



(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) 
1-0021835

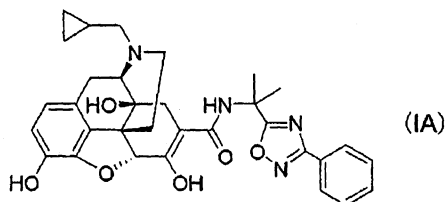
(51)⁷ **C07D 489/08, A61K 31/485, A61P 1/08, (13) B**
1/10, B01J 27/10, C07D 271/06

-
- (21) 1-2013-01772 (22) 11.11.2011
(86) PCT/JP2011/076034 11.11.2011 (87) WO2012/063933A1 18.05.2012
(30) 2010-253688 12.11.2010 JP
(45) 25.10.2019 379 (43) 25.12.2013 309
(73) SHIONOGI & CO., LTD. (JP)
1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) TAMURA, Yoshinori (JP), NOGUCHI, Kouichi (JP), INAGAKI, Masanao (JP),
MORIMOTO, Kenji (JP), HAGA, Nobuhiro (JP), ODA, Shinichi (JP), OMURA,
Sohei (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) **TINH THỂ CỦA DẪN XUẤT 7-CARBAMOYL MORPHINAN KHÔNG NO Ở VỊ TRÍ 6,7, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ**

(57) Sáng chế đề cập đến dạng tinh thể ổn định của hợp chất có công thức

(IA):



muối cộng axit và/hoặc solvat của nó. Các dạng tinh thể này là rất hữu ích làm nguyên liệu để bào chế thuốc. Ngoài ra, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7.

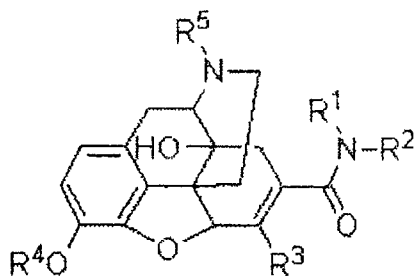
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của dẫn xuất morphinan và quy trình điều chế nó. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến tinh thể của dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, muối cộng axit của nó và/hoặc solvat của nó, và quy trình điều chế nó.

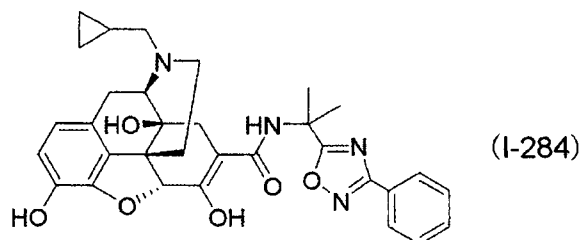
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trong giải phóng thuốc, các dạng tinh thể có các tính chất hóa học và/hoặc vật lý hữu ích và nổi bật là được mong đợi.

Tài liệu sáng chế 1 mô tả rằng dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7 có công thức sau:



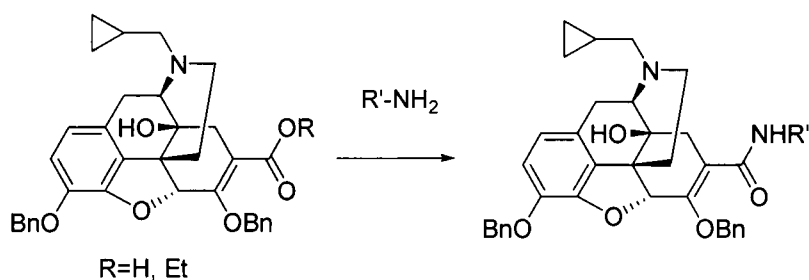
là hữu ích làm tác nhân điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng nôn và/hoặc chứng táo bón. Mặc dù hợp chất có công thức (I-284) dưới đây:



được bộc lộ ở dạng muối tự do trong các ví dụ của sáng chế này, muối cộng axit và/hoặc solvat là không được bộc lộ một cách cụ thể. Ngoài ra, không có tài liệu

nào mô tả về dạng tinh thể của nó.

Về quy trình điều chế dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, tất cả những gì đã được bộc lộ chỉ là phương pháp tổng hợp dẫn xuất 7-carbamoyl tương ứng từ dẫn xuất 7-carboxy như có công thức sau:



Thành phần hoạt tính của thuốc có thể có các tính chất vật lý về cơ bản là khác nhau tùy thuộc vào từng thể rắn. Những khác biệt về các tính chất vật lý như vậy có thể ảnh hưởng đến, ví dụ, phương pháp bào chế hoặc phương pháp sử dụng hoạt chất được tính, dược phẩm chứa hoạt chất này.

Mặc dù dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7 đã được bộc lộ, việc tạo ra muối thích hợp và/hoặc dạng tinh thể ổn định và phương pháp thuận lợi hơn để điều chế chúng là được mong đợi đối với việc sử dụng thuốc hoặc bào chế thuốc theo quy mô công nghiệp.

Các tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: Công bố đơn quốc tế WO 2006/126637

Tài liệu sáng chế 2: Công bố đơn quốc tế WO 2001/002375

Các tài liệu phi sáng chế

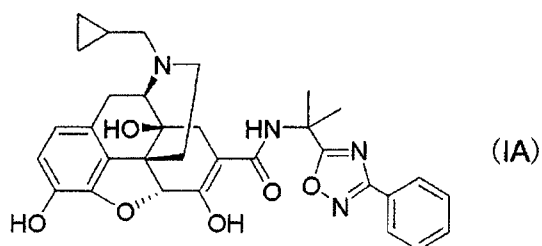
Tài liệu phi sáng chế 1: Chemical Communications, 1998, vol.23, 2575-2576

Tài liệu phi sáng chế 2: Synthesis, 1989, vol.2, 131-132.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

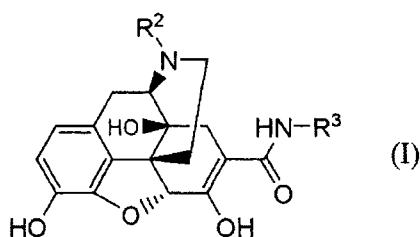
Sáng chế được tạo ra để đáp ứng nhu cầu nêu trên.

Là kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng tinh thể ổn định thu được từ hợp chất có công thức (IA):

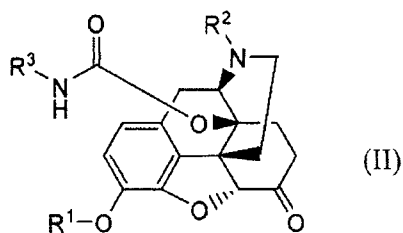


muối cộng axit và/hoặc solvat của nó, và đã hoàn thành các sáng chế sau đây.

Các tác giả sáng chế còn phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây:



trong đó R^2 là alkyl thấp tùy ý được thế và R^3 là alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế hoặc heteroaryl tùy ý được thế; thu được bằng cách phản ứng dẫn xuất carbamat của hợp chất có công thức (II) dưới đây:

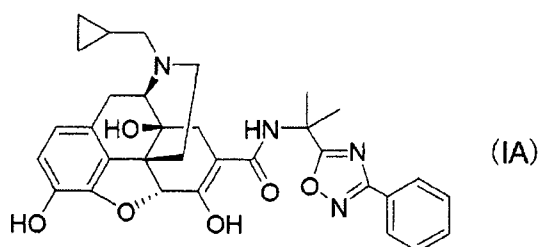


trong đó R^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl và R^2 và R^3 là như được định nghĩa trên đây; trong sự có mặt của bazơ, và bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ

R¹, nhờ đó đã hoàn thành các sáng chế liên quan đến phương pháp mới để điều chế dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7.

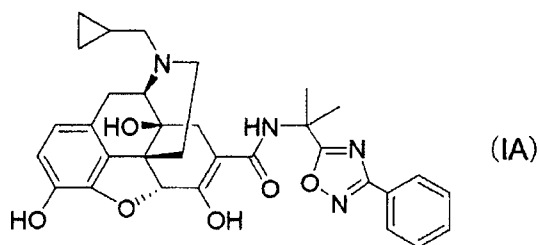
Sáng chế đề xuất các giải pháp sau đây.

(1) Muối axit p-toluensulfonic, muối axit axetic hoặc muối axit clohydric của hợp chất có công thức (IA) dưới đây:



hoặc solvat của hợp chất này hoặc muối cộng axit của nó.

(2) Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) sau đây:



hoặc tinh thể của solvat của muối cộng axit của nó.

(3) Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(4) Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,5^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(5) Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2) được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X và như được thể hiện trong Hình 1.

(6) Dạng tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục 2, trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(7) Tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

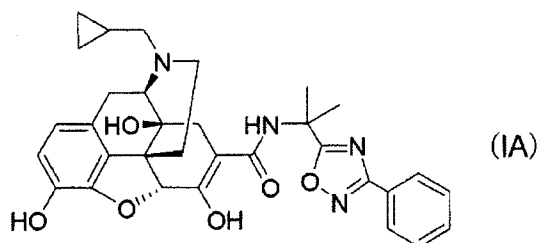
(8) Tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Hình 2.

(9) Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(10) Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(11) Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo mục (2) được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong Hình 3.

(12) Tinh thể của muối axit axetic của hợp chất có công thức (IA):



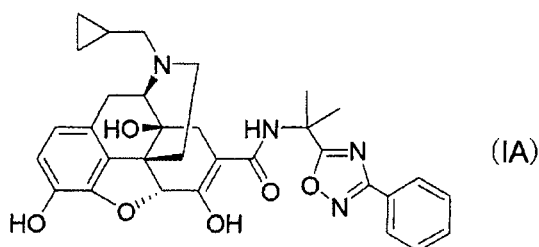
hoặc tinh thể của solvat của muối cộng axit của nó.

(13) Tinh thể của muối axit axetic theo mục (12), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(14) Tinh thể của muối axit axetic theo mục (12), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(15) Tinh thể của muối axit axetic theo mục (12), trong đó tinh thể này được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình 4.

(16) Tinh thể của muối axit clohydric của hợp chất có công thức (IA):



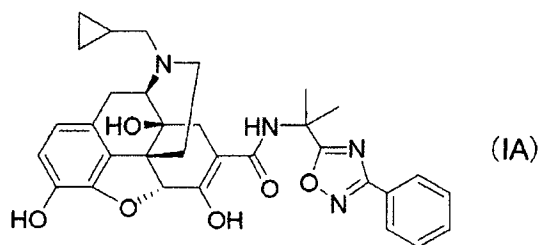
hoặc tinh thể của solvat của muối cộng axit của nó.

(17) Tinh thể của muối axit clohydric theo mục (16), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(18) Tinh thể của muối axit clohydric theo mục (16), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$ và $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(19) Tinh thể của muối axit clohydric theo mục (16), trong đó tinh thể này được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình 5.

(20) Tinh thể của hợp chất có công thức (IA):



hoặc tinh thể của solvat của nó.

(21) Tinh thể của hợp chất có công thức (IA) theo mục (20), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(22) Tinh thể của hợp chất có công thức (IA) theo mục (20), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $6,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,7^\circ \pm 0,2^\circ$ và $30,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(23) Tinh thể của hợp chất có công thức (IA) theo mục (20), trong đó tinh thể này được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình 7.

(24) Tinh thể của etanol solvat theo mục (20), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(25) Tinh thể của etanol solvat theo mục (20), trong đó tinh thể này có trị số cực đại của góc nhiễu xạ (2θ): $6,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,6^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

(26) Tinh thể của etanol solvat theo mục (20), trong đó tinh thể này được đặc trưng bởi phổ nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trong hình 6.

(27) Dược phẩm chứa tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) đến (26).

(27A) Chất đối kháng thụ thể opioit chứa tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26).

(27B) Chế phẩm phòng và/hoặc điều trị chứng buồn nôn, nôn, và/hoặc táo bón, trong đó tác nhân này chứa tinh thể theo mục (2) - (26).

(27C) Chế phẩm làm giảm và/hoặc phòng tác dụng phụ do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit gây ra, trong đó tác nhân này chứa tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26).

(27D) Chế phẩm phòng và/hoặc điều trị theo mục (27C), trong đó các tác dụng phụ là chứng buồn nôn, nôn, và/hoặc táo bón.

(27E) Chế phẩm phòng và/hoặc điều trị theo mục (27C) hoặc (27D), trong đó hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit là morphin, oxycodon, hydrocodon, tramadol, hoặc muối được dụng hoặc solvat của nó.

(27J) Dược phẩm chứa tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26) để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, và/hoặc táo bón.

(27K) Dược phẩm chứa tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26) để làm giảm và/hoặc phòng ngừa các tác dụng phụ do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit gây ra.

(27L) Thuốc giảm đau chứa hỗn hợp gồm hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit với một lượng hữu hiệu tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26) để làm giảm và/hoặc phòng ngừa các tác dụng phụ do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit đó gây ra.

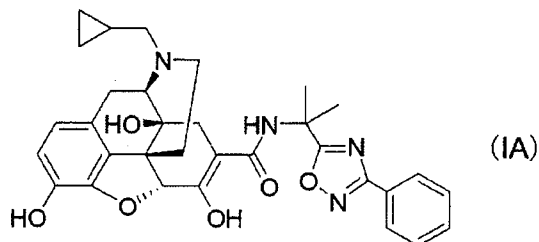
(27M) Thuốc giảm đau chứa hỗn hợp gồm hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit với một lượng hữu hiệu tinh thể theo mục bất kỳ từ (2) - (26) để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, và/hoặc táo bón do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit đó gây ra.

(27N) Thuốc giảm đau theo mục (27L) hoặc (27M), trong đó hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit là morphin, oxycodon, hydrocodon, tramadol, hoặc

muối được dụng hoặc solvat của nó.

(28) Quy trình điều chế tinh thể của muối cộng axit của hợp chất có công thức

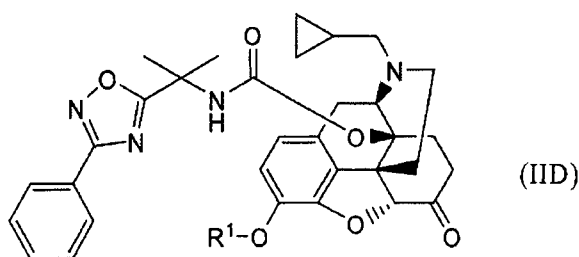
(IA):



hoặc tinh thể của solvat của muối cộng axit này theo mục bất kỳ từ (2) đến (19), trong đó quy trình này được đặc trưng bởi các bước bổ sung axit vào hợp chất có công thức (IA), và sau đó, tinh thể hóa muối cộng axit hoặc solvat của nó từ dung môi khi cần thiết.

(29) Quy trình điều chế tinh thể theo mục (2), trong đó quy trình này được đặc trưng bởi các bước:

cho hợp chất có công thức (IID) phản ứng với bazơ:



trong đó R^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl,

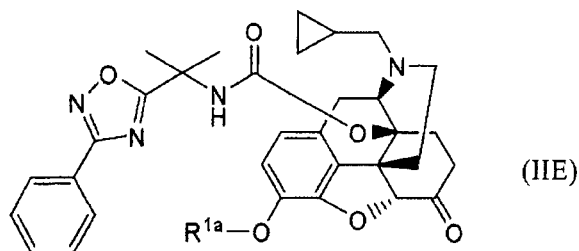
bổ sung axit p-toluensulfonic sau khi khử bảo vệ R^1 khi cần thiết, và

tinh thể hóa muối cộng axit hoặc solvat của nó từ dung môi khi cần thiết.

(30) Quy trình theo mục (29), trong đó quy trình này được đặc trưng bởi bước:

cho hợp chất có công thức (IIE) phản ứng với bazơ:

21835

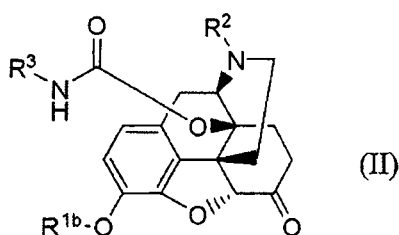


trong đó R^{1a} là nguyên tử hydro hoặc nhóm bảo vệ của nhóm hydroxy có thể bảo vệ bằng bazơ, sau đó

bổ sung axit p-toluensulfonic vào đó, và

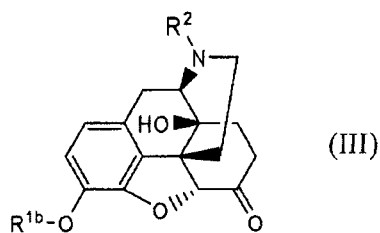
tinh thể hóa muối cộng axit hoặc solvat của nó từ dung môi, khi cần thiết.

(31) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II):



trong đó R^{1b} là nhóm bảo vệ của hydroxy, R^2 là alkyl thấp tùy ý được thế, R^3 là alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl được thế hoặc không được thế hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

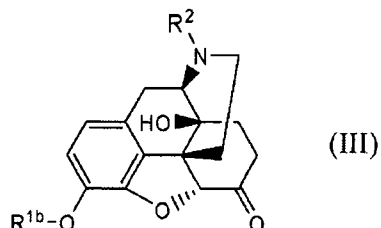
trong đó quy trình này được đặc trưng bằng cách cho hợp chất có công thức (III):



trong đó R^{1b} và R^2 là như được xác định ở trên; phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-N=C=O$, trong đó R^3 là như được xác định ở trên; hoặc

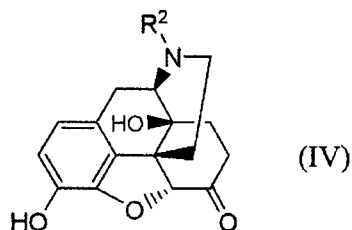
phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3\text{-NH-C(=O)-X}$, trong đó R^3 là như được xác định ở trên và X là nhóm rời chuyển; trong môi trường có hoặc không có axit.

(32) Quy trình theo mục (31), trong đó quy trình này được đặc trưng bởi cách thu được hợp chất có công thức (III):



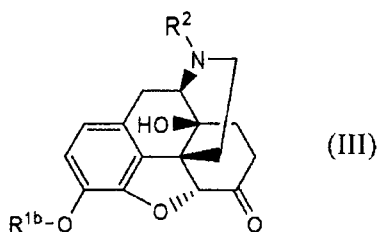
trong đó R^{1b} và R^2 là như được xác định ở mục (31);

bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (IV):



trong đó R^2 là như được xác định ở mục (31).

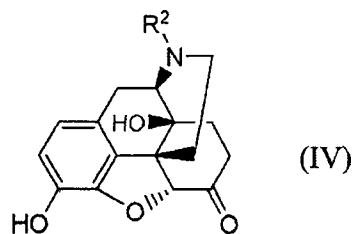
(33) Quy trình theo mục (32), trong đó bước thu được hợp chất có công thức (III):



trong đó R^{1b} và R^2 là như được xác định ở mục (31);

bằng cách bảo vệ nhóm hydroxy của hợp chất có công thức (IV):

21835



trong đó R^2 là như được xác định ở mục (31);

và bước cho hợp chất có công thức (III) phản ứng với hợp chất có công thức:
 $R^3-N=C=O$,

trong đó R^3 là như được xác định ở mục (31); hoặc

với hợp chất có công thức: $R^3-NH-C(=O)-X$,

trong đó R^3 là như được xác định ở trên và X là nhóm rời chuyển;

trong môi trường có hoặc không có axit, được thực hiện một cách lần lượt.

Trong đó cụm từ "được thực hiện một cách lần lượt" bao gồm phản ứng của bước tiếp theo được thực hiện mà không tách hợp chất được điều chế bằng phản ứng của bước trước đó.

Chẳng hạn, tiến hành theo hai bước trong một bình được lấy làm ví dụ.

(34) Quy trình theo mục bất kỳ từ (31) đến (33), trong đó phản ứng được tiến hành trong môi trường có mặt của axit.

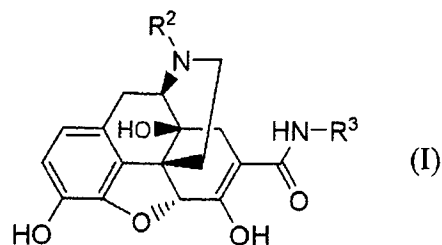
(35) Quy trình theo mục (34), trong đó axit là axit Lewis.

(36) Quy trình theo mục (35), trong đó axit Lewis là CuCl, CuCl₂, CuBr, CuI, CuBr, CuSO₄, Cu, Zn(OAc)₂, ZnBr₂ hoặc ZnCl₂.

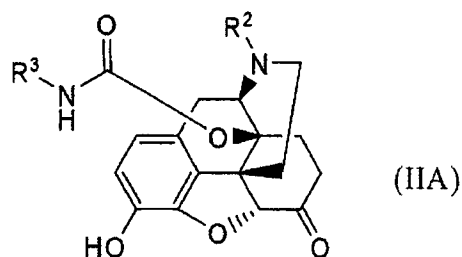
(37) Quy trình theo mục bất kỳ từ (31) đến (36), trong đó quy trình này được đặc trưng ở chỗ, phản ứng được tiến hành dưới sự có mặt của axit với lượng khoảng 0,00005-1,0 đương lượng so với hợp chất có công thức (III).

(38) Quy trình theo mục bất kỳ từ (31) đến (37), trong đó R^{1b} là nhóm bảo vệ của hydroxyl có thể bảo vệ bằng bazơ.

(39) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):

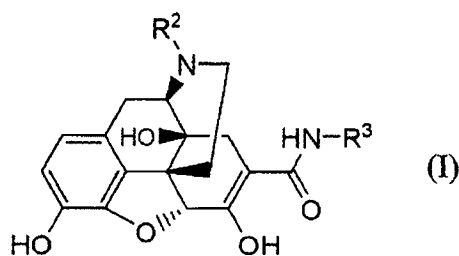


trong đó R^2 và R^3 là như được định nghĩa ở mục (31); bằng cách xử lý bằng bazơ hợp chất có công thức (IIA):



trong đó R^2 và R^3 là như được xác định ở trên.

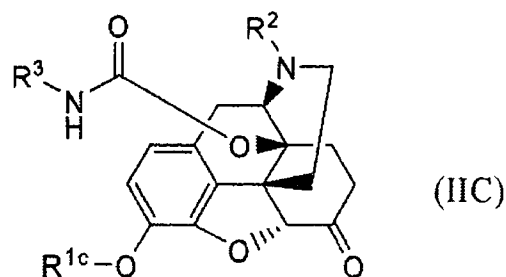
(40) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



trong đó R^2 và R^3 là như được xác định ở mục (31);

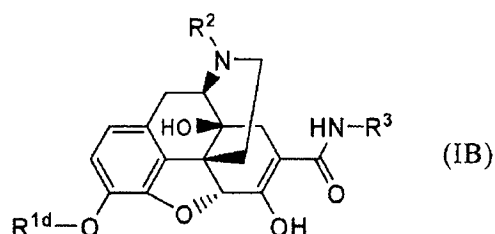
khác biệt ở chỗ, bước cho hợp chất có công thức (IIC) phản ứng bởi bazơ:

21835



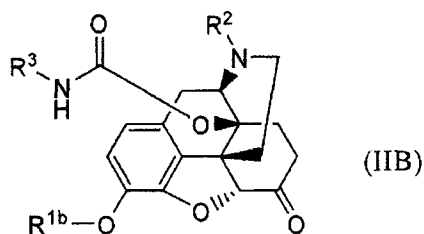
trong đó R^{1c} là nhóm bảo vệ hydroxy có thể bảo vệ bằng bazơ, và R^2 và R^3 là như được xác định ở trên.

(41) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IB):



trong đó R^{1d} là hydro hoặc nhóm hydroxy không thể bảo vệ bằng bazơ, R^2 và R^3 là như được xác định ở mục (31);

khác biệt ở chỗ, bước cho hợp chất có công thức (IIB) phản ứng với bazơ :



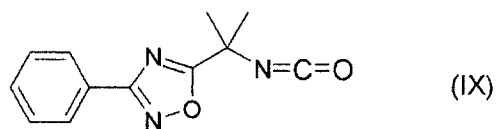
trong đó R^{1b} là nhóm hydroxy; R^2 và R^3 là như được xác định ở trên.

(42) Quy trình theo mục bất kỳ từ (39) đến (41), trong đó bazơ là bazơ vô cơ.

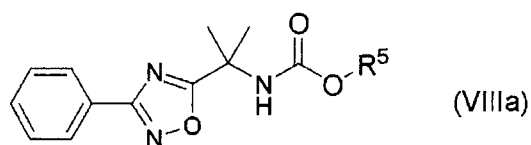
(43) Quy trình theo mục bất kỳ từ (39) đến (41), trong đó bazơ là kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, hoặc xesi hydroxit.

(44) Quy trình theo mục bất kỳ từ (39) đến (43), trong đó nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 30°C đến 100°C.

(45) Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IX), trong đó quy trình này bao gồm bước:

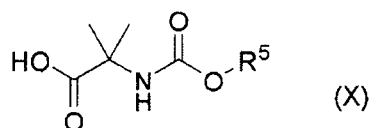


cho hợp chất có công thức (VIIIa):

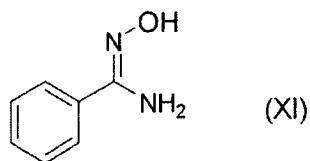


trong đó R^5 là alkyl thấp; phản ứng dưới sự có mặt của axit Lewis và bazơ.

(46) Quy trình theo mục (45), trong đó quy trình này khác biệt ở chỗ, cho hợp chất có công thức (X):



trong đó R^5 là alkyl thấp, phản ứng với hợp chất có công thức (XI):



để tạo ra hợp chất có công thức (VIIIa).

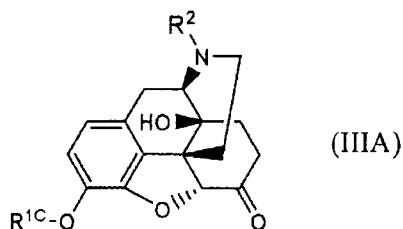
(47) Quy trình theo mục (45) hoặc (46), trong đó axit Lewis là $AlCl_3$ hoặc $TiCl_4$.

