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

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

(11) **1-0020293**

(51)[7] **C07D 409/12**, A61K 31/4704, A61P 25/00

(13) **B**

(21) 1-2014-03903
(22) 23.04.2013
(86) PCT/JP2013/062681 23.04.2013
(87) WO2013/162046A1 31.10.2013
(30) 61/636,920 23.04.2012 US
61/791,378 15.03.2013 US
(45) 25.01.2019 370
(43) 25.03.2015 324
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
9, Kanda-Tsukasa-machi 2-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72) YAMASHITA, Hiroshi (JP), SATO, Tetsuya (JP), MINOWA, Takuya (JP), HOSHIKA, Yusuke (JP), TOYOFUKU, Hidekazu (JP), YAMAGUCHI, Tatsuya (JP), SOTA, Masahiro (JP), KAWANO, Shuuji (JP), NAKAMURA, Takayuki (JP), ETO, Ryohei (JP), IKEBUCHI, Takuma (JP), MORIYAMA, Kei (JP), ITO, Nobuaki (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DIHYDRAT CỦA HỢP CHẤT BENZOTHIOPHEN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DIHYDRAT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất mà có thể được sử dụng làm thuốc điều trị vượt trội các bệnh hệ thần kinh trung ương. Sáng chế đề cập đến dihydrat của 7-[4-(4- benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc của muối của hợp chất này, quy trình sản xuất dihydrat này và dược phẩm chứa dihydrat này.

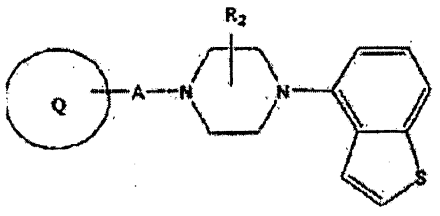
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dihydrat của hợp chất benzothiophen.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất dị vòng có phần tử thế hoặc các phần tử thế đặc biệt được xem là hoạt chất mà có hoạt tính ức chế hấp phụ serotonin (hoặc hoạt tính ức chế hấp phụ lại serotonin) ngoài hoạt tính chủ vận từng phần thụ thể dopamin D_2 (hoạt tính chủ vận từng phần thụ thể D_2), hoạt tính đối kháng thụ thể serotonin 5-HT_{2A} (hoạt tính đối kháng thụ thể 5-HT_{2A}), và hoạt tính đối kháng thụ thể adrenalin α_1 (hoạt tính đối kháng thụ thể α_1) (tài liệu sáng chế 1). Hoạt chất này có phổ điều trị rộng đối với các bệnh hệ thần kinh trung ương (cụ thể là bệnh tâm thần phân liệt).

Trong lĩnh vực dược, sự phát triển các dược phẩm mà thích hợp theo mức độ nghiêm trọng của bệnh ở người bệnh cần điều trị, bẩm chất người bệnh, và các yếu tố khác luôn được mong muốn. Mặc dù hợp chất dị vòng được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 nêu trên được biết là có phổ điều trị rộng đối với các bệnh thần kinh, sự phát triển thuốc điều trị hiệu quả hơn hiện đang được mong muốn. US 2011/152286 A1 đề cập đến hợp chất dị vòng có công thức (1) mà có phổ điều trị rộng đối với các chứng rối loạn thần kinh bao gồm chứng hệ thần kinh trung ương, không có tác dụng phụ và có độ an toàn cao.



(1)

Tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: JP2006-316052A

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà có thể được sử dụng làm thuốc điều trị vượt trội đối với các bệnh hệ thần kinh trung ương.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nghiên cứu sâu rộng để phát triển thuốc điều trị vượt trội đối với các bệnh hệ thần kinh trung ương. Kết quả là các tác giả sáng chế đã phát hiện ra trong số các hợp chất dị vòng được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1, hợp chất benzothiophen cụ thể mà ở dạng dihydrat của hợp chất benzothiophen hoặc của muối của nó (sau đây còn gọi là "dihydrat của sáng chế") có thể là thuốc điều trị được mong muốn. Thêm nữa, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng dihydrat của sáng chế được sử dụng làm thuốc tiêm trong cơ để điều trị các bệnh hệ thần kinh trung ương, nó đóng vai trò làm chất hoạt tính dược lý hiệu quả cao.

Sáng chế đã được hoàn thiện dựa trên phát hiện này. Sáng chế đề xuất dihydrat mới của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I).

Sáng chế đề xuất dihydrat mới và hợp chất benzothiophen chứa dihydrat được thể hiện trong các mục từ 1 đến 13.

Mục 1. Dihydrat của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

Mục 2. Dihydrat theo mục 1 mà có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° và 24,4° trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng bức xạ đồng ở bước sóng λ =1,5418Å qua đơn sắc kế.

Mục 3. Dihydrat theo mục 1 hoặc 2 mà có các đỉnh đặc trưng ở 3509cm^{-1}, 2934cm^{-1}, 2812cm^{-1}, 1651cm^{-1}, 1626cm^{-1}, 1447cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 839cm^{-1} trong phổ hấp phụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp dùng viên nén kali bromua.

Mục 4. Dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 3 mà có các đỉnh đặc trưng ở 1497cm^{-1}, 1376cm^{-1}, 1323cm^{-1}, 1311cm^{-1}, 1287cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 781cm^{-1} trong phổ Raman.

Mục 5. Dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 4 mà chứa nước với lượng từ 6,5 đến 8,8% trọng lượng.

Mục 6. Dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 5 mà có các đỉnh trong phổ ^{1}H-NMR ở:

1,64ppm (tt, J=7,4Hz, J=7,4Hz, 2H),
1,80ppm (tt, J=7,0Hz, J=7,0Hz, 2H),
2,44ppm (t, J=7,5Hz, 2H),
2,62ppm (br, 4H),
3,06ppm (br, 4H),
3,32ppm (s, 4H + H_2O),
4,06ppm (t, J=6,5Hz, 2H),
6,29ppm (d, J=9,5Hz,1H),
6,80ppm (d, J=2,5Hz, 1H),
6,80ppm (dd, J=2,5Hz, J=9,0Hz, 1H),
6,88ppm (d, J=7,5Hz, 1H),
7,27ppm (dd, J=7,8Hz, J=7,8Hz, 1H),
7,40ppm (dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz, 1H),
7,55ppm (d, J=9,0Hz, 1H),
7,61ppm (d, J=8,0Hz, 1H),
7,69ppm (d, J=5,5Hz, 1H),
7,80ppm (d, J=9,5Hz, 1H), và
11,57ppm (s, 1H).

Mục 7. Hợp chất benzothiophen để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh hệ thần kinh trung ương, hợp chất bao gồm dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 và anhydrit của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hoặc của muối của nó, và dihydrat được chứa với lượng chiếm 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn trong hợp chất.

Mục 8. Dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 để sử dụng trong phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh hệ thần kinh trung ương.

Mục 9. Dihydrat theo mục 8 mà để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh hệ thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, bệnh tâm thần phân liệt khó chữa hoặc mãn tính kháng lại việc điều trị, rối loạn cảm xúc, rối loạn thần kinh, rối loạn tâm trạng, rối loạn lưỡng cực, hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm trầm trọng, trầm cảm buồn bã và kháng điều trị, trầm cảm mãn tính, rối loạn tâm thần theo chu kỳ, rối loạn lo âu, rối loạn dạng cơ thể, rối loạn giả tạo, rối loạn phân ly, rối loạn tình dục, rối loạn ăn uống, rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều tiết, rối loạn liên quan đến chất, sự mất khoái cảm, mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức do bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và các bệnh thoái hóa thần kinh khác, BPSD do suy giảm nhận thức gây ra, suy giảm nhận thức trong bệnh tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức do việc kháng điều trị gây ra, bệnh tâm thần phân liệt khó chữa hoặc mãn tính, nôn, say tàu xe, béo phì, chứng đau nửa đầu, đau, chậm tâm thần, chứng tự kỷ, hội chứng Tourette, rối loạn tật máy giật, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn hành vi, và triệu chứng Down.

Mục 10. Chất chủ vận từng phần thụ thể dopamin D_2 và/hoặc chất đối kháng thụ thể 5-HT_{2A} và/hoặc chất ức chế hấp phụ serotonin và/hoặc chất ức chế tái hấp phụ serotonin và/hoặc chất đối kháng thụ thể α_1 chứa dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

Mục 11. Dược phẩm chứa dihydrat theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 6 và chất mang dược dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện phổ ^{1}H-NMR của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 1.

Fig.2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 1.

Fig.3 thể hiện phổ hấp phụ hồng ngoại của dihydrat của hợp chất

benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 1.

Fig.4 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 1.

Fig.5 thể hiện phổ ^{1}H-NMR của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.7 thể hiện phổ hấp phụ hồng ngoại của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.8 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 2.

Fig.9 thể hiện phổ Raman của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ 3.

Fig.10 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ tham khảo 3.

Fig.11 thể hiện phổ ^{1}H-NMR của anhydrit của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) được điều chế trong ví dụ so sánh 1.

Fig.12 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của anhydrit của hợp chất benzothiophen được điều chế trong ví dụ so sánh 1.

Fig.13 thể hiện phổ hấp phụ hồng ngoại của anhydrit của hợp chất benzothiophen được điều chế trong ví dụ so sánh 1.

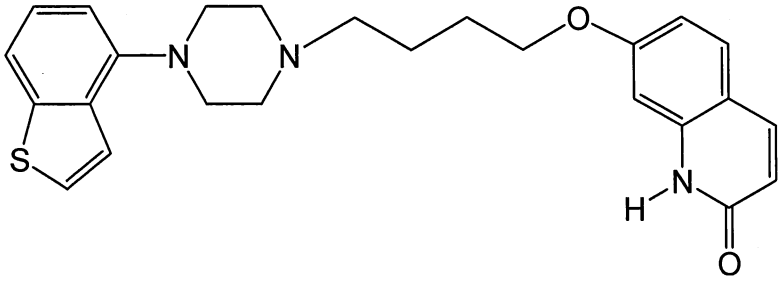
Fig.14 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian-nồng độ máu trung bình của hợp chất (I) sau khi tiêm vào cơ đùi của chó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Dihydrat của sáng chế và quy trình sản xuất dihydrat được mô tả chi tiết dưới đây.

Quy trình sản xuất dihydrat của hợp chất benzothiophen hoặc của muối của nó theo sáng chế

Hợp chất benzothiophen được đề cập trong dihydrat của hợp chất benzothiophen hoặc của muối của nó theo sáng chế là 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on được thể hiện bằng công thức (I).



(I)

Dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) hoặc của muối của nó theo sáng chế có thể được sản xuất từ anhydrit của hợp chất benzothiophen hoặc của muối của nó.

Hợp chất benzothiophen (ở dạng anhydrit) có công thức (I), mà từ đó dihydrat của sáng chế được sản xuất, là hợp chất đã biết, và có thể thu được bằng phương pháp sản xuất được bộc lộ trong ví dụ 1 của tài liệu JP2006-316052A hoặc theo các ví dụ tham khảo 1 và 2 được mô tả dưới đây.

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó theo sáng chế có thể được sản xuất theo các bước từ (1) đến (3) được mô tả nêu trên.

Trong bước (1), ít nhất một axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit axetic và axit lactic, dung dịch hỗn hợp etanol-nước,và hợp chất benzothiophen có công thức (I) (ở dạng anhydrit) được trộn để điều chế dung dịch axit.

Axit lactic mà được sử dụng làm axit hữu cơ có thể là dạng D, dạng L, hoặc hỗn hợp của nó.

Dung dịch hỗn hợp etanol-nước được sử dụng trong bước (1) tốt hơn là được

điều chế để chứa etanol với lượng khoảng 95% thể tích hoặc ít hơn, tốt hơn là khoảng 70% thể tích hoặc ít hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 60% thể tích hoặc ít hơn. Nếu dung dịch hỗn hợp etanol-nước chứa etanol với lượng 95% thể tích hoặc ít hơn thì có thể thu được dihydrat của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) . Mặc dù giới hạn dưới của etanol trong dung dịch không bị giới hạn cụ thể thì tốt hơn là khoảng 20% thể tích, và tốt hơn nữa là khoảng 30% thể tích.

Nồng độ của hợp chất benzothiophen có công thức (I) trong dung dịch hỗn hợp etanol-nước tốt hơn là khoảng từ 0,1 đến 30% trọng lượng (% trọng lượng/trọng lượng), tốt hơn nữa là khoảng từ 0,5 đến 20% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 1 đến 10% trọng lượng. Nếu nồng độ của hợp chất benzothiophen có công thức (I) được đặt trong khoảng nêu trên thì hợp chất benzothiophen có công thức (I) có thể được hòa tan hoàn toàn trong dung dịch hỗn hợp etanol-nước, và dihydrat với độ tinh khiết cao hơn có thể thu được bằng cách thực hiện các bước tiếp theo (các bước (2) và (3)) được mô tả dưới đây.

Lượng axit hữu cơ trong dung dịch hỗn hợp etanol-nước không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi mà hệ này có thể được điều chỉnh đến điều kiện axit. Ví dụ, axit hữu cơ tốt hơn là được chứa với lượng khoảng từ 0,1 đến 20% trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng từ 0,3 đến 10% trọng lượng, và còn tốt hơn nữa là khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng.

Lượng axit hữu cơ không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi mà hệ này có thể được điều chỉnh đến điều kiện axit. Ví dụ, axit hữu cơ tốt hơn là được chứa với lượng khoảng từ 5 đến 100 phần trọng lượng, tốt hơn nữa là khoảng từ 20 đến 80 phần trọng lượng tính theo 100 phần trọng lượng của hợp chất benzothiophen có công thức (I).

Nhiệt độ mà tại đó dung dịch được điều chế trong bước (1) không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi mà các điều kiện sau đây được đáp ứng: hợp chất benzothiophen có công thức (I) được hòa tan trong chất lỏng chứa axit hữu cơ và dung dịch hỗn hợp etanol-nước nêu trên; etanol, nước, hoặc axit hữu cơ không bay hơi; và hợp chất benzothiophen không phân hủy. Cụ thể là nhiệt độ tốt hơn là khoảng từ 50 đến 120°C, và tốt hơn nữa là khoảng từ 70 đến 100°C. Có thể sử dụng nhiệt độ hồi lưu (khoảng

80°C).

Trong bước (2), dung dịch thu được trong bước (1) được làm nguội.

