(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) **1-0021573**

(51)[7] **C07D 471/10**, A61P 11/00, A61K 31/438, A61P 35/00

(13) **B**

(21) 1-2014-03489
(22) 15.03.2013
(86) PCT/IB2013/052092 15.03.2013
(87) WO2013/140319 26.09.2013
(30) 61/612,727 19.03.2012 US
(45) 26.08.2019 377
(43) 26.01.2015 322
(73) NOVARTIS AG (CH)
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel, Switzerland
(72) HOWSHAM, Catherine (GB), LINDENBERG, Christian (DE), PERLBERG, Anett (DE), TUFILLI, Nicola (IT)
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) MUỐI SUXINAT DẠNG TINH THỂ, DƯỢC PHẨM VÀ DỤNG CỤ XÔNG CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến muối suxinat của chất chặn kênh natri biểu mô (ENaC) dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2- carbonylimino] -1,3,8 -triaza-spiro [4.5] decan- 8-carbony 1} -benzensulfonylamino)- propionic dạng tinh thể, dược phẩm và dụng cụ xông chứa muối dạng tinh thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối suxinat của chất chặn kênh natri biểu mô (epithelial sodium channel - ENaC) dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng tinh thể, dược phẩm chứa muối dạng tinh thể đã nêu, và phương pháp điều chế muối dạng tinh thể đã nêu.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2009/074575 bộc lộ các hợp chất liên quan về mặt cấu trúc đến công thức được mô tả trong điểm yêu cầu bảo hộ 1, cũng như các hợp chất được mô tả là các chất chặn ENaC.

Công bố đơn sáng chế quốc tế số WO 2012/035158 (PCT/EP2011/066151) bộc lộ phương pháp điều chế chất chặn ENaC dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic và muối suxinat của nó.

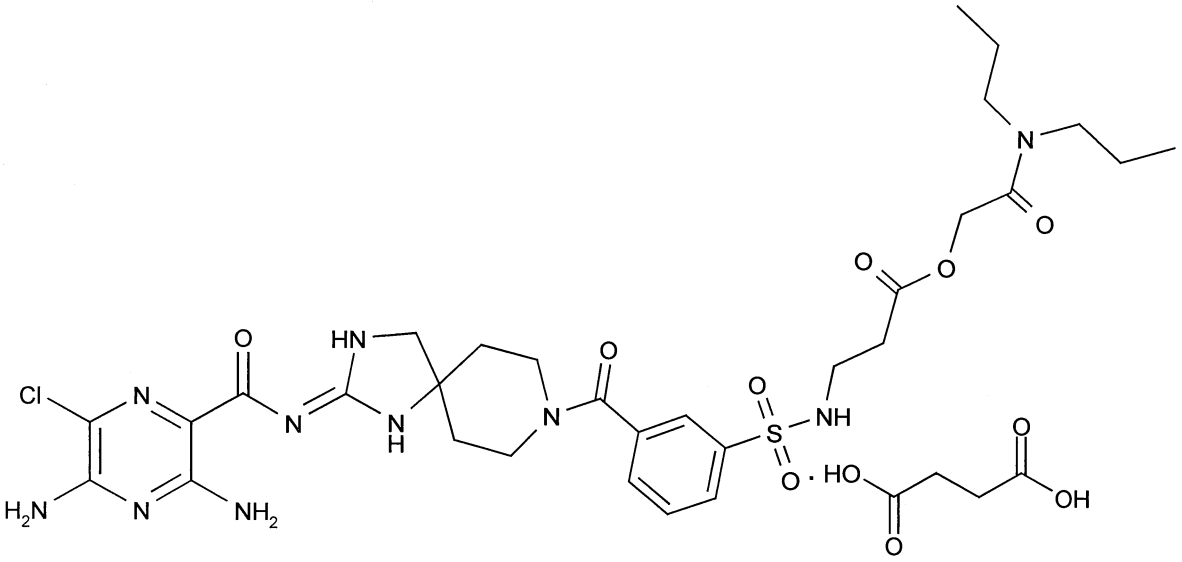
Các bệnh gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô bao gồm các bệnh liên quan đến sự điều hòa thể tích dịch qua màng biểu mô. Ví dụ, thể tích của chất lỏng bề mặt đường hô hấp là yếu tố điều hòa quan trọng của sự thanh thải lông-dịch nhầy và sự duy trì sức khỏe phổi. Sự phong bế kênh natri biểu mô sẽ đẩy mạnh sự tích lũy chất lỏng trên mặt niêm mạc của biểu mô đường hô hấp nhờ đó thúc đẩy sự thanh thải dịch nhầy và ngăn chặn sự tích lũy dịch nhầy và đờm trong các tổ chức hô hấp (bao gồm các đường hô hấp ở phổi). Các bệnh này bao gồm các bệnh lý hô hấp, chẳng hạn như bệnh xơ nang, rối loạn vận động nhung mao nguyên phát, viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi

tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh hen, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (cấp tính và mạn tính; virut và vi khuẩn) và ung thư phổi. Các bệnh gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô cũng bao gồm các bệnh không phải là các bệnh hô hấp mà liên quan đến sự điều hòa chất lỏng bất thường qua biểu mô, có lẽ liên quan đến sinh lý bất thường của các chất lỏng bề mặt bảo vệ trên bề mặt của chúng, ví dụ, khô miệng (miệng bị khô) hoặc viêm giác kết mạc (keratoconjunctivitis sire) (mắt khô). Hơn nữa, sự phong bế kênh natri biểu mô ở thận có thể được dùng để thúc đẩy lợi tiểu và nhờ đó gây tác dụng hạ huyết áp.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm tìm ra muối suxinat của chất chặn kênh natri biểu mô (epithelial sodium channel - ENaC) dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng tinh thể.

Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng tinh thể có công thức:



chứa dạng C, trong đó dạng C này hầu như tinh khiết, mà được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x, bao gồm: lớn hơn hoặc bằng bốn giá trị 2-theta được chọn từ nhóm gồm 7,0°±0,2, 10,6°±0,2, 14,3°±0,2, 18,2°±0,2, 18,6°±0,2, 19,2°±0,2, 21,2°±0,2, 21,8°±0,2,

24,7°±0,2, 29,0°±0,2 và 31,5°±0,2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C, trong đó, dạng hầu như tinh khiết có nghĩa là dạng đa hình bao gồm ít hơn 10% trọng lượng dạng vật lý (dạng đa hình) bất kỳ khác của hợp chất này.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm và dụng cụ xông chứa hợp chất này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại đối với Dạng A (Ví dụ 3) và đã được ghi lại trên nhiễu xạ kế Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å).

Fig. 2 thể hiện vết đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC) của Dạng A (Ví dụ 3) và đã được ghi lại trên thiết bị DSC Perkin Elmer Diamond có chảo nhôm (Perkin Elmer, loại BO14-3018); tốc độ gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: từ 30 đến 250°C.

Fig. 3 thể hiện phổ hồng ngoại của Dạng A (Ví dụ 3) và đã được ghi lại trên thiết bị Bruker Alpha trong phương pháp phản xạ toàn phần yếu (attenuated total reflection - ATR). Các thông số đo là như sau: phạm vi 400-4000 cm^{-1}, độ phân giải 2 cm^{-1}, 64 lần quét, vận tốc 7,5kHz, kỹ thuật lọc quang (apodisation): Blackman-Harris 3-term.

Fig. 4 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại đối với Dạng A (Ví dụ 1, 2) và đã được ghi lại trên nhiễu xạ kế Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å).

Fig. 5 thể hiện vết đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC) của Dạng A (Ví dụ 1, 2) và đã được ghi lại trên thiết bị DSC Perkin Elmer Diamond có chảo nhôm (Perkin Elmer, loại BO14-3018); tốc độ gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: từ 30 đến 250°C.

Fig. 6 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại đối với Dạng B (Ví dụ 4, 5, 6, 7) và đã được ghi lại trên nhiễu xạ kế Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å).

Fig. 7 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại đối với Dạng C (Ví dụ 10) và đã được ghi lại trên nhiễu xạ kế Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å).

Fig. 8 thể hiện vết đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC) của Dạng C (Ví dụ 10) và đã được ghi lại trên thiết bị DSC Perkin Elmer Diamond có chảo nhôm (Perkin Elmer, loại BO14-3018); tốc độ gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: từ 30 đến 250°C.

Fig. 9 thể hiện phổ hồng ngoại của Dạng C (Ví dụ 10) và đã được ghi lại trên thiết bị Bruker Alpha trong phương pháp phản xạ toàn phần yếu (attenuated total reflection - ATR). Các thông số đo là như sau: phạm vi 400-4000 cm^{-1}, độ phân giải 2 cm^{-1}, 64 lần quét, vận tốc 7,5kHz, kỹ thuật lọc quang (apodisation): Blackman-Harris 3-term.

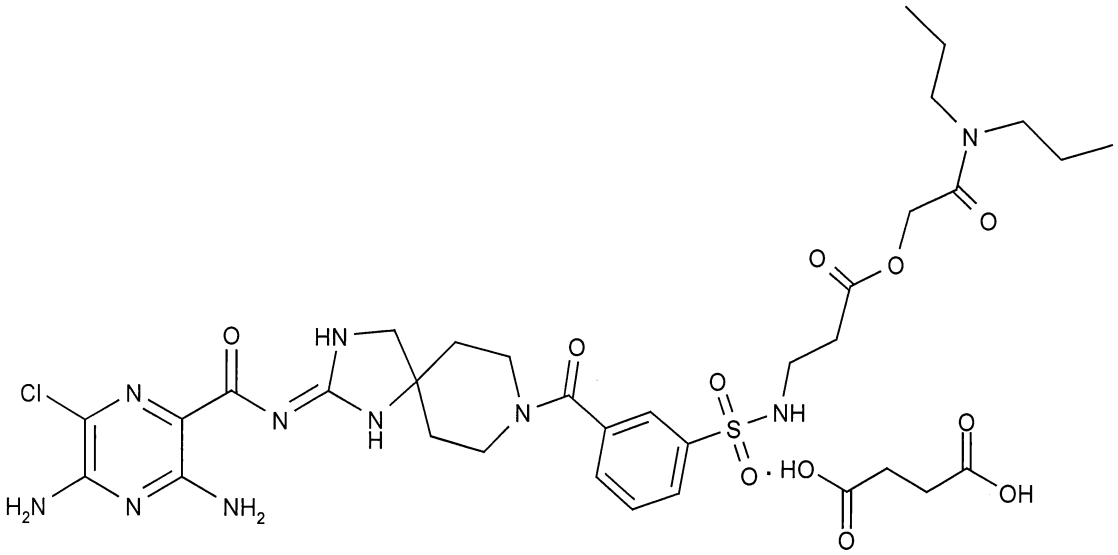
Fig. 10 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi lại đối với Dạng C (Ví dụ 8, 9) và đã được ghi lại trên nhiễu xạ kế Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å).

Fig. 11 thể hiện vết DSC của Dạng C (Ví dụ 8, 9) và đã được ghi lại trên thiết bị DSC Perkin Elmer Diamond có chảo nhôm (Perkin Elmer, loại BO14-3018); tốc độ gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: 30 đến 250°C.

Mô tả chi tiết sáng chế

Ba dạng đa hình (Dạng A, B và C) của muối suxinat của chất chặn ENaC dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dipropylcarbamoylmetyl este của axit (3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic : axit suxinic = 1 : 1) được bộc lộ. Phương pháp điều chế Dạng A và B đã được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2012/035158 (PCT/EP2011/066151).

Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất hợp chất suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng tinh thể có công thức:



chứa Dạng C.

Theo một phương án của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể này chủ yếu bao gồm Dạng C.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể này chứa Dạng C trong đó Dạng C đã nêu ở dạng hầu như tinh khiết.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia x bao gồm lớn hơn hoặc bằng bốn giá trị 2-theta được chọn từ nhóm gồm 7,0°±0,2, 10,6°±0,2, 14,3°±0,2,18,2°±0,2, 18,6°±0,2, 19,2°±0,2, 21,2°±0,2, 21,8°±0,2, 24,7°±0,2, 29,0°±0,2 và 31,5°±0,2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bằng mẫu nhiễu xạ bột tia x bao gồm lớn hơn hoặc bằng sáu giá trị 2-theta được chọn từ nhóm gồm 7,0°±0,2, 10,6°±0,2, 14,3°±0,2,18,2°±0,2, 18,6°±0,2, 19,2°±0,2, 21,2°±0,2, 21,8°±0,2, 24,7°±0,2, 29,0°±0,2 và 31,5°±0,2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể có phổ nhiễu xạ bột tia x hầu như tương tự với phổ nhiễu xạ bột tia x được thể hiện trong fig. 7.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ nhất, hợp chất dạng tinh thể có nhiệt biểu nhiệt lượng quét vi sai hầu như tương tự với nhiệt biểu nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong fig. 8.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "hầu như tinh khiết" với sự tham chiếu đến dạng đa hình cụ thể có nghĩa là dạng đa hình bao gồm ít hơn 10% trọng lượng dạng vật lý (dạng đa hình) bất kỳ khác của hợp chất này, tốt hơn là ít hơn 5%, tốt hơn nữa là ít hơn 3%, tốt nhất là ít hơn 1%.

Như được dùng ở đây "chất đa hình" được dùng để chỉ hợp chất dạng tinh thể có cùng thành phần hóa học nhưng cách sắp xếp trong không gian khác nhau của các phân tử, nguyên tử và/ hoặc ion tạo tinh thể.

Trong toàn bộ bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ sau đó, nếu không có quy định khác, từ "bao gồm" sẽ được hiểu với ngụ ý bao gồm một tổng thể hoặc một biện pháp đã nêu hoặc một nhóm các tổng thể hoặc biện pháp nhưng không bao gồm bất kỳ một hoặc các tổng thể hoặc biện pháp nào khác.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế" được dùng để chỉ hợp chất dạng tinh thể như được xác định trong khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc các phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

Theo phương án của khía cạnh thứ hai, trong đó Dạng C ở dạng hầu như tinh khiết.

Theo phương án khác của khía cạnh thứ hai, dược phẩm ở dạng xông được.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất dược phẩm theo khía cạnh thứ hai hoặc phương án của khía cạnh thứ hai kết hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất và dược phẩm theo khía cạnh thứ hai hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ hai để dùng trong điều trị các bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như bệnh xơ nang, rối loạn vận động nhung mao nguyên phát, viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary

disease - COPD), bệnh hen, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (cấp tính và mạn tính; virut và vi khuẩn) và ung thư phổi.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất hoặc chế phẩm theo khía cạnh thứ hai hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ hai trong bào chế thuốc để điều trị các bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như bệnh xơ nang, rối loạn vận động nhung mao nguyên phát, viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh hen, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (cấp tính và mạn tính; virut và vi khuẩn) và ung thư phổi.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất hoặc dược phẩm theo theo khía cạnh thứ hai hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ hai để sử dụng trong phương pháp điều trị các bệnh về đường hô hấp, chẳng hạn như bệnh xơ nang, rối loạn vận động nhung mao nguyên phát, viêm phế quản mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease - COPD), bệnh hen, bệnh nhiễm khuẩn đường hô hấp (cấp tính và mạn tính; virut và vi khuẩn) và ung thư phổi bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng một lượng hiệu quả hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất hoặc dược phẩm theo khía cạnh thứ hai hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ hai.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất dụng cụ xông mà chứa và được điều chỉnh để phân phối hợp chất dạng tinh thể theo khía cạnh thứ nhất hoặc phương án bất kỳ của khía cạnh thứ nhất bằng việc dùng qua đường phổi. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định dụng cụ xông này là máy xông bột khô, ví dụ dụng cụ xông BREEZHALER®.

Dạng đa hình C mới của suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit

3-(3-{2-[(E)-3,5-diamin-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic được thể hiện để ổn định nhiệt động hơn so với Dạng A.

