



(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) 
1-0021385

(51)⁷ **A61K 31/4709, C07D 417/14, A61P**
31/12

(13) **B**

(21) 1-2011-00721

(22) 14.09.2009

(86) PCT/US2009/056772 14.09.2009

(87) WO2010/033444 25.03.2010

(30) 61/097,291 16.09.2008 US

61/150,826 09.03.2009 US

(45) 25.07.2019 376

(43) 25.09.2011 282

(73) BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH (DE)

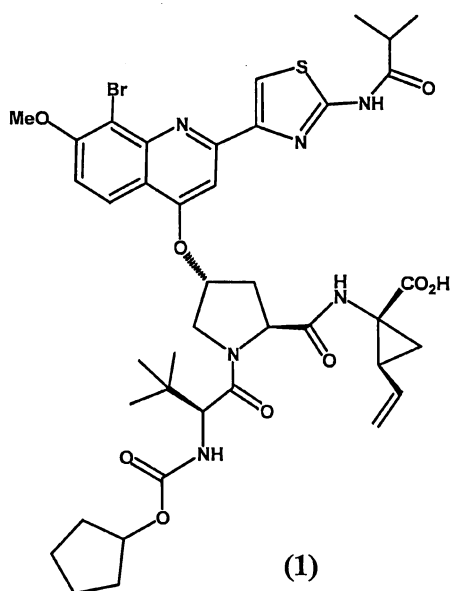
Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim, Germany

(72) BERKENBUSCH, Thilo (DE), BUSACCA, Carl Alan (US), JAEGER, Burkhard (DE), VARSOLONA, Richard J. (US)

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) **HỢP CHẤT ỨNG CHẾ VIRUT VIÊM GAN C Ở DẠNG TINH THỂ, MUỐI NATRI CỦA HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY**

(57) **Sáng chế đề cập đến hợp chất (1) sau đây ở dạng tinh thể, và muối natri của chúng, và các phương pháp để điều chế chúng, các dược phẩm chứa chúng để điều trị bệnh nhiễm viêm gan siêu vi C (HCV):**

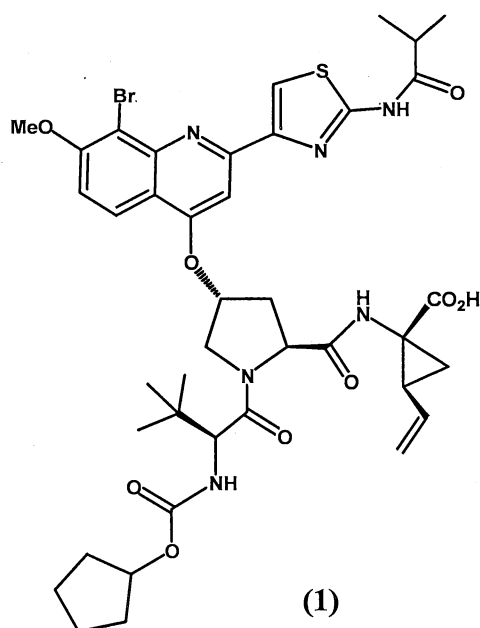


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất (1) dạng tinh thể và muối natri của hợp chất (1) như được mô tả ở đây, các phương pháp điều chế chúng, các dược phẩm chứa chúng để điều trị nhiễm viêm gan siêu vi C (HCV).

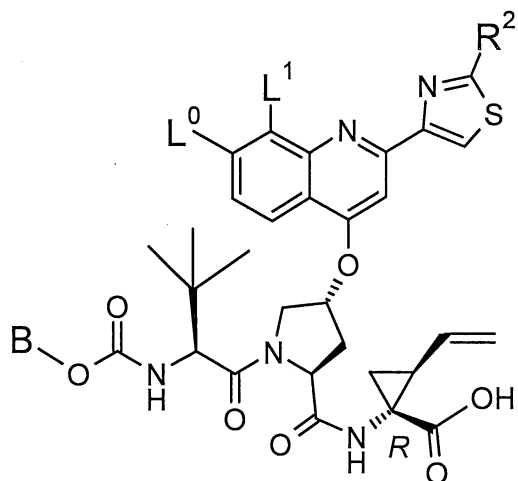
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

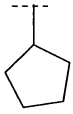
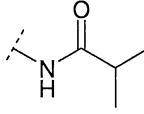
Hợp chất (1) sau đây:



được biết đến là chất ức chế chọn lọc và hiệu nghiệm của HCV NS3 serin proteaza. hợp chất (1) nằm trong phạm vi của chuỗi peptit không vòng chứa các chất ức chế HCV được bộc lộ trong các Patent US 6,323,180 và 7,514,557; và Công bố đơn Patent U.S. số 2005/0020503. Hợp chất (1) được bộc lộ cụ thể là hợp chất # 1055 trong Công bố đơn patent US số 2005/0020503, và là hợp chất # 1008 trong Patent U.S. 7,514,557. Hợp chất (1) có thể được điều chế theo các quy trình chung đã biết trong các tham khảo trích dẫn ở trên, mà được đưa vào đây bằng cách tham khảo.

Hợp chất (1) cũng có thể được biết đến bằng mô tả khác sau đây về cấu trúc hóa học của nó; cấu trúc này tương đương với cấu trúc đã mô tả ở trên:



trong đó **B** là ; **L**⁰ là MeO-; **L**¹ là Br; và **R**² là .

Khi được tổng hợp theo các quy trình chung được nêu trong các tài liệu tham khảo ở trên, hợp chất (1) được điều chế là một chất rắn vô định hình – là dạng không thích hợp cho quy trình xử lý dược ở quy mô đầy đủ. Do đó, cần sản xuất hợp chất (1) ở dạng tinh thể để các chế phẩm đáp ứng các yêu cầu và thông số được chính xác. Ngoài ra, quy trình mà hợp chất (1) được tạo ra phải là quy trình tuân theo sản xuất quy mô lớn. Ngoài ra, mong muốn là sản phẩm phải ở dạng mà có thể lọc và làm khô dễ dàng. Ngoài ra, mong muốn về mặt kinh tế là sản phẩm có tính ổn định trong các khoảng thời gian kéo dài mà không cần các điều kiện bảo quản đặc biệt.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Giờ đây, đáng ngạc nhiên và bất ngờ khi các tác giả sáng chế lần đầu tiên đã phát hiện ra rằng hợp chất (1) có thể được điều chế ở dạng tinh thể và còn ở dạng muối natri của nó, và ưu tiên hơn, dạng muối natri tinh thể. Do đó, sáng chế đề cập đến hợp chất (1) ở dạng tinh thể mà trong một phương án là chất đa hình dạng tinh thể mới ở đây được gọi là Loại A và ở dạng muối natri tinh thể mới của hợp chất (1). Các dạng tinh thể mới này khắc phục được khó khăn về xử lý dược vốn có trong sử dụng dạng vô định hình và dạng muối natri, cụ thể, có các đặc tính khác khiến nó đặc biệt thuận lợi trong xử lý bào chế dược như sẽ được mô tả chi tiết dưới đây.

Trong một phương án, sáng chế đề cập tới hợp chất (1) ở dạng tinh thể. Trong một phương án cụ thể hơn, các tác giả của sáng chế đã phát hiện ra chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1), được đề cập ở dưới đây là “Loại A”.

Loại A thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng (XPRD) với các pic đặc trưng được thể hiện ở độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) tại 4,8, 6,8, 9,6, 13,6, 17,3, 19,8 và 24,5 được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Một phương án khác đề cập tới muối natri của hợp chất (1), mà muối natri có thể được điều chế ở dạng tinh thể. Muối natri tinh thể của hợp chất (1), thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) với các pic đặc trưng được thể hiện ở các độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) tại 5,4, 6,5, 8,7, 10,1, 11,9, 13,0, 18,2, 20,2 và 24,7 được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Nhưng một phương án khác đề cập tới được phẩm bao gồm Loại A hoặc muối natri của hợp chất (1), hoặc các hỗn hợp của chúng, và ít nhất một chất mang hoặc chất làm loãng được dụng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh nhiễm HCV ở động vật có vú bao gồm đưa vào động vật có vú đã nói một lượng hữu hiệu trị liệu của Loại A hoặc muối natri của hợp chất (1), hoặc các hỗn hợp của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 là dạng nhiễu xạ bột tia X đặc trưng (XRPD) cho Loại A.

FIG. 2 là đường cong nhiệt DSC cho các tinh thể loại A trong đó DSC được thực hiện ở tốc độ làm nóng là 10°C trên phút trong cốc được gấp nếp.

FIG. 3 là kiểu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng (XRPD) cho muối natri tinh thể của hợp chất (1).

FIG. 4 là đường cong nhiệt DSC cho các tinh thể của muối natri tinh thể của hợp chất (1) trong đó DSC được thực hiện ở tốc độ làm nóng 10°C trên phút trong cốc mở.

FIG. 5 thể hiện các kiểu XRPD của dạng tinh thể Loại A của hợp chất (1) (đáy); dạng tinh thể Loại A của hợp chất (1) sau khi được tạo huyền phù đặc trong propylen glycol (giữa); và dạng tinh thể Loại A của hợp chất (1) sau khi được tạo huyền phù trong etanol (trên).

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Các thuật ngữ không được định nghĩa cụ thể ở đây được hiểu bởi người các trình độ kỹ thuật trong lĩnh vực dựa vào sự bộc lộ và ngữ cảnh của sáng chế. Như được sử dụng xuyên suốt trong sáng chế, tuy nhiên, trừ khi được mô tả ngược lại, các thuật ngữ sau đây có ý nghĩa như đã nêu:

Thuật ngữ “Loại A” có nghĩa là chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) mà có kiểu nhiễu xạ bột tia X có ít nhất pic đặc trưng tại **9,6 độ 2 θ** ($\pm 0,2$ độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α . Pic đặc trưng này được cho là có tác dụng phân biệt Loại A với các dạng tinh thể khác của hợp chất (1).

Thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là trong phạm vi 5%, và ưu tiên hơn trong phạm vi 1% của giá trị hoặc phạm vi đã nêu. Ví dụ, “khoảng 3,7%” có nghĩa là từ 3,5 đến 3,9%, ưu tiên từ 3,66 đến 3,74%. Khi thuật ngữ “khoảng” được kết hợp với các phạm vi giá trị, ví dụ “khoảng từ X% đến Y%”, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa là thay đổi cả giá trị (X) dưới và (Y) trên của phạm vi đã nêu. Ví dụ, “khoảng từ 20% đến 40%” tương đương với “khoảng từ 20% đến khoảng 40%”.

Thuật ngữ “được dụng” đi kèm với một chất như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất mà, trong phạm vi quyết định y học hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật bậc thấp mà không có độc tính, kích thích, phản ứng dị ứng, và tương tự, xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý, và có tác dụng sử dụng khi chất được sử dụng trong dược phẩm.

Thuật ngữ “điều trị” liên quan đến điều trị tình trạng bệnh ở bệnh nhân bao gồm:

- (i) ức chế hoặc làm thuyên giảm tình trạng bệnh ở bệnh nhân, ví dụ, ngăn chặn hoặc làm chậm sự phát triển của nó; hoặc
- (ii) giảm nhẹ tình trạng bệnh ở bệnh nhân, tức là, tạo ra sự thoái trào của tình trạng bệnh. Trong trường hợp HCV, điều trị bao gồm làm giảm mức tải trọng virus HCV ở bệnh nhân

Hợp chất (1) dạng tinh thể

Hợp chất (1) được tách ra là dạng đa hình tinh thể ở đây được gọi là “Loại A”. Thông thường, Loại A thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng (“XRPD”) với các pic được biểu hiện ở các độ 2 θ ($\pm 0,2$ độ 2 θ) tại 4,8, 6,8, 9,6, 13,6, 17,3, 19,8 và 24,5.

Kiểu XRPD của Loại A được thể hiện trong FIG.1. Các vị trí pic đặc trưng và các cường độ tương ứng cho kiểu XRPD trong FIG.1 được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1:

Hợp chất (1)	
Loại A	
Góc	Cường độ tương ứng
2-Theta °	%
4,8	100
6,8	6
9,6	24
13,6	6
17,3	8
19,8	16
24,5	11

FIG. 2 thể hiện đường cong nhiệt của Phép đo nhiệt lượng kế quét vi sai (DSC) cho các tinh thể Loại A trong đó DSC được thực hiện ở tốc độ làm nóng 10°C trên phút trong cốc được gấp nếp.

Trong một phương án chung, sáng chế hướng tới hợp chất (1) ở dạng tinh thể.

Phương án cụ thể hơn hướng tới dạng đa hình tinh thể của hợp chất (1) mà có ít nhất đặc tính sau đây: kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm pic tại 9,6 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .

Phương án khác hướng tới chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại 9,6 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) như được mô tả ở trên và còn bao gồm thêm pic tại 19,8 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .

Một phương án khác hướng tới chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại 9,6 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) như được mô tả ở trên và còn bao gồm thêm các pic tại 4,8 và 19,8 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .

Một phương án khác hướng tới chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại 9,6 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) như được mô tả ở trên và còn bao gồm thêm các pic tại 4,8, 6,8, 13,6, 17,3, 19,8 và 24,5 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .

Một phương án khác hướng tới chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) thể hiện kiểu XRPD về cơ bản tương tự như kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 1.

Một phương án khác hướng tới chất đa hình dạng tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại 9,6 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) như được mô tả ở trên và cũng thể hiện đường cong nhiệt DSC về cơ bản giống với đường cong nhiệt DSC đã thể hiện trong FIG. 2 ở tốc độ làm nóng 10°C trên phút trong cốc gấp nếp.

