

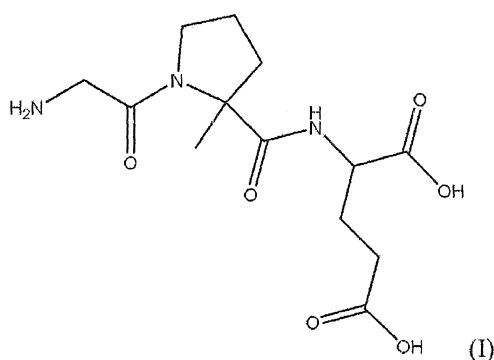


(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0049933
(51)^{2020.01} A61K 31/047; A61K 31/197; A61K 31/19 (13) B

(21) 1-2022-01235 (22) 03/08/2020
(86) PCT/US2020/044733 03/08/2020 (87) WO2021/026066 11/02/2021
(30) 62/882,998 05/08/2019 US
(45) 25/08/2025 449 (43) 27/06/2022 411A
(73) NEUREN PHARMACEUTICALS LIMITED (NZ)
188 Quay Street, Level 15 PWC Tower, Auckland, 1141, New Zealand
(72) Clive BLOWER (AU); Mathew PETERSON (US); James Murray SHAW (AU);
James Anthony BONNAR (AU); Etienne David Frank Philippe MONIOTTE (BE);
Martin Bernard Catherine BOUSMANNE (BE); Cecilia BETTI (BE); Karel Willy
Luc DECROOS (BE); Mimoun AYOUB (CH).
(74) Công ty cổ phần tư vấn Trung Thực (TRUNG THUC.,JSC)

(54) CHẾ PHẨM CHỨA TROFINETID

(57) Sáng chế bộc lộ các hợp chất có công thức (I), các chất đồng phân lập thể, các hợp chất phụ của chúng, các dược phẩm và các phương pháp sản xuất các hợp chất này, bằng cách sử dụng các chất phản ứng silyl hóa và tạo ra các chế phẩm và các sản phẩm được tạo ra bằng cách áp dụng các phương pháp này. Cụ thể hơn, sáng chế bộc lộ cách sản xuất trofinetid và các sản phẩm phụ, các chế phẩm và các sản phẩm chứa các hợp chất này, để sử dụng làm dược phẩm trong việc điều trị các rối loạn thoái hóa thần kinh hoặc các rối loạn phát triển thần kinh.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế liên quan đến các chế phẩm chứa, và các phương pháp sản xuất, trofinetid (axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc “G-2-MePE”). Các chế phẩm được tạo ra bằng cách áp dụng các phương pháp sản xuất mới và chứa trofinetid và các sản phẩm khác của các phương pháp tổng hợp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

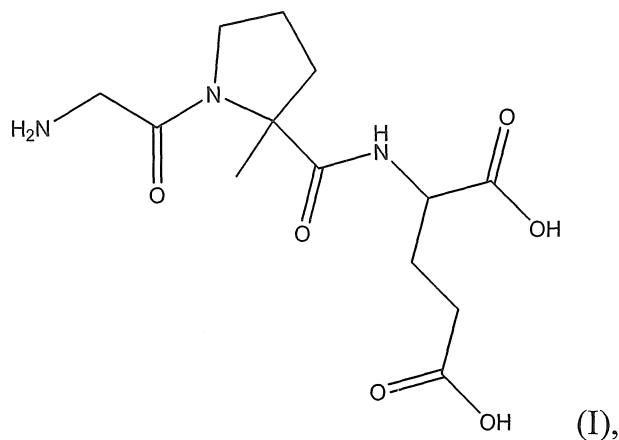
Trofinetid là hợp chất tổng hợp, có cấu trúc lõi tương tự với axit glyxyl-prolyl-glutamic (hoặc “GPE”). Đã thấy rằng trofinetid có thể được dùng để điều trị các tình trạng thoái hóa thần kinh và gần đây được thấy hữu hiệu trong việc điều trị các rối loạn phổ tự kỷ và các rối loạn phát triển thần kinh.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

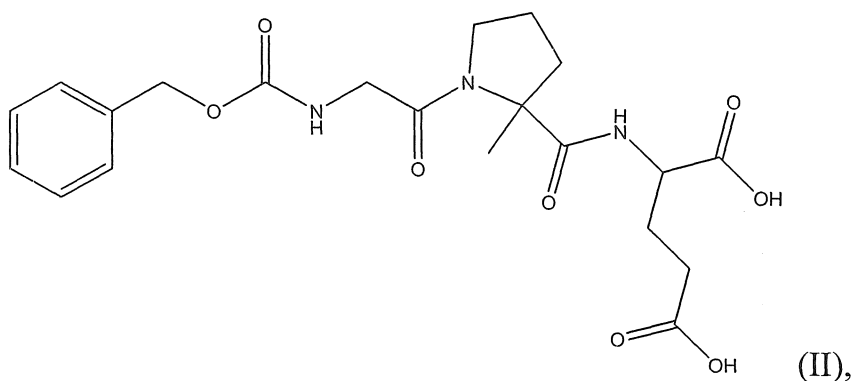
Các tác giả sáng chế đã xác định được vấn đề mới trong lĩnh vực kỹ thuật này, cụ thể là các phương pháp hiện nay tạo ra các chế phẩm chứa trofinetid khó được thực hiện trên quy mô thương mại.

Để giải quyết vấn đề này, các tác giả sáng chế đã xác định được các chế phẩm mới và các phương pháp sản xuất, trong đó hợp chất này hoặc muối hoặc chất đồng phân lập thể hoặc hydrat của chúng được tạo ra bằng cách áp dụng công nghệ silyl hóa. Việc áp dụng chiến lược mới này tạo ra các chế phẩm mới và lượng lớn hơn đáng kể trofinetid cần được tạo ra, và dẫn đến các chế phẩm, các kit, và các sản phẩm chứa trofinetid mà có lợi về mặt thương phẩm.

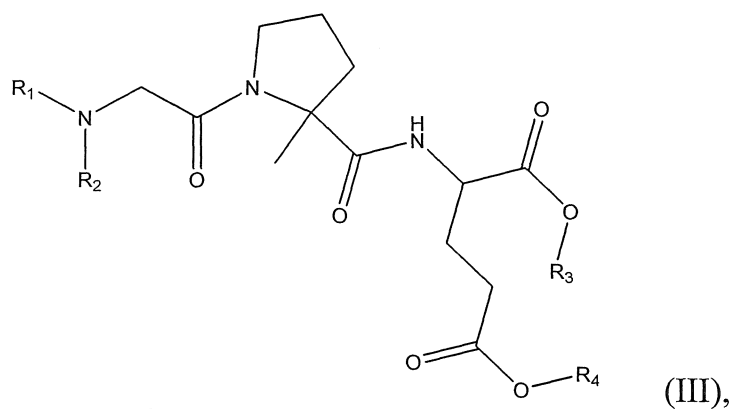
Sáng chế bao gồm chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II):

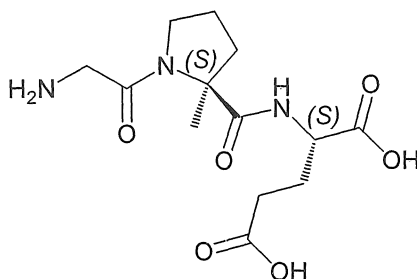


hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất có Công thức (Ia) (trofinetide)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

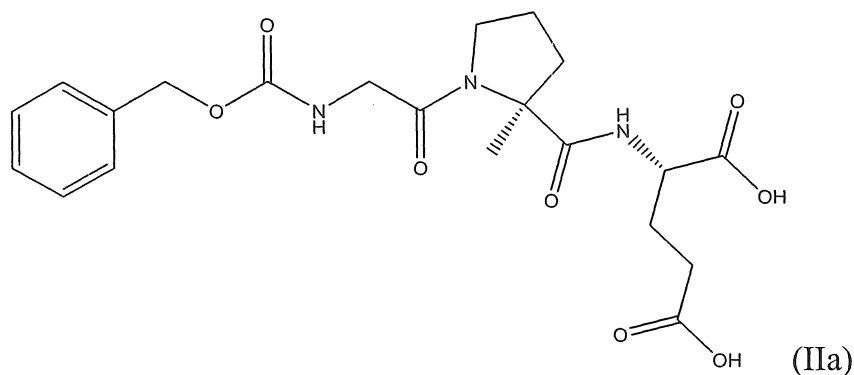
Sáng chế còn bao gồm chế phẩm chứa trofinetid, chế phẩm này thu được bằng cách:

- liên hợp H-MePro-OH và Z-Gly-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân và dung môi silyl hóa, hoặc
- liên hợp Z-Gly-OH và Suc-OH và sau đó liên hợp Z-Gly-OSu và H-MePro-OH thu được khi không có hoặc có chất phản ứng hoạt hóa, dung môi và khi không có hoặc có tác nhân silyl hóa;
- liên hợp thu được Z-Gly-MePro-OH và H-Glu-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi;
- nhận Z-Gly-MePro-Glu-OH; và
- khử bảo vệ Z-Gly-MePro-Glu-OH, để thu được chế phẩm chứa trofinetid.

Sáng chế còn bao gồm phương pháp sản xuất chế phẩm chứa trofinetid bao gồm các bước:

- liên hợp H-MePro-OH và Z-Gly-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân và dung môi silyl hóa, hoặc
- liên hợp Z-Gly-OH và Suc-OH và sau đó liên hợp Z-Gly-OSu và H-MePro-OH thu được khi không có hoặc có chất phản ứng hoạt hóa, dung môi và khi không có hoặc có tác nhân silyl hóa;
- liên hợp thu được Z-Gly-MePro-OH và H-Glu-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi;
- nhận Z-Gly-MePro-Glu-OH; và
- khử bảo vệ Z-Gly-MePro-Glu-OH, để thu được chế phẩm chứa trofinetid.

Sáng chế còn bao gồm kit chứa dạng liều chứa hợp chất của trofinetid và hợp chất có công thức (IIa),



(Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hướng dẫn sử dụng.

Sáng chế còn bao gồm kit chứa dạng liều chứa hợp chất có công thức (Ia) và hợp chất có công thức (IIa), và một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX).

Mô tả chi tiết sáng chế

Quy trình tổng hợp các peptit bằng cách áp dụng persilyl hóa thường bao gồm bước chọn lọc peptit hoặc axit amin, tiếp theo là vài bước. Ở bước thứ nhất, peptit hoặc axit amin được cho phản ứng với tác nhân persilyl hóa, tùy ý trong dung môi hữu cơ. Có thể mong muốn sử dụng các tác nhân persilyl hóa được chọn từ nhóm bao gồm N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit (BSA), N,O-bis(trimetylsilyl)trifloaxetamit, hexametyldisilazan, N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit (TMA), N-metyl-N-(trimetylsilyl)trifloaxetamit, N-(trimetylsilyl)axetamit, N-(trimetylsilyl)dietylamin, N-(trimetylsilyl)dimetylamin, 1-(trimetylsilyl)imidazol, và 3-(trimetylsilyl)2-oxazolidon.

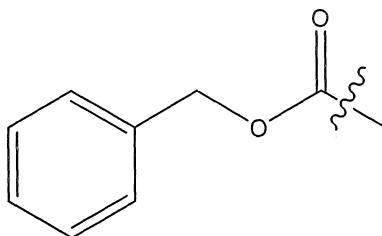
Tính hữu dụng

Đã thấy rằng trofinetid có thể được dùng để điều trị các tình trạng thoái hóa thần kinh, các rối loạn phát triển thần kinh và các rối loạn phổ tự kỷ.

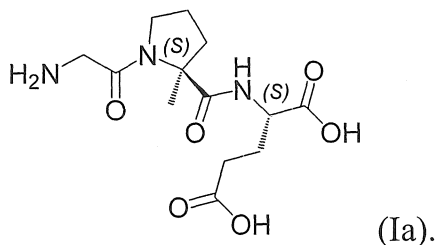
Định nghĩa

Các định nghĩa dưới đây cần được hiểu như được nêu, trừ khi chúng được định nghĩa đặc biệt theo cách khác trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “Cbz” và “Z” có nghĩa là nhóm bảo vệ benzyloxycarbonyl, và có thể thay đổi lẫn nhau và có cấu trúc dưới đây:



Thuật ngữ “trofinetid” có nghĩa là axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic có công thức (Ia) hoặc “G-2-MePE”, hoặc “H-Gly-MePro-Glu-OH”, hoặc “Gly-MePro-Glu-OH”, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S



Tên gọi theo hệ thống IUPAC của trofinetid là axit (2S)-2-[[[(2S)-1-(2-aminoaxetyl)-2-metylpyrrolidin-2-carbonyl]amino]pentandioic.

Thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là trị số trung bình của biến $\pm 20\%$ trị số trung bình của biến.

Thuật ngữ “eq” có nghĩa là “đương lượng”. Trừ khi có quy định cụ thể khác, tất cả các đương lượng (eq) được biểu hiện liên quan đến chất phản ứng có tính giới hạn trên cơ sở mol.

Các thuật ngữ “vol” và “vols” lần lượt có nghĩa là “thể tích” và “các thể tích”.

Thuật ngữ “DIPEA” có nghĩa là N,N-diisopropyletylamin, hoặc bazơ Hünig.

Thuật ngữ “DMAC” có nghĩa là N,N-đimetylaxetamit.

Thuật ngữ “NMT” có nghĩa là “không nhiều hơn”.

Thuật ngữ “TMA” có nghĩa là N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit.

Thuật ngữ “BSA” có nghĩa là N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit.

Thuật ngữ “Oxyma Pure” có nghĩa là etyl 2-xyano-2-(hydroxyimino)axetat, hoặc etyl(hydroxyimino)xyanoaxetat.

Thuật ngữ “IPE” có nghĩa là iso-propyl ete hoặc diisopropyl ete.

Thuật ngữ “ACN” có nghĩa là axetonitril.

Thuật ngữ “NLT” có nghĩa là “không thấp hơn”.

Thuật ngữ “MTBE” có nghĩa là 2-metoxi-2-metylpropan, hoặc metyl-tert-butyl ete.

Thuật ngữ “iPrOH” có nghĩa là propan-2-ol, hoặc rượu isopropylic, hoặc isopropanol.

Thuật ngữ “iPrOAc” có nghĩa là isopropyl axetat.

Thuật ngữ “UPLC” có nghĩa là sắc ký lỏng hiệu suất cao.

Thuật ngữ “Piv-Cl” có nghĩa là pivaloyl clorua.

Thuật ngữ “EtOAc” hoặc “AcOEt” có nghĩa là etyl axetat.

Thuật ngữ “HPLC” có nghĩa là sắc ký lỏng hiệu suất cao.

Thuật ngữ “MeOH” có nghĩa là rượu metylic hoặc metanol.

Thuật ngữ “Pd/C” có nghĩa là paladi trên cacbon chất xúc tác.

Thuật ngữ “Pd/Si” có nghĩa là paladi trên silic đioxit chất xúc tác.

Thuật ngữ “RT” có nghĩa là nhiệt độ của môi trường xung quanh, thường là khoảng 25°C.

Thuật ngữ “LC” có nghĩa là sắc ký lỏng.

Thuật ngữ “RRT” có nghĩa là thời gian lưu tương đối.

Thuật ngữ “TFA” có nghĩa là axit trifloaxetic.

Thuật ngữ “H-MePro-OH” có nghĩa là axit (2S)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic ở dạng bazơ hoặc muối hydroclorua.

Thuật ngữ “MePro.HCl” có nghĩa là (2S)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic hydroclorua của axit.

Thuật ngữ “Z-Gly-OH” có nghĩa là benzyloxycarbonyl-glyxin, hoặc Cbz-glyxin.

Thuật ngữ “H-Glu-OH” có nghĩa là (2S)-2-aminopentandioic axit, hoặc L-axit glutamic.

Thuật ngữ “EDC.HCl” có nghĩa là 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit hydroclorua, hoặc 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua, hoặc N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimit hydroclorua.

Thuật ngữ “Z-Gly-MePro-OH” có nghĩa là ((S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)glyxy-1)-2-metylpyrrolidin-2-axit carboxylic), hoặc N-benzyloxycarbonyl-glyxyl-L-2-metylpyrrolin.

Thuật ngữ “Z-Gly-MePro-Glu-OH” có nghĩa là ((S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)-glyxyl)-2-

axit metylpyrrolidin-2-carbonyl)-L-glutamic, hoặc axit N-benzyloxycarbonyl-glyxyl-L-2-metylprolyl-L- glutamic.

Thuật ngữ “Et-Gly-MePro-Glu-OH” có nghĩa là axit ((S)-1-(etyl-glyxyl)-2-metylpyrrolidin 2-carbonyl)-L-glutamic, hoặc axit N-etyl-glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Me-Gly-MePro-Glu-OH” có nghĩa là axit ((S)-1-(metyl-glyxyl)-2-metylpyrrolidin-2-carbonyl)-L-glutamic, hoặc axit metyl-glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Me₂-Gly-MePro-Glu-OH” có nghĩa là axit ((S)-1-(đimetyl-glyxyl)-2-metylpyrrolidin-2-carbonyl)-L-glutamic, hoặc axit N,N-đimetyl-glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH” có nghĩa là 5-isopropyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc γ isopropyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu-OiPr” có nghĩa là axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic 1-isopropyl este, hoặc glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic α isopropyl este.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OiPr)-OiPr” có nghĩa là glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic axit 1,5-điisopropyl este.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OMe)-OH” có nghĩa là 5-metyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc γ metyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu-OMe” có nghĩa là 1-metyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc α metyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OMe)-OMe” có nghĩa là axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic 1,5-đimetyl este.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OEt)-OH” có nghĩa là 5-etyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic γ etyl este.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu-OEt” có nghĩa là 1-etyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic α etyl este.

Thuật ngữ “Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt” có nghĩa là 1,5-dietyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Thuật ngữ “Suc-OH” có nghĩa là N-hydroxysuccinimit.

Thuật ngữ “Z-Gly-OSu” có nghĩa là benzyloxycarbonyl-glyxin N-succinimidyl este.

Thuật ngữ “DCC” có nghĩa là N,N'-đixyclohexylcarbodiimit.

Thuật ngữ “DCU” có nghĩa là 1,3-đixyclohexyl ure.

Thuật ngữ “TEA” có nghĩa là trietylamin.

Thuật ngữ “CH₂Cl₂” có nghĩa là DCM, hoặc điclometan.

Thuật ngữ “NaHCO₃” có nghĩa là natri bicacbonat.

Thuật ngữ “iButOH” có nghĩa là butan-2-ol, hoặc rượu isobutylic, hoặc isobutanol.

Thuật ngữ “DMAPA” có nghĩa là đimetylaminopropylamin.

Thuật ngữ “KHSO₄” có nghĩa là kali bisulfat.

Thuật ngữ “H₂O” có nghĩa là nước.

Thuật ngữ “NaCl” có nghĩa là natri clorua, hoặc muối.

Thuật ngữ “DMA” có nghĩa là N,N-đimetylaxetamit.

Thuật ngữ “DMF” có nghĩa là N,N-đimetylformamit

Thuật ngữ “HCl” có nghĩa là axit clohydric.

Thuật ngữ “HOBt” có nghĩa là 1-hydroxy-benzotriazol.

Thuật ngữ “HOAt” có nghĩa là 1-hydroxy-azabenzotriazol.

Thuật ngữ “TBTU” có nghĩa là 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametylaminium tetrafloborat.

Thuật ngữ “NMM” có nghĩa là N-metylmorpholin.

Thuật ngữ “ICH” có nghĩa là Hội đồng Quốc tế về Hòa hợp hóa.

Thuật ngữ “NMR” có nghĩa là cộng hưởng từ hạt nhân.

Thuật ngữ “UV” có nghĩa là cực tím.

Thuật ngữ “MS” có nghĩa là phép đo phổ khối.

Thuật ngữ “gm” có nghĩa là gam.

Thuật ngữ “μl” có nghĩa là microlit.

Các thuật ngữ “chất phản ứng hoạt hóa” và “chất phản ứng hoạt hóa nhóm carboxyl” có nghĩa là chất phản ứng mà tạo điều kiện thuận lợi cho việc ngưng hợp hai axit amin và/hoặc các peptit bằng cách tạo ra liên kết amit. Các ví dụ về hoạt hóa các tác nhân và nhóm carboxyl hoạt hóa các tác nhân bao gồm carbodiimide, axyl halogenua, muối phosphoni và các muối uroni hoặc guanidini, axyl halogenua, như isobutyl chlorofomat hoặc pivaloyl clorua hoặc carbodiimide, như EDC.HCl hoặc DCC.