Nhiệt độ làm nguội là 5°C hoặc nhỏ hơn, tốt hơn là khoảng 0°C hoặc nhỏ hơn, và tốt hơn nữa là khoảng -2°C hoặc nhỏ hơn. Nếu độ pH của dung dịch được điều chỉnh bằng chất kiềm trong bước tiếp theo, nhiệt được sinh ra. Vì vậy, nếu nhiệt độ làm nguội cao hơn 5°C thì hiệu suất của dihydrat của sáng chế có xu hướng là không đủ. Giới hạn dưới của nhiệt độ làm nguội trong bước (2) không bị giới hạn cụ thể. Tuy nhiên, xem xét thực tế là nhiệt độ phải được nâng trong bước tiếp theo và nước có thể đông lại thì giới hạn dưới của nhiệt độ làm nguội tốt hơn là khoảng -20°C, và tốt hơn nữa là khoảng -10°C.

Trong bước (3), dung dịch đã được làm nguội trong bước (2) được trộn với chất kiềm để điều chỉnh độ pH đến 7 hoặc cao hơn. Các ví dụ về chất kiềm bao gồm natri hydroxit, kali hydroxit, và các chất kiềm tương tự.

Để trộn dung dịch đã làm nguội trong bước (2) với chất kiềm, dung dịch nước chứa chất kiềm được điều chế trước có thể được sử dụng. Nồng độ của dung dịch nước chứa chất kiềm là ví dụ như khoảng từ 0,1 đến 25% trọng lượng, và tốt hơn nữa là khoảng từ 0,5 đến 10% trọng lượng.

Để tránh sự gia tăng nhiệt độ nhanh của dung dịch hỗn hợp trong hệ bằng cách thêm chất kiềm (dung dịch nước) như được mô tả nêu trên, chất kiềm (dung dịch nước) tốt hơn là được làm nguội trước. Nhiệt độ của chất kiềm (dung dịch nước) tốt hơn là khoảng từ -5 đến 15°C, và tốt hơn nữa là khoảng từ -2 đến 5°C.

Lượng chất kiềm không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi mà dung dịch trong hệ có thể được điều chỉnh đến độ pH là 7 hoặc cao hơn. Ví dụ, chất kiềm tốt hơn là được thêm vào với lượng khoảng từ 0,3 đến 10 phần trọng lượng, và tốt hơn nữa là khoảng từ 0,5 đến 3 phần trọng lượng của mỗi phần trọng lượng của axit hữu cơ được kết hợp trong dung dịch trong bước (1).

Trong bước (3), dung dịch được điều chỉnh bằng chất kiềm đến độ pH là 7 hoặc cao hơn, tốt hơn nữa là khoảng 7,5 hoặc cao hơn, và còn tốt hơn nữa là khoảng 8

hoặc cao hơn. Nếu độ pH là nhỏ hơn 7 thì hiệu suất của dihydrat của sáng chế có xu hướng là không đủ. Mặc dù giới hạn trên của độ pH là không bị giới hạn cụ thể nhưng tốt hơn là, ví dụ như, độ pH là khoảng 12, và tốt hơn nữa là độ pH là khoảng 10, để thuận lợi hóa việc rửa dihydrat của sáng chế kết tủa và sự tạo thành muối của hợp chất benzothiophen dưới các điều kiện kiềm mạnh.

Bằng cách thực hiện các bước từ (1) đến (3), dihydrat của sáng chế kết tủa.

Dihydrat của sáng chế kết tủa được tách thành các pha rắn và lỏng bằng phương pháp đã biết và được tinh chế bằng cách rửa bằng nước.

Tốt hơn là, dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó thu được được gia nhiệt đến khoảng 10°C hoặc cao hơn, và tốt hơn nữa là khoảng từ 10 đến khoảng 50°C.

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I)

Các đặc tính lý hóa của dihydrat của sáng chế thu được bằng quy trình sản xuất nêu trên được thể hiện dưới đây.

Dạng tinh thể của dihydrat của sáng chế thu được bằng quy trình sản xuất nêu trên có thể bao gồm hydrat của hợp chất benzothiophen hoặc của muối của nó thu được bằng quy trình sản xuất nêu trên theo phương án khác của sáng chế.

Nhiễu xạ bột tia X

Dihydrat của sáng chế được nhận biết bằng mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng bức xạ đồng ở bước sóng $\lambda = 1,5418Å$ qua đơn sắc kế. Dihydrat của sáng chế có các đỉnh được thể hiện trong Fig.2 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X, và có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây trong mẫu nhiễu xạ bột tia X. Các đỉnh này khác với các đỉnh của hợp chất benzothiophen có công thức (I) đã biết (ở dạng anhydrit).

Góc nhiễu xạ (2θ)

8,1°

8,9°

15,1°

15,6°

24,4°

Dihydrat của sáng chế có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây như thể hiện trong Fig.2 ngoài các đỉnh nêu trên.

Góc nhiễu xạ (2θ)

11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4°, 38,3°.

Mặc dù các góc nhiễu xạ (2θ) nêu trên có thể gồm sai số từ -0,2 đến + 0,2° theo thiết bị đo, điều kiện đo, v.v., khoảng sai số như vậy nằm trong khoảng chấp nhận được theo sáng chế.

Phương pháp hấp phụ hồng ngoại

Dihydrat của sáng chế được nhận biết bằng phổ hấp phụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp dùng viên nén kali bromua. Trong phổ hấp phụ hồng ngoại, dihydrat của sáng chế có phổ được thể hiện trong Fig.3, và có các đỉnh ở số sóng sau đây (cm^{-1}):

Số sóng

3509cm^{-1}

2934cm^{-1}

2812cm^{-1}

1651cm^{-1}

1626cm^{-1}

1447cm^{-1}

1223cm^{-1}

839cm^{-1}

Dihydrat của sáng chế có các đỉnh ở số sóng như thể hiện trong Fig.3, ngoài các đỉnh nêu trên.

Mặc dù số sóng (cm^{-1}) có thể gồm sai số khoảng từ -0,5 đến +0,5 % theo thiết bị đo, các điều kiện đo, v.v., mức độ sai số như vậy nằm trong khoảng chấp nhận được trong sáng chế.

Dihydrat của sáng chế được nhận biết bằng phổ Raman. Dihydrat của sáng chế có phổ được thể hiện trong Fig.4 và có các đỉnh trong lân cận của các số sóng sau đây (cm^{-1}):

Số sóng

1497cm^{-1}
1376cm^{-1}
1323cm^{-1}
1311cm^{-1}
1287cm^{-1}
1223cm^{-1}
781cm^{-1}

Dihydrat của sáng chế có các đỉnh trong vùng lân cận của số sóng sau đây như được thể hiện trong Fig.4, ngoài các đỉnh nêu trên:

Số sóng

1656cm^{-1}, 1613cm^{-1}, 1563cm^{-1}, 1512cm^{-1}, 1468cm^{-1}, 1446cm^{-1}, 1241cm^{-1}, 1203cm^{-1}, 1145cm^{-1}, 1096cm^{-1}, 1070cm^{-1}, 971cm^{-1}, 822cm^{-1}

Hàm lượng nước

Dihydrat của sáng chế chứa nước với lượng từ 6,5 đến 8,8% trọng lượng, và tốt hơn là từ 7,3 đến 8,1% trọng lượng. Hàm lượng nước được đo bằng phương pháp Karl Fischer.

Đo ^{1}H-NMR

Dihydrat của sáng chế được nhận biết bằng các đỉnh được đo bằng quang phổ ^{1}H-NMR. Dihydrat của sáng chế có phổ ^{1}H-NMR được thể hiện trong Fig.1, và các

đỉnh proton trong phổ ^{1}H-NMR được đo trong ví dụ 1 dưới đây.

Hydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) theo một phương án khác của sáng chế thu được trong quy trình sản xuất dihydrat như được mô tả nêu trên. Các đặc tính lý hóa của hydrat được thể hiện dưới đây.

Nhiễu xạ bột tia X

Hydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) theo một phương án khác của sáng chế có các đỉnh như được thể hiện trong Fig.10 trong mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo theo cùng cách thức nêu trên, và có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây. Các đỉnh này là khác các đỉnh của hợp chất benzothiophen có công thức (I) đã biết (ở dạng anhydrit) trong mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Góc nhiễu xạ (2θ)

7,7°
9,4°
11,8°
18,9°
24,0°

Hydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) theo một phương án khác của sáng chế có các đỉnh ở các góc nhiễu xạ (2θ) sau đây như thể hiện trong Fig.10, ngoài các đỉnh nêu trên.

Góc nhiễu xạ (2θ)

5,7°, 8,1°, 8,8°, 10,7°, 12,6°, 13,6°, 13,9°, 15,0°, 15,6°, 16,6°, 17,2°, 17,7°, 19,8°, 20,4°, 21,2°, 21,6°, 22,2°, 23,1°, 25,2°, 25,8°, 26,7°, 27,2°, 27,9°, 28,7°, 29,3°, 30,2°, 31,2°, 33,4°

Hợp chất benzothiophen chứa dihydrat của sáng chế

Sáng chế còn đề xuất hợp chất benzothiophen chứa dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó và anhydrit của hợp chất

benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó. Hợp chất benzothiophen có thể được sử dụng làm thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh hệ thần kinh trung ương.

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó có thể chỉ bao gồm dihydrat của sáng chế hoặc có thể ở dạng hỗn hợp của dihydrat của sáng chế với hydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) theo một phương án khác của sáng chế.

Hợp chất benzothiophen tốt hơn là chứa dihydrat với lượng 60% trọng lượng hoặc nhiều hơn, tốt hơn là 80% trọng lượng hoặc nhiều hơn, và tốt hơn nữa là 90% trọng lượng hoặc nhiều hơn.

Dihydrat của sáng chế có thể được nghiền thêm thành bột có đường kính hạt trung bình mong muốn. Các phương pháp nghiền thành bột mà có thể được sử dụng bao gồm các quy trình nghiền khô và nghiền ướt. Các ví dụ về máy nghiền có thể sử dụng trong các quy trình nghiền như vậy bao gồm máy nghiền phun tia, máy nghiền bi (ví dụ như Dyno-Mill), và các máy nghiền năng lượng thấp khác (ví dụ như máy nghiền lăn), và máy nghiền năng lượng cao. Các ví dụ về các máy nghiền năng lượng cao bao gồm máy nghiền Netzsch, máy nghiền DC, máy mài xoay và tương tự. Dihydrat của sáng chế đã nghiền thành bột tốt hơn là có đường kính hạt trung bình khoảng từ 1 đến 10μm, tốt hơn là khoảng từ 2 đến 8μm, và tốt hơn nữa là khoảng từ 2 đến 6μm. Dihydrat đã nghiền thành bột được bao gồm trong phạm vi của dihydrat của sáng chế.

Thuật ngữ "đường kính hạt trung bình" được sử dụng ở đây liên quan đến đường kính trung bình thể tích được đo bằng phương pháp đo tán xạ ánh sáng bằng laze (LLS). Sự phân bổ kích cỡ hạt được đo bằng phương pháp LLS, và đường kính hạt trung bình được tính từ sự phân bổ kích cỡ hạt.

Muối được đề cập trong dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó không bị giới hạn cụ thể trong phạm vi mà nó là muối dược dụng. Các ví dụ về các muối bao gồm các muối kim loại kiềm (ví dụ như muối natri và muối kali), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ như muối canxi và muối magie), và các muối kim loại tương tự; các muối amoni, cacbonat kim loại kiềm (ví dụ như lithi cacbonat,

kali cacbonat, natri cacbonat và xesi cacbonat), hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ như lithi hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, và kali hydro cacbonat), hydroxit kim loại kiềm (ví dụ như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit), và các muối tương tự của bazơ vô cơ; trialkylamin thấp (ví dụ như trimetylamin, trietylamin, và N-etyldiisopropylamin), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, N-alkyl thấp-morpholin (ví dụ như N-metylmorpholin), 1,5-diazabixyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabixyclo[5.4.0]undexen-7 (DBU), 1,4-diazabixyclo[2.2.2]octan (DABCO), và các muối tương tự của các bazơ hữu cơ; và hydroclorua, hydrobromat, hydroiođua, sulfat, nitrat, phosphat, và các muối tương tự của các axit vô cơ; focmat, axetat, propionat, oxalat, malonat, suxinat, fumarat, maleat, lactat, malat, xitrat, tactrat, cacbonat, picrat, metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, glutamat, và các muối tương tự của axit hữu cơ. Thuật ngữ "alkyl thấp" được sử dụng ở đây liên quan đến "alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon".

Dihydrat của hợp chất benzothiophen có công thức (I) hoặc của muối của nó có thể là các muối đồng tinh thể hoặc đồng tinh thể dược dụng. Thuật ngữ "đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể" được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên liệu tinh thể gồm hai hoặc các chất rắn đơn nhất ở nhiệt độ trong phòng, mỗi loại có các đặc tính vật lý riêng (như cấu trúc, điểm chảy, và nhiệt tổng hợp). Các đồng tinh thể và các muối đồng tinh thể có thể được sản xuất theo các phương pháp đồng kết tinh hóa đã biết.

Dược phẩm chứa dihydrat của sáng chế

Dihydrat của sáng chế có thể sử dụng làm dược phẩm để điều trị các bệnh hệ thần kinh trung ương.

Dược phẩm được sử dụng ở dạng dược phẩm thông thường, và được điều chế sử dụng các chất pha loãng và tá dược thường được sử dụng như chất độn, chất kéo dài, chất kết dính, chất tạo ẩm, chất gây rã, chất hoạt động bề mặt, chất bôi trơn, v.v.. Dạng dược phẩm như vậy có thể được chọn theo mục đích điều trị. Các ví dụ cụ thể bao gồm các viên nén, viên tròn, bột, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, hạt, viên nang, thuốc đạn, thuốc tiêm (dung dịch, huyền phù, v.v.) và tương tự.

Để tạo thành viên nén, bất kỳ một chất mang đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về nó bao gồm lactoza, đường trắng, natri clorua, glucoza, ure, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza tinh thể, axit silixic, và các tá dược khác; nước, etanol, propanol, siro đơn giản, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetylxenluloza, senlac, metylxenluloza, kali phosphat, polyvinylpyrolidon và các chất kết dính khác; tinh bột khô, natri anginat, bột aga, bột laminarin, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, axit este béo của polyoxyetylen sorbitan, natri lauryl sulfat, axit stearic monoglyxerit, tinh bột, lactoza, và các chất gây ra khác; đường trắng, stearin, bơ ca cao, dầu được hydro hóa và các chất ức chế phân rã khác; bazơ amoni bậc bốn, natri lauryl sulfat, và chất trợ xúc tác hấp phụ khác; glyxerol, tinh bột, và các chất tạo ẩm khác; tinh bột, lactoza, cao lanh, bentonit, axit silixic dạng keo, và các chất hấp phụ khác; tancơ tinh khiết, stearat, bột axit boric, polyetylen glycol và các chất bôi trơn khác; v.v.. Thêm nữa, các viên nén như vậy có thể được phủ bằng nguyên liệu phủ cụ thể nếu cần để điều chế, ví dụ như viên nén bọc đường, viên nén bọc gelatin, viên nén tan trong ruột, viên nén bao phim, viên nén hai lớp hoặc đa lớp, v.v..