Dạng B là nhóm các solvate đồng hình mà xuất hiện dưới dạng tinh thể chuyển tiếp trong huyền phù trong quá trình kết tinh Dạng A. Dạng B biến thành Dạng A khi sấy khô.

Các chất theo sáng chế có thể được dùng bằng đường thích hợp bất kỳ, ví dụ qua đường miệng, ví dụ ở dạng viên nén hoặc viên nang; qua đường ngoài đường tiêu hóa, ví dụ qua đường tiêm tĩnh mạch; qua đường khu trú lên da; trong mũi, ví dụ trong điều trị bệnh viêm mũi dị ứng; hoặc, tốt hơn nếu, bằng cách xông, đặc biệt trong điều trị các bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp. Đặc biệt, các chất theo sáng chế có thể được phân phối dưới dạng chế phẩm xông được để điều trị COPD, bệnh xơ nang hoặc bệnh hen.

Dược phẩm có thể được bào chế đối với các đường dùng cụ thể chẳng hạn như dùng qua đường miệng, dùng qua đường ngoài đường tiêu hóa, và dùng qua đường trực tràng, v.v. Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm không bị giới hạn ở viên nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc viên đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm không bị giới hạn ở dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Dược phẩm có thể phải trải qua các hoạt động bào chế chẳng hạn như tiệt trùng và/ hoặc có thể chứa các chất pha loãng trơ thông thường, chất bôi trơn hoặc chất đệm, cũng như các chất phụ trợ, chẳng hạn như các chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ướt, chất nhũ hóa và chất đệm v.v.

Điển hình, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin chứa hoạt chất cùng với

a) các chất pha loãng, *ví dụ*, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/ hoặc glyxin;

b) các chất bôi trơn, *ví dụ*, silic dioxit, hoạt thạch, axit stearic, muối magie hoặc muối canxi của nó và/ hoặc polyetylenglycol; cũng đối với viên nén

c) các chất kết dính, *ví dụ*, magie nhôm silicat, hồ tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/ hoặc polyvinylpyrolidon; nếu cần

d) các chất gây rã, *ví dụ*, tinh bột, thạch, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi bọt; và/ hoặc

e) chất hấp thụ, thuốc nhuộm, chất tạo vị và chất ngọt.

Các viên nén có thể được bao màng hoặc được bao tan trong ruột theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm lượng hiệu quả của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ở dạng viên nén, viên thuốc hình thoi, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, bột hoặc hạt phân tán được, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc siro hoặc cồn ngọt. Chế phẩm nhằm để dùng qua đường miệng được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm và chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, chất màu và chất bảo quản để tạo nên dược phẩm ngon và bắt mắt. Viên nén có thể chứa hoạt chất kết hợp với tá dược dược dụng không độc tố mà thích hợp cho việc bào chế viên nén. Các tá dược này là, ví dụ, các chất pha loãng trơ, chẳng hạn như canxi cacbonat, natri cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; chất tạo hạt và chất gây phân rã, ví dụ, tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất gắn kết, ví dụ, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất bôi trơn, ví dụ magie stearat, axit stearic hoặc talc. Các viên nén này không được bao hoặc được bao bằng các kỹ thuật đã biết nhằm trì hoãn sự phân rã và sự hấp thụ trong cơ quan tiêu hóa và nhờ đó cung cấp hoạt tính duy trì trong thời gian dài hơn. Ví dụ, vật liệu trì hoãn thời gian chẳng hạn như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat có thể được dùng. Chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được tạo dưới dạng viên nang gelatine cứng trong đó hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trơ, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc kaolin, hoặc dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó hoạt chất được trộn với môi trường nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, paraffin lỏng hoặc dầu oliu.

Một số chế phẩm tiêm được nhất định là dung dịch hoặc huyền phù đẳng trương chứa nước, và thuốc đạn được bào chế thuận lợi từ nhũ tương hoặc huyền phù béo. Các chế phẩm đã nêu có thể được tiệt trùng và/ hoặc chứa các chất phụ trợ, chẳng hạn như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm ướt hoặc chất nhũ hóa, chất xúc tác dung dịch, muối điều hóa áp suất thẩm thấu và/ hoặc chất đệm. Ngoài ra, chúng cũng có thể chứa các chất có giá trị dược lý khác. Các chế phẩm đã nêu lần lượt được bào chế theo các phương pháp trộn, tạo hạt hoặc bao thông thường, và chứa khoảng 0,1-75% hoạt chất, hoặc chứa khoảng 1-50% hoạt chất.

Các chế phẩm thích hợp để dùng qua da bao gồm lượng hiệu quả của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế với chất mang thích hợp. Các chất mang thích hợp để phân phối qua da bao gồm các dung môi dược dụng hấp thụ được để hỗ trợ đi qua da vật chủ. Ví dụ, dụng cụ dùng cho da ở dạng băng dán gồm cạnh lưng, phần chứa chứa hợp chất này tùy ý với chất mang, tùy ý phần chắn kiểm soát tốc độ để phân phối hợp chất này đến da vật chủ ở tốc độ kiểm soát được và xác định trước trong thời gian lâu dài, và phương tiện để đảm bảo dụng cụ này cho da.

Các chế phẩm thích hợp dùng tại chỗ, *ví dụ*, cho da và mắt, bao gồm dung dịch chứa nước, huyền phù, thuốc mỡ, kem, gel, hoặc các chế phẩm phun, *ví dụ*, để phân phối bằng sol khí hoặc tương tự. Các hệ phân phối tại chỗ này sẽ đặc biệt thích hợp cho việc dùng ngoài da, *ví dụ*, để điều trị bệnh ung thư da, *ví dụ*, cho việc dùng dự phòng trong kem chống nắng, thuốc dùng cho da, thuốc xịt và tương tự. Do đó, chúng đặc biệt thích hợp để dùng tại chỗ, bao gồm mỹ phẩm, các chế phẩm đã biết rõ trong lĩnh vực này. Các chế phẩm này có thể chứa các chất hòa tan, chất làm ổn định, chất tăng độ đẳng trương, chất đệm và chất bảo quản.

Như được dùng ở đây, việc dùng tại chỗ cũng có thể liên quan đến việc xông hoặc dùng trong mũi. Chúng có thể được phân phối thuận tiện ở dạng bột khô (hoặc một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ hỗn hợp khô với lactoza, hoặc hạt thành phần được tạo

hỗn hợp, ví dụ với phospholipit) từ thuốc xông dạng bột khô hoặc chế phẩm phun sol khí từ vật chứa áp lực, bơm, bình phun, bình xịt hoặc máy xông, có dùng hoặc không dùng chất đẩy thích hợp.

Trong trường hợp dạng xông được của hoạt chất là chế phẩm sol khí, dụng cụ xông có thể là lọ sol khí có lắp van được điều chỉnh để phân phối liều đo được, chẳng hạn như 10 đến 100 µl, ví dụ 25 đến 50 µl, của chế phẩm, tức là dụng cụ được biết đến là dụng cụ xông phân liều. Các lọ sol khí thích hợp như vậy và các quy trình để chứa chế phẩm sol khí bên trong các lọ này dưới áp suất đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trị liệu bằng xông. Ví dụ, chế phẩm sol khí có thể được dùng từ bình được bao, ví dụ như được mô tả trong EP-A-0642992. Trong trường hợp dạng xông được của hoạt chất là thể phân tán hữu cơ chứa nước phun được hoặc thể phân tán chứa nước/ hữu cơ, dụng cụ xông có thể là ống phun đã biết, ví dụ ống phun khí nén thông thường chẳng hạn như ống phun phụt khí, hoặc ống phun siêu âm, mà có thể chứa, ví dụ, from 1 đến 50 ml, thông thường là 1 đến 10 ml, thể phân tán; hoặc ống phun cầm tay, đôi khi được gọi là bình xịt hạt mịn hoặc bình xịt phun mịn, ví dụ dụng cụ được kiểm soát bằng điện chẳng hạn như AERx (Aradigm, US) hoặc Aerodose (Aerogen), hoặc dụng cụ cơ học chẳng hạn như ống phun RESPIMAT (Boehringer Ingelheim) mà cho phép các thể tích được phun nhỏ hơn rất nhiều, ví dụ 10 đến 100 µl, so với các ống phun thông thường. Trong trường hợp dạng xông được của hoạt chất là dạng hạt mịn được phân liều, dụng cụ xông có thể là, ví dụ, dụng cụ xông bột khô được điều chỉnh để phân phối bột khô từ viên nang hoặc vỉ chứa bột khô bao gồm liều đơn vị của (A) và/ hoặc (B) hoặc dụng cụ xông bột khô đa liều (a multidose dry powder inhalation - MDPI) được điều chỉnh để phân phối, ví dụ, 3-25mg bột khô chứa đơn vị liều của (A) và/ hoặc (B)/ dẫn động. Tốt hơn, nếu chế phẩm bột khô chứa chất pha loãng hoặc chất mang, chẳng hạn như lactoza, và hợp chất giúp bảo vệ chống lại sự suy giảm đặc tính của sản phẩm do độ ẩm ví dụ magie stearat. Các dụng cụ xông bột khô thích hợp như vậy bao gồm các dụng cụ đã được bộc lộ trong US 3991761 (bao gồm dụng cụ AEROLIZER™), WO 05/113042 (bao gồm dụng cụ BREEZHALER™), WO 97/20589 (bao gồm dụng cụ CERTIHALER™), WO 97/30743 (bao gồm dụng cụ TWISTHALER™), WO 05/37353 (bao gồm dụng cụ GYROHALER™), US6536427

(bao gồm dụng cụ DISKUS™), WO 97/25086 (bao gồm dụng cụ DISKHALER™), WO 95/14089 (bao gồm dụng cụ GEMINI™), WO 03/77979 (bao gồm dụng cụ PROHALER™), và các dụng cụ cũng đã được bộc lộ trong WO 08/51621, WO 09/117112 và US 2005/0183724.

Sáng chế cũng bao gồm (A) hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ở dạng xông được; (B) thuốc xông được chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ở dạng xông được cùng với chất mang dược dụng ở dạng xông được; (C) sản phẩm dược chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ở dạng xông được cùng với dụng cụ xông; và (D) dụng cụ xông chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế ở dạng xông được.

Trong thực tế, liều chất theo sáng chế được sử dụng tất nhiên sẽ thay đổi tùy thuộc vào, ví dụ tình trạng cụ thể được điều trị, hiệu quả mong muốn và đường dùng. Nói chung, liều hằng ngày thích hợp để dung bằng cách xông nằm trong khoảng 0,0001 đến 30mg/kg, điển hình 0,01 đến 10mg/ bệnh nhân, trong khi đối với đường dùng qua đường miệng, liều hằng ngày thích hợp nằm trong khoảng 0,01 đến 100mg/kg.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm khan và dạng liều chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế làm hoạt chất, bởi vì nước có thể tạo thuận lợi cho sự thoái biến một số hợp chất nhất định.

Dược phẩm khan và dạng liều theo sáng chế có thể được bào chế sử dụng các điều kiện khan hoặc độ ẩm thấp chứa các thành phần và độ ẩm thấp hoặc độ ẩm thấp. Dược phẩm khan có thể được bào chế và bảo quản sao cho giữ được bản chất khan của nó. Do đó, các dược phẩm khan được đóng gói sử dụng các vật liệu đã biết để ngăn chặn sự bộc lộ với nước sao cho chúng có thể được chứa trong kit bào chế thích hợp. Các ví dụ về bao gói thích hợp bao gồm giấy bạc bịt kín, nhựa, các vật chứa liều đơn vị (ví dụ lọ nhỏ), vỉ, và vỉ xé.

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm và dạng liều chứa một hoặc nhiều chất mà làm giảm tốc độ mà hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế dưới dạng hoạt chất sẽ phân hủy. Các chất như vậy, mà ở đây được gọi là "chất ổn định" bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, các chất chống oxi hóa chẳng hạn như axit ascorbic, chất đệm độ pH, hoặc các chất đệm muối và các chất tương tự.

Hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế có thể được dùng đồng thời, hoặc trước hoặc sau một hoặc nhiều chất điều trị khác. Hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế có thể được dùng riêng biệt, bằng đường dùng giống nhau hoặc khác nhau, hoặc cùng trong dược phẩm như các chất khác.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và ít nhất một chất điều trị khác dưới dạng chế phẩm kết hợp để dùng đồng thời, riêng biệt hoặc lần lượt trong trị liệu. Theo một phương án, trị liệu là việc điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp do sự phong bế kênh natri biểu mô. Các sản phẩm được đề xuất dưới dạng chế phẩm kết hợp bao gồm chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và (các) chất điều trị khác cùng trong cùng dược phẩm, hoặc hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và (các) chất điều trị khác ở dạng riêng biệt, ví dụ ở dạng kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và chất điều trị khác. Tùy ý, dược phẩm có thể chứa tá dược dược dụng như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất kit chứa hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong số đó chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế. Theo một phương án, kit chứa phương tiện để giữ một cách riêng biệt các chế phẩm đã nêu, chẳng hạn như vật chứa, chai chia, hoặc gói giấy bạc chia. Ví dụ về kit như vậy là vỉ, thườngđược dùng để bao gói viên nén, viên nang và tương tự.

Kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, đường miệng và ngoài đường tiêu hóa để dùng các chế phẩm riêng biệt ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các chế phẩm riêng biệt với nhau. Để giúp làm đúng, kit theo sáng chế thường chứa hướng dẫn cách dùng.

Đặc biệt, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế thể hiện đặc trưng về độ ổn định thuận lợi trong huyết tương của người. Trong việc đề xuất các hợp chất mà thể hiện đặc trưng về độ ổn định thuận lợi trong huyết tương của người, sáng chế đề xuất các hợp chất mà chặn hiệu quả kênh natri biểu mô (ENaC) với dược động học được cải thiện.

Trong các trị liệu kết hợp theo sáng chế, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và chất điều trị khác có thể được tạo ra và/ hoặc điều chế bởi cùng một nhà sản xuất hoặc bởi các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và chất điều trị khác có thể được kết hợp thành trị liệu kết hợp: (i) trước khi đưa ra sản phẩm kết hợp đối với bác sỹ (*ví dụ* trong trường hợp kit chứa hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế và chất điều trị khác); (ii) bởi bản thân các bác sỹ (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sỹ) ngay trước khi dùng; (iii) trong bản thân bệnh nhân, ví dụ trong việc dùng lần lượt hợp chất theo sáng chế và chất điều trị khác.

Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô, trong đó thuốc được bào chế để dùng cùng với chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất chất điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô, trong đó thuốc được dùng với hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô, trong đó hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được điều chế để dùng với chất điều trị

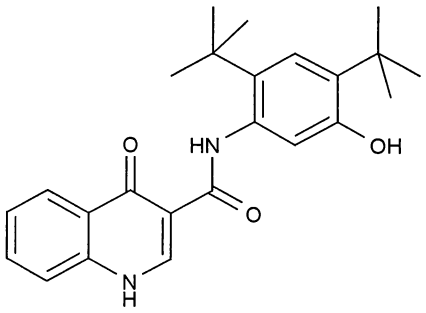
khác. Sáng chế cũng đề xuất chất điều trị khác để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô, trong đó chất điều trị khác được điều chế để dùng với hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế để điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô, trong đó bệnh nhân trước đó (ví dụ trong 24 giờ) đã được điều trị bằng chất điều trị khác. Sáng chế cũng đề xuất chất điều trị khác để điều trị bệnh hoặc tình trạng gián tiếp bởi sự phong bế kênh natri biểu mô gây ra, trong đó bệnh nhân trước đó (*ví dụ* trong 24 giờ) đã được điều trị bằng hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế.

Theo một phương án, chất điều trị khác được chọn từ chất kháng viêm, chất giãn phế quản, chất kháng histamin, chất làm thông mũi và chất thuốc chống ho, đặc biệt là trong điều trị bệnh xơ nang hoặc các bệnh viêm hoặc tắc nghẽn đường hô hấp chẳng hạn như các bệnh được đề cập ở đây, ví dụ, dưới dạng các chất làm tăng tác dụng trị liệu của các thuốc này hoặc dưới dạng phương tiện làm giảm liều mong muốn hoặc giảm tác dụng phụ có thể có của các thuốc này.