Thuật ngữ “chứa” có nghĩa là bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở.

Thuật ngữ “chứa” có nghĩa là chỉ bao gồm nguyên liệu đã nêu.

Thuật ngữ “chủ yếu bao gồm” có nghĩa là bao gồm nguyên liệu đã nêu và các dạng tương đương của chúng.

Các thuật ngữ “% trọng lượng/trọng lượng” và “% trọng lượng” được sử dụng thay thế nhau trong toàn bộ bản mô tả này.

Thuật ngữ “lượng cụ thể” có nghĩa là lượng hợp chất được biểu thị theo đơn vị khối lượng/thể tích hoặc khối lượng/khối lượng mà nhằm để có mặt ở sản phẩm. Lượng thực tế của hợp chất có thể vượt quá 100% trọng lượng cụ thể nếu nó chứa thừa để bù cho phần hao hụt hợp chất khi bảo quản, ví dụ, do phân hủy hoặc thoái biến hợp chất.

Thuật ngữ “tác nhân persilyl hóa” hoặc “tác nhân silyl hóa” có nghĩa là hợp chất mà cộng thêm các nguyên tử silic vào peptit hoặc axit amin.

Thuật ngữ “đã được persilyl hóa” biểu thị hợp chất, trong đó các nhóm có nguyên tử hydro hoạt tính mà có thể phản ứng với tác nhân silyl hóa được silyl hóa đủ để đảm bảo rằng thu được môi trường phản ứng đồng nhất.

Thuật ngữ “các nhóm chức cần được silyl hóa” được hiểu là biểu thị các nhóm cụ thể có nguyên tử hydro có hoạt tính mà phản ứng với tác nhân silyl hóa như các nhóm amino, hydroxyl, mercapto hoặc carboxyl.

Thuật ngữ “(các) sản phẩm phụ” có nghĩa là các hợp chất có công thức (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), và (IX).

Mô tả chung

Bản mô tả này bao gồm phần bộc lộ các phương pháp sản xuất các hợp chất có công thức (I), các hợp chất và các chế phẩm chứa các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất có công thức (II), và/hoặc công thức (III), và/hoặc công thức (IV), và/hoặc

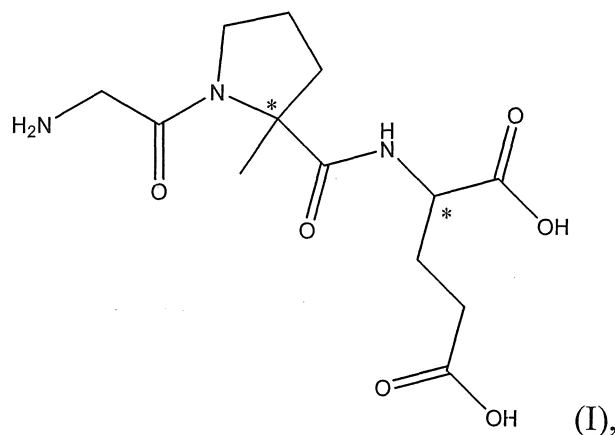
công thức (V), và/hoặc công thức (VI), và/hoặc công thức (VII), và/hoặc công thức (VIII), và/hoặc công thức (IX), và các sản phẩm chứa các chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất có các công thức này. Cách thức chung đã được bộc lộ bao gồm việc tổng hợp các hợp chất bằng cách sử dụng các tác nhân silyl hóa. Dựa trên tính không đối xứng gương của các nguyên liệu ban đầu, các hỗn hợp gồm các hợp chất có thể được tạo ra, với phần lớn các hợp chất có tính không đối xứng của các nguyên liệu ban đầu, và một số hợp chất bổ sung có các đặc tính không đối xứng khác.

Các hợp chất này và các chế phẩm có thể được dùng để điều trị nhiều loại rối loạn thoái hóa thần kinh, các rối loạn phổ tự kỷ, và các rối loạn phát triển thần kinh.

Các hợp chất theo sáng chế

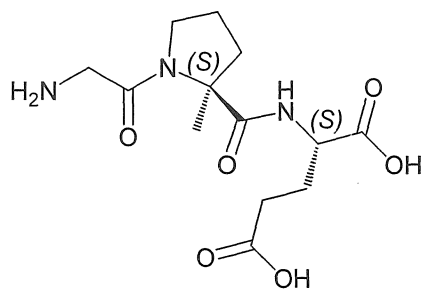
Các hợp chất sau được xem xét độc lập với nhau, nhưng có thể được kết hợp với các hợp chất bất kỳ khác. Chúng bao gồm các hợp chất có công thức (I), và các hợp chất có công thức (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), và (IX).

Hợp chất có công thức (I)



hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R, và trong đó tâm không đối xứng được biểu thị bằng * trong công thức (I). Các tâm không đối xứng đối với Công thức (Ia), (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), và (IX) là giống như đối với công thức (I).

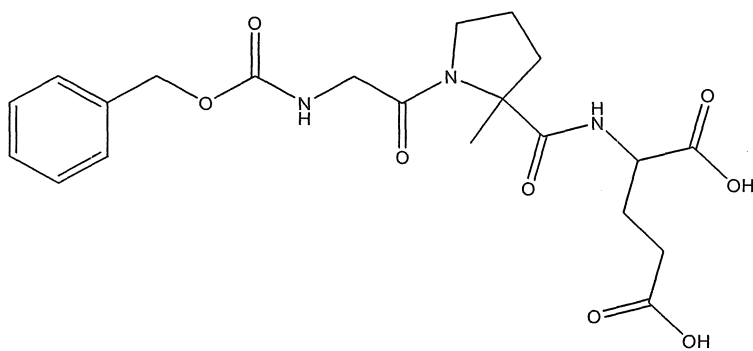
Hợp chất có công thức (Ia)



(Ia) (trofinetide),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S.

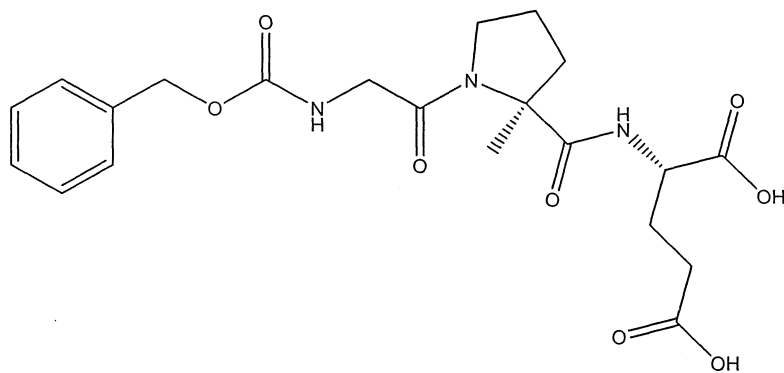
Hợp chất có công thức (II)



(II),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

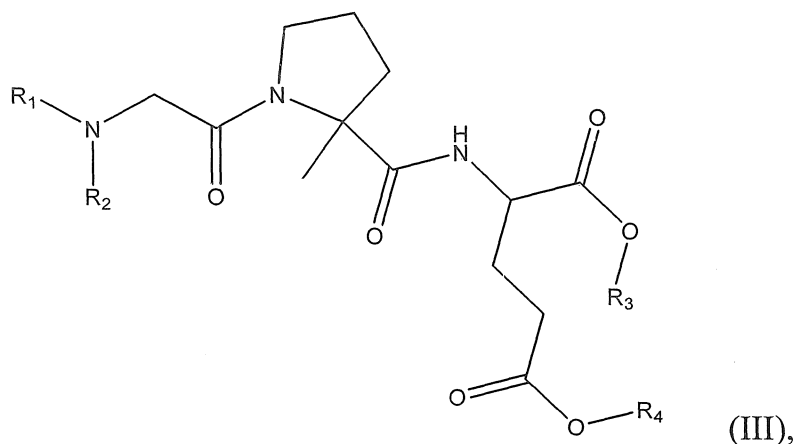
Hợp chất có công thức (IIa)



(IIa) Z-Gly-MePro-Glu-OH,

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S.

Hợp chất có công thức (III)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R, và trong đó R₁, R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R₁, R₂, R₃ và R₄ là C₁₋₄ alkyl.

Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu(OMe)-OH, có nghĩa là 5-metyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc γ metyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu-OMe có nghĩa là 1-metyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc α metyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

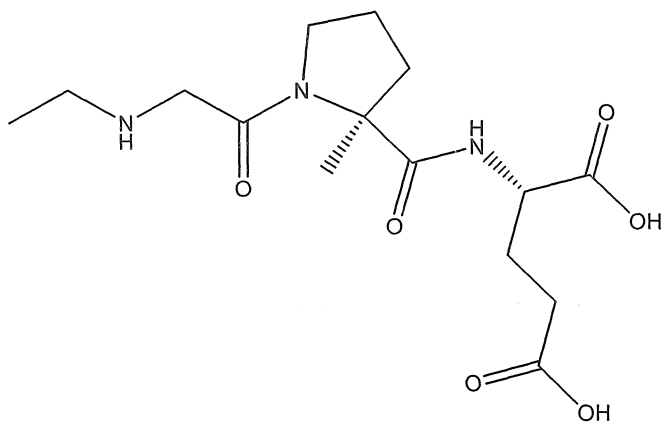
Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu(OMe)-OMe có nghĩa là 1,5-dimetyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu(OEt)-OH có nghĩa là 5-etyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc γ etyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu-OEt có nghĩa là 1-etyl este của axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic, hoặc α etyl este glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic.

Hợp chất có công thức (III), chứa Gly-MePro-Glu(OEt)-OEt có nghĩa là axit glyxyl-L-2-metylprolyl-L-glutamic 1,5-dietyl este.

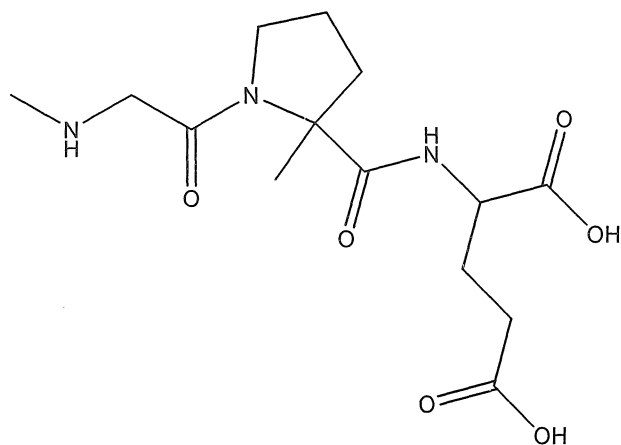
Hợp chất có công thức (IIIa)



(IIIa) Et-Gly-MePro-Glu-OH,

hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S.

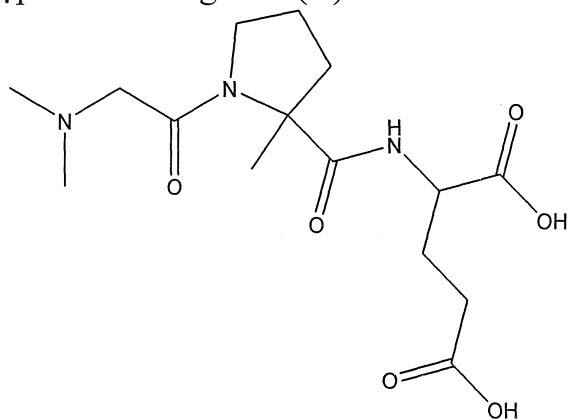
Hợp chất có công thức (IV)



(IV) (Me-Gly-MePro-Glu),

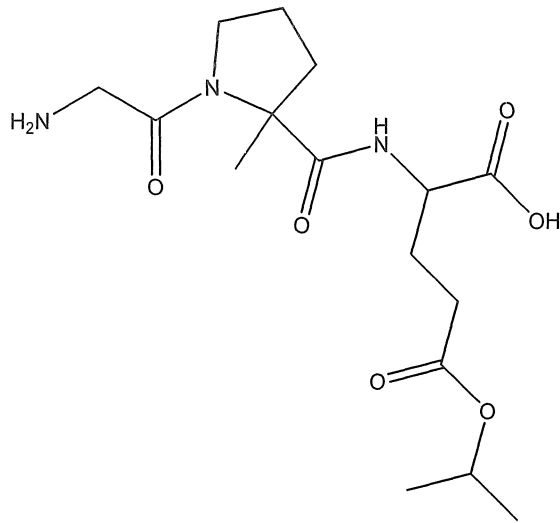
hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

Hợp chất có công thức (V)

(V) (Me₂-Gly-MePro-Glu),

hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

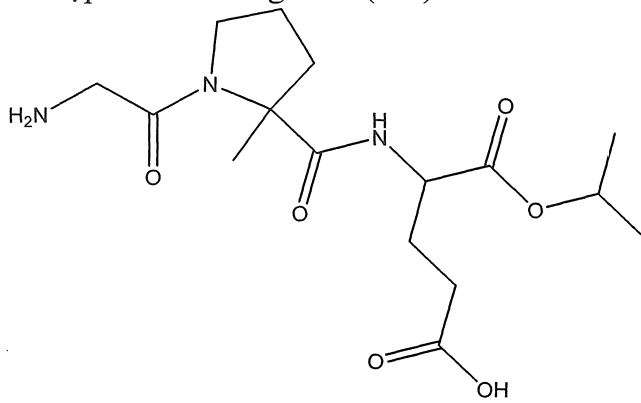
Hợp chất có công thức (VI)



(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

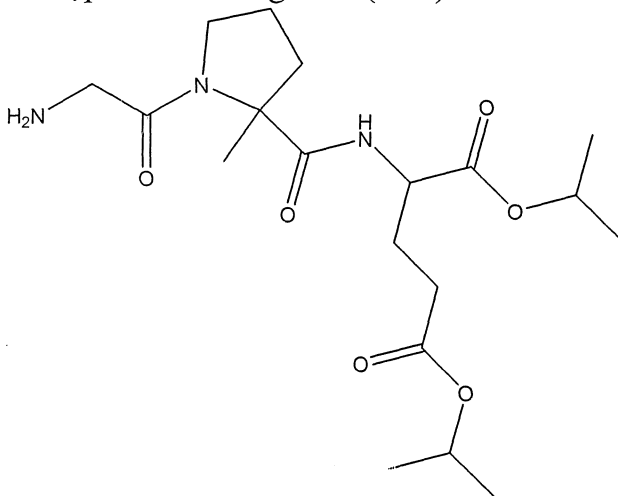
Hợp chất có công thức (VII)



(VII) (Gly-MePro-Glu-OiPr),

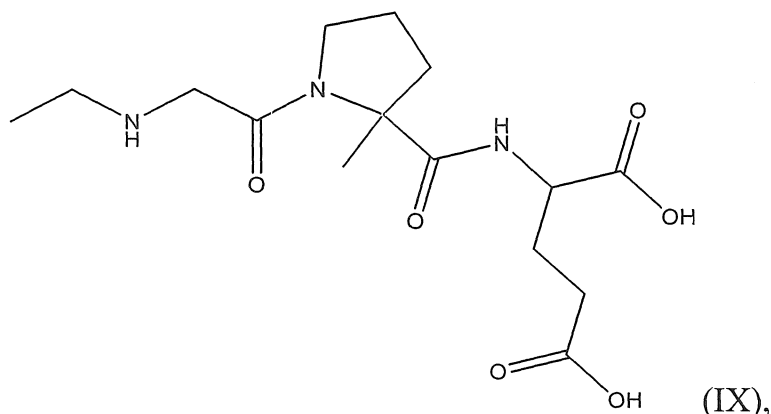
hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

Hợp chất có công thức (VIII)

(VIII) (Gly-MePro-Glu-(OiPr)₂),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

Hợp chất có công thức (IX)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó, trong đó các tâm không đối xứng có cấu hình S,S, S,R, R,S, hoặc R,R.

Các hợp chất có công thức (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII), và (IX) bất kỳ khi nào có mặt, là các sản phẩm phụ ở các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này.

Chế phẩm, sản xuất, và các sản phẩm theo sáng chế

Sản phẩm theo sáng chế là các nguyên liệu chưa được phân tách, nguyên liệu đã được phân tách, các chất trung gian hóa học, các chế phẩm, các dạng liều, các kit, hướng dẫn, và tương tự để sử dụng mà chứa các chế phẩm theo sáng chế. Các chế phẩm và các sản phẩm theo sáng chế bao gồm dưới đây:

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc

muối được dụng, và/hoặc hợp chất có công thức (IX), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid), hydrat, hoặc muối được dụng của nó và ít nhất hợp chất có công thức (IIa), hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid) và hợp chất có công thức (IIa).

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid), hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa), hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (IIIa), hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid), hydrat, hoặc muối được dụng của nó và hợp chất có công thức (IIa), hydrat, hoặc muối được dụng của nó và/hoặc hợp chất có công thức (III), hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid) và hợp chất có công thức (II) và/hoặc hợp chất có công thức (III).

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (IV), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (V), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (VI), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (VII), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (VIII), chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất đồng phân lập thể, hydrat hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức (III).

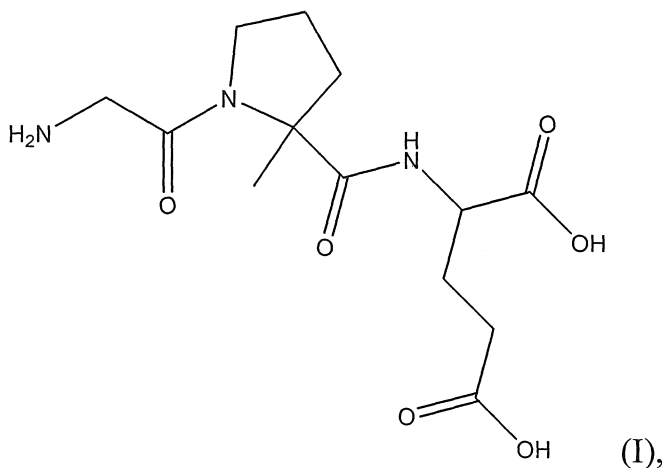
Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia), hydrat hoặc muối được dụng của nó, và hợp chất có công thức (IIIa).

Kit chứa dạng liều chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid) và hợp chất có công thức (IIa) và hướng dẫn sử dụng.

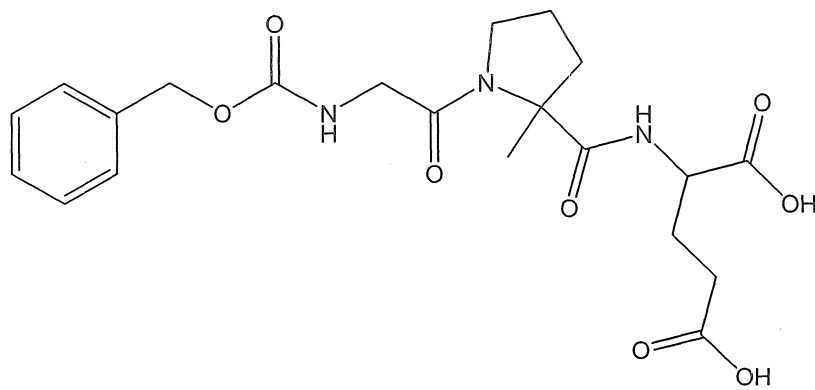
Kit còn có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX).

Các phương án

Chế phẩm theo phương án bất kỳ dưới đây, chứa hợp chất có công thức (I)

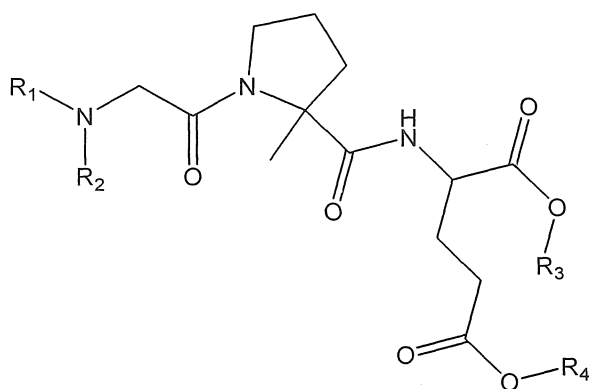


hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II):



(II),

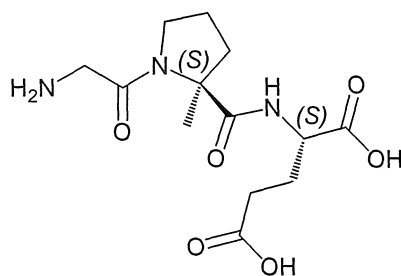
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



(III),

hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia).