Để tạo thành viên tròn, bất kỳ một trong các chất mang đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về nó bao gồm glucoza, lactoza, tinh bột, bơ ca cao, dầu thực vật hydro hóa, cao lanh, tancơ, và các tá dược khác; bột cây keo, bột tragacan, gelatin, etanol và các chất kết dính khác; laminarin, aga và các chất gây rã khác; v.v..

Để tạo thành thuốc đạn, bất kỳ một trong các chất mang đã biết trong lĩnh vực này có thể được sử dụng. Các ví dụ về nó bao gồm polyetylen glycol, bơ ca cao, rượu bậc cao, este của rượu bậc cao, gelatin, glyxerit bán tổng hợp, v.v.

Viên nang có thể được điều chế bằng cách trộn hoạt chất với chất mang nêu trên và kèm theo kết quả trong viên nang gelatin cứng, viên nang mềm hoặc tương tự.

Để tạo thành các chế phẩm để tiêm, dung dịch, nhũ tương hoặc huyền phù được khử trùng và tốt hơn là được làm đẳng trương với máu. Bất kỳ một trong các chất pha loãng được sử dụng rộng rãi cho các loại này trong lĩnh vực này có thể được sử dụng để tạo thành chế phẩm để tiêm. Các ví dụ về các chất pha loãng như vậy bao gồm

nước, etanol, macrogol, propylen glycol, rượu isostearyl được etoxylat hóa, rượu isostearyl polyoxylat hóa, các este của axit béo của polyoxyetylen sorbitan, v.v..

Trong trường hợp này, dược phẩm có thể chứa natri clorua, glucoza hoặc glyxerol với lượng đủ để điều chế dung dịch đẳng trương, và có thể chứa các chất hòa tan, chất đệm, chất giảm đau thông thường, v.v.. Hơn nữa, nếu cần, dược phẩm có thể chứa chất tạo màu, chất bảo quản, chất tạo hương, hương vị, chất tạo ngọt, v.v. và/hoặc các loại thuốc khác.

Lượng dihydrat theo sáng chế chứa trong dược phẩm không bị giới hạn và có thể được chọn thích hợp trong một khoảng rộng. Lượng này thường là từ 1 đến 70% trọng lượng, và tốt hơn là khoảng từ 1 đến 30% trọng lượng của dược phẩm.

Đường sử dụng dược phẩm của sáng chế không bị giới hạn cụ thể, và dược phẩm được sử dụng qua đường thích hợp với dạng của dược phẩm, tuổi của người bệnh, giới tính và các điều kiện khác, và tình trạng bệnh. Ví dụ, viên nén, viên tròn, dung dịch, huyền phù, nhũ tương, hạt và viên nang được sử dụng qua đường miệng. Chế phẩm để tiêm được sử dụng qua tĩnh mạch riêng hoặc chung với các loại dịch truyền để tiêm cụ thể, như dung dịch glucoza, dung dịch axit amin hoặc tương tự, hoặc được sử dụng riêng trong cơ, trong da, dưới da hoặc trong màng bụng, nếu cần. Thuốc đạn được sử dụng trong trực tràng.

Liều lượng dược phẩm của sáng chế được chọn thích hợp theo phương pháp sử dụng, độ tuổi của người bệnh và các điều kiện khác, và mức độ nghiêm trọng của bệnh. Lượng hoạt chất thường là khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày. Hơn nữa, có mong muốn là dược phẩm trong mỗi dạng đơn vị sử dụng chứa hoạt chất vối lượng khoảng từ 1 đến 200mg.

Các ví dụ cụ thể về các bệnh hệ thần kinh trung ương được điều trị bằng dược phẩm chứa dihydrat của sáng chế bao gồm bệnh tâm thần phân liệt, như bệnh tâm thần phân liệt khó chữa hoặc mãn tính kháng lại việc điều trị, rối loạn cảm xúc, rối loạn thần kinh, rối loạn tâm trạng, rối loạn lưỡng cực (như rối loạn lưỡng cực I và rối loạn lưỡng cực II), hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm trầm trọng, trầm cảm buồn bã và kháng điều trị, trầm cảm mãn tính, rối loạn tâm thần theo chu kỳ, rối loạn lo âu

(như bệnh hoảng loạn, rối loạn hoảng loạn, chứng sợ khoảng rộng, ám ảnh xã hội, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn căng thẳng sau sang chấn, rối loạn lo âu lan tỏa, và rối loạn căng thẳng cấp tính), rối loạn dạng cơ thể (như quá kích động, rối loạn bản thể, rối loạn chuyển hóa, rối loạn đau và chứng nghi bệnh), rối loạn giả tạo, rối loạn phân ly, rối loạn tình dục (như bất thường tình dục, rối loạn bản năng tình dục, rối loạn hưng phấn tình dục và rối loạn cương dương), rối loạn ăn uống (như chán ăn tâm thần và bệnh ăn-nôn), rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều tiết, rối loạn liên quan đến chất (như nghiện rượu, say rượu và nghiện thuốc, nghiện amphetamin và trạng thái mê man), sự mất khoái cảm (như sự mất khoái cảm do điều trị, sự mất khoái cảm do nguyên nhân tâm lý hoặc tinh thần, sự mất khoái cảm do trầm cảm, sự mất khoái cảm do tâm thần phân liệt), mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức do bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, và các bệnh thoái hóa thần kinh khác, BPSD (mất trí do rối loạn hành vi và tâm thần) gây ra bởi suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức trong bệnh tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức do kháng lại việc điều trị, bệnh tâm thần phân liệt khó chữa hoặc mãn tính, nôn, say tàu xe, béo phì, chứng đau nửa đầu, đau, chậm tâm thần, rối loạn tự kỷ (chứng tự kỷ), triệu chứng Tourette, rối loạn tật máy giật, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn hành vi, triệu chứng Down, v.v.; và các bệnh hệ thần kinh trung ương khác. Dược phẩm chứa dihydrat của hợp chất benzothiophen là cực kỳ hữu ích để cải thiện các bệnh hệ thần kinh trung ương này.

Hiệu quả của sáng chế

Sáng chế đề xuất dihydrat mới của hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) hoặc của muối của nó. Sáng chế cũng đề xuất việc sản xuất dihydrat mong muốn theo cách thức công nghiệp bằng cách sử dụng phương pháp sản xuất đặc biệt hợp chất benzothiophen được thể hiện bằng công thức (I) hoặc muối của nó.

Hơn nữa, sáng chế có lợi khi dihydrat được sử dụng làm thuốc, tác dụng dược lý của nó có thể được duy trì đáng kể sau khi cho người bệnh sử dụng.

Nếu dihydrat của sáng chế được sử dụng làm hoạt chất cho chế phẩm để tiêm trong cơ thì sự kích thích sau khi tiêm qua cơ là thấp và như vậy là hiệu quả.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết hơn viện dẫn đến các ví dụ và ví dụ thí nghiệm. Tuy nhiên phạm vi của sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Ví dụ tham khảo 1: Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on

Metanol (149L), 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on (14,87kg) và kali hydroxit (6,21kg) được trộn và khuấy. Sau khi hòa tan, 1-bromo-4-clobutan (47,46kg) được thêm vào đó và hỗn hợp tạo thành được khuấy dưới hồi lưu trong bảy giờ. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong một giờ. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng metanol (15L). Tinh thể ướt được thu gom và đặt trong bình. Nước (149L) được bổ sung vào đó, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi ly tâm, chất rắn tạo thành được rửa bằng nước (30L). Tinh thể ướt được thu gom và đặt trong bình. Sau khi thêm metanol (74L), khuấy hỗn hợp này dưới hồi lưu trong một giờ, làm nguội đến 10°C, và sau đó khuấy. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng metanol (15L). Tinh thể tách ra được làm khô ở 60°C để thu được 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (15,07kg).

Ví dụ tham khảo 2: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on

Nước (20L), kali cacbonat (1,84kg), 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin hydroclorua (3,12kg), và etanol (8L) được trộn và khuấy ở 50°C. 7-(4-Clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (2,80kg) thu được trong ví dụ tham khảo 1 được thêm vào hỗn hợp này và khuấy dưới hồi lưu trong chín giờ. Sau khi cô dung môi (8L) dưới áp suất thường, hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong một giờ và sau đó làm nguội đến 9°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm và sau đó được rửa tuần tự bằng nước (8L) và etanol (6L). Tinh thể tách ra được làm khô ở 60°C để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô (4,82kg) và etanol (96L) được trộn trong bình phản ứng, và axit axetic (4,8L) được đưa vào bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu trong một giờ để hòa tan sản phẩm thô. Sau khi đưa axit clohydric (1,29kg), hỗn hợp này được làm nguội đến 10°C. Hỗn hợp này được gia nhiệt lần nữa, hồi lưu trong một giờ, và làm nguội đến 7°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng etanol (4,8L). Tinh thể tách ra được làm khô ở 60°C để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (5,09kg). 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-

quinolin-2-on hydroclorua tạo thành (5,00kg), etanol (45L) và nước (30L) được trộn trong bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua. Cacbon hoạt tính (500g) và nước (5L) được thêm vào đó, và xử lý cacbon hoạt tính được tiến hành dưới hồi lưu trong 30 phút. Sau khi tiến hành lọc nóng, dung dịch chứa natri hydroxit (511g) đã tan trong nước (1,5L) được cho chảy vào bình phản ứng trong khi khuấy dịch lọc dưới hồi lưu. Sau khi khuấy dưới hồi lưu trong 30 phút, nước (10L) được đưa vào đó và hỗn hợp này được làm nguội đến xấp xỉ 40°C. Tinh thể kết tủa được ly tâm và rửa bằng nước (125L). Tinh thể tách ra được làm khô ở 80°C để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (3,76kg).

Ví dụ 1: Điều chế 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (3,2kg) thu được trong ví dụ tham khảo 2, etanol (64L), nước (74L), và axit axetic (1,77kg) được trộn trong bình phản ứng để điều chế hỗn hợp lỏng có tính axit. Hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (nhiệt độ hồi lưu: 84°C). Sau khi làm nguội đến -5°C, dung dịch thu được nêu trên được đưa vào, qua thời gian 30 phút, vào trong dung dịch chứa natri hydroxit 25% (5,9kg) và nước (54L) mà được làm nguội đến 0°C để điều chế hỗn hợp lỏng có độ pH 10. Sau khi được khuấy ở 5°C hoặc thấp hơn trong một giờ, hỗn hợp này được gia nhiệt từ 20 đến 30°C và được khuấy thêm trong bảy giờ. Tinh thể kết tủa được lọc và rửa bằng nước (320L) được tiến hành cho đến khi chất kiềm trong thành phần rắn biến mất (tức là cho đến khi giá trị pH của dịch lọc trở thành 7). Thành phần rắn sau đó được hong khô trong không khí cho đến khi trọng lượng của nó trở nên cố định để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat (không nghiền, 3,21kg).

Fig.1 thể hiện phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) của dihydrat được điều chế theo phương pháp nêu trên. Như thể hiện trong Fig.1, trong phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS), quan sát thấy các đỉnh ở 1,64ppm (tt, J = 7,4 Hz, J = 7,4 Hz, 2H), 1,80ppm (tt, J = 7,0 Hz, J = 7,0 Hz, 2H), 2,44ppm (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,62ppm (br, 4H), 3,06ppm (br,

4H), 3,32ppm (s, 4H + H_2O), 4,06ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80ppm (dd, J = 2,5 Hz, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27ppm (dd, J = 7,8 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 7,40ppm (dd, J = 0,5 Hz, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55ppm (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,61ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) và11,57ppm (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo nhiễu xạ tia X (D8 ADVANCE, có bán sẵn tại Bruker AXS). Fig.2 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như thể hiện trong Fig.2, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° và 24,4°. Ngoài các đỉnh được nêu trên, còn quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 11,6°, 12,2°, 14,0°, 16,3°, 18,1°, 18,4°, 18,9°, 19,5°, 20,5°, 21,5°, 22,6°, 23,3°, 25,0°, 26,1°, 26,4°, 27,1°, 28,1°, 28,5°, 28,9°, 29,8°, 30,4°, 30,7°, 31,6°, 32,9°, 33,9°, 34,4°, 35,2°, 36,0°, 36,7°, 37,4° và 38,3°.

Phổ IR (KBr) của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.3 thể hiện phổ IR (KBr). Như thể hiện trong Fig.3, trong phổ IR (KBr), quan sát thấy các dải hấp phụ trong vùng lân cận của các số sóng 3509cm^{-1}, 2934cm^{-1}, 2812cm^{-1}, 1651cm^{-1}, 1626cm^{-1}, 1447cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 839cm^{-1}.

Phổ Raman của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.4 thể hiện phổ Raman. Như thể hiện trong Fig.4, trong phổ Raman, quan sát thấy các dải hấp phụ trong vùng lân cận của các số sóng 1497cm^{-1}, 1376cm^{-1}, 1323cm^{-1}, 1311cm^{-1}, 1287cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 781cm^{-1}.

Ngoài số sóng nêu trên, còn quan sát thấy sự hấp phụ trong vùng lân cận của số sóng 1656cm^{-1}, 1613cm^{-1}, 1563cm^{-1}, 1512cm^{-1}, 1468cm^{-1}, 1446cm^{-1}, 1241cm^{-1}, 1203cm^{-1}, 1145cm^{-1}, 1096cm^{-1}, 1070cm^{-1}, 971cm^{-1} và 822cm^{-1}.

Hàm lượng nước của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo độ ẩm (CA-100, có bán sẵn tại Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) bằng phương pháp Karl Fischer. Kết quả là dihydrat có hàm lượng nước 7,79% trọng lượng.

Ví dụ 2: Điều chế dihydrat nghiền mịn

Tinh thể dihydrat (2,73kg) thu được trong ví dụ 1 được nghiền sử dụng máy nghiền phun tia. Ở đây, áp suất khí được đặt là 5kgf/cm^2, và tốc độ quay của bộ nạp được đặt là 20 vòng/phút. Kết quả là thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat được nghiền mịn (2,61kg, 95,6%).

Dihydrat (sản phẩm được nghiền mịn) thu được này có đường kính hạt trung bình 5,5μm. Đường kính hạt trung bình được đo sử dụng Microtrack HRA, do Nikkiso Co., Ltd sản xuất.