Do đó, như là khía canh khác, sáng chế bao gồm tổ hợp của chất chặn kênh natri biểu mô theo sáng chế với các chất thẩm thấu (dung dịch muối ưu trương, dextran, manitol, xylitol), các chất cải biến chức năng CFTR, cả kiểu dại và kiểu đột biến (chất hiệu chỉnh và chất tạo tiềm năng), ví dụ, các chất đã được mô tả trong WO2007/021982, WO2006/099256, WO2006/127588, WO2004/080972, WO2005/026137, WO2005/035514, WO2005/075435, WO2004/111014, WO2006/101740, WO2004/110352, WO2005/120497 và US2005/0176761, chất kháng viêm, chất giãn phế quản, chất kháng histamin, chất chống ho, kháng sinh hoặc chất thuốc DNaza, chất chặn kênh natri biểu mô đã nêu và chất thuốc đã nêu ở trong cùng một dược phẩm hoặc ở trong các dược phẩm khác nhau.

Các chất cải biến chức năng CFTR thích hợp bao gồm các chất tạo tiềm năng CFTR, đặc biệt là hợp chất VX-770 có công thức

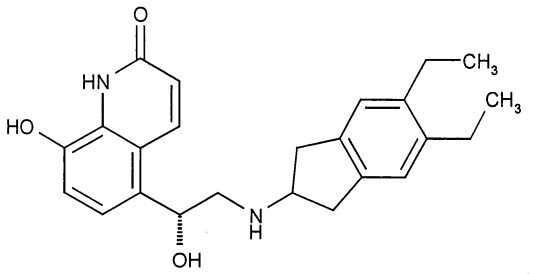


Các kháng sinh thích hợp bao gồm các kháng sinh phân tử vòng lớn, ví dụ, tobramyxin (TOBI™).

Các chất thuốc DNaza thích hợp bao gồm dornaza alfa (Pulmozyme™), dung dịch tinh khiết cao của deoxyribonucleaza I tái tổ hợp của người (rhDNase), mà phân cắt chọn lọc ADN. Dornaza alfa được sử dụng để điều trị bệnh xơ nang.

Các tổ hợp hữu ích khác của các chất chặn kênh natri biểu mô với thuốc kháng viêm là các tổ hợp với các chất đối kháng của các thụ thể chemokin, ví dụ, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 và CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, đặc biệt là chất đối kháng CCR-5, chẳng hạn như chất đối kháng Schering-Plough SC-351125, SCH-55700 và SCH-D; chất đối kháng Takeda, chẳng hạn như *N*-[[4-[[[6,7-dihydro-2-(4-metyl-phenyl)-5*H*-benzo-xyclohepten-8-yl]carbonyl]amino]phenyl]-metyl]tetrahydro-*N,N*-dimetyl-2*H*-pyran-4-aminium clorua (TAK-770); và chất đối kháng CCR-5 đã được mô tả trong USP6,166,037 (đặc biệt là các điểm 18 và 19 yêu cầu bảo hộ), WO00/66558 (đặc biệt là điểm 8 yêu cầu bảo hộ), WO00/66559 (đặc biệt là điểm 9 yêu cầu bảo hộ), WO04/018425 và WO04/026873.

Các thuốc kháng viêm thích hợp bao gồm steroit, đặc biệt, glucocorticosteroit, chẳng hạn như budesonit, beclametason dipropionat, fluticason propionat, ciclesonit hoặc mometason furoat, hoặc các steroit đã được mô tả trong WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (đặc biệt là các thuốc của các ví dụ 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 và 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 và WO 04/66920; các chất chủ vận thụ thể không steroit glucocorticoit, chẳng hạn như các thuốc đã được mô tả trong DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 và WO 04/26248; các chất đối kháng LTD4, chẳng hạn như montelukast và zafirlukast; các chất ức chế PDE4, chẳng hạn như cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden),V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), và các thuốc đã được bộc lộ trong WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 và WO 04/037805; chất đối kháng thụ thể adenosin A2B chẳng hạn như các thuốc đã được mô tả trong WO 02/42298; và các chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalic, chẳng hạn như albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutalin, salmeterol fenoterol, procaterol, và cụ thể là, formoterol, carmoterol và muối dược dụng của chúng, và các hợp chất (ở dạng tự do hoặc dạng muối hoặc dạng solvat) có công thức (I) của WO0075114, tốt hơn là các hợp chất của các ví dụ của nó, cụ thể là hợp chất có công thức:



,

tương ứng với indacaterol và muối dược dụng của chúng, cũng như các hợp chất (ở dạng tự do hoặc dạng muối hoặc dạng solvat) có công thức (I) của WO 04/16601, và cũng các hợp chất của EP 1440966, JP 05025045, WO 93/18007, WO 99/64035, USP 2002/0055651, WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/70490, WO 02/76933, WO 03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO 03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO 04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618, WO 04/46083, WO 04/80964, WO 04/108765 và WO 04/108676.

Các thuốc giãn phế quản thích hợp bao gồm chất chống tiết cholin hoặc chất kháng muscarin, đặc biệt, các muối ipratropi bromua, oxitropi bromua, tiotropi và CHF 4226 (Chiesi), và glycopyrrolat, nhưng các chất này cũng đã được mô tả trong EP 424021, USP 3,714,357, USP 5,171,744, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO 02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO 04/018422 và WO 04/05285.

Các thuốc kháng viêm và thuốc giãn phế quản kép thích hợp bao gồm chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalic /chất đối kháng muscarin kép chẳng hạn như các thuốc đã được bộc lộ trong USP 2004/0167167, WO 04/74246 và WO 04/74812.

Các chất thuốc kháng histamin thích hợp bao gồm cetirizin hydroclorua, axetaminophen, clemastin fumarat, promethazin, loratidin, desloratidin, diphenhydramin và fexofenadin hydroclorua, activastin, astemizol, azelastin, ebastin, epinastin,

mizolastin và tefenadin, cũng như các chất đã được bộc lộ trong JP 2004107299, WO 03/099807 và WO 04/026841.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "chất mang dược dụng" bao gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, môi trường phân tán, lớp bao, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxi hóa, các chất bảo quản (*ví dụ*, chất kháng ví khuẩn, chất kháng nấm), chất đẳng trương, chất trì hoãn sự hấp thụ, muối, chất bảo quản, thuốc, chất làm ổn định thuốc, chất kết dính, tá dược, chất gây rã, chất bôi trơn, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, thuốc nhuộm, và tương tự và hỗn hợp của chúng, như được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này (xem, ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289- 1329). Ngoại trừ nếu chất mang thông thường bất kỳ không tương thích với hoạt chất, việc sử dụng nó trong trị liệu hoặc dược phẩm được dự tính.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả trị liệu" của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế được dùng để chỉ lượng của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế mà sẽ gợi ra đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng y học của đối tượng, ví dụ, việc làm giảm hoặc ức chế hoạt tính của enzym hoặc protein, hoặc cải thiện triệu chứng, giảm tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn tiến triển của bệnh, hoặc ngăn chặn bệnh v.v. Theo một phương án không giới hạn, thuật ngữ "lượng hiệu quả trị liệu" được dùng để chỉ lượng của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế mà, khi được dùng cho đối tượng có hiệu quả đối với (1) ít nhất là làm thuyên giảm, ức chế, ngăn chặn và/ hoặc cải thiện tình trạng, hoặc rối loạn hoặc bệnh (i) gián tiếp bởi kênh natri biểu mô, hoặc (ii) liên quan đến hoạt động kênh natri biểu mô, hoặc (iii) được đặc trưng bởi hoạt động (bình thường hoặc bất thường) của kênh natri biểu mô; hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế hoạt động của kênh natri biểu mô. Theo phương án không giới hạn khác, thuật ngữ "lượng hiệu quả trị liệu" được dùng để chỉ lượng của hợp chất dạng tinh thể theo sáng chế mà, khi được dùng cho tế bào, hoặc mô, hoặc vật liệu sinh học không phải là tế bào, hoặc môi trường, có hiệu quả đối với ít nhất làm giảm hoặc ức chế một phần hoạt động của kênh natri biểu mô.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dùng để chỉ động vật. Động vật điển hình là động vật có vú. Đối tượng cũng đề cập đến ví dụ, linh trưởng (*ví dụ*, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt, cá, chim và tương tự. Theo một số phương án nhất định, đối tượng là linh trưởng. Cũng theo các phương án khác, đối tượng là người.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ "ức chế" được dùng để chỉ sự làm giảm hoặc kìm hãm tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh hoặc sự giảm đáng kể hoạt động cơ sở của hoạt động hoặc quy trình sinh học.

Theo một phương án, như được dùng ở đây, thuật ngữ "điều trị bệnh" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc làm ngừng hoặc làm giảm sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh). Theo phương án khác, thuật ngữ "điều trị bệnh" được dùng để chỉ việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện ít nhất một thông số vật lý bao gồm việc làm thuyên giảm hoặc cải thiện mà bệnh nhân có thể không nhận thấy rõ. Cũng theo phương án khác, thuật ngữ "điều trị bệnh" được dùng để chỉ việc điều biến bệnh hoặc rối loạn, hoặc về mặt cơ thể, (*ví dụ*, sự ổn định triệu chứng nhận thấy rõ được), hoặc về mặt sinh lý, (*ví dụ*, sự ổn định thông số của cơ thể), hoặc cả hai. Cũng theo phương án khác, thuật ngữ "điều trị bệnh" được dùng để chỉ việc ngăn chặn hoặc làm chậm sự khởi phát hoặc sự phát triển hoặc tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như được dùng ở đây, đối tượng "cần" điều trị bệnh nếu đối tượng này được lợi về mặt sinh học, y học hoặc chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Như được dùng ở đây, thuật ngữ dạng số ít và các thuật ngữ tương tự được dùng trong bản mô tả (đặc biệt là trong yêu cầu bảo hộ) được hiểu là bao gồm cả dạng số ít và dạng số nhiều nếu không có quy định khác ở đây hoặc không được nêu ngược lại một cách rõ ràng trong bản mô tả.

Thử nghiệm

Điều kiện chung:

Phổ khối được chạy trên các hệ thống LCMS sử dụng sự ion hóa tia điện. Ở đây có hoặc tổ hợp máy phân tích phổ khối Agilent 1100 HPLC/Micromass Platform, hoặc tổ hợp máy phân tích phổ khối Agilent 1200 HPLC/Agilent 6130 Quadropole,

hoặcWaters Acquity UPLC có máy phân tích phổ khối SQD. $[M+H]^+$ dùng để chỉ khối lượng phân tử đơn đồng vị.

Quang phổ NMR được chạy trên các phổ kế truy cập mở Bruker AVANCE 400 NMR sử dụng ICON-NMR. Quang phổ được đo ở 298K và được quy chiếu sử dụng đỉnh dung môi. Một số proton không được quan sát trực tiếp do bản chất rộng của các cộng hưởng có thể biến đổi của chúng.

Nếu không được chỉ dẫn khác, các điều kiện phân tích HPLC là như sau:

Phương pháp (i)

Cột	Agilent Zorbax SB-C18 (Rapid resolution) 30x2,1 mm, 3,5A
Nhiệt độ cột	30 °C
Dung môi rửa giải	B: H_2O, C: axetonitril, cả hai đều chứa axit formic 0,1%
Tốc độ dòng	0,8 mL/phút
Građien	1 phút 5% C; 5% đến 95% C trong 5 phút, 3,00 phút 95% C

Phương pháp (ii)

Cột	SB-C18 50x4,6 mm, 1,8 □M
Nhiệt độ cột	30 °C
Dung môi rửa giải	A: H_2O, B: axetonitril, cả hai đều bao gồm axit formic 0,1%
Tốc độ dòng	1 mL/phút

Građien	1 phút 2% B; 2% đến 70% B trong 4 phút, 70% đến 90% B trong 0,1 phút, 4,9 phút 95%B

Phương pháp 2minLC_v003

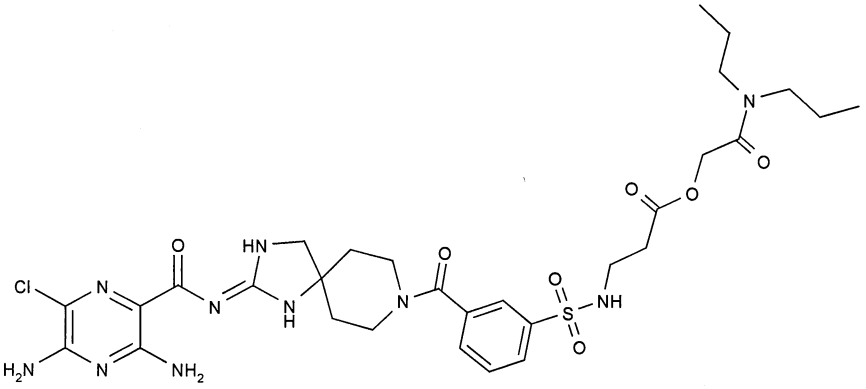
Cột	Waters BEH C18 50x2,1 mm, 1,7 m
Nhiệt độ cột	50 °C
Dung môi rửa giải	A: H_2O, B: axetonitril, cả hai đều bao gồm TFA 0,1%
Tốc độ dòng	0,8 mL/phút
Građien	0,20 phút 5% B; 5% đến 95% B trong 1,30 phút, 0,25 phút 95% B

Các thuật ngữ viết tắt:

Br	rộng
d	mức đôi
DCM	diclorometan
DSC	phép đo nhiệt lượng quét vi sai
DMF	N,N-dimetylformamit
DMI	1,3-dimetyl-2-imidazolidinon
DMSO	dimetylsulfoxit
EDCI	N-(3-dimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit
EtOAc	etyl axetat
h	giờ
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HPLC	phép sắc ký lỏng áp suất cao

LC-MS	phép sắc ký lỏng và phép đo phổ khối
MeOH	metanol
MS	phổ khối
m	mức bội
2-meTHF	2-metyltetrahydrofuran
min	phút
ml	millilit
m/m	tỷ lệ khối lượng trên khối lượng
m/z	tỷ lệ khối lượng trên điện tích
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
iPrOH	isopropanol
ppm	phần triệu
PS	polyme được hỗ trợ
PEAX	trao đổi anion PE (ví dụ các cột Isolute® PE-AX từ Biotage)
Rt	thời gian duy trì
s	mức đơn
SCX-2	trao đổi cation mạnh (ví dụ các cột Isolute® SCX-2 từ Biotage)
t	mức ba
TEA	trietylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran

Quy trình điều chế 1: Dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic



Hợp chất tiêu đề có thể được điều chế bằng Phương pháp A hoặc B

Phương pháp A:

Thêm lần lượt nước (25ml), N-metylmorpholin (7ml, 63mmol) và HOBt hydrat (2,9g, 18,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic (có thể được điều chế như trong Quy trình điều chế 2; 6,1g, 12,60mmol) trong THF (50ml). Duy trì nhiệt độ bên trong ở mức $\leq$ 20 °C. Thêm vào hydroclorua [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-yliden]-amit của axit 3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic (WO09/074575, Ví dụ 38, trang 123) (độ tinh khiết 65%, 6,3g, 12,6mmol) và khuấy cho đến khi dung dịch trong được tạo ra. Thêm vào EDCI.HCl (3,6g, 18,9mmol), và khuấy phản ứng ở RT trong 24h. Thêm 2-MeTHF (200ml) và aq. Na_2CO_3 2% (150ml) vào hỗn hợp phản ứng. Tách các lớp, và rửa pha nước bằng 2-MeTHF (100ml) bổ sung. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng aq. Na_2CO_3 2% (200ml) và nước (2 x 200ml). Thêm vào axetonitril (100ml), cô đặc dung dịch ở 30 °C đến thể tích 70 ml. Thêm vào axetonitril (300ml), và cô đặc dung dịch lần nữa ở 30 °C đến thể tích 150 ml. Gia nhiệt dung dịch đến 50 °C và thêm axit maleic (1,62g) vào dung dịch thu được. Một chất kết tủa màu trắng ngà được tạo ra ngay lập tức, cho phép nhiệt độ giảm xuống đến RT trong 1h. Thu chất rắn bằng phép lọc để tạo ra dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-