(Ia) (trofinetide),

hoặc hydrat, hoặc muối dược dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, không có mặt hoặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng; và hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, không có mặt hoặc có mặt với lượng

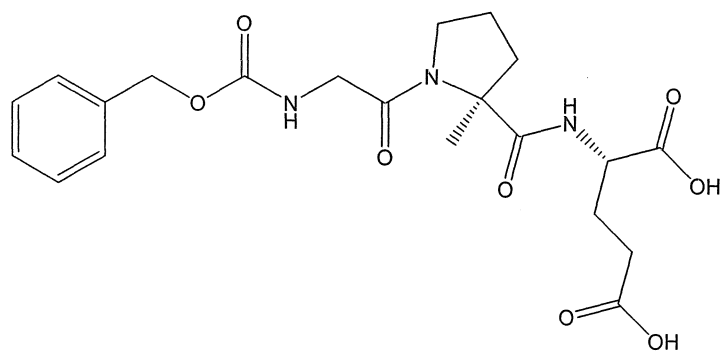
nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, với điều kiện ít nhất là một trong số các hợp chất có công thức (II) hoặc (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,1 \pm 0,02\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có công thức (IIa):



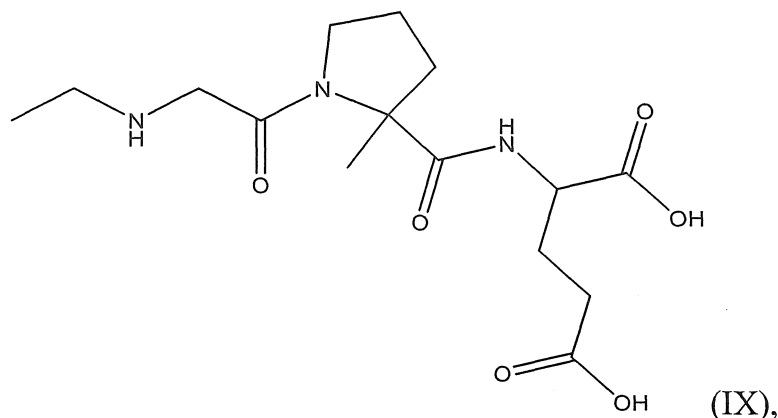
(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, không có mặt.

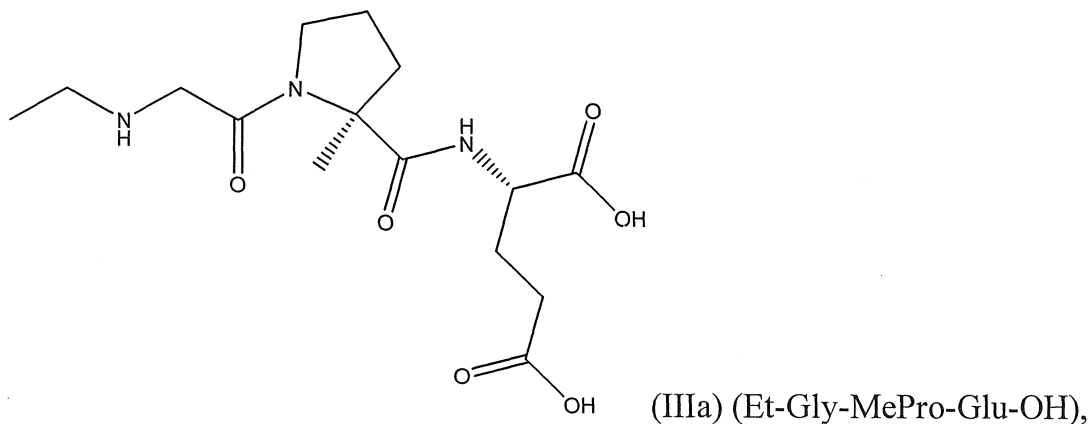
Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2,0 \pm 0,4\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó chế phẩm này chứa hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (IX),



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, chứa hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất có Công thức (III) là hợp chất có công thức (IIIa):



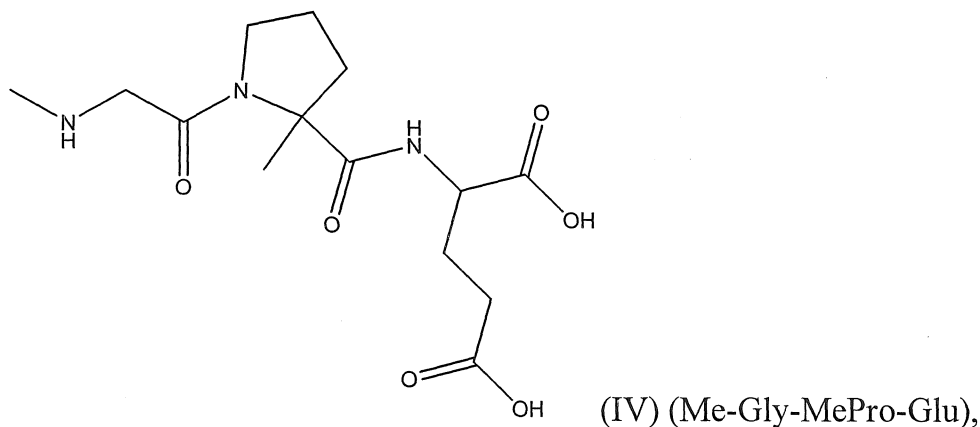
hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (IIIa), hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2,0 \pm 0,4\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (IIIa), hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2,0 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây chứa khoảng từ 97% trọng lượng đến khoảng 100% trọng lượng hợp chất có công thức (Ia), theo cách khác khoảng từ 98% trọng lượng đến 100% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 99% trọng lượng đến 100% trọng lượng tính theo cơ sở khan.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có Công thức (III) là hợp chất có công thức (IV):

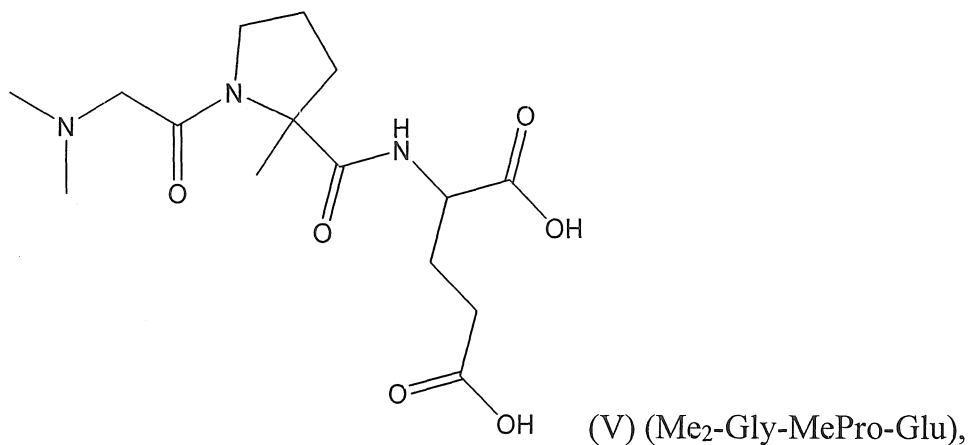


hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (IV), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng

1,5±0,3% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 1±0,2% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,7±0,14% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,5±0,1% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,3±0,06% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,2±0,04% trọng lượng.

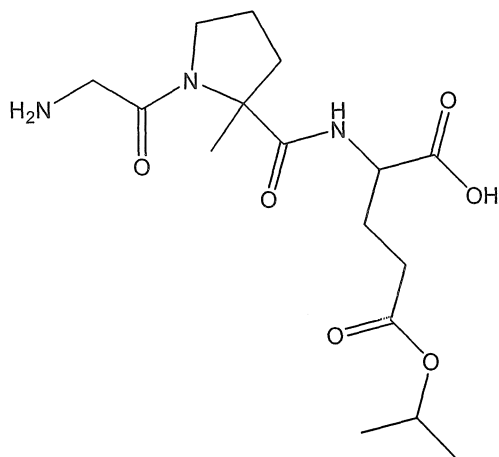
Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (V):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (V), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 2±0,4% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 1,5±0,3% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 1±0,2% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,7±0,14% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,5±0,1% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,3±0,06% trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,001±0,0002% trọng lượng đến khoảng 0,2±0,04% trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (VI):

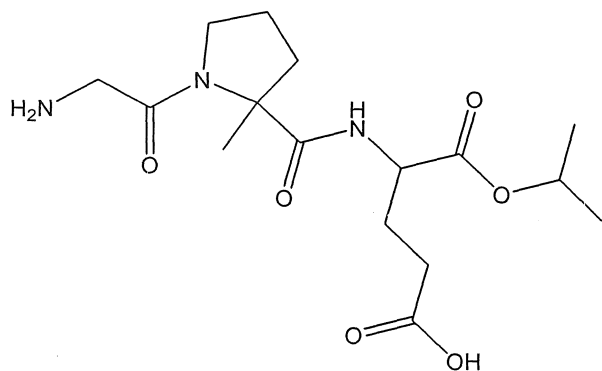


(VI) (Gly-MePro-Glu(OiPr)-OH),

hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (VI), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (VII):



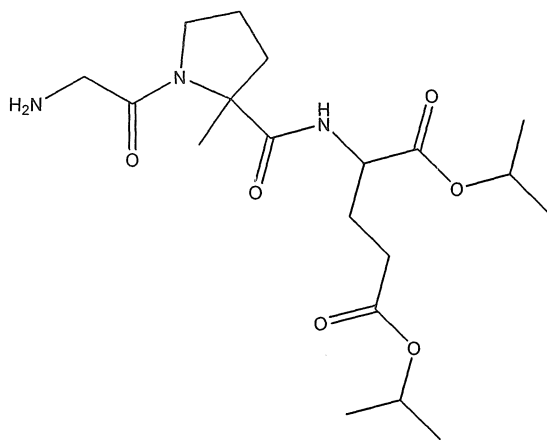
(VII) (Gly-MePro-Glu-OiPr),

hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (VII) hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng,

có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (VIII):

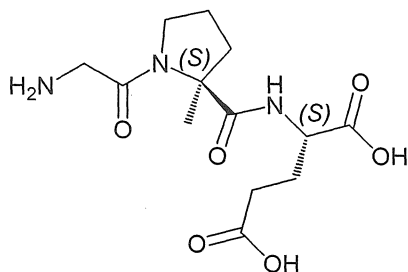


(VIII) (Gly-MePro-Glu-(OiPr)₂),

hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (VIII) hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm chứa hợp chất theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây,



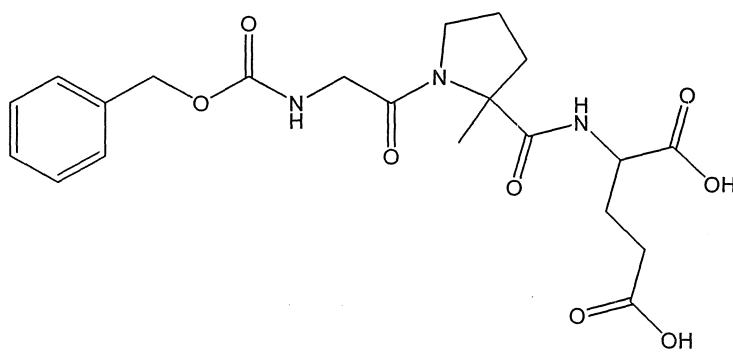
(Ia) (trofinetide),

chế phẩm này thu được bằng cách:

- liên hợp H-MePro-OH và Z-Gly-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân và dung môi silyl hóa, hoặc
- liên hợp Z-Gly-OH và Suc-OH và sau đó liên hợp Z-Gly-OSu và H-MePro-OH thu được khi không có hoặc có chất phản ứng hoạt hóa, dung môi và khi không có hoặc có tác nhân silyl hóa;
- liên hợp thu được Z-Gly-MePro-OH và H-Glu-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi;
- nhận Z-Gly-MePro-Glu-OH; và
- khử bảo vệ Z-Gly-MePro-Glu-OH, để thu được chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia).

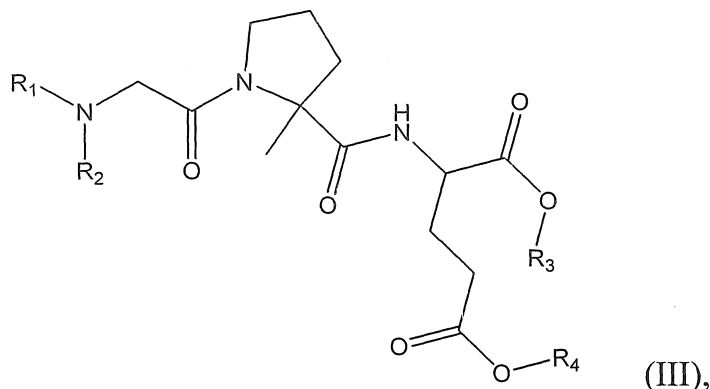
Chế phẩm theo phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây, trong đó chế phẩm thu được được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó chế phẩm này còn chứa hợp chất có công thức (II):



(II),

hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của nó; và tùy ý chứa hợp chất có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, không có mặt hoặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng; và hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, không có mặt hoặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, với điều kiện ít nhất là một trong số các hợp chất có công thức (II) hoặc (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt.

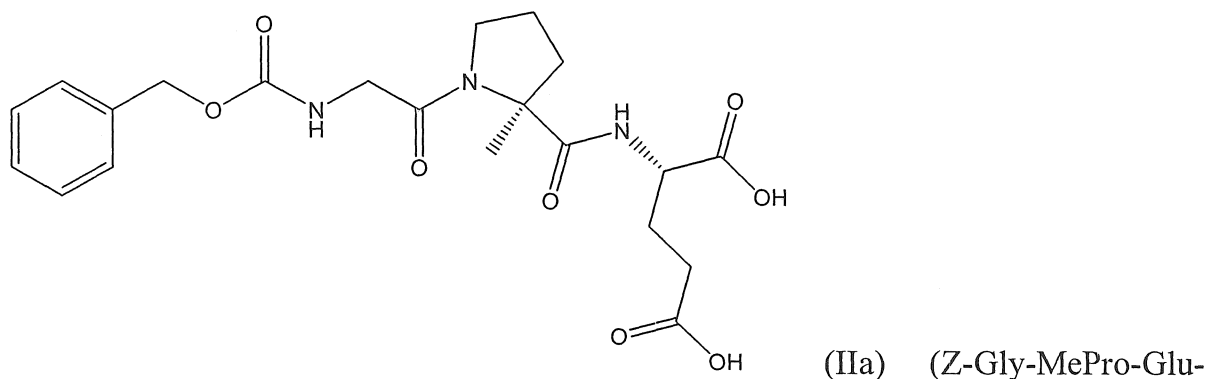
Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,1 \pm 0,02\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2 \pm 0,4\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $1,5 \pm 0,3\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến

khoảng $1 \pm 0,2\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,7 \pm 0,14\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,5 \pm 0,1\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,3 \pm 0,06\%$ trọng lượng, hoặc nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $0,2 \pm 0,04\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có công thức (IIa):



OH), hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, không có mặt.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ $0,001 \pm 0,0002\%$ trọng lượng đến khoảng $2,0 \pm 0,4\%$ trọng lượng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó tác nhân silyl hóa này không chứa nhóm xyano.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó tác nhân silyl hóa này được chọn từ nhóm bao gồm N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit, N,O-bis(trimetylsilyl)trifloaxetamit, hexametyldisilazan, N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit, N-metyl-N-(trimetylsilyl)trifloaxetamit, N-(trimetylsilyl)axetamit, N-(trimetylsilyl)diethylamin, N-(trimetylsilyl)đimetylamin, 1-(trimetylsilyl)imidazol, và 3-(trimetylsilyl)-2-oxazolidon.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước a) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước b) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước c) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm các alkyl axetat, các hydrocacbon đã được clo hóa, các alkyl xyanua và các dung môi loại amit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó chất phản ứng hoạt hóa này được chọn từ nhóm bao gồm các carbodiimit, các axyl halogenua, các muối phosphoni, các muối uroni và các muối guanidini.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc khử bảo vệ đạt được bằng cách hydro hóa.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/C.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/Si.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C, hoặc nhiệt độ khoảng 20°C đến 30°C, hoặc nhiệt độ khoảng 25°C.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở áp suất trong khoảng từ 0 bar đến 6 bar.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện bằng cách sử dụng ít nhất là một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, etyl axetat, isopropyl axetat, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của chúng.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như ít nhất là 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, và 97% trọng lượng, của hợp chất có

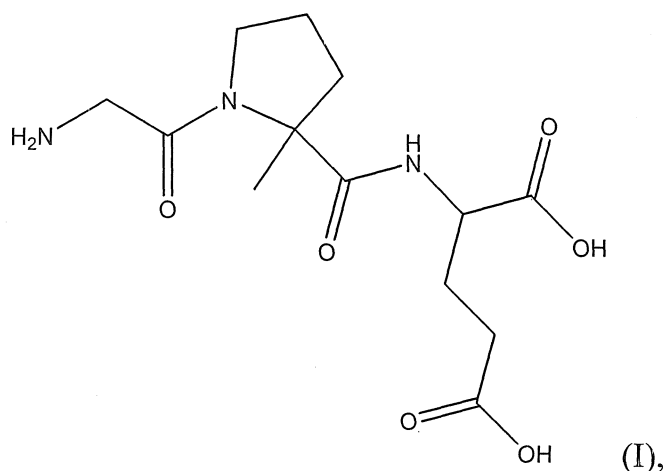
công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, dựa trên cơ sở khan.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như ít nhất là 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, và 97% trọng lượng, của hợp chất có công thức (Ia) hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, dựa trên cơ sở khan.

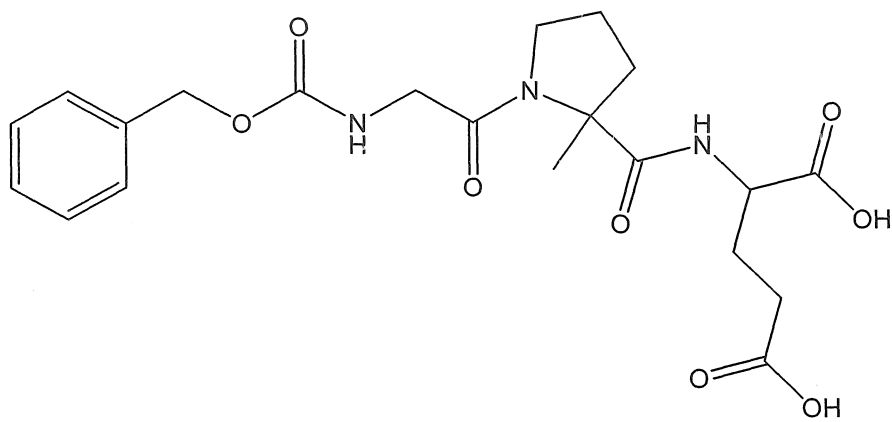
Chế phẩm chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như ít nhất là 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, và 97% trọng lượng, của hợp chất có công thức (I) hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, dựa trên cơ sở khan.