Một phương án khác hướng tới lượng hợp chất (1) trong đó ít nhất 50%, ưu tiên ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 95%, ưu tiên hơn ít nhất 99%, chất đã nói tồn tại ở dạng tinh thể, ví dụ, ở dạng chất đa hình dạng tinh thể Loại A như được mô tả bởi phương án đã xác định XRPD ở trên. Sự có mặt của các lượng Loại A này trong lượng hợp chất (1) về cơ bản đo được sử dụng phép phân tích XRPD của hợp chất.

Phương án khác hướng tới được phẩm bao gồm hợp chất (1) và chất mang được dụng hoặc chất làm loãng, trong đó ít nhất 50%, ưu tiên ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 95%, ưu tiên hơn ít nhất 99% hợp chất (1) trong chế phẩm tồn tại ở dạng tinh thể, ví dụ, ở dạng chất đa hình dạng tinh thể Loại A như được mô tả bởi phương án bất kỳ đã xác định XRPD ở trên.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế Loại A mà bao gồm hợp chất (1) tinh thể hóa từ một dung dịch trong các dung môi dưới các điều kiện cho ra Loại A. Các điều kiện chính xác mà theo đó Loại A được tạo ra có thể được xác định theo kinh nghiệm và chỉ có thể đưa ra các phương pháp mà đã được biết là thích hợp trong thực hành.

Đã phát hiện ra rằng Loại A của hợp chất (1) có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm các bước sau, quy trình này cũng là một phương án của sáng chế:

(i) hòa tan hợp chất (1) trong dung môi rượu béo, tùy ý chứa nước làm đồng dung môi, bằng cách làm nóng hỗn hợp tới nhiệt độ khoảng từ 65 đến 75°C để thu được dung dịch;

(ii) thêm nước vào dung dịch thu được trong bước (i) trong khi giữ dung dịch ở nhiệt độ khoảng 70 đến 75°C để thu được huyền phù đặc;

(iii) làm mát huyền phù đặc thu được trong bước (ii) để thu được vật liệu rắn;

(iv) thu vật liệu rắn của bước (iii) và làm khô vật liệu đã nói ở nhiệt độ từ khoảng 65 đến 80°C để thu được Loại A của hợp chất (1).

Các rượu béo mà có thể được sử dụng trong quy trình này bao gồm, ví dụ, etanol (ví dụ, đã biến chất, độ mạnh 200 hoặc 100% tinh khiết), rượu 1- propanol, 2- propanol, 1-butanol, iso-butyl và rượu iso-pentyl, ưu tiên etanol. Các tinh thể tạo thành

của Loại A có thể được phục hồi bằng phương pháp thông thường bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Trong bước cuối cùng (iv), các chất rắn tạo thành thu được trong bước (iii) có thể được tập hợp lại và được làm khô ở nhiệt độ cao sử dụng các kỹ thuật thu truyền thống và làm khô ở nhiệt độ cao, ví dụ, lọc và lò chân không.

Trong một phương án ưu tiên, hợp chất vô định hình (1) được hòa tan trong dung môi rượu béo (ví dụ, etanol), chứa tới khoảng 10% thể tích/thể tích nước làm đồng dung môi, bằng cách khuấy và làm nóng hỗn hợp tới nhiệt độ khoảng từ 72 đến 74°C cho đến khi hợp chất (1) hoàn toàn hòa tan. Dung dịch thêm nước riêng này được điều chế chứa nước và tới khoảng 10% thể tích/thể tích rượu béo (ví dụ, etanol), và dung dịch thêm nước này cuối cùng gần như được thêm thẳng vào dung dịch hợp chất (1) trong khi vẫn duy trì nhiệt độ của hỗn hợp ở khoảng từ 72 đến 74 °C. Loại A của hợp chất (1) bắt đầu kết tinh trong suốt quá trình thêm dung dịch nước. Huyền phù đặc dạng tinh thể tạo thành được làm mát và khuấy, và các tinh thể sau đó được lọc, được rửa và được làm khô ở nhiệt độ khoảng từ 65 đến 75°C sử dụng các kỹ thuật truyền thống.

Các bước

Các bước của quy trình tất nhiên có thể được thực hiện dễ dàng hơn bằng các kỹ thuật khuấy trộn truyền thống, ví dụ, khuấy, và các kỹ thuật truyền thống khác đã được hiểu rõ để dễ dàng thực hiện quy trình.

Muối natri của hợp chất (1)

Muối natri của hợp chất có công thức (1) đã được thấy là đặc biệt thích hợp cho quy trình xử lý được do thực tế là nó có thể được điều chế thành dạng tinh thể ổn định. Thông thường, muối natri tinh thể của hợp chất (1) thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X đặc trưng (XRPD) với các pic đặc trưng được thể hiện ở các độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) tại 5,4, 6,5, 8,7, 10,1, 11,9, 13,0, 18,2, 20,2, và 24,7.

Kiểu XRPD của muối natri tinh thể của hợp chất (1) được thể hiện trong FIG.3. Các vị trí pic đặc trưng và các cường độ tương ứng cho kiểu XRPD trong FIG.3 được thể hiện trong Bảng 2 ở dưới.

Bảng 2:

Muối Na tinh thể của hợp chất (1)	
Góc 2-Theta °	Cường độ tương ứng %
5,4	42
6,5	29
8,7	43
10,1	100
11,9	39
13,0	52
18,2	51
20,2	42
24,7	30

FIG. 4 thể hiện đường cong nhiệt của Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho muối natri tinh thể của các tính thể hợp chất (1) trong đó DSC được thực hiện ở tốc độ làm nóng 10°C trên phút trong cốc mở.

Dạng muối natri đã được thấy là có các đặc tính đặc biệt khiến nó đặc biệt hữu ích trong xử lý bào chế được. Cụ thể, dạng muối natri có các đặc tính nhất định khiến nó đặc biệt thích hợp để bào chế trong Hệ thống phân phối thuốc chứa lipid (LBDDS).

Thứ nhất, bất ngờ phát hiện ra rằng dạng muối natri có độ hòa tan được cải thiện nhiều trong các tá dược thường được sử dụng cho chế phẩm LBDDS bao gồm, ví dụ, propylen glycol và etanol. Bảng dưới đây cung cấp dữ liệu thể hiện độ hòa tan được cải thiện nhiều của dạng muối natri của hợp chất (1) so với dạng Loại A của hợp chất (1) trong các tá dược cụ thể:

So sánh độ hòa tan của muối Na của hợp chất (1) với Loại A của hợp chất (1) trong các tá dược khác nhau.

Tá dược	Muối Na của hợp chất (1) (mg/mL)	Loại A của hợp chất (1) (mg/mL)
PEG 400	233,6 ± 34	136,8 ± 3,2
Propylen Glycol	>468	1,3 ± <0,01
Etanol	187,0 ± 23,9	0,9 ± 0,1
Capmul PG8	<169	172,6 ± 8,3
Capmul MCM	262,5 ± 2,6	220,6 ± 7,4
Transcutol P	430,6 ± 14,7	24,3 ± 0,3
Labrasol	174,6 ± 11,8	146,7 ± 5,1

Độ hòa tan được cải thiện nhiều của dạng muối natri trong propylen glycol và etanol khiến dạng này đặc biệt thích hợp cho sự phát triển của chế phẩm LBDDS sử dụng một hoặc nhiều tá dược phổ biến này.

Thứ hai, muối natri bất ngờ thể hiện độ ổn định dạng cao hơn trong propylen glycol và etanol so với dạng Loại A. Cụ thể, dạng Loại A của hợp chất (1) thể hiện sự thay đổi dạng trong khi nó được tạo huyền phù đặc trong hoặc là etanol hoặc là propylen glycol, như được thể hiện bằng sự thay đổi trong kiểu XRPD của nó. FIG.5 thể hiện các kiểu XRPD của dạng tinh thể Loại A (đáy – Lot A03); dạng Loại A sau khi được tạo huyền phù trong propylen glycol (giữa – các chất rắn propylen glycol); và sau khi được tạo huyền phù trong etanol (đỉnh – các chất rắn EtOH), thể hiện rõ ràng các thay đổi dạng tinh thể. Ngược lại, khi dạng muối natri tinh thể của hợp chất (1) được tạo huyền phù trong hoặc là propylen glycol hoặc là etanol, không có sự thay đổi trong kiểu XRPD đối với pha rắn còn lại. Điều này thể hiện tính ổn định cải thiện của dạng muối natri trong các tá dược này mà, lại một lần nữa, khiến dạng muối natri đặc biệt thích hợp đối với sự phát triển của chế phẩm LBDDS sử dụng một hoặc nhiều tá dược phổ biến này. Các phương pháp được sử dụng để tạo ra các kết quả này được mô tả ở dưới trong phần Phương pháp đặc trưng.

Các kết quả trên thu được với muối natri tinh thể là bất ngờ do thường không biết được các khác biệt về độ hòa tan và xu hướng về tính ổn định vật lý giữa dạng tự do và các dạng muối khác nhau của hợp chất, và cụ thể đối với hợp chất (1), thậm chí sau khi các dạng này đã được điều chế thành công.

Trong một phương án chung, sáng chế hướng tới muối natri của hợp chất (1).

Trong một phương án cụ thể hơn, muối natri của hợp chất (1) ở dạng tinh thể.

Trong một phương án cụ thể hơn, sáng chế hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) mà có ít nhất đặc trưng sau: kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm pic tại $10,1^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) khi được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Một phương án khác hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại $10,1^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) như được mô tả ở trên và còn bao gồm thêm các pic tại $13,0^\circ$ và $18,2^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) khi được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Một phương án khác hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại $10,1^\circ 2\theta$ ($\pm 0,2^\circ 2\theta$) như được mô tả ở trên và còn bao gồm

thêm các pic tại 5,4, 8,7, 13,0 và 18,2 độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) khi được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Một phương án khác hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD bao gồm pic tại 10,1 độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) như được mô tả ở trên và còn bao gồm thêm các pic tại 5,4, 6,5, 8,7, 11,9, 13,0, 18,2, 20,2 và 24,7 độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) khi được đo bằng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$.

Một phương án khác hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) biểu hiện kiểu XRPD về cơ bản giống với kiểu XRPD được thể hiện trong FIG. 3.

Một phương án khác hướng tới muối natri tinh thể của hợp chất (1) có kiểu XRPD với pic đặc trưng ở 10,1 độ 2θ ($\pm 0,2$ độ 2θ) như được mô tả ở trên và cũng biểu hiện đường cong nhiệt DSC về cơ bản giống với đường cong nhiệt DSC được thể hiện trong FIG.4 ở tốc độ làm nóng 10°C trên phút trong cốc mở.

Một phương án khác hướng tới lượng hợp chất (1) trong đó ít nhất 50%, ưu tiên ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 95%, ưu tiên hơn ít nhất 99% chất đã nói tồn tại ở dạng muối natri tinh thể của hợp chất (1) như có thể được đặc trưng bởi phương án bất kỳ đã xác định XRPD ở trên. Lượng muối natri tinh thể này của hợp chất (1) trong lượng hợp chất (1) thường đo được sử dụng phép phân tích XRPD hợp chất.

Phương án khác hướng tới được phẩm bao gồm muối natri hợp chất (1) và chất mang hoặc tá dược được dụng. Trong một phương án ưu tiên hơn, ít nhất 50%, ưu tiên ít nhất 75%, ưu tiên hơn ít nhất 95%, ưu tiên hơn ít nhất 99% muối natri hợp chất (1) trong chế phẩm tồn tại ở dạng tinh thể, ví dụ, ở dạng muối natri tinh thể của hợp chất (1) như có thể được đặc trưng bởi phương án bất kỳ đã xác định XRPD ở trên.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối natri tinh thể của hợp chất (1) mà bao gồm hợp chất tinh thể hóa (1) từ dung dịch trong các dung môi dưới các điều kiện cho ra muối natri tinh thể. Các điều kiện chính xác để tạo thành muối natri tinh thể có thể được xác định theo kinh nghiệm và chỉ có thể đưa ra các phương pháp đã biết là thích hợp trong thực hành.

Đã phát hiện ra rằng muối natri tinh thể của hợp chất (1) có thể được điều chế bằng một quy trình bao gồm các bước sau, quy trình này cũng là một phương án của sáng chế:

(i) hòa tan hợp chất (1) trong các dung môi keton hoặc axetat, tùy ý chứa nước làm đông dung môi, bằng cách làm nóng hỗn hợp là huyền phù đặc hoặc cách cách thu dung dịch hoàn toàn

(ii) thêm nước vào dung dịch thu được trong bước (i) trong khi vẫn duy trì dung dịch ở nhiệt độ khoảng từ 50 đến 70°C để thu được dung dịch hoặc huyền phù đặc;

(iii) tạo mầm với muối natri tinh thể của hợp chất (1)

(iv) làm mát huyền phù đặc thu được trong bước (iii) để thu được vật liệu rắn;

(iv) thu vật liệu rắn của bước (iii) và làm khô vật liệu đã nói ở nhiệt độ khoảng từ 45 đến 75°C để thu được muối natri tinh thể của hợp chất (1).

Một quy trình thay thế khác để điều chế muối natri tinh thể của hợp chất (1) có thể thấy trong phần Ví dụ dưới đây, mỗi chúng là các phương án khác của sáng chế.