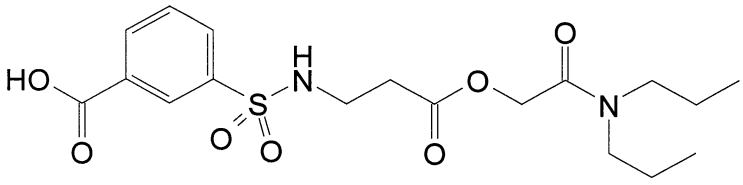
propionic dạng muối maleat; Thêm vào DCM (200ml) và aq. Na_2CO_3 2% (200ml) và khuấy cho đến khi chất rắn bị hòa tan hoàn toàn. Tách các lớp hữu cơ, rửa bằng nước (2 x 100ml) và cô đặc *in vacuo* để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS 722,1 $[M+H]^+$, Phương pháp (i); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12-7,57 (4H, br), 7,88 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,05-6,50 (2H, br s), 6,95-6,20 (1H, br s), 4,73 (2H, s), 3,81-3,39 (2H, m), 3,61-3,31 (2H, m), 3,43 (2H, br s), 3,15-3,11 (4H, m), 3,04 (2H ,t), 2,51 (2H, t), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,51-1,43 (4H, m), 0,84 (3H, t), 0,78 (3H, t)

Phương pháp B:

Thêm lần lượt nước (25ml), N-metylmorpholin (7ml, 63mmol) và HOBt hydrat (2,9g, 18,9mmol) vào dung dịch được khuấy chứa axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic (Int. AA) (6,1g, 12,60mmol) trong THF (50ml). Duy trì nhiệt độ bên trong ở mức ≤ 20 °C. Thêm vào hydroclorua [1,3,8-triaza-spiro[4.5]dec-(2E)-yliden]-amit của axit 3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carboxylic (WO09074-575, Ví dụ 38, trang 123) (độ tinh khiết 65%, 6,3g, 12,6mmol) và khuấy cho đến khi dung dịch trong được tạo ra. Thêm vào EDCI.HCl (3,6g, 18,9mmol), và khuấy phản ứng ở RT trong 24h. Thêm 2-MeTHF (200ml) và aq. Na_2CO_3 2% (150ml) vào hỗn hợp phản ứng. Tách các lớp, rửa pha nước bằng 2-MeTHF (100ml) bổ sung. Rửa các lớp hữu cơ kết hợp bằng aq. Na_2CO_3 2% (200ml) và nước (2 x 200ml). Thêm vào axetonitril (100ml), và cô đặc dung dịch ở 30 °C đến thể tích 70 ml. Thêm vào axetonitril (300ml), cô đặc dung dịch thêm lần nữa ở 30 °C đến thể tích 150 ml. Gia nhiệt dung dịch đến 50 °C và thêm axit maleic (1,62 g) vào dung dịch thu được. Chất kết tủa màu trắng ngà được tạo ra ngay lập tức, hạ nhiệt độ xuống RT trong 1h. Thu chất rắn bằng cách lọc để tạo ra dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng muối maleat; Thêm vào DCM (200ml) và aq. Na_2CO_3 2% (200ml) và khuấy cho đến khi chất rắn bị hòa tan hoàn toàn. Tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước (2 x 100ml) và cô đặc *in vacuo* để tạo ra hợp chất tiêu đề. LC-MS 722.1 $[M+H]^+$, Phương pháp (i).; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,12-7,57 (4H, br), 7,88 (1H, m), 7,77 (1H, m), 7,70 (1H, m), 7,68 (1H, m), 7,05-6,50 (2H, br s), 6,95-6,20 (1H, br s), 4,73 (2H, s), 3,81-3,39 (2H, m), 3,61-3,31 (2H, m), 3,43 (2H, br s), 3,15-3,11

(4H, m), 3,04 (2H ,t), 2,51 (2H, t), 1,79-1,69 (m, 4H), 1,51-1,43 (4H, m), 0,84 (3H, t), 0,78 (3H, t)

Quy trình điều chế 2: Axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic



Hợp chất tiêu đề có thể được điều chế theo Phương pháp A hoặc B:

Phương pháp A:

Bước 1: Dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-benzyloxycarbonylamino-propionic

Thêm kali carbonat (19,3g, 139,9mmol) vào dung dịch axit benzyloxycarbonylamino-propionic (22,3g, 99,9mmol) trong DMF (150ml). Thêm vào 2-clo-N,N-dipropyl-axetamit (17,7g, 99,9mmol) trong 30 phút, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 60 °C và khuấy trong 2,5h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến RT và pha loãng bằng nước (500ml) và chiết bằng isopropyl axetat (tổng 500ml). Rửa các pha hữu cơ kết hợp bằng nước (3 x 200ml) để tạo ra dung dịch dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-benzyloxycarbonylamino-propionic trong isopropyl axetat mà không cần phải tách thêm. LC-MS; 365,2 $[M+H]^+$ Phương pháp (i)

Bước 2: Trifloaxetat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-amino-propionic

Xử lý dung dịch dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-benzyloxycarbonylamino-propionic trong isopropyl axetat (33,2g ,91,0mmol trong 129,9g tổng khối lượng dung dịch) bằng TFA (7,05ml, 92,0mmol) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong ở mức 20 °C, sau đó là Pd/C 10% (3,3g, độ ẩm 50%) và khuấy trong môi trường H_2 (3 atm) trong 3,5h để tạo ra trifloaxetat este dipropylcarbamoylmetyl của axit 3-amino-propionic. Sử dụng dung dịch trực tiếp trong phản ứng tiếp theo mà không cần tách.

Bước 3: Benzyl este của axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic

Làm lạnh dung dịch trifloaxetat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-amino-propionic (25,4g 73,8mmol) trong isopropyl axetat đến 0 °C và xử lý bằng N-metylmorpholin (26,3g, 221,5mmol), nước (40ml) và DMAP (90,4mg, 0,74mmol). Thêm vào benzyl este của axit 3-Clorosulfonyl-benzoic (24,1g, 77,5mmol) trong isopropyl axetat (44ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2h ở 0-5 °C. Tách các lớp và rửa pha hữu cơ bằng sat. aq. $NaHCO_3$ (3 x 26ml), pha loãng bằng nước (10ml), điều chỉnh pH đến 6 bằng dung dịch HCl 1N, và rửa bằng nước muối. Cô đặc dung dịch thu được để tạo ra dung dịch benzyl este của axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic trong isopropyl axetat mà được dùng trong các phản ứng tiếp theo mà không cần tách. LC-MS; $[M+H]^+$ 505,1 Phương pháp (i)

Bước 4: Tổng hợp axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic

Xử lý dung dịch benzyl este của axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic (5g, 33,25mmol) trong isopropyl axetat (82ml) bằng Pd/C 10% (0,84g, độ ẩm 50%), và khuấy dưới H_2 (3atm) qua đêm. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc. Thêm vào phần lọc Pd/C 10% (1,68g, độ ẩm 50%), và khuấy phản ứng dưới H_2 (3atm) trong 18h. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và thêm tiếp Pd/C 10% (1,68g, độ ẩm 50%) và khuấy phản ứng dưới H_2 (1atm) trong 18h. Loại bỏ chất xúc tác bằng cách lọc và rửa bằng isopropyl axetat (20ml). Cô đặc phần lọc kết hợp *in vacuo* và thêm heptan vào dung dịch và khuấy ở RT trong 2h sau đó -2 °C trong 4h. Thu chất rắn được tạo ra bằng cách lọc và làm khô dưới chân không ở 40 °C để tạo ra hợp chất tiêu đề; LC-MS; 415,1 $[M+H]^+$, Phương pháp (i).

Phương pháp B:

Bước 1: Dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-tert-Butoxycarbonylamino-propionic

Thêm kali carbonat (40,0g, 289mmol) vào huyền phù được khuấy chứa Boc-Beta-Ala-OH (40,0g, 211mmol) trong DMF (200ml) ở 60°C trong N_2. Thêm vào hỗn hợp này 2-clo-N,N-dipropyl-axetamit (36,7g, 207mmol) trong DMF (75ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60 °C qua đêm. Làm lạnh phản ứng đến RT và pha loãng bằng DCM (400ml) sau đó là nước (500ml). Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối (200ml), làm khô qua $MgSO_4$ và cô đặc *in vacuo* để thu được dầu màu vàng nhạt. Thêm vào dầu này n-heptane (500ml) (hỗn hợp đồng sôi cho DMF) mà được cô đặc *in vacuo* để tạo ra hợp chất tiêu đề; LC-MS Rt 1,14 phút; 331,3 $[M+H]^+$, Phương pháp 2minLC_v003.

Bước 2: Dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-amino-propionic

Thêm từng giọt HCl 4N trong dioxan (18,12ml, 597mmol) vào dung dịch được khuấy làm lạnh dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-tert-butoxycarbonylamino-propionic (bước 1)(36,5g, 110mmol) trong dioxan khô trong N_2. Làm ấm hỗn hợp thu được đến RT và khuấy qua đêm. Loại bỏ dung môi *in vacuo* và tạo huyền phù sản phẩm thô trong EtOAc (500ml) và siêu nghiền trong 1h. Tách chất kết tủa màu trắng thu được bằng cách lọc và làm khô dưới chân không ở 40 °C trong 1h để tạo ra chất rắn màu vàng nhạt. Sự kết tinh lại từ EtOAc tạo ra hợp chất tiêu đề; LC-MS Rt 0,77 phút; 231,2 $[M+H]^+$, Phương pháp 2minLC_v003.

Bước 3: Axit 3-(2-dipropylcarbamoylmetoxycarbonyl-etylsulfamoyl)-benzoic

Thêm DMAP (0,46g, 3,76mmol) vào dung dịch được khuấy chứa dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-amino-propionic (bước 2) (20,1g, 75mmol) trong DCM (240ml) ở 0 °C trong N_2 sau đó là TEA (38,8ml, 278mmol). Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch axit 3-clorosulfonylbenzoic (16,6g, 75mmol) trong DCM (200ml). Khuấy hỗn hợp ở 0 °C trong 1h và sau đó làm ấm đến RT trong 1h. Thêm nước (200ml) và điều chỉnh độ pH bằng HCl 1N (100ml). Tách lớp hữu cơ, làm khô qua $MgSO_4$ và cô đặc *in vacuo*. Tinh chế bằng phép sắc ký pha ngược C18, rửa giải bằng MeCN/nước (HCl 1%) tạo ra hợp chất tiêu đề; LC-MS Rt 1,01 phút; 415,2 $[M+H]^+$, Phương pháp 2minLC_v003.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể A

Hòa tan 2,5g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1; 3,47mmol) trong 25 mL axetonitril and 1,5 mL nước ở 50°C. Thêm vào 409 mg axit suxinic (3,47mmol). Axit được hòa tan ngay lập tức và làm lạnh dung dịch trong xuống nhiệt độ phòng trong 30 phút. Ở khoảng 30°C sự kết tinh diễn ra. Sau đó khuấy huyền phù đặc trong khoảng 16 h ở nhiệt độ phòng. Thu các tinh thể bằng cách lọc. Rửa bánh lọc từng phần bằng 9 ml axetonitril/nước 95:5 v/v và làm khô trong 16hở 50°C và ở khoảng 10mbar (1kPa).

Ví dụ 2: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể A

Gia nhiệt hỗn hợp bao gồm axit suxinic (0,50g, 4,23mmol) và axeton (20 g) đến 45 °C cho đến khi tạo ra dung dịch trong và sau đó lọc (bộ lọc PTFE 0,2 µm).

Trong bình phản ứng thứ hai, gia nhiệt dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (Quy trình điều chế 1, Phương pháp B)(3,00g, 4,16mmol) và axeton (30 g) đến 45 °C cho đến khi tạo ra dung dịch trong và sau đó lọc (bộ lọc PTFE 0,2 µm).

Gia nhiệt dung dịch chứa axit suxinic (0,50g, 4,23mmol) trong axeton (20ml) ở 45 °C trong 1h và xử lý bằng một phần dung dịch chứa dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonyl amino)-propionic trong axeton (1,62g dung dịch) trong 10

phút. Xử lý hỗn hợp thu được bằng huyền phù các tinh thể mầm chứa muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (như được điều chế sử dụng quy trình điều chế theo Ví dụ 1, 20 mg) trong axeton (300 mg) và khuấy ở 45 °C trong 30 phút. Thêm dung dịch còn lại chứa dipropylcarbamoyl metyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonyl amino)-propionic trong axeton (31,38g) vào hỗn hợp trong 5h và tiếp tục gia nhiệt ở 45 °C trong 1h. Làm mát huyền phù đến 25 °C trong 1h và khuấy thêm 1h nữa. Lọc huyền phù qua hỗn hợp nấu thủy tinh và rửa bánh lọc bằng axeton (2 x 5g). Làm khô bánh lọc ở 50 °C để tạo ra hợp chất tiêu đề; HPLC Rt 4,02 phút, phương pháp ii; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,87 (1H, m), 7,78 (1H, m), 7,69 (1H, m), 7,68 (1H, m), 6,85 (2H, br s), 4,73 (2H, s), 3,84-3,20 (6H và nước, br hump), 3,17-3,09 (4H, m), 3,04 (2H, t), 2,53 (2H, trong DMSO), 2,39 (4H, s), 1,80 (2H, br s), 1,70 (2H, br s), 1,55-1,37 (4H, m), 0,85 (3H, t), 0,78 (3H, t) (Lưu ý: Hai proton suxinat có thể hoán đổi và các cộng hưởng 3-4 acidic NH không được quan sát trực tiếp do bản chất rộng của các cộng hưởng có thể hoán đổi; Nhiệt độ nóng chảy T_m (DSC) = 149 °C.

Ví dụ 3: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể A

Nạp 3g muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Ví dụ 1 hoặc 2) vào trong bình phản ứng dung tích 100ml trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút), bình ngưng, bộ định lượng và máy thăm độ đục. Thêm vào 20g hỗn hợp axeton/nước (92,5/7,5 m/m) và gia nhiệt toàn bộ đến 50 °C và khuấy cho đến khi hòa tan tất cả. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 45 °C. Thêm 30 mg tinh thể mầm (có thể được điều chế theo Ví dụ 1 hoặc 2) được làm huyền phù trong 300mg axeton. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 25 °C trong 1h. Khuấy toàn bộ trong 3,5h. Thêm vào 28ml EtOAc trong 2h. Làm lạnh tiếp hỗn hợp phản ứng đến 0 °C trong 1h và sau đó khuấy toàn bộ qua đêm. Lọc

hỗn hợp phản ứng qua hỗn hợp nấu thủy tinh và rửa chất rắn thu được hai lần bằng 5ml axeton và làm khô ở 40 °C ở 1mbar (100 Pa) trong 24h.

Ví dụ 4: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể B

Hòa tan 3g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) trong 22,7g axeton ở 50°C trong bình phản ứng thủy tinh dung tích 100mL có trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút). Thêm 5mL dung dịch axit suxinic (2,94 % khối lượng trong axeton) vào bình phản ứng. Tạo huyền phù 10mg muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic, dạng tinh thể A (có thể được điều chế theo Ví dụ 1 hoặc 2), trong 0,2g axeton, siêu nghiền, và thêm vào bình phản ứng. Thêm từ từ 40mL dung dịch axit suxinic nữa (2,94 % khối lượng trong axeton) vào bình phản ứng trong 20h. Sau đó, làm lạnh hỗn hợp đến 20°C và khuấy tiếp trong 19h. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc bằng 10g axeton ở nhiệt độ trong phòng hai lần.