Chế phẩm chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như ít nhất là 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, và 97% trọng lượng, của hợp chất có công thức (Ia) hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, dựa trên cơ sở khan.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, chứa hợp chất có công thức (I)

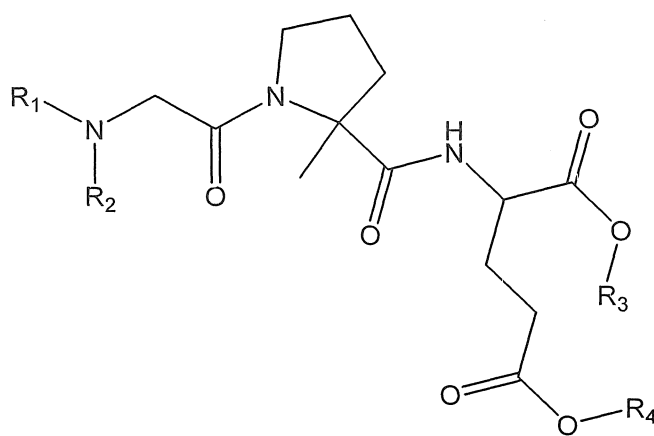


hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II):



(II),

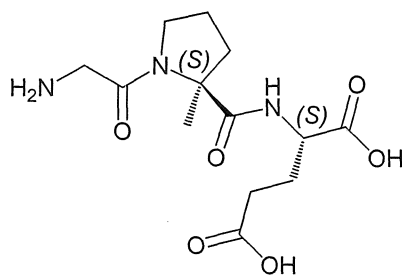
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



(III),

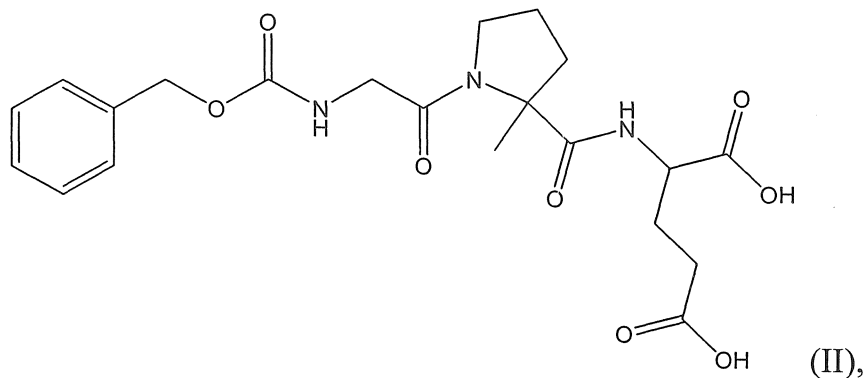
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó R₁, R₂, R₃ và R₄ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁₋₄ alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R₁, R₂, R₃ và R₄ là C₁₋₄ alkyl, và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, hoặc 97% trọng lượng hợp chất có công thức (I) dựa trên cơ sở khan.

Chế phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, chứa hợp chất có công thức (Ia)

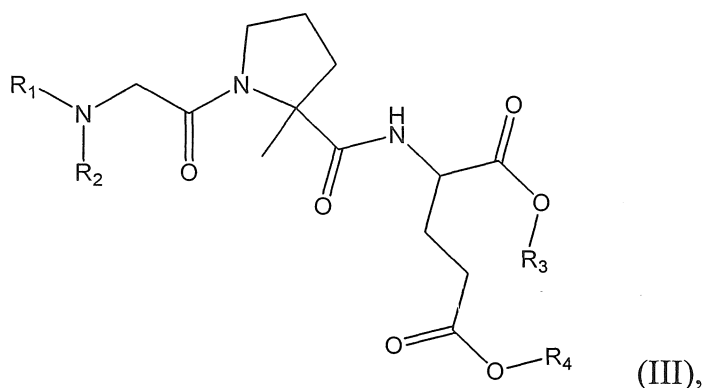


(Ia) (trofinetide),

hoặc hydrat, hoặc muối dược dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II):

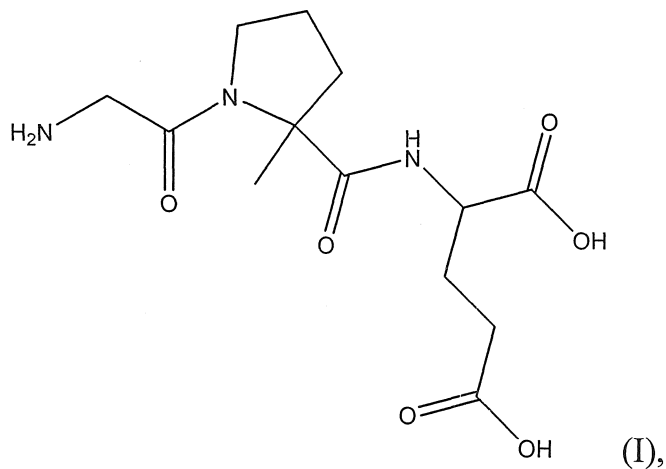


hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl, và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, hoặc 97% trọng lượng hợp chất có công thức (Ia) dựa trên cơ sở khan.

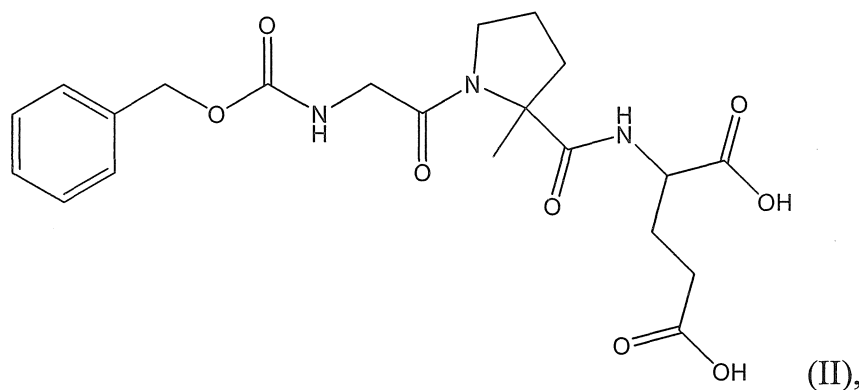
Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)



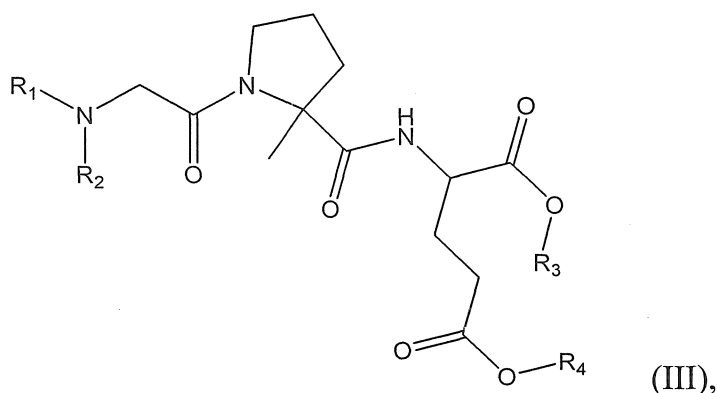
O=C(O)CC(NC(=O)N1CCCC1C(=O)NCCNC(=O)OCC1=CC=CC=C1)C(=O)O (II).*N(R1)CC(=O)N1CCCC1C(=O)NC(CCC(=O)OR4)C(=O)OR3 (III).

(1a) (trofinetide),

hoặc hydrat, hoặc muối được dung của chúng, và hợp chất có công thức (II):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl, và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất là 90% trọng lượng như 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, hoặc 97% trọng lượng hợp chất có công thức (Ia) dựa trên cơ sở khan.

Phương pháp sản xuất chế phẩm chứa trofinetid theo phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây bao gồm các bước:

- a) liên hợp H-MePro-OH và Z-Gly-OH khi có tác nhân hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi; hoặc
- b) liên hợp Z-Gly-OH và Suc-OH và sau đó liên hợp Z-Gly-OSu và H-MePro-OH thu được khi không có hoặc có chất phản ứng hoạt hóa, dung môi và khi không có hoặc có tác nhân silyl hóa;
- c) liên hợp thu được Z-Gly-MePro-OH và H-Glu-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi;
- d) nhận Z-Gly-MePro-Glu-OH; và

e) khử bảo vệ Z-Gly-MePro-Glu-OH, nhờ đó tạo ra trofinetid, trong đó trofinetid được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó tác nhân silyl hóa này không chứa nhóm xyano.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó tác nhân silyl hóa này được chọn từ nhóm bao gồm N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit, N,O-bis(trimetylsilyl)trifloaxetamit, hexametylđisilazan, N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit (TMA), N-metyl-N-(trimetylsilyl)trifloaxetamit, N-(trimetylsilyl)axetamit, N-(trimetylsilyl)dietylamin, N-(trimetylsilyl)dimetylamin, 1-(trimetylsilyl)imidazol, và 3-(trimetylsilyl)2-oxazolidon.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước a) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước b) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi ở bước c) là dung môi hữu cơ phân cực, hoặc dung môi hữu cơ không proton phân cực.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó dung môi được chọn từ nhóm bao gồm các alkyl axetat, các hydrocacbon đã được clo hóa, các alkyl xyanua và các dung môi loại amit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó chất phản ứng hoạt hóa này được chọn từ nhóm bao gồm các carbodiimmit, các axyl halogenua, các muối phosphoni, các muối uroni và các muối guanidini.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc khử bảo vệ đạt được bằng cách hydro hóa.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/C.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/Si.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C, hoặc nhiệt độ khoảng 20°C đến 30°C, hoặc nhiệt độ khoảng 25°C.

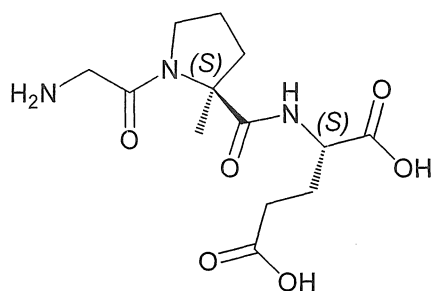
Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở áp suất trong khoảng từ 0 bar đến 6 bar.

Phương pháp theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, trong đó việc hydro hóa được thực hiện ở ít nhất là một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, etyl axetat, isopropyl axetat, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của chúng.

Sản phẩm chứa chế phẩm theo phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây.

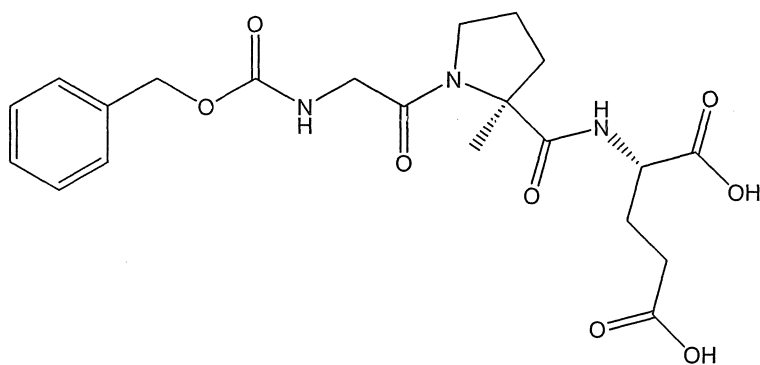
Sản phẩm theo phương án bất kỳ nêu trên hoặc dưới đây, trong đó sản phẩm là kit.

Kit chứa dạng liều theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây chứa hợp chất có công thức (Ia),



(Ia) (trofinetid) và hợp chất có công thức (IIa),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của nó:

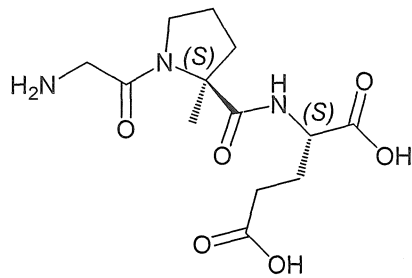


(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hướng dẫn cách dùng cho đối tượng có nhu cầu.

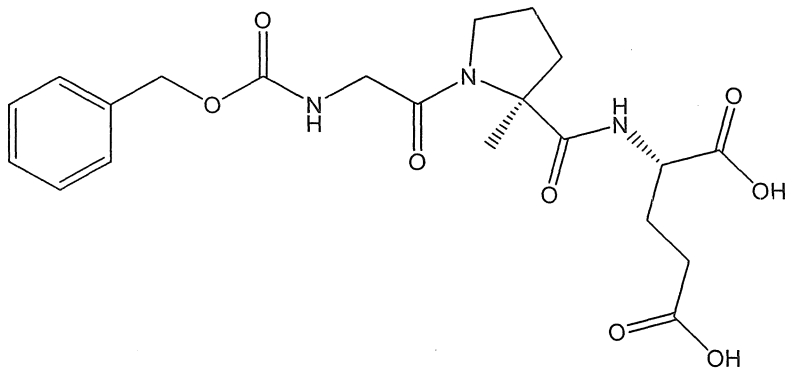
Kit theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, còn chứa một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX).

Sản phẩm theo phương án bất kỳ trên đây hoặc dưới đây, bao gồm kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



(Ia) (trofinetide),

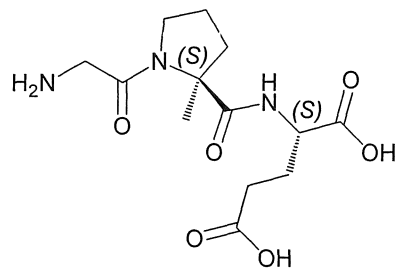
hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)



(IIa)(Z-Gly-MePro-Glu-OH),

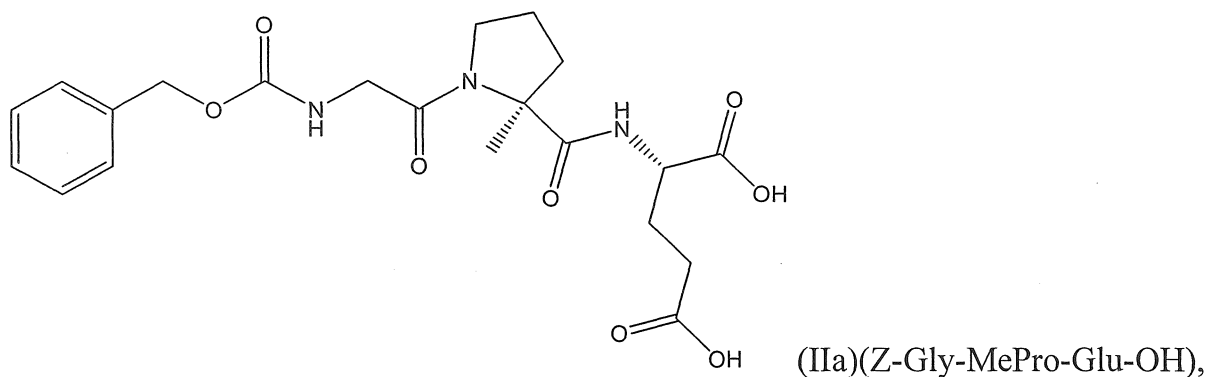
hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của chúng, trong đó sản phẩm chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, 99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

Sản phẩm theo phương án bất kỳ nêu trên, bao gồm kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



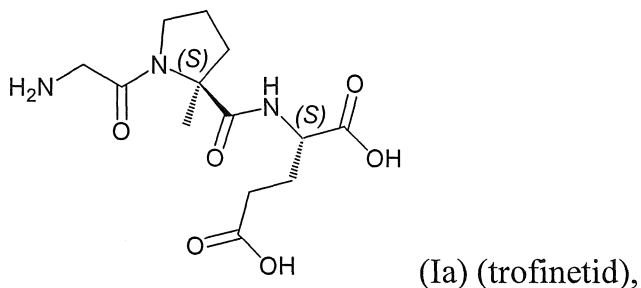
(Ia) (trofinetide),

hoặc hydrat, hoặc muối được dùng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)

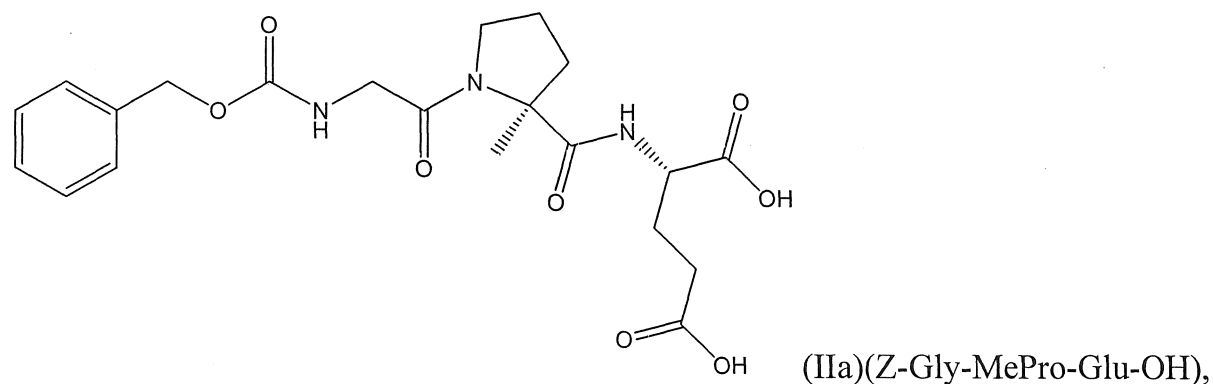


hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và còn chứa một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX), trong đó chế phẩm này chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, 99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

Sản phẩm, kể cả kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



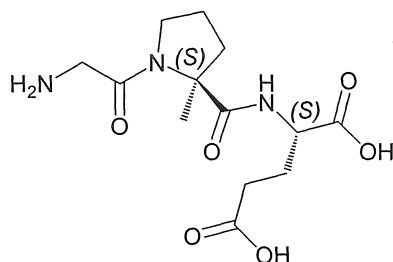
hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó sản phẩm chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng,

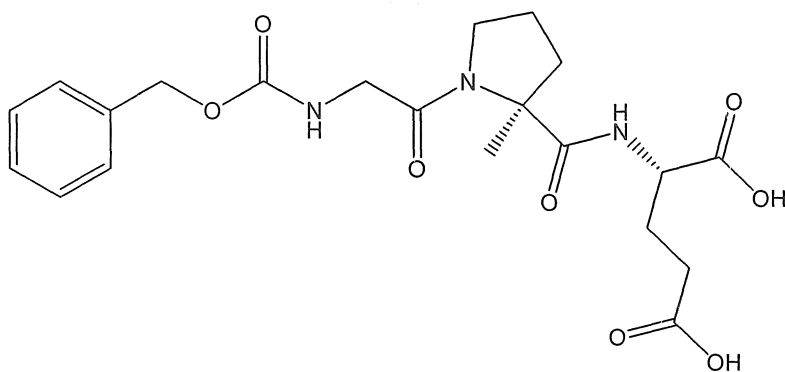
99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

Sản phẩm, kể cả kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



(Ia) (trofinetid),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và còn chứa một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX), trong đó chế phẩm này chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, 99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

Sản xuất các hợp chất và các chế phẩm có công thức (I)

Việc sản xuất các hợp chất theo sáng chế sẽ tạo ra các hợp chất có hóa học lập thể được xác định bởi hóa học lập thể của các chất phản ứng, và do vậy sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trong các tình huống khi các chất phản ứng này có hóa học lập thể hỗn hợp, ví dụ, các chất triệt quang, hoặc các hoán vị khác của các chất đồng phân lập thể của chúng, các hợp chất thu được sẽ có hóa học lập thể hỗn hợp tương ứng. Theo các phương án nhất định và các khía cạnh liên

quan đến các hợp chất và các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này, hóa học lập thể được thể hiện, theo các phương án và khía cạnh khác thì không. Khi một công thức hoặc công thức hóa học không thể hiện hóa học lập thể của các hợp chất và/hoặc các chế phẩm, thì cần phải hiểu là liên quan đến tất cả các khía cạnh hóa học lập thể có khả năng.

Cần phải hiểu rằng các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này chỉ là các bước cụ thể. Các sơ đồ khác có thể được phát triển để sản xuất các hợp chất có công thức I.

Sản xuất trofinetid (công thức (Ia))

Phương pháp sản xuất chế phẩm chứa trofinetid thường bao gồm các bước:

- a) liên hợp H-MePro-OH và Z-Gly-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân và dung môi silyl hóa, hoặc
- b) liên hợp Z-Gly-OH và Suc-OH và sau đó liên hợp Z-Gly-OSu và H-MePro-OH thu được khi không có hoặc có chất phản ứng hoạt hóa, dung môi và khi không có hoặc có tác nhân silyl hóa;
- c) liên hợp thu được Z-Gly-MePro-OH và H-Glu-OH khi có chất phản ứng hoạt hóa, tác nhân silyl hóa và dung môi;
- d) nhận Z-Gly-MePro-Glu-OH ở mức độ chuyển hóa ít nhất là 95%; và
- e) khử bảo vệ Z-Gly-MePro-Glu-OH, trong đó Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong dung môi để tạo ra trofinetid.

Các bước chung này được bộc lộ một cách chi tiết hơn trong các ví dụ dưới đây.

Sản xuất các hợp chất khác

Cùng với hợp chất có công thức (I), một số sản phẩm khác có thể được tạo ra và có mặt trong chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này. Ví dụ về hợp chất hoặc chất đồng phân lập thể có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid). Các sản phẩm khác bao gồm các hợp chất có công thức (II), (IIa), (III), (IIIa), (IV), (V), (VI), (VII), (VIII) và (IX) như nêu trên.

Các sản phẩm bổ sung bao gồm các kit chứa dạng liều chứa hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid) và hợp chất có công thức (IIa) và hướng dẫn sử dụng.