(48) Quy trình điều chế muối cộng axit của hợp chất có công thức (I),

bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức (IIIA):

21835

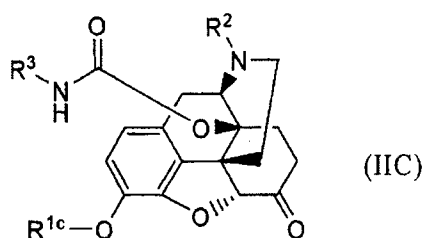


trong đó R^{1c} là nhóm bảo vệ hydroxy có thể bảo vệ bằng bazơ và R^2 là như được xác định ở mục (31),

phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-N=C=O$, trong đó R^3 là như được xác định ở mục (31); hoặc

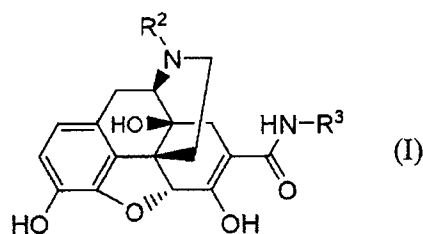
phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-NH-C(=O)-X$, trong đó R^3 là như được xác định ở trên, và X là nhóm rời chuyển;

dưới sự có mặt hoặc không có chất xúc tác axit Lewis để thu được hợp chất có công thức (IIC):



trong đó R^{1c} , R^2 và R^3 là như được xác định ở trên; sau đó,

cho hợp chất có công thức (IIC) phản ứng với bazơ để thu được hợp chất có công thức (I):



trong đó R^2 và R^3 là như được xác định ở trên; và

bổ sung axit vào hợp chất có công thức (I) để tạo thành muối cộng axit.

Muối cộng axit cũng thu được bằng cách làm lạnh dung dịch phản ứng sau khi muối cộng axit được tạo thành bằng cách bổ sung axit.

Trong đó các phương án của sáng chế còn được lấy làm ví dụ để điều chế hợp chất có công thức (IIC) bao gồm bước:

cho hợp chất có công thức (IIIA) phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-N=C=O$, trong đó R^3 là như được xác định ở trên dưới sự có mặt của chất xúc tác axit Lewis;

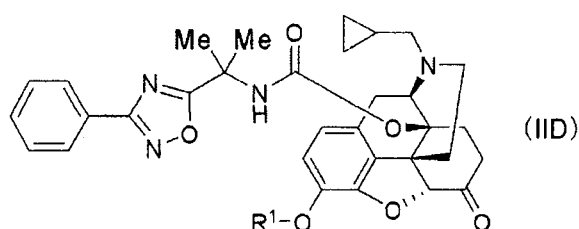
cho hợp chất có công thức (IIIA) phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-N=C=O$, trong đó R^3 là như được xác định ở trên khi không có chất xúc tác axit Lewis; hoặc

cho hợp chất có công thức (IIIA) phản ứng với hợp chất có công thức: $R^3-NH-C(=O)-X$, trong đó R^3 và X là như được xác định ở trên khi không có chất xúc tác axit Lewis.

(49) Quy trình theo mục (48), trong đó muối cộng axit của hợp chất có công thức (I) là muối axit p-toluensulfonic, muối axit axetic, muối axit clohydric, hoặc solvat của nó.

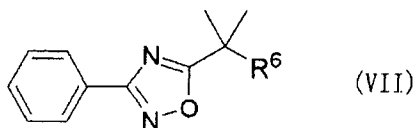
(50) Quy trình theo mục (49), trong đó muối axit p-toluensulfonic, muối axit axetic, hoặc muối axit clohydric, hoặc solvat của nó là tinh thể.

(51) Hợp chất có công thức (IID):



trong đó R^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl.

(52) Hợp chất có công thức (VII):



trong đó R^6 là nhóm được thể hiện bởi $-N=C=O$ hoặc $-NH-C(=O)-X$, trong đó X là nhóm rời chuyển.

Đối với những hợp chất có công thức (II), công thức (IIA), công thức (IIB), công thức (IIC), công thức (IID) và công thức (IIE) nêu trên, hydro của $-NH-$ của nhóm $-O-C(=O)-NH-$ gắn với mạch nhánh của vị trí 7 trong khung morphinan có thể được thế bằng nhóm bảo vệ amino.

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, muối cộng axit của nó và/hoặc tinh thể solvat của nó. Tinh thể này có độ ổn định tốt và có thể được sử dụng làm thành phần để điều chế dược phẩm. Quy trình điều chế mới có thể góp phần làm rút ngắn các bước điều chế, cải thiện hiệu suất v.v..

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể (không solvat) của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 2 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể (dạng I) của hydrat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 3 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể (dạng II) của hydrat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 4 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của muối axit axetic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 5 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của muối axit clohydric của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 6 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của etanol solvat của hợp

chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 7 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của hợp chất tự do (IA) theo sáng chế.

Hình 8 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của methyl axetat solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 9 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của (ethyl axetat và 2-propanol) solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 10 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của n-propyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) của sáng chế.

Hình 11 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của axetonitril solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 12 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của 1,2-dietoxyetan solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 13 thể hiện giản đồ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể của methyl isobutyl keton solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 14 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của tinh thể (không solvat) của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 15 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của tinh thể (dạng I) của hydrat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 16 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của tinh thể (dạng II) của hydrat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 17 thể hiện các kết quả phân tích TG/DTA của muối axit axetic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 18 thể hiện các kết quả phân tích TG/DTA của muối axit clohydric của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 19 thể hiện các kết quả phân tích TG/DTA của etanol solvat của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 20 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của dạng tự do của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 21 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của methyl axetat solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 22 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của ethyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 23 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của ethyl axetat/2-propanol) solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 24 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của axetonitril solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 25 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của 1,2-dimethoxyetan solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Hình 26 thể hiện các kết quả của các phân tích TG/DTA của methyl isobutyl

keton solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trong bản mô tả này, "halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot. Gốc halogen của "alkyl thấp halogeno", "alkoxy thấp halogeno", và "alkylthio thấp halogeno" là cũng giống như vậy.

"Alkyl thấp" bao gồm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1-10, tốt hơn là từ 1-6, hoặc tốt hơn nữa là từ 1-3, và ví dụ, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, n-heptyl, isoheptyl, n-octyl, isooctyl, n-nonyl, và n-dexyl được lấy làm ví dụ. Metyl, etyl, isopropyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, và 1-ethylpropyl, v.v., là được ưu tiên.

Dưới dạng phân tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế", halogen, hydroxy, alkoxy thấp, alkoxy thấp halogeno, hydroxy alkoxy thấp, alkylthio thấp, alkylamino thấp, axylamino, axyl, axyloxy, xyano, carboxy, alkoxy carbonyl thấp, carbamoyl, alkyl carbamoyl thấp, xyano carbamoyl, alkyl sulfonylcarbamoyl thấp, aryl sulfonylcarbamoyl, sulfamoyl, alkyl sulfamoyl thấp, alkyl sulfonyl thấp, xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α (nhóm thế α là halogen, hydroxyl, alkyl thấp, alkyl thấp halogeno, hydroxy alkyl thấp, alkoxy thấp alkyl thấp, carboxy alkyl thấp, alkoxy carbonyl thấp alkyl thấp, amino alkyl thấp, alkylamino thấp alkyl thấp, axylamino alkyl thấp, xyano alkyl thấp, alkoxy thấp, alkoxy thấp halogeno, hydroxy alkoxy thấp, alkylthio thấp, halogenothio alkyl thấp, axyl, axyloxy, amino, alkylamino thấp, axylamino, xyano, carboxy, alkoxy carbonyl thấp, carbamoyl, alkyl carbamoyl thấp, aryl carbamoyl, xyano carbamoyl, alkyl sulfonylcarbamoyl thấp, sulfamoyl, alkyl sulfamoyl thấp, alkyl sulfonyl thấp, aryl và nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng alkylen dioxy thấp), xycloalkenyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , aryl tùy ý được

thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , aryloxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , arylthio tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , và oxy dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α được lấy làm ví dụ.

Gốc alkyl thấp của "alkyl thấp halogeno", "hydroxy alkyl thấp", "amino alkyl thấp", "axylamino alkyl thấp", "axyloxy alkyl thấp", "xycloalkyl alkyl thấp", "alkoxy alkyl thấp", "halogeno alkoxy alkyl thấp", "hydroxy alkoxy thấp", "alkoxy thấp alkyl thấp", "alkoxy carbonyl thấp", "carboxy alkyl thấp", "alkoxy carbonyl thấp alkyl thấp", "alkylthio thấp", "halogenothio alkyl thấp", "alkylamino thấp", "alkylamino thấp alkyl thấp", "alkyl carbamoyl thấp", "alkyl sulfamoyl thấp", "alkyl sulfonyl thấp", "aryl alkyl thấp", "tri alkyl silyl thấp", "alkyl diaryl silyl thấp", "triaryl alkyl silyl thấp", "alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp", "alkylthio thấp alkyl thấp", "aryl alkoxy thấp alkyl thấp", "alkyl sulfonyl thấp", "alkyl sulfonylcarbamoyl thấp", "alkyl carbonyl thấp", "xyano alkyl thấp", "alkoxycarbonylamino thấp", "alkylen dioxy thấp" và "alkyl dị vòng thấp" là giống như gốc của "alkyl thấp" nêu trên.

Phần tử thế của "alkoxy thấp tùy ý được thế", "alkylthio thấp tùy ý được thế" và "alkyl sulfonyl thấp tùy ý được thế" là giống như phần tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế" nêu trên.

"Alkenyl thấp" gồm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 2-10, tốt hơn là từ 2-8, tốt hơn nữa là từ 3-6 mà có một hoặc nhiều liên kết đôi ở các vị trí bất kỳ. Cụ thể, vinyl, allyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, isobutenyl, prenyl, butadienyl, pentenyl, isopentenyl, pentadienyl, hexenyl, isohexenyl, hexadienyl, heptenyl, oxtenyl, nonenyl và decenyl, v.v., là được bao gồm.

Phần tử thế của "alkenyl thấp tùy ý được thế" là giống như các phần tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế".

"Alkynyl thấp" gồm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 2-10, tốt hơn là từ 2-8, tốt hơn nữa là từ 3-6 mà có một hoặc nhiều liên kết ba ở các vị trí bất kỳ. Cụ thể, etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, heptynyl, octynyl, nonynyl, decynyl, v.v., là được bao gồm. Các nhóm này có thể có một liên kết đôi ở các vị trí tự do hơn.

Phần tử thế của "alkynyl thấp tùy ý được thế" là giống như phần tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế" nêu trên.

Dưới dạng phần tử thế của "amino tùy ý được thế", alkyl thấp tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , axyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , amino tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , sulfamoyl, alkyl sulfamoyl thấp tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , aryl sulfamoyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , alkyl sulfonyl thấp tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , arylsulfonyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , arylamino tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , và nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α được lấy làm ví dụ.

Phần tử thế của "carbamoyl tùy ý được thế" là giống như là phần tử thế của "amino tùy ý được thế" nêu trên.

"Xycloalkyl" mà nhóm carboxycyclic có số cacbon từ 3-10, tốt hơn là từ 3-8, tốt hơn nữa là từ 4-8, và gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, xyclononyl, xyclodexyl, v.v.. Các chất này ngoài ra có thể được ngưng tụ với "aryl" hoặc "nhóm dị vòng" dưới đây ở các vị trí bất kỳ.

Gốc xycloalkyl của "xycloalkyl alkyl thấp" và "xycloalkyl carbonyl" là

giống như gốc của "xycloalkyl" nêu trên.

Một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α được mô tả trên đây được lấy làm ví dụ dưới dạng phần tử thế của "xycloalkyl tùy ý được thế". Các phần tử thế có thể thế ở các vị trí bất kỳ và có thể thế ở nguyên tử cacbon có liên kết xycloalkyl.

Thuật ngữ "xycloalkenyl" gồm xycloalkyl nêu trên có một hoặc nhiều liên kết đôi ở các vị trí bất kỳ trong vòng, và cụ thể gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl, xyclooctenyl, xyclohexadienyl, v.v.,

Gốc xycloalkenyl của "xycloalkenyl carbonyl" là giống như gốc của "xycloalkenyl" nêu trên.

Phần tử thế của " xycloalkenyl tùy ý được thế " là giống như các phần tử thế của "xycloalkyl tùy ý được thế" nêu trên.

"Aryl" gồm phenyl, naphthyl, anthryl, phenanthryl, và đặc biệt tốt hơn là phenyl.

Các gốc aryl của "aryloxy", "arylthio", "aryl alkyl thấp", "alkyl diaryl silyl thấp", "triaryl alkyl silyl thấp", "aryl alkyloxy thấp alkyl thấp", "aryl sulfonyl", "aryl sulfamoyl", "arylamino", "aryl carbamoyl" và "aryl sulfonylcarbamoyl" là giống như gốc của "aryl" nêu trên.

Dưới dạng các phần tử thế của "aryl tùy ý được thế", "phenyl tùy ý được thế" và "aryl sulfonyl tùy ý được thế", các phần tử thế của nhóm thế α nêu trên, phenyl được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , phenoxy được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α , hoặc alkylen dioxy thấp v.v., được lấy làm ví dụ.

"Nhóm dị vòng" gồm các nhóm dị vòng có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại tùy ý được chọn từ O, S và N trong vòng, và cụ thể gồm các heteroaryl

có từ 5 - 6 cạnh như pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, triazolyl, triadiny, tetrazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, thiadiazolyl, furyl và thienyl v.v.;

nhóm dị vòng ngưng tụ hai vòng như indolyl, isoindolyl, indazolyl, indridinyl, indriny, isoindriny, quinolyl, isoquinolyl, xinnoliny, phthalazinyl, quinazolinyl, naphthyridinyl, quinoxalinyl, purinyl, pteridinyl, benzopyranyl, benzimidazolyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzoxadiazolyl, benzoisothiazolyl, benzothiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuryl, isobenzofuryl, benzothienyl, benzotriazolyl, imidazopyridyl, triazolopyridyl, imidazothiazolyl, pyrazinopyridazinyl, quinazolinyl, quinolyl, isoquinolyl, naphthyridinyl, dihydropyridyl, tetrahydroquinolyl và tetrahydrobenzothienyl;

các nhóm dị vòng ngưng tụ ba vòng như carbazolyl, acridinyl, xantenyl, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, dibenzofuryl;

nhóm dị vòng không thơm như dioxanyl, thiiranyl, thiolanyl, thiethanyl, oxilanyl, oxetanyl, oxathiolanyl, azetidiny, thianyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, morpholiny, morpholino, thiomorpholiny, thiomorpholino, dihydropyridyl, dihydrofuryl, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiazolyl, và tetrahydroisothiazolyl là được bao gồm.

Heteroaryl hoặc các nhóm dị vòng không thơm có từ 5 - 6 cạnh là được ưu tiên.

Gốc dị vòng của "oxy dị vòng" và "alkyl thấp dị vòng" là giống như gốc của "nhóm dị vòng" nêu trên.

Một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm nhóm thế α nêu trên và oxo được lấy làm ví dụ dưới dạng phần tử thế của "nhóm dị vòng tùy ý được thế" và "oxy dị vòng tùy ý được thế". Các phần tử thế có thể thế ở các vị trí bất kỳ và có thể thế ở nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ có một liên kết của

nhóm dị vòng.

"Axl" gồm axyl béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số cacbon từ 1-10, tốt hơn là từ 1-6, tốt hơn nữa là từ 1-4, và axyl vòng béo, aroyl và carbonyl dị vòng có số cacbon từ 4-9, tốt hơn là từ 4-7.

"Nhóm béo mạch thẳng" gồm "alkyl thấp" nêu trên, "alkenyl thấp" nêu trên, và "alkynyl thấp" nêu trên. "Nhóm vòng béo" gồm "xycloalkyl" nêu trên và "xycloalkenyl" nêu trên. Gốc dị vòng của carbonyl dị vòng là giống như gốc của "nhóm dị vòng" nêu trên. Một ví dụ của axyl, formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, pivaloyl, hexanoyl, acryloyl, propioloyl, metacryloyl, crotonoyl, xyclopropylcarbonyl, xyclohexylcarbonyl, xyclooctylcarbonyl, benzoyl, pyridincarbonyl, piperidincarbonyl, piperazincarbonyl, morpholinocarbonyl, v.v. là được bao gồm.

Các gốc axyl của "axyloxy", "axylamino", "axylamino alkyl thấp", và "axyloxy alkyl thấp" là giống như gốc của "axyl" nêu trên.

Phần tử thế của "axyl tùy ý được thế" hoặc "axyloxy tùy ý được thế" là giống như phần tử thế của "alkyl thấp tùy ý được thế" nêu trên khi "axyl" là axyl béo mạch thẳng, và khi "axyl" là axyl béo vòng, aroyl, và carbonyl dị vòng, phần tử thế là một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm thế α nêu trên.

"Solvat" gồm solvat có các dung môi hữu cơ (etanol, 2-propanol, methyl axetat, ethyl axetat, n-propyl axetat, 1, 2-dimetoxyetan, methyl isobutyl keton, axetonitril, v.v.) và hydrat, là ví dụ. Khi tạo thành hydrat, hydrat có thể được phối hợp với số phân tử nước bất kỳ.

Dưới dạng "nhóm bảo vệ hydroxyl", benzyl, p-metoxyphenylbenzyl, axetyl, formyl, benzoyl, cloaxetyl, pivaloyl, methyl carbonat, isobutyl carbonat, benzyl carbonat, vinyl carbonat, phenyl carbamat, mesyl, tosyl, trimethylsilyl, triethyl silyl, t-butyl dimethylsilyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimethylsilyl)etoxymetyl, propenyl, phenaxyl và

tetrahydropyranyl v.v. được lấy làm ví dụ.

Dưới dạng “nhóm bảo vệ hydroxyl có thể bảo vệ bằng bazơ”, axetyl, formyl, benzoyl, cloaxetyl, pivaloyl, metyl carbonat, isobutyl carbonat, benzyl carbonat, vinyl carbonat, phenyl carbamat, mesyl, tosyl v.v. được lấy làm ví dụ. Theo một khía cạnh, axetyl, formyl, benzoyl, cloaxetyl và pivaloyl được lấy làm ví dụ. Axetyl được lấy làm ví dụ ở một khía cạnh khác.

Dưới dạng “nhóm bảo vệ hydroxyl không thể bảo vệ bằng bazơ”, benzyl, p-metoxyphenylbenzyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, t-butyldimetylsilyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, metoxyetoxymetyl, 2-(trimetylsilyl)etoxymetyl, propenyl, phenaxyl và tetrahydropyranyl v.v. được lấy làm ví dụ.

Dưới dạng “nhóm rời chuyển”, phenoxy tùy ý được thể (ví dụ, phenoxy, p-nitrophenoxy và o-nitrophenoxy được lấy làm ví dụ), nhóm dị vòng (ví dụ, 1-imidazolyl và 1-pyrazolyl được lấy làm ví dụ), oxy dị vòng tùy ý được thể (ví dụ, pyridyloxy được lấy làm ví dụ) v.v. được lấy làm ví dụ.

Dưới dạng “muối cộng axit của hợp chất có công thức (I)” và “muối cộng axit của hợp chất có công thức (IA)”, muối có axit vô cơ (ví dụ, axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit carbonic, axit bromhydric, axit phosphoric, axit hydroiodic v.v.), hoặc axit hữu cơ (ví dụ, axit formic, axit axetic, axit propionic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit lactic, axit tartaric, axit oxalic, axit maleic, axit fumaric, axit mandelic, axit glutaric, axit malic, axit benzoic, axit phtalic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic, metansulfonic, axit etan sulfonic v.v.) được lấy làm ví dụ. Ví dụ, dưới dạng muối cộng axit của “muối cộng axit của hợp chất có công thức (I)”, và muối cộng axit của “muối cộng axit của hợp chất có công thức (IA)”, muối axit p-toluensulfonic, muối axit axetic, và muối axit clohydric được lấy làm ví dụ.

Dưới dạng “nhóm bảo vệ amino”, t-butyldimetylsilyl, t-butoxycarbonyl, allyl, 9-fluorenylmetyloxycarbonyl, benzyl, p-metoxybenzyl, metoxymetyl, benzyloxymetyl, benzhydryl, và trityl được lấy làm ví dụ.

Tinh thể của sáng chế thu được dưới dạng muối cộng axit của hợp chất có công thức (I), hoặc solvat của muối cộng axit này. Dưới dạng axit được sử dụng ở đây, axit p-toluensulfonic, axit axetic, hoặc axit clohydric được lấy làm ví dụ. Đặc biệt, tinh thể của axit p-toluensulfonic được xem là không hút nước, và có tính ổn định tuyệt vời. Dưới dạng dung môi để tạo thành solvat, nước, etanol, 2-propanol, metyl axetat, etyl axetat, n-propyl axetat, 1,2-dimetoxyetan, metyl isobutyl keton, axetonitril, v.v., có thể được lấy làm ví dụ.

Tinh thể của muối cộng axit được tinh thể hóa sau khi bổ sung 1,0-10,0 đương lượng của axit vào dung dịch của hợp chất có công thức (I) ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng hoặc bằng cách làm ấm lên ở nhiệt độ dưới điểm sôi của dung môi, tùy ý bằng cách làm nguội hoặc cô dung môi.

Việc điều chế tinh thể được solvat hóa được tiến hành bằng cách hòa tan muối cộng axit của hợp chất có công thức (I) trong dung môi hòa tan chứa dung môi đã được solvat hóa ít nhất ở nhiệt độ trong phòng hoặc dưới điểm sôi của dung môi bằng cách làm ấm lên, bổ sung dung môi được solvat hóa, và khuấy hoặc để dung dịch ở 0°C đến nhiệt độ trong phòng trong vài giờ đến một ngày. Nó có thể thu được từ dung môi bằng các cơ chế tách thông thường, như lọc hoặc tách ly tâm, và tách bằng các phương pháp lọc, như rửa và làm khô.

Solvat của hợp chất có công thức (I) cũng được bao hàm trong tinh thể của sáng chế. Nước, etanol, v.v., được lấy làm ví dụ dưới dạng dung môi. Solvat của hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế theo cùng một phương thức như solvat của muối cộng axit nêu trên.

Trong trường hợp của hợp chất có công thức (IA), muối axit p-toluensulfonic (không solvat), hydrat của muối axit p-toluensulfonic, metyl axetat solvat của muối axit p-toluensulfonic, etyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic, n-propyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic, axetonitril solvat của muối axit p-toluensulfonic, 1,2-dimetoxyetan solvat của muối axit p-toluensulfonic, metyl-isobutyl-keton solvat

của muối axit p-toluensulfonic, hydroclorua, axetat, etanol solvat của dạng tự do, v.v., có thể được lấy làm ví dụ dưới dạng ví dụ của tinh thể của sáng chế.

Ví dụ, muối axit p-toluensulfonic (không solvat) của hợp chất có công thức (IA) thu được như sau: bổ sung 2-propanol và n-propyl axetat vào lớp hữu cơ chứa hợp chất có công thức (IA) và dung dịch được cô. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch 2-propanol chứa 1-10,0 đương lượng của axit p-toluensulfonic vào đó ở nhiệt độ từ 50-70°C và thực hiện việc tinh thể hóa. Chất rắn thô thu được được hòa tan trong metanol và n-propyl axetat một lần nữa bằng cách làm ấm lên, các chất không tan được lọc, và việc tinh thể hóa được tiến hành bằng cách cô chất lọc trong chân không. Tinh thể thu được được làm khô ở nhiệt độ từ 50-70°C trong 2-5 giờ trong chân không để thu được muối axit p-toluensulfonic (không solvat) mục tiêu.

Các phương pháp kết tinh cụ thể của sáng chế được minh họa dưới đây.

Nếu không có dẫn chiếu cụ thể, trị số của phần mô tả và yêu cầu bảo hộ là trị số gần đúng. Sự thay đổi về số là do sự định cỡ thiết bị, sai số thiết bị, độ tinh khiết của chất, cỡ tinh thể, lượng mẫu và các yếu tố khác.

"Tinh thể" được sử dụng trong bản mô tả này có nghĩa là chất có cấu trúc phân tử có phạm vi dài về mặt trình tự. Độ kết tinh của tinh thể có thể được đo bằng nhiều kỹ thuật bao gồm nhiễu xạ bột tia X, hấp thụ nước, phân tích vi sai hoặc nhiệt lượng, nhuộm màu dung dịch và đặc tính hòa tan chẳng hạn.

Thông thường, hợp chất hữu cơ tinh thể gồm có một lượng lớn các nguyên tử được sắp xếp một cách theo chu kỳ trong không gian ba chiều. Bản chất chu kỳ cấu trúc thường có tính chất vật lý mà là khác biệt theo các đầu dò quang phổ kế (ví dụ, nhiễu xạ tia X, phổ hồng ngoại, phổ Raman, và NMR rắn).

Trong số đó, nhiễu xạ bột tia X (XRPD) là một trong số các phương pháp phân tích có độ nhạy cao nhất để đo độ kết tinh rắn.

Khi tinh thể được chiếu tia X, nó được phản xạ trên lưới tinh thể, được

giao thoa lẫn nhau và chỉ đường nhiễu xạ theo hướng đáp ứng các điều kiện được dự báo trước bởi quy tắc Bragg là được tăng cường. Các đường nhiễu xạ khác là không được quan sát.

Mặt khác, đối với chất rắn vô định hình, đường nhiễu xạ có trật tự trên phạm vi rộng là không được quan sát. Thông thường, trật tự có phạm vi rộng trên cơ sở lưới tinh thể lặp lại là không tồn tại ở chất rắn vô định hình, và mẫu XRPD rộng được gọi là mẫu quảng sáng được quan sát.