Ví dụ 5: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể B

Hòa tan 3g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) và 0,5g axit suxinic trong hỗn hợp 28,5g axeton và 1,5g nước ở 50°C trong bình phản ứng

thủy tinh 100mL có trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút). Sau đó, làm lạnh dung dịch đến 20°C. Tạo huyền phù 7mg muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic, dạng tinh thể A (có thể được điều chế theo Ví dụ 1 hoặc 2), trong 0,18g axeton/nước 95:5 (thể tích/thể tích), siêu nghiền, và thêm vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp ở 20°C trong 15h sau đó làm lạnh đến 0°C trong 10 phút. Lọc huyền phù thu được và rửa bánh lọc bằng 10g axeton/nước 95/5 (thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 6: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể B

Hòa tan 0,536g dipropylcarbamoylmetyl este của axit của 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) và 0,12g axit suxinic trong 15,25g 2-propanol ở 50°C trong lọ thủy tinh được khuấy từ tính. Làm lạnh dung dịch đến 20°C và sau đó khuấy ở nhiệt độ này qua đêm. Lọc huyền phù thu được.

Ví dụ 7: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể B

Hòa tan 0,535g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) và 0,12g axit suxinic trong 7,27g metyl etyl xeton ở 60°C trong lọ thủy tinh được

khuấy từ tính. Làm lạnh dung dịch đến 20°C và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc huyền phù thu được.

Ví dụ 8: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể C

Hòa tan 3g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) trong 80,3g etanol ở 60°C trong bình phản ứng thủy tinh 100mL có trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút). Thêm 25mL dung dịch axit suxinic (2,94 % khối lượng trong etanol) vào dung dịch sau đó thêm 2,5g nước. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến 30°C. Tạo huyền phù 5mg tinh thể mầm của muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic, dạng A (có thể được điều chế theo quy trình điều chế của Ví dụ 1 hoặc 2) trong 0,1g etanol, siêu nghiền, và thêm vào bình phản ứng. Khuấy hỗn hợp thu được trong 96h (150 vòng/phút). Sau đó, thu tinh thể bằng cách lọc. Làm khô bánh lọc ở 40°C và 30mbar (3kPa) trong 24h.

Ví dụ 9: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể C

Hòa tan 1g dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế theo Quy trình điều chế 1) và 0,18g axit suxinic trong 7,97g metanol trong lọ thủy tinh ở 50°C. Làm lạnh dung dịch đến 0°C và sau đó khuấy ở nhiệt độ này trong 24h. Sau đó, thu các tinh

thể bằng cách lọc và làm khô khô ở 60°C Và 1mbar trong 3h. Các tinh thể màu trắng nhờ đến vàng nhạt dạng C được thu.

Ví dụ 10: Muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic: Quy trình điều chế dạng tinh thể C

10.1 Quy trình điều chế của tinh thể mầm:

Trong bình phản ứng dung tích 100ml có trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút), bình ngưng, bộ định lượng và máy thăm độ đục, tạo huyền phù 6g muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế như thể hiện trong Ví dụ 1 hoặc 2) trong 27g hỗn hợp axeton/nước (92,5/7,5 m/m). Gia nhiệt huyền phù đến 50°C cho đến khi nguyên liệu này được hòa tan. Thêm vào 40mg muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (điều chế như thể hiện trong Ví dụ 9) trong 600mg axeton, mà đã được siêu nghiền trong 5 phút và khuấy toàn bộ trong 6h. Thêm vào 76ml EtOAc trong 4h và làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 25°C trong 2h. Lọc phần kết tủa và rửa hai lần bằng 10ml axeton và sau đó làm khô ở 60°C dưới 10mbar qua đêm. Nghiền vụn chất rắn thu được sử dụng máy nghiền xoắn ốc ở 5bar.

10.2 Quy trình điều chế dạng tinh thể C:

Nạp 3g muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic (có thể được điều chế như thể hiện trong Ví dụ 1 hoặc 2) vào trong bình phản ứng dung tích 100ml có trang bị bộ khuấy hình mỏ neo (150 vòng/phút), bình ngưng, bộ định lượng và máy thăm độ đục. Thêm vào 29,5g hỗn hợp axeton/nước (92,5/7,5 m/m) va gia nhiệt toàn bộ đến 50°C và khuấy cho đến khi tất cả

được hòa tan. Thêm vào 90mg tinh thể mầm (xem 10.1) được tạo huyền phù trong 300mg axeton và khuấy toàn bộ trong 4h. Thêm vào 38ml EtOAc trong 4h và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong 2h sau đó là làm lạnh đến 25°C trong 2h. Khuấy toàn bộ qua đêm và sau đó lọc qua hỗn hợp nấu thủy tinh. Sau đó rửa chất rắn thu được hai lần bằng 5ml axeton và làm khô ở 40°C ở 10mbar (1kPa) trong 24h.

Đặc điểm của các dạng tinh thể của muối suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic:

Tất cả mẫu nhiễu xạ bột tia X được ghi trong chế độ phản xạ.

Dạng A:

a) Nhiễu xạ bột tia X

a1) Mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại trên máy đo nhiễu xạ Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å). Do đó, mẫu nhiễu xạ tia X của Ví dụ 3 được xác định được thể hiện trong Fig. 1 và trình bày trong Bảng 1 sau đây bằng các dòng phản xạ của những dòng quan trọng nhất. Sai số lớn nhất của các góc 2-Theta là ±0,2°.

Bảng 1

Góc 2-Theta °	giá trị d Angstrom	Cường độ %
3,2	27,79210	100
11,0	8,06447	6

12,7	6,94945	9
14,0	6,30426	14
14,9	5,94212	6
15,3	5,79615	6
15,6	5,69030	6
17,5	5,07298	11
18,8	4,72745	18
19,3	4,59524	61
19,8	4,47594	9
20,1	4,41469	17
20,4	4,35953	16
20,8	4,26419	12
21,5	4,13266	9
22,2	4,00651	17
22,6	3,93512	18
23,1	3,84491	33
24,0	3,70349	8
24,3	3,66068	10
24,7	3,59591	5
25,6	3,47462	9
25,9	3,44221	12
26,1	3,41016	14
26,4	3,37500	8

27,0	3,29534	9
28,3	3,15131	7
29,0	3,07534	6
30,5	2,93136	16
32,8	2,72599	11
33,8	2,64794	6
34,7	2,58032	8
35,6	2,52249	6
36,7	2,44894	6
38,7	2,32439	5
39,2	2,29807	6

a2) Mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại trên máy đo nhiễu xạ Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å). Theo đó, mẫu nhiễu xạ tia X được xác định cho Ví dụ 1 hoặc 2 được thể hiện trong Fig. 4 và trình bày trong Bảng 2 sau đây bằng các đường phản xạ của những đường quan trọng nhất. Sai số lớn nhất cho các góc 2-Theta là ±0,2°.

Bảng 2

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
3,2	27,82660
10,9	8,08104
12,7	6,96126

14,0	6,31327
14,9	5,94185
15,3	5,80195
15,5	5,69596
17,2	5,13947
17,5	5,07677
18,7	4,73387
19,3	4,60047
19,8	4,47276
20,1	4,41948
20,3	4,36135
20,8	4,26679
21,5	4,13483
22,2	4,00989
22,6	3,93071
23,1	3,84729
24,0	3,70743
24,2	3,67477
24,7	3,59652
25,6	3,47835
26,1	3,41096
26,4	3,37922
27,0	3,29646

27,7	3,21774
28,5	3,13361
29,0	3,07785
30,5	2,93279
31,8	2,80895
32,8	2,72626
33,8	2,64887
34,7	2,58155
35,5	2,52537
36,3	2,47491
36,7	2,44931
37,1	2,41984
37,5	2,39660
38,2	2,35582
38,7	2,32643
39,2	2,29792

b) Phân tích nguyên tố:

Hàm lượng nước (phép chuẩn độ Karl Fischer): < 0,2% m/m

Bảng 3

Nguyên tố	Hàm lượng lý thuyết [% m/m]	Hàm lượng đo được [% m/m]

C	48,65	48,19
H	5,64	5,18
N	16,69	16,66
S	3,82	3,62
O	20,97	21,04
Cl	4,22	4,18

Dữ liệu thực nghiệm tương ứng với các mong đợi với tỷ lệ 1:1 muối được tạo ra bởi dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-clo-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic và axit suxinic.

c) Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC):

Các vết DSC đã được ghi lại trên dụng cụ Perkin Elmer Diamond DSC bằng chảo nhôm (Perkin Elmer, kiểu BO14-3018); hệ số gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: 30 đến 250°C.

Fig. 2 thể hiện vết DSC của Dạng A. Dòng thu nhiệt nóng chảy: $T_{khởi\ đầu}$ = 153,6°C, ΔH = 76,8 J/g.

Fig. 5 thể hiện vết DSC của Dạng A. Dòng thu nhiệt nóng chảy: $T_{khởi\ đầu}$ = 152,5°C, ΔH = 74,5 J/g.

c) Quang phổ hồng ngoại:

Fig. 3 thể hiện quang phổ hồng ngoại của Dạng A (Ví dụ 3) và đã được ghi lại trên dụng cụ Bruker Alpha bằng chế độ Phản xạ toàn phần yếu (Attenuated total reflection - ATR). Các thông số đo như sau: khoảng 400-4000 cm^{-1}, độ phân giải 2 cm^{-1}, 64 lần quét, vận tốc 7,5kHz, kỹ thuật lọc quang (apodisation): Blackman-Harris 3-term. Các đỉnh lớn được xác định là 1621,5 cm^{-1}, 1157,5 cm^{-1} và 1080,7 cm^{-1}.

Dạng B:

Nhiễu xạ bột tia X:

Mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại trên máy đo nhiễu xạ Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å). Theo đó, mẫu nhiễu xạ tia X được xác định được thể hiện trong Fig. 6 và trình bày trong Bảng 4 sau đây bằng các đường phản xạ của các đường quan trọng nhất. Sai số lớn nhất của các góc 2-Theta là ±0,2°.

Bảng 4

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
2,8	32,09854
8,3	10,59553
13,6	6,49500
14,2	6,23951
15,5	5,72854
15,7	5,63078
16,1	5,50272
16,9	5,24177
17,6	5,04506
18,0	4,92061
18,7	4,73737
19,7	4,50303
20,2	4,40277

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
20,5	4,33829
21,2	4,18182
21,6	4,10919
22,5	3,94329
23,2	3,83322
23,7	3,75003
24,8	3,58412
25,4	3,50000
25,8	3,44564
26,4	3,37345
27,3	3,26453
28,2	3,16479
31,0	2,88279
31,3	2,85617
33,3	2,68916

Dạng C:

a) Nhiễu xạ bột tia X:

a1) Mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại trên máy đo nhiễu xạ Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å). Theo đó, mẫu nhiễu xạ tia X được xác định được thể hiện trong Fig. 7 và trình bày trong Bảng 5 sau đây bằng các đường phản xạ của các đường quan trọng nhất. Sai số lớn nhất của các góc 2-Theta là ±0,2°.

Bảng 5

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]	Cường độ %
3,4	25,63821	16
7,0	12,69761	61
9,3	9,45442	17
10,6	8,36462	45
12,7	6,97632	15
14,3	6,20119	39
14,5	6,10371	11
15,4	5,76664	26
15,6	5,68512	14
16,8	5,27680	19
18,2	4,88346	100
18,6	4,77927	67
19,2	4,61365	67
19,8	4,47997	49
20,5	4,32842	49
21,2	4,19093	79
21,8	4,06888	72
22,3	3,99197	30
22,6	3,93139	41

23,2	3,83169	18
23,6	3,76768	32
23,8	3,73715	26
24,4	3,64553	32
24,7	3,60619	75
26,1	3,40836	29
26,4	3,37439	23
26,9	3,31671	18
27,6	3,22842	25
28,1	3,16770	26
29,0	3,07492	31
29,6	3,01427	19
30,0	2,98012	15
30,4	2,93806	15
30,8	2,89914	13
31,2	2,86666	15
31,5	2,83584	38
32,2	2,78121	15
32,4	2,75849	16
33,1	2,70052	26
33,8	2,64895	19
34,2	2,61820	29

a2) Mẫu nhiễu xạ bột tia X đã được ghi lại trên máy đo nhiễu xạ Bruker™ D8 sử dụng bức xạ CuKα (λ = 1,5418 Å). Theo đó, mẫu nhiễu xạ tia X được xác định cho Ví dụ 8 hoặc 9 được thể hiện trong Fig. 10 và trình bày trong Bảng 6 sau đây bằng các đường phản xạ của các đường quan trọng nhất. Sai số lớn nhất của các góc 2-Theta là ±0,2˚.

Bảng 6

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
7,0	12,64950
9,4	9,44289
10,6	8,35316
12,7	6,98042
14,3	6,19896
14,5	6,08572
15,0	5,91215
15,4	5,76129
15,6	5,68308
16,8	5,27666
18,2	4,88072
18,5	4,78186
19,2	4,61134
19,8	4,48061
20,5	4,32621

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
21,3	4,17380
21,8	4,06826
22,3	3,99094
22,6	3,93062
23,2	3,83089
23,6	3,76587
23,8	3,73401
24,4	3,65154
24,7	3,60556
25,1	3,54637
26,1	3,40771
26,4	3,37293
26,9	3,31662
27,5	3,23528
28,1	3,17371
29,0	3,07575
29,6	3,01577
30,0	2,98083
30,4	2,93867
30,8	2,89669
31,2	2,86750

Góc [2-Theta°]	giá trị d [Angstrom]
31,5	2,83511
32,1	2,78434
32,4	2,76064
33,1	2,70033
33,8	2,65117
34,2	2,61749

Nhiệt độ trong phòng thí nghiệm khi ghi lại dữ liệu XRPD nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C.

b) Phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC):

Các vết DSC đã được ghi lại trên dụng cụ Perkin Elmer Diamond DSC bằng chảo nhôm (Perkin Elmer, kiểu BO14-3018); hệ số gia nhiệt 20 K/ phút, phạm vi nhiệt độ: 30 đến 250°C.

Fig. 8 thể hiện vết DSC của Dạng C (Ví dụ 10). Dòng thu nhiệt nóng chảy: $T_{khởi\ đầu}$ = 165,7°C, ΔH = 102,2 J/g.