Fig.5 thể hiện phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS) của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên. Như thể hiện trong Fig.5, trong phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS), quan sát thấy các đỉnh ở 1,64ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 7,3 Hz, 2H), 1,80ppm (tt, J = 6,9 Hz, J = 6,9 Hz, 2H), 2,44ppm (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,62ppm (br, 4H), 3,06ppm (br, 4H), 3,32ppm (s, 4H + H_2O), 4,06ppm (t, J = 6,5 Hz, 2H), 6,29ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80ppm (dd, J = 2,3 Hz, J = 9,3 Hz, 1H), 6,88ppm (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,27ppm (dd, J = 8,0 Hz, J = 8,0 Hz, 1H), 7,40ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,61ppm (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,69ppm (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,80ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), and 11,57ppm (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 1. Fig.6 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như được thể hiện trong Fig.6, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 8,2°, 8,9°, 15,2°, 15,7° và 24,4°.

Ngoài các đỉnh nhiễu xạ nêu trên, còn quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 6,8°, 12,2°, 14,0°, 14,5°, 17,4°, 18,1°, 18,5°, 19,0°, 19,2°, 19,6°, 20,3°, 20,6°, 21,5°, 22,7°, 23,4°, 25,0°, 26,1°, 27,1°, 28,6°, 29,0°, 30,4°, 34,0°, 34,5°, 35,3° và 36,7°.

Phổ IR (KBr) của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 1. Fig.7 thể hiện phổ IR (KBr). Như được thể hiện trong Fig.7, trong phổ IR (KBr), quan sát thấy các dải hấp phụ trong vùng lân cận của số sóng 3507cm^{-1}, 2936cm^{-1}, 2812cm^{-1}, 1651cm^{-1}, 1626cm^{-1}, 1447cm^{-1}, 1223cm^{-1} và

839cm^{-1}.

Phổ Raman của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.8 thể hiện phổ Raman. Như được thể hiện trong Fig.8, trong phổ Raman, quan sát thấy các dải hấp phụ trong vùng lân cận của số sóng 1496cm^{-1}, 1376cm^{-1}, 1323cm^{-1}, 1311cm^{-1}, 1286cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 781cm^{-1}.

Ngoài các số sóng nêu trên, còn quan sát thấy sự hấp phụ ở vùng lân cận của số sóng 1656cm^{-1}, 1614cm^{-1}, 1563cm^{-1}, 1512cm^{-1}, 1467cm^{-1}, 1446cm^{-1}, 1241cm^{-1}, 1203cm^{-1}, 1145cm^{-1}, 1095cm^{-1}, 1069cm^{-1}, 971cm^{-1} và 822cm^{-1}.

Hàm lượng nước của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo sử dụng dụng cụ đo độ ẩm (CA-100, có bán tại Mitsubishi Chemical Analytech Co., Ltd.) bằng phương pháp Karl Fischer. Kết quả là dihydrat có hàm lượng nước 6,74% trọng lượng.

Ví dụ 3: Điều chế 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat

7-[4-(4-Benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (5,0kg), etanol (100L), nước (115L), và DL-axit lactic (2,29kg) được trộn để điều chế hỗn hợp lỏng có tính axit. Hỗn hợp lỏng này được khuấy dưới hồi lưu để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (nhiệt độ hồi lưu: 82°C). Sau khi làm nguội đến -5°C, dung dịch thu được nêu trên được đưa vào, qua thời gian khoảng 15 phút, trong dung dịch chứa natri hydroxit (1,48kg) và nước (135L) mà được làm nguội đến 1°C để điều chế hỗn hợp lỏng có độ pH 11. Sau khi được khuấy ở khoảng từ 2 đến 5°C trong ba giờ, hỗn hợp này được gia nhiệt đến 45°C và khuấy thêm ở 45 đến 50°C trong hai giờ. Tinh thể đã kết tủa được lọc và rửa bằng nước (200L) được tiến hành cho đến khi chất kiềm trong thành phần rắn biến mất (tức là cho đến khi giá trị pH của dịch lọc trở thành 7). Thành phần rắn được rửa thêm bằng hỗn hợp lỏng gồm etanol (15L) và nước (20L). Thành phần rắn sau đó được làm khô ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi trọng lượng của nó trở nên cố định để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on dihydrat (không nghiền, 5,11kg).

Dihydrat thu được này là giống như dihydrat thu được trong ví dụ 1.

Phổ Raman của dihydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo. Fig.9 thể hiện phổ Raman. Như được thể hiện trong Fig.9, trong phổ Raman, quan sát thấy các dải hấp phụ trong vùng lân cận của số sóng 1497cm^{-1}, 1376cm^{-1}, 1323cm^{-1}, 1311cm^{-1}, 1287cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 782cm^{-1}.

Ngoài các số song nêu trên, còn quan sát thấy sự hấp phụ trong vùng lân cận của số sóng 1656cm^{-1}, 1614cm^{-1}, 1563cm^{-1}, 1512cm^{-1}, 1468cm^{-1}, 1446cm^{-1}, 1241cm^{-1}, 1203cm^{-1}, 1145cm^{-1}, 1126cm^{-1}, 1096cm^{-1}, 1070cm^{-1}, 972cm^{-1} và 822cm^{-1}.

Ví dụ tham khảo 3

7-[4-(4-Benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on anhydrit (7g), etanol (140mL), nước (161mL) và axit lactic (2,7mL) được trộn trong bình phản ứng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến hồi lưu trong khi khuấy để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on anhydrit. Sau khi làm nguội đến khoảng -10°C, dung dịch thu được nêu trên được đưa vào, trong khi khuấy, trong dung dịch chứa natri hydroxit (2,1g) và nước (189mL) mà được làm nguội đến khoảng 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ khoảng 0°C trong 3 giờ, quy trình tách chất rắn-lỏng được tiến hành.

Phổ nhiễu xạ bột tia X của hydrat được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 1. Fig.10 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 7,7°, 9,4°, 11,8°, 18,9° và 24,0°. Ngoài các đỉnh nhiễu xạ nêu trên, còn quan sát thấy các đỉnh khác ở 2θ = 5,7°, 8,1°, 8,8°, 10,7°, 12,6°, 13,6°, 13,9°, 15,0°, 15,6°, 16,6°, 17,2°, 17,7°, 19,8°, 20,4°, 21,2°, 21,6°, 22,2°, 23,1°, 25,2°, 25,8°, 26,7°, 27,2°, 27,9°, 28,7°, 29,3°, 30,2°, 31,2° và 33,4°,

Ví dụ so sánh 1: Điều chế 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on anhydrit

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (700g) được điều chế trong ví dụ tham khảo 2, etanol (14L) và axit axetic (1,4L) được

trộn trong bình phản ứng. Hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (76°C) để hòa tan 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on. Axit clohydric cô đặc (158mL) được them vào đó và sau đó làm nguội đến 10°C trong khi khuấy. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt lại, khuấy dưới hồi lưu trong một giờ, và sau đó được làm nguội đến 8°C. Chất rắn kết tủa được lọc bằng cách hút và rửa bằng etanol (0,7L). Thành phần rắn sau đó được làm khô ở 60°C cho đến khi trọng lượng của nó trở nên cố định để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (814g). 7-[4-(4-Benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on hydroclorua (800g), etanol (7,2L) và nước (4,8L) được trộn trong bình phản ứng, và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu (80°C) trong khi được khuấy. Sau khi tiến hành lọc nóng, hỗn hợp này được gia nhiệt lại đến 78°C, và tinh thể đã kết tủa trong dịch lọc được hòa tan. Dung dịch chứa natri hydroxit (81,6g) tan trong nước (240mL) được cho chảy vào trong dung dịch nêu trên và hỗn hợp này được khuấy dưới hồi lưu trong 30 phút. Nước (2,4L) được them vào hỗn hợp này, tiếp đó được làm nguội đến 40°C trong khi được khuấy. Chất rắn kết tủa được lọc và rửa bằng nước (16L). Chất rắn được làm khô ở 80°C để thu được chất rắn màu trắng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on anhydrit (637g).

Phổ ^{1}H-NMR của anhydrit thu được nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 1. Fig.11 thể hiện phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS). Như được thể hiện trong Fig.11, trong phổ ^{1}H-NMR (DMSO-d_6, TMS), quan sát thấy các đỉnh ở 1,63ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 7,1 Hz, 2H), 1,80ppm (tt, J = 7,3 Hz, J = 6,3 Hz, 2H), 2,44ppm (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,61ppm (m, 4H), 3,05ppm (m, 4H), 4,05ppm (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,29ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,80ppm (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 9,4 Hz, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88ppm (dd, J = 7,8 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,27ppm (dd, J = 7,8 Hz, J = 7,8 Hz, 1H), 7,39ppm (dd, J = 5,6 Hz, 0,8 Hz, 1H), 7,55ppm (d, J = 9,4 Hz, 1H), 7,61ppm (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69ppm (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80ppm (d, J = 9,5 Hz, 1H) và 11,60 (s, 1H).

Phổ nhiễu xạ bột tia X của anhydrit thu được nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 1. Fig.12 thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X. Như được thể hiện trong

Fig.12, trong phổ nhiễu xạ bột tia X, quan sát thấy các đỉnh nhiễu xạ ở 2θ = 14,4°, 19,1°, 20,2°, 21,3° và 23,2°.

Phổ IR (KBr) của anhydrit thu được nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 2. Fig.13 thể hiện phổ IR (KBr). Như được thể hiện trong Fig.13, 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on có các dải hấp phụ trong phổ IR (KBr) trong vùng lân cận của số sóng 2941cm^{-1}, 2818cm^{-1}, 1655cm^{-1}, 1624cm^{-1}, 1449cm^{-1}, 1221cm^{-1} và 833cm^{-1}.

Hàm lượng nước của anhydrit được điều chế bằng phương pháp nêu trên được đo theo cùng cách thức như trong ví dụ 2. Kết quả cho thấy rằng anhydrit mà thu được có hàm lượng nước là 0,04% trọng lượng.

Ví dụ thí nghiệm 1: Đo lượng dư thuốc trong cơ

Dihydrat của sáng chế (150mg) được phân tán trong môi trường huyền phù (1mL) được mô tả dưới đây, và được nghiền thành bột sử dụng các hạt zircon oxit 5mm (1,2g, thời gian nghiền thành bột: 30 phút) trong khi khuấy bằng dụng cụ khuấy. Môi trường huyền phù được sử dụng để nghiền thành bột là dung dịch chứa 0,832% (trọng lượng/thể tích) natri carboxymetylxenluloza (CMC-Na), 4,16% (trọng lượng/thể tích) manitol và 0,074% (trọng lượng/thể tích) natri dihydrophosphat monohydrat. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 7,0 bằng cách thêm một lượng thích hợp natri hydroxit. Nồng độ của mỗi chế phẩm được điều chỉnh đến 100mg/mL sử dụng môi trường này.

Dihydrat (sản phẩm được nghiền mịn) thu được này có đường kính hạt trung bình 3,5μm. Anhydrit được cho nghiền thành bột theo cùng cách thức để thu được anhydrit (sản phẩm được nghiền mịn) có đường kính hạt trung bình 3,5μm. Đường kính hạt trung bình được đo sử dụng máy phân tích kích cỡ hạt bằng nhiễu xạ tia laze (SALD-3000J hoặc SALD-3100, do Shimadzu Corporation sản xuất).

Mỗi chế phẩm để tiêm chứa dihydrat của sáng chế (sản phẩm được nghiền mịn, đường kính hạt trung bình: 3,5μm) hoặc anhydrit (sản phẩm được nghiền mịn, đường kính hạt trung bình: 3,5μm) thu được theo quy trình nêu trên. Bảng 1 thể hiện các chế

phẩm này.

Mỗi chế phẩm tiêm thu được được tiêm trong cơ của chuột với liều lượng 25mg/kg. Mỗi chế phẩm tiêm được tiêm vào ba con chuột. 56 ngày sau khi tiêm, giải phẫu chuột và số lượng chuột cho thấy lượng dư thuốc trong cơ được tính. Bảng 2 thể hiện các kết quả này.

Bảng 1

Chế phẩm	
Hoạt chất	100mg
Natri carboxymetylxenluloza	8,32mg
Mannitol	41,6mg
Natri dihydrophosphat monohydrat	0,74mg
Natri hydroxit	Q.S. (được điều chỉnh đến độ pH7)
Nước cất	Q.S.
Tổng	1mL

Bảng 2

Hoạt chất	Số lượng có phần dư trong cơ (Số lượng có phần dư/Tổng)
Dihydrat	3/3
Anhydrit	0/3

Ví dụ thí nghiệm 2: Thí nghiệm dược động học sử dụng chó

Các chế phẩm tiêm chứa dihydrat của sáng chế làm hoạt chất được bào chế như thể hiện trong bảng 3. Mỗi trong số các chế phẩm tiêm được tiêm vào trong cơ đùi của chó với liều lượng sao cho 10mg/kg hoạt chất được tính làm anhydrit của sáng chế có trong đó. Fig.14 là đồ thị thể hiện tương quan giữa thời gian-nồng độ máu trung bình sau khi tiêm. Từ Fig.14, có thể thấy rõ rang là đặc tính giải phóng kéo dài có thể được duy trì ổn định hơn 30 ngày kể từ khi tiêm. Quan sát sự kích thích ở vị trí tiêm 7 ngày sau khi tiêm và kết quả cho thấy sự kích thích là thấp.

Bảng 3

Ví dụ thí nghiệm 2	
Thành phần	Lượng (mg)
Dihydrat của sáng chế	108
Sorbitol	50
Natri carboxymetylxenluloza	10
Natri dihydrophosphat dihydrat	0,78
Benzyl benzoat	1
Polysorbat 80	2
Natri hydroxit	Q.S. (pH 7,0)
Nước tiêm	Q.S.
Tổng	1mL

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dihydrat của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on.

2. Dihydrat theo điểm 1 mà có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là 8,1°, 8,9°, 15,1°, 15,6° và 24,4° trong mẫu nhiễu xạ bột tia X đo bằng bức xạ đồng ở bước sóng λ =1,5418Å qua đơn sắc kế.

3. Dihydrat theo điểm 1 hoặc 2 mà có các đỉnh đặc trưng ở 3509cm^{-1}, 2934cm^{-1}, 2812cm^{-1}, 1651cm^{-1}, 1626cm^{-1}, 1447cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 839cm^{-1} trong phổ hấp phụ hồng ngoại được đo bằng phương pháp dùng viên nén kali bromua.

4. Dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 mà có các đỉnh đặc trưng ở 1497cm^{-1}, 1376cm^{-1}, 1323cm^{-1}, 1311cm^{-1}, 1287cm^{-1}, 1223cm^{-1} và 781cm^{-1} trong phổ Raman.

5. Dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 mà chứa nước với lượng từ 6,5 đến 8,8% trọng lượng.

6. Dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5 mà có đỉnh trong phổ ^{1}H-NMR ở:

1,64ppm (tt, J=7,4Hz, J=7,4Hz, 2H),
1,80ppm (tt, J=7,0Hz, J=7,0Hz, 2H),
2,44ppm (t, J=7,5Hz, 2H),
2,62ppm (br, 4H),
3,06ppm (br, 4H),
3,32ppm (s, 4H + H_2O),
4,06ppm (t, J=6,5Hz, 2H),
6,29ppm (d, J=9,5Hz, 1H),
6,80ppm (d, J=2,5Hz, 1H),
6,80ppm (dd, J=2,5Hz, J=9,0Hz, 1H),
6,88ppm (d, J=7,5Hz, 1H),
7,27ppm (dd, J=7,8Hz, J=7,8Hz, 1H),

7,40ppm (dd, J=0,5Hz, J=5,5Hz, 1H),

7,55ppm (d, J=9,0Hz, 1H),

7,61ppm (d, J=8,0Hz, 1H),

7,69ppm (d, J=5,5Hz, 1H),

7,80ppm (d, J=9,5Hz, 1H) và

11,57ppm (s, 1H).

7. Chất chủ vận từng phần thụ thể dopamin D_2 chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

8. Chất đối kháng thụ thể 5-HT_{2A} chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

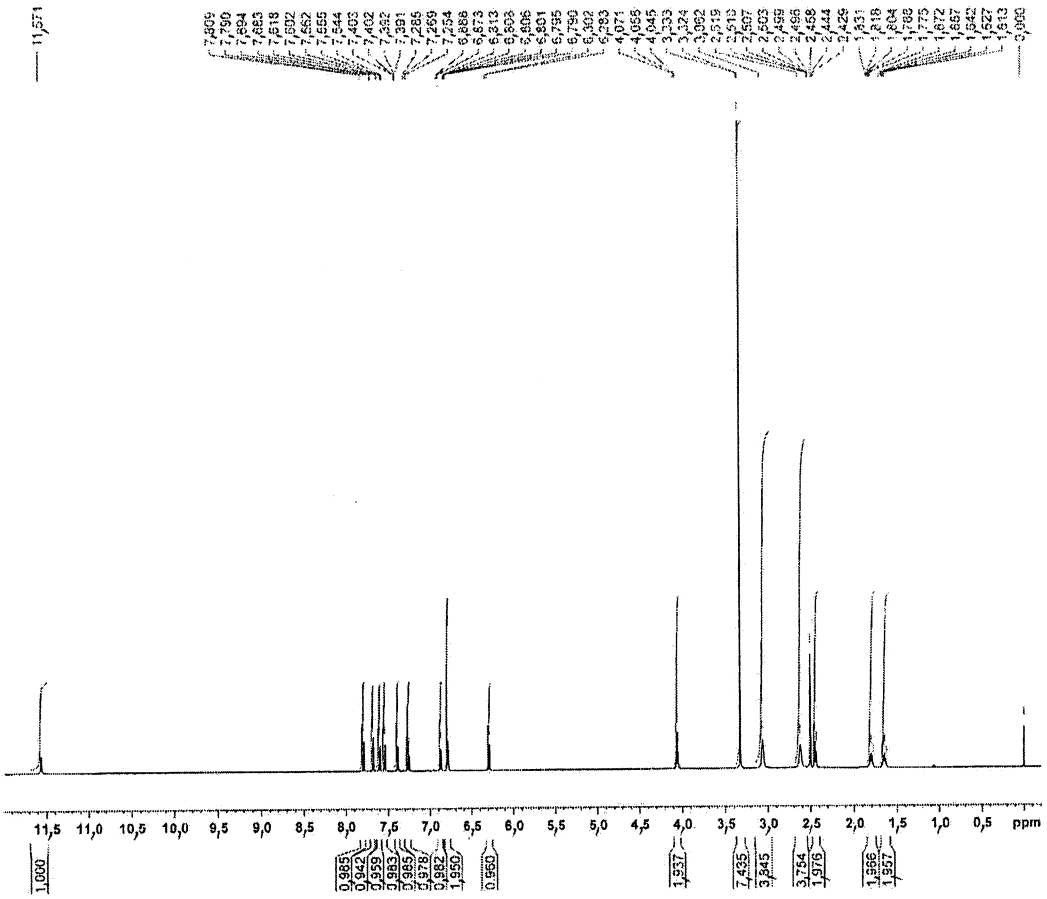
9. Chất ức chế hấp phụ serotonin chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

10. Chất ức chế tái hấp phụ serotonin chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

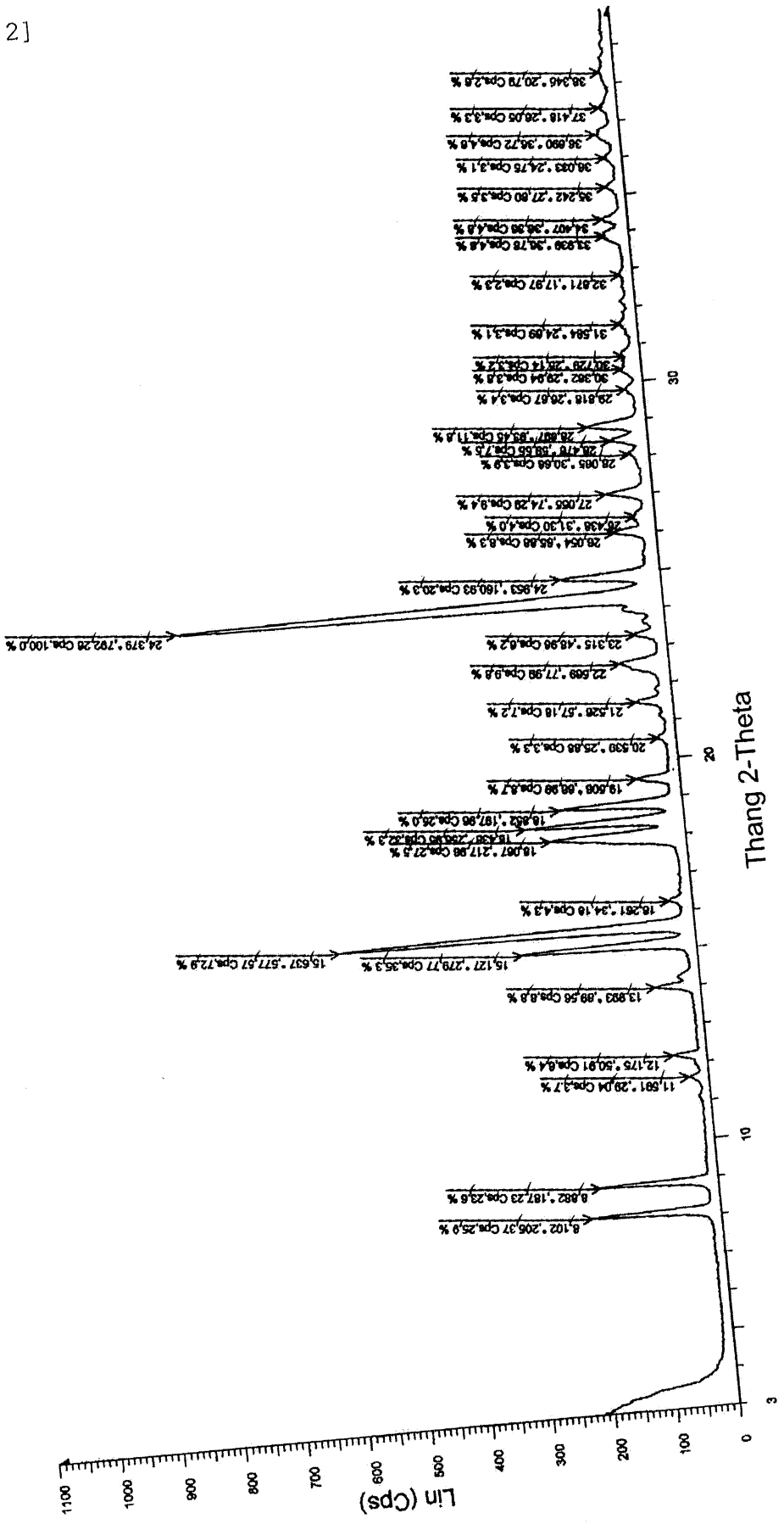
11. Chất đối kháng thụ thể α_1 chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 làm hoạt chất.

12. Dược phẩm chứa dihydrat theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 và chất mang dược dụng.

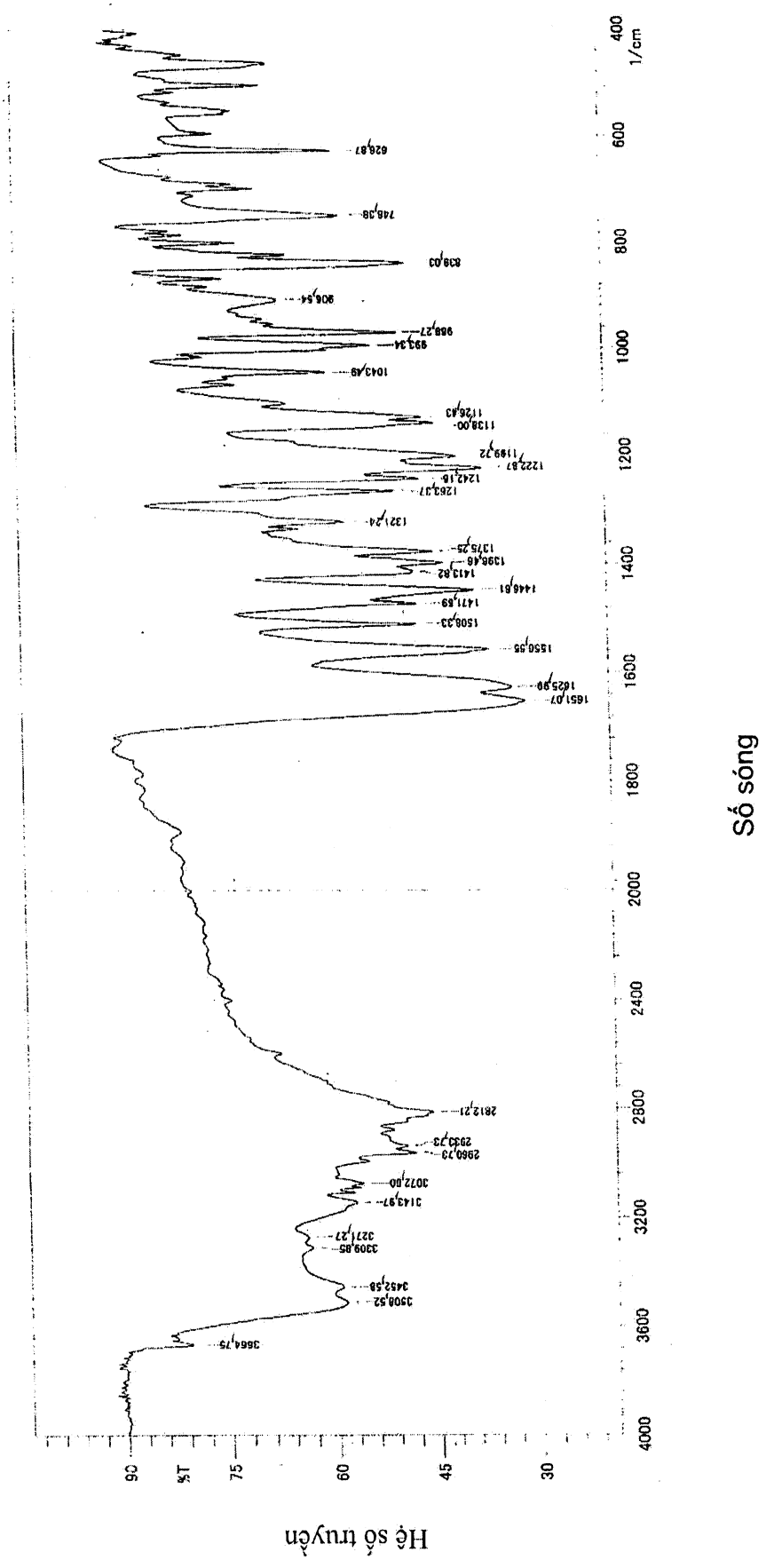
[Fig. 1]


11,571
7,809
7,790
7,684
7,683
7,618
7,602
7,562
7,555
7,544
7,403
7,402
7,392
7,391
7,285
7,269
7,264
6,868
6,873
6,813
6,803
6,806
6,801
6,795
6,790
6,382
5,783
4,071
4,055
4,045
3,333
3,324
3,062
2,515
2,507
2,503
2,499
2,496
2,458
2,444
2,426
1,831
1,818
1,804
1,786
1,775
1,672
1,667
1,642
1,627
1,613
0,000
11,5 11,0 10,5 10,0 9,5 9,0 8,5 8,0 7,5 7,0 6,5 6,0 5,5 5,0 4,5 4,0 3,5 3,0 2,5 2,0 1,5 1,0 0,5 ppm
1,000
0,985
0,942
0,959
0,983
0,995
0,978
0,982
1,950
0,960
1,937
7,435
3,845
3,754
1,976
1,996
1,957

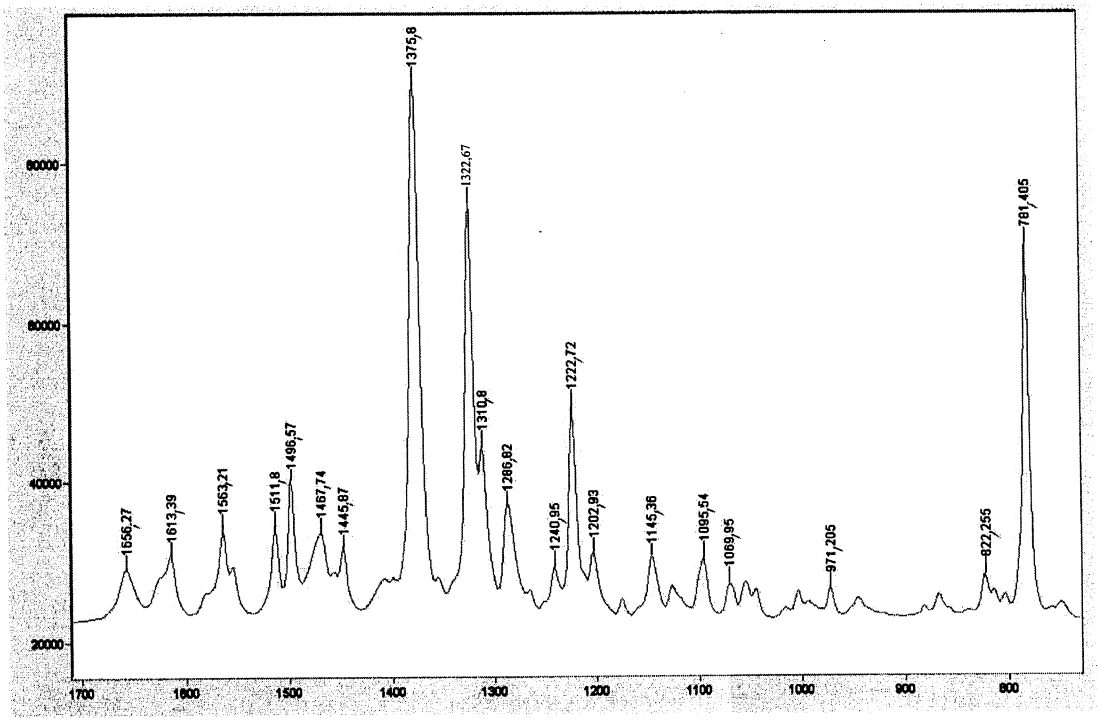
[Fig. 2]