Dược phẩm và phương pháp

Các dạng đã nói của hợp chất (1), bao gồm Loại A và các dạng muối natri, có tác dụng làm các chất kháng HCV nhờ hoạt tính ức chế đã biểu hiện của hợp chất (1) đối với serin proteaza HCV NS3. Do đó, các dạng này hữu ích trong điều trị nhiễm HCV ở động vật có vú và có thể được sử dụng để điều chế dược phẩm để điều trị nhiễm HCV hoặc giảm nhẹ một hoặc nhiều triệu chứng của chúng ở bệnh nhân. Ngoài ra, dạng muối natri của hợp chất (1) đã thể hiện tính hiệu quả trong điều trị các bệnh nhân nhiễm HCV trong các cuộc thử nghiệm lâm sàng ở người. Lượng liều dùng và chế độ dinh dưỡng phù hợp cho một bệnh nhân cụ thể có thể được xác định bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và bằng sự tham khảo bản mô tả trong 6,323,180 B1 và Đơn patent U.S. công bố số 2005/0020503. Nhìn chung, lượng hữu hiệu trị liệu để điều trị nhiễm HCV ở động vật có vú được sử dụng. Trong một phương án, khoảng 50mg đến 1000mg, ưu tiên hơn từ khoảng 120mg đến khoảng 480mg, được đưa vào trên một người trưởng thành trên ngày trong liều dùng đơn hoặc liều dùng đa.

Liều dùng tối ưu và các chế độ dinh dưỡng điều trị cụ thể cho bệnh nhân bất kỳ tất nhiên sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm tuổi, trọng lượng cơ thể, tình trạng sức khỏe chung, giới tính, chế độ ăn uống, thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết, sự kết hợp thuốc, tính trầm trọng và quá trình nhiễm bệnh, khuynh hướng của bệnh nhân đối với sự nhiễm bệnh và quyết định của bác sỹ điều trị. Nói chung, hợp chất được đưa vào

phù hợp nhất ở mức nồng độ mà thường sẽ cho ra các kết quả hữu hiệu kháng virút mà không gây ra bất kỳ tác dụng phụ độc hại nào.

Các dạng tinh thể này của hợp chất (1) hoặc muối natri của chúng ở mức liều dùng chọn lọc thường được đưa vào bệnh nhân thông qua dược phẩm. Xem, ví dụ, bản mô tả trong 6,323,180 B1 và Công bố đơn patetn U.S. số 2005/0020503 đối với nhiều loại chế phẩm mà có thể được sử dụng trong sáng chế. Dược phẩm có thể được đưa vào bằng đường miệng, ngoài đường ruột hoặc thông qua bình cấy. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng ở đây bao gồm dưới da, trong da, trong tĩnh mạch, trong cơ, trong khớp, trong bao hoạt dịch, trong xương ức, nội tủy mạc, và tiêm trong thương tổn hoặc các kỹ thuật truyền. Cách dùng đường miệng hoặc cách dùng bằng tiêm được ưu tiên.

Các dược phẩm của sáng chế có thể chứa chất mang, chất làm loãng, dược phẩm bổ sung hoặc chất mang được dùng bất kỳ. Trong một số trường hợp, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh bằng các axit, bazơ hoặc chất đệm được dùng để tăng cường tính ổn định của hợp chất bào chế hoặc dạng phân phối của nó.

Các chế phẩm có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, ví dụ, là huyền phù có dầu hoặc chứa nước dạng tiêm vô trùng. Huyền phù này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt thích hợp (chẳng hạn, ví dụ, Tween 80) và các chất tạo huyền phù.

Các dược phẩm cũng có thể ở dạng dược phẩm dùng đường miệng bao gồm Loại A hoặc muối natri của hợp chất (1), hoặc các hỗn hợp của chúng, và ít nhất một chất mang hoặc chất làm loãng được dùng. Các dược phẩm dùng đường miệng có thể được dùng đường miệng trong dạng liều dùng đường miệng thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn, viên nén, viên nang, (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), bao gồm viên nang lỏng, và các huyền phù và dung dịch chứa nước. Trong trường hợp viên nén dùng đường miệng, các chất mang thường được sử dụng bao gồm lactoza và tinh bột ngô. Các chất bôi trơn, như magie stearat, cũng thường được thêm vào. Đối với cách dùng đường miệng ở dạng viên nang, các chất làm loãng hữu ích bao gồm lactoza và tinh bột ngô khô. Ví dụ về các viên nang gelatin mềm mà có thể được sử dụng bao gồm các viên nang mềm được bộc lộ trong EP 649651 B1 và US Patent 5,985,321. Khi huyền phù chứa nước được dùng đường miệng, thành phần hoạt tính được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu muốn, các chất tạo ngọt

và/hoặc chất tạo mùi và/hoặc chất tạo màu nhất định có thể được thêm vào.

Chất mang phù hợp khác cho các dạng bào chế và chế phẩm đã nói ở trên có thể được tìm thấy trong các bài viết dược phẩm chuẩn, ví dụ, trong “Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19th ed., Mack Publishing Company, Easton, Penn., 1995.

Chắc chắn, khi muối natri tinh thể được bào chế trong chất mang lỏng, ví dụ, là dung dịch lỏng hoặc huyền phù cho cách dùng đường miệng hoặc tiêm, bao gồm ví dụ các viên nang lỏng, muối natri mất đi bản chất tinh thể của nó. Tuy nhiên, dược phẩm chứa chất lỏng cuối cùng chứa muối natri mới của hợp chất (1) và do đó được coi là một phương án riêng của sáng chế. Chỉ bằng cách phát hiện phương pháp điều chế muối natri ở dạng tinh thể ổn định mà các tác giả của sáng chế cho phép xử lý dược và sản xuất dược phẩm sử dụng dạng muối natri. Do đó, dược phẩm cuối cùng chứa dạng muối natri mà được tạo ra bằng phát hiện này được coi là một khía cạnh khác và phương án khác của sáng chế.

Phương pháp đặc trưng

1. Nhiễu xạ bột tia X

Các phép phân tích nhiễu xạ bột tia X được tiến hành trên Bruker AXS X-Ray Powder Diffractometer Model D8 Discover, có ở Bruker AXS, Inc. of Madison, WI, sử dụng phóng xạ $\text{CuK}\alpha$. Công cụ được trang bị ống tia X hội tụ nhỏ dài. Công suất của ống được đặt ở 40kV và 40mA. Dụng cụ được hoạt động song song với chế độ chùm bằng Gobel Mirror, sử dụng khe ra 0,6mm, khe soller 0,4°, máy đơn sắc chùm nhiễu xạ tinh thể phẳng LiF và máy dò nhấp nháy NaI. Thao tác quét của máy dò được thực hiện sử dụng góc ống là $1^\circ 2\theta$. Các thao tác quét bậc được thực hiện từ khoảng 2 đến $40^\circ 2\theta$, ở $0,05^\circ$ trên bậc, 4 giây trên bậc. Chuẩn thạch anh tham khảo được sử dụng để kiểm tra sự thẳng hàng của dụng cụ. Các mẫu được chuẩn bị cho phép phân tích bằng cách đổ đầy vào bình đựng thạch anh nền trống.

2. Phân tích DSC

Phép phân tích DSC được thực hiện trên các công cụ TA DSC Q 1000. Đường cong của Phép đo nhiệt lượng quét vi sai thu được trên mẫu của Loại được làm nóng ở nhiệt độ 10 độ C trong cốc gấp nếp dưới dòng nitơ.

3. Nghiên cứu độ hòa tan và thay đổi dạng

Độ hòa tan của hợp chất (1), hoặc là Loại A hoặc là dạng muối natri, được tìm hiểu trong các dung môi không chứa nước khác nhau. Các dung môi được điều chế

bằng cách thêm hợp chất (1) dư vào 0,25ml đến 1ml tá dược trong các lọ nắp có ren hở phách với nắp được lót Teflon. Các mẫu được để quay ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian tới 4 ngày. Bước lấy mẫu được thực hiện bằng cách quay ly tâm ((14,000 vòng trên phút trên máy ly tâm mặt hàn 5415C model Eppendorf) và lọc qua máy lọc PVDF 0,45 μ m. Phần lọc được phân tích HPLC để xác định độ hòa tan. Phép phân tích HPLC được thực hiện với Agilent 1100 sử dụng gradien hoặc các điều kiện đẳng dòng. Cả hai phương pháp đều sử dụng axetonitril/nước (mỗi phương pháp sử dụng axit Trifloaxetic 0,1%) và pha tĩnh ACE C-18 với cột làm nóng giữa ở nhiệt độ 40-45°C. Bước sóng dò tìm được đặt ở 220nm hoặc 264nm. Các chất rắn ướt được thu lại và được phân tích sự thay đổi dạng (tính ổn định) bằng XRPD.

Các phép phân tích XRPD cho các nghiên cứu về sự thay đổi dạng được thực hiện trên Bruker AXS X-Ray Powder Diffractometer Model D8 Discover hoặc D8 Advance, có ở Bruker AXS, Inc. of Madison, WI, sử dụng phóng xạ CuK α . Công suất ống được đặt ở hoặc là 40kV và 40mA hoặc ở 40kV và 30mA. (Các) dụng cụ được hoạt động trong chế độ chùm song song với Gobel Mirror, sử dụng khe ra 0,6mm với khe soller 0,4° và máy đơn sắc nhiễu xạ tinh thể phẳng LiF hoặc sử dụng khe phân kỳ 1mm với các khe soller 0,12mm. Cấu hình Bragg-Brentano với D8 Advance cũng được sử dụng cho một số phép phân tích với khe phân kỳ 1mm với khe soller 0,12mm. Mỗi cấu hình/công cụ sử dụng máy dò nhấp nháy NaI. Các thao tác quét của máy dò được chạy sử dụng góc ống 1° 2 θ . Các thao tác quét bậc được chạy từ 2 đến 35° hoặc 40° 2 θ , tại 0,05° trên bậc, với 0,6 hoặc 4 giây trên bậc. Tiêu chuẩn thạch anh tham khảo được sử dụng để kiểm tra sự thẳng hàng của dụng cụ. Các mẫu được chuẩn bị để phân tích bằng cách đổ đầy vào bình đựng thạch anh nền trống hoặc bình được mạ Ni.

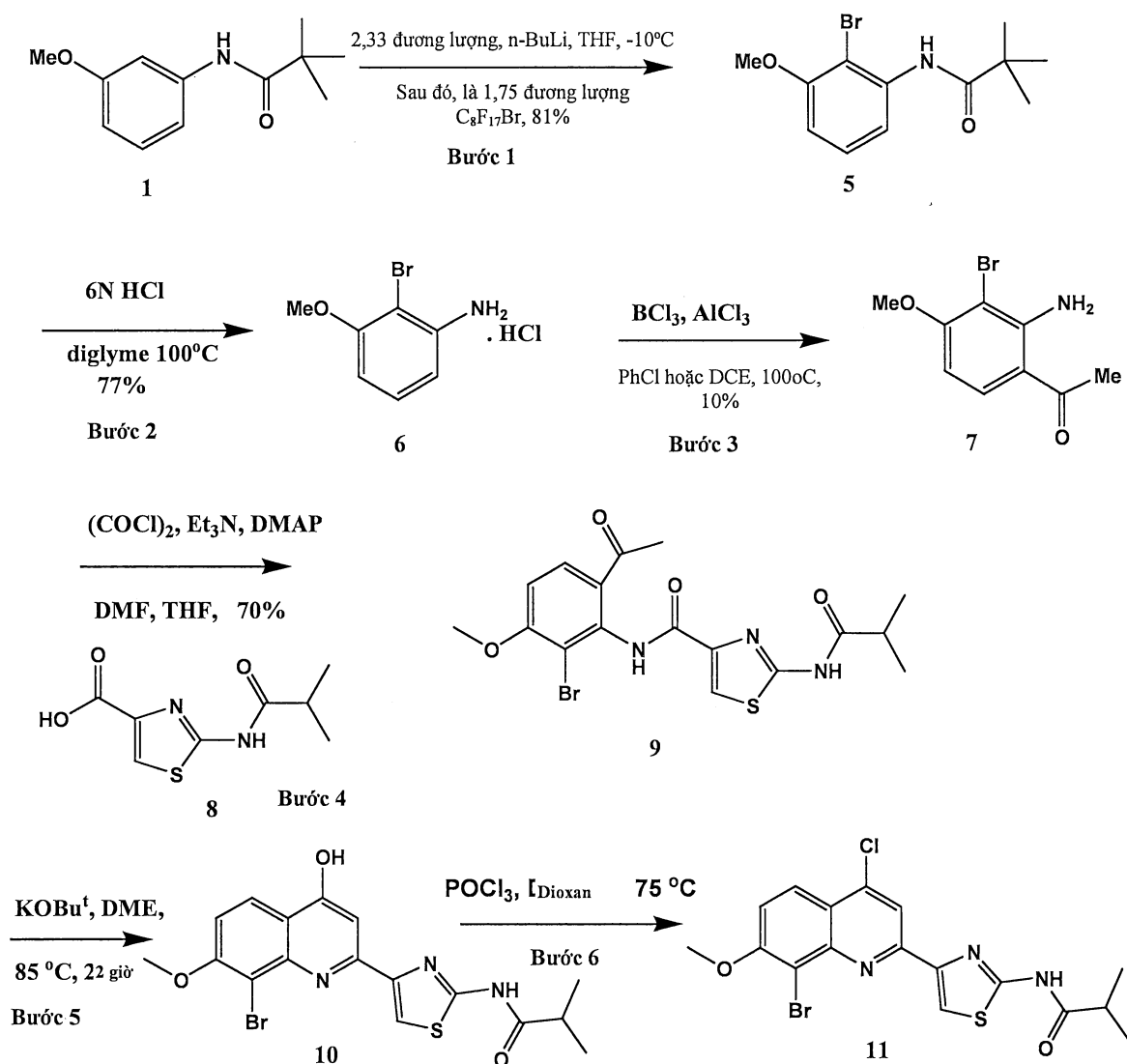
Để sáng chế này được hiểu đầy đủ hơn, các ví dụ sau được đưa ra. Mục đích của các ví dụ là minh họa cho các phương án của sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Các chất phản ứng được sử dụng trong các ví dụ dưới đây có thể thu được hoặc như được mô tả ở đây, hoặc nếu không được mô tả ở đây thì chúng hoặc là có sẵn trong thương mại hoặc là có thể được điều chế từ các vật liệu có sẵn trong thương mại bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các nguyên liệu nhất định, ví dụ, có thể thu được bằng các phương pháp đã mô tả trong các đơn patent quốc tế WO 00/09543, WO 00/09558, WO 00/59929, các đơn

patent U.S. 6,323,180, 6,608,027 và 7,514,557, và công bố đơn patent U.S. số 2005/0020503.