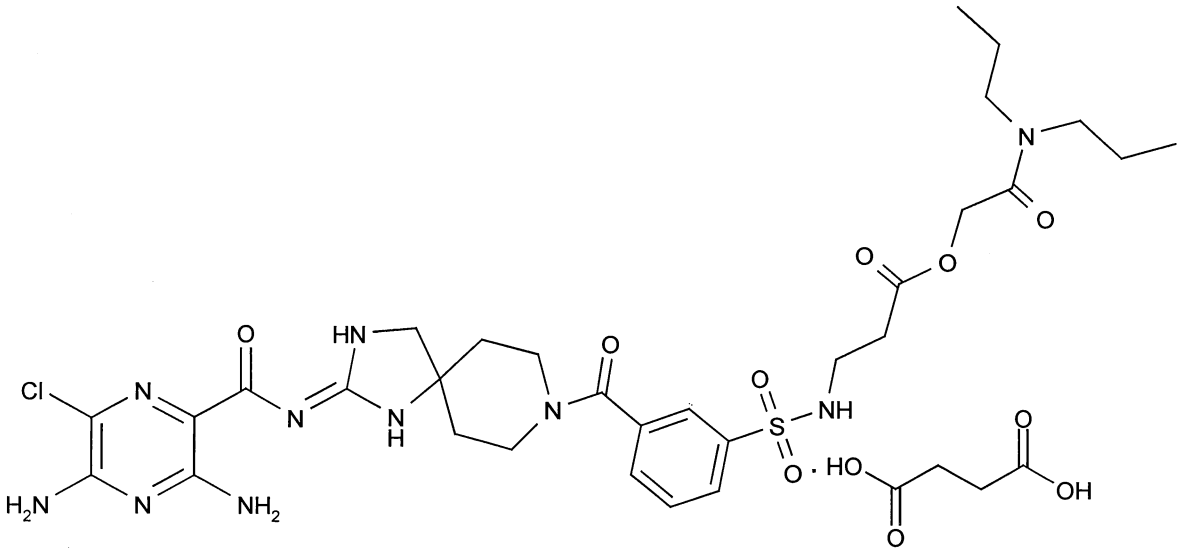
Fig. 11 thể hiện vết DSC của Dạng C (Ví dụ 8, 9). Dòng thu nhiệt nóng chảy: $T_{khởi\ đầu}$ = 159,7°C, ΔH = 91,8 J/g.

c) Quang phổ hồng ngoại:

Fig. 9 thể hiện quang phổ hồng ngoại của Dạng C (Ví dụ 10) và đã được ghi lại trên dụng cụ Bruker Alpha trong chế độ Phản xạ toàn phần yếu (Attenuated total reflection - ATR). Các thông số đo như sau: khoảng 400-4000 cm^{-1}, độ phân giải 2 cm^{-1}, 64 lần quét, vận tốc 7,5kHz, kỹ thuật lọc quang (apodisation): Blackman-Harris 3-term. Các đỉnh lớn được xác định là 1626,5 cm^{-1}, 1155 cm^{-1} và 1084,7 cm^{-1}.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất suxinat dipropylcarbamoylmetyl este của axit 3-(3-{2-[(E)-3,5-diamino-6-cloro-pyrazin-2-carbonylimino]-1,3,8-triaza-spiro[4.5]decan-8-carbonyl}-benzensulfonylamino)-propionic dạng tinh thể có công thức:



chứa dạng C, trong đó dạng C này hầu như tinh khiết, mà được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x, bao gồm: lớn hơn hoặc bằng bốn giá trị 2-theta được chọn từ nhóm gồm 7,0°±0,2, 10,6°±0,2, 14,3°±0,2, 18,2°±0,2, 18,6°±0,2, 19,2°±0,2, 21,2°±0,2, 21,8°±0,2, 24,7°±0,2, 29,0°±0,2 và 31,5°±0,2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C, trong đó, dạng hầu như tinh khiết có nghĩa là dạng đa hình bao gồm ít hơn 10% trọng lượng dạng vật lý (dạng đa hình) bất kỳ khác của hợp chất này.

2. Hợp chất theo điểm 1, được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia x, bao gồm lớn hơn hoặc bằng sáu giá trị 2-theta được chọn từ nhóm gồm 7,0°±0,2, 10,6°±0,2, 14,3°±0,2, 18,2°±0,2, 18,6°±0,2, 19,2°±0,2, 21,2°±0,2, 21,8°±0,2, 24,7°±0,2, 29,0°±0,2 và 31,5°±0,2 ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 21 đến 26°C.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia x tương tự như phổ nhiễu xạ bột tia x được thể hiện trong Fig. 7.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó nhiệt biểu đo nhiệt lượng quét vi sai tương tự như nhiệt biểu đo nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trong Fig. 8.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.

6. Dược phẩm theo điểm 5 tổ hợp với một hoặc nhiều hoạt chất bổ sung trong đó, các hoạt chất bổ sung này được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng viêm, chất giãn phế quản, chất kháng histamin, chất làm thông mũi và chất thuốc chống ho, các chất thẩm thấu, các chất cải biến chức năng CFTR, cả kiểu dại và kiểu đột biến (chất hiệu chỉnh và chất tạo tiềm năng), kháng sinh và chất thuốc DNaza.

7. Dược phẩm theo điểm 5 hoặc 6, trong đó dược phẩm này ở dạng xông được.

8. Dụng cụ xông chứa và được điều chỉnh để phân phối hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 bằng việc dùng qua đường phổi.

Fig. 1

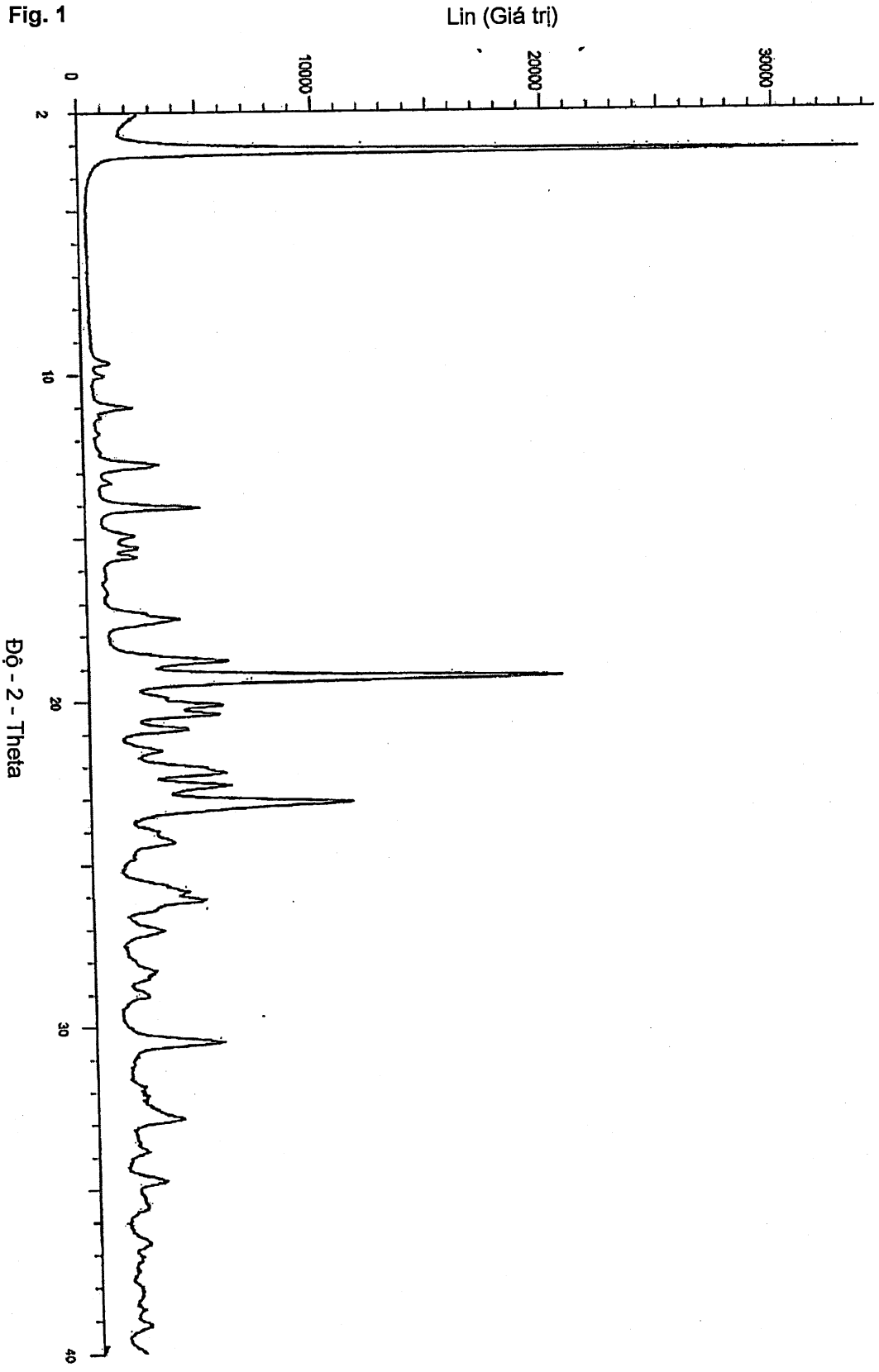


Fig. 2

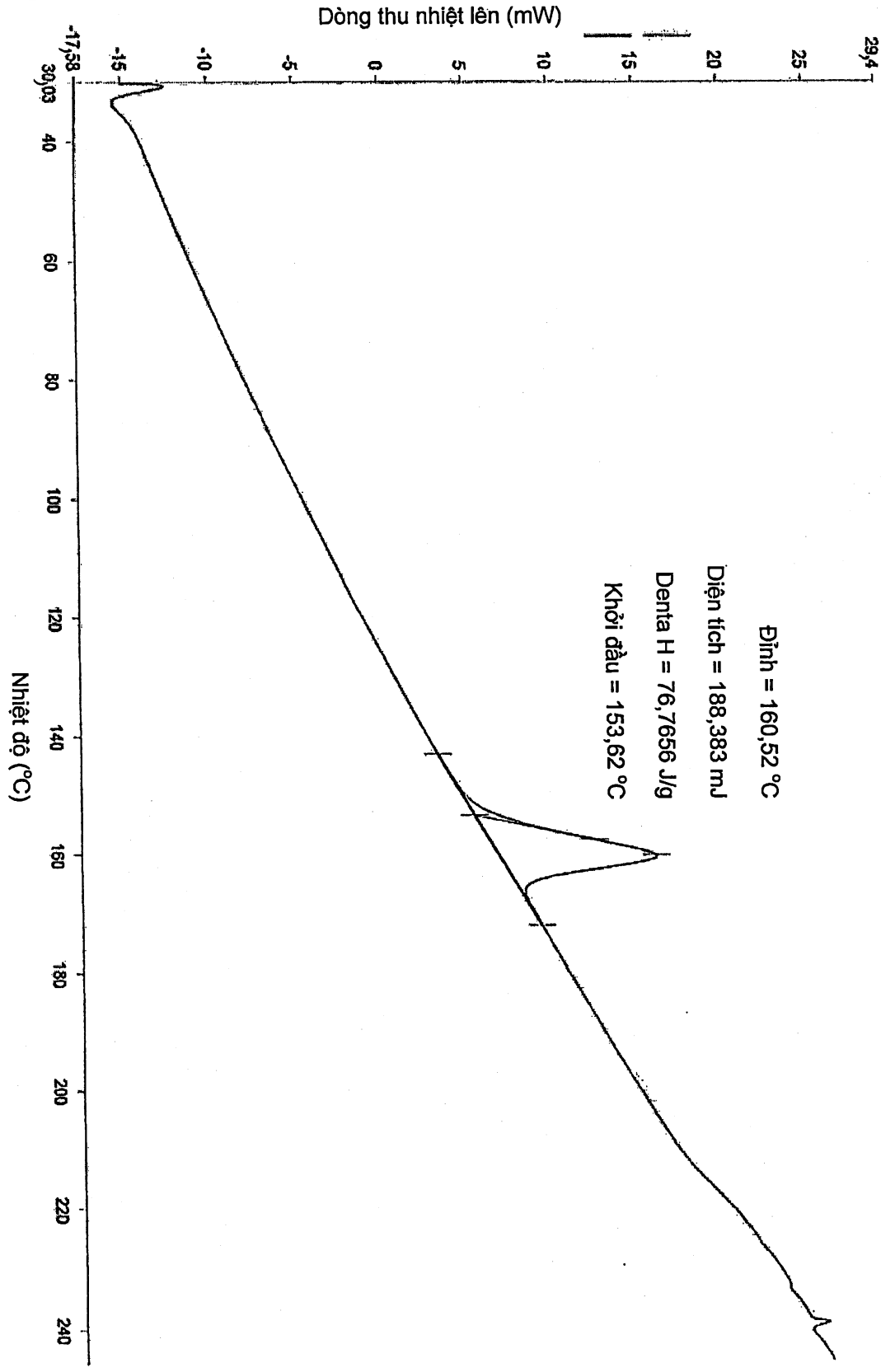

Dòng thu nhiệt lên (mW)
-17,58
-15
-10
-5
0
5
10
15
20
25
29,4
30,03
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
Nhiệt độ (°C)
Đỉnh = 160,52 °C
Diện tích = 188,383 mJ
Denta H = 76,7656 J/g
Khởi đầu = 153,62 °C

Fig. 3

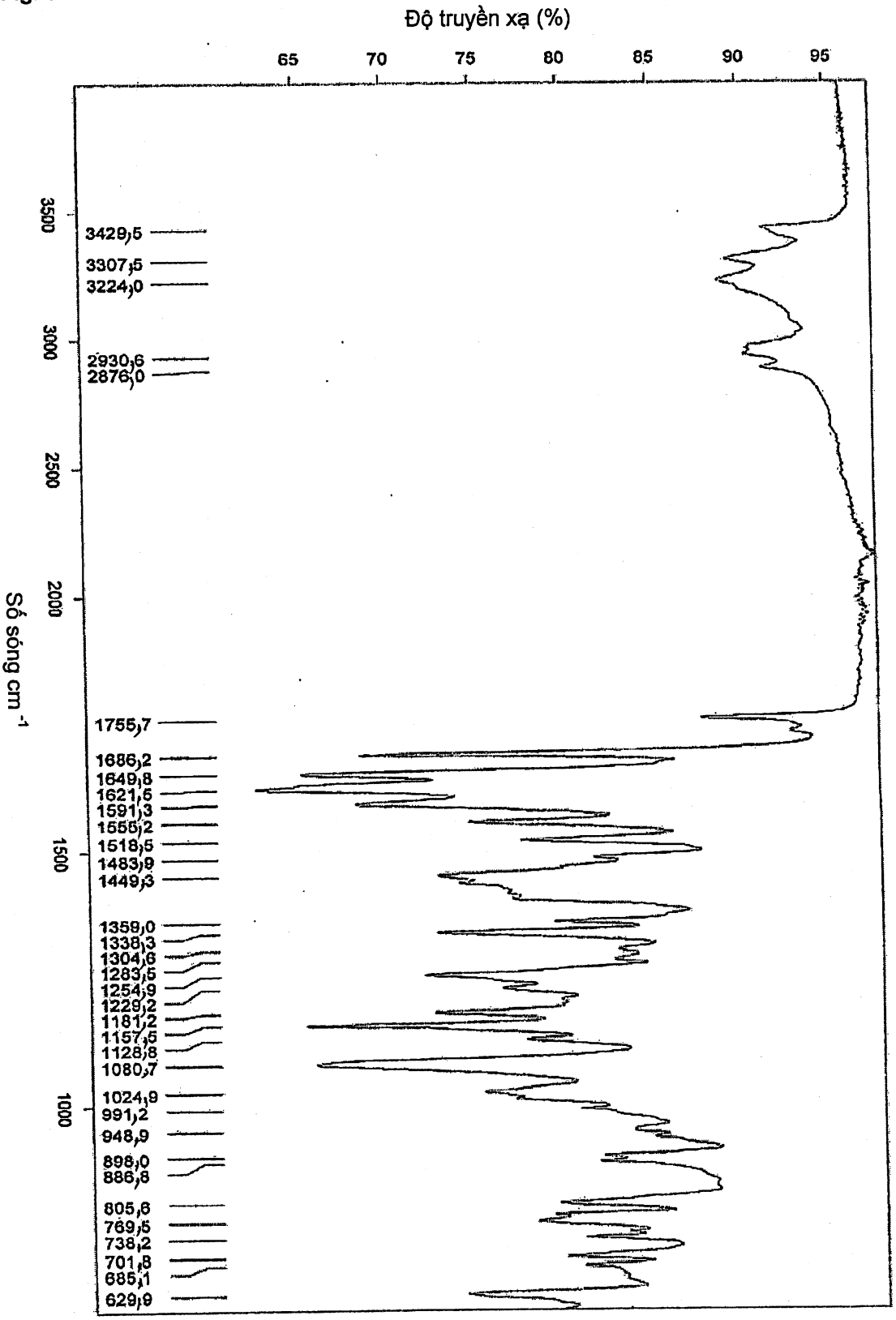

Độ truyền xạ (%)
65
70
75
80
85
90
95
Số sóng cm -1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
3429,5
3307,5
3224,0
2930,6
2876,0
1755,7
1686,2
1649,8
1621,5
1591,3
1555,2
1518,5
1483,9
1449,3
1358,0
1338,3
1304,6
1283,5
1254,9
1228,2
1181,2
1157,5
1128,8
1080,7
1024,9
991,2
948,9
898,0
886,8
805,6
769,5
738,2
701,8
685,1
629,9