Kit còn có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Việc sản xuất các chế phẩm chứa trofinetid được minh họa bằng ví dụ dưới đây. Có thể hiểu rằng các sơ đồ khác có thể được dùng để tạo ra trofinetid.

Ví dụ 1: Quy trình sản xuất trofinetid

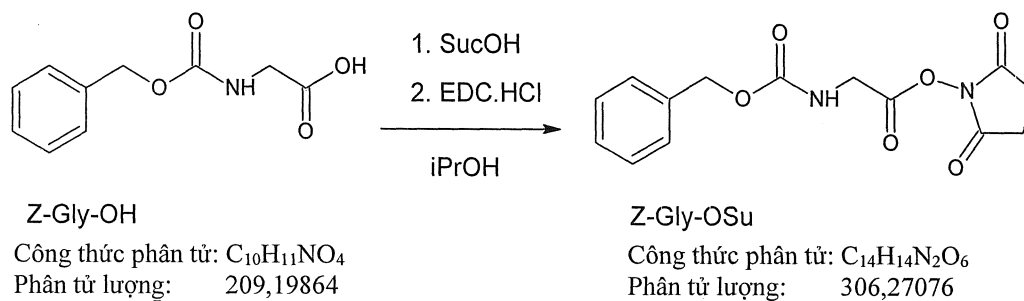
Nói chung, trofinetid và các hợp chất có liên quan có thể được tạo ra từ tiền chất peptit hoặc axit amin phản ứng với tác nhân silyl hóa hoặc tác nhân persilyl hóa ở một hoặc nhiều bước. Theo sáng chế, có thể sử dụng các tác nhân silyl hóa, như các N-trialkylsilyl amin hoặc các N-trialkylsilyl amit, không chứa nhóm xyano.

Các ví dụ về các chất phản ứng silyl hóa này bao gồm N,O-bis(trimetylsilyl)-axetamid (BSA), N,O-bis(trimetylsilyl)trifloaxetamid, hexametylđisilazan, N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamid (TMA), N-metyl-N-(trimetylsilyl)trifloaxetamid, N-(trimetylsilyl)axetamid, N-(trimetylsilyl)dietylamin, N-(trimetylsilyl)dimetylamin, 1-(trimetylsilyl)imidazol, 3-(trimetylsilyl)-2-oxazolidon.

Bước 1: Điều chế Z-Gly-OSu

Một vài quy trình thay thế có thể được áp dụng cho bước này.

Quy trình 1A



Một (1) đương lượng Z-Gly-OH và 1,1 đương lượng Suc-OH được hòa tan trong 27 đương lượng iPrOH và 4 đương lượng CH_2Cl_2 ở nhiệt độ 21°C . Hỗn hợp này được làm nguội và khi nhiệt độ đạt đến -4°C thì 1,1 đương lượng EDC.HCl được bổ sung từ

từ vào, giữ nhiệt độ thấp hơn 10°C. Trong quá trình phản ứng, xuất hiện chất rắn đặc. Sau khi bổ sung EDC.HCl vào, hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến 20°C. Huyền phù này được giảm nhiệt độ đến 11°C và lọc. Bánh lọc được rửa bằng 4,9 đương lượng iPrOH lạnh và 11 đương lượng IPE trước khi sấy ở 34°C (Z-Gly-OSu sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 99,5%; thử nghiệm NMR: 96%; Hiệu suất: 84%).

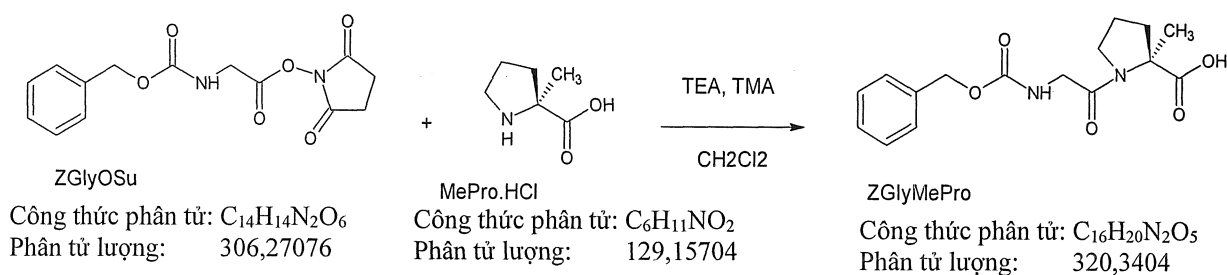
Quy trình 1B

Quy trình này là biến thể của quy trình 1A, và khác bằng cách thay thế iPrOH bằng ACN. Một (1) đương lượng Z-Gly-OH và 1,1 đương lượng Suc-OH được hòa tan trong 22 đương lượng của ACN ở nhiệt độ 35°C. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá. Khi nhiệt độ đạt đến 1°C, 0,9 đương lượng DCC trong 5,5 đương lượng ACN được bổ sung từ từ vào để giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Phản ứng liên hợp xảy ra trong thời gian khoảng 20 giờ. Trong quá trình phản ứng, DCU kết tủa và loại bỏ bằng cách lọc khi kết thúc liên hợp. Sau khi lọc, DCU được rửa bằng ACN để thu hồi sản phẩm. Hỗn hợp gồm Z-Gly-OSu sau đó được cô để đạt đến 60% trọng lượng. iPrOH (17 đương lượng) được bổ sung vào để khởi đầu quá trình kết tinh. Ngay sau khi bổ sung iPrOH vào, xuất hiện chất rắn đặc. Thêm 17 đương lượng iPrOH là cần thiết để hóa lỏng huyền phù. Huyền phù này được làm nguội trong bể nước đá và lọc. Chất rắn được rửa bằng 9 đương lượng iPrOH trước khi sấy ở nhiệt độ 45°C (Z-Gly-OSu sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 99,2%; thử nghiệm sắc ký lỏng cao áp: 99,6%; Hiệu suất: 71%).

Bước 2: Điều chế Z-Gly-MePro-OH

Một vài quy trình thay thế có thể được áp dụng cho bước này.

Quy trình 2A



Một (1) đương lượng MePro.HCl được hòa tan một phần trong 29 đương lượng CH₂Cl₂ ở nhiệt độ 35°C với 1,04 đương lượng TEA và 1,6 đương lượng TMA. Hỗn

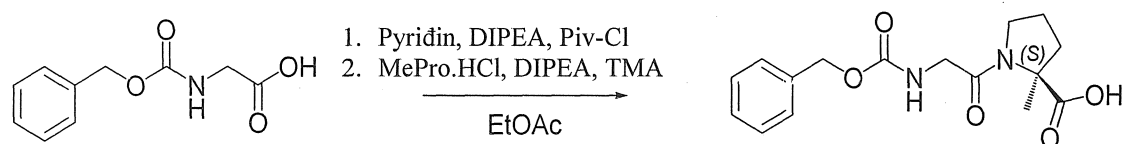
hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 2 giờ để thực hiện bước silyl hóa. Tiếp đó, 1,02 đương lượng của Z-Gly-OSu được bổ sung vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 35°C trong thời gian 3 giờ và sau đó 0,075 đương lượng butylamin được bổ sung vào để dừng phản ứng. Hỗn hợp này được để quay lại nhiệt độ trong phòng và trộn trong thời gian ít nhất là 15 phút. Z-Gly-MePro-OH được chiết một lần với 5% trọng lượng NaHCO₃ trong 186 đương lượng nước, sau đó ba lần lần lượt bằng 5% trọng lượng NaHCO₃ trong 62 đương lượng nước. Các lớp nước được gom và độ pH được đưa đến 2,2 bằng cách bổ sung 34 đương lượng HCl vào ở dạng 12N HCl ở nhiệt độ trong phòng. Ở độ pH này, Z-Gly-MePro-OH hình thành chất rắn dính nhớt mà được hòa tan ở nhiệt độ 45°C với khoảng 33 đương lượng EtOAc và 2,3 đương lượng iButOH. Z-Gly-MePro-OH được chiết vào lớp hữu cơ và rửa bằng 62 đương lượng nước đã được khử khoáng. Sau đó, lớp hữu cơ được sấy khô bằng cách chưng cất đồng sôi với 11,5 đương lượng EtOAc cho đến khi peptit bắt đầu kết tủa. Xyclohexan (12 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này để hoàn thành bước làm kết tủa. Huyền phù này được làm nguội ở nhiệt độ 5°C trong thời gian 2 giờ và lọc. Chất rắn được rửa bằng 10 đương lượng xyclohexan trước khi sấy ở nhiệt độ 45°C (Z-Gly-MePro-OH sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 100%; thử nghiệm sắc ký lỏng cao áp: 100%; hiệu suất 79%).

Quy trình 2B

Quy trình này là biến thể của quy trình 2A. Một (1) đương lượng MePro.HCl được hòa tan một phần trong 36,6 đương lượng CH₂Cl₂ ở nhiệt độ 34°C với 1,01 đương lượng TEA và 0,1 đương lượng TMA. Tiếp đó, 1,05 đương lượng Z-Gly-OSu được bổ sung vào hỗn hợp này, tiếp theo 1,0 đương lượng TEA. Hỗn hợp này được duy trì ở nhiệt độ 35°C trong thời gian khoảng 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ 25°C đến 30°C và 0,075 đương lượng DMAPA được bổ sung vào để dừng phản ứng. Một trăm (100) đương lượng nước, 8,6 đương lượng HCl ở dạng 12N HCl và 0,3 đương lượng KHSO₄ được bổ sung vào hỗn hợp này (không quan sát thấy kết tủa, độ pH=1,7). Z-Gly-MePro-OH được chiết vào lớp hữu cơ và được rửa hai lần lần lượt bằng 97 đương lượng nước đã được khử khoáng với 0,3 đương lượng KHSO₄, sau đó 100 đương lượng nước đã được khử khoáng. EtOAc (23 đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này và CH₂Cl₂ được loại bỏ bằng cách chưng cất cho đến khi peptit bắt đầu kết tủa. Xyclohexan (25

đương lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này để hoàn thành bước làm kết tủa. Huyền phù này được làm lạnh ở nhiệt độ -2°C qua đêm và lọc. Chất rắn được rửa bằng 21 đương lượng xyclohexan trước khi sấy ở nhiệt độ 39°C (Z-Gly-MePro-OH sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 98,7%; thử nghiệm NMR: 98%; hiệu suất 86%).

Quy trình 2C

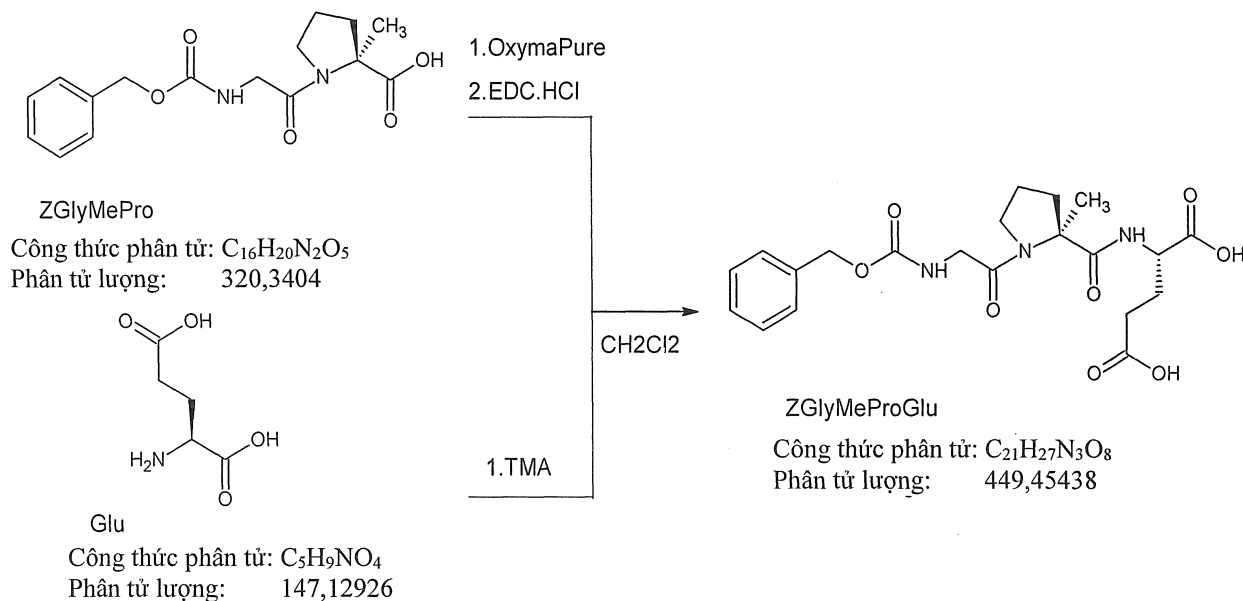


Trong bình phản ứng 1, MePro.HCl (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong EtOAc (khoảng 7 đương lượng). DIPEA (1 đương lượng) và TMA (2 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được làm nóng để hòa tan các chất rắn. Sau khi hòa tan, dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Trong bình phản ứng 2, Z-Gly-OH (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong EtOAc (khoảng 15 đương lượng). DIPEA (1 đương lượng), và pyridin (1 đương lượng) được bổ sung vào. Sau khi trộn, dung dịch thu được, và làm lạnh đến -5°C . Piv-Cl (1 đương lượng) được bổ sung vào bình phản ứng 2, và dung lượng của bình phản ứng 1 được bổ sung vào bình phản ứng 2. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, dung lượng của bình phản ứng 2 được đưa đến nhiệt độ trong phòng. Chuyển hóa từ Z-Gly-OH thành Z-Gly-MePro-OH được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Khi phản ứng đã hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng DMAPA (0,1 đương lượng), và rửa bằng dung dịch nước bao gồm KHSO_4 (khoảng 2,5% trọng lượng), NaCl (khoảng 4% trọng lượng), và dung dịch HCl đậm đặc (khoảng 6% trọng lượng) trong 100 đương lượng H_2O . Lớp nước được chiết lại với EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước bao gồm KHSO_4 (khoảng 2,5% trọng lượng) và NaCl (khoảng 2,5% trọng lượng) trong 100 đương lượng H_2O , và sau đó với nước (100 đương lượng). Nước còn lại được lấy ra khỏi dung dịch hữu cơ chứa Z-Gly-MePro-OH bằng cách chưng cất trong chân không với EtOAc. Huyền phù thu được pha loãng bằng heptan (khoảng 15 đương lượng) và làm lạnh đến nhiệt độ 0°C . Sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng heptan lạnh (khoảng 7 đương lượng), và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C . Z-Gly-MePro-OH (hiệu suất 85%) thu được.

Bước 3: Điều chế Z-Gly-MePro-Glu-OH

Một vài quy trình thay thế có thể được áp dụng ở bước này.

Quy trình 3A



H-Glu-OH (1,05 đương lượng) được silyl hóa trong 2 đương lượng CH₂Cl₂ với 3,5 đương lượng TMA ở nhiệt độ 65°C. Việc silyl hóa hoàn thành sau thời gian 2 giờ. Trong thời gian xảy ra silyl hóa, 1,0 đương lượng Z-Gly-MePro-OH và 1,0 đương lượng Oxyma Pure được hòa tan trong 24 đương lượng CH₂Cl₂ và 1,0 đương lượng DMA ở nhiệt độ trong phòng trong bình phản ứng khác. EDC.HCl (1,0 đương lượng) được bổ sung vào. Tốc độ hoạt hóa đạt đến 97% sau thời gian 15 phút. Sau đó, dung dịch Oxyma Pure đã được hoạt hóa được bổ sung vào H-Glu-OH đã được silyl hóa ở nhiệt độ 40°C và làm nguội ở nhiệt độ trong phòng. Khoảng thời gian liên hợp là khoảng 15 phút, với tốc độ liên hợp 97%. Bổ sung NaHCO₃ 8,2% trọng lượng trong 156 đương lượng nước vào hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng (có phát CO₂) được thực hiện để đạt đến độ pH 8. Z-Gly-MePro-Glu-OH được chiết trong nước. Lốp nước được rửa hai lần bằng 29 đương lượng CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ còn lại được loại bỏ bằng cách cô. Độ pH được đưa đến 2,5 bằng 2,5N HCl, tiếp theo 1,4 đương lượng rắn KHSO₄ để làm kết tủa Z-Gly-MePro-Glu-OH. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng 3 x 52 đương lượng nước. Chất rắn lọc được được bổ sung vào 311 đương lượng nước đã được khử khoáng và làm tăng nhiệt độ đến 55°C đến 60°C. iPrOH (29 đương lượng) được bổ sung dần dần vào cho đến khi hòa tan hoàn toàn sản phẩm. Hỗn hợp này được làm nguội từ từ đến 10°C trong khi trộn nhẹ trong thời gian 40 phút để khởi đầu quá trình kết tinh. Peptit được

lọc và rửa bằng 2 x 52 đương lượng nước trước khi sấy ở nhiệt độ 45°C (Z-Gly-MePro-Glu-OH sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 99,5%; thử nghiệm NMR: 96%; hiệu suất 74%).

Quy trình 3B

Một (1) đương lượng Z-Gly-MePro-OH và 1,05 đương lượng Suc-OH được hòa tan trong 40 đương lượng ACN và 30 đương lượng CH₂Cl₂ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá, và khi nhiệt độ là gần 0°C, 1,05 đương lượng DCC đã được hòa tan trong 8 đương lượng ACN được bổ sung từ từ vào, giữ nhiệt độ thấp hơn 5°C. Sau khi bổ sung DCC xong, hỗn hợp này được làm nóng dần từ 0°C đến 5°C trong thời gian 1 giờ, sau đó đến 20°C trong khoảng thời gian 1 giờ đến 2 giờ và sau đó đến nhiệt độ 45°C trong khoảng thời gian 2 giờ đến 5 giờ. Sau thời gian 5 giờ, hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 5°C và duy trì qua đêm. Tốc độ hoạt hóa đạt đến 98% sau thời gian khoảng 24 giờ. DCU được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng 13,5 đương lượng ACN. Trong quá trình hoạt hóa, 1,1 đương lượng H-Glu-OH được silyl hóa trong 30 đương lượng ACN với 2,64 đương lượng TMA ở nhiệt độ 65°C. Việc silyl hóa hoàn thành sau thời gian 2 giờ. Sau đó, Z-Gly-MePro-OSu được bổ sung dần dần vào H-Glu-OH đã được silyl hóa ở nhiệt độ trong phòng, với 0,4 đương lượng TMA được bổ sung vào duy trì độ hòa tan của H-Glu-OH. Hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến nhiệt độ 45°C và 0,7 đương lượng TMA được bổ sung vào nếu xảy ra hiện tượng kết tủa. Thời gian liên hợp là khoảng 24 giờ để đạt được tỷ lệ liên hợp khoảng 91%. Hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng cách bổ sung 0,15 đương lượng butylamin và 2,0 đương lượng TEA vào. Nước (233 đương lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được cô cho đến khi xảy ra hiện tượng gel hóa. Z-Gly-MePro-Glu-OH được chiết trong nước bằng cách bổ sung 5% trọng lượng NaHCO₃ trong 233 đương lượng nước và 132 đương lượng CH₂Cl₂ vào. Lóp nước được rửa hai lần bằng 44 đương lượng CH₂Cl₂. CH₂Cl₂ còn lại được loại bỏ bằng cách chưng cất. Độ pH được đưa đến 2,0 bằng 24 đương lượng HCl ở dạng 12N HCl tiếp theo là 75 đương lượng HCl ở dạng 4N HCl. Ở độ pH này, Z-Gly-MePro-Glu-OH kết tủa. Hỗn hợp này được làm nguội trong bể nước đá trong thời gian 1 giờ và lọc. Chất rắn được rửa bằng 186 đương lượng nước lạnh trước khi sấy ở nhiệt độ 45°C (Z-Gly-MePro-Glu-OH sản phẩm đã được sấy khô - sắc ký lỏng cao áp; Độ tinh khiết: 98,4%; thử nghiệm NMR: 100%; hiệu suất 55%).