Trừ khi được nêu cụ thể khác, các dung môi, nhiệt độ, áp suất, và các điều kiện phản ứng khác có thể có thể dễ dàng được chọn bởi người có trình độ trong lĩnh vực. Thông thường, tiến độ phản ứng có thể được theo dõi bằng Sắc ký lỏng áp suất cao, nếu muốn, và các chất trung gian và sản phẩm phụ có thể được tinh chế bằng sắc ký trên silicagel và/hoặc bằng sự tái kết tinh.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 – Điều chế nguyên liệu quinolin của hợp chất 11



Bước 1

Dianion của amit 1 (được điều chế đúng như mô tả ở trên, từ 1g amit 1) được làm mát tới nhiệt độ -78°C , sau đó 2,19mL perflooctyl bromua (8,46mmol, 1,75 đương

lượng) được thêm vào nhỏ giọt qua ống bơm dầu trong khoảng thời gian hơn 5 phút. Hỗn hợp phản ứng màu tối sau đó được đặt trong bể ở nhiệt độ -10°C . Sau khoảng thời gian 2 giờ, 10mL HCl 1N được thêm vào cẩn thận, và hỗn hợp được chiết với EtOAc (2 X 25mL), được làm khô (MgSO_4), và các dung môi được loại bỏ trong chân không. Sau đó, cặn được sắc ký trên silicagel rửa giải với 4:1 Hexan:EtOAc để cho ra 1,13g bromoamit **5** (81%) là dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (br s, 1H), 8,04 (dd, $J = 1,3, 8,4$ Hz, 1H), 7,24 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 1,3, 8,3$ Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,33 (s, 9H), ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ : 176,57 (s), 155,74 (s), 136,98 (s), 128,34 (d), 113,63 (d), 106,86 (d), 103,07 (s), 56,26 (q), 40,20 (s), 27,45 (q).

Bước 2

0,25g bromoamit **5** (0,87 mmol, 1 đương lượng), 2mL HCl đặc (24mmol, 28 đương lượng), và 1mL diglym được làm nóng ở nhiệt độ 100°C trong khoảng thời gian 24 giờ. Sau đó hỗn hợp được làm mát và được lọc (sản phẩm). Phần lọc được làm bay hơi trong chân không sử dụng H_2O để loại bỏ đồng sôi tất cả dung môi. Cặn được nghiền nhỏ với EtOAc để tạo sự kết tủa của sản phẩm phụ mà cũng được lọc. Các chất rắn kết hợp được làm khô để cho ra 0,16g (77%) bromoanilin **6.HCl** là chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,09 (t, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 6,47 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 3,84 (br s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Bước 3

Bromoanisidin.HCl (5,73g, 24mmol), nhôm trichlorua (3,52g) và clobenzen (15mL) được đổ vào trong bình ba cổ 100mL đã được làm khô ở nhiệt độ trong phòng (tăng nhiệt độ tới 30°C). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó được làm mát tới $0-5^{\circ}\text{C}$, sau đó thêm từ từ axetonitril (1,89mL, 36mmol), sau đó thêm BCl_3 (2,82g), được chuyển thành khí (hoặc chất lỏng) vào hỗn hợp phản ứng, giữ nhiệt độ dưới 5°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 20 phút, sau đó được làm nóng tới nhiệt độ $85-100^{\circ}\text{C}$ trong khoảng thời gian 16 giờ. HPLC thể hiện phản ứng hoàn toàn ($\text{SM} < 0,5\%$ ở 220nm). Hỗn hợp được làm mát xuống nhiệt độ 50°C sau đó Toluene (15mL) được thêm vào, tiếp đến từ từ thêm vào IPA (11,1mL), sau đó từ từ thêm vào nước (32mL) ở nhiệt độ 50°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian thêm 2 giờ nữa tại nhiệt độ này, sau đó 3g Xelit được thêm vào và hỗn hợp đã khuấy được làm mát

thời nhiệt độ trong phòng. Lọc, sau đó rửa phần hữu cơ với nước 1x15mL, 2x15mL: NaHCO₃ 5%, 1x15mL nước, sau đó cô đặc dưới áp suất quy đổi cho ra 3,92-4,4g sản phẩm mong muốn trong hiệu suất phân lập 68-72%. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,72 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,1 (br s, 2H), 6,28 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Bước 4

Oxalyl clorua (8,15mL) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp lạnh (10±5°C) chứa axit Thiazol, **8** (20,18g) được hòa tan trong THF (300mL) và DMF (300μL) qua khoảng thời gian xấp xỉ 5 phút giữ nhiệt độ bên trong ở 10±5°C. Hỗn hợp phản ứng trở nên vàng và đồng đẳng. Bể làm lạnh được loại bỏ và hỗn hợp được để đạt tới nhiệt độ xung quanh qua khoảng thời gian xấp xỉ 30 phút. Quan sát sự thoát khí. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 30 phút tới 1 giờ. Dung dịch chứa anilin **7** (19,8g), DMAP (140mg) và THF (35mL) được thêm vào ở nhiệt độ 10±5°C. Et₃N (13.2 mL) được thêm vào trong các phần ở nhiệt độ 10±5°C qua khoảng thời gian 10 phút. Bể đá được loại bỏ và hỗn hợp được làm nóng tới 65±2°C và được khuấy qua đêm (18 giờ). Hỗn hợp được để đạt tới nhiệt độ xung quanh, được làm loãng với EtOAc (150mL) và được rửa với nước (150mL). NaHCO₃ (5%, 225mL) được thêm vào phần hữu cơ và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 30 phút. Phần hữu cơ được cô đặc dưới áp suất quy đổi ở nhiệt độ xấp xỉ 40°C. EtOAc (150mL) được thêm vào vật liệu thu được và nước dư được loại bỏ và hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất quy đổi ở nhiệt độ xấp xỉ 40°C (để đồng sôi nước). EtOAc (94mL) được thêm vào và huyền phù đặc thu được được khuấy trong khoảng thời gian 2-6 giờ và được lọc. Chất rắn được rửa với EtOAc (30mL), sau đó bằng heptan (30mL) và được làm khô bằng không khí trong khoảng thời gian 1 giờ để cho ra sản phẩm mong muốn trong hiệu suất 70%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1,32 (d, 6H, *J* = 7,8 Hz), 2,58 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 6,83 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,70 (d, 1H, *J* = 8,7 Hz), 7,86 (s, 1H), 8,98 (bs, 1H), 10,13 (bs, 1H).

Bước 5

Kali t-butoxi được cho vào bình 2L (112g). DME nguyên chất được thêm vào ở nhiệt độ trong phòng (tỏa nhiệt: nhiệt độ lên tới 35°C). Dung dịch tạo thành được làm nóng tới khoảng 80°C, và amit (88g) được từ từ thêm vào trong 10 phần để nhiệt độ

được giữ ở khoảng 80-85°C. Sau khi hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 85°C trong khoảng thời gian 2 giờ. Chất rắn kết tủa trong quá trình phản ứng. Phân tích HPLC cho thấy phản ứng hoàn toàn ở điểm này (biến đổi: 100%). Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng và sau đó tới nhiệt độ 10°C với bể làm mát. Dung dịch HCl 2N (khoảng 500ml) được từ từ thêm vào để nhiệt độ được giữ dưới 25°C để làm nguội hỗn hợp phản ứng. Độ pH được điều chỉnh tới 4-5. Khoảng 100ml nước được thêm vào (Chú ý: lượng nước có thể cần điều chỉnh để dễ lọc hơn), và huyền phù tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong khoảng thời gian 5-10 giờ. Sản phẩm được phân tách bằng cách lọc, rửa với THF và làm khô dưới chân không. Hiệu suất: 81g, hiệu suất 96%.

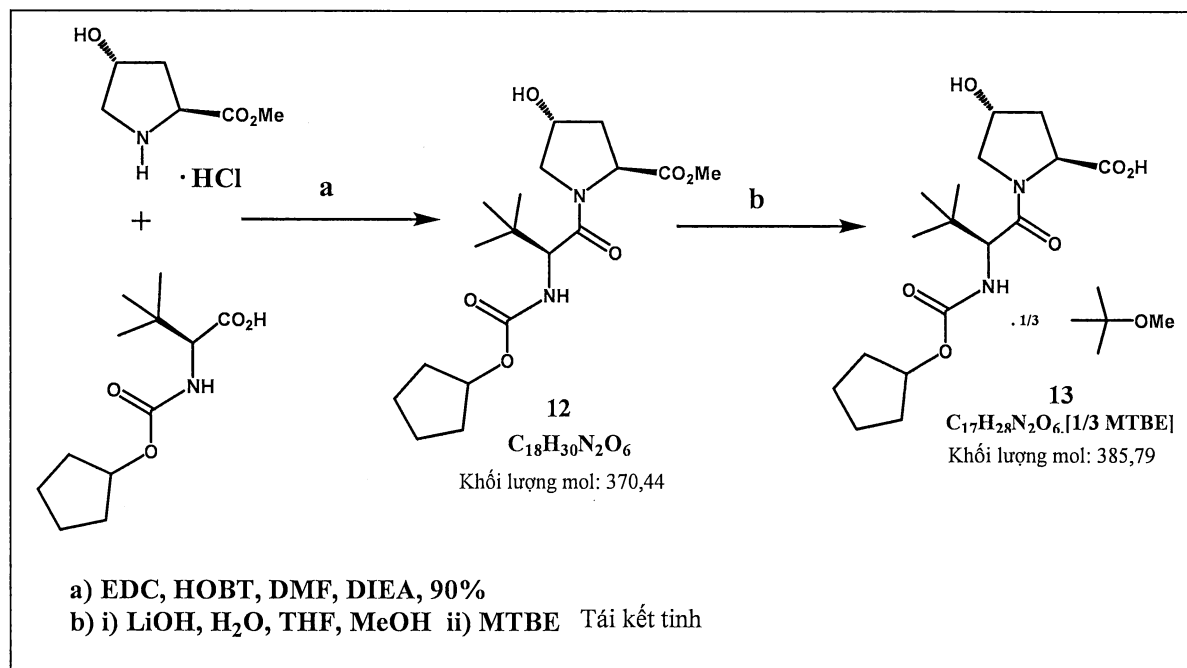
¹H-NMR (400 M Hz, DMSO-d₆): 1,14 (6H, d, J = 6,8 Hz, i-Pr), 2,48 (1H, hept., J = 6,8 Hz, i-Pr), 3,99 (3H, s, MeO), 6,75 (1H, s, H-3), 7,24 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-6), 8,10 (1H, d, J = 8,5 Hz, H5), 8,22 (1H, s, H-5'), 9,87 (1H, s, OH), 12,40 (1H, s, amit NH).

Bước 6

Nguyên liệu quinolon (4,22g) và dioxan (40ml) được cho vào bình 100ml. POCl₃ (4,6g) được thêm vào, và hỗn hợp được làm nóng tới nhiệt độ 75°C. Sau khoảng thời gian 2 giờ, HPLC cho thấy phản ứng kết thúc (99,7% biến đổi). Hỗn hợp phản ứng được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và sau đó được rót vào 100ml dung dịch NaHCO₃ bão hòa và 20ml EtOAc. Huyền phù tạo thành được khuấy trong khoảng thời gian 3 giờ. Sản phẩm được phân tách bằng cách lọc, rửa với EtOAc và làm khô dưới chân không. Hiệu suất: 4,0g, 90,9%.

¹H-NMR (400 M Hz, CDCl₃): 1,14 (6H, d, J = 6,8 Hz, i-Pr), 2,76 (1H, hept., J = 6,8 Hz, i-Pr), 4,05 (3H, s, MeO), 7,68 (1H, d, J = 8,5 Hz, H-6), 8,07 (1H, s, H-3), 8,13 (1H, s, H-5'), 8,20 (1H, d, J = 8,5 Hz, H5), 12,30 (1H, s, amit NH).