Fig. 4

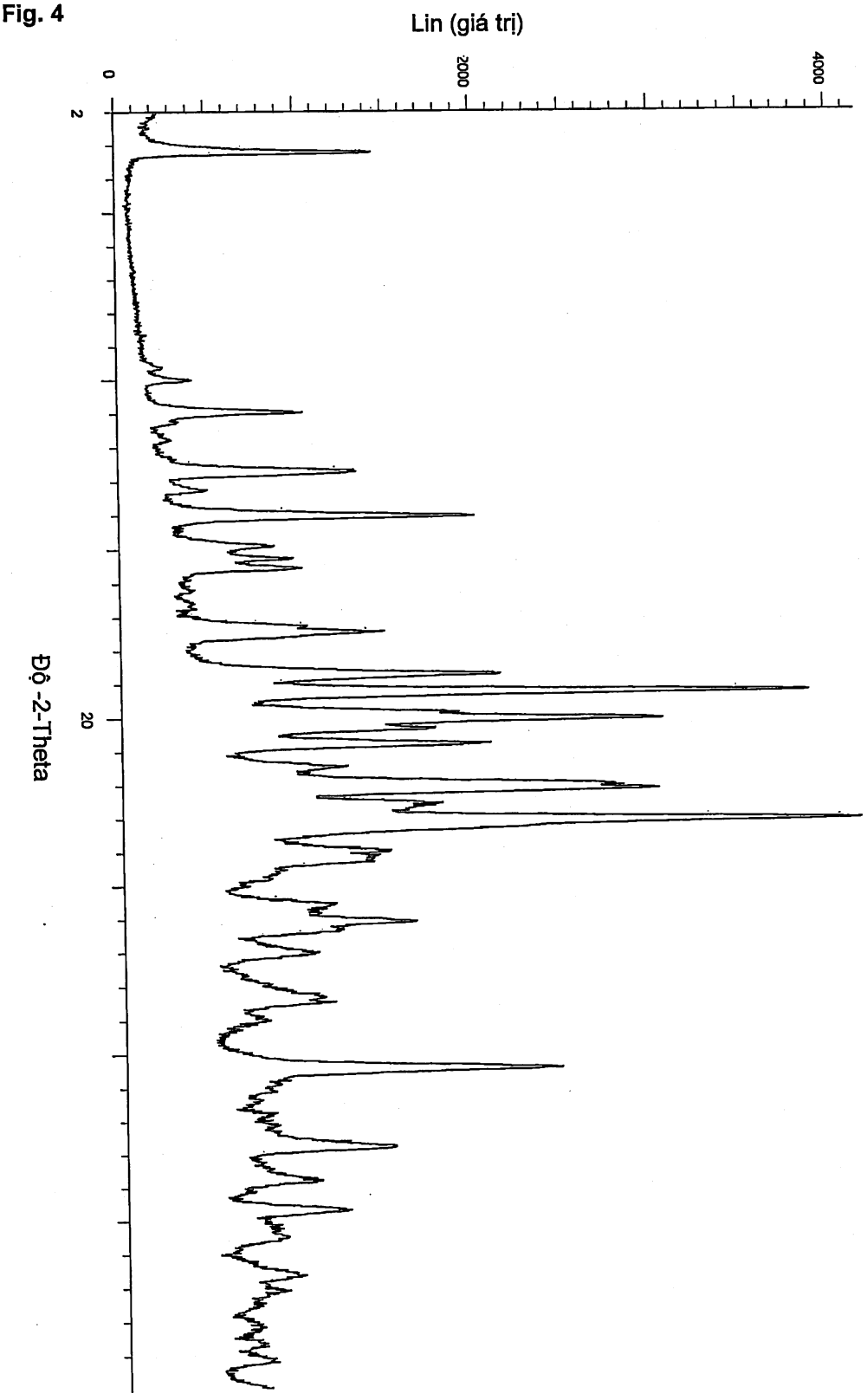


Fig. 5

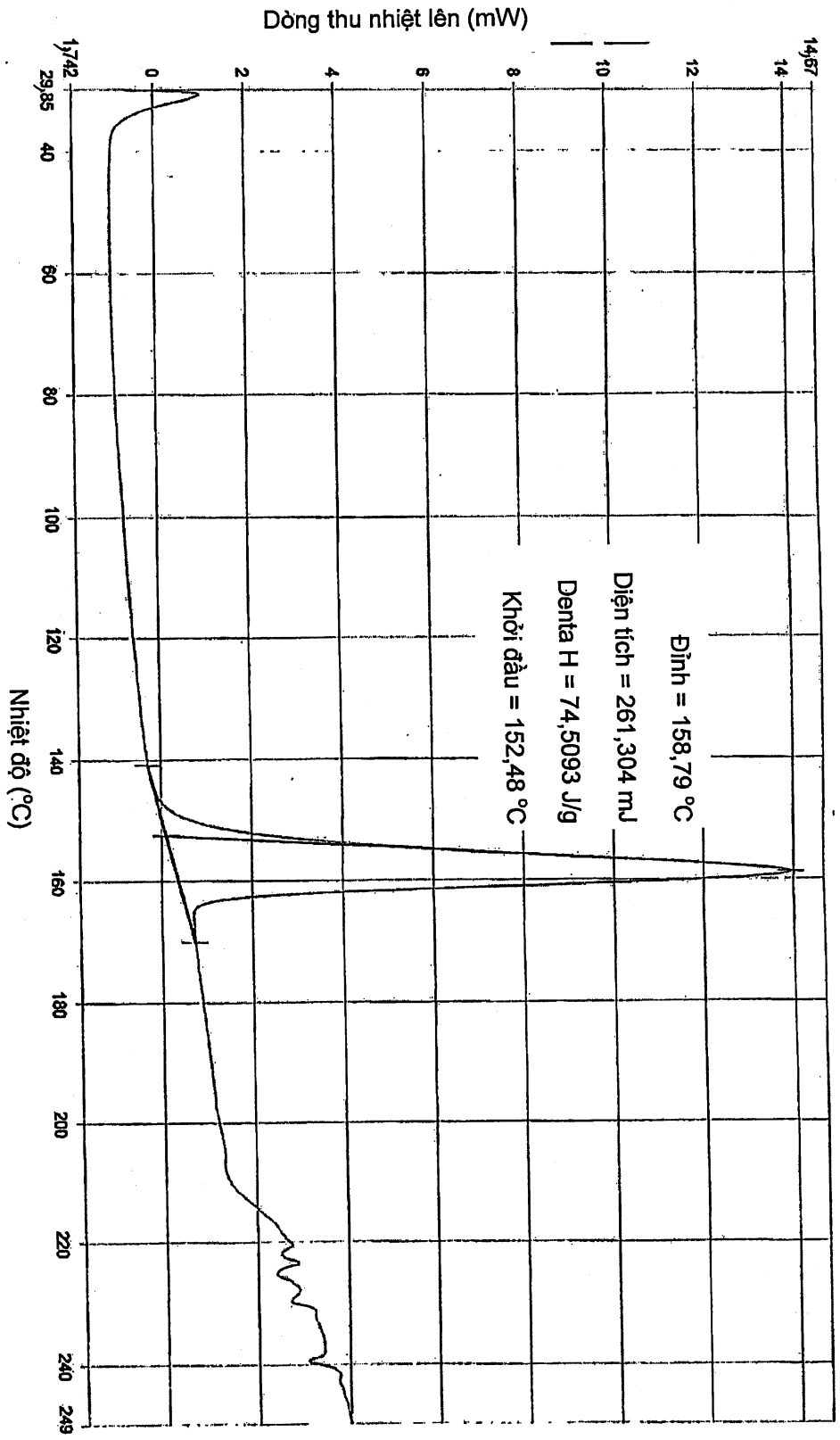

Dòng thu nhiệt lên (mW)
1,742
14,67
29,85
0
2
4
6
8
10
12
14
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
249
Nhiệt độ (°C)
Đỉnh = 158,79 °C
Diện tích = 261,304 mJ
Denta H = 74,5093 J/g
Khởi đầu = 152,48 °C

Fig. 6

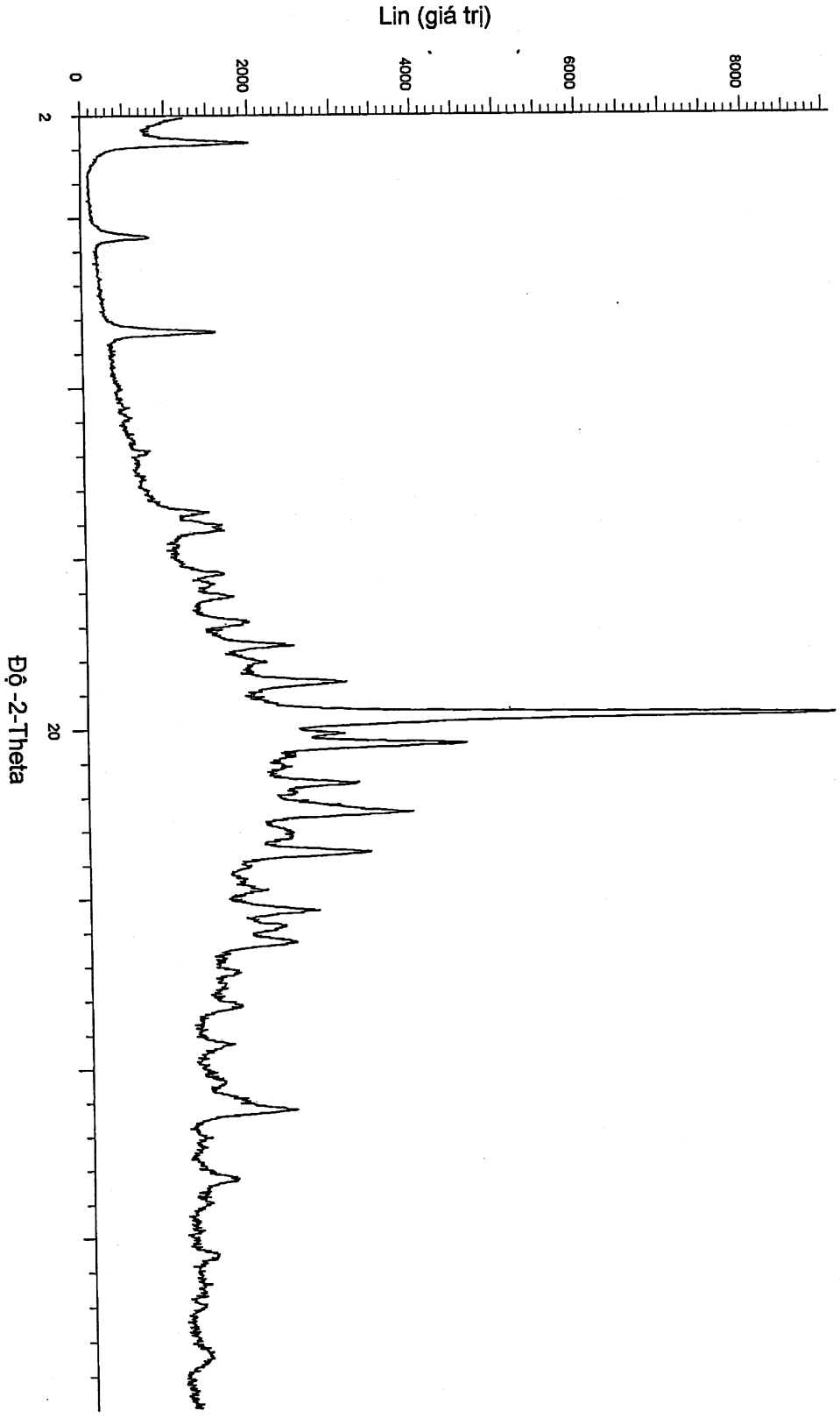


Fig. 7

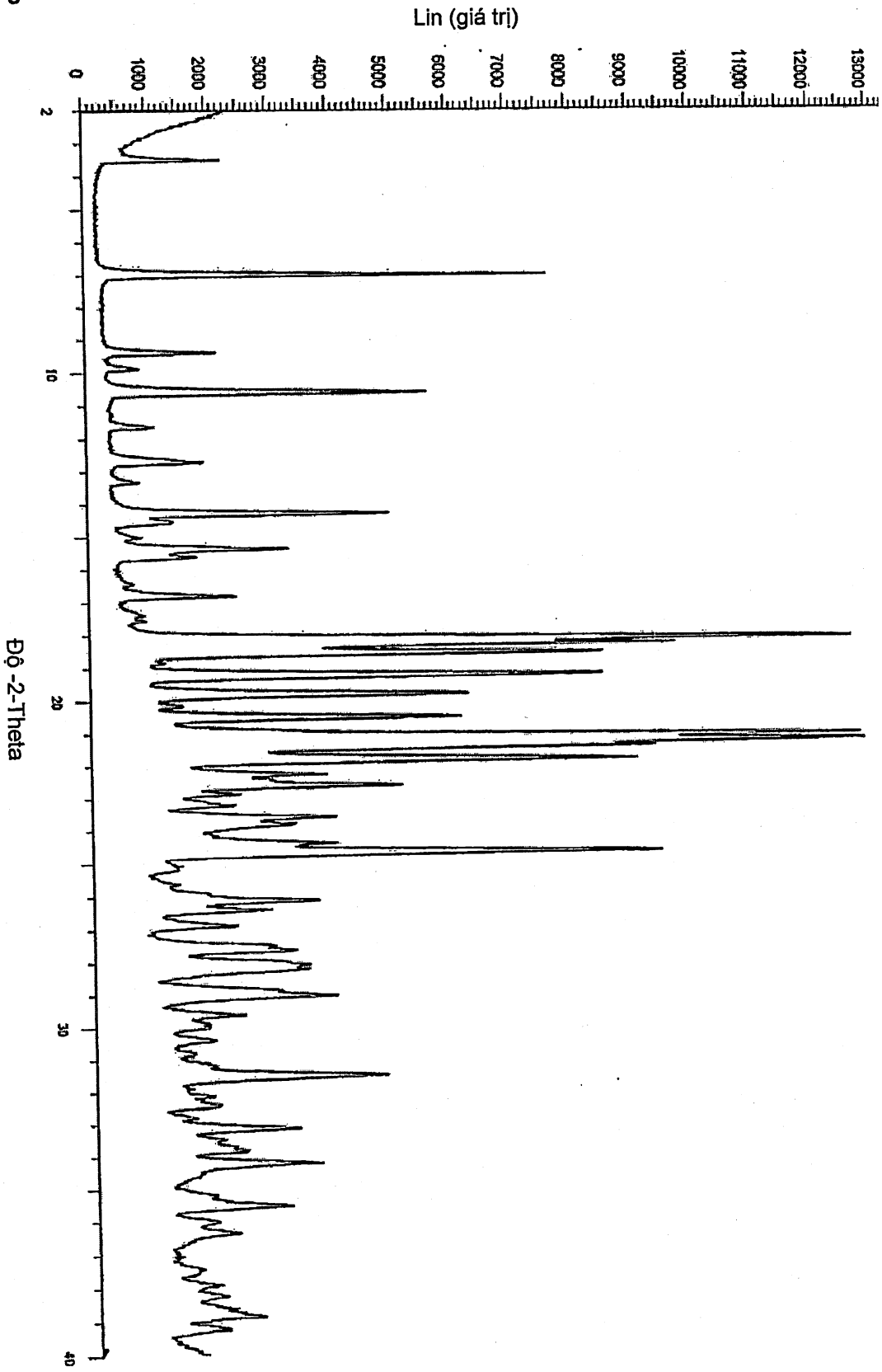

Lin (giá trị)
0
1000
2000
3000
4000
5000
6000
7000
8000
9000
10000
11000
12000
13000
2
10
20
30
40
Độ -2-Theta