Quy trình 3C

Quy trình này là biến thể của quy trình 3A. H-Glu-OH (1,05 đương lượng) được silyl hóa trong 3,7 đương lượng CH_2Cl_2 với 3,5 đương lượng TMA ở nhiệt độ 62°C . Việc silyl hóa hoàn thành sau khoảng thời gian 1,5 giờ đến 2 giờ, như được thấy bằng cách hòa tan. Ở bước silyl hóa, 1,0 đương lượng Z-Gly-MePro-OH và 1,0 đương lượng Oxyma Pure được hòa tan trong 31,5 đương lượng CH_2Cl_2 ở nhiệt độ 22°C . Một (1,06) đương lượng EDC.HCl được bổ sung vào để hoàn thành việc hoạt hóa. Sau đó, H-Glu-OH đã được silyl hóa được bổ sung vào dung dịch Oxyma Pure đã được hoạt hóa. Nhiệt độ được kiểm soát trong quá trình bổ sung để duy trì thấp hơn 45°C . Bước khử silyl hóa được thực hiện bằng cách bổ sung hỗn hợp gồm 2,5% trọng lượng KHSO_4 trong 153 đương lượng nước và 9 đương lượng iPrOH để đạt đến độ pH 1,65. CH_2Cl_2 còn lại được loại bỏ bằng cách cô. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 12°C để làm kết tủa Z-Gly-MePro-Glu-OH. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng 90 đương lượng nước trước khi sấy ở nhiệt độ 36°C .

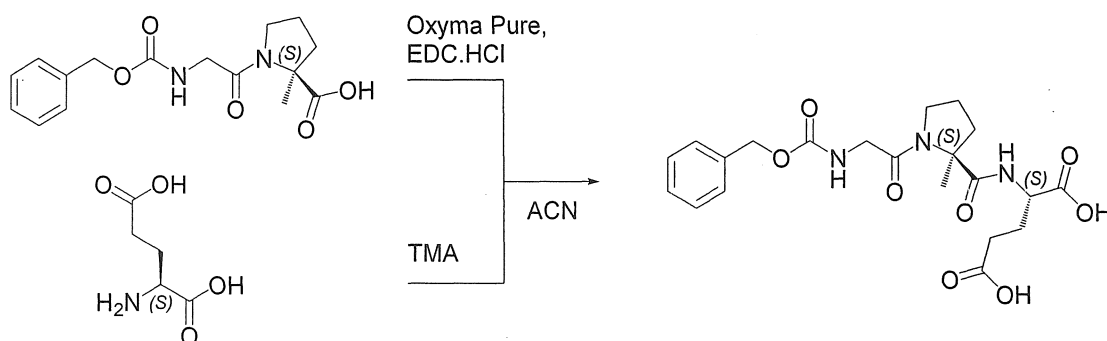
Quy trình 3D

Quy trình này là biến thể của quy trình 3A. H-Glu-OH (1,05 đương lượng) được silyl hóa trong 3,9 đương lượng CH_2Cl_2 với 3,5 đương lượng TMA ở nhiệt độ 62°C . Việc silyl hóa hoàn thành sau thời gian 2 giờ, như được thấy bằng cách hòa tan. Ở bước silyl hóa, 1 đương lượng Z-Gly-MePro-OH và 1 đương lượng Oxyma Pure được hòa tan trong 25 đương lượng CH_2Cl_2 ở nhiệt độ 23°C . Một (1) đương lượng EDC.HCl được bổ sung vào. Để hoàn thành việc hoạt hóa, thêm 0,07 đương lượng EDC.HCl được bổ sung vào. Sau đó, H-Glu-OH đã được silyl hóa được bổ sung vào dung dịch Oxyma Pure đã được hoạt hóa. Nhiệt độ được kiểm soát trong khi bổ sung để duy trì thấp hơn 45°C . Bước khử silyl hóa được thực hiện bằng cách bổ sung hỗn hợp gồm 2,5% trọng lượng KHSO_4 trong 160 đương lượng nước và 9,6 đương lượng iPrOH để đạt đến pH 1,63.

CH_2Cl_2 còn lại được loại bỏ bằng cách cô. Hỗn hợp này được giảm nhiệt độ đến 20°C để làm kết tủa Z-Gly-MePro-Glu-OH. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng 192 đương lượng nước trước khi sấy ở nhiệt độ khoảng 25°C trong thời gian 2,5 ngày. Tiếp đó, chất rắn được hòa tan ở nhiệt độ 64°C bằng cách bổ sung 55 đương lượng nước và 31 đương lượng iPrOH vào. Sau khi hòa tan, hỗn hợp này được pha loãng bằng

275 đương lượng nước và làm nguội đến 10°C để kết tinh. Hỗn hợp này được lọc và chất rắn được rửa bằng 60 đương lượng nước trước khi sấy ở nhiệt độ 27°C (Z-Gly-MePro-Glu-OH sản phẩm đã được sấy khô - Độ tinh khiết: 99,6%; thử nghiệm NMR: 98%; hiệu suất 74%).

Quy trình 3E

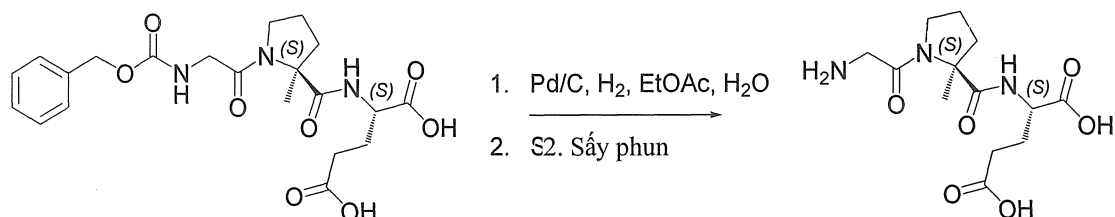


Trong bình phản ứng 1, H-Glu-OH (1,05 đương lượng) được tạo huyền phù trong ACN (khoảng 2,2 đương lượng). TMA (khoảng 3,5 đương lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp này được nâng nhiệt độ lên đến hòa tan rắn. Sau khi hòa tan, dung dịch được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Trong bình phản ứng 2, Z-Gly-MePro-OH (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong ACN (14 đương lượng). Oxyma Pure (1 đương lượng) và EDC.HCl (1 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi các chất rắn được hòa tan. Dung lượng của bình phản ứng 2 được bổ sung vào bình phản ứng 1. Chuyển hóa từ Z-Gly-MePro-OH thành Z-Gly-MePro-Glu-OH được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch nước bao gồm KHSO₄ (khoảng 2,5% trọng lượng) được hòa tan trong khoảng 100 đương lượng H₂O. ACN được lấy ra khỏi huyền phù nước chứa Z-Gly-MePro-Glu-OH bằng cách chưng cất trong chân không với H₂O. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng, sản phẩm trong huyền phù thu được tách bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn thu được được hòa tan trong dung dịch nước chứa NaHCO₃ (khoảng 5% trọng lượng) trong 110 đương lượng H₂O, và kết tinh lại bằng cách bổ sung dung dịch nước bao gồm KHSO₄ (khoảng 10% trọng lượng) trong 90 đương lượng H₂O. Sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45°C. Thu được Z-Gly-MePro-Glu-OH (hiệu suất 75%).

Bước 4: Khử bảo vệ và phân lập trofinetid

Một vài quy trình thay thế có thể được dùng ở bước này.

Quy trình 4A



Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong nước (khoảng 25 đương lượng) và EtOAc (khoảng 15 đương lượng). Pd/C (0,025 đương lượng theo trọng lượng và chứa 10% Pd theo trọng lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được hydro hóa bằng cách sục hydro thông qua hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Chuyển hóa từ Z-Gly-MePro-Glu-OH thành trofinetid được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), và sau khi hoàn thành phản ứng chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và các lớp được tách. EtOAc còn lại được lấy ra khỏi dung dịch nước chứa trofinetid bằng cách vẩy nitơ hoặc rửa bằng heptan. Dung dịch nước được sấy phun để phân tách sản phẩm. Trofinetid (hiệu suất 90%) thu được. Theo cách khác, khử bảo vệ có thể được hoàn thành bằng cách chỉ sử dụng MeOH, hoặc kết hợp iPrOH và MeOH, hoặc bằng cách sử dụng etyl axetat trong nước.

Quy trình 4B

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A, không kể đến EtOAc. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong nước (khoảng 50 đương lượng). Pd/C (0,05 đương lượng, 5% Pd theo trọng lượng) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng với áp suất 5 bar. Việc chuyển hóa từ Z-Gly-MePro-Glu-OH thành trofinetid được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Sau khi hoàn thành phản ứng, chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, và lớp nước được rửa bằng EtOAc (khoảng 5 đương lượng). EtOAc còn lại được lấy ra khỏi dung dịch nước chứa trofinetid bằng cách vẩy nitơ hoặc rửa bằng heptan. Dung dịch nước được sấy phun để phân tách sản phẩm. Trofinetid (hiệu suất 90%) thu được.

Quy trình 4C

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A, thay thế EtOAc bằng MeOH. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 đương lượng) được tạo huyền phù trong MeOH (100 đương lượng)

và nước (12 đương lượng). Pd/Si (0,02 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 23°C để hydro phân. Việc hòa tan peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Việc chuyển hóa từ Z-Gly-MePro-Glu-OH thành trofinetid được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC), và sau khi hoàn thành phản ứng chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và các lớp được rửa bằng MeOH và iPrOH. Các dung môi được cô trong chân không ở nhiệt độ 45°C, và trofinetid kết tủa. Chất kết tủa được lọc và làm khô ở nhiệt độ 45°C để tạo ra trofinetid.

Quy trình 4D

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A, thay thế Pd/C bằng Pd/Si. Một (1,0) đương lượng Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan một phần trong 105 đương lượng MeOH và 12 đương lượng nước. Pd/Si (0,02 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được đun nóng ở nhiệt độ 23°C để hydro phân. Hòa tan của peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Khi kết thúc việc khử bảo vệ (tỷ lệ chuyển hóa khoảng 99% sau thời gian 1 giờ), chất xúc tác được lọc bỏ và rửa bằng 20 đến 30 đương lượng MeOH. iPrOH (93 đương lượng) được bổ sung vào và MeOH được thế bằng iPrOH bằng cách cô ở nhiệt độ 45°C trong chân không. Peptit được cô cho đến khi nó bắt đầu kết tủa. Peptit được lọc và làm khô ở nhiệt độ 45°C (H-Gly-MePro-Glu-OH sản phẩm đã được sấy khô: Độ tinh khiết: 98,1%; thử nghiệm NMR: 90%; hiệu suất 81%).

Quy trình 4E

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A, loại bỏ H₂O và thay thế Pd/C với Pd/Si. Một (1,0) đương lượng Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan một phần trong 44 đương lượng MeOH. Pd/Si loại 340 (0,02 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 20°C để hydro phân. Hòa tan của peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Khi kết thúc việc khử bảo vệ (tỷ lệ chuyển hóa khoảng 99,9%, sau thời gian 3 giờ đến 3,5 giờ), chất xúc tác được lọc bỏ và rửa bằng 8 đương lượng MeOH. Tiếp đó, peptit đã được khử bảo vệ được làm kết tủa trong 56 đương lượng iPrOH. Sau thời gian 30 phút ở nhiệt độ 5°C, peptit được lọc và rửa bằng ba lần với 11 đương lượng iPrOH trước khi sấy ở nhiệt độ 25°C (H-Gly-MePro-Glu-OH sản phẩm đã được sấy khô: Độ tinh khiết: 99,4%; thử nghiệm sắc ký lỏng cao áp: ~98%; Hiệu suất: 81%).

Quy trình 4F

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A. Một (1) đương lượng Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan một phần trong 14 đương lượng EtOAc và 25 đương lượng nước. Pd/C (0,01 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào và hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 20°C để hydro phân. Hòa tan của peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Khi kết thúc việc khử bảo vệ (tỷ lệ chuyển hóa khoảng 100%, sau khoảng 3,5 giờ), chất xúc tác được lọc bỏ và rửa bằng hỗn hợp gồm 3,5 đương lượng EtOAc và 6 đương lượng nước. Lúc đó, lớp nước là sẵn sàng để sấy phun (dung dịch nước peptit H-Gly-MePro-Glu-OH: Độ tinh khiết: 98,6%; Hiệu suất: ~95%).

Quy trình 4G

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A, thay thế Pd/C bằng Pd/Si, EtOAc bằng MeOH, và loại bỏ H₂O. Pd/Si loại 340 (0,02 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào 2,9 thể tích MeOH để khử sơ bộ trong thời gian 30 phút. Một (1,0) đương lượng Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan một phần trong 34 đương lượng MeOH. Tiếp đó, paladi đã khử được chuyển sang hỗn hợp peptit. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 20°C để hydro phân. Hòa tan của peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Pd/C loại 39 (0,007 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp này để tăng động học phản ứng. Khi kết thúc việc khử bảo vệ, chất xúc tác được lọc bỏ và rửa bằng 13,6 đương lượng MeOH. Tiếp đó, peptit đã được khử bảo vệ được làm kết tủa trong 71 đương lượng iPrOH. Sau thời gian khoảng 40 phút, peptit được lọc và rửa bằng 35 đương lượng iPrOH. Peptit được làm khô ở nhiệt độ thấp hơn 20°C và lúc đó sẵn sàng để hòa tan trong nước và sấy phun.

Quy trình 4H

Quy trình này là biến thể của quy trình 4A. Một (1,0) đương lượng Z-Gly-MePro-Glu-OH được hòa tan một phần trong 24,8 đương lượng nước và 13,6 đương lượng EtOAc. Pd/C loại 39 (0,025 đương lượng theo trọng lượng) được bổ sung vào hỗn hợp peptit. Hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 20°C để hydro phân. Hòa tan của peptit xảy ra trong quá trình khử bảo vệ. Khi kết thúc việc khử bảo vệ (19 giờ), chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng 5,3 đương lượng nước và 2,9 đương lượng EtOAc. Tiếp đó, hỗn hợp hai pha này được gạn để loại bỏ lớp hữu cơ phía trên. Lớp nước được pha loãng bằng nước để đạt đến nồng độ H-Gly-MePro-Glu-OH thích hợp để sấy phun dung dịch.

Ví dụ 2: Quy trình khác để sản xuất trofinetid

Phương pháp khác để tổng hợp trofinetid là dựa trên cơ sở patent Mỹ số 8,546,530 đã được làm thích ứng cho tripeptit như sau.

Các hợp chất đã được persilyl hóa được sử dụng để tổng hợp hợp chất có công thức (Ia) (trofinetid) thu được bằng cách silyl hóa peptit hoặc axit amin tương ứng theo phản ứng với tác nhân silyl hóa, tùy ý trong dung môi hữu cơ. Peptit hoặc axit amin đã được persilyl hóa có thể được phân tách và tinh chế nếu muốn. Có thể sử dụng peptit hoặc axit amin đã được persilyl hóa tại chỗ, ví dụ bằng cách kết hợp dung dịch chứa peptit hoặc axit amin đã được persilyl hóa với dung dịch tùy ý chứa peptit hoặc axit amin đã được hoạt hóa.

Ở bước 2, hợp chất đã được persilyl hóa của axit amin thu được bằng cách silyl hóa axit amin tương ứng (ví dụ, H-MePro-OH) theo phản ứng với tác nhân silyl hóa, tùy ý trong dung môi hữu cơ. Axit amin đã được persilyl hóa có thể được phân tách và tinh chế nếu muốn. Có thể sử dụng axit amin đã được persilyl hóa tại chỗ, ví dụ bằng cách kết hợp dung dịch chứa axit amin đã được persilyl hóa với dung dịch tùy ý chứa axit amin đã được hoạt hóa (ví dụ, Z-Gly-OH).

Ở bước 3, hợp chất đã được persilyl hóa của axit amin thu được bằng cách silyl hóa axit amin tương ứng (ví dụ, H-Glu-OH) theo phản ứng với tác nhân silyl hóa, tùy ý trong dung môi hữu cơ. Axit amin hoặc peptit đã được persilyl hóa có thể được phân tách và tinh chế nếu muốn. Tuy nhiên, có thể hữu dụng nếu sử dụng axit amin hoặc peptit đã được persilyl hóa tại chỗ, ví dụ bằng cách kết hợp dung dịch chứa axit amin đã được persilyl hóa với dung dịch chứa peptit đã tùy ý được hoạt hóa (ví dụ, bằng cách sử dụng EDC.HCl và Oxyma Pure) (ví dụ, Z-Gly-MePro-OH).

Theo sáng chế, có thể là hữu dụng nếu sử dụng các tác nhân silyl hóa, như các N-trialkylsilyl amin hoặc các N-trialkylsilyl amit, không chứa nhóm xyano. Các ví dụ về các chất phản ứng silyl hóa này bao gồm N,O-bis(trimetylsilyl)axetamit (BSA), N,O-bis(trimetylsilyl)trifloaxetamit, hexametylđisilazan, N-metyl-N-(trimetylsilyl)axetamit (TMA), N-metyl-N-(trimetylsilyl)trifloaxetamit, N-(trimetylsilyl)axetamit, N-(trimetylsilyl)dietylamin, N-(trimetylsilyl)đimetylamin, 1-(trimetylsilyl)imidazol, 3-(trimetylsilyl)-2-oxazolidon.

Phản ứng của bước 2 thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, tùy ý nằm trong khoảng từ 10°C đến 40°C, và tùy ý nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C.

Phản ứng của bước 3 thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, tùy ý nằm trong khoảng từ 10°C đến 60°C, tùy ý nằm trong khoảng từ 15°C đến 50°C.

Ở phản ứng của bước 2, thường 0,5 đến 5 đương lượng, tùy ý 1 đến 3 đương lượng, tùy ý khoảng 1,5 đến 2,5 đương lượng tác nhân silyl hóa được sử dụng so với lượng phân tử gam của các nhóm chức cần được silyl hóa. Cũng có thể sử dụng 2 đến 4 đương lượng tác nhân silyl hóa so với lượng phân tử gam của các nhóm chức cần được silyl hóa. "Các nhóm chức cần được silyl hóa" có nghĩa là các nhóm cụ thể có nguyên tử hydro có hoạt tính mà có thể phản ứng với tác nhân silyl hóa như các nhóm amino, hydroxyl, mercapto hoặc carboxyl.

Ở phản ứng của bước 3, thường 0,5 đến 5 đương lượng, tùy ý 2 đến 4,5 đương lượng, tùy ý khoảng 3 đến 4 đương lượng tác nhân silyl hóa được sử dụng so với lượng phân tử gam của các nhóm chức cần được silyl hóa. Cũng có thể sử dụng 2,5 đến 4,5 đương lượng tác nhân silyl hóa so với lượng phân tử gam của các nhóm chức cần được silyl hóa.

Cần phải hiểu rằng "đã được persilyl hóa" có nghĩa là axit amin hoặc peptit hoặc chất tương tự axit amin hoặc chất tương tự peptit, trong đó các nhóm có nguyên tử hydro có hoạt tính mà có thể phản ứng với tác nhân silyl hóa được silyl hóa đủ để đảm bảo rằng thu được môi trường phản ứng đồng nhất cho bước liên hợp.

Theo quy trình của sáng chế, phản ứng giữa axit amin hoặc peptit và axit amin hoặc peptit đã được persilyl hóa thường được thực hiện khi có tác nhân hoạt hóa nhóm carboxyl. Trong trường hợp đó, chất phản ứng hoạt hóa carboxylic được chọn một cách phù hợp trong số các carbodiimide, các axyl halogenua, các muối phosphoni và các muối uroni hoặc guanidini. Tùy ý hơn, tác nhân hoạt hóa carboxylic là axyl halogenua, như isobutyl clorofomat hoặc pivaloyl clorua hoặc carbodiimide, như EDC.HCl hoặc DCC.

Thường đạt được kết quả tốt khi sử dụng các chất phản ứng hoạt hóa carboxylic bổ sung mà làm giảm các phản ứng phụ và/hoặc làm tăng hiệu quả phản ứng. Ví dụ, các muối phosphoni và uroni có thể, khi có bazơ bậc ba, ví dụ, N,N-diisopropyletylamin

(DIPEA) và triethylamin (TEA), chuyển hóa các axit amin đã được bảo vệ thành loại đã được hoạt hóa. Các chất phản ứng khác giúp ngăn cản hiện tượng raxemat hóa bằng cách cung cấp chất phản ứng bảo vệ. Các chất phản ứng này bao gồm các carbođiimit (ví dụ, DCC) với ái nhân phụ trợ được bổ sung vào (ví dụ, 1-hydroxy-benzotriazol (HOBt), 1-hydroxy-azabenzotriazol (HOAt), hoặc Suc-OH) hoặc các chất dẫn xuất của chúng. Chất phản ứng khác mà có thể được sử dụng là TBTU. Phương pháp anhydrit hỗn hợp này, sử dụng isobutyl clorofomat, có bổ sung hoặc không bổ sung ái nhân phụ trợ, cũng được áp dụng, như phương pháp azit, do mức độ raxemat hóa thấp liên quan đến nó. Các loại hợp chất này cũng có thể làm tăng tốc độ liên hợp gián tiếp qua carbođiimit. Các chất phản ứng bổ sung điển hình bao gồm cả các bazơ như N,N-diisopropyletylamin (DIPEA), triethylamin (TEA) hoặc N-metylmorpholin (NMM).