Tốt hơn là dạng tinh thể của dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, muối cộng axit của nó, và/hoặc các solvat đó được bọc lộ trong đơn này có giản đồ nhiễu xạ bột tia X khác biệt.

Trong trường hợp muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA), có thể định rõ từng tinh thể, tốt hơn là bởi sự tồn tại trị số cực đại nhiễu xạ đặc trưng và phân biệt tinh thể này với tinh thể khác. Trị số cực đại nhiễu xạ đặc trưng được sử dụng trong phân mô tả này là trị số cực đại được chọn từ mẫu nhiễu xạ được quan sát. Tốt hơn là, trị số cực đại đặc trưng có thể được chọn từ khoảng 20 trị số cực đại, tốt hơn nữa là từ khoảng 10 trị số cực đại, tốt nhất là từ khoảng 5 trị số cực đại trong mẫu nhiễu xạ.

Cần phải hiểu rằng trị số của góc nhiễu xạ (2θ) có sai số tính toán $\pm 0,2^\circ$, vì nói chung sai số có thể xảy ra trong giới hạn $\pm 0,2^\circ$ đối với góc nhiễu xạ của XRPD. Do đó, không chỉ tinh thể có trị số góc nhiễu xạ trong XRPD giống hệt mà cả tinh thể có trị số nằm trong khoảng $\pm 0,2^\circ$ là cũng được bao hàm trong sáng chế.

Nói chung, đã biết rằng cường độ tương đối của trị số cực đại được hiển thị trong bảng và hình vẽ dưới đây có thể bị thay đổi bởi các tác dụng của nhiều yếu tố như, ví dụ, tác dụng định hướng của tinh thể theo chùm tia X, độ tinh khiết của chất được phân tích, hoặc độ kết tinh của mẫu. Ngoài ra, vị trí trị số cực đại có thể được chuyển dịch trên cơ sở sự thay đổi độ cao của mẫu. Hơn nữa, độ dịch chuyển có thể thu được theo phương trình Bragg ($n\lambda = 2d\sin\theta$), khi

một mẫu được đo bằng cách sử dụng bước sóng dịch chuyển, nhưng một mẫu XRPD khác thu được bằng cách sử dụng một bước sóng khác là cũng được bao hàm trong phạm vi của sáng chế.

Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic(không solvat), hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng I), và hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng II) của hợp chất có công thức (IA) theo sáng chế thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X như được thể hiện trên các Hình 1-3. Mỗi tinh thể thể hiện trị số cực đại đặc trưng như được thể hiện ít nhất ở bảng 1.

[Bảng 1]

Góc nhiễu xạ (2θ)				
Muối axit p-toluensulfonic			Muối của axit axetic	Muối của axit clohydric
(không solvat)	Hydrat (dạng I)	Hydrat (dạng II)		
$7,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$12,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$8,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$5,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$8,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$10,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$17,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$17,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$12,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$22,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$21,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$12,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$15,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$17,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$25,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$23,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$14,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$
$21,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$28,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$26,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$	$23,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$

Tinh thể của sáng chế cũng có thể được định rõ bằng quy trình phân tích nhiệt.

TG/DTA (phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai) là một trong các phương pháp đo chủ yếu của phân tích nhiệt, và là phương pháp đo trọng lượng và đặc tính nhiệt của chất dưới dạng hỗn hợp gồm nguyên tử và phân tử.

TG/DTA là phương pháp đo sự thay đổi trọng lượng và nhiệt lượng liên quan đến nhiệt độ hoặc thời gian của thành phần được tính, và TG (nhiệt trọng trường) và đường cong DTA (Differential Thermal Analysis – phân tích nhiệt vi sai) thu được bằng cách vẽ đồ thị số liệu thu được theo nhiệt độ hoặc thời gian. Từ TG/ đường cong DTA, có thể thu được thông tin về trọng lượng gần phân hủy của thành phần được tính, sự khử nước, sự oxy hóa, sự khử, sự thăng hoa và sự bay hơi và sự thay đổi nhiệt lượng.

Trong TG/DTA, "điểm nóng chảy" có nghĩa là nhiệt độ bắt đầu.

Đã biết rằng nhiệt độ và sự thay đổi trọng lượng quan sát được có thể phụ thuộc vào tốc độ gia nhiệt, kỹ thuật chuẩn bị mẫu để được sử dụng, và thiết bị TG/DTA cụ thể. Để cho phép nhận dạng tinh thể, mẫu tổng quát là quan trọng và có thể thay đổi với các điều kiện đo đến mức độ nào đó.

Đối với tinh thể của muối axit p-toluensulfonic, hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng I), hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng II), axetat và hydroclorua, các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở các hình từ 14-18.

Tinh thể của hợp chất có công thức (IA), muối cộng axit của nó, và/hoặc các solvat có hoạt tính đối kháng thụ thể opioit (đặc biệt là các thụ thể opioit δ và μ). Bởi vậy nó hữu hiệu trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, táo bón cũng như vấn đề tiêu hóa cấp, chứng nghiện rượu cấp, ngộ độc thức ăn, cảm lạnh, loét dạ dày, loét tá tràng, ung thư dạ dày, chứng tắc ruột, viêm ruột thừa, viêm phúc mạc, bệnh sỏi mật, viêm gan, cơn đau gan, viêm não, viêm màng não, tăng huyết áp não, tổn thương đầu, say tàu xe, nôn trong thai kỳ, tác dụng phụ của hóa trị liệu, tác dụng phụ của xạ trị, tác dụng phụ của chất chống ung thư, trở ngại vận chuyển dạ dày-ruột do chèn ép hoặc hẹp hệ dạ dày-ruột hoặc chứng dính ruột sau phẫu thuật, chứng buồn nôn hoặc nôn do sự gia tăng chèn ép não bởi khối u não, chảy máu não, viêm màng não, chiếu xạ vào khối u não, táo bón cấp do tắc ruột gây ra, loét tá tràng hoặc viêm ruột thừa v.v., bệnh thần kinh, suy dinh dưỡng, tình trạng kiệt sức, bệnh thiếu vitamin, chứng thiếu máu cục bộ, táo bón mất trương lực do giảm cảm thụ hoặc thiếu kích thích cơ học, táo bón cứng ruột do căng thẳng v.v., mà do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit gây ra.

Tinh thể của hợp chất có công thức (IA), muối cộng axit của nó, và/hoặc các solvat theo sáng chế có độ truyền vào não thấp, và có hiệu quả tuyệt vời trong việc làm giảm các tác dụng phụ như chứng buồn nôn, nôn và táo bón v.v.

do chất chủ vận thụ thể opioit gây ra mà không ức chế tác dụng giảm đau của chất chủ vận này, mà được sử dụng cho bệnh nhân mắc bệnh kèm theo đau như chứng đau do ung thư (chuyển hóa xương; ức chế thần kinh, áp suất trong sọ tăng; chứng thâm qua mô mềm; táo bón hoặc chứng đau do co cơ; đau nội tạng, cơ và cân mạc, thắt lưng, hoặc xung quanh khớp vai; đau mạn tính sau phẫu thuật) và AIDS, v.v..

Ngoài ra, tinh thể của sáng chế có hoạt tính đối kháng thuần túy đối với thụ thể opioit, hoạt tính ức chế của nó lên kênh hERG là yếu, và không cần lo ngại về độ độc đối với tim. Đây là ưu điểm về phương diện an toàn. Hơn nữa, tinh thể của sáng chế còn có dấu hiệu đặc tính có lợi như khả năng hấp thu qua đường miệng tuyệt vời, độ ổn định trong huyết tương người cao và sinh khả dụng cao, và là rất hữu ích làm thuốc.

Khi kê đơn tinh thể theo sáng chế hoặc được phẩm chứa nó cho bệnh nhân mắc chứng buồn nôn, nôn, và táo bón do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit gây ra, nó có thể được sử dụng trước, sau hoặc đồng thời với việc sử dụng hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit. Các khoảng thời gian sử dụng của hai loại thuốc này là không bị giới hạn cụ thể.

Ví dụ, khi được phẩm chứa tinh thể của sáng chế được sử dụng sau khi sử dụng hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit, sẽ có hiệu quả nếu được phẩm này được sử dụng ngay sau hoặc trong vòng dưới 3 ngày sau khi sử dụng chất chủ vận thụ thể opioit, hoặc ngay sau hoặc trong vòng dưới 1 ngày sau khi sử dụng chất chủ vận thụ thể opioit. Khi được phẩm được sử dụng trước khi sử dụng chất chủ vận thụ thể opioit, sẽ có hiệu quả nếu được phẩm này được sử dụng ngay trước hoặc trong vòng dưới 1 ngày trước khi sử dụng chất chủ vận thụ thể opioit, hoặc ngay trước hoặc trong vòng dưới 12 giờ trước khi sử dụng chất chủ vận thụ thể opioit.

Khi kê đơn được phẩm chứa tinh thể của sáng chế hoặc tinh thể của nó để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, hoặc táo bón, thuốc khác để

điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, hoặc táo bón có thể được sử dụng kết hợp. Ví dụ, có thể kết hợp với thuốc khác như ondansetron hydroclorua, adrenocorticosteroid (methylprednisolon, prednisolon, dexametason v.v.), prochlorperazin, haloperidol, timiperon, perphenazin, metoclopramit, domperidon, scopolamin, chlorpromazin hydroclorua, droperidol, các thuốc nhuận tràng kích thích (sennoside, natri picosulfat, v.v.), thuốc nhuận tràng thẩm thấu (lactulose), các thuốc nhuận tràng dạng muối (magiê oxit, v.v.), v.v..

Ngoài ra, hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit, và/hoặc thuốc khác để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn, hoặc táo bón, và cả các tá dược khác cũng có thể được bổ sung, nếu cần, vào tinh thể hoặc dược phẩm chứa tinh thể của sáng chế để bào chế thuốc kết hợp.

Tinh thể của sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân một cách trực tiếp hoặc dược phẩm trong đó tinh thể của sáng chế được trộn với chất mang hoặc tá dược được dụng cũng có thể được sử dụng. Thông tin kỹ thuật về dạng bào chế và sử dụng thuốc có thể được tìm thấy trong tài liệu "Remington's Pharmacological Sciences" Mack PublishingCo., Easton, và PA. phiên bản mới nhất.

Mặc dù đường sử dụng thích hợp là không bị giới hạn, có thể bao gồm sử dụng qua đường miệng, trong trực tràng, qua niêm mạc, trong ruột, trong cơ, dưới da, trong cột sống, trong nội tủy mạc, trong não thất trực tiếp, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong mũi, trong mắt, và tiêm. Sử dụng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa là được ưu tiên.

Dược phẩm của sáng chế có thể được điều chế theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực này như các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, bao đường, tạo bột, nhũ hóa, tạo viên nang, bao gói và làm khô lạnh thông thường.

Dược phẩm được sử dụng theo sáng chế có thể được bào chế theo phương pháp đã biết sử dụng một hoặc nhiều chất mang dược dụng bao gồm tá dược và chất phụ gia mà tạo điều kiện dễ dàng bào chế chế phẩm dược dụng chứa tinh

thể của sáng chế. Dạng bào chế thích hợp phụ thuộc vào đường sử dụng được chọn.

Khi sử dụng bằng cách tiêm, tinh thể của sáng chế có thể được sử dụng sau khi hòa tan nó trong dung dịch nước, tốt hơn là, trong dung dịch Ringer hoặc dung dịch đệm như nước muối sinh lý, mà chấp nhận được về mặt sinh lý. Trong trường hợp sử dụng qua niêm mạc, nó có thể thu được bằng cách sử dụng chất thẩm thấu thích hợp cho màng chắn đích. Chất thẩm thấu thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng.

Khi sử dụng qua đường miệng, tinh thể của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với chất mang được dụng mà đã biết rõ trong lĩnh vực này. Để uống qua đường miệng của bệnh nhân, việc sử dụng có thể đạt được đối với dạng bào chế như viên nén, viên dẹt, viên hình thoi, viên nén bao đường, viên nang, thuốc nước, gel, xi rô, bột nhão, và huyền phù. Dược phẩm để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách trộn tá dược rắn và chất phụ gia thích hợp, nếu cần, tạo hạt hỗn hợp này và xử lý hạt thu được để thu được viên nén hoặc lõi để bao đường.

Ví dụ về tá dược bao gồm chất tạo khối có đường như lactoza, sucroza, mannitol, hoặc sorbitol; chế phẩm xenluloza cụ thể như tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo và tinh bột khoai tây; và gồm tragacanth, metyl xenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza và/hoặc carboxymetylxenluloza natri, v.v..

Nếu cần, chất gây rã như aga và axit alginic có thể được bổ sung vào đó. Muối như natri alginat cũng có thể được sử dụng.

Dược phẩm để dùng qua đường miệng chứa nang thích hợp để ép làm bằng gelatin và nang gắn kín làm bằng các chất đàn hồi như gelatin, glyxerol, hoặc sorbitol. Nang thích hợp để ép này có thể chứa tinh thể của sáng chế với chất tạo khối như lactoza, chất kết dính như tinh bột, chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat, và chất ổn định, nếu cần. Đối với viên nang mềm, tinh thể của sáng chế có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù trong chất lỏng thích hợp

như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Chất ổn định cũng có thể được bổ sung vào dạng bào chế.

Dược phẩm cũng có thể chứa chất mang thích hợp hoặc tá dược của pha rắn hoặc pha lỏng. Ví dụ về chất mang hoặc tá dược bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, các loại đường, tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme như polyetylen glycol, v.v..

Lượng hữu hiệu của tinh thể hoặc dược phẩm chứa tinh thể của sáng chế để điều trị có thể được ước lượng đầu tiên từ thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Tiếp theo, lượng sử dụng có thể được tăng lên đối với thí nghiệm trên động vật để khoảng nồng độ tuần hoàn chứa trị số IC_{50} (tức là, nồng độ của tinh thể hoặc dược phẩm chứa nó để đạt được một nửa mức ức chế hoạt tính PK tối đa) được xác định trong thử nghiệm nuôi cấy tế bào. Tiếp theo, lượng hữu hiệu dùng cho người có thể được xác định một cách chính xác hơn sử dụng các thông tin này.

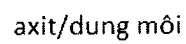
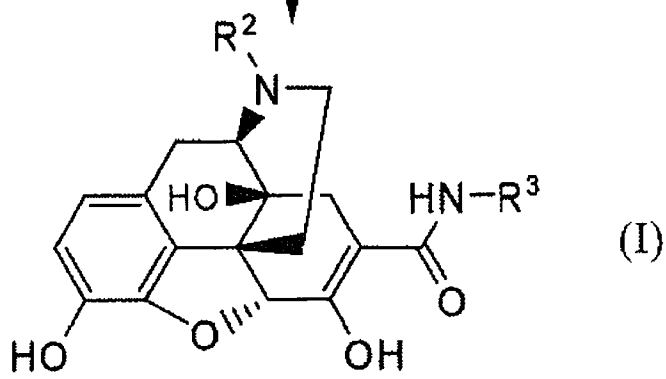
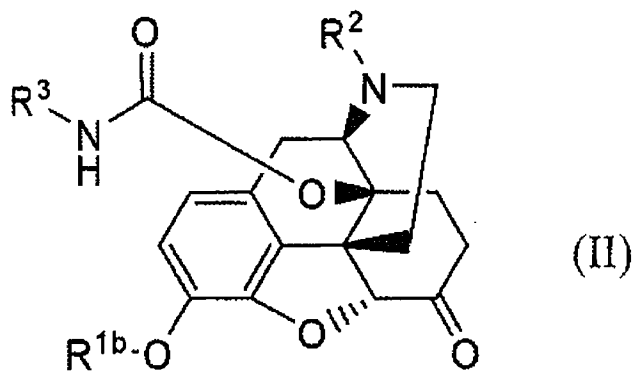
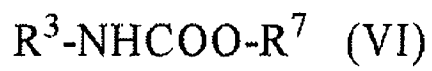
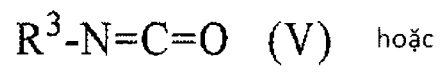
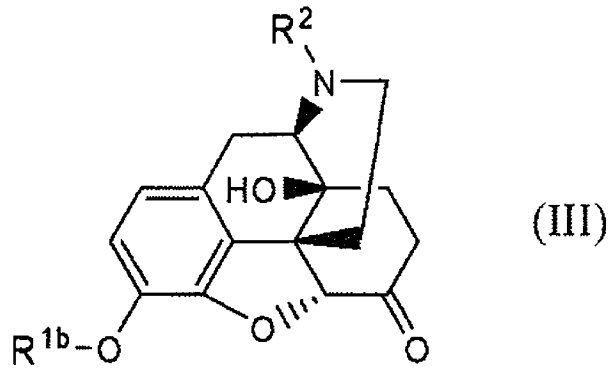
Độ độc và tác dụng chữa bệnh của tinh thể hoặc dược phẩm chứa tinh thể của sáng chế có thể được đo bằng cách xác định trị số IC_{50} của tinh thể hoặc dược phẩm chứa tinh thể sử dụng quy trình y chuẩn trong nuôi cấy tế bào hoặc động vật thí nghiệm. Số liệu thu được từ thử nghiệm nuôi cấy tế bào và thí nghiệm trên động vật có thể được sử dụng để kê phạm vi liều lượng dùng cho người. Liều lượng dùng cho người thay đổi tùy thuộc vào dạng bào chế và đường sử dụng. Căn cứ vào tình trạng của người bệnh, mỗi thầy thuốc có thể lựa chọn dạng bào chế và đường sử dụng và liều lượng chính xác (ví dụ, xem tài liệu Fingl et al., 1975, in "The Pharmacological Basis of Therapeutics", và Ch,1, p. 1).

Khi sử dụng qua đường miệng cho người lớn, liều lượng thường nằm trong khoảng từ 0,1 μ g - 1g/ngày, tốt hơn là từ 0,01-200mg/ngày, và đối với việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa, mặc dù liều lượng phụ thuộc vào tình trạng bệnh, đường sử dụng và độ tuổi hoặc trọng lượng cơ thể của bệnh nhân, nó thường nằm trong khoảng từ 1 μ g - 10g/ngày, tốt hơn là từ 0,1mg - 10mg/ngày.

Tiếp theo, quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được trình bày.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được minh họa trong sơ đồ 1:

Sơ đồ 1



Muối axit / Solvat

trong đó R^{1b} là nhóm bảo vệ hydroxyl; R^2 là alkyl tùy ý được thế; R^3 là alkyl tùy ý được thế, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc heteraryl được thế hoặc không được thế; và R^7 là phenyl tùy ý được thế.

Theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng cách bổ sung bazơ vào dẫn xuất carbamat có công thức (II) và phản ứng nó ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ của điểm sôi của dung môi dưới đây trong 1 đến 10 giờ. Dưới dạng bazơ, bazơ vô cơ như lithi hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, và xesi hydroxit được ưu tiên, và việc bổ sung dung dịch nước chứa 1-10 đương lượng của kiềm vào dẫn xuất carbamat có công thức (II) được ưu tiên. Dẫn xuất carbamat tốt hơn là có thể được phản ứng bằng cách hòa tan nó trong dung môi ưa nước như metanol, etanol, 2-propanol, và DMSO, v.v., và việc bổ sung dung dịch nước của kiềm nêu trên.

Mặc dù nhóm bảo vệ hydroxyl của R^{1b} trong dẫn xuất carbamat có công thức (II) không bị giới hạn cụ thể, có thể trực tiếp thu được hợp chất có công thức (I) nếu nhóm bảo vệ mà được khử bảo vệ bằng bazơ như nhóm axetyl được chấp nhận. Trong trường hợp nhóm bảo vệ mà không được khử bảo vệ bằng bazơ, việc khử bảo vệ có thể được tiến hành trước hoặc sau khi được xử lý bằng bazơ nêu trên.

Dẫn xuất carbamat có công thức (II) thu được bằng phản ứng của dẫn xuất isoxyanat có công thức (V) với hợp chất có công thức (III). Phản ứng được tiến hành bằng cách bổ sung dung dịch chứa từ 0,5 đến 5 đương lượng, tốt hơn là từ 1,0 đến 1,2 đương lượng dẫn xuất isoxyanat có công thức (IV) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức (III), và phản ứng chúng ở nhiệt độ trong phòng đến nhiệt độ của điểm sôi của dung môi dưới đây trong 1 đến 10 giờ. Tốt hơn là bổ sung chất xúc tác axit Lewis, ví dụ như $CuCl_2$ với lượng từ 0,00005 đến 1 đương lượng, tốt hơn là từ 0,0001 đến 0,1 đương lượng, tốt hơn nữa là từ 0,0001 đến 0,01 đương lượng. Etyl axetat, axetonitril, axeton, toluen, v.v. có thể được sử dụng dưới dạng dung môi phản ứng, cho dù không có hạn chế cụ thể nào.

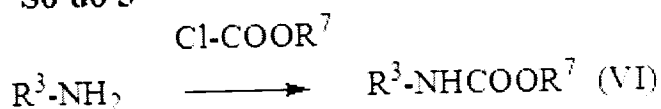
Dẫn xuất isoxyanat có công thức (V) nêu trên có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng tiền chất của carbamat (VIII) trong đó R^5 là alkyl thấp dưới sự có mặt của axit Lewis và bazơ theo sơ đồ sau:

Sơ đồ 2



Dẫn xuất carbamat có công thức (II) cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng este hoạt tính của axit carbamic có công thức (VI) trong đó R^7 là phenyl tùy ý được thế thay vì dẫn xuất isoxyanat. Este hoạt tính có thể thu được bằng cách cho cloformat của phenol tương ứng phản ứng với dẫn xuất amino: R^3-NH_2 :

Sơ đồ 3



Trong phản ứng, R^7 trong đó OR^7 làm việc như nhóm rời chuyển X được ưu tiên, và nhóm phenyl, nhóm p-nitrophenyl, nhóm p-clophenyl, v.v. được lấy làm ví dụ cụ thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn bằng các ví dụ dưới đây, tuy nhiên các ví dụ này không làm giới hạn sáng chế. Mặc dù đã nỗ lực để đảm bảo sự chính xác về các giá trị số (ví dụ, hàm lượng, nhiệt độ, v.v.), một số sai số và sai lệch cần được xem xét. Nếu không được thể hiện cụ thể, % là % trong lượng của thành phần, và % trọng lượng là % trọng lượng của toàn bộ trọng lượng của chế phẩm. Áp suất là áp suất không khí hoặc áp suất gần với nó. Định nghĩa của các từ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả là như sau: g là gam, L là lít, mg là milligam, ml là millilit, Boc là nhóm t-butoxycarbonyl, Ac là axetyl, Me là nhóm metyl, Et là nhóm etyl, và Pr là nhóm propyl.

Đo giản đồ nhiễu xạ bột tia X

Việc đo nhiễu xạ bột tia X của tinh thể thu được ở mỗi ví dụ được thực hiện dưới các điều kiện đo sau đây theo phương pháp nhiễu xạ bột tia X được mô tả theo các quy trình thử nghiệm thông thường của được điển Nhật bản.

Thiết bị

D-8 Discover (Bruker)]

Phương pháp tiến hành

Đối với mỗi ví dụ, điều kiện đo dưới đây được sử dụng.

Phương pháp đo: phương pháp phản xạ

Loại nguồn sáng: bóng đèn Cu

Bước sóng thực hiện: tia α CuK

Dòng điện trong ống: 40 mA

Điện thế: 40Kv

Đĩa mẫu: Thủy tinh

Góc thử nghiệm: 3° - 40°

Đo số liệu TG/DTA

Khoảng 5mg mỗi tinh thể thu được trong mỗi mẫu được đo, và được nhồi vào đĩa nhôm và được đo trong hệ thống mở. Các điều kiện đo là như sau.

