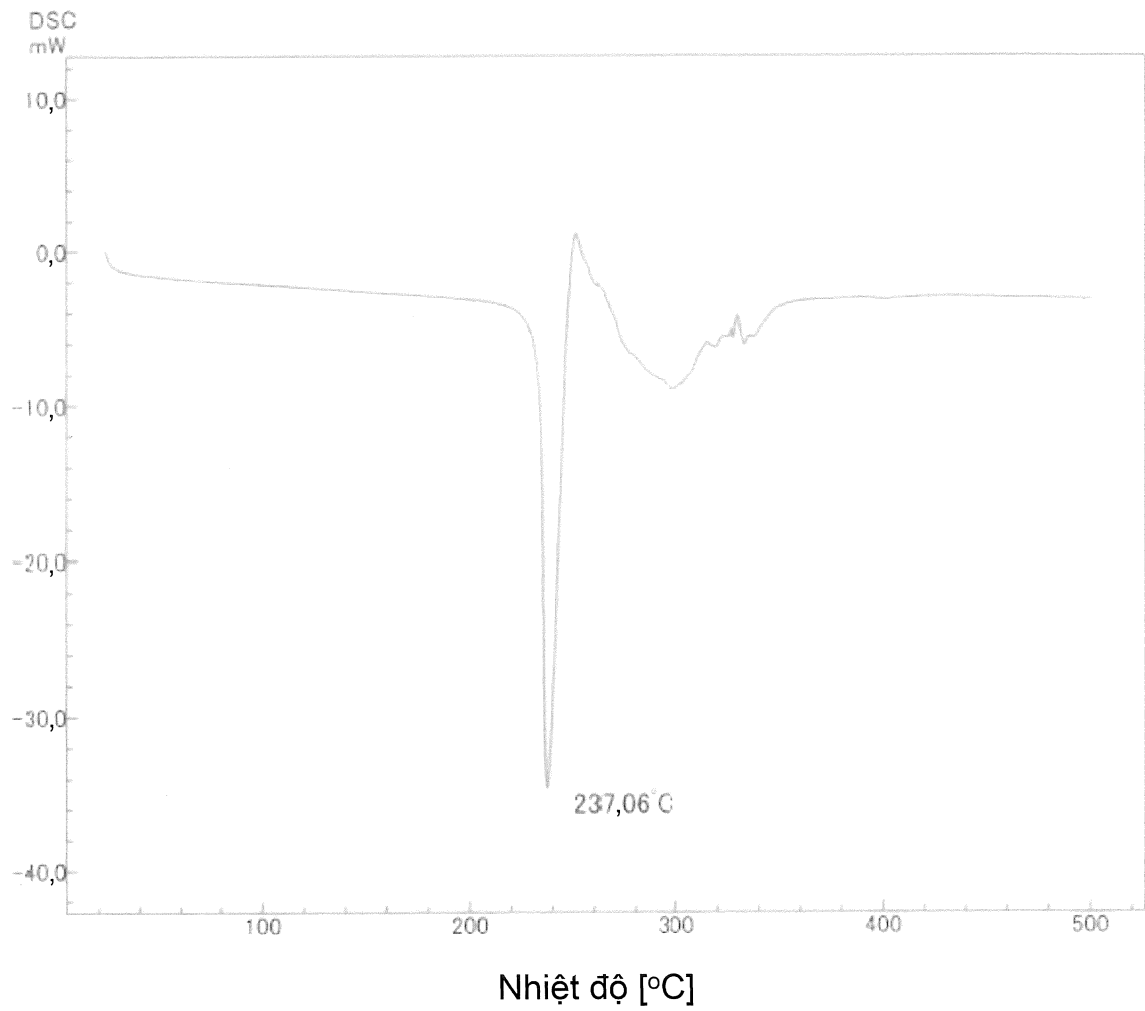


Fig. 6

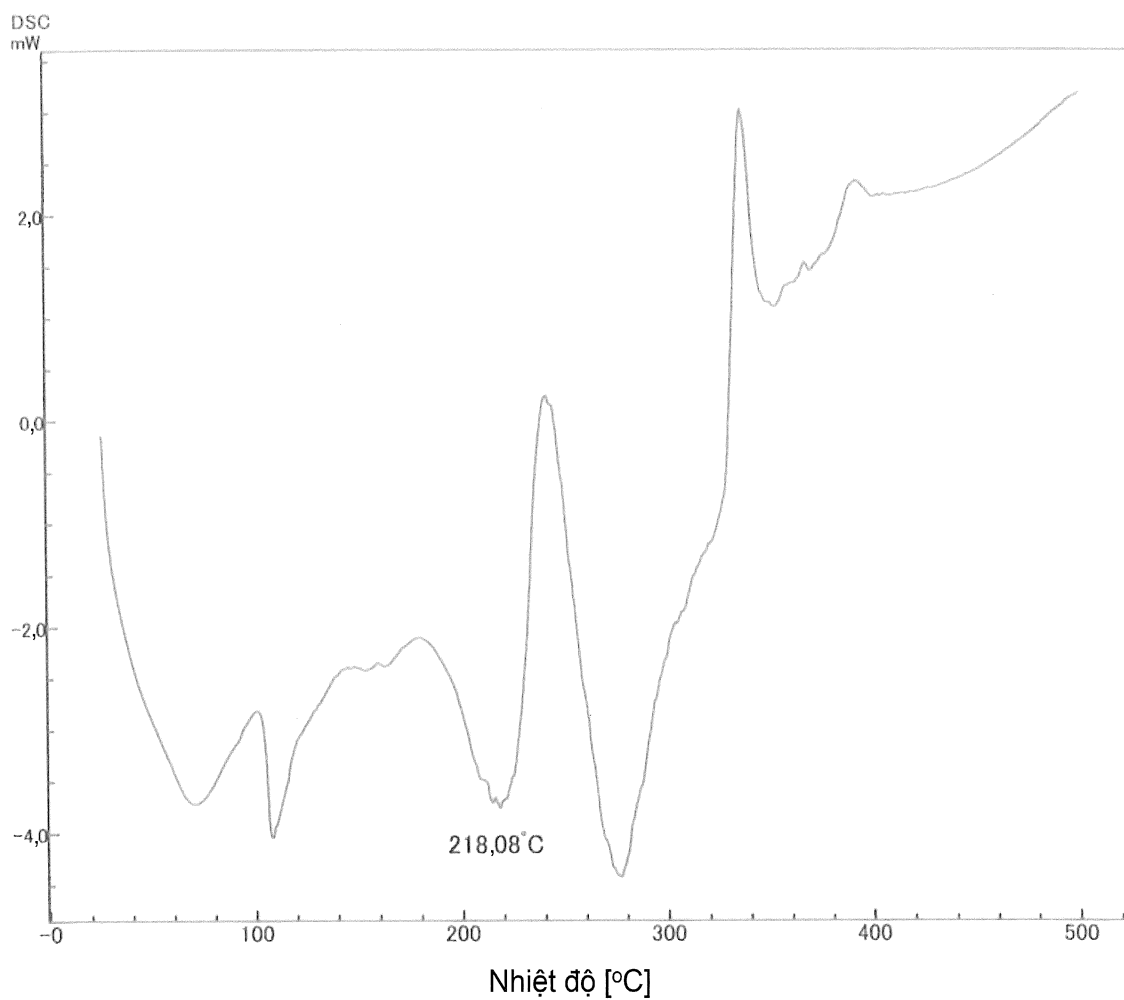
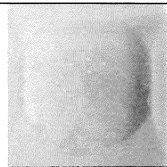


Fig. 7

Hợp chất	Thông số	Thời điểm để yên		Tỷ lệ phân trăm gia tăng	Hình thức bên ngoài chụp ảnh vào ngày 7
		Ngày 0	Ngày 7		
Monohydroclorua (1)	Khối lượng	100 mg	111 mg	11%	
	Hình thức bên ngoài	Chất rắn màu trắng	Hồ màu vàng nhạt		
Dihydroclorua (2)	Khối lượng	102 mg	102 mg	0%	
	Hình thức bên ngoài	Tinh thể màu trắng	Tinh thể màu trắng		

7/8

Fig. 8

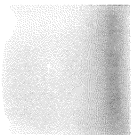
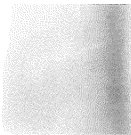
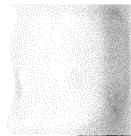
Hợp chất	Thông số	Thời điểm để yên			Tỷ lệ phần trăm gia tăng	Hình thức bên ngoài chụp ảnh sau khi để yên
		Ngày 0		Ngày 3		
		0 giờ	1 giờ			
Hợp chất (3)	Khối lượng	100 mg	115 mg	-	15%	
	Hình thức bên ngoài	Chất rắn màu trắng	Hồ màu vàng nhạt	-		
Hợp chất (4)	Khối lượng	100 mg	117 mg	-	17%	