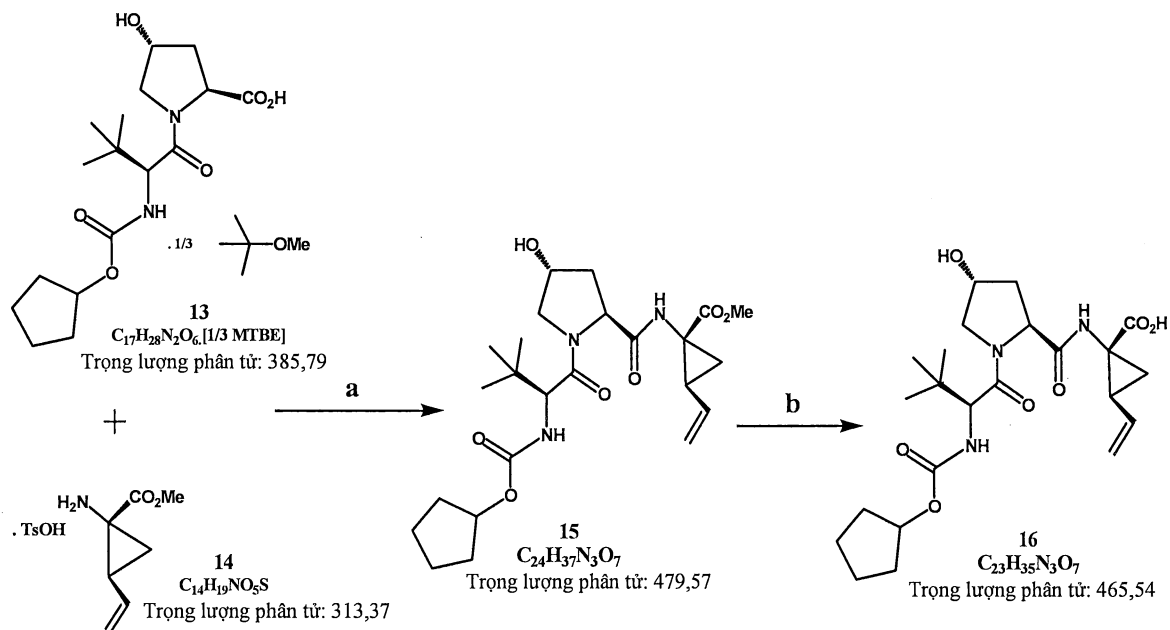
Ví dụ 2 – Điều chế nguyên liệu hợp chất axit dipeptit 10



Cho N-xyclopentyloxy cacbonyl-*tert*-L-leuxin (20g, 82,2mmol, 1 đương lượng), 1-hydroxy-benzotriazol (12,73g, 90,42mmol, 1,1 đương lượng), và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (17,33g, 90,42mmol, 1,1 đương lượng) vào bình 3 cổ 250ml có cặp nhiệt điện, lỗ nạp nitơ, và thanh khuấy từ. Bình được thổi khí nitơ, và bắt đầu khuấy. DMF khan (62mL) được thêm vào bình và hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 20 phút ở nhiệt độ trong phòng (khoảng 24°C). Hỗn hợp tỏa nhiệt nhẹ, nhiệt độ bên trong tăng lên 29°C. *Trans*-4-hydroxyprolin methyl este HCl rắn (14,93g, 82,2mmol, 1 đương lượng) được thêm vào phản ứng trong một phần. Bằng ống bơm dầu, diisopropyl etyl amin (14,36mL, 82,2mmol, 1 đương lượng) được thêm vào nhỏ giọt qua khoảng thời gian 25 phút. Nhiệt độ bên trong tăng lên tới 34,5°C từ nhiệt độ 29°C. Phản ứng được khuấy trong khoảng thời gian 1,75 giờ, tạo thành **12**. Sau đó, phản ứng được làm nguội với HCl 0,1M (100mL), nhiệt độ bên trong tăng lên tới 34°C. Phản ứng được chiết 3 lần với 75mL etyl axetat, và các lớp hữu cơ được kết hợp. Lớp hữu cơ được rửa với 75mL H₂O, và 2 x 75mL NaHCO₃. bão hòa. Lớp hữu cơ (khoảng 235mL) được chuyển vào bình 500mL có dụng cụ khuấy cơ, đoạn đầu chung cất đường tắt, các cặp nhiệt điện bên trong và bên ngoài, và được chung cất tới thể tích khuấy tối thiểu dưới môi trường chân không (~110 mmHg,) dưới nhiệt độ bên trong 35°C với nhiệt độ bể dầu 40°C. Sau đó, thêm tetrahydrofuran (150mL) vào hỗn hợp thô **12** và nó được chung cất tới thể tích khuấy tối thiểu.

Tetrahydrofuran (100mL) được thêm vào bình, và được chưng cất lại tới thể tích khuấy tối thiểu. Đoạn đầu chưng cất được thay thế bằng phễu bổ sung. Tetrahydrofuran, (100mL) và metanol (50mL) được thêm vào bình, và dung dịch được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút. Dung dịch 3,2M chứa LiOH (77mL, 246,6mmol, 3 đương lượng) được cho phễu bổ sung, và được thêm vào trong khoảng thời gian 45 phút. Nhiệt độ tăng từ 22°C đến 29°C, và hỗn hợp phản ứng trở nên hơi đục. Hỗn hợp được làm mát trong bể nước mát, sau đó phản ứng được làm nguội bằng cách từ từ (45 phút) thêm HCl 4M (58-65mL) để điều chỉnh độ pH tới 3,5, khiến nhiệt độ tăng nhẹ tới 27°C. Bình được trang bị đoạn đầu chưng cất, và metanol và tetrahydrofuran được loại bỏ bằng sự chưng cất ở áp suất quy đổi, với nhiệt độ của bể 40°C, nhiệt độ bên trong dưới 30°C. Hỗn hợp được chiết hai lần với 150mL MTBE. Dung dịch MTBE được cô đặc ở áp suất quy đổi (350mmHg) tới thể tích khuấy tối thiểu. 50mL MTBE được thêm vào, được loại bỏ bằng sự chưng cất, nhiệt độ bên trong dưới 35°C. Hỗn hợp phản ứng là chất lỏng nhớt trong, 20ml MTBE được thêm vào, hỗn hợp được làm nóng tới nhiệt độ 50°C, dung dịch trong, tắt bể dầu, và dung dịch được làm mát tới nhiệt độ trong phòng, xấp xỉ 24°C qua khoảng thời gian 1,5h. Sau đó thêm 60mL MTBE vào huyền phù đặc tạo thành, khuấy trong khoảng thời gian 2 giờ, sau đó lọc huyền phù đặc, sử dụng xấp xỉ 20mL MTBE để chuyển hỗn hợp. Sau đó, chất rắn được làm khô dưới môi trường chân không ở nhiệt độ 35°C tới trọng lượng không đổi, 16,4g (52%), để cho ra hợp chất **13** dạng solvat 1/3 MTBE là chất rắn không màu, m.p, 117-124°C; $\alpha_D = -58,6$ (c 2,17, MeOH); ^1H NMR (400 MHz, DMSO, chất đồng phân hình học chính được báo cáo) δ : 6,76 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,92 (m, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,26 (t, $J = 8,3$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 3,63 (m, 2H), 3,06 (s, 1H, (MTBE)), 2,08 (m, 1H), 1,87-1,48 (m, 9H), 1,09 (s, 3H, (MTBE)), 0,92 (s, 9H).

Ví dụ 3 – Điều chế nguyên liệu hợp chất axit Tripeptit 16



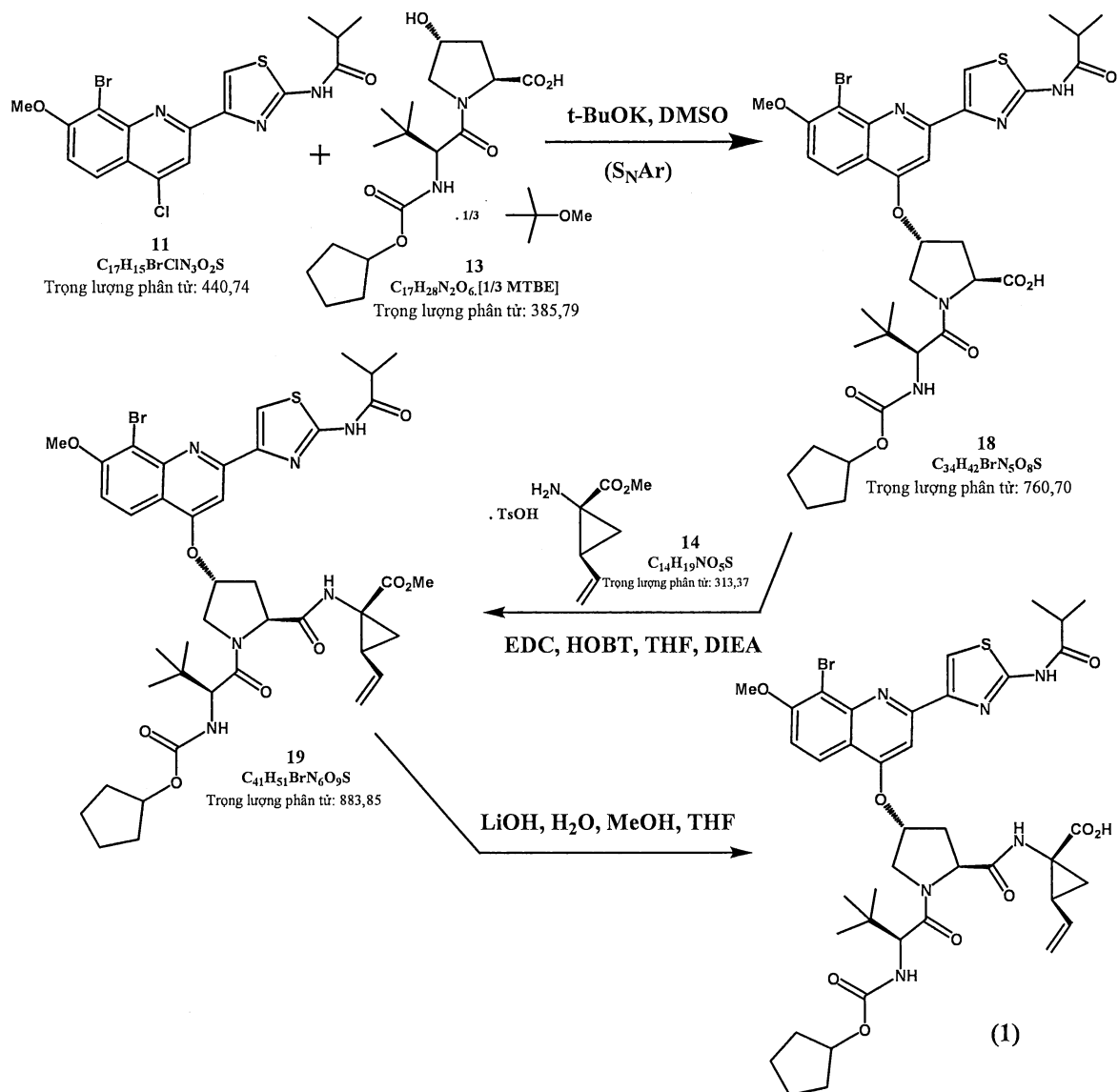
- a) EDC, HOBT, THF
b) LiOH, H₂O, THF, MeOH

Trong bình 25ml, **14** được hòa tan trong 3ml DMF. HOBT (149mg, 1,1mmol), EDC (211mg, 1,1mmol), **13** (290mg, 1mmol) và i-Pr₂NEt (129mg, 1mmol) được thêm vào trình tự nhất định ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng tạo thành được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 15ml NaHCO₃ chứa nước và được chiết với etyl axetat (20ml). Lớp hữu cơ được rửa với HCl (0,5N, 2x10ml) và NaHCO₃ chứa nước bão hòa (10ml). Sau khi loại bỏ dung môi bằng sự bay hơi quay, **15** thu được là chất rắn màu trắng. 0,46g (hiệu suất 95%). ¹H-NMR (400 M Hz, CDCl₃): 0,96 (s, 9H), 1,35 (1H, dd, J = 3,0, 4,5 Hz), 1,45-1,90 (m, 9H), 1,77 (1H, dd, J = 3,0, 4,0 Hz), 2,00-2,09 (1H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 3,02 (1H, br), 3,50 (1H, dd, J = 11,0, 3,0 Hz), 3,58 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,43 (1H, br), Hz), 4,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 4,93-5,00 (1H, m), 5,04 (1H, dd, J = 10,5, 2,0 Hz), 5,20 (1H, d, J = 18,0 Hz), 5,20-5,25 (1H, m), 5,65-5,77 (1H, ddd, J = 18,0, 10,5, 2,0 Hz), 7,78 (1H, br) ppm.

320mg este của **15** (0,667mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 6,7mL THF + 3,4mL MeOH ở nhiệt độ xung quanh dưới môi trường khí N₂. Sau đó thêm nhỏ giọt vào dung dịch này 3,34mL LiOH 1,6M (5,34mmol, 8 đương lượng) qtrong khoảng thời gian 5 phút. Sau khoảng thời gian 1,5 giờ, các dung môi được loại bỏ trong chân không, và cặn được làm loãng với 15mL EtOAc + 10mL NaCl bão hòa, sau

đó HCl 1N được thêm vào cho đến khi pH = 3,45. Các pha được tách ra và pha chứa nước được chiết lại với 15mL EtOAc. Các lớp EtOAc kết hợp được rửa với H₂O (1 X 50mL), được làm khô (MgSO₄), và các dung môi được loại bỏ trong chân không để cho ra dầu. Dầu được tạo đồng sôi với MTBE (1 X 15mL), và cặn được làm khô dưới chân không cao để cho ra 320mg **16** (100%) là bột không màu. Khối lượng chính xác được tính cho C₂₃H₃₅N₃O₇: 465,25; Tìm thấy (ES⁻): 464,29; ¹H NMR (400MHz, DMSO, rotame chính được báo cáo) δ: 12,40 (br s, 1H), 8,49 (s, 1H), 6,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,71 (m, 1H), 5,22-4,85 (m, 4H), 4,36-4,10 (m, 3H), 3,80-3,21 (m, 4H), 2,00-1,42 (m, 11H), 0,92 (s, 9H).