Thang 2-Theta
Lin (Cps)
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
3
10
20
30
8.102 ,206.37 Cps,25.9 %
8.882 ,187.23 Cps,23.6 %
11.591 ,29.04 Cps,3.7 %
12.175 ,50.91 Cps,6.4 %
13.993 ,89.56 Cps,8.8 %
15.127 ,279.77 Cps,35.3 %
15.637 ,577.57 Cps,72.9 %
16.261 ,34.18 Cps,4.3 %
18.067 ,217.98 Cps,27.5 %
18.438 ,256.95 Cps,32.3 %
18.852 ,197.96 Cps,25.0 %
19.606 ,68.99 Cps,8.7 %
20.539 ,25.88 Cps,3.3 %
21.526 ,57.18 Cps,7.2 %
22.569 ,77.99 Cps,9.8 %
23.315 ,48.96 Cps,6.2 %
24.379 ,792.26 Cps,100.0 %
24.953 ,160.93 Cps,20.3 %
26.054 ,65.88 Cps,8.3 %
26.438 ,31.30 Cps,4.0 %
27.055 ,74.29 Cps,9.4 %
28.065 ,30.68 Cps,3.9 %
28.478 ,59.55 Cps,7.5 %
28.897 ,93.45 Cps,11.8 %
29.818 ,26.67 Cps,3.4 %
30.382 ,29.94 Cps,3.8 %
30.729 ,25.14 Cps,3.2 %
31.584 ,24.89 Cps,3.1 %
32.871 ,17.97 Cps,2.3 %
33.939 ,36.78 Cps,4.8 %
34.407 ,36.36 Cps,4.8 %
35.242 ,27.80 Cps,3.5 %
36.033 ,24.75 Cps,3.1 %
36.690 ,36.72 Cps,4.6 %
37.418 ,26.05 Cps,3.3 %
38.346 ,20.79 Cps,2.6 %

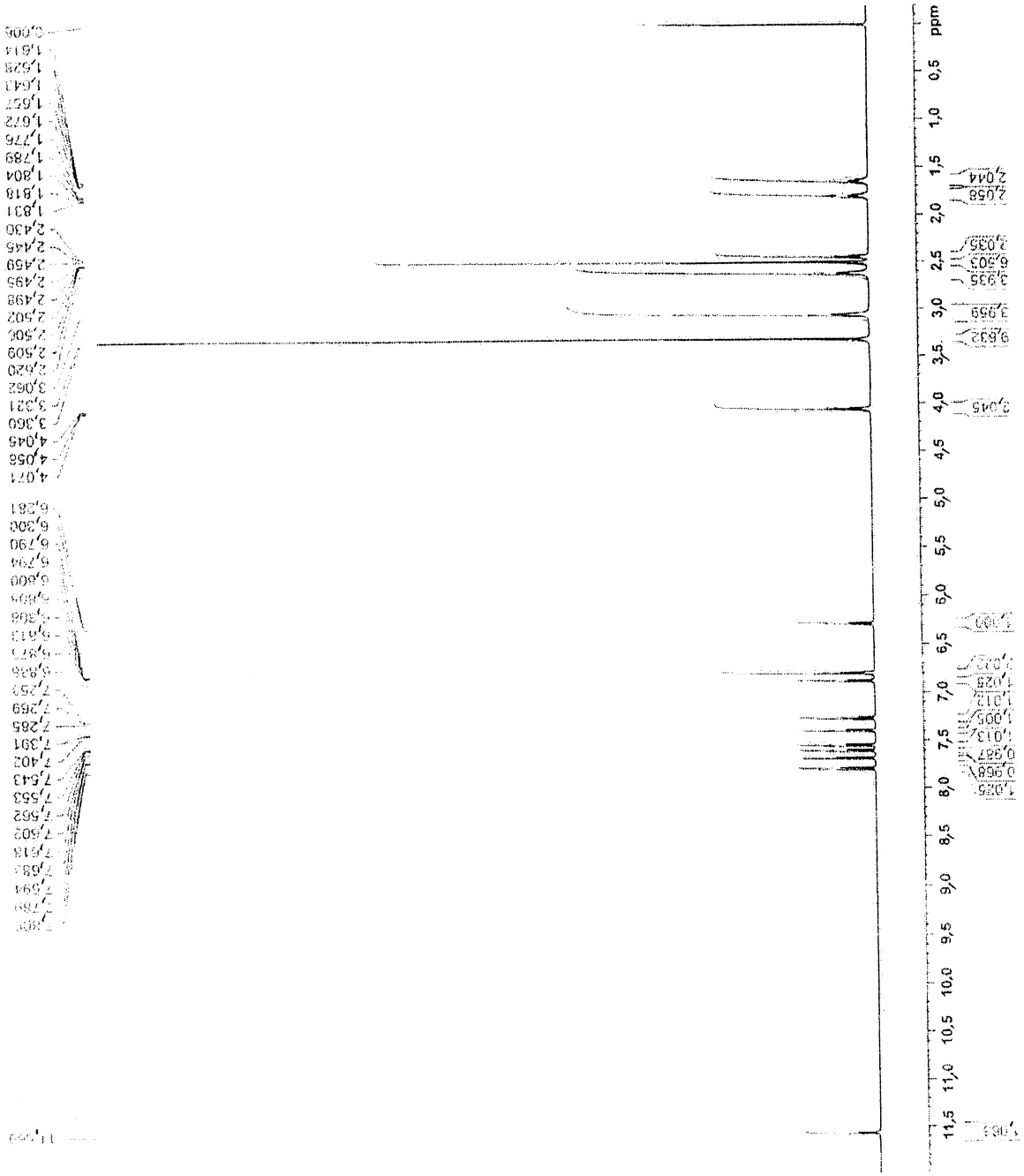
[Fig. 3]


Hệ số truyền
%T
90
75
60
45
30
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
1/cm
Số sóng
3664,75
3308,52
3452,58
3309,85
3271,27
3143,97
3072,00
2980,73
2853,73
2812,21
1651,07
1625,89
1550,55
1508,33
1471,89
1446,81
1413,82
1396,46
1375,25
1321,24
1263,37
1242,18
1222,87
1189,72
1138,00
1126,43
1043,49
993,34
968,27
906,54
838,03
748,38
626,87

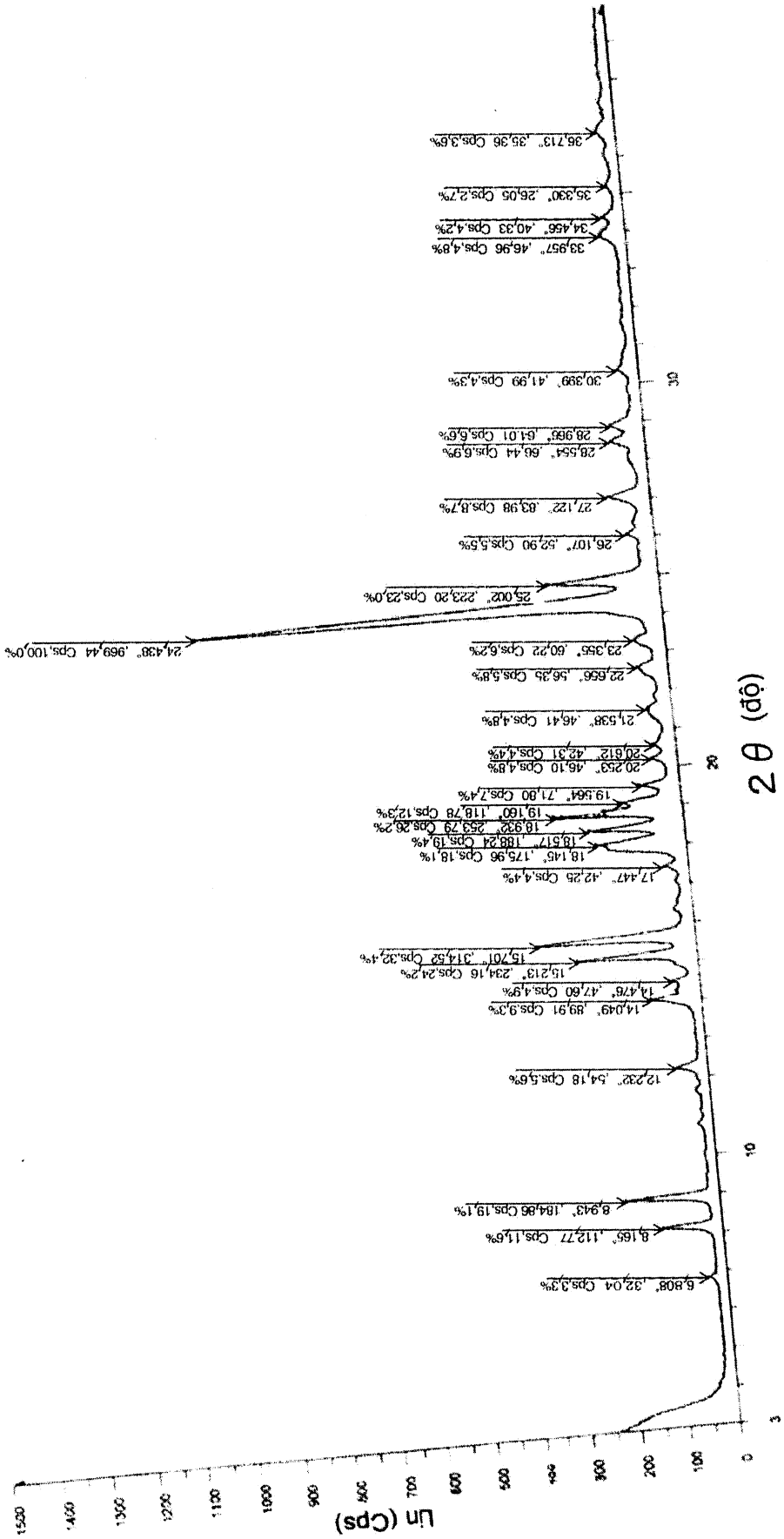
[Fig. 4]


1656,27
1613,39
1563,21
1511,8
1496,57
1467,74
1445,87
1375,8
1322,67
1310,8
1286,82
1240,95
1222,72
1202,93
1145,36
1085,54
1069,95
971,205
822,255
781,405
80000
60000
40000
20000
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800

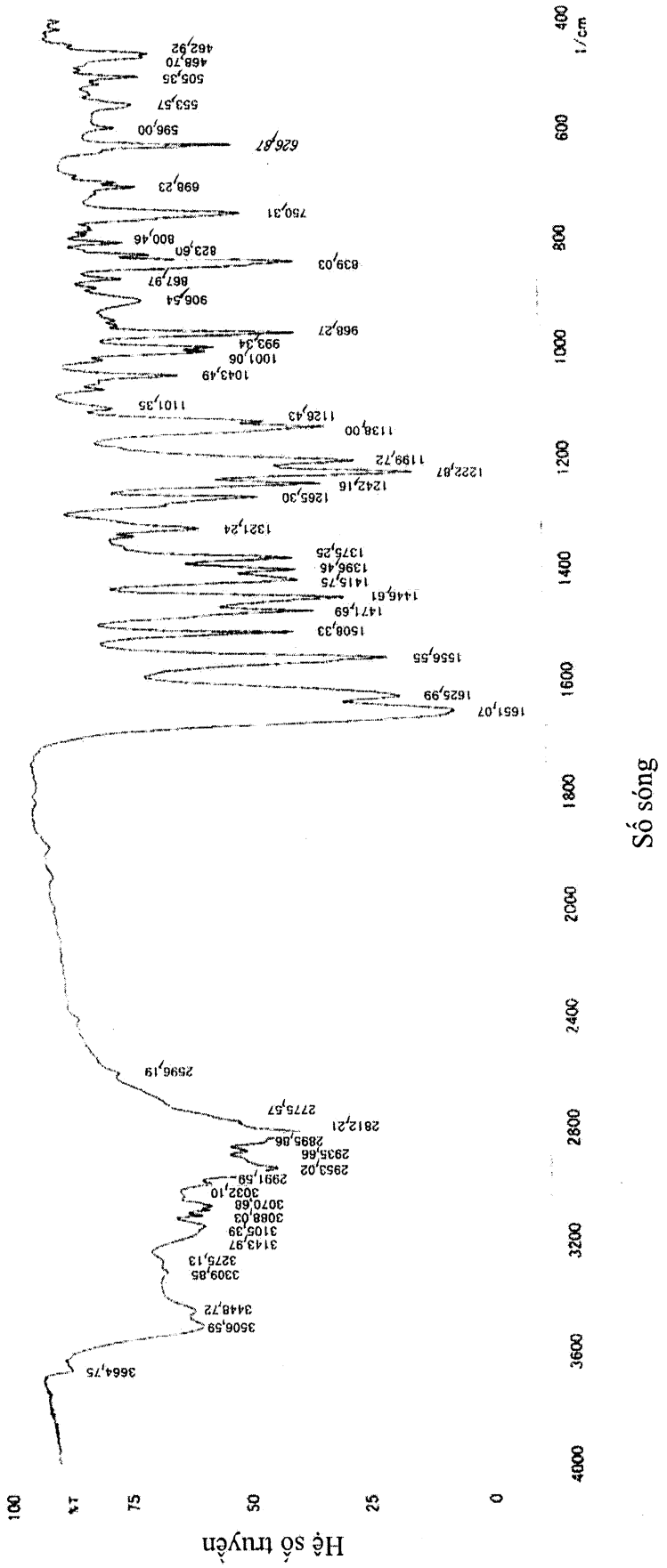
[Fig. 5]