Khi việc silyl hóa được thực hiện khi có dung môi, thì dung môi này tùy ý là dung môi hữu cơ phân cực, tùy ý hơn là dung môi hữu cơ không proton phân cực. Dung môi loại amit như N,N-dimetylformamit (DMF) hoặc N,N-dimetylaxetamit (DMAC) có thể được sử dụng. Theo sáng chế đối với bước 2, có thể sử dụng dung môi alkyl axetat, cụ thể là etyl axetat còn tùy ý hơn.

Theo sáng chế đối với bước 3, có thể sử dụng dung môi hydrocacbon đã được clo hóa hoặc dung môi alkyl xyanua, cụ thể là điclometan hoặc axetonitril là tùy ý hơn.

Theo phương án khác, việc silyl hóa được thực hiện trong môi trường silyl hóa lỏng, chủ yếu bao gồm tác nhân silyl hóa và axit amin hoặc peptit.

Theo sáng chế, axit amin hoặc peptit được hiểu là biểu thị cụ thể là axit amin hoặc peptit hoặc chất tương tự axit amin hoặc chất tương tự peptit mà được liên kết ở đầu tận cùng N của nó hoặc vị trí tùy ý khác, với nhóm carboxylic của axit amin hoặc peptit đã được bảo vệ amin.

Ví dụ 3: Mô tả các chế phẩm chứa các hợp chất có công thức (I)

Phân tích	Mô tả
Hình thức	Bột màu trắng đến trắng đục
Định danh theo LC	RRT 1,00+/-0,02 so với chuẩn tham chiếu
Thử nghiệm theo LC trên cơ sở đã được sấy khô	97% đến 100% trọng lượng
Tổng các tạp chất	NMT 2% trọng lượng

Các tạp chất đơn chưa định danh được	<0,05% trọng lượng
Các tạp chất đơn đã định danh được	≤0,05% hoặc mức định lượng (% trọng lượng)
Z-Gly-MePro-Glu-OH	≤0,3% trọng lượng
Hàm lượng nước	NMT 7,5% trọng lượng
Các dung môi còn lại	Phù hợp với ICH Q3C ¹

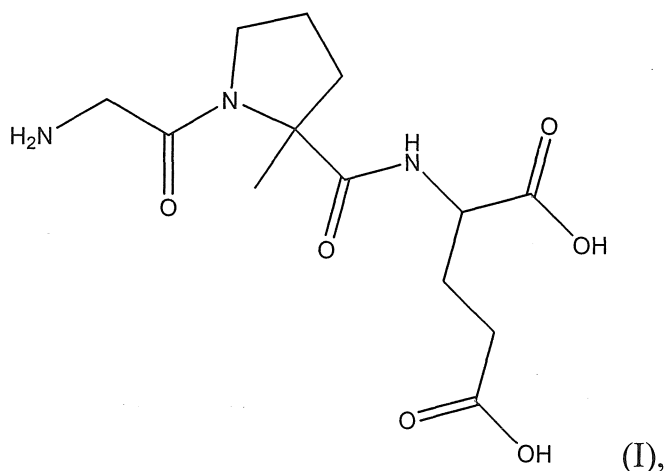
¹ Hướng dẫn Q3C của ICH về tạp chất: hướng dẫn về các dung môi còn lại

Ví dụ 4: Quy trình khác để sản xuất trofinetid Ví dụ 1, bước 4, quy trình 4B

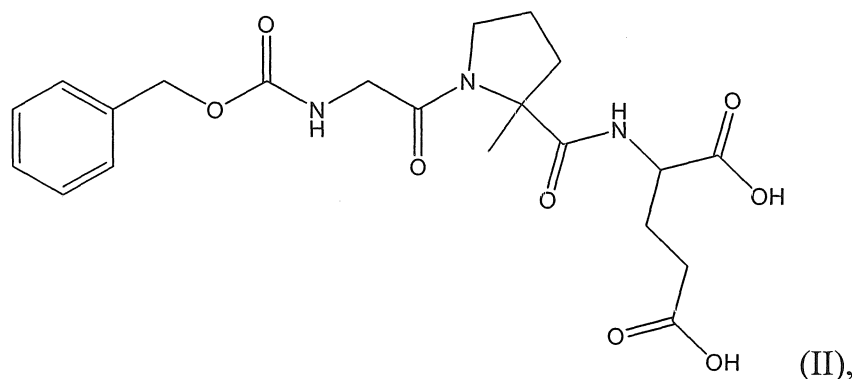
Quy trình này dành cho biến thể của Bước 4, Quy trình 4B. Z-Gly-MePro-Glu-OH (1 đương lượng) được bổ sung vào thành nhiều phần vào Pd/C (0,027 đương lượng theo trọng lượng và chứa 5% Pd theo trọng lượng) nằm trong khoảng 50 đương lượng nước. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở nhiệt độ 20°C ở áp suất 5 bar trong ít nhất là 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ 4 giờ. Pd/C (0,0027 đương lượng theo trọng lượng) được nạp giữa các chu kỳ, nếu cần, để thúc đẩy phản ứng. Sự chuyển hóa từ Z-Gly-MePro-Glu-OH thành trofinetid được theo dõi theo phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC). Sau khi hoàn thành phản ứng chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc, rửa bằng nước (12,5 đương lượng) và lớp nước được rửa bằng EtOAc (khoảng 14 đương lượng). Sau khi hiện tượng tách pha, EtOAc còn lại được lấy ra khỏi dung dịch nước chứa trofinetid bằng cách vẩy nitơ trong chân không ở nhiệt độ 20°C trong khoảng thời gian 3 giờ. Dung dịch nước được lọc. Nồng độ cuối cùng của trofinetid là khoảng 25% trọng lượng và lúc đó dung dịch là sẵn sàng để sấy phun để phân tách sản phẩm.

Ví dụ 5: Chế phẩm khác chứa trofinetid

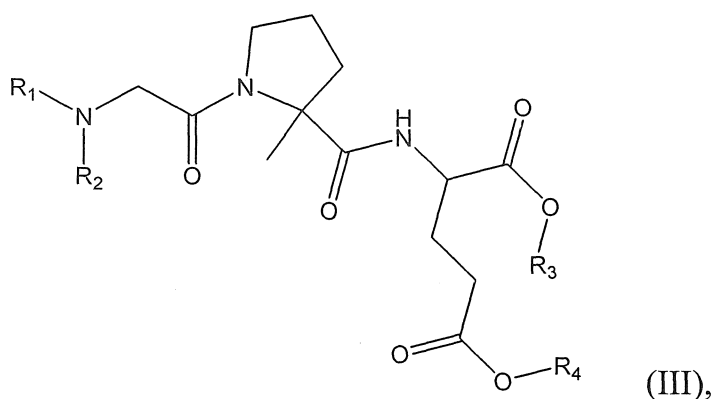
Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)



hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dựng của chúng, và hợp chất có công thức (II):



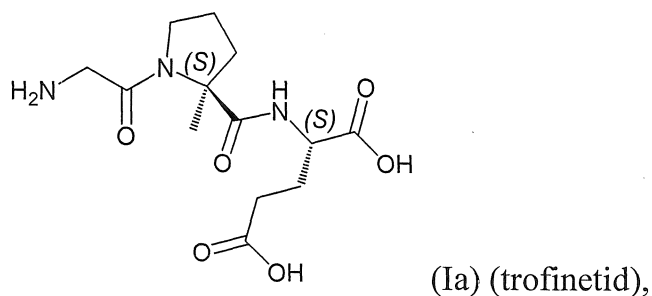
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dựng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



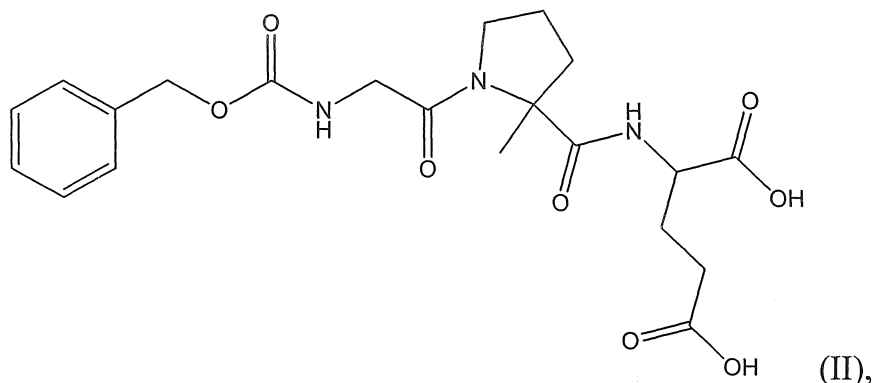
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dựng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl, và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, hoặc 97% trọng lượng hợp chất có công thức (I) dựa trên cơ sở khan.

Ví dụ 6: Chế phẩm khác chứa trofinetid

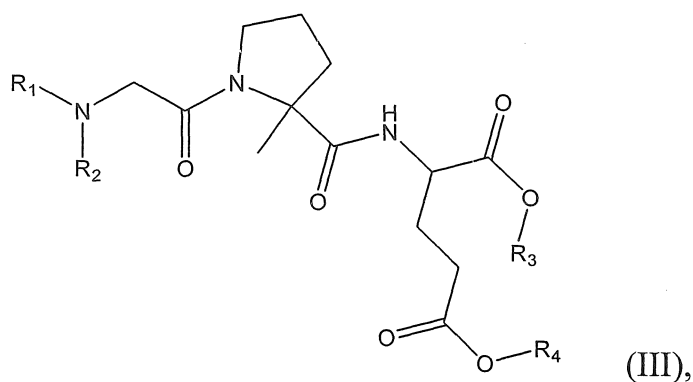
Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (II):



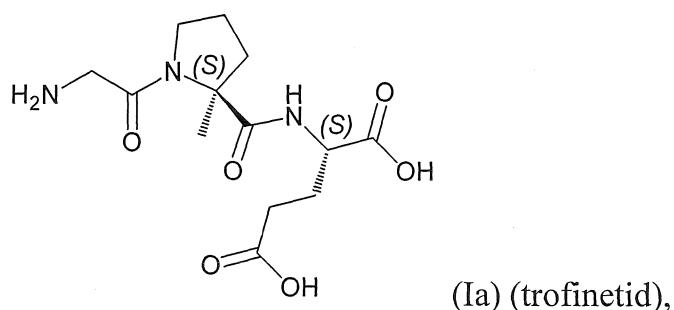
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và/hoặc hợp chất có công thức (III):



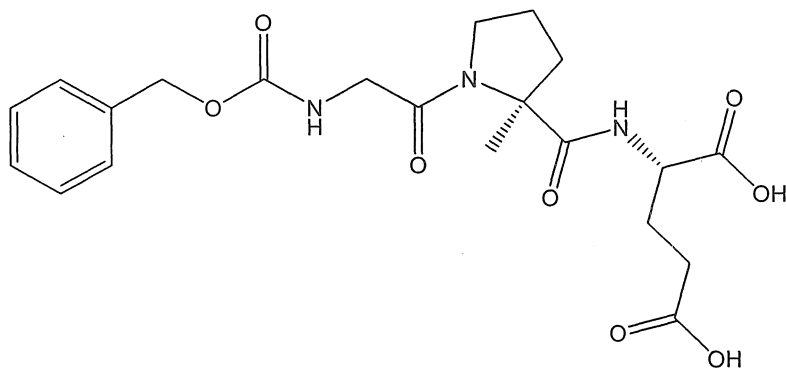
hoặc chất đồng phân lập thể, hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl, và trong đó chế phẩm này chứa ít nhất là 90% trọng lượng, như 91% trọng lượng, 92% trọng lượng, 93% trọng lượng, 94% trọng lượng, 95% trọng lượng, 96% trọng lượng, hoặc 97% trọng lượng hợp chất có công thức (Ia) dựa trên cơ sở khan.

Ví dụ 7: Sản phẩm chứa trofinetide

Sản phẩm, kể cả kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)

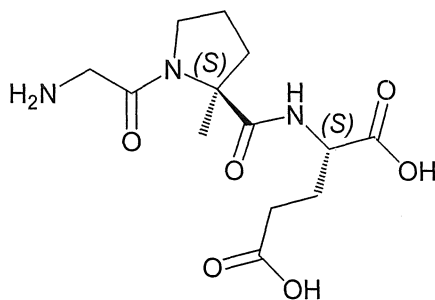


(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó sản phẩm chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, 99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

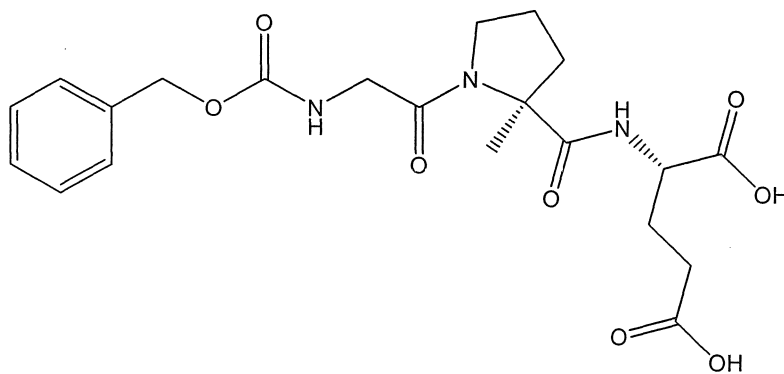
Ví dụ 8: Sản phẩm chứa trofinetid

Sản phẩm, kể cả kit chứa dạng liều với hướng dẫn sử dụng, chứa hợp chất có công thức (Ia)



(Ia) (trofinetid),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và hợp chất có công thức (IIa)



(IIa) (Z-Gly-MePro-Glu-OH),

hoặc hydrat, hoặc muối được dụng của chúng, và còn chứa một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm có công thức (III), công thức (IIIa), công thức (IV), công thức (V), công thức (VI), công thức (VII), công thức (VIII), và công thức (IX), trong

đó chế phẩm này chứa từ 95% trọng lượng đến 105% trọng lượng, như 96% trọng lượng, 97% trọng lượng, 98% trọng lượng, 99% trọng lượng, 100% trọng lượng, 101% trọng lượng, 102% trọng lượng, 103% trọng lượng, hoặc 104% trọng lượng cụ thể của hợp chất có công thức (Ia) trong sản phẩm.

Ví dụ 9: Phân tích các sản phẩm và các chế phẩm

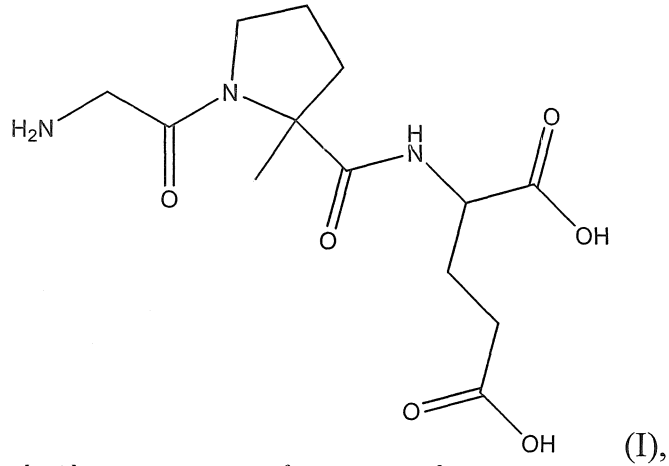
Các sản phẩm và các chế phẩm được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được phân tích theo phương pháp sắc ký lỏng, phương pháp sắc ký thích hợp sử dụng UPLC, ví dụ bằng cách sử dụng các nguyên liệu và các điều kiện như Waters Acquity CSH C18, 1,7 μ m, cột 150 x 2,1mm, nước với 0,1% TFA (pha động A), và nước/ACN 70/30 + 0,1% TFA (pha động B), nằm trong khoảng từ (4% pha A/6% pha B đến 100% pha B và sục 4% pha A/6% pha B). Lưu tốc: 0,35ml/phút, nhiệt độ cột: 40°C, nhiệt độ của bộ phận lấy mẫu tự động: 4°C, thể tích nạp: 4 μ l (ví dụ, điều chế được bằng cách cân khoảng 10mg bột trong bình có dung tích 10ml và pha loãng đến thể tích bằng nước). Các ví dụ về bộ phát hiện là UV (cực tím, UV 220nm) và MS (phổ khối).

Khả năng áp dụng công nghiệp

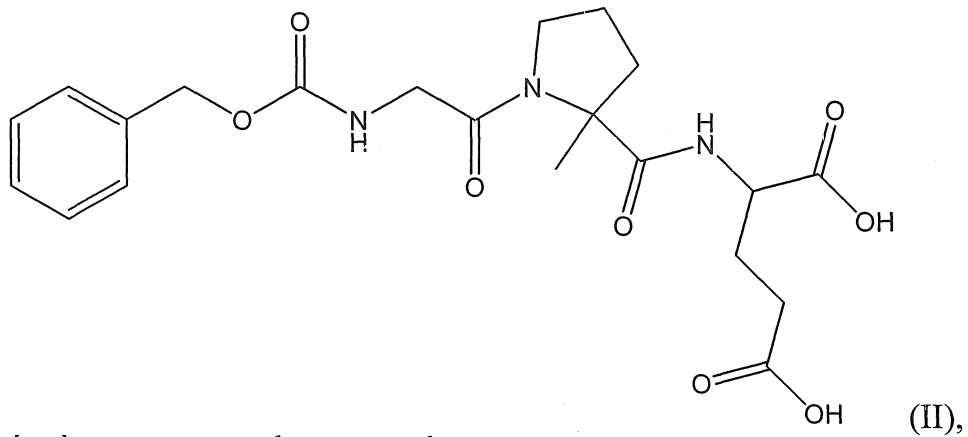
Sáng chế có ứng dụng trong lĩnh vực dược phẩm, y học, và các lĩnh vực chăm sóc sức khỏe khác.

YÊU CẦU BẢO HỘ

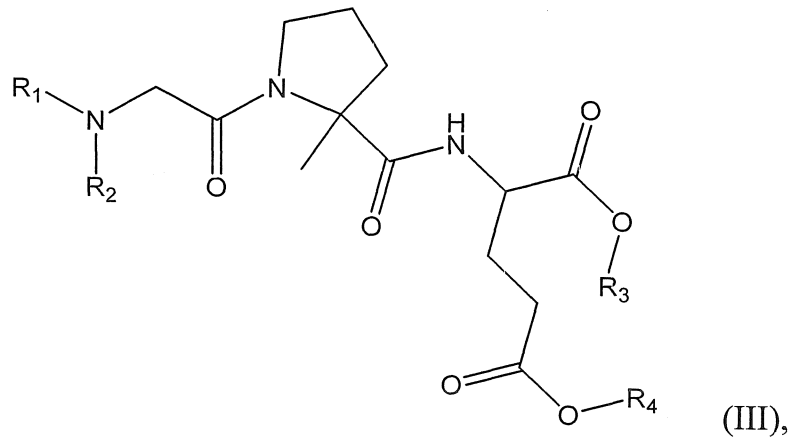
1. Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I)



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, và khoảng 0,001% trọng lượng đến 2% trọng lượng hợp chất có công thức (II):

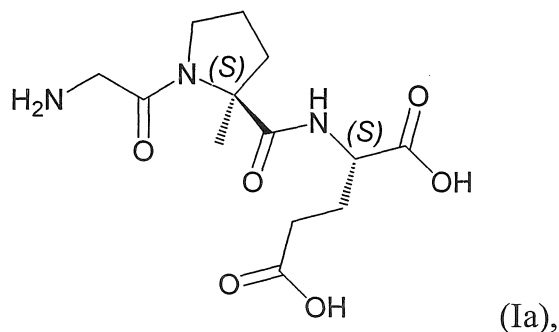


hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của chúng, và khoảng 0,001% trọng lượng đến 2% trọng lượng hợp chất có công thức (III):



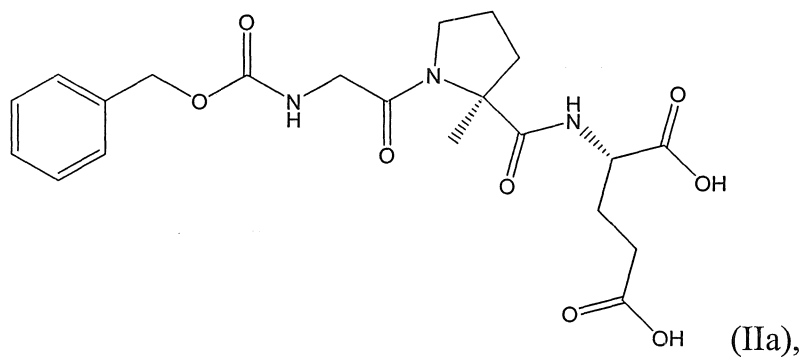
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của chúng, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện ít nhất là một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl.

2. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có Công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



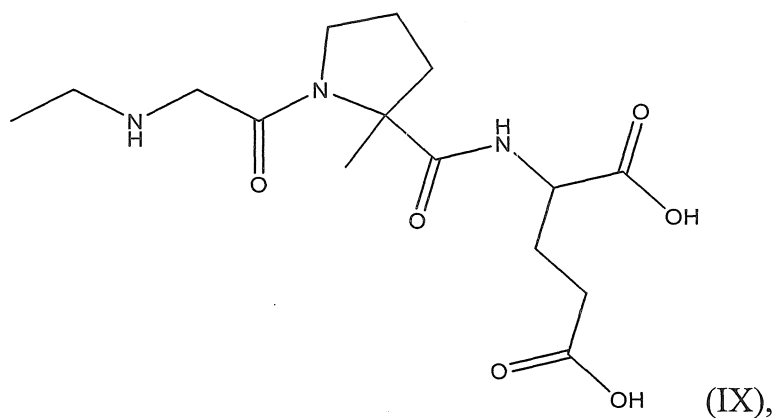
hoặc muối được dụng của nó.

3. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có công thức (IIa):



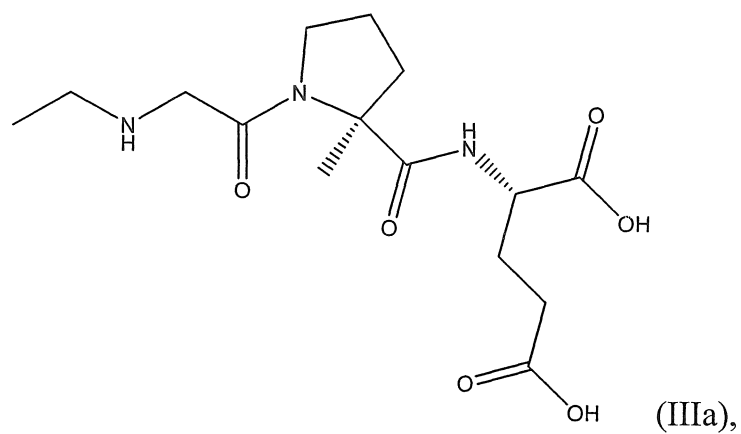
hoặc muối được dụng của nó.

4. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (IX):



hoặc muối được dụng của nó.

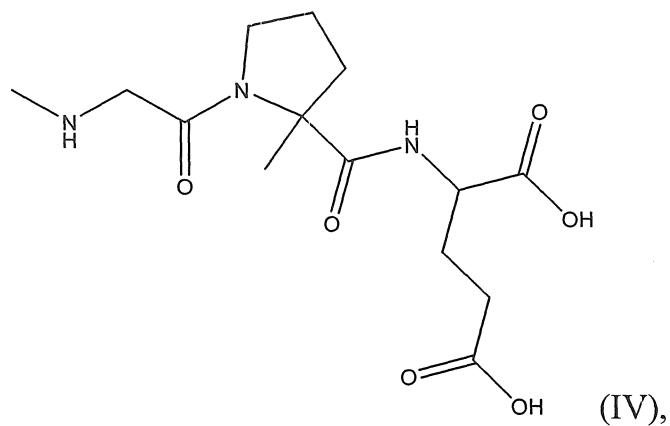
5. Chế phẩm theo điểm 1, chứa hợp chất có công thức (III), trong đó hợp chất có Công thức (III) là hợp chất có công thức (IIIa):



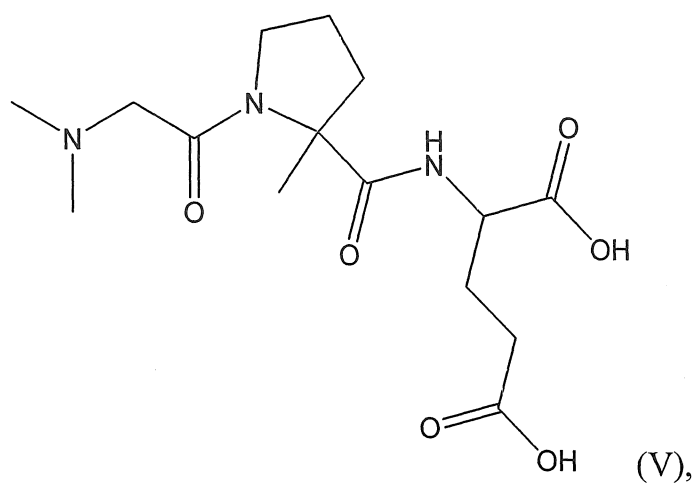
hoặc muối được dụng của nó.

6. Chế phẩm theo điểm 2 chứa khoảng từ 97% trọng lượng đến khoảng 100% trọng lượng hợp chất có công thức (Ia) trên cơ sở khan.

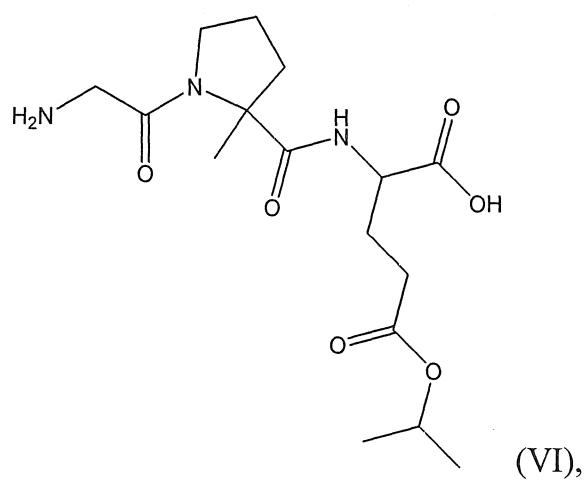
7. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có Công thức (III) là hợp chất có công thức (IV):



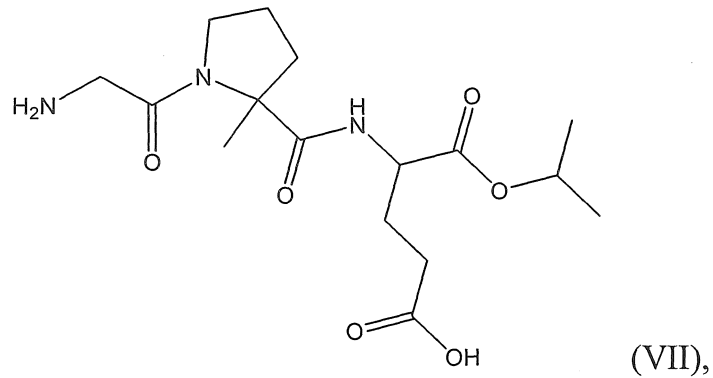
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của nó;
 hợp chất có công thức (V):



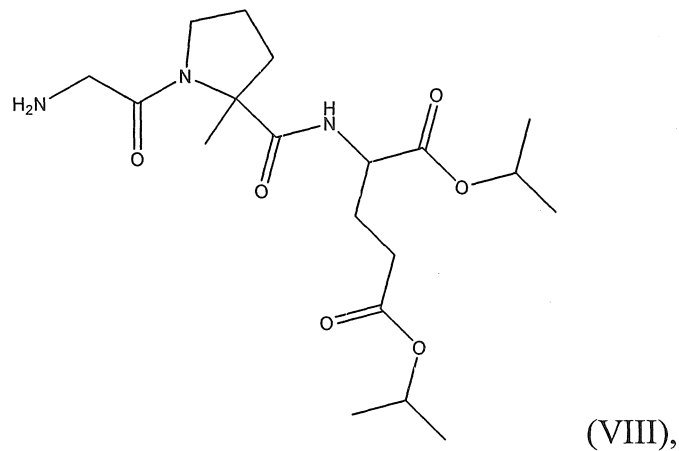
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của nó;
 hợp chất có công thức (VI):



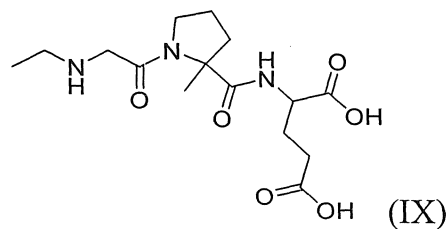
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của nó;
 hợp chất có công thức (VII):



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó;
 hợp chất có công thức (VIII):



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó, hoặc
 hợp chất có công thức (IX)



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của chúng.

8. Chế phẩm theo điểm 2, trong đó chế phẩm này thu được bằng cách:

- ngẫu hợp axit (2S)-2-metylpyrrolidin-2-carboxylic và benzyloxycarbonyl-glyxin khi có mặt chất hoạt hóa, chất silyl hóa và dung môi, hoặc
- ngẫu hợp benzyloxycarbonyl-glyxin và N-hydroxysuccinimit và tiếp theo ngẫu hợp benzyloxycarbonyl-glyxin N-succinimidyl este thu được và axit (2S)-2-

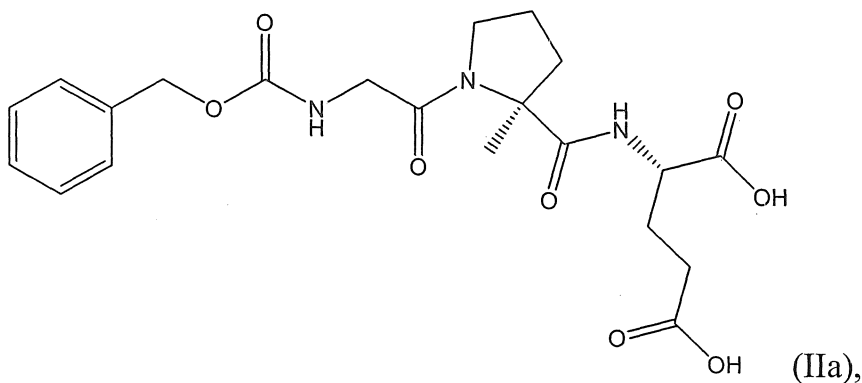
methylpyrrolidin-2-carboxylic khi có mặt hoặc không có mặt chất hoạt hóa, dung môi và khi có mặt hoặc không có mặt chất silyl hóa;

c) ngẫu hợp axit ((S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)glyxyl)-2-methylpyrrolidin-2-carboxylic) thu được và axit (2S)-2-aminopentandioic khi có mặt chất hoạt hóa, chất silyl hóa và dung môi;

d) thu nhận axit ((S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)glyxyl)-2-methylpyrrolidin-2-carbonyl)-L-glutamic; và

e) khử bảo vệ axit ((S)-1-(((benzyloxy)carbonyl)glyxyl)-2-methylpyrrolidin-2-carbonyl)-L-glutamic, để thu nhận chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia).

9. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó hợp chất có Công thức (II) là hợp chất có công thức (IIa):



hoặc muối được dụng của nó.

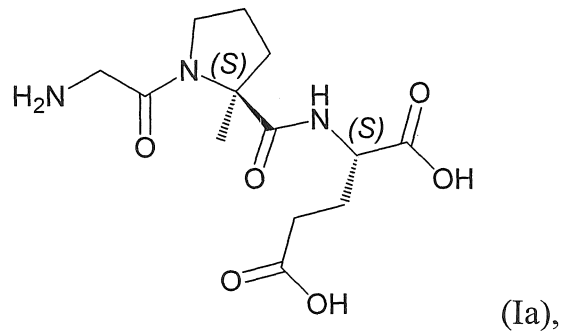
10. Chế phẩm theo điểm 8, trong đó việc khử bảo vệ đạt được bằng cách hydro hóa.

11. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/C.

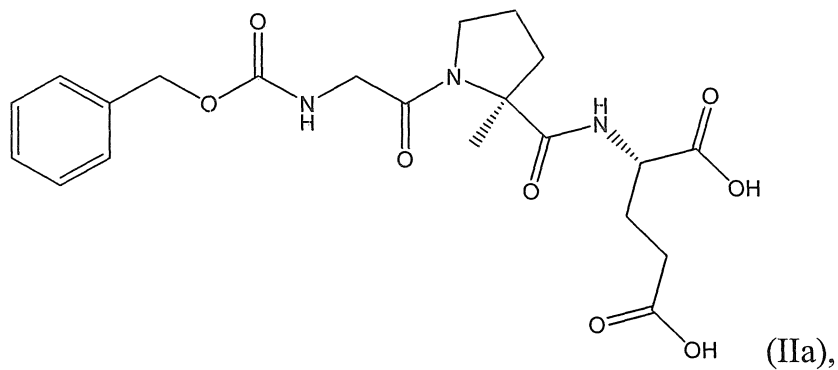
12. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó việc hydro hóa được thực hiện khi có chất xúc tác Pd/Si.

13. Chế phẩm theo điểm 10, trong đó việc hydro hóa được thực hiện bằng cách sử dụng ít nhất là một dung môi được chọn từ nhóm bao gồm nước, etyl axetat, isopropyl axetat, metanol, etanol, isopropanol, hoặc hỗn hợp của chúng.

14. Kit chứa dạng liều chứa hợp chất có công thức (Ia),



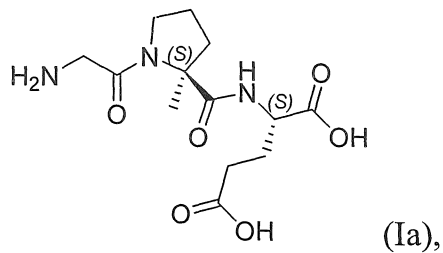
hoặc muối được dụng của chúng, và khoảng 0,001% trọng lượng đến 2% trọng lượng hợp chất có công thức (IIa),



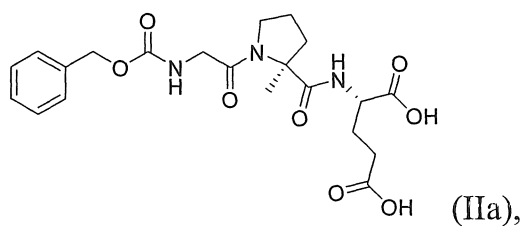
hoặc muối được dụng của chúng, và hướng dẫn cách dùng cho đối tượng có nhu cầu.

15. Chế phẩm theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (II), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó, có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,001% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng; và hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó, là vắng mặt.

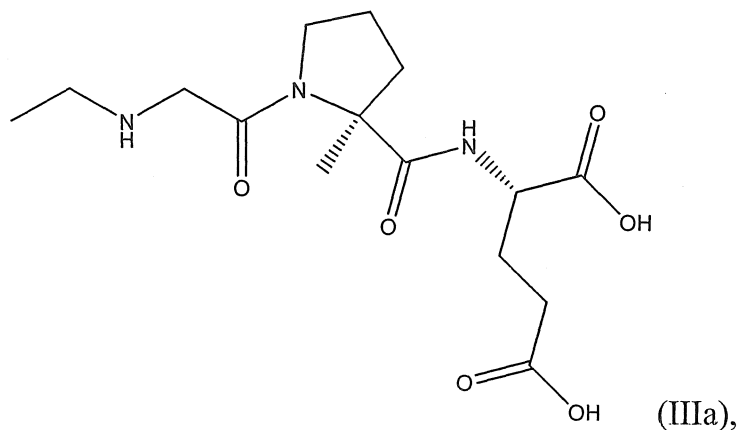
16. Chế phẩm theo điểm 1, chứa hợp chất có công thức (Ia):



hoặc muối dược dụng của nó, nằm trong khoảng 0,001% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng hợp chất có công thức (IIa):

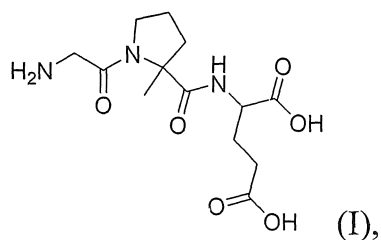


hoặc muối dược dụng của nó; và
khoảng từ 0,001% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng hợp chất có công thức (IIIa):

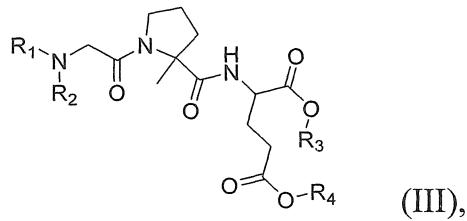


hoặc muối dược dụng của nó.

17. Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I):

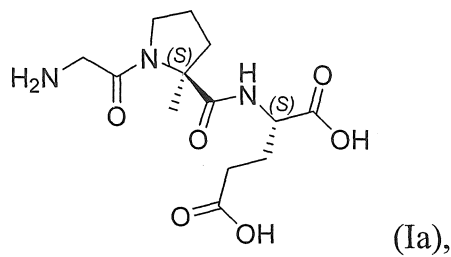


hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối dược dụng của nó, và khoảng từ 0,001% trọng lượng đến 2% trọng lượng hợp chất có công thức (III):



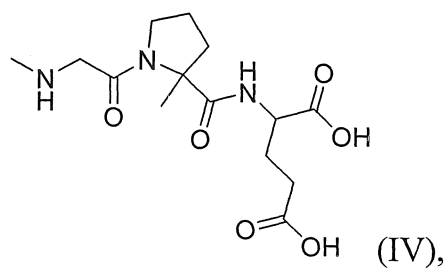
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó, trong đó R_1 , R_2 , R_3 và R_4 được chọn một cách độc lập từ nhóm bao gồm hydro và C_{1-4} alkyl, với điều kiện là ít nhất một trong số R_1 , R_2 , R_3 và R_4 là C_{1-4} alkyl.

18. Chế phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (Ia):



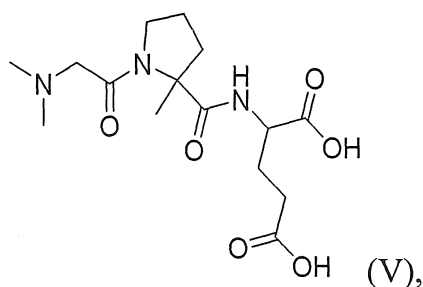
hoặc muối được dụng của nó.

19. Chế phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (IV):



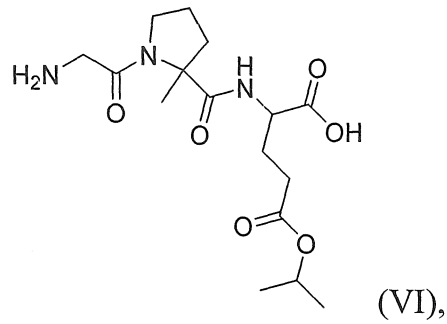
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó;

Công thức (V):



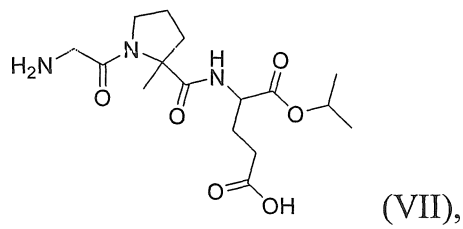
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó;

Công thức (VI):



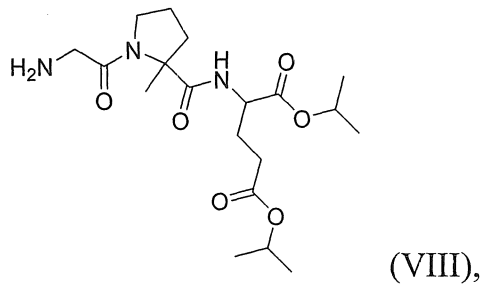
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó;

Công thức (VII):



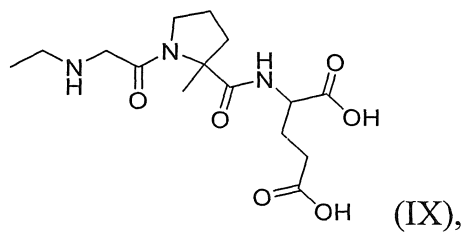
hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó;

Công thức (VIII):



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó; hoặc

Công thức (IX):



hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dụng của nó.

20. Chế phẩm theo điểm 17, trong đó hợp chất có công thức (III), hoặc chất đồng phân lập thể, hoặc muối được dùng của nó, có mặt với lượng nằm trong khoảng 0,001% trọng lượng đến 0,2% trọng lượng.