Các điều kiện đo

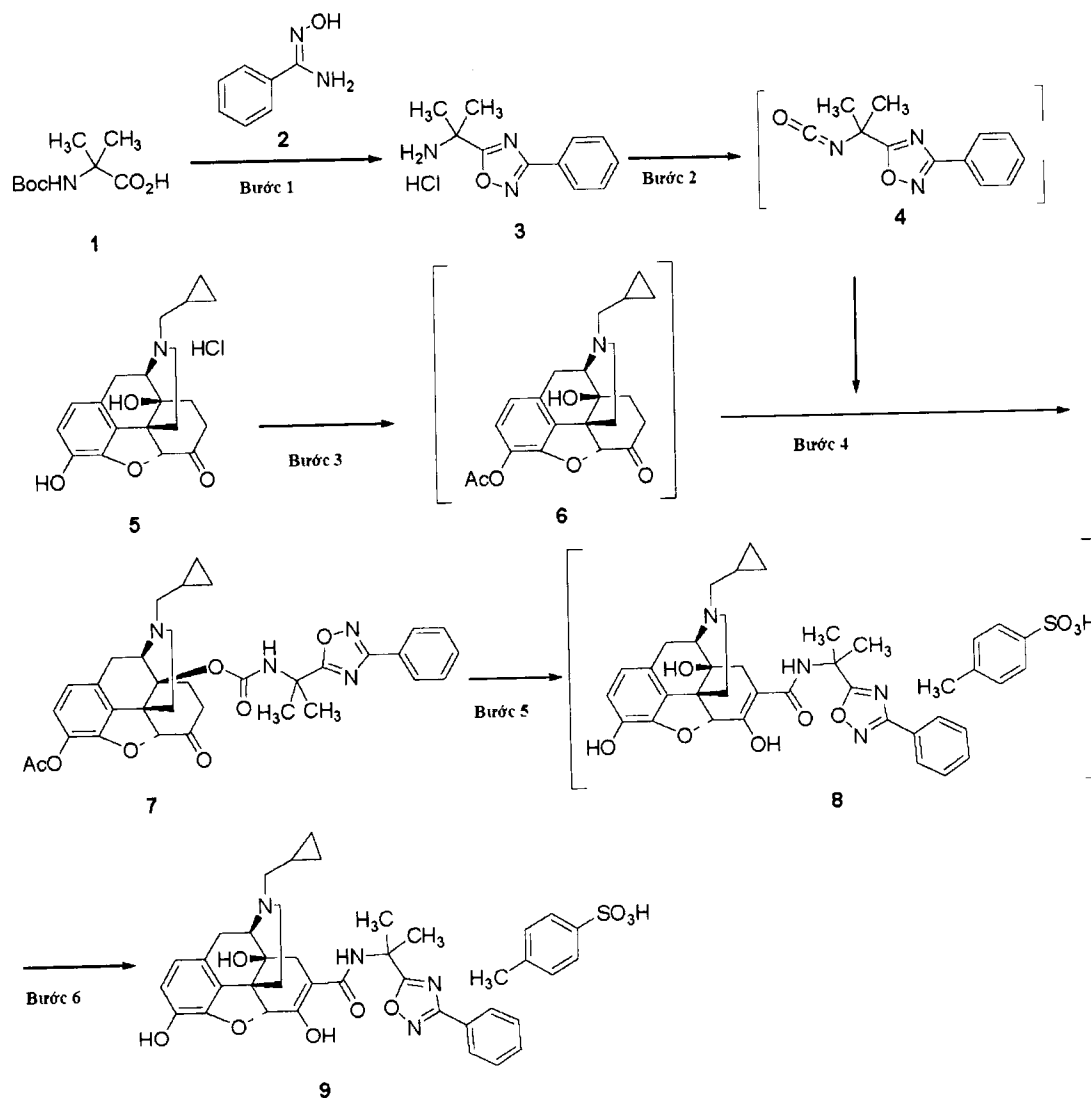
Thiết bị: TG/DTA 6300 do SEIKO sản xuất

Khoảng nhiệt độ đo: 25°C - 300°C

Tốc độ gia nhiệt: 10°C/phút

Ví dụ 1-1

Điều chế muối axit p-toluensulfonic [hợp chất có công thức (9)] của hợp chất có công thức (IA)



Bước 1: Tổng hợp hợp chất có công thức (3)

Bổ sung diisopropyletylamin (17,5g, 135,4mmol) vào dung dịch chứa axit t-butoxycarbonylamino isobutyric có công thức (1) (25,0g, 123mmol) trong n-propyl axetat (150ml) ở 0°C. Bổ sung nhỏ giọt isobutyl cloformat (17,6g,

128,9mmol) vào hỗn hợp ở cùng nhiệt độ và khuấy trong một giờ. Bổ sung vào đó dung dịch chứa benzamit oxim có công thức (2) (17,6g, 129,3mmol) trong n-propyl axetat (100ml) và khuấy ở 0°C trong 1 giờ, và sau đó ở 95°C trong 5 giờ. Bổ sung dung dịch nước axit, và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng natri hydro carbonat và nước và được cô trong chân không. Axit clohydric được bổ sung vào dung dịch phản ứng, khuấy trong 2,5 giờ, và tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa và làm khô để thu được hợp chất có công thức (3) (27,34g, 92,7%).

^1H NMR(300-MHz, DMSO- d_6) δ : 1,80 (6H, s), 7,59-7,64 (3H, m), 8,01-8,05 (2H, m), 9,26 (3H, br).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất có công thức (4)

Bổ sung nước kiềm vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (3) (19,0g, 79,2mmol) trong toluen (150ml) ở 25°C và khuấy. Bổ sung metyl cloformat (8,3g, 88,0mmol) ở 50°C, khuấy trong một giờ, lớp hữu cơ được tách, được rửa lần lượt bằng nước axit clohydric, dung dịch nước natri hydro carbonat và nước, và được cô trong chân không. Bổ sung dung dịch bo triclơrua (1,0mol/l; 7,3ml) trong toluen vào đó, bổ sung nhỏ giọt trietylamin ở 50°C và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô để thu được dung dịch chứa hợp chất (4).

Bước 3: Tổng hợp hợp chất có công thức (6)

Bổ sung trietylamin (11,3g, 111,7mmol) và anhydrit axetic (5,7g, 55,8mmol) vào dung dịch chứa naltrexon hydroclorua bán sẵn (5) (20,0g, 52,9mmol) trong etyl axetat (160ml), và khuấy ở 40°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội, được rửa bằng nước và được cô để thu được dung dịch chứa hợp chất có công thức (6).

^1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,14 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 0,49 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 0,88 (1H, m), 1,29 (1H, d, $J=9,9$ Hz), 1,46 (1H, td, $J=14,1, 3,3$ Hz), 1,79(1H, dt, $J=12,0, 3,3$ Hz), 1,90-2,00(1H, m), 2,11(1H, dt, $J=14,4, 3,3$ Hz),

2,26 (3H, s), 2,30-2,46 (3H, m), 2,52-2,72(2H, m), 2,92(1H, td, $J=14,1, 4,8$ Hz), 3,07(1H, d, $J=18,9$ Hz), 3,17(1H, d, $J=5,7$ Hz), 4,91(1H, s), 5,18(1H, s), 6,71(1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,83(1H, d, $J=8,1$ Hz)

Bước 4: Tổng hợp hợp chất có công thức (7)

Dung dịch phản ứng chứa hợp chất có công thức (4) và etyl axetat được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất có công thức (6), dung dịch nước đồng (II) clorua được bổ sung vào đó và khuấy ở 25°C trong 4 giờ. Heptan được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và thực hiện quá trình tinh thể hóa. Quá trình lọc, rửa và làm khô thu được hợp chất có công thức (7) (89,2%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) δ 0,20-0,40 (2H, m), 0,60-0,90 (1H, m), 1,20-1,50 (2H, m), 1,67 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,90-2,10 (2H, m), 2,10-2,20 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,30-2,55 (2H, m), 2,58-2,80 (4H, m), 3,03(2H, m), 4,31(1H, s), 4,81(1H, s), 6,71(1H, d, $J=8,1$ Hz), 6,85(1H, d, $J=7,8$ Hz), 7,50-7,70(3H, m), 7,92-8,01(2H, m), 8,11(1H, s).

Bước 5: Tổng hợp hợp chất có công thức (8)

Bổ sung nhỏ giọt dung dịch nước kali hydroxit vào huyền phù chứa hợp chất có công thức (7) (5,5g, 9,0mmol) trong 2-propanol (22ml), và khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được rửa bằng toluen, được điều chỉnh đến độ pH từ 7,0 đến 8,0 và được chiết bằng n-propyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, bổ sung 2-propanol và n-propyl axetat và được cô. Bổ sung dung dịch chứa axit p-toluensulfonic (1,5g, 8,1mmol) trong 2-propanol để thực hiện tinh thể hóa. Sau khi được làm lạnh, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được sản phẩm chưa khô (8) (n-propyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic).

Kết quả của nhiễu xạ bột tia X và phân tích TG/DTA của sản phẩm chưa khô (8) (n-propyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic) được thể hiện trong ví dụ tham khảo 3 dưới đây.

Bước 6: Tổng hợp hợp chất có công thức (9)

Sản phẩm chưa khô (8) được hòa tan trong metanol và n-propyl axetat bằng cách làm ấm lên, và dung dịch được lọc, rửa và được cô trong chân không. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa để thu được sản phẩm thô, mà được làm khô ở 60 °C trong 3 giờ trong chân không để thu được tinh thể của hợp chất có công thức (9) (không solvat: 66,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO- d_6) δ 13,37 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,99-7,96 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,69 (2H, ABq.), 6,56 (1H, s), 4,94 (1H, s), 3,95 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 3,50-3,25 (2H, m), 3,07 (2H, br d, $J=12\text{Hz}$), 3,00-2,90 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 2,60-2,40 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,10 (1H, d, $J=14,7\text{Hz}$), 1,70 (6H, s), 1,75-1,60 (1H, m), 1,15-0,95 (1H, m), 0,80-0,55 (2H, m), 0,55-0,35 (2H, m).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 1 và Bảng 2.

Bảng 2

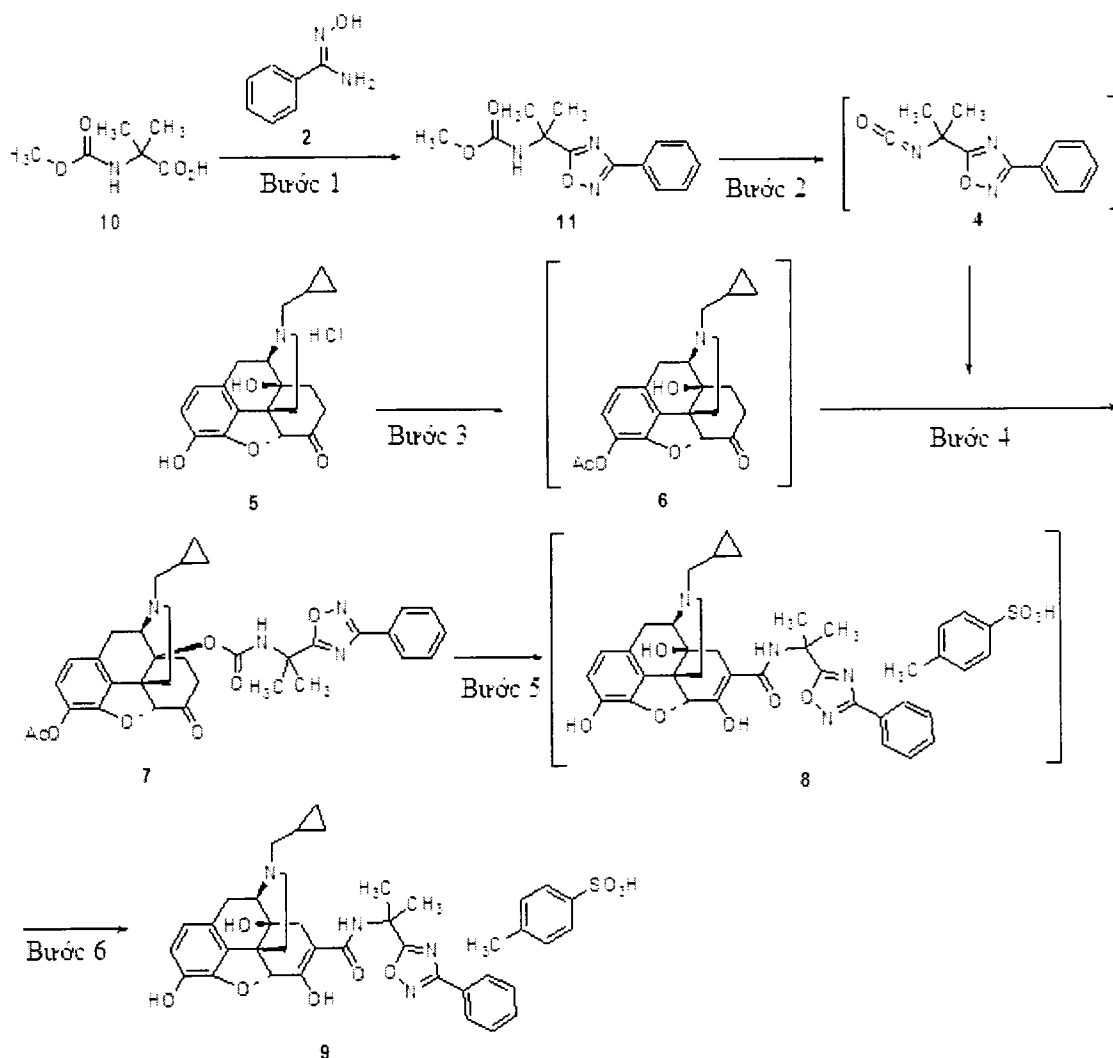
$2\theta(^{\circ})$	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng cộng	Tương đối (%)
7,8	11,36376	54,5	100
8,2	10,72766	25,9	47,4
9,8	8,99543	14,4	26,4
10,3	8,58122	15,8	28,9
10,6	8,3496	47,4	86,9
12,6	7,02714	18,3	33,6
13,3	6,63904	16,5	30,3
13,9	6,38338	12,8	23,4
15,4	5,75638	26,5	48,6
15,6	5,66021	48,2	88,3
17,1	5,19163	10,6	19,5
17,8	4,97759	49,8	91,4
18,6	4,77808	40,5	74,3
19,2	4,61818	13,4	24,5
19,8	4,4847	15,8	29,1
20,4	4,35494	30	54,9
20,6	4,30073	25,3	46,5
21,5	4,121	41,8	76,7
21,9	4,05431	31,3	57,3
22,6	3,93127	18,4	33,8
22,9	3,8839	16,7	30,6
23,6	3,76898	37,8	69,2
24,3	3,6633	22,8	41,8
25,5	3,48533	29,3	53,7
26,6	3,3465	13,3	24,4
27,1	3,28401	19,8	36,3
27,8	3,2029	25,8	47,3
28,1	3,17733	19,6	36
29,3	3,04802	13,1	23,9
30,1	2,96936	21,2	38,8
30,6	2,91858	18,1	33,3
31,9	2,80554	15,7	28,8
34,0	2,63206	10,3	18,9
35,5	2,52595	10,6	19,4
38,0	2,36364	9,24	16,9

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $7,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $10,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $15,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $17,8^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $18,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $21,9^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$, $23,6^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$ và $25,5^{\circ}\pm 0,2^{\circ}$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 14.

Ví dụ 1-2

Điều chế muối axit p-toluensulfonic [hợp chất có công thức (9)] của hợp chất có công thức (IA) (phương pháp thay thế A)



Bước 1: Tổng hợp hợp chất có công thức (11)

Bổ sung CDI (carbonyldiimidazol, 5,28g, 31,1mmol) và axetonitril (5ml) vào huyền phù metoxycarbonyl-2-metylalanin có công thức (10) (5,00g, 31,0mmol) trong axetonitril (25ml) ở 0°C, và khuấy trong 1,5 giờ. Bổ sung benzamit oxim có công thức (2) (4,65g, 34,2mmol), và axetonitril (20ml) ở cùng nhiệt độ và khuấy trong 2 giờ. Dung dịch nước kali carbonat [0,10 đương lượng so với hợp chất có công thức (10): 0,43g] trong nước (15ml) được bổ sung ngay

lập tức vào và được phản ứng ở nhiệt độ dưới điểm sôi của dung môi trong 1-5 giờ. Sau khi được cô trong chân không, nước được bổ sung vào và sản phẩm thô kết tủa được thu gom bằng cách lọc và rửa. Sản phẩm chưa khô được làm khô để thu được hợp chất có công thức (11) (7,43g, hiệu suất 91,7%).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,81 (6H, s), 3,65 (3H, s), 5,46 (1H, s), 7,49-7,50 (3H, m), 8,05-8,08 (2H, m).

Bước 2: Tổng hợp hợp chất có công thức (4)

Bổ sung nhỏ giọt triethylamin (7,55g, 74,63mmol) vào dung dịch chứa hợp chất có công thức (11) (15,12g, 57,41mmol) và nhôm trichlorua (9,19g, 68,89mmol) trong toluen ở 50°C , và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2,5 giờ. Lớp hữu cơ được tách và được cô để thu được dung dịch phản ứng chứa hợp chất có công thức (4).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 1,84 (6H, s), 7,31-7,55 (3H, m), 8,05-8,13 (2H, m).

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ : 29,85, 55,71, 126,16, 127,44, 128,78, 131,35, 168,23, 180,88.

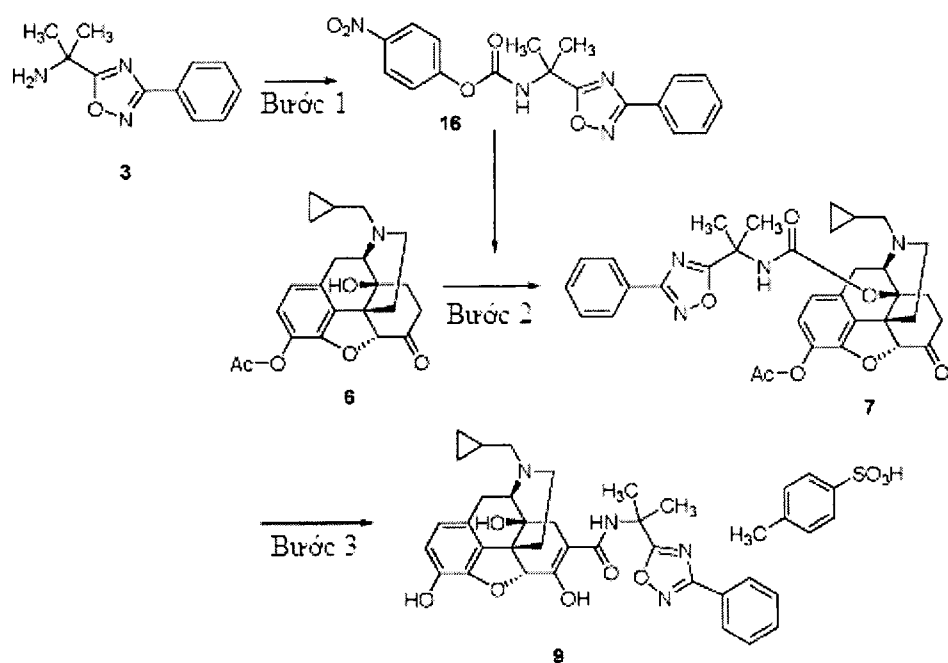
IR (cm^{-1}): 1446, 1478, 1570, 1638, 2256, 2986, 3337.

Bước 3-6: Tổng hợp hợp chất có công thức (9)

Hợp chất có công thức (9) (không solvat) được tổng hợp từ hợp chất có công thức (5) qua các bước giống như ở Ví dụ 1-1.

Ví dụ 1-3

Điều chế muối axit p-toluensulfonic [hợp chất có công thức (9)] của hợp chất có công thức (IA) (phương pháp thay thế B)



Bước 1

Bổ sung hợp chất có công thức (3) (2,03g, 10,0mmol) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 1 của ví dụ 1-1 được hòa tan trong axetonitril (20ml), pyridin (0,89ml, 11,0mmol) và 4-nitrophenyl cloformat (2,22g, 11,0mmol) dưới đá lạnh, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được rót vào nước đá chứa axit clohydric 2mol/L và được chiết hai lần bằng etyl axetat. Chất chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô. Bổ sung hexan (20ml theo tính toán) vào chất dầu màu vàng nhạt thu được (4,88g) đã được hóa rắn bằng cách làm lạnh bằng đá. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng hexan để thu được hợp chất đích có công thức (16) (3,74g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,24 (2H, d, $J=9,3\text{Hz}$), 8,09 (2H, m), 7,53-7,45 (3H, m), 7,33 (2H, br d, $J=8,7\text{Hz}$), 5,99 (1H, br s), 1,92 (6H, s).

Bước 2

Hợp chất có công thức (6) (3,28g, 8,56mmol) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 3 của ví dụ 1-1 và hợp chất có công thức (16) (3,79g, 10,3mmol) được hòa tan trong axetonitril (10ml) và hồi lưu trong 22 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được rót vào nước đá và chiết bằng etyl axetat hai lần. Chất chiết được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 0,1mol/l hai lần và bằng nước muối một lần, được làm khô bằng magiê sulfat khan, được lọc và được cô. Hợp chất vô định hình hợp chất có công thức (7) (5,46g) được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 8,0-7,9 (2H, m), 7,6-7,5 (3H, m), 6,9-6,7 (2H, Abq.), 4,32 (1H, s), 3,2-1,2 (12H, m), 2,26 (3H, s), 1,71 (1H, d, $J=21,6\text{Hz}$), 1,61 (6H, s), 0,95-0,65 (1H, m), 0,55-0,2 (2H, m), 0,2-0,5 (2H, m).

Bước 3

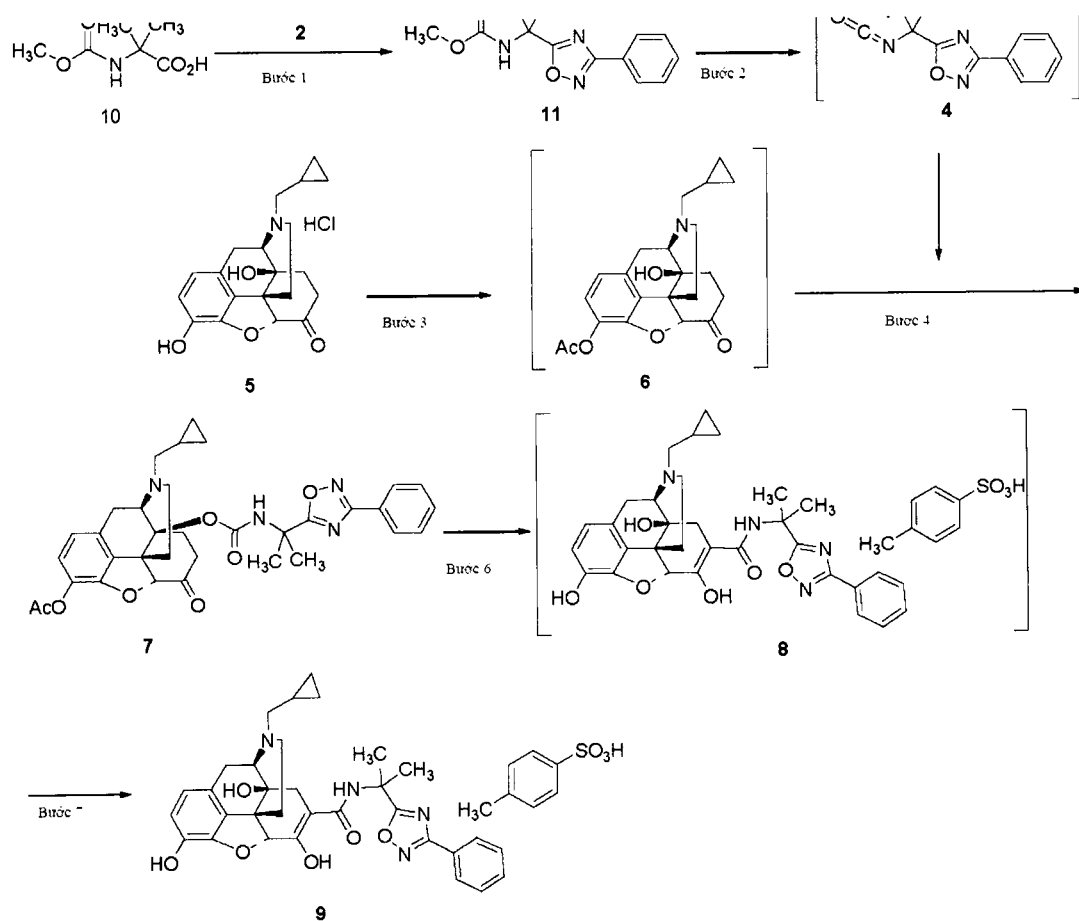
Hợp chất có công thức (7) (500mg) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (2ml), bổ sung 2mol/l dung dịch nước kali hydroxit (2ml) và khuấy ở 80°C trong 6 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng axit clohydric 2mol/l, và chiết bằng etyl axetat hai lần. Chất chiết được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri hydroxit 0,1mol/l và nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô. Chất rắn vô định hình màu vàng nhạt thu được (412mg) được hòa tan trong metanol (2ml), axit p-toluensulfonic hydrat (165mg) được bổ sung vào và được để yên trong 30 phút. Sau đó, bổ sung axetonitril (20ml) vào và để yên ở 5°C qua đêm. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc và làm khô trong chân không để thu được muối axit p-toluensulfonic có công thức (9) (không solvat: 282mg) dưới dạng tinh thể (hiệu suất từ hợp chất có công thức (6): 48%).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 13,37 (1H, s), 9,44 (1H, s), 8,95 (1H, br s), 8,12 (1H, s), 7,99-7,96 (2H, m), 7,60-7,53 (3H, m), 7,49-7,45 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J=8,4\text{Hz}$), 6,69 (2H, ABq.), 6,56 (1H, s), 4,94 (1H, s), 3,95 (1H, d, $J=5,1\text{Hz}$), 3,50-3,25 (2H, m), 3,07 (2H, br d, $J=12\text{Hz}$), 3,00-2,90 (1H, m), 2,75-2,60 (1H, m), 2,60-

2,40 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,10 (1H, d, $J=14,7\text{Hz}$), 1,70 (6H, s), 1,75-1,60 (1H, m), 1,15-0,95 (1H, m), 0,80-0,55 (2H, m), 0,55-0,35 (2H, m).