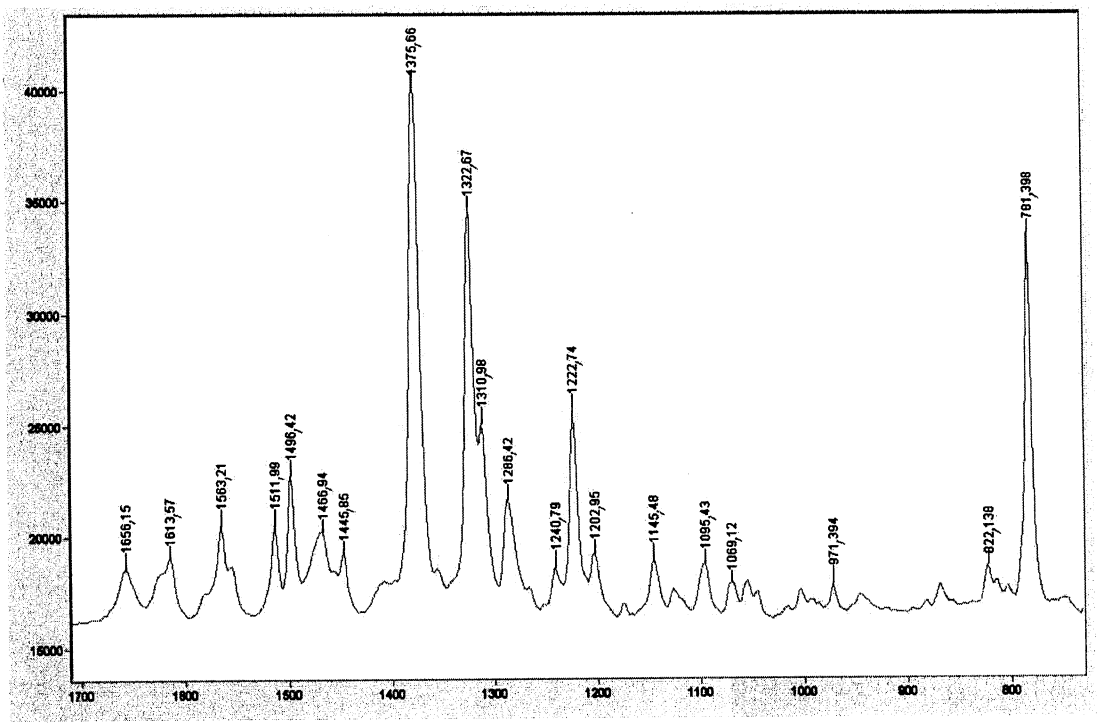
[Fig. 6]


Un (Cps)
2θ (độ)
6,808° ,32,04 Cps,3,3%
8,165° ,112,77 Cps,11,6%
8,943° ,184,66 Cps,19,1%
12,232° ,54,18 Cps,5,6%
14,049° ,89,91 Cps,9,3%
14,476° ,47,60 Cps,4,9%
15,213° ,234,16 Cps,24,2%
15,701° ,314,52 Cps,32,4%
17,447° ,42,25 Cps,4,4%
18,145° ,175,96 Cps,18,1%
18,517° ,188,24 Cps,19,4%
18,932° ,253,29 Cps,26,2%
19,160° ,118,78 Cps,12,3%
19,564° ,71,80 Cps,7,4%
20,253° ,46,10 Cps,4,8%
20,612° ,42,31 Cps,4,4%
21,538° ,46,41 Cps,4,8%
22,656° ,56,35 Cps,5,8%
23,356° ,60,22 Cps,6,2%
24,438° ,969,44 Cps,100,0%
25,002° ,223,20 Cps,23,0%
26,107° ,52,90 Cps,5,5%
27,122° ,83,98 Cps,8,7%
28,554° ,66,44 Cps,6,9%
28,969° ,61,01 Cps,6,6%
30,399° ,41,99 Cps,4,3%
33,957° ,46,96 Cps,4,8%
34,456° ,40,33 Cps,4,2%
35,330° ,26,05 Cps,2,7%
36,713° ,35,36 Cps,3,6%

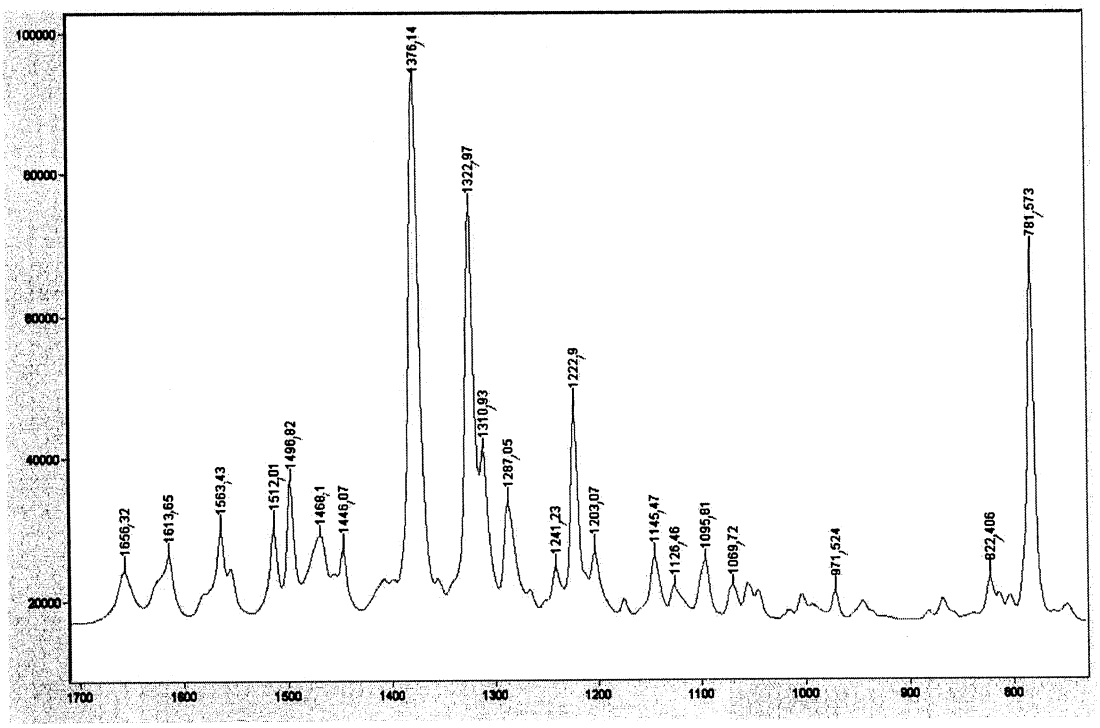
[Fig. 7]


Hệ số truyền
Số sóng
100
75
50
25
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
1/cm
3664,75
3506,59
3448,72
3309,85
3275,13
3143,97
3105,39
3088,03
3070,68
3032,10
2991,59
2953,02
2935,66
2895,06
2812,21
2775,57
2596,19
1651,07
1625,99
1556,55
1508,33
1471,69
1446,61
1415,75
1396,46
1375,25
1321,24
1265,30
1242,16
1222,87
1199,72
1138,00
1126,43
1101,35
1043,49
1001,06
993,34
968,27
906,54
867,97
839,03
823,60
800,46
750,31
698,23
626,87
596,00
553,57
505,35
468,70
462,92

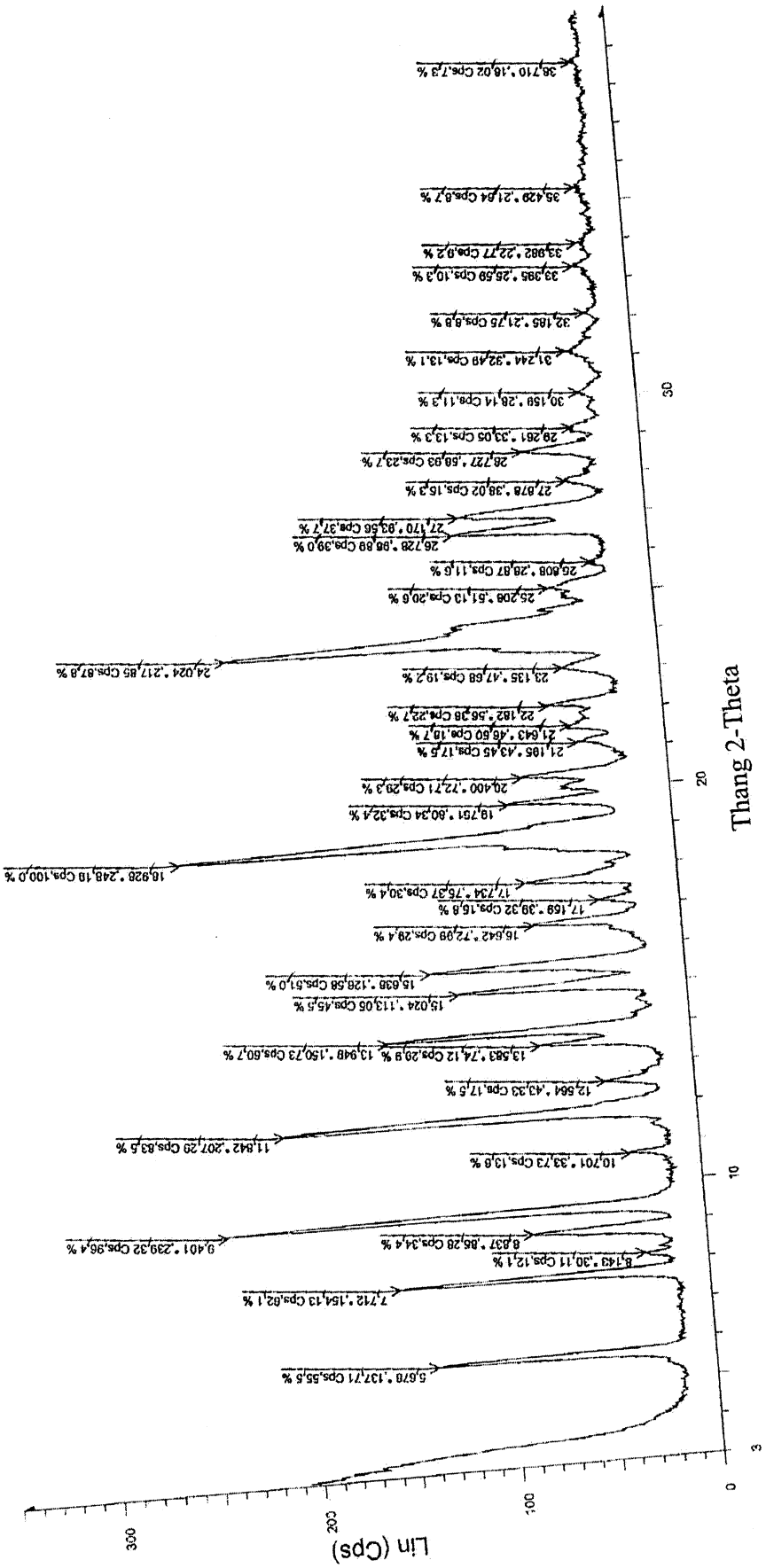
[Fig. 8]


40000
35000
30000
25000
20000
15000
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
1656,15
1613,57
1563,21
1511,99
1496,42
1456,94
1445,85
1375,66
1322,67
1310,98
1286,42
1240,79
1222,74
1202,95
1145,48
1095,43
1069,12
971,394
822,138
781,398

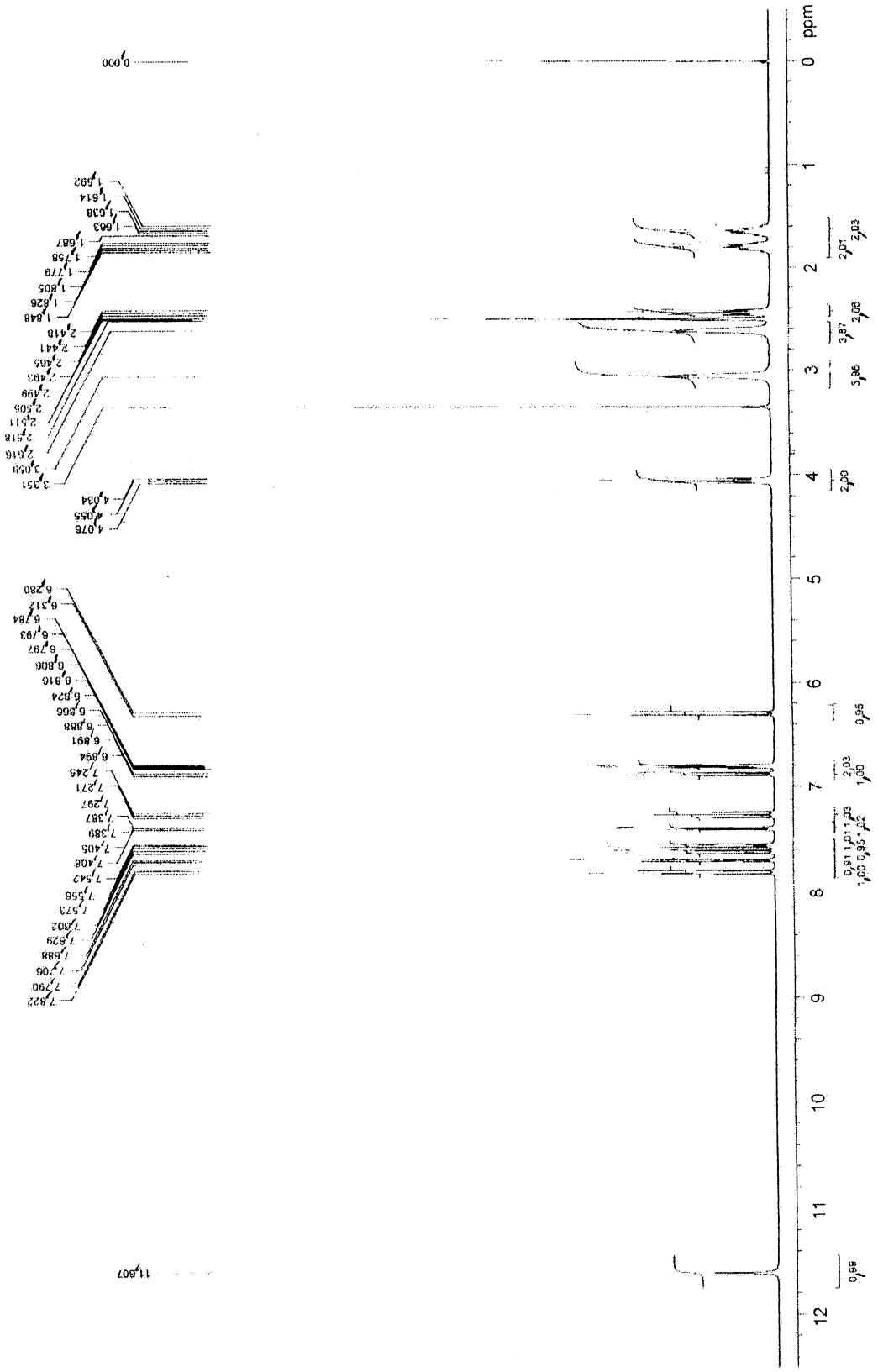
[Fig. 9]