Fig. 8

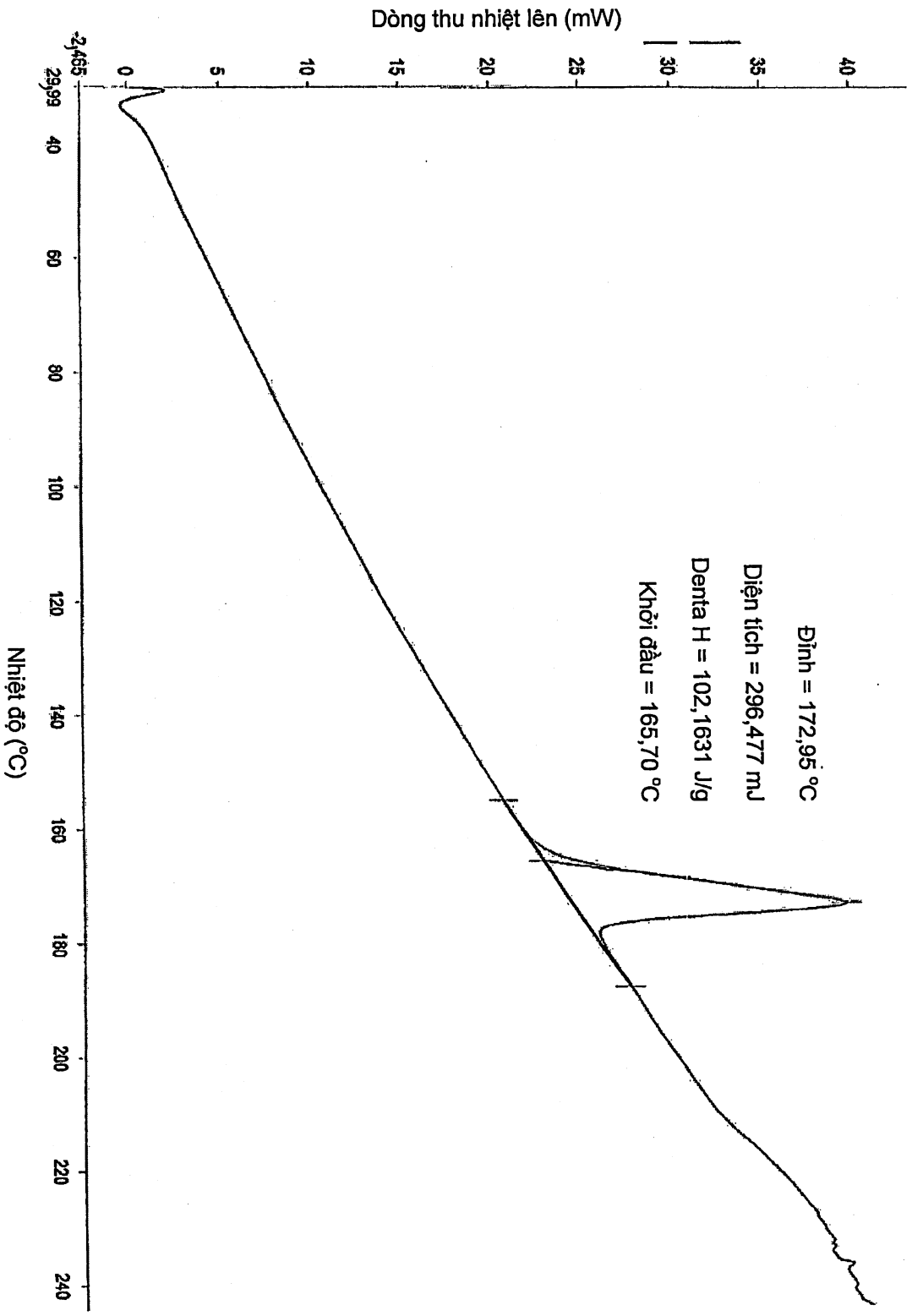

Dòng thu nhiệt lên (mW)
-2,465
29,99
0
5
10
15
20
25
30
35
40
40
60
80
100
120
140
160
180
200
220
240
Nhiệt độ (°C)
Đỉnh = 172,95 °C
Diện tích = 296,477 mJ
Denta H = 102,1631 J/g
Khởi đầu = 165,70 °C

Fig. 9

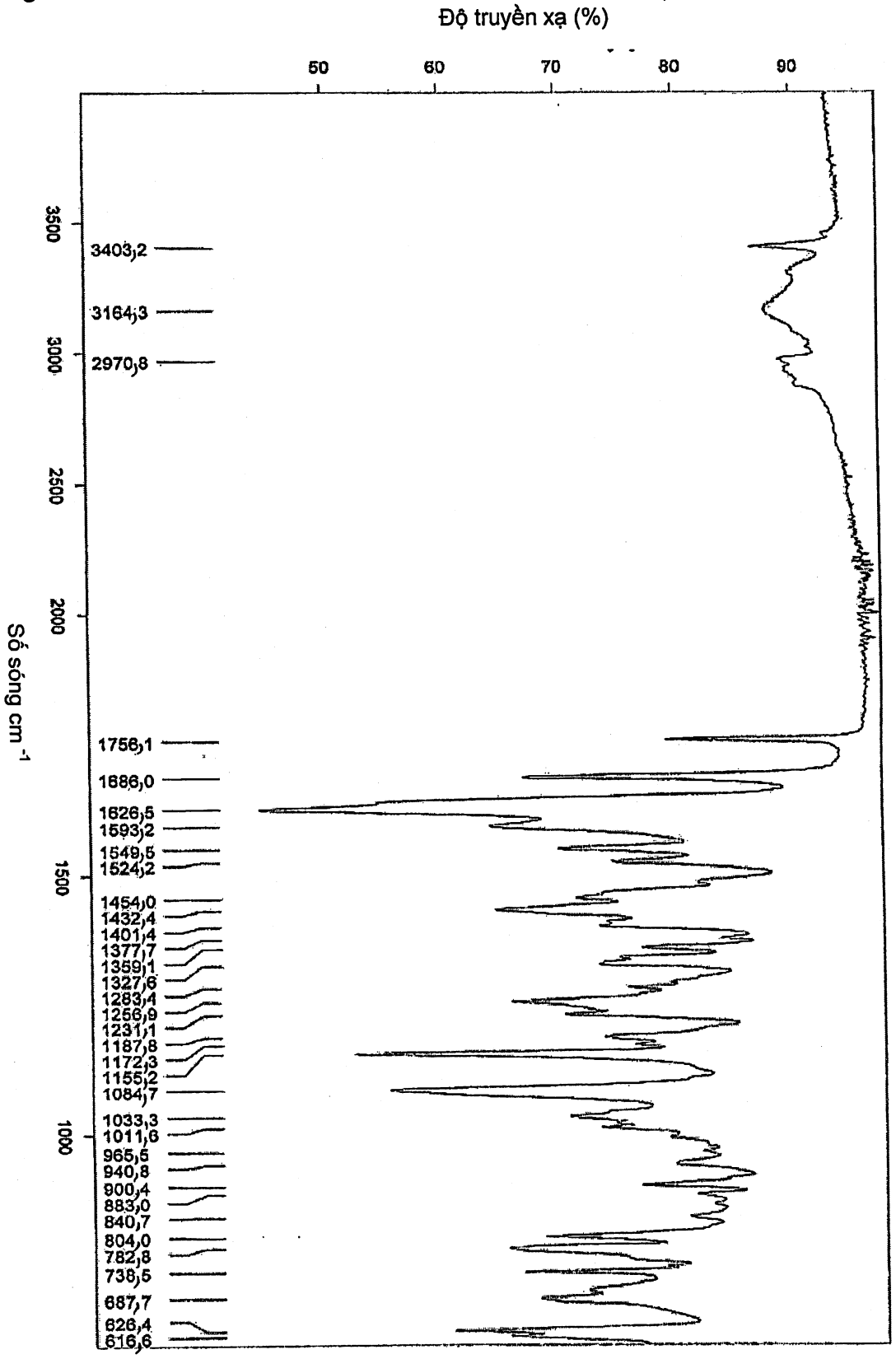

Độ truyền xạ (%)
50
60
70
80
90
Số sóng cm-1
3500
3000
2500
2000
1500
1000
3403,2
3164,3
2970,8
1756,1
1686,0
1626,5
1593,2
1549,5
1524,2
1454,0
1432,4
1401,4
1377,7
1359,1
1327,6
1283,4
1256,9
1231,1
1187,8
1172,3
1155,2
1084,7
1033,3
1011,6
965,5
940,8
900,4
883,0
840,7
804,0
782,8
738,5
687,7
626,4
616,6

Fig. 10

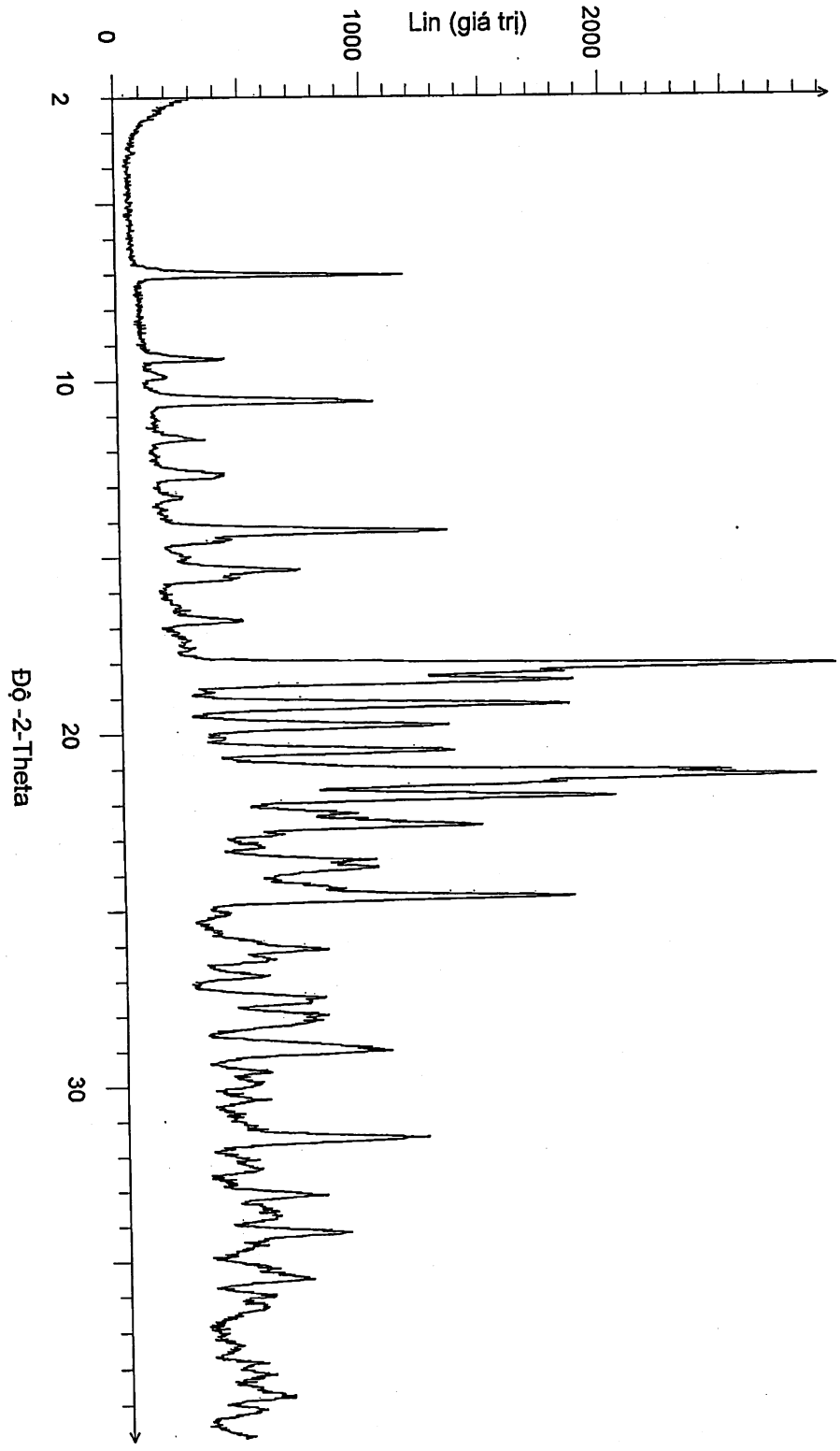
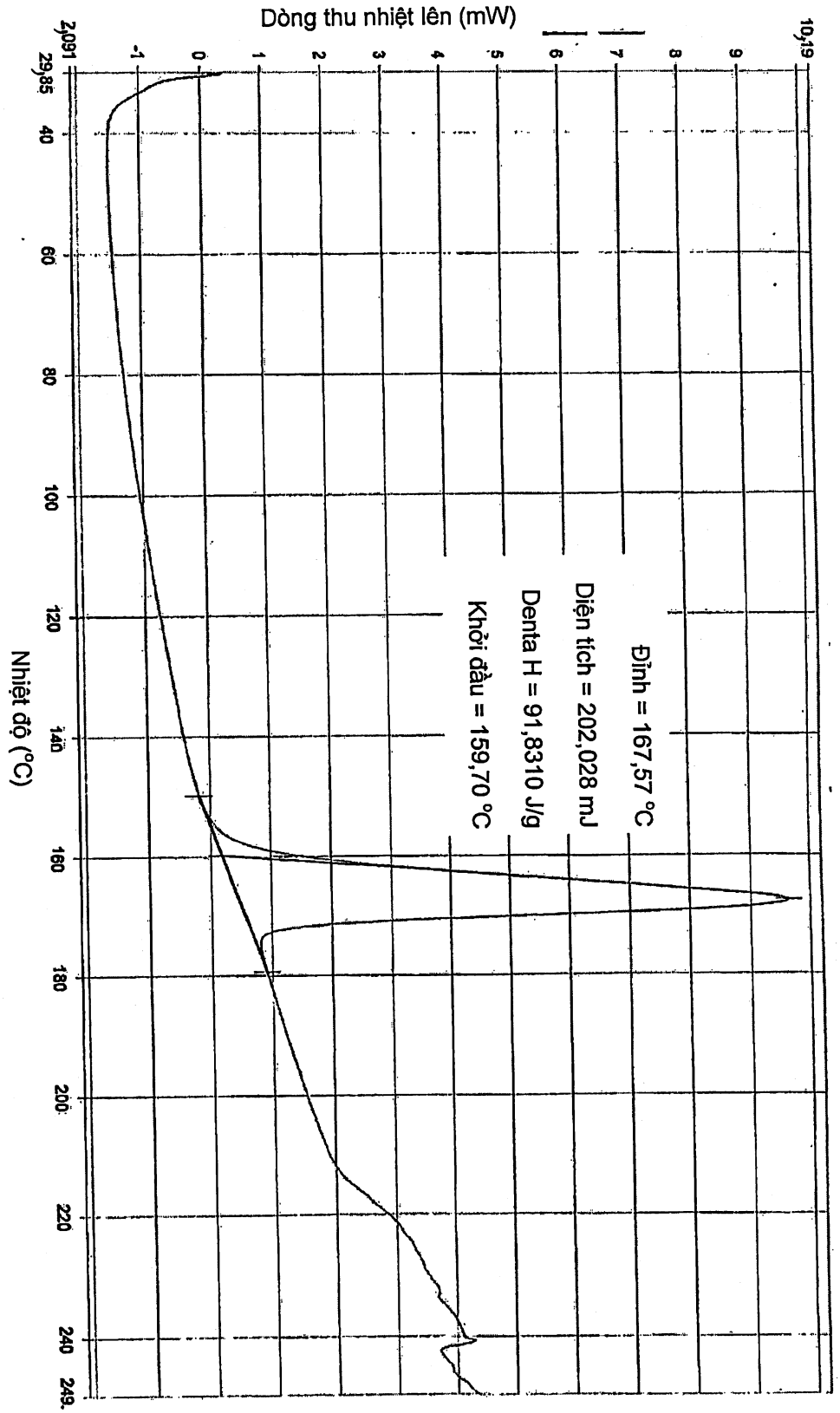


Fig. 11


Dòng thu nhiệt lên (mW)
Nhiệt độ (°C)
Đỉnh = 167,57 °C
Diện tích = 202,028 mJ
Denta H = 91,8310 J/g
Khởi đầu = 159,70 °C