Ví dụ 1-4

Điều chế muối axit p-toluensulfonic [hợp chất có công thức (9)] của hợp chất có công thức (IA) (phương pháp thay thế C)



Bước 1: Tổng hợp hợp chất có công thức (4)

Toluen được bổ sung vào hợp chất có công thức (11) (0,5g, 1,91mmol) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 1 của ví dụ 1-2, bổ sung TiCl_4 (2,30mmol) vào đó và hỗn hợp được làm nóng đến 50°C . Bổ sung

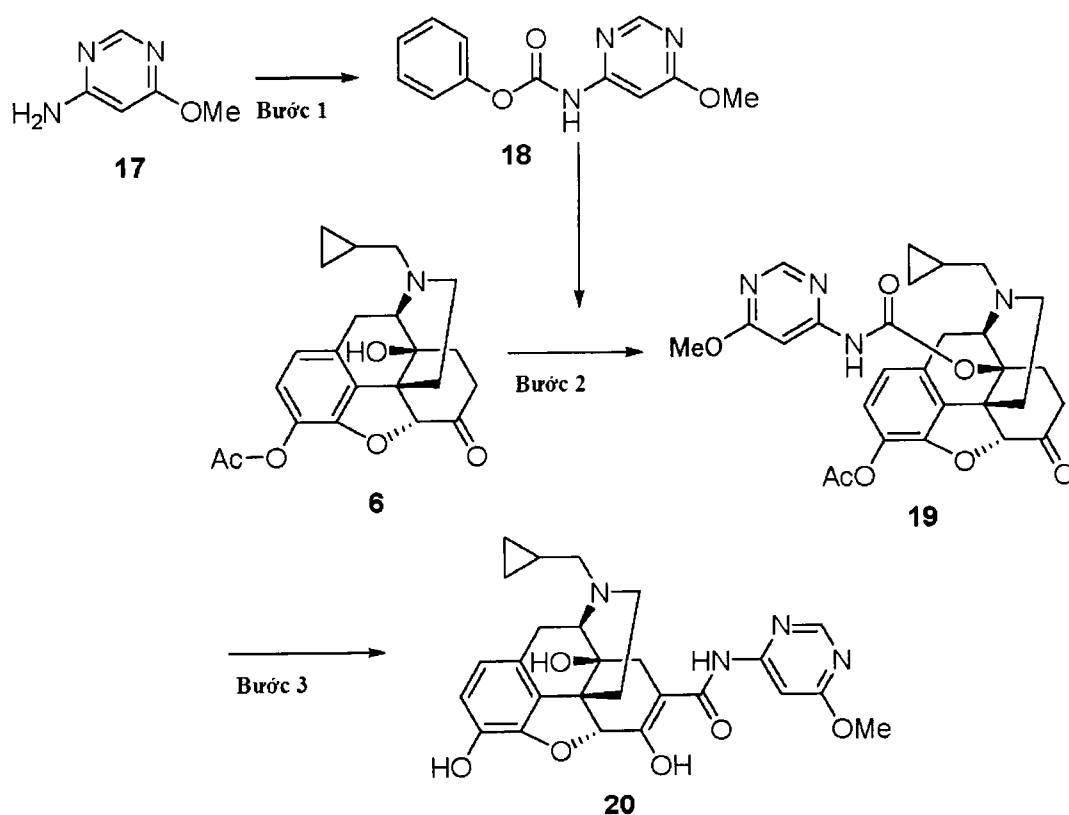
triethylamin (2,30mmol) vào dung dịch phản ứng và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ để thu được dung dịch phản ứng chứa hợp chất có công thức (4).

Bước 2-7: Tổng hợp hợp chất có công thức (9)

Hợp chất có công thức (9) (không solvat) được tổng hợp từ hợp chất có công thức (5) qua các bước giống như các bước của ví dụ 1-1.

Ví dụ 2

Tổng hợp hợp chất có công thức (20)



Bước 1

Hợp chất có công thức (17) (4,51g, 36mmol) được hòa tan trong axetonitril (45ml), và bổ sung pyridin (3,20ml, 39,6mmol) và phenyl cloformat (5,00ml, 39,6mmol) dưới đá lạnh. Bổ sung dimetylformamit (9ml) và axetonitril (30ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Chất kết tủa trong dung

dịch phản ứng được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng metanol lạnh và nước và được làm khô trong chân không để thu được hợp chất đích có công thức (18) (7,02g) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 8,61 (1H, s), 7,43 (2H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,41 (1H, s), 7,29 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,21 (2H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 3,97 (3H, s).

Bước 2

Hợp chất có công thức (6) (1,92g, 5,00mmol) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 3 của ví dụ 1-1 và hợp chất có công thức (18) (1,84g, 7,50mmol) được hòa tan trong dimethylformamit (10ml), và khuấy ở 120°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội về nhiệt độ trong phòng, bổ sung axetonitril (50ml) và chất kết tủa được lọc. Chất lọc được cô ở 60°C trong chân không, và dimethylformamit được làm bay hơi. Bổ sung axetonitril (100ml) vào chất cặn và khuấy dưới đá lạnh trong 30 phút. Tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng axetonitril lạnh và được làm khô trong chân không để thu được tinh thể thứ nhất (1,66g) của hợp chất (19). Ngoài ra, dung dịch gốc được cô, và diethyl ête được bổ sung vào chất cặn và khuấy ở nhiệt độ trong phòng để thu được tinh thể thứ hai (306mg) và tinh thể thứ ba (71mg).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 10,58 (1H, br s), 8,52 (1H, s), 7,19 (1H, s), 6,83 (2H, Abq.), 4,78 (1H, s), 4,44 (1H, d, $J=5,4\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 3,12 (1H, d, $J=18,6\text{Hz}$), 2,9-2,55 (4H, m), 2,35 (1H, dd, $J=6,3\text{Hz}$, $12,6\text{Hz}$), 2,27 (3H, s), 2,25-2,12 (3H, m), 2,1-1,9 (1H, m), 1,62-1,48 (1H, m), 1,28-1,20 (1H, m), 0,75-0,62 (1H, m), 0,35 (2H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 0,1-0,5 (2H, m).

Bước 3

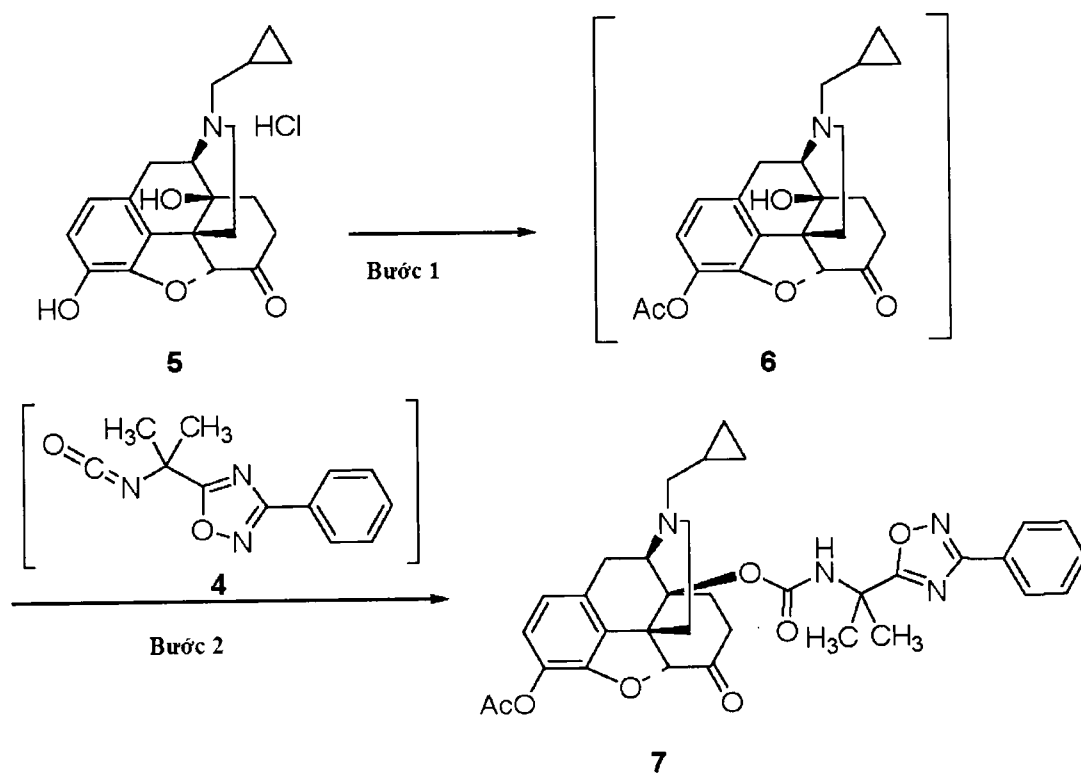
Hợp chất (19) (2,02 mg, 3,78mmol) được hòa tan trong metanol (9,5ml), 2mol/l dung dịch nước kali hydroxit (9,5ml) được bổ sung vào và khuấy ở 60°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội về nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng axit clohydric 2mol/l dưới đá lạnh, và metanol được làm

bay hơi. Tinh thể thô kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được kết tinh lại từ hỗn hợp gồm etyl axetat và metanol(1:1) để thu được hợp chất đích (20) (1,44g, hiệu suất 77%) dưới dạng tinh thể.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ 14,2 (1H, br s), 9,19 (1H, s), 8,8 (1H, br s), 8,32 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,56 (2H, ABq.), 6,1 (1H, br s), 4,53 (1H, br s), 3,82 (3H, s), 3,5-2,3 (9H, m), 1,82 (1H, d, $J=15,6\text{Hz}$), 1,53 (1H, br d, $J=13,5\text{Hz}$), 1,15-0,95 (1H, m), 0,75-0,5 (2H, m), 0,5-0,3 (2H, m).

Ví dụ 3-1

Tổng hợp hợp chất có công thức (7) (phương pháp 1)

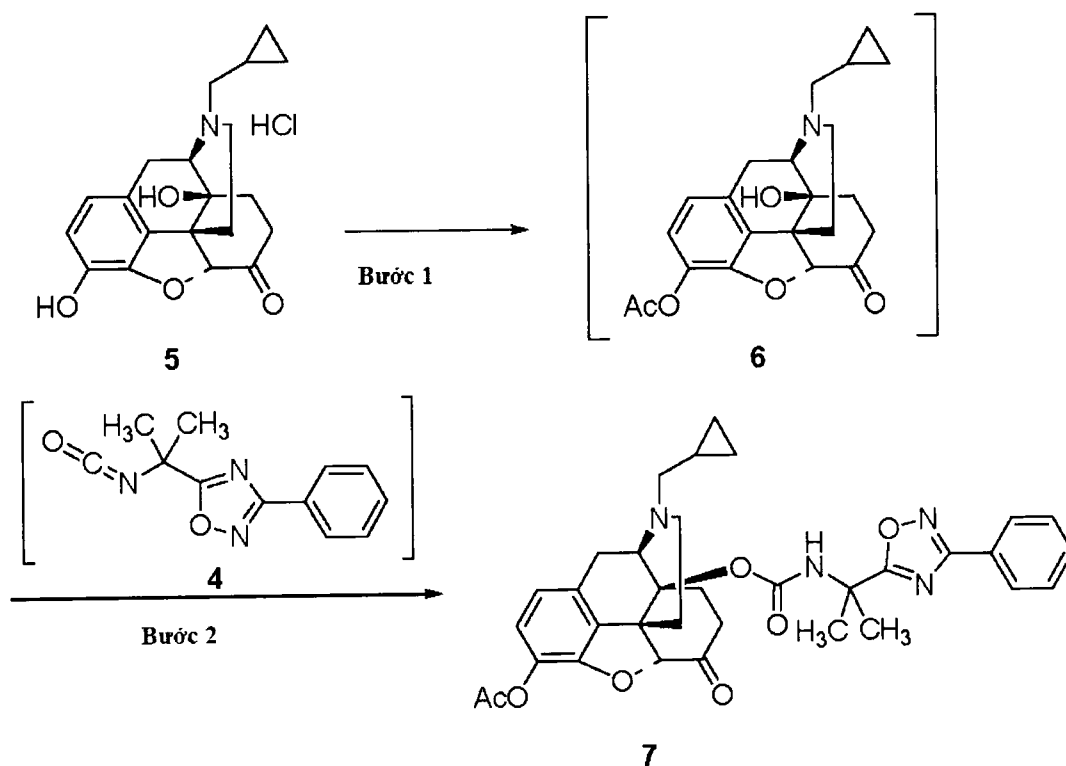


Hợp chất có công thức (6) (tương ứng với naltrexon hydroclorua 5,00g) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 3 của ví dụ 1-1 được hòa tan trong etyl axetat, axit axetic (0,1 đương lượng) được bổ sung vào và được làm nóng lên đến 50°C . Bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức (4) được

tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 1 và 2 của ví dụ 1-1 vào đó và khuấy ở cùng nhiệt độ trong 6,5 giờ. Bổ sung heptan vào dung dịch phản ứng, chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa và làm khô để thu được hợp chất có công thức (7) (6,92g, 85,3%).

Ví dụ 3-2

Tổng hợp hợp chất có công thức (7) (phương pháp 2)



Hợp chất có công thức (6) được tổng hợp bằng phương pháp giống như ở bước 3 của ví dụ 1-1 được hòa tan trong etyl axetat, và bổ sung hợp chất có công thức (4) (1,5 đương lượng) và toluen vào đó và khuấy ở 70°C trong 8 giờ để thu được hợp chất có công thức (7).

Ví dụ 4

Điều chế hydrat của tinh thể muối axit p-toluensulfonic (dạng I) của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung hỗn hợp gồm 2-propanol (25ml) và nước (2,5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 5,00g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên và được hòa tan bằng cách làm ấm lên. Bổ sung axetonitril (50ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được làm khô ở 85°C trong chân không trong 4 giờ để thu được tinh thể (4,68g).

Phân tích nguyên tố:

Theo tính toán: C, 60,28; H, 5,94; N, 7,21; S, 4,13 (được tính là 1,9 H₂O)

Đo được: C, 60,5; H, 6,17; N, 7,21; S, 3,83

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 2 và Bảng 3.

Bảng 3

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
3,9	22,42624	5,9	14,3
6,6	13,29975	24	58,1
7,0	12,65995	9,32	22,5
8,9	9,8781	26	62,9
10,9	8,12859	8,88	21,5
11,4	7,75464	25,2	61
11,8	7,49216	9,61	23,2
12,9	6,86462	30,1	72,8
13,2	6,70175	9,92	24
14,0	6,34239	22,7	55
15,0	5,91272	21,7	52,4
16,1	5,48702	16	38,6
17,6	5,03163	26,9	65,1
18,2	4,86625	24,9	60,2
19,5	4,5484	27,6	66,8
19,8	4,46964	22,6	54,7
20,5	4,32695	18,9	45,8
21,9	4,04931	21,7	52,6
22,4	3,96745	41,3	100
22,7	3,91399	16,7	40,5
23,2	3,83498	13,5	32,6
23,5	3,78926	14,9	36
24,2	3,67828	10,4	25,2
24,7	3,59847	11,8	28,5
25,4	3,50836	32,2	77,9
25,8	3,4503	18,8	45,5
26,0	3,42466	23,8	57,5
26,5	3,36674	17,7	42,8
27,2	3,27921	12,4	30,1
27,9	3,19009	15,8	38,3
28,4	3,1428	16,9	41
28,7	3,10569	27,4	66,2
29,4	3,03917	12,2	29,6
29,8	2,99128	17,4	42,1
30,6	2,91869	20,1	48,5
31,0	2,882	16,2	39,1
32,4	2,75983	11,5	27,7
32,8	2,73197	12,8	31
33,3	2,68931	9,88	23,9
34,0	2,63686	9,75	23,6
34,5	2,59415	12,7	30,8
35,5	2,52787	11,9	28,9
36,0	2,49303	13	31,4
37,0	2,42814	12,6	30,4
37,7	2,387	8,41	20,3
38,8	2,31749	8,04	19,5

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 15. Nếu tỷ lệ mất trọng lượng được tính từ kết quả này, tỷ lệ này là 2,42 %. Do đó, nó chuyển thành tinh thể chứa nước tương ứng với 1 mol nước.

Từ việc đo nêu trên, được cho rằng dạng I chứa nước tương ứng với 1 đến 2 mol nước.

Ví dụ 5

Điều chế hydrat của tinh thể muối axit p-toluensulfonic (dạng II) của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung tetrahydrofuran (12,5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat, 5,00g) được tổng hợp theo ví dụ 1-1 nêu trên và muối này được hòa tan. N-propyl axetat (50ml) được bổ sung vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Tinh thể kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được làm khô ở 85°C trong 4 giờ trong chân không để thu được tinh thể (4,77g).

Phân tích nguyên tố:

Tính toán được: C, 61,56; H, 5,83; N, 7,36; S, 4,21 (được tính là 1,0 H_2O)

Đo được: C, 61,68; H, 5,78; N, 7,39; S, 4,07

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 3 và Bảng 4.

Bảng 4

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
7,1	12,36166	22,4	57,2
8,8	9,99341	39,3	100
10,4	8,49483	13	33
12,0	7,37858	9,87	25,1
12,6	7,01531	9,67	24,6
13,1	6,75868	19	48,5
14,2	6,22384	20,8	53
14,7	6,01666	16,3	41,4
15,1	5,84703	16,8	42,7
15,9	5,58662	11,6	29,6
16,7	5,30339	20,4	51,8
17,5	5,06428	29,2	74,3
19,2	4,61132	24,8	63,2
19,7	4,51285	23,2	59
21,2	4,18505	25	63,7
21,9	4,05961	35,3	90
22,8	3,90406	18	45,9
23,2	3,82606	23,9	60,9
23,7	3,75472	34,1	86,7
24,5	3,63203	26,4	67,2
25,0	3,56143	16,4	41,9
26,1	3,41231	31,7	80,6
26,9	3,31075	21,5	54,7
27,6	3,23119	12,6	32,1
28,6	3,1235	16,8	42,9
29,3	3,04533	15,4	39,2
29,7	3,00109	15,7	40
30,9	2,89063	14,4	36,7
31,9	2,79958	12	30,4
33,2	2,69963	13	33,1
35,2	2,54534	14,6	37,2
37,4	2,4003	9,45	24,1
37,9	2,36958	10,9	27,8

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$

Kết quả phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 16. Nếu tỷ lệ mất trọng lượng được tính từ kết quả này, tỷ lệ này là 1,42%. Vì thế, nó chuyển thành tinh thể chứa nước tương ứng với 0,5 nước.

Từ việc đo nêu trên, được cho rằng dạng II chứa nước tương ứng với 0,5 đến 1 nước.

Ví dụ 6

Điều chế axetat của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung ethyl axetat (100ml) và dung dịch nước (50ml) natri carbonat (3,18g; 1,1 tương đương với muối axit p-toluensulfonic) vào muối axit p-toluensulfonic(không solvat; 20,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và lớp hữu cơ được tách. Lớp ethyl axetat được rửa bằng dung dịch nước natri carbonat 1% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và mỗi lớp nước được chiết bằng ethyl axetat. Lớp ethyl axetat được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đến khoảng 30g. Axetonitril (200ml) và axit axetic (4,6ml; 3 đương lượng so với muối axit p-toluensulfonic), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi quan sát thấy tinh thể kết tủa, hỗn hợp này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (16,17g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 4 và Bảng 5.

Bảng 5

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
5,6	15,8238	15,2	64,6
6,8	13,01374	8,94	38,1
8,3	10,68609	13,1	55,7
9,1	9,75071	10	42,8
10,3	8,61254	13,9	59,2
12,0	7,37531	13,6	58,1
12,3	7,16833	10,1	43,1
13,5	6,55055	12,7	54,1
14,0	6,3369	10,5	44,8
14,6	6,06901	15	63,9
15,8	5,58825	10,7	45,8
16,3	5,43234	13	55,3
17,5	5,05184	16,1	68,5
18,1	4,90501	16,2	69,2
19,1	4,6427	17,4	74
20,2	4,38516	17,1	72,8
22,0	4,04154	16,5	70,4
23,6	3,76632	16,3	69,6
24,9	3,56788	15,1	64,5
25,4	3,50782	17,7	75,2
26,0	3,42322	23,5	100
27,1	3,28776	16,2	69,2
27,5	3,23704	18,2	77,7
30,8	2,89686	13,4	57
33,4	2,68159	14,4	61,5

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $5,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 17.

Ví dụ 7

Điều chế muối hydroclorua của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung etyl axetat (100ml) và dung dịch nước (50ml) natri carbonat

(3,18g; 1,1 đương lượng so với muối axit p-toluensulfonic) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 20,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và lớp hữu cơ được tách. Lớp etyl axetat được rửa bằng nước (50ml) hai lần và mỗi lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Lớp etyl axetat được làm khô bằng natri sulfat khan, axetonitril (200ml) và axit clohydric-etyl axetat 4mol/l (10ml; 1,5 đương lượng so với muối axit p-toluensulfonic) và được cô đến khoảng 50g. Bổ sung axetonitril (200ml) vào dung dịch được cô, và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (10,01g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 5 và Bảng 6.

Bảng 6

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
8,5	10,37185	18,1	82,5
10,1	8,75954	8,12	36,9
10,8	8,15617	14,1	64,2
11,3	7,85594	13,4	61
12,7	6,94656	19,6	89
13,2	6,71037	11,2	50,8
13,9	6,36349	10,5	47,9
14,7	6,00754	10,1	45,9
15,2	5,82004	11,3	51,6
15,6	5,67944	16,2	73,6
16,6	5,34696	12,1	55,2
17,0	5,22329	13,3	60,4
17,3	5,12379	18,7	85,2
17,9	4,94131	11,3	51,3
18,6	4,76981	13,6	62,1
19,2	4,61847	16,6	75,5
20,1	4,40498	17,6	79,8
21,1	4,20269	14,4	65,6
21,6	4,10942	14,7	66,8
21,8	4,06819	14,2	64,7
22,4	3,96116	15,5	70,7
23,3	3,81325	19,6	89,3
23,9	3,7278	22	100
24,5	3,63268	16,1	73,1
25,5	3,49582	18,6	84,6
25,9	3,43649	16,8	76,4
26,7	3,33784	12,2	55,5
27,1	3,28707	13,2	59,9
27,8	3,20884	13,6	62
28,3	3,14897	14,6	66,6
30,3	2,9465	13,5	61,4
34,1	2,62528	10,5	47,7

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,1^\circ \pm 0,2^\circ$ và $23,9^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 18.

Ví dụ 8

Điều chế ethanol solvat của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung ethyl axetat (100ml) và dung dịch nước (50ml) natri carbonat (3,18g; 1,1 đương lượng so với muối axit p-toluensulfonic) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 20,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và lớp hữu cơ được tách. Lớp ethyl axetat được rửa bằng dung dịch nước natri carbonat 1% (50ml) và nước muối bão hòa (50ml), và mỗi lớp nước được chiết bằng ethyl axetat (50ml). Lớp ethyl axetat được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đến khoảng 30g. Etanol (100ml) được bổ sung và được pha loãng với isopropyl ête cho đến ngay trước khi dung dịch vẫn đục. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong một ngày, sau khi quan sát thấy tinh thể kết tủa. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (9,57g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 6 và Bảng 7.

Bảng 7

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,9	12,88317	25,6	25,9
8,8	10,08288	15	15,2
11,0	8,06776	98,6	100
12,9	6,85907	28,4	28,8
13,4	6,60972	27,1	27,4
14,7	6,03149	18,1	18,3
15,5	5,69466	21,5	21,8
16,5	5,38347	37,4	37,9
17,5	5,0717	23,1	23,4
19,0	4,66874	24,3	24,6
20,5	4,33421	46	46,6
21,3	4,16275	31	31,4
21,8	4,06452	37,7	38,2
22,6	3,93342	33,3	33,7
23,4	3,80278	23,6	24
24,3	3,65768	14,6	14,8
25,1	3,54908	34,1	34,6
25,8	3,44888	17,3	17,6
26,4	3,36859	24,8	25,1
26,8	3,31821	16,9	17,2
27,2	3,27656	14	14,2
28,8	3,09654	21,3	21,6
29,5	3,02253	13,1	13,3
30,2	2,95473	15,7	16
31,6	2,82668	19,9	20,1
33,0	2,7121	13,3	13,5
34,6	2,59354	11,8	12
35,3	2,53809	11,8	12
39,2	2,29883	11,1	11,2

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2 θ): 6,9° $\pm$ 0,2°, 11,0° $\pm$ 0,2°, 12,9° $\pm$ 0,2°, 13,4° $\pm$ 0,2°, 16,5° $\pm$ 0,2°, 20,5° $\pm$ 0,2°, 21,3° $\pm$ 0,2°, 21,8° $\pm$ 0,2°, 22,6° $\pm$ 0,2° và 25,1° $\pm$ 0,2°.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 19.

Ví dụ 9

Điều chế dạng tự do của hợp chất có công thức (IA)

Etanol solvat của ví dụ 8 được làm khô ở 120°C trong 10 giờ trong chân không, và được xác nhận rằng etanol không còn trong tinh thể với NMR.

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 7 và Bảng 8.

Bảng 8

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,8	13,00131	14,3	37,4
11,7	7,55261	13,7	35,8
13,5	6,54867	23,2	60,4
14,0	6,30642	16,7	43,6
14,7	6,01747	12,4	32,4
15,6	5,67359	22,4	58,5
16,7	5,31296	19,3	50,4
17,2	5,16214	12,6	32,9
18,8	4,71724	13,4	34,9
21,6	4,11767	37,8	98,5
22,1	4,02382	38,3	100
23,4	3,80076	25,6	66,7
24,3	3,65724	16	41,7
26,7	3,3421	29,3	76,4
27,0	3,29962	21,3	55,7
30,1	2,96564	18,6	48,6
31,2	2,86065	14,6	38
32,4	2,76133	12,3	32
33,6	2,667	12,9	33,7

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2 θ): 6,8° $\pm$ 0,2°, 11,7° $\pm$ 0,2°, 13,5° $\pm$ 0,2°, 15,6° $\pm$ 0,2°, 16,7° $\pm$ 0,2°, 21,6° $\pm$ 0,2°, 22,1° $\pm$ 0,2°, 23,4° $\pm$ 0,2°, 26,7° $\pm$ 0,2° và 30,1° $\pm$ 0,2°.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 20.

Ví dụ 10

Điều chế methyl axetat solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung hỗn hợp gồm 2-propanol (5ml)-nước (0,5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 1,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và hòa tan nó bằng cách làm ấm lên. Metyl axetat (20ml) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (0,98g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 8 và Bảng 9.