Ví dụ 4 – Phương pháp Dipeptit S_NAr tới hợp chất vô định hình (1)



Phương thức S_NAr 1: Cho 1,93g **13** (5mmol, 1 đương lượng) vào bình đáy tròn 3 cổ 100mL, sau đó được làm chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó 17ml DMSO được

thêm vào qua ống bơm dầu để cho ra dung dịch trong, không màu. Bình lại được tạo chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó, 2,53g *t*-BuOK (22,5mmol, 4,5 đương lượng) ngay lập tức được thêm vào nguyên chất. Quan sát thấy sự tỏa nhiệt tới tối đa 31,5°C. Bình được tạo chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó được khuấy dưới điều kiện chân không (~60mm) trong khoảng thời gian 1 giờ, và quan sát thấy sự tạo bọt (*-t*-BuOH). Chân không được giảm bớt Ar, sau đó 2,20g **11** (5mmol, 1 đương lượng) ngay lập tức được thêm vào nguyên chất. Quan sát thấy sự tỏa nhiệt tới 28,6°C. Bình được tạo chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó được khuấy dưới môi trường chân không được bảo vệ khỏi ánh sáng ở nhiệt độ xung quanh. Sau khoảng thời gian 6,5 giờ, chân không được giảm bớt Ar và lấy một mẫu cho HPLC; phân tích này chỉ ra <2% **11** không phản ứng. Sau đó, bình được làm mát trong bể nước mát tới nhiệt độ 18°C, và 1,72mL HOAc băng (30mmol, 6 đương lượng) sau đó được thêm vào *thông qua* ống bơm dầu trong khoảng thời gian xấp xỉ hơn 10 phút. Quan sát thấy sự tỏa nhiệt tới 20,5°C. Hỗn hợp được khuấy trong khoảng thời gian 10 phút, sau đó được thêm nhỏ giọt trong khoảng thời gian hơn 15 phút vào trong bình thứ hai chứa dung dịch đã khuấy kỹ chứa 30mL H₂O pH = 3,5 (~HCl 0,001M) ở nhiệt độ 18°C, ngay lập tức tạo ra chất kết tủa, và sự tỏa nhiệt tới nhiệt độ 21°C. 2mL DMSO được sử dụng để rửa cặn trong hỗn hợp chứa nước, sau đó được rửa với 5mL HCl ~0,001M. Huyền phù tạo thành được khuấy trong khoảng thời gian 15 phút, sau đó 30mL của hỗn hợp 1:1 chứa EtOAc:MTBE được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy mạnh trong khoảng thời gian 15 phút. Dừng khuấy và để các pha tách ra. Quan sát thấy sự tách pha nhanh và sự tạo thành của 2 pha trong không có lớp khô cứng. Pha chứa nước ở dưới sau đó được chiết lại với 30mL EtOAc:MTBE 1:1 (cũng tách nhau) và các phần chiết hữu cơ được kết hợp và lưu lại. Pha nước được loại bỏ.

Sau đó, dung dịch hữu cơ được rửa với H₂O (3X30mL), tất cả các phần chiết cho sự tách pha nhanh chóng và không có lớp khô cứng, sau đó, EtOAc được chưng cất tới thể tích khuấy nhỏ nhất. Cặn sau đó được đồng sôi với 30mL THF (2X), chưng cất lại tới thể tích khuấy nhỏ nhất. Huyền phù đặc tạo thành chứa **18** thô được sử dụng ngay trong quá trình liên hợp peptit. Khối lượng chính xác được tính cho C₃₄H₄₂BrN₅O₈S: 759,19; Tìm thấy (MS⁻): 757,92.

Phương thức S_NAr 2: 1g **13** (2,59 mmol, 1 đương lượng) và 1,35g **11** (2,59mmol, 1 đương lượng) được cho vào bình khô. Sau đó, bình được tạo chân

không/được điền đầy Ar (3X), sau đó, 10mL DMSO khô được thêm vào qua ống bơm dầu. Bình lại được tạo chân không/đầy Ar (3X), sau đó được làm lạnh tới 19°C bằng bể nước lạnh. Sau đó thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp này dung dịch 2M chứa KDMO/heptan (5,71mL, 11,7mmol, 4,5 đương lượng) trong khoảng thời gian hơn 30 phút. Sau 6 giờ, HPLC cho thấy phản ứng hoàn toàn. Phản ứng được làm nguội bằng 0,89mL HOAc (6 đương lượng), và được thêm từ từ vào 25mL H₂O đang khuấy, gây ra sự kết tủa. Sau đó, hỗn hợp được chiết với IPAc (2 X 25mL). Các pha IPAc kết hợp được rửa với H₂O (1 X 25mL), được làm khô (MgSO₄), và các dung môi được loại bỏ trong chân không để cho ra chất rắn mà được tạo đồng sôi với MeCN (1 X 25mL), và sau đó được làm loãng với heptan để cho ra huyền phù đặc. Huyền phù đặc được lọc và được làm khô để cho ra 1,80g **18** (91%).

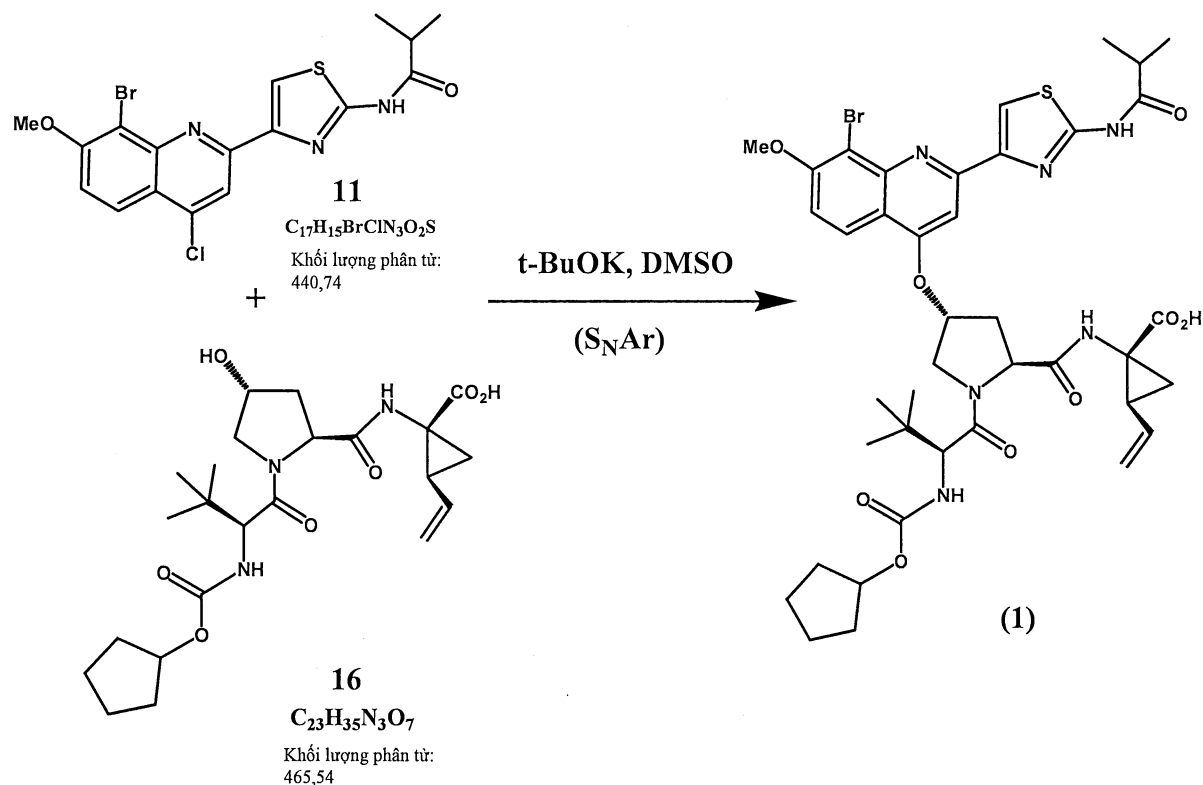
Phương thức ghép peptit 1: Thêm 1.72g **14** (5.5 mmol, 1.1 đương lượng) and 25 mL THF vào huyền phù đặc THF chứa **18** thô từ Phương thức S_NAr 1 (được lấy là 5mmol, 1 đương lượng) dưới môi trường Ar ở nhiệt độ xung quanh trong bình được bảo vệ khỏi ánh sáng. Sau đó, dung dịch được làm mát tới nhiệt độ 5°C dưới môi trường Ar, sau đó 0,958mL DIEA (5,50mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào nhỏ giọt thông qua ống bơm dầu trong khoảng thời gian hơn 5 phút. 5 phút sau khi thêm DIEA xong, ngay lập tức 0,85g HOBt hydrat (6mmol, 1,2 đương lượng), và 1,05g EDC (5,50mmol, 1,1 đương lượng) được thêm vào nguyên chất. Sau đó, bình được lấy ra khỏi bể lạnh và hỗn hợp tạo thành sau đó được khuấy ở nhiệt độ xung quanh dưới môi trường Ar trong khoảng thời gian 4 giờ. Mẫu được lấy ra để phân tích HPLC và cho thấy còn lại <2% **18** không phản ứng. Hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 5°C, sau đó 40mL HCl 0,1N được thêm vào nhỏ giọt *thông qua phễu* trong khoảng thời gian 5 phút, sau đó cho thêm 40mL EtOAc. Hỗn hợp được khuấy kỹ trong khoảng thời gian 15 phút, sau đó dừng khuấy và các pha được để tách ra. Pha nước ở dưới sau đó được chiết lại với 40mL EtOAc và các pha hữu cơ được kết hợp và lưu lại. Pha nước được loại bỏ. Dung dịch hữu cơ sau đó được rửa với H₂O (1 x 40mL), NaHCO₃ bão hòa (2 x 40mL), và H₂O (1 x 40mL), sau đó được chưng cất tới thể tích khuấy nhỏ nhất. Cặn sau đó được đồng sôi với MTBE (2 x 40mL), và được chưng cất lại tới thể tích khuấy nhỏ nhất. Cặn được làm khô dưới môi trường chân không cao để cho ra 4,70g **19** thô là chất rắn màu cam, với độ tinh khiết HPLC 78,3%. Nguyên liệu này sau đó được sắc ký trên silicagel rửa giải với EtOAc:Hexan 2:1 để cho ra 3,01g (68% qua 2 bước) **19** tinh

khuyết là bột màu vàng. Khối lượng chính xác được tính toán cho $C_{41}H_{51}BrN_6O_9S$: 882.26, MS⁺ : 883,30. ¹H NMR (400 MHz, DMSO, chất đồng phân hình học chính được báo cáo) δ : 12,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,14 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,40 (s, 1H), 5,20 (dd, J = 1,5, 17 Hz, 1H), 5,06 (dd, J = 1,6, 10,2 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,46 (m, 1H), 4,37 (d, J = 9 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,90 (m, 1H), 3,56 (s, 3H), 2,81 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,70-1,32 (m, 7H), 1,30 (m, 3H), 1,15 (d, J = 8,1 Hz, 6H), 0,95 (s, 9H).

Phương thức ghép peptit 2: 69,57g **14** (222 mmol, 1,3 đương lượng) được cho vào RBF 4 cổ 5L được trang bị dụng cụ khuấy cơ, phễu và cặp nhiệt điện, sau đó được tạo chân không/điền đầy Ar (3X). Sau đó thêm vào đó 200mL dung dịch THF chứa **18** (chứa 129,85g 171mmol, 1 đương lượng), sau đó 523mL THF được cho vào để đạt tới thể tích THF cuối cùng là 1L. Sau đó, hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 4°C dưới môi trường khí Ar. Sau đó, 38,67mL DIEA (222mmol, 1,3 đương lượng) được thêm vào từ từ bằng phễu trong khoảng thời gian 10 phút, khi nhiệt độ bên trong hạ xuống còn 2,4°C. Hỗn hợp được lão hóa trong khoảng thời gian 5 phút, sau đó 29,98g HOBT H₂O (222mmol, 1,3 đương lượng) được thêm vào, sau đó 42,57g EDC (222mmol, 1,3 đương lượng được thêm vào). Nhiệt độ bên trong sau đó là 3,6°C. Sau đó, bỏ bể ra. Nhiệt độ bên trong tăng tới 20,5°C qua khoảng thời gian 90 phút. 4 giờ sau khi thêm xong EDC, HPLC cho thấy phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp được làm mát tới nhiệt độ 4°C, sau đó 750mL HCl 0,1N được thêm vào qua khoảng thời gian 30 phút bằng phễu, cho sự tỏa nhiệt tới 9,5°C. Sau đó, thêm vào hỗn hợp này 250mL NaCl bão hòa, tiếp đến là 1L IPAc. Sau 5 phút khuấy mạnh, hỗn hợp được thêm vào phễu tách và các pha được tách ra. Pha chứa nước ở dưới sau đó được chiết lại với 500mL IPAc, và các pha IPAc kết hợp. Sau đó, các pha này được rửa liên tiếp với H₂O (1 X 1L), NaHCO₃ bão hòa (1 X 1L), và sau đó H₂O (1 X 1L). Sau đó, hỗn hợp được khuấy bằng cơ trong khoảng thời gian 12 giờ để kết tủa quinolon **7**. Sau đó, hỗn hợp được lọc qua phễu xốp và phần lọc được chưng cất cho đến khi đạt được thể tích khuấy tối thiểu. Sau đó, cặn được đồng sôi với MTBE (2 X 400mL), và lại được chưng cất tới thể tích tối thiểu. Cặn được làm khô dưới chân không cao để cho ra 128g **19** là chất rắn màu vàng, với độ tinh khiết HPLC 89%.

140 mg **19** (0,158mmol, 1 đương lượng) được hòa tan trong 1,6mL THF + 0,80mL MeOH ở nhiệt độ xung quanh dưới môi trường N₂. Sau đó, thêm nhỏ giọt vào dung dịch này 0,79mL LiOH 1,6M (1,27mmol, 8 đương lượng) qua khoảng thời gian 5 phút. Sau 1,5 giờ, các dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không, và cặn được làm loãng với 10mL EtOAc + 10mL NaCl bão hòa. Sau đó, pH được điều chỉnh tới 5,75 với HCl 1N. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong khoảng thời gian 1 giờ, sau đó các pha được tách ra. Pha hữu cơ được chiết lại với 10mL EtOAc. Các pha EtOAc kết hợp sau đó được rửa với H₂O (2 X 25mL), được làm khô (MgSO₄), và các dung môi được loại bỏ trong chân không để cho ra 125mg hợp chất (**1**) (91%) là bột màu vàng vô định hình.