	Hình thức bên ngoài	Chất rắn màu trắng	Hồ màu vàng nhạt	-		
Dihydroclorua (2)	Khối lượng	100 mg	100 mg	100 mg	0%	
	Hình thức bên ngoài	Tinh thể màu trắng	Tinh thể màu trắng	Tinh thể màu trắng		

Fig. 9

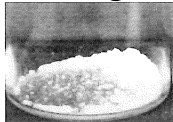
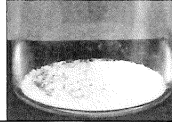
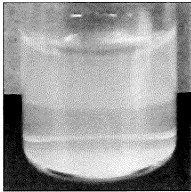
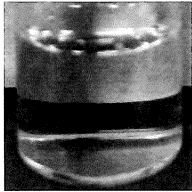
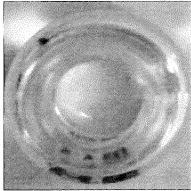
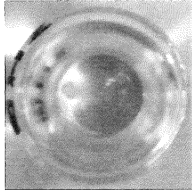
Hợp chất	Thông số	Thời điểm bảo quản		
		Ngày 0	Ngày 7	Ngày 14
Monohydroclorua (1)	Hình thức bên ngoài	Chất rắn màu trắng 	Chất bột màu trắng 	-
	Độ tinh khiết (%)	98,4	98,5	-
Dihydroclorua (2)	Hình thức bên ngoài	Tinh thể màu trắng 	Tinh thể màu trắng 	Tinh thể màu trắng 
	Độ tinh khiết (%)	99,7	99,7	99,7

Fig. 10

Thông số	Hợp chất trong dung dịch nước	
	Monohydroclorua (1)	Dihydroclorua (2)
Hình thức bên ngoài		
	Không trong suốt	Không màu và trong suốt
Chất kết tủa		
	Quan sát thấy	Không quan sát thấy