Bảng 9

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,5	13,55499	14	58,5
6,9	12,7548	9,94	41,6
8,9	9,97048	8,71	36,5
10,9	8,088	7,4	31
11,3	7,81057	16,1	67,3
12,8	6,91511	11,8	49,5
13,9	6,36968	16	67,2
14,8	5,96698	12,2	51,2
15,9	5,58198	9,96	41,7
17,5	5,06821	23,9	100
18,1	4,90561	14,9	62,3
19,2	4,62483	16,6	69,4
19,8	4,48926	18,8	78,7
20,5	4,33853	14,1	59,1
21,8	4,07377	21,3	89,3
23,2	3,82827	19,5	81,7
25,1	3,54418	23,6	98,9
25,8	3,44755	18,1	75,8
26,4	3,37644	14,6	61,2
26,8	3,32745	11,3	47,2
27,5	3,23717	13,2	55,3
28,6	3,12329	15,8	66,3
29,1	3,06669	13,8	57,9
30,2	2,95871	15	62,7
30,6	2,91807	18,7	78,3
32,4	2,76048	9,61	40,3
33,8	2,64979	11,3	47,3
36,5	2,4573	9,53	39,9

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2 θ): 17,5°±0,2°, 21,8°±0,2°, 23,2°±0,2°, 25,1°±0,2° và 30,6°±0,2°.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 21.

Ví dụ 11

Điều chế etyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung hỗn hợp chứa 2-propanol (5ml)-nước (0,5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 1,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và hòa tan nó bằng cách làm ấm lên. Etyl axetat (20ml) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (0,96g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 9 và Bảng 10.

Bảng 10

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,6	13,47309	23,2	96,6
7,8	11,34686	18	74,8
8,4	10,58018	8,27	34,5
9,9	8,9521	11,2	46,6
10,6	8,34844	12,8	53,2
13,8	6,41281	9,07	37,8
15,3	5,79383	13,2	55,2
15,6	5,6827	16,1	67,2
17,0	5,21242	17,8	74,2
17,8	4,97656	17,2	71,8
18,5	4,79584	20,6	85,7
19,7	4,49407	14,8	61,7
21,3	4,16711	20,9	87,2
21,9	4,04613	24	100
22,6	3,93928	17,3	72
23,6	3,76603	23,3	97,3
24,3	3,66665	17,5	73
24,7	3,59459	18,8	78,2
25,6	3,47477	17,8	74,2
27,0	3,29714	18	74,9
27,7	3,21505	16,4	68,2
28,6	3,12129	14,2	59,3
29,1	3,06326	12,7	52,8
30,6	2,92311	13,6	56,7

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$ và $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 22.

Ví dụ 12

Điều chế n-propyl axetat/2-propanol solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Kết quả xạ bột tia X của sản phẩm chưa khô (8) được điều chế ở bước 5 của ví dụ 1-1 nêu trên được thể hiện ở Hình 10 và Bảng 11.

Bảng 11

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,5	13,58288	39,7	100
7,8	11,39666	13,3	33,6
8,3	10,60256	23,9	60,1
9,6	9,16463	20,4	51,4
9,8	8,97311	22,3	56,2
10,6	8,37508	14,1	35,4
11,1	7,93822	13,1	33
12,1	7,28269	10,7	26,9
13,7	6,44289	10,8	27,2
14,8	5,99503	13,1	33
15,1	5,8438	16	40,2
15,5	5,7282	25,2	63,4
16,8	5,26409	32,1	80,8
17,8	4,98851	20,3	51,1
18,3	4,84562	38,1	95,8
18,5	4,788	25,5	64,3
19,2	4,62087	20,3	51,1
19,7	4,50772	24,1	60,7
20,6	4,29859	27,3	68,6
21,1	4,21089	22,8	57,3
21,9	4,05815	25,6	64,4
23,5	3,77591	19	47,8
24,0	3,70351	20,2	50,7
24,5	3,62451	20,7	52
25,5	3,49435	17,5	43,9
25,7	3,46323	19,8	49,7
26,8	3,32049	16,9	42,4
27,5	3,24292	14,3	36,1
28,3	3,14644	15,2	38,1
28,9	3,08698	12,8	32,2
32,5	2,75453	10,9	27,5
33,2	2,69838	12,3	30,9

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $6,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 23.

Ví dụ 13

Điều chế axetonitril solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung hỗn hợp gồm 2-propanol (5ml)-nước (0,5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 1,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và được hòa tan bằng cách làm ấm lên. Axetonitril (15ml) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (1,02g).

Các kết quả của nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 11 và Bảng 12.

Bảng 12

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,6	13,3018	16,1	39,8
7,0	12,56436	9,16	22,6
9,0	9,84899	11,5	28,4
11,3	7,82437	21,6	53,2
11,9	7,45858	7,56	18,6
12,8	6,8999	14	34,5
13,9	6,35422	17,1	42,2
15,0	5,8955	12,5	30,7
16,1	5,51292	10,7	26,4
17,6	5,03059	24,1	59,4
18,3	4,84288	19	46,9
19,2	4,62372	17,9	44,1
19,6	4,5284	20,8	51,2
20,5	4,33273	16,9	41,6
21,7	4,08494	27,2	67,1
22,3	3,98365	40,6	100
22,6	3,93452	18,7	46
23,0	3,86409	14,6	36
23,6	3,76723	17,5	43,3
24,1	3,68454	10,8	26,7
24,7	3,60615	11,6	28,6
25,1	3,54709	18,7	46,1
25,4	3,49901	26,5	65,3
25,8	3,44756	23,9	58,9
26,3	3,38235	15,2	37,5
26,7	3,33734	14,1	34,8
26,9	3,31407	12,1	29,8
27,8	3,2085	17,5	43,2
28,5	3,134	28	69
29,0	3,07959	10,9	26,8
29,7	3,0064	13,4	32,9
30,1	2,97013	13,2	32,6
30,6	2,92269	23,1	56,9
32,3	2,76801	10,6	26,2
32,7	2,73818	11,3	27,8
34,0	2,63491	11,7	28,9
34,4	2,60666	11,3	27,9
36,0	2,49457	10,7	26,5
37,0	2,42546	12,9	31,8
38,1	2,35805	9,28	22,9
38,9	2,316	8,38	20,7
39,4	2,28473	8,38	20,7

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $11,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 24.

Ví dụ 14

Điều chế 1,2-dimetoxyetan solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung tetrahydrofuran (5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 1,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và hòa tan nó bằng cách làm ấm lên. 1,2-dimetoxyetan (20ml) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (1,05g).

Kết quả xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 12 và Bảng 13.

Bảng 13

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
6,3	14,0539	9,82	31,5
6,6	13,33769	15,1	48,6
8,5	10,39712	20,5	65,7
10,5	8,43144	8,5	27,3
11,3	7,84523	11,3	36,3
11,7	7,53149	9,8	31,4
13,0	6,7854	17,3	55,5
14,0	6,32458	19,3	61,9
14,5	6,08925	8,84	28,3
14,9	5,93716	18,8	60,4
17,3	5,12267	31,2	100
19,1	4,65465	17,1	54,9
20,0	4,44407	28,6	91,7
20,7	4,2889	15,7	50,5
21,2	4,19011	21,4	68,7
21,9	4,06234	24,2	77,6
22,7	3,91588	28,9	92,7
23,4	3,80648	22,8	73,2
23,7	3,75384	13,9	44,5
24,3	3,66115	14,9	47,7
24,9	3,57408	18,3	58,6
25,4	3,50782	24,5	78,5
25,6	3,47931	28,7	92
26,2	3,39416	16,3	52,4
26,8	3,32443	12,5	40,2
27,2	3,27281	28,1	90
27,9	3,20033	19,6	62,9
28,5	3,13464	22	70,6
29,1	3,06716	14,9	47,8
29,7	3,00284	16,6	53,3
30,0	2,97951	18,6	59,6
30,3	2,94574	18	57,8
31,8	2,80853	15,1	48,5
32,4	2,76482	13,5	43,2
33,0	2,71363	12,8	40,9
33,5	2,67462	12,9	41,3
34,1	2,62874	10,5	33,8
35,3	2,53958	9,78	31,4
35,8	2,50305	11	35,4
36,8	2,44304	8,99	28,8
38,0	2,36586	9,86	31,6
38,9	2,31271	8,29	26,6

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$ và $27,2^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 25.

Ví dụ 15

Điều chế methyl-isobutyl-ke-ton solvat của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA)

Bổ sung tetrahydrofuran (5ml) vào muối axit p-toluensulfonic (không solvat; 1,0g) được điều chế theo ví dụ 1-1 nêu trên, và hòa tan nó bằng cách làm ấm lên. Metyl isobutyl keton (20ml) được bổ sung và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được tinh thể (1,02g).

Kết quả nhiễu xạ bột tia X được thể hiện ở Hình 13 và Bảng 14.

Bảng 14

2 θ (°)	Trị số d (Angstrom)	Cường độ	
		Tổng số	Tương đối (%)
5,9	15,01981	20,5	58,2
7,2	12,28096	8,37	23,7
7,9	11,18559	21,2	60,3
8,9	9,95187	10,4	29,5
10,5	8,42832	8,36	23,7
12,1	7,31068	12,6	35,8
12,8	6,91103	12,2	34,5
13,5	6,55499	18,1	51,4
13,8	6,40153	13,9	39,5
14,5	6,10583	15	42,7
14,8	5,98221	17,1	48,6
15,2	5,82819	18,9	53,6
16,8	5,27057	12,6	35,7
17,5	5,0641	12,5	35,4
18,2	4,87769	12,8	36,3
18,5	4,78796	17,7	50,1
19,2	4,61527	16,4	46,6
19,6	4,51531	14	39,8
21,0	4,22071	22	62,4
21,6	4,11729	20,5	58,2
21,9	4,06212	18,1	51,3
22,2	4,0009	20	56,7
22,5	3,94891	15,7	44,5
23,2	3,8243	28,1	79,9
23,7	3,74808	35,2	100
24,0	3,704	32,2	91,3
24,5	3,63504	14,3	40,7
25,0	3,56011	25,6	72,6
25,4	3,50092	17,8	50,5
26,2	3,40438	17,1	48,4
26,4	3,37826	15,2	43,2
27,0	3,30417	21,9	62,3
27,6	3,22776	13,2	37,6
28,1	3,17404	15,7	44,6
28,5	3,12449	21,6	61,3
29,0	3,07854	12,7	36
29,7	3,00993	12,3	34,8
31,0	2,88098	12,1	34,4
31,4	2,84529	12,9	36,6
32,2	2,77633	14	39,8
32,6	2,7414	11,1	31,6
35,7	2,516	11,4	32,3
39,2	2,29767	9,67	27,4

Trong phổ nhiễu xạ bột tia X, trị số cực đại được quan sát ở các góc nhiễu xạ (2θ): $5,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $27,0^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,5^\circ \pm 0,2^\circ$.

Các kết quả của phân tích TG/DTA được thể hiện ở Hình 26.

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm tính ổn định rắn của tinh thể

Khoảng 10mg tinh thể được cân chính xác vào lọ thủy tinh dung tích 2ml có nút làm bằng polyetylen.

Sau khi nút lọ thủy tinh, nó được cuộn bằng parafin, và được cất giữ trong 2 hoặc 4 tuần ở 40°C hoặc 60°C . Mẫu được cất giữ ở 40°C được gọi là nút kín hơi ở 40°C , và mẫu được cất ở 60°C được gọi là nút kín hơi ở 60°C .

Ngoài ra, các mẫu được bảo quản bằng lọ thủy tinh được mở ra ở 40°C , độ ẩm tương đối 89%, hoặc 60°C , trong 2 tuần hoặc 4 tuần. Mẫu được cất giữ ở 40°C và độ ẩm tương đối 89% được gọi là 40°C R.H.89%, và mẫu được cất giữ ở 60°C được gọi là mở ở 60°C .

Bằng cách sử dụng các mẫu có nút kín hơi được cất giữ ở -40°C làm chuẩn, hàm lượng được đo bằng phương pháp định cỡ tuyệt đối bởi phương pháp HPLC theo các điều kiện sau đây:

Phần còn lại của tinh thể và kết quả quan sát sự thay đổi bề ngoài đối với muối axit p-toluensulfonic (không solvat) của hợp chất có công thức (IA) được thể hiện ở bảng 16.

Phần còn lại của tinh thể và kết quả quan sát sự thay đổi bề ngoài đối với hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng I) của hợp chất có công thức (IA) được thể hiện ở bảng 17.

Phần còn lại của tinh thể và kết quả quan sát sự thay đổi bề ngoài đối với

hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng II) của hợp chất có công thức (IA) được thể hiện ở bảng 18.

Ngoài ra, nếu bề ngoài không thay đổi, mức đánh giá là (-), và nếu thấy có ít thay đổi, mức đánh giá là ($\pm$).

Không có sự thay đổi bề ngoài nào đối với muối axit p-toluensulfonic (không solvat), hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng I) hoặc hydrat của muối axit p-toluensulfonic (dạng II), sự giảm hàm lượng của mỗi tinh thể là không quan sát thấy và mỗi tinh thể là ổn định.

Các điều kiện HPLC

Cột: CAPCELL PAK C18 AQ (3micromet 3,0x150mm)

Nhiệt độ cột: 50°C

Bước sóng dò UV: 231nm

Pha động: Việc giải hấp gradient được thực hiện như được thể hiện ở bảng 15.

[A] Dung dịch hỗn hợp chứa amoni format (10mmol/l) và magiê clorua (10mmol/l)

[B] Axetonitril

[Bảng 15]

Thời gian (phút)	[A](%)	[B]%
0	65	35
10	65	35
20	30	70
25	30	70
25,1	65	35
30	65	35

Bảng 16

Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tuần)	Thay đổi bề ngoài	Tỷ lệ tồn tại (%)
Chuẩn	2		100,0
Chuẩn	4		100,0
Nút kín hơi ở 60°C	2	-	99,9
Nút kín hơi ở 60°C	4	-	99,6
Mở ở 60°C	2	-	100,3
Mở ở 60°C	4	-	98,8
40°C Độ ẩm tương đối 89%	2	-	99,3
40°C Độ ẩm tương đối 89%	4	-	100,5
Nút kín hơi ở 40°C	4	-	98,0

Bảng 17

Điều kiện bảo quản	Thời gian bảo quản (tuần)	Thay đổi bề ngoài	Tỷ lệ tồn tại (%)
Chuẩn	2		100,0
Chuẩn	4		100,0
Nút kín hơi ở 60°C	2	-	100,8
Nút kín hơi ở 60°C	4	±	99,2
Mở ở 60°C	2	-	100,5
Mở ở 60°C	4	±	98,5
40°C độ ẩm tương đối 89%	2	-	101,2
40°C độ ẩm tương đối 89%	4	±	98,4

Bảng 18

Điều kiện bảo quản bảo quản	Thời gian bảo quản bảo quản (tuần)	Thay đổi bề ngoài	Tỷ lệ tồn tại (%)
Chuẩn	2		100,0
Chuẩn	4		100,0
Nút kín hơi ở 60°C	2	-	102,0
Nút kín hơi ở 60°C	4	±	100,6
Mở ở 60°C	2	-	100,7
Mở ở 60°C	4	±	100,4
40°C độ ẩm tương đối 89%	2	-	100,9
40°C độ ẩm tương đối 89%	4	±	100,1

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm kiểm nghiệm độ hút ẩm của tinh thể

Khoảng 10mg muối axit p-toluensulfonic (không solvat) có công thức (IA) được lấy mẫu vào phần chứa mẫu của thiết bị hấp thụ hơi nước tự động, và được làm khô ở 25°C dưới khí quyển nitơ khô. Sau khi hoàn tất việc làm khô, độ ẩm tương đối được thay đổi liên tục với khoảng cách 5% trong khoảng từ 0% đến 95% và lượng hấp phụ hơi nước và mức giải hấp của mẫu được đo bằng thiết bị hấp thụ hơi nước tự động: DVS Advantage (Surface Measurement Systems).

Kết quả được thể hiện ở bảng 19. Mức hấp thụ hơi ẩm cực đại của tinh thể của muối axit p-toluensulfonic (không solvat) có công thức (IA) ở độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0% đến 95% ở 25°C là nhỏ hơn 1,2%, và quan sát thấy

mức hút ẩm thấp trong tinh thể.

Bảng 19

Độ ẩm tương đối (96)	Tỉ lệ thay đổi (%)	
	Hấp thụ	Giải hấp
0,0	0,000	0,011
5,0	0,075	0,118
10,0	0,126	0,186
15,0	0,184	0,255
20,0	0,233	0,318
25,0	0,282	0,374
30,0	0,329	0,430
35,0	0,377	0,484
40,0	0,425	0,544
45,0	0,474	0,607
50,0	0,522	0,666
55,0	0,569	0,715
60,0	0,615	0,758
65,0	0,668	0,806
70,0	0,732	0,857
75,0	0,788	0,899
80,0	0,849	0,943
85,0	0,917	0,995
90,0	0,999	1,059
95,0	1,137	1,137

Ví dụ bào chế 1

Hạt chứa các thành phần dưới đây được bào chế.

[Bảng 15]

Các thành phần	Hợp chất có công thức (IA)	
	Lactoza	10mg
	Tinh bột ngô	700mg
	HPC-L	274mg
		16mg
		1000mg

"Hợp chất có công thức (IA)" nêu trên bao gồm dạng tự do, muối cộng axit và/hoặc solvat của nó.

Hợp chất có công thức (IA) và lactoza được sàng qua rây 60 mắt lưới. Tinh bột ngô được sàng qua rây 120 mắt lưới. Các chất này được trộn trong một máy trộn quay hình chữ V. Bổ sung dung dịch nước HPC-L (hydroxypropyl xenluloza nhớt-thấp) vào bột đã trộn, và hỗn hợp này được nhào trộn, tạo hạt và quy trình làm khô được tiến hành. Hạt đã được làm khô thu được được lọc qua máy lọc rung (12/60 mắt lưới) để thu được chế phẩm hạt.

Ví dụ bào chế 2

Hạt để kết bao viên nang chứa các thành phần dưới đây được bào chế.

[Bảng 16]

Các thành phần	hợp chất có công thức (IA)	15mg
	Lactoza	90mg
	Tinh bột	42mg
	HPC-L	3mg
		150mg

"Hợp chất có công thức (IA)" nêu trên bao gồm dạng tự do, muối cộng axit và/hoặc solvat của nó.

Hợp chất có công thức (IA) và lactoza được sàng qua rây 60 mắt lưới. Tinh bột được sàng qua rây 120 mắt lưới. Các chất này được trộn và dung dịch nước HPC-L được bổ sung vào bột đã được trộn, và hỗn hợp này được nhào trộn, được tạo hạt và làm khô. Cỡ hạt của hạt khô thu được được làm đều và viên nang gelatin cứng số 4 được nạp 150mg hạt.

Ví dụ bào chế 3

Viên nén chứa chứa các thành phần dưới đây được bào chế.

Bảng 17

Các thành phần	Hợp chất có công thức (IA)	10mg
	Lactosa	90mg
	Xenluloza vi tinh thể	30mg
	CMC-Na	15mg
	Magiê stearat	5mg
		150mg

"Hợp chất có công thức (IA)" nêu trên bao gồm dạng tự do, muối cộng axit và/hoặc solvat của nó.

Hợp chất có công thức (IA), lactosa, xenluloza vi tinh thể và CMC-Na (natri carboxymetyl xenluloza) được sàng qua rây 60 mắt lưới và trộn. Magiê stearat được trộn với bột đã trộn và thu được bột hỗn hợp để làm viên nén. Bột này được tạo viên nén để thu được viên nén chứa 150mg.

Ví dụ bào chế 4

Các thành phần dưới đây được trộn trong điều kiện làm ẩm và được vô trùng để thu được thuốc tiêm.

Bảng 18

Các thành phần	hợp chất được thể hiện bằng công thức (IA)	3mg
	Chất hoạt động bề ngoài không ion	15mg
	Nước tinh khiết dùng cho thuốc tiêm	1ml

"Hợp chất có công thức (IA)" nêu trên bao gồm dạng tự do, muối cộng axit và/hoặc solvat của nó.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

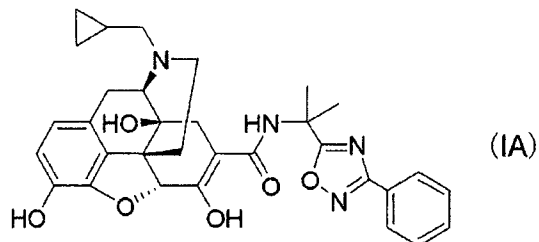
Sáng chế đề cập đến dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, muối cộng axit, solvat và/hoặc tinh thể ổn định của nó, hữu ích làm nguyên

liệu để bào chế thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến dẫn xuất 7-carbamoyl morphinan không no ở vị trí 6,7, muối cộng axit, solvat và/hoặc tinh thể ổn định của nó, mà hữu ích để điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng buồn nôn, nôn và/hoặc táo bón do hợp chất có hoạt tính chủ vận thụ thể opioit gây ra, và quy trình để điều chế tinh thể của nó.

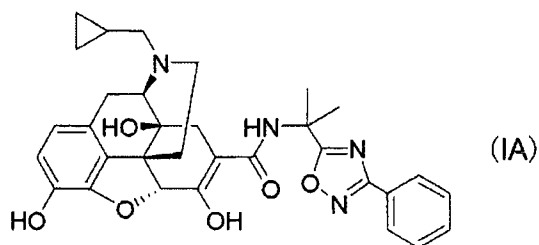
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA):



hoặc hydrat của muối cộng axit của nó.

2. Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA):



hoặc tinh thể của hydrat của muối cộng axit này.

3. Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$ và $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

4. Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $7,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,6^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,5^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

5. Tinh thể của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể này là như được thể hiện trong Hình 1.

6. Tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

7. Tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $6,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $15,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$ và $28,7^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

8. Tinh thể dạng I của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể này là như được thể hiện trong Hình 2.

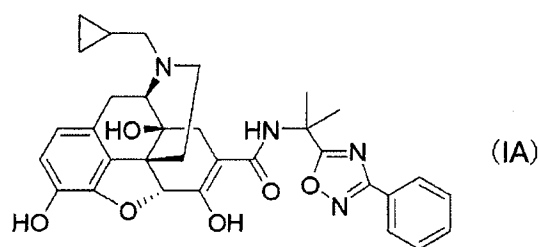
9. Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

10. Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ (2θ) là: $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,5^\circ \pm 0,2^\circ$ và $26,1^\circ \pm 0,2^\circ$ trong phổ nhiễu xạ bột tia X.

11. Tinh thể dạng II của hydrat của muối axit p-toluensulfonic theo điểm 2, trong đó phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể này về cơ bản là được thể hiện trên Hình 3.

12. Dược phẩm chứa tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11.

13. Quy trình điều chế tinh thể của muối cộng axit p-toluensulfonic của hợp chất có công thức (IA):

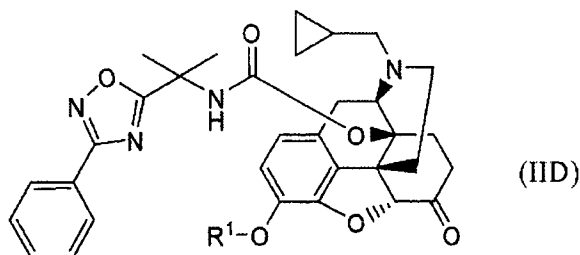


hoặc tinh thể của hydrat của muối cộng axit p-toluensulfonic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 11, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

bổ sung axit p-toluensulfonic vào hợp chất có công thức (IA), và

kết tinh muối cộng axit p-toluensulfonic hoặc hydrat của nó trong dung môi, nếu cần.

14. Quy trình điều chế tinh thể theo điểm 2, trong đó quy trình này khác biệt ở chỗ, cho hợp chất có công thức (IID) phản ứng với bazơ:

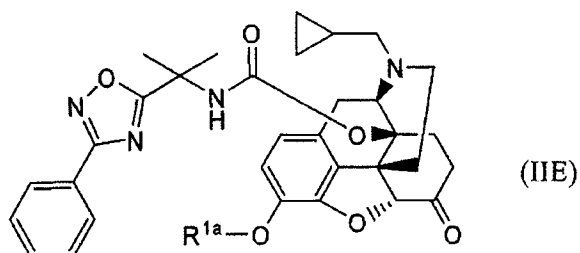


trong đó R^1 là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxyl,

bổ sung axit p-toluensulfonic sau khi khử bảo vệ R^1 , nếu cần, và

kết tinh muối cộng axit p-toluensulfonic hoặc hydrat của nó trong dung môi, nếu cần.