Ví dụ 5 – Phương pháp Tripeptit S_NAr tới hợp chất vô định hình (1)



233mg axit tripeptit **16** (0,50mmol) được cho vào bình, sau đó bình được tạo chân không/điền đầy Ar (3X). Sau đó, 1,7mL DMSO được thêm vào, và hỗn hợp được tạo chân không/điền đầy Ar (3X). Sau đó, hỗn hợp được làm mát trong bể nước lạnh, sau đó 317mg t-BuOK (2,82mmol, 5,63 đương lượng) được thêm vào. Bình lại được tạo chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó, được khuấy dưới chân không 60mm trong khoảng thời gian 1 giờ. Sau đó, 220mg quinolin **11** (0,50mmol, 1 đương lượng) được thêm vào, và bình được tạo chân không/điền đầy Ar (3X), sau đó, được khuấy dưới

chân không 60mm trong bóng tối ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 3 giờ. 0,30mL HOAc sau đó được thêm vào, sau đó dung dịch tạo thành được thêm vào 25mL HCl 0,001M, gây ra sự hình thành chất kết tủa. Huyền phù đặc được lọc, rửa các chất rắn với 25mL H₂O. Chất rắn được làm khô dưới môi trường N₂ trong khoảng thời gian 2 giờ, sau đó được sắc ký trên silicagel rửa giải với EtOAc để cho ra 226mg (52%) hợp chất (1) là chất rắn màu vàng vô định hình.

Các phương pháp khác để điều chế hợp chất (1) vô định hình có thể thấy trong US 6,323,180 B1; và Công bố đơn patent U.S. các số 2005/0020503 và 2005/0267151, mà được đưa vào đây bằng cách tham khảo.

Ví dụ 6 – Điều chế Loại A của hợp chất (1)

Hợp chất vô định hình (1) (Lô 7, 13,80g) được thêm vào bình ba cổ 1000ml. Etanol tuyệt đối (248,9g) được thêm vào bình. Trong khi khuấy, hỗn hợp bên trong bình được làm nóng ở nhiệt độ 60 độ C/giờ tới ~ 74 độ C. (Các chất rắn không hòa tan ở nhiệt độ 74 độ C). Nước (257,4g) sau đó được thêm thẳng vào huyền phù tạo thành qua khoảng thời gian 4 giờ trong khi vẫn khuấy và duy trì nhiệt độ ở 74 độ C. Sau khi hoàn thành thêm nước, nhiệt độ được giảm thẳng xuống nhiệt độ xung quanh ở 8 độ C/giờ và sau đó được giữ ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 6 giờ trong khi khuấy. Các chất rắn tạo thành được thu bằng cách lọc và rửa với 50ml (trọng lượng/trọng lượng) EtOH/nước 1/1. Các chất rắn ướt được làm khô trên phễu trong khoảng thời gian 30 phút bằng cách hút N₂ qua bánh. (Phân tích XRPD trên mẫu này cho thấy rằng thành phần tương tự EtOH solvat). Các chất rắn sau đó được làm khô ở nhiệt độ 65-70 độ C dưới môi trường chân không (P = 25 trong Hg) và xả nitơ trong khoảng thời gian 1,5 giờ. Các chất rắn tạo thành (12,6g, 95,5% hiệu suất điều chỉnh) được xác nhận bởi XRPD là Loại A của hợp chất (1).

Thành phần XRPD duy nhất và đường cong DSC của Loại A hợp chất (1) được thể hiện trong các Fig. 1 và 2.

Ví dụ 7 – Điều chế muối natri của hợp chất (1) – Phương pháp 1

2,1g muối natri vô định hình của hợp chất (1) và 8,90g axeton được thêm vào lọ và được khuấy ở nhiệt độ xung quanh trong khoảng thời gian 3 giờ. Huyền phù đặc được lọc các phần lỏng ngưng cái và các chất rắn tạo thành được làm khô trong khoảng thời gian 20 phút dưới dòng nitơ trong khoảng thời gian 20 phút. Thu được 1,51g muối natri tinh thể của hợp chất (1) là các chất rắn.

Ví dụ 8 – Điều chế muối natri của hợp chất (1) – Phương pháp 2

15,6g Loại A của hợp chất (1), 175ml axeton và 3,6ml nước được thêm vào bình phản ứng 250ml và được làm nóng tới nhiệt độ 53 độ C để hòa tan các chất rắn. 900ul NaOH 10N được thêm vào bình phản ứng và dung dịch được tạo tinh thể mầm với Loại A. Dung dịch đã được tạo tinh thể mầm được khuấy ở nhiệt độ 53 độ C trong khoảng thời gian 10 phút. 900ul phần thứ hai chứa NaOH 10N được thêm vào và hệ được khuấy ở nhiệt độ 53 độ C trong khoảng thời gian 30 phút mà qua khoảng thời gian này huyền phù đặc tạo thành. Huyền phù được làm mát tới nhiệt độ 19 độ C ở tốc độ làm mát 15 độ C trên giờ và được giữ qua đêm ở nhiệt độ 19 độ C. Huyền phù đặc tạo thành cuối cùng được lọc và các chất rắn ướt được rửa với 15ml axeton. Các chất rắn được làm khô trong khoảng thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 52 độ C dưới môi trường chân không với dòng nitơ và sau đó phơi nhiễm các chất rắn với không khí trong phòng thí nghiệm trong khoảng thời gian 1 giờ.

Thu được 12,1g các chất rắn muối natri tinh thể của hợp chất (1).

Ví dụ 9 – Điều chế Muối Natri của hợp chất (1) – Phương pháp 3

25,4Kg hợp chất vô định hình (1), 228L THF và 11,1Kg NaOH (chứa nước) 10% trọng lượng được thêm vào bình phản ứng. Các thành phần được trộn ở nhiệt độ 25 độ C để hòa tan tất cả các chất rắn. Dung dịch tạo thành được lọc và bình phản ứng và bộ lọc được rửa với 23L THF. 180L dung môi được loại bỏ bằng sự chưng cất trong không khí ở nhiệt độ 65 độ C. 195L MIBK được thêm vào và 166L dung môi được loại bỏ bằng sự chưng cất trong chân không ở nhiệt độ ~ 44 độ C. 161L MIBK và 0,41Kg nước được thêm trở lại vào bình phản ứng và hỗn hợp được làm nóng tới nhiệt độ 70 độ C. 255g tinh thể mầm muối natri của hợp chất (1) được thêm vào ở nhiệt độ 70 độ C và 1,42L nước được thêm vào qua khoảng thời gian hơn 1,5 giờ. Sau khi

Sau khi thêm nước, huyền phù đặc được giữ ở nhiệt độ 70 độ C trong khoảng thời gian 45 phút và sau đó được làm mát tới nhiệt độ 45 độ C qua khoảng thời gian 1 giờ. Huyền phù đặc tạo thành được lọc và được rửa với 64L MIBK chứa ~ 0,8% trọng lượng nước. Bánh ướt được làm khô ở nhiệt độ 55 độ C để cho ra ~ 25Kg muối natri tinh thể của hợp chất (1).

Ví dụ 10 – Điều chế muối natri của hợp chất (1) – Phương pháp 4

2g hợp chất (1) vô định hình, 9,96g THF và 0,11g nước được thêm vào bình phản ứng và được khuấy ở nhiệt độ xung quanh để hòa tan các chất rắn. 0,820ml

NaOEt 21% trọng lượng trong etanol được thêm nhỏ giọt trong khi khuấy dung dịch để thu được dung dịch A. 15,9g n-BuAc và 160ul nước được thêm vào bình phản ứng thứ hai và được làm nóng tới nhiệt độ 65 độ C (dung dịch B). 2,56g Dung dịch A được thêm vào Dung dịch B ở nhiệt độ 65 độ C và hỗn hợp tạo thành được tạo tinh thể mầm với 40mg tinh thể mầm muối natri của hợp chất (1). Hỗn hợp được tạo tinh thể mầm được lão hóa nhiệt độ 65 độ C trong khoảng thời gian 45 phút. 2,56g Dung dịch B được thêm vào Dung dịch A và được lão hóa trong khoảng thời gian 45 phút trong 4 khoảng nghỉ. Sau lần thêm cuối cùng và lão hóa, huyền phù đặc được làm mát tới nhiệt độ 50 độ C qua khoảng thời gian 1 giờ và được lọc. Bánh ướt được rửa với 6ml n-BuAc chứa 0,5% trọng lượng nước. Các chất rắn cuối cùng được làm khô ở nhiệt độ 50 độ C dưới môi trường chân không sử dụng sử thổi khí nitơ. Thu được các chất rắn muối natri tinh thể của hợp chất (1).

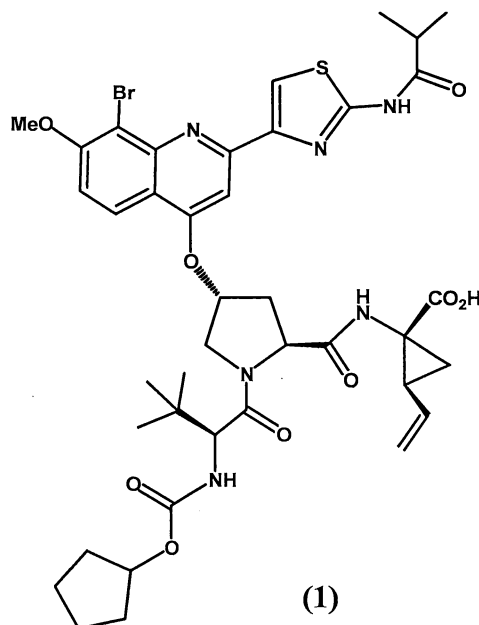
Ví dụ 11 – Điều chế muối natri của hợp chất (1) – Phương pháp 5

Ở nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa natri etoxit trong etanol (21% trọng lượng; 306ml) được thêm vào dung dịch của hợp chất (1) (745g) trong THF (2000ml) và nước (76,5ml) trong khi khuấy. Sau khi khuấy, hỗn hợp được lọc và bộ lọc được rửa với THF (85ml). Dung dịch tạo thành được làm ấm tới nhiệt độ 65°C và được xử lý với butyl axetat (6640ml, tùy ý được làm ấm sơ bộ tới 65°C) trong khoảng thời gian 30 phút. Các tinh thể tạo mầm (0,5g) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 2 giờ, trong khi sự kết tinh bắt đầu sau khoảng thời gian 30 phút. Huyền phù được làm mát tới nhiệt độ 50°C trong khoảng thời gian 1 giờ và được khuấy ở nhiệt độ này trong khoảng thời gian thêm 1 giờ. hợp chất tiêu đề được phân tách bằng cách lọc, được rửa với butyl axetat đã lọc (765ml, tùy ý được làm ấm sơ bộ tới nhiệt độ 50°C) và được khuấy ở nhiệt độ 65°C trong khoảng thời gian 16 giờ cho ra muối natri tinh thể của hợp chất (1) (~ 725g).

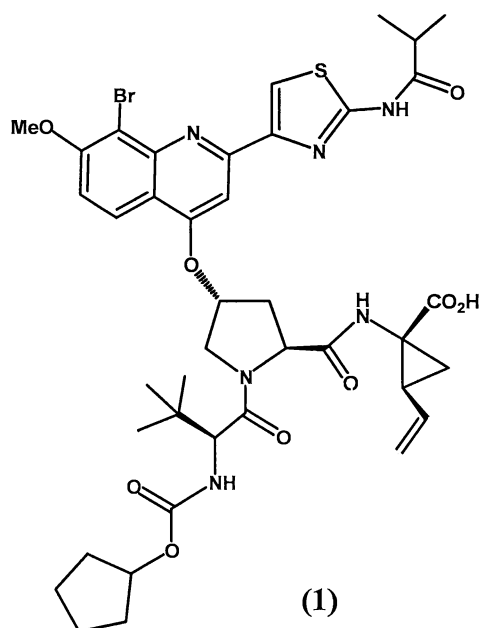
Dạng XRPD duy nhất và đường cong DSC của muối natri tinh thể của hợp chất (1) được thể hiện trong các Fig. 3 và 4.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối natri của hợp chất theo công thức (1) sau:



2. Muối natri theo điểm 1 ở dạng tinh thể.
3. Muối natri tinh thể theo điểm 2, có kiểu nhiễu xạ bột tia X gồm pic tại 10,1 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .
4. Muối natri tinh thể theo điểm 3, trong đó kiểu nhiễu xạ bột tia X gồm thêm các pic tại 13,0 và 18,2 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .
5. Muối natri tinh thể theo điểm 4, trong đó kiểu nhiễu xạ bột tia X gồm thêm các pic tại 5,4 và 8,7 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .
6. Muối natri tinh thể theo điểm 2, có kiểu nhiễu xạ bột tia X gồm pic tại 5,4, 6,5, 8,7, 11,9, 13,0, 18,2, 20,2 và 24,7 độ 2 θ ($\pm$ 0,2 độ 2 θ) khi được đo bằng phóng xạ CuK α .
7. Muối natri tinh thể theo điểm 2, có kiểu nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng phóng xạ CuK α , mà về cơ bản giống với kiểu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Fig. 3.
8. Hợp chất có công thức (1) sau:



trong đó ít nhất 50% hợp chất này tồn tại ở dạng hợp chất muối natri theo điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7.

9. Dược phẩm chứa muối natri theo điểm 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7, và chất mang hoặc chất làm loãng dược dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó ít nhất 50% muối natri của hợp chất có công thức (1) trong có mặt ở dạng hợp chất dạng tinh thể theo điểm 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7.