100000
80000
60000
40000
20000
1700
1600
1500
1400
1300
1200
1100
1000
900
800
1656,32
1613,65
1563,43
1512,01
1496,82
1466,1
1446,07
1376,14
1322,97
1310,93
1287,05
1241,23
1222,9
1203,07
1145,47
1126,46
1095,61
1069,72
971,524
822,406
781,573

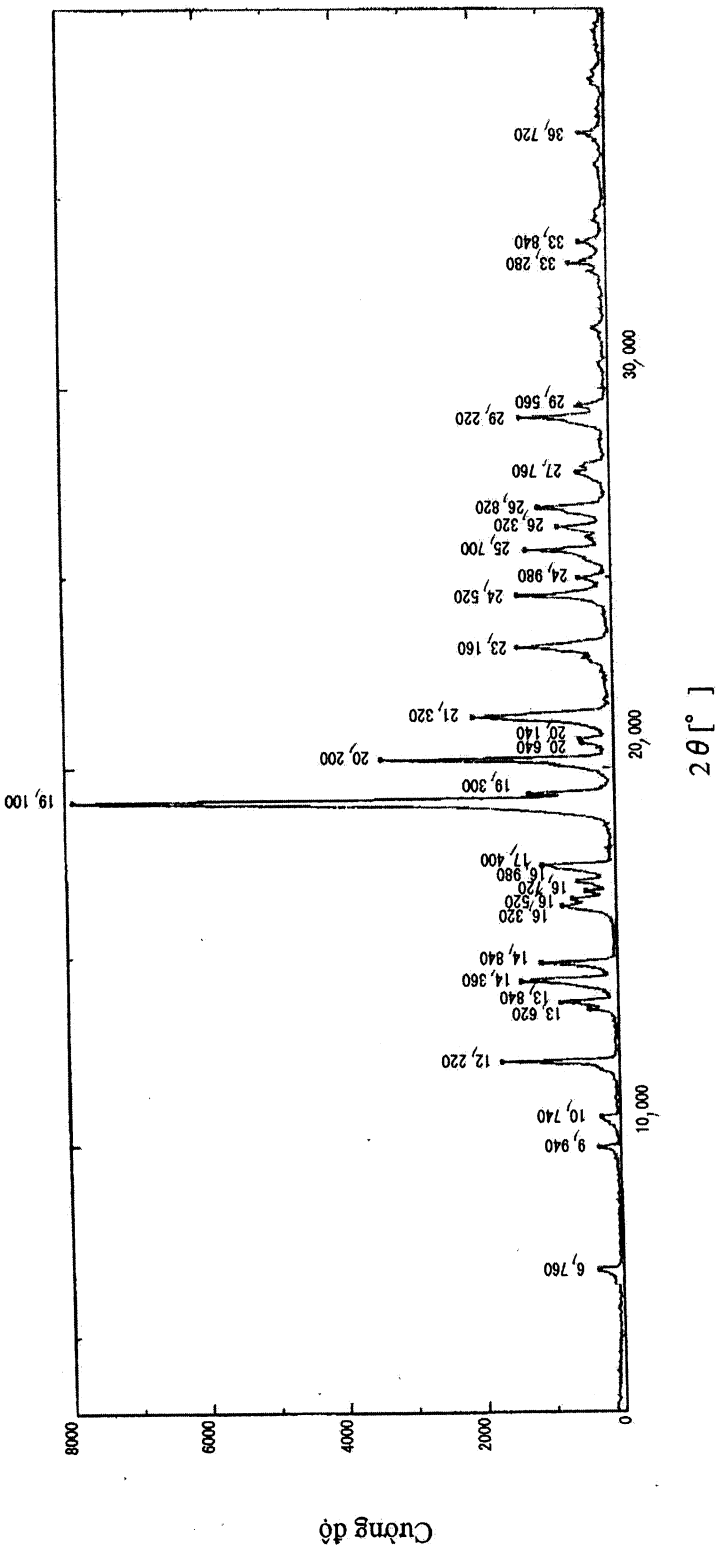
[Fig. 10]


Lin (Cps)
Thang 2-Theta
5,678 ,137,71 Cps,55,5 %
7,712 ,154,13 Cps,82,1 %
8,143 ,30,11 Cps,12,1 %
8,837 ,86,28 Cps,34,4 %
9,401 ,239,32 Cps,96,4 %
10,701 ,33,73 Cps,13,8 %
11,842 ,207,29 Cps,83,5 %
12,564 ,43,33 Cps,17,5 %
13,583 ,74,12 Cps,29,8 %
13,948 ,150,73 Cps,60,7 %
15,024 ,113,05 Cps,45,5 %
15,638 ,128,58 Cps,51,0 %
16,642 ,72,09 Cps,28,4 %
17,168 ,39,32 Cps,15,8 %
17,734 ,75,37 Cps,30,4 %
18,928 ,248,18 Cps,100,0 %
19,761 ,80,24 Cps,32,4 %
20,400 ,72,71 Cps,29,3 %
21,185 ,43,45 Cps,17,5 %
21,843 ,48,60 Cps,19,7 %
22,182 ,56,28 Cps,22,7 %
23,135 ,47,68 Cps,19,2 %
24,024 ,217,85 Cps,87,8 %
25,208 ,51,13 Cps,20,6 %
26,608 ,28,87 Cps,11,6 %
26,728 ,96,89 Cps,39,0 %
27,170 ,93,56 Cps,37,7 %
27,878 ,38,02 Cps,15,3 %
28,727 ,69,93 Cps,23,7 %
29,261 ,33,05 Cps,13,3 %
30,158 ,28,14 Cps,11,3 %
31,244 ,32,48 Cps,13,1 %
32,185 ,21,75 Cps,8,8 %
33,385 ,25,59 Cps,10,3 %
33,982 ,22,77 Cps,9,2 %
35,428 ,21,64 Cps,8,7 %
38,710 ,18,02 Cps,7,3 %

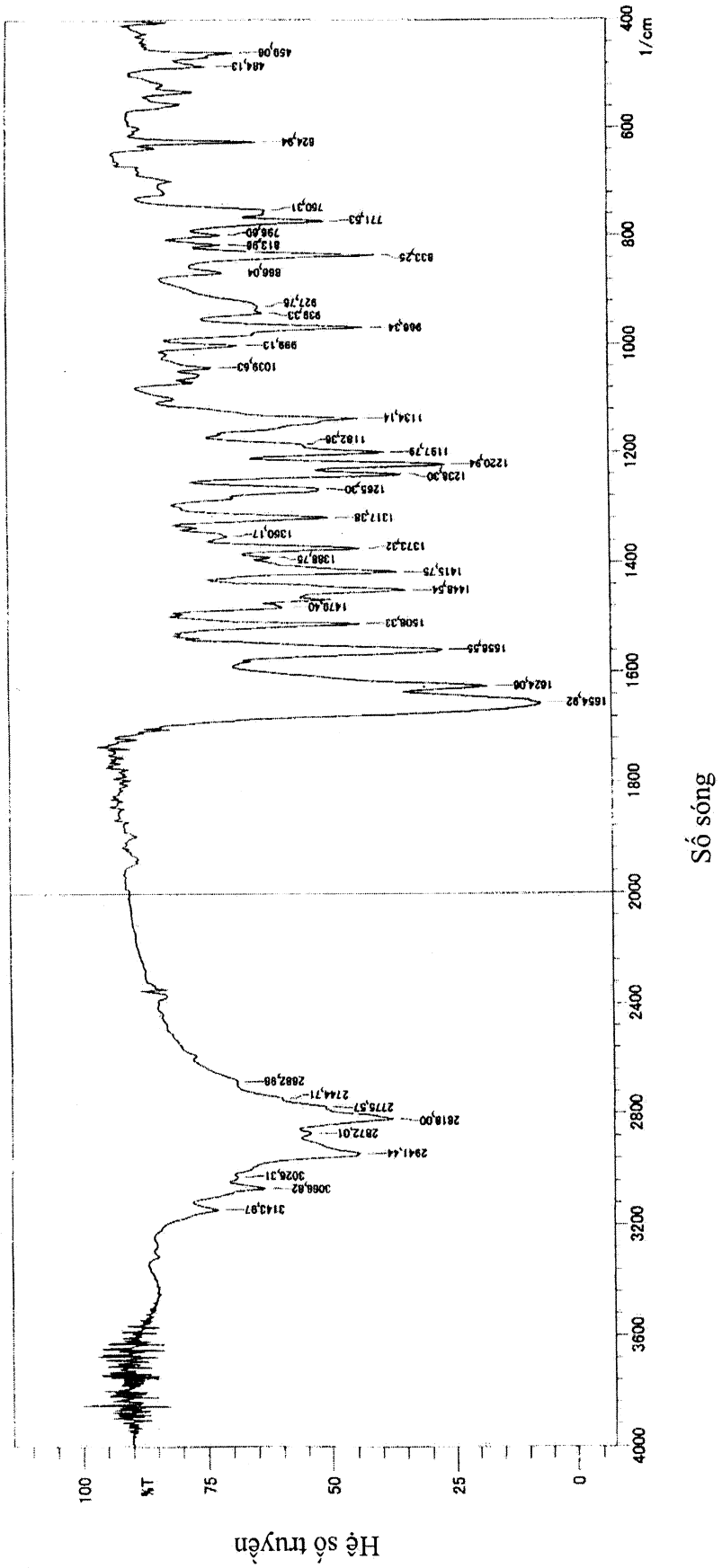
[Fig. 11]


0.000
1.592
1.614
1.638
1.663
1.687
1.758
1.779
1.805
1.826
1.848
2.418
2.441
2.465
2.493
2.499
2.505
2.511
2.518
2.616
3.059
3.351
4.034
4.055
4.076
6.280
6.312
6.784
6.793
6.797
6.806
6.816
6.824
6.866
6.868
6.891
6.894
7.245
7.271
7.297
7.387
7.389
7.405
7.408
7.542
7.556
7.573
7.602
7.629
7.688
7.706
7.790
7.822
11.607
ppm
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
2.01
2.03
3.87
2.08
3.96
2.00
0.95
2.03
1.00
0.95
1.00
0.95
1.02
0.95

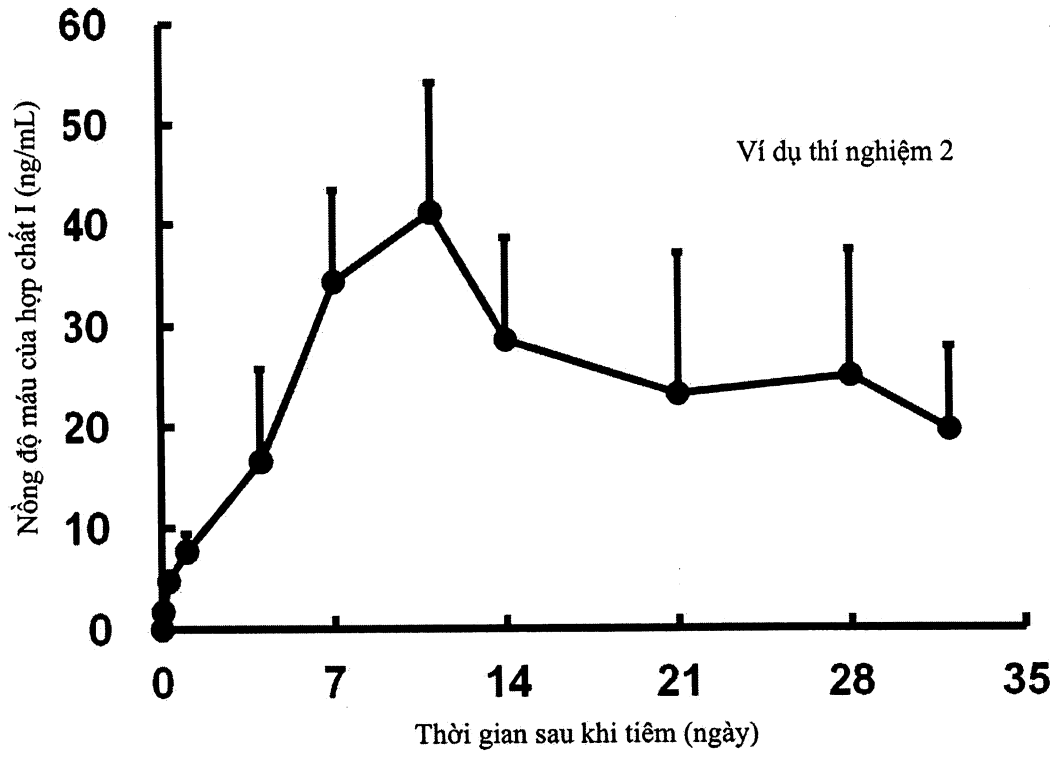
[Fig. 12]


Cường độ
8000
6000
4000
2000
0
10,000
20,000
30,000
2θ[°]
19, 100
19, 300
20, 200
20, 640
20, 140
21, 320
23, 160
24, 520
24, 980
25, 700
26, 320
26, 820
27, 760
29, 220
29, 560
33, 280
33, 840
36, 720
6, 760
9, 940
10, 740
12, 220
13, 620
13, 840
14, 360
14, 840
16, 320
16, 520
16, 720
16, 980
17, 400

[Fig. 13]


Hệ số truyền
%T
100
75
50
25
0
4000
3600
3200
2800
2400
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
1/cm
Số sóng
3143,97
3068,82
3026,31
2941,44
2872,01
2818,00
2778,57
2744,71
2682,98
1654,92
1624,06
1556,55
1508,33
1470,40
1448,54
1415,75
1388,78
1373,22
1350,17
1317,28
1265,30
1236,30
1220,94
1197,79
1182,36
1134,14
1039,63
999,13
968,34
938,33
927,76
886,04
833,25
813,96
796,80
771,53
760,31
824,94
484,13
450,08

[Fig. 14]


60
50
40
30
20
10
0
Nồng độ máu của hợp chất I (ng/mL)
Ví dụ thí nghiệm 2
0
7
14
21
28
35
Thời gian sau khi tiêm (ngày)