15. Quy trình theo điểm 14, trong đó quy trình này khác biệt ở chỗ, cho hợp chất có công thức (IIE) phản ứng với bazơ:

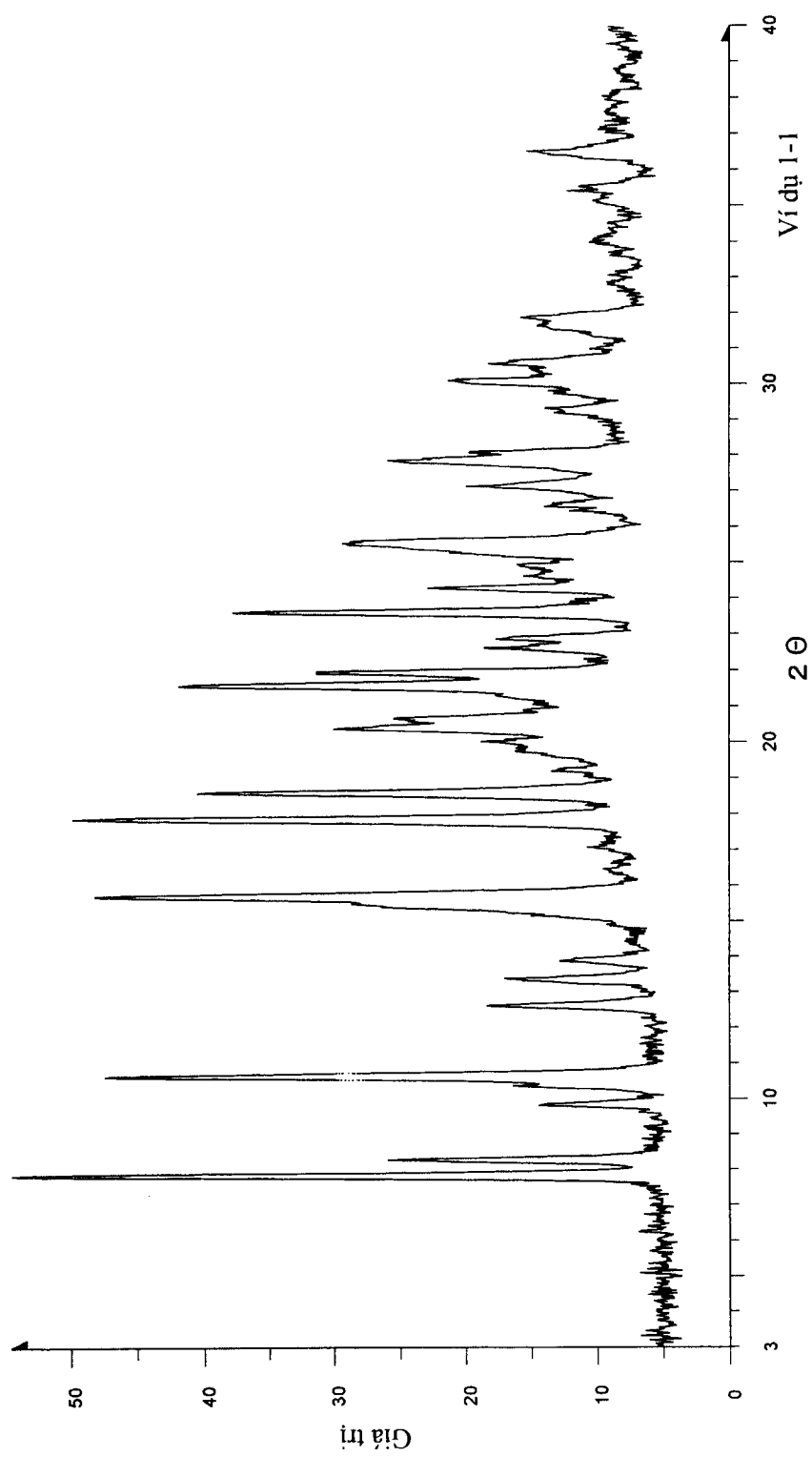


trong đó R^{1a} là hydro hoặc nhóm bảo vệ hydroxy có thể khử bảo vệ được bằng bazơ,

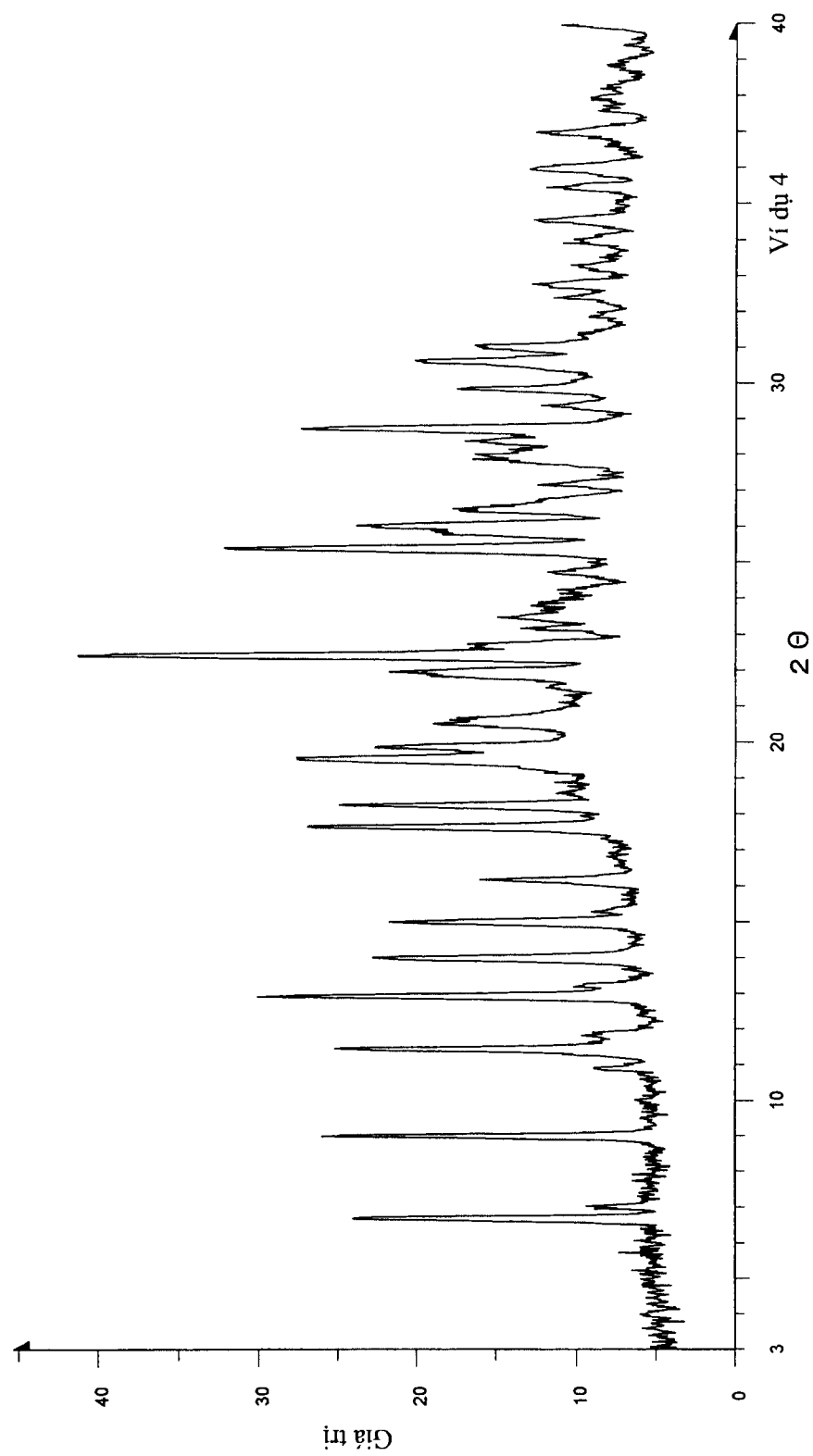
bổ sung axit p-toluensulfonic vào đó, và

kết tinh muối cộng axit p-toluensulfonic hoặc hydrat của nó trong dung môi, nếu cần.

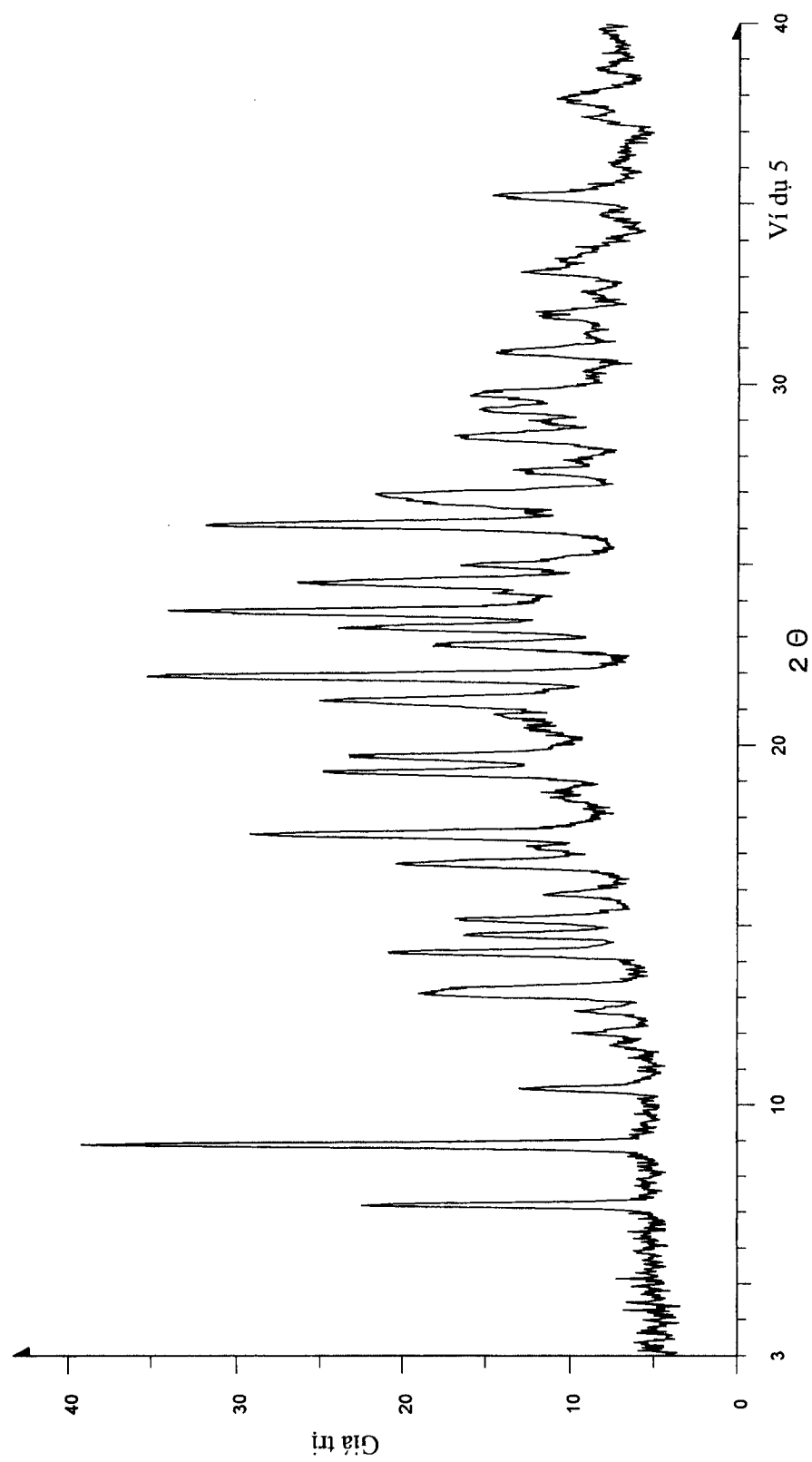
Hình 1



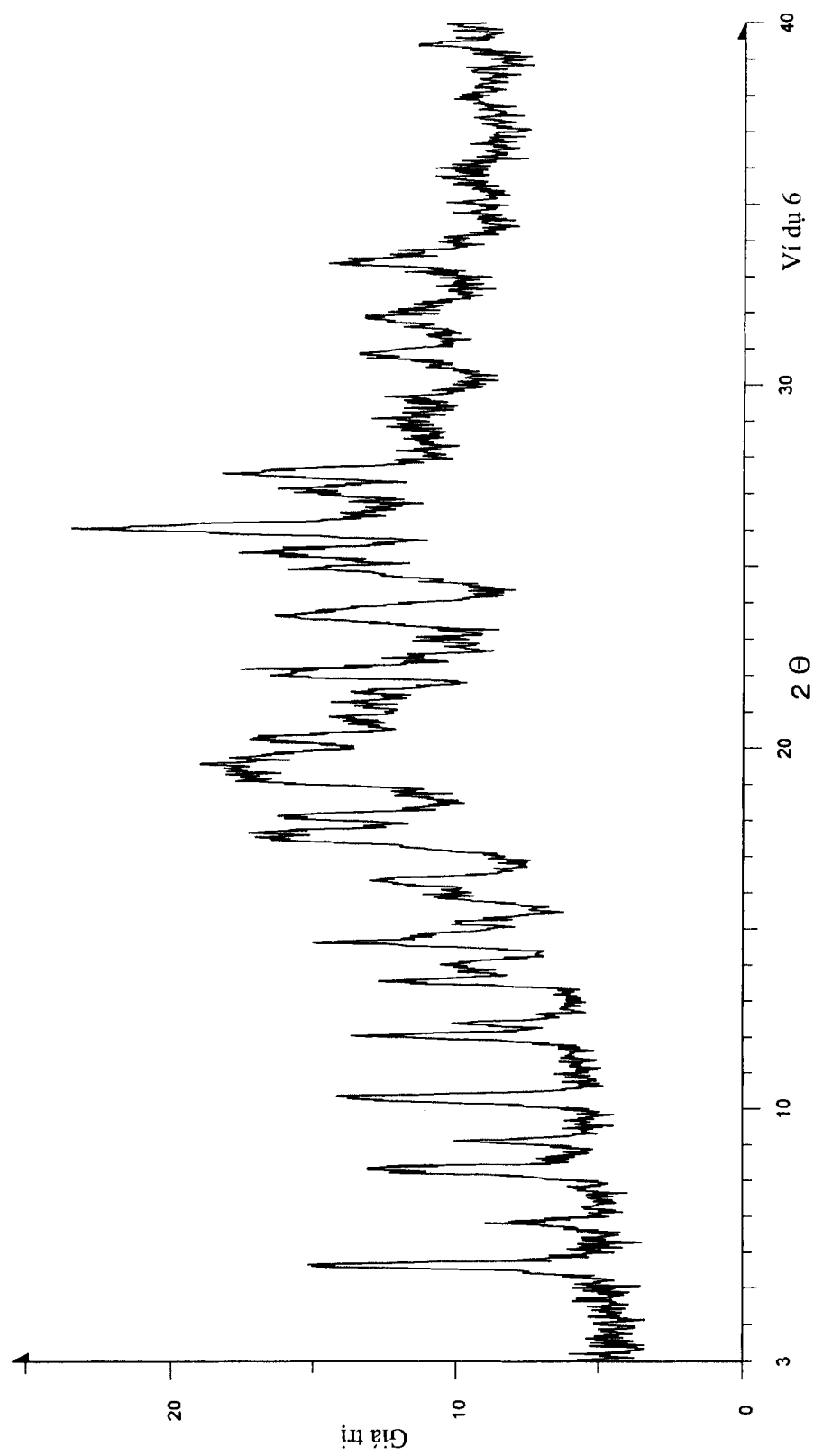
Hình 2



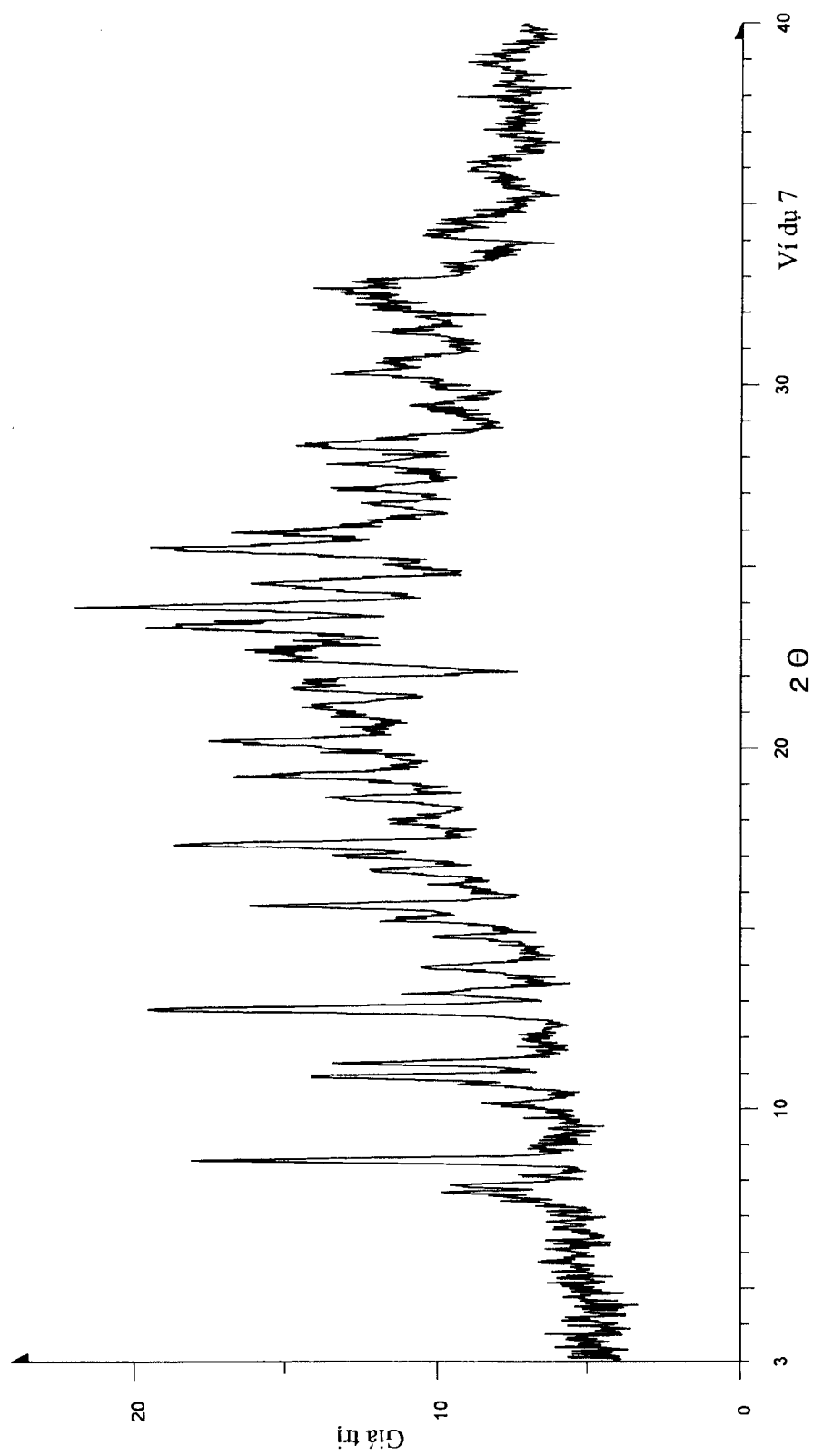
Hình 3



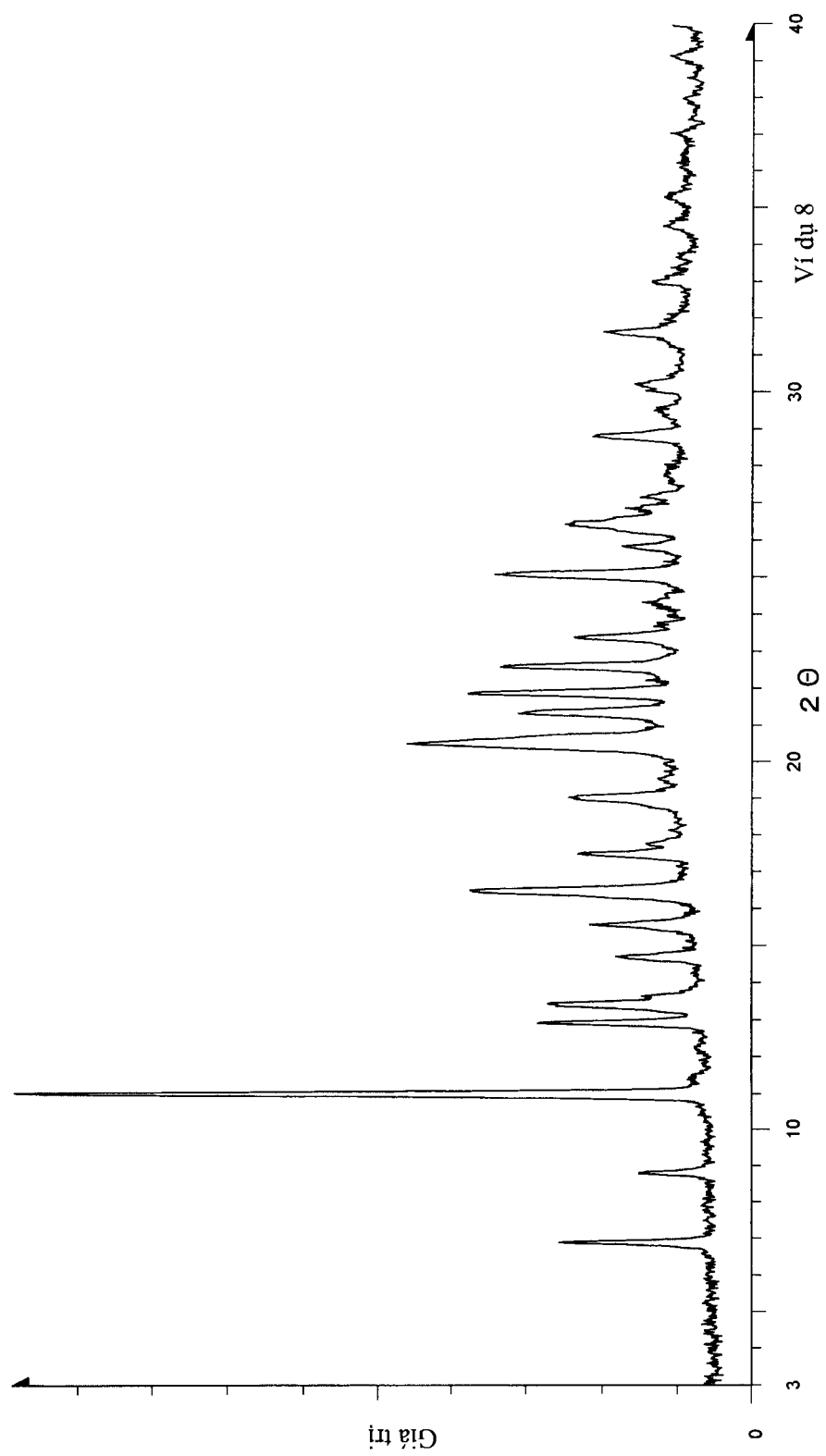
Hình 4



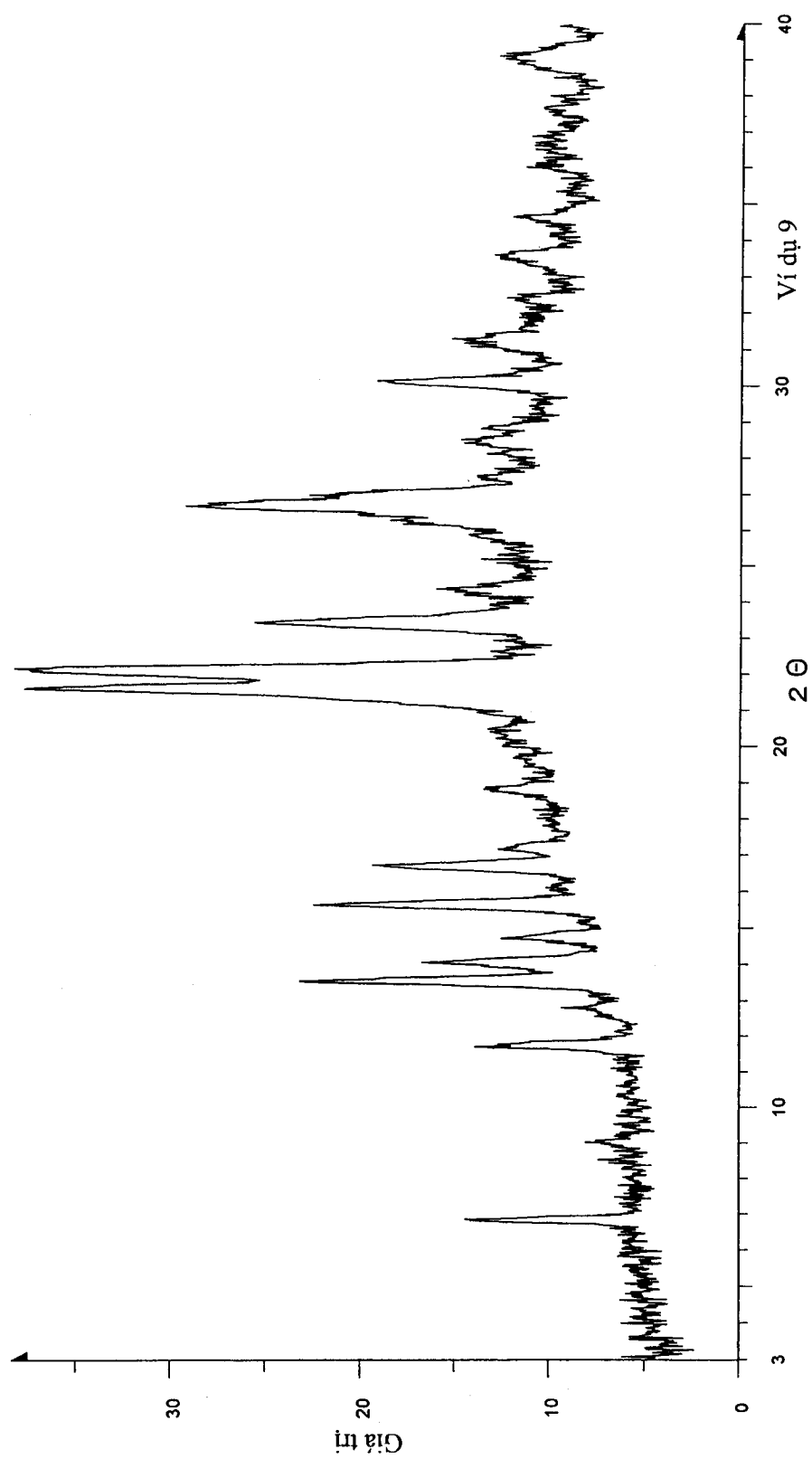
Hình 5



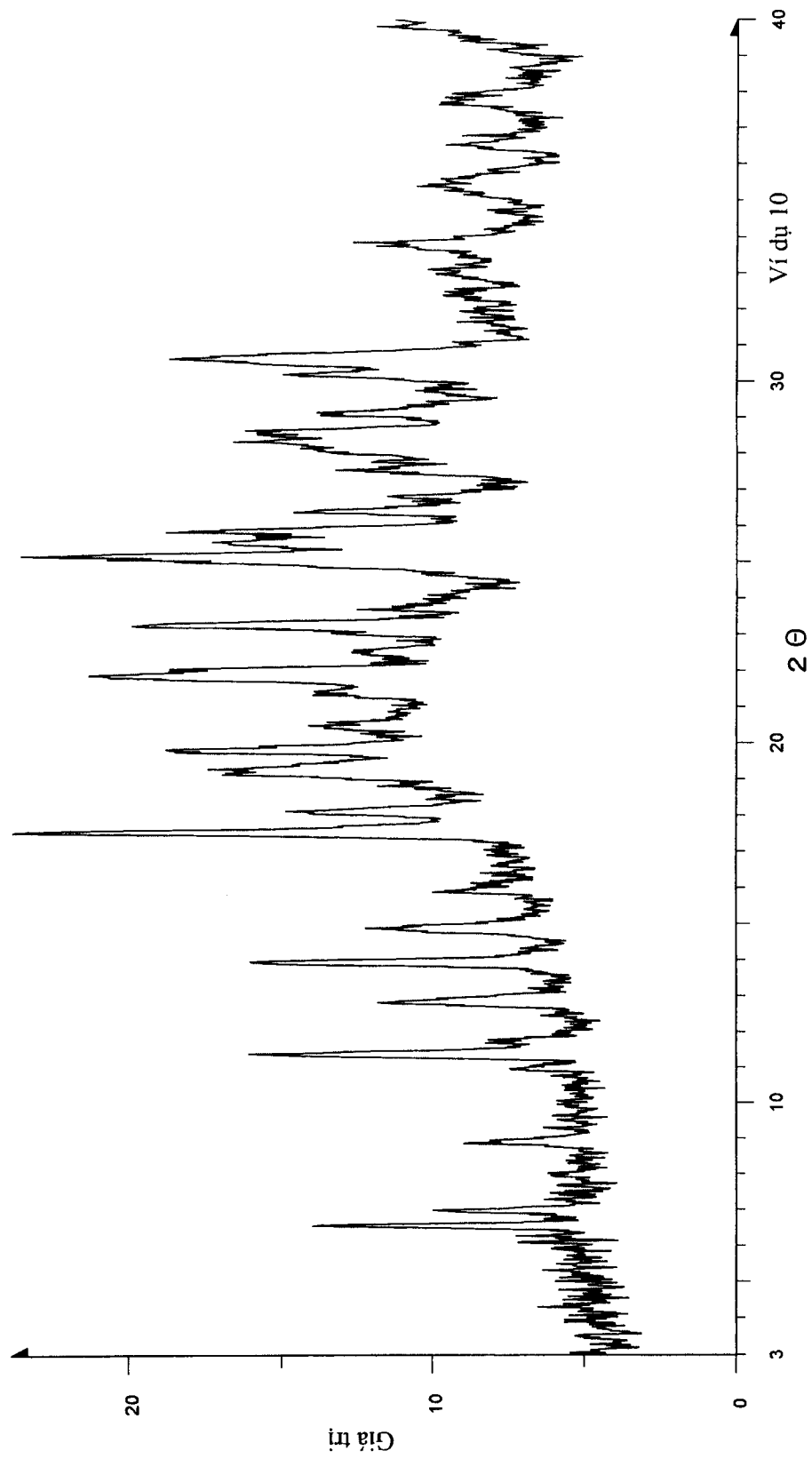
Hình 6



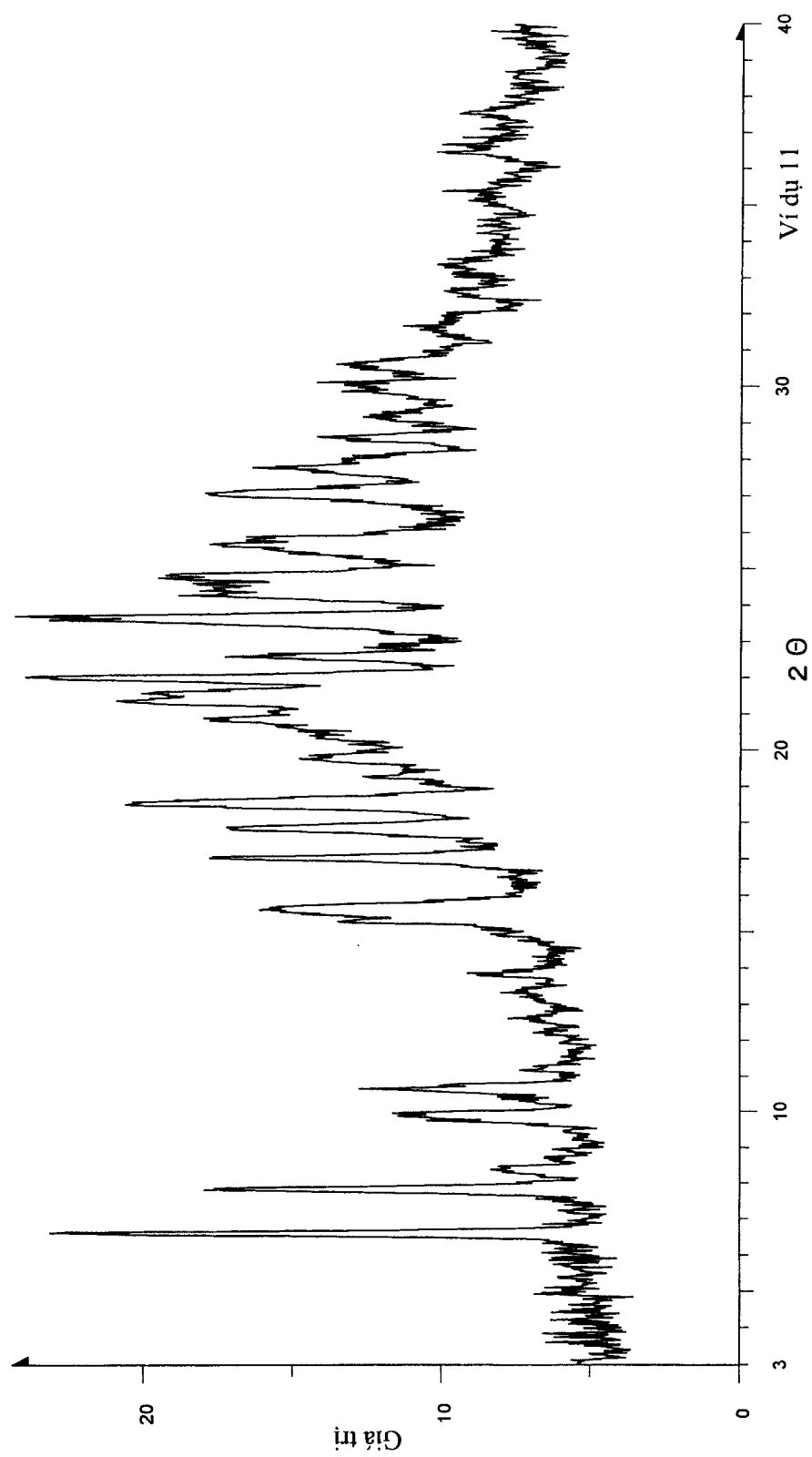
Hình 7



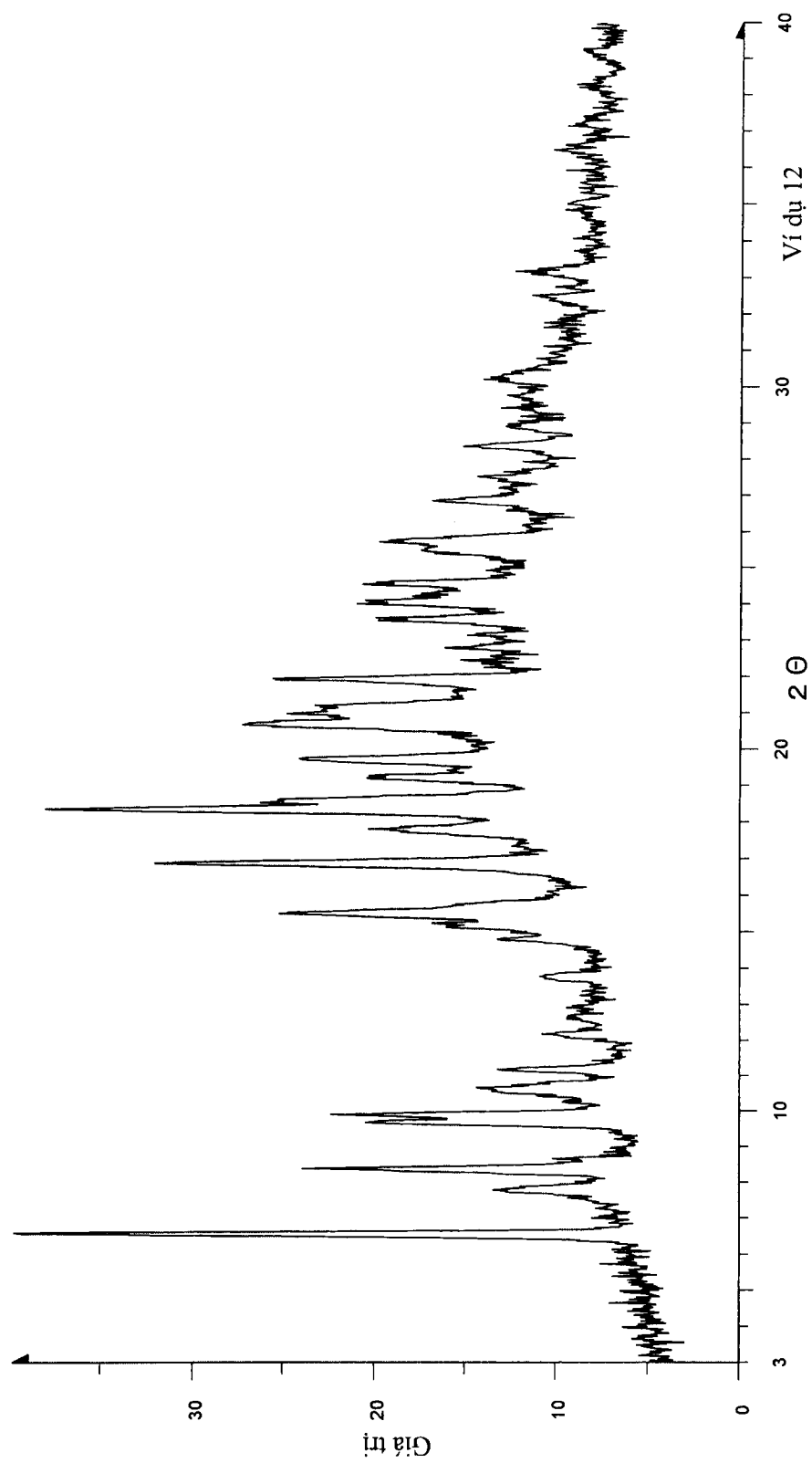
Hình 8



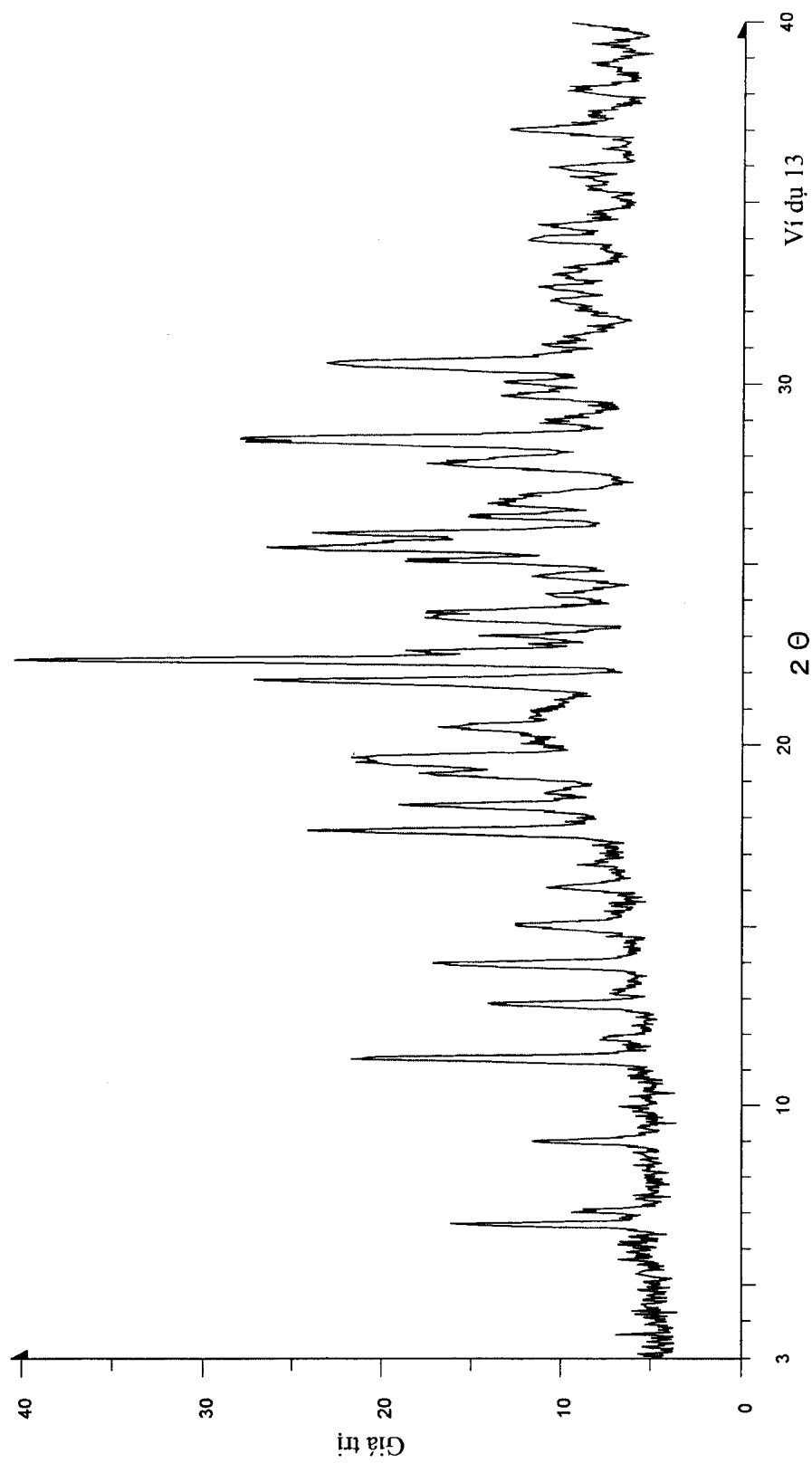
Hình 9



Hình 10

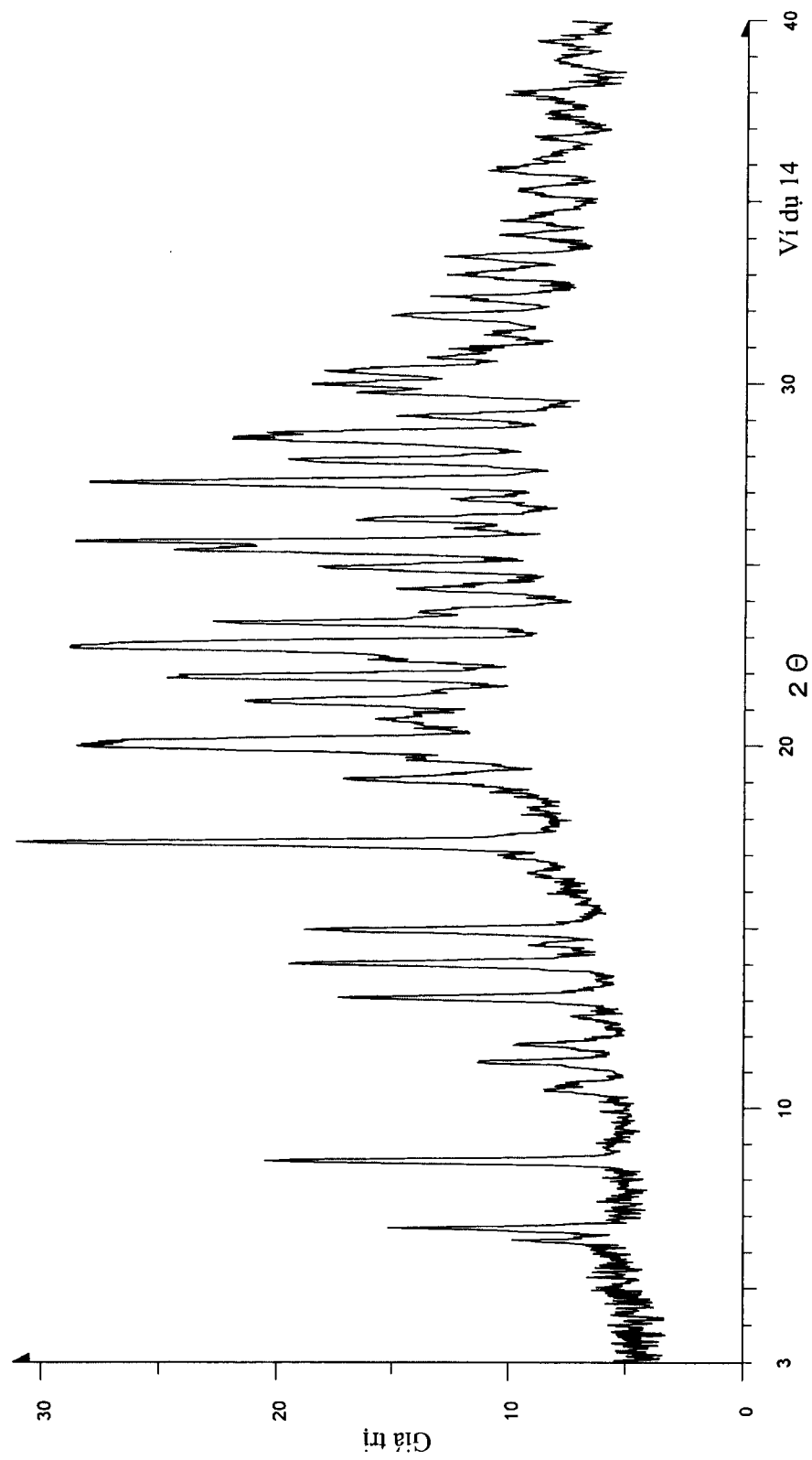


Hình 11

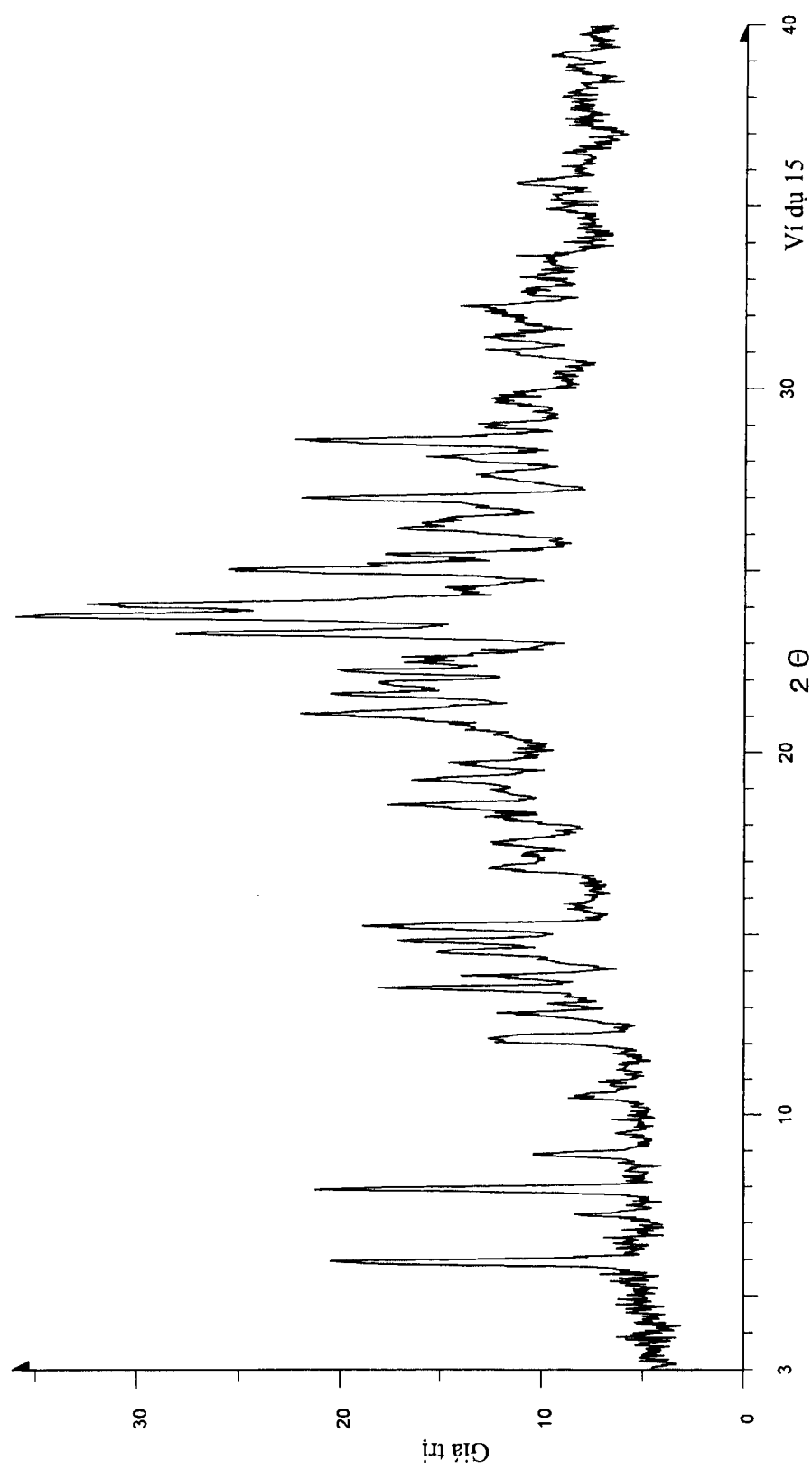


21835

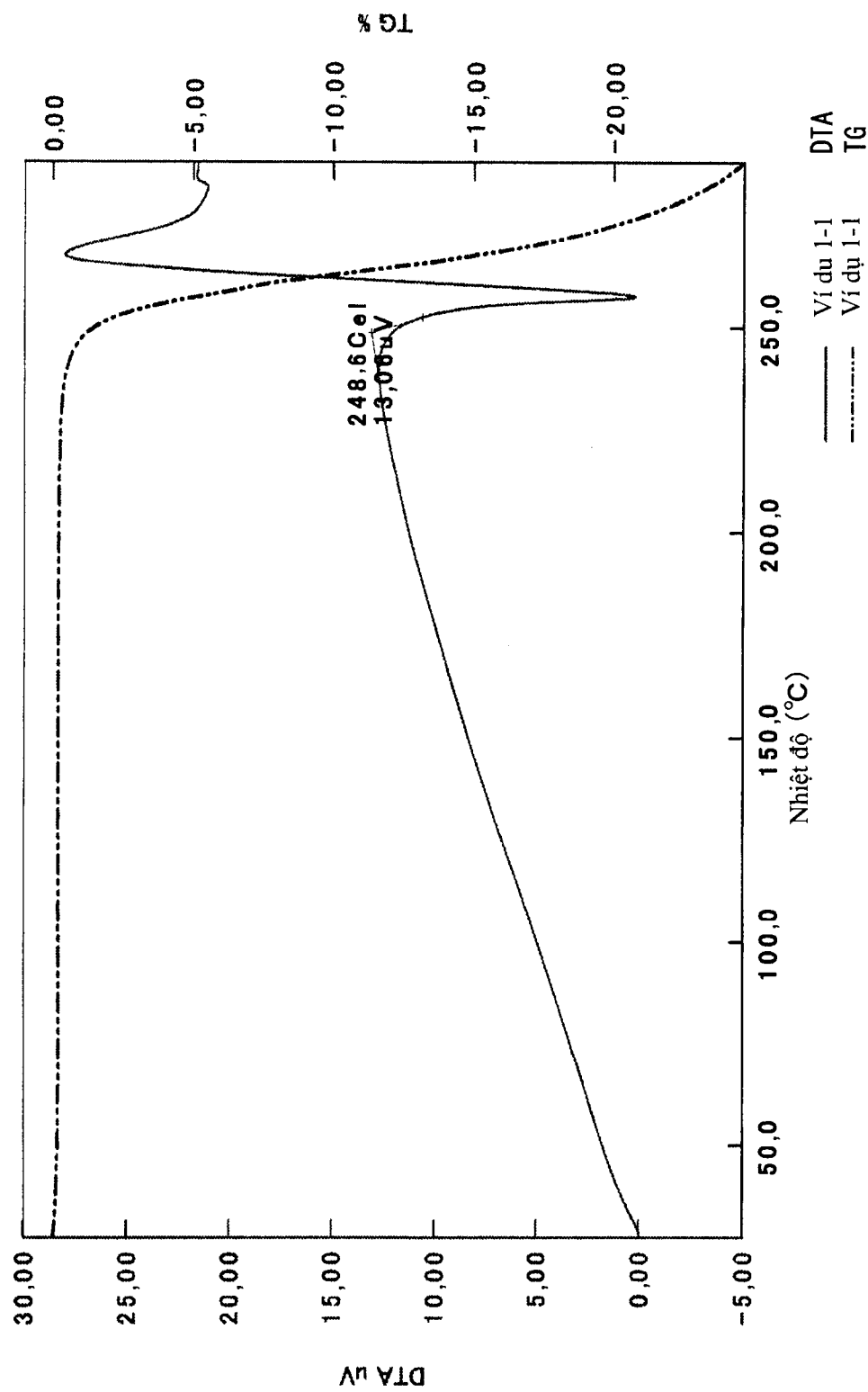
Hình 12