21385

1/5

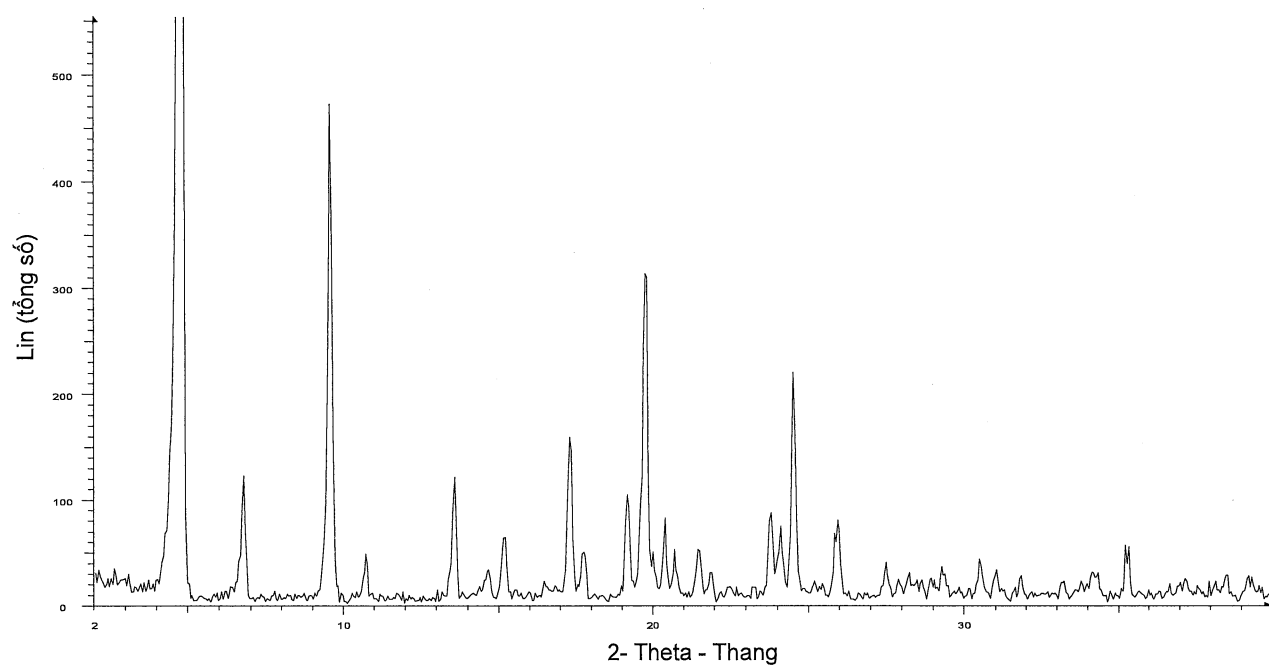


FIG. 1

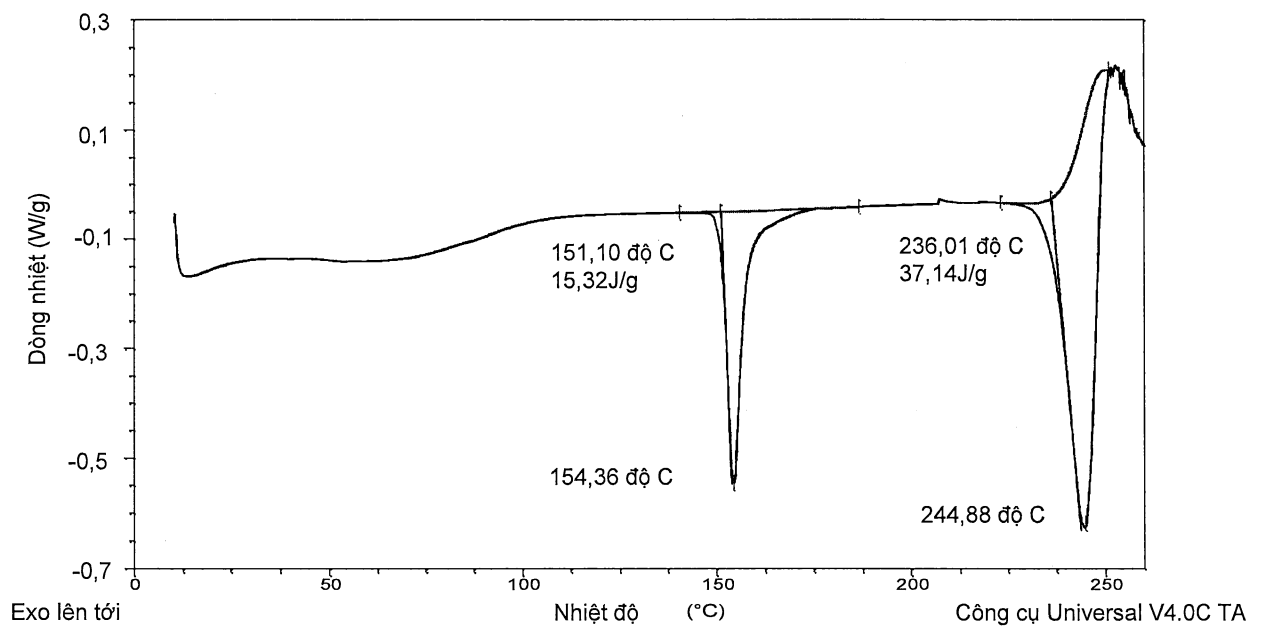


FIG. 2

21385

3/5

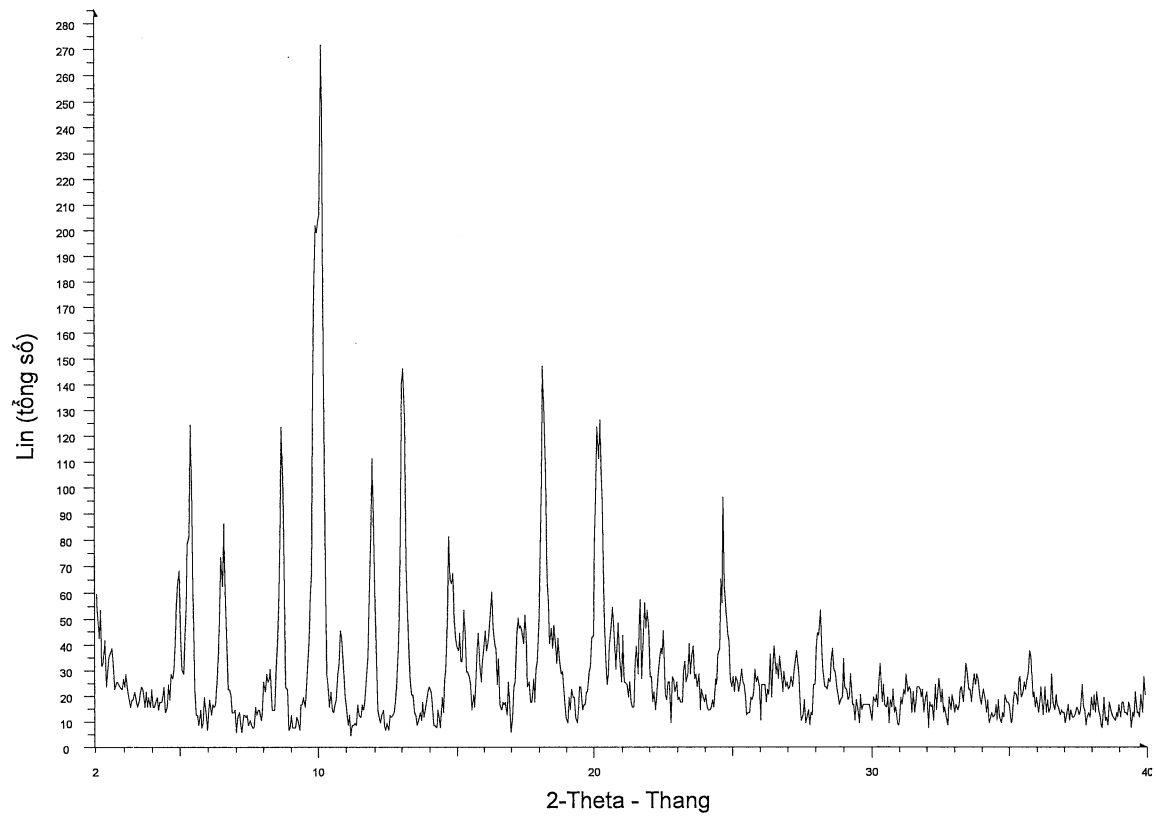


FIG. 3

4/5

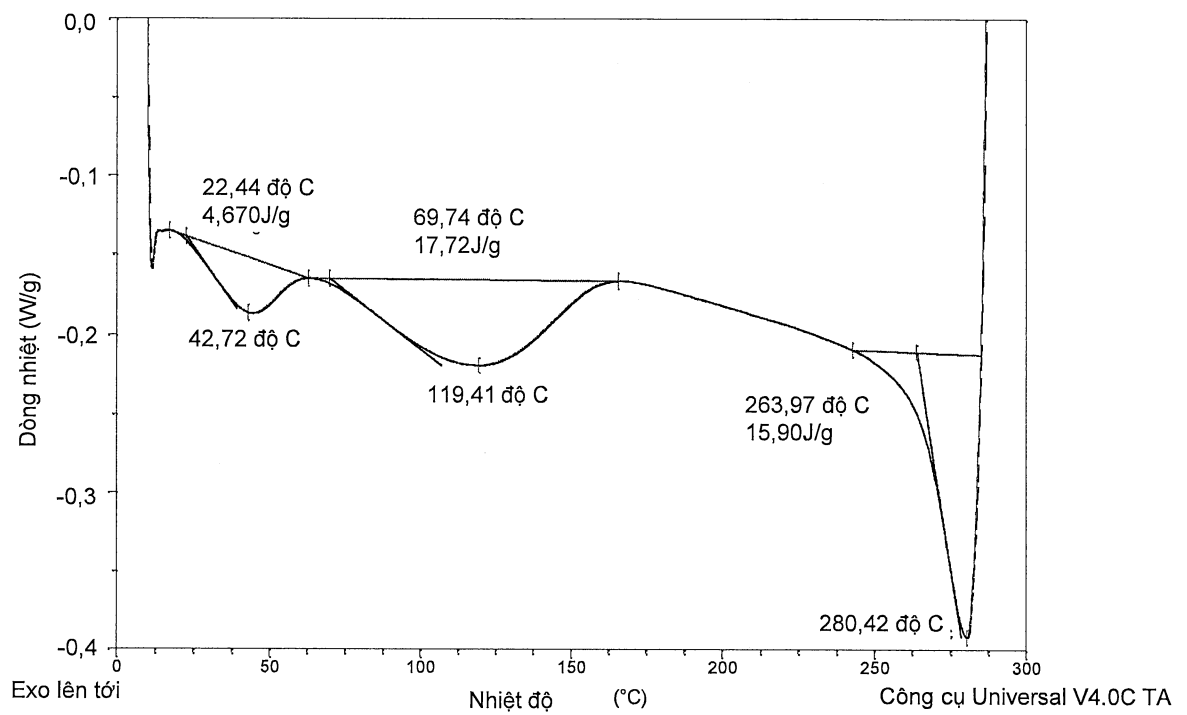
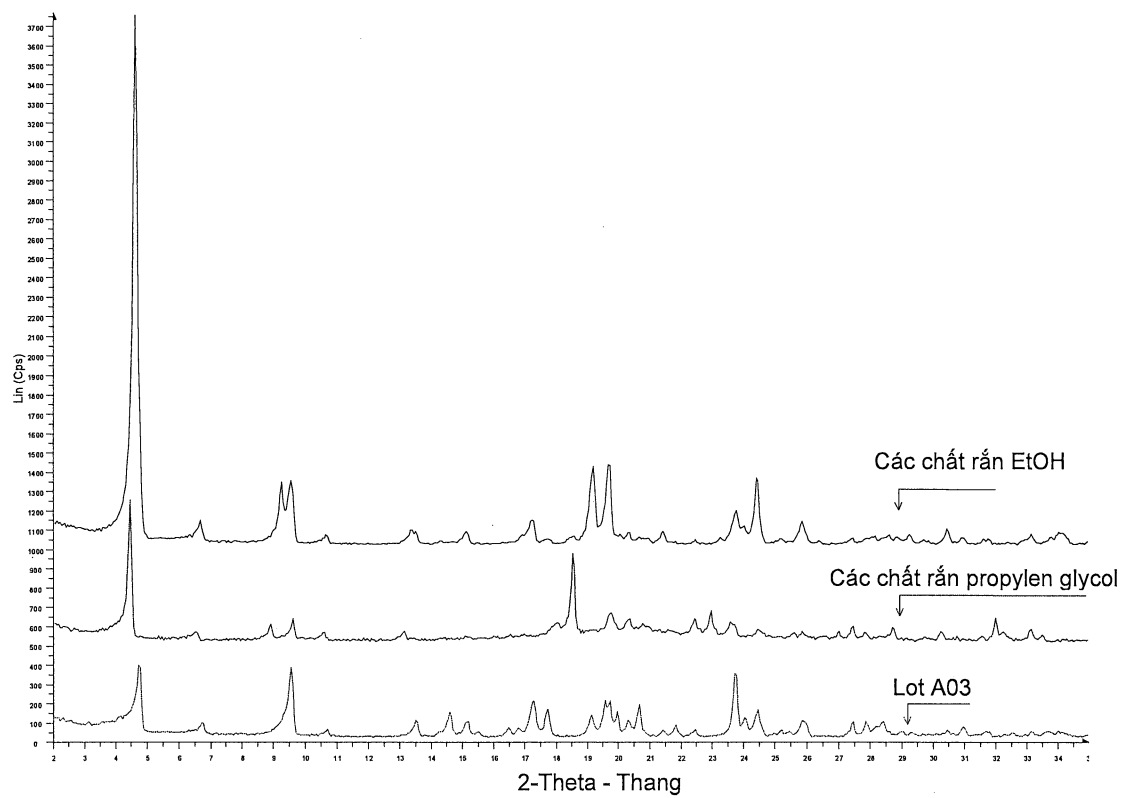


FIG. 4

5/5

**FIG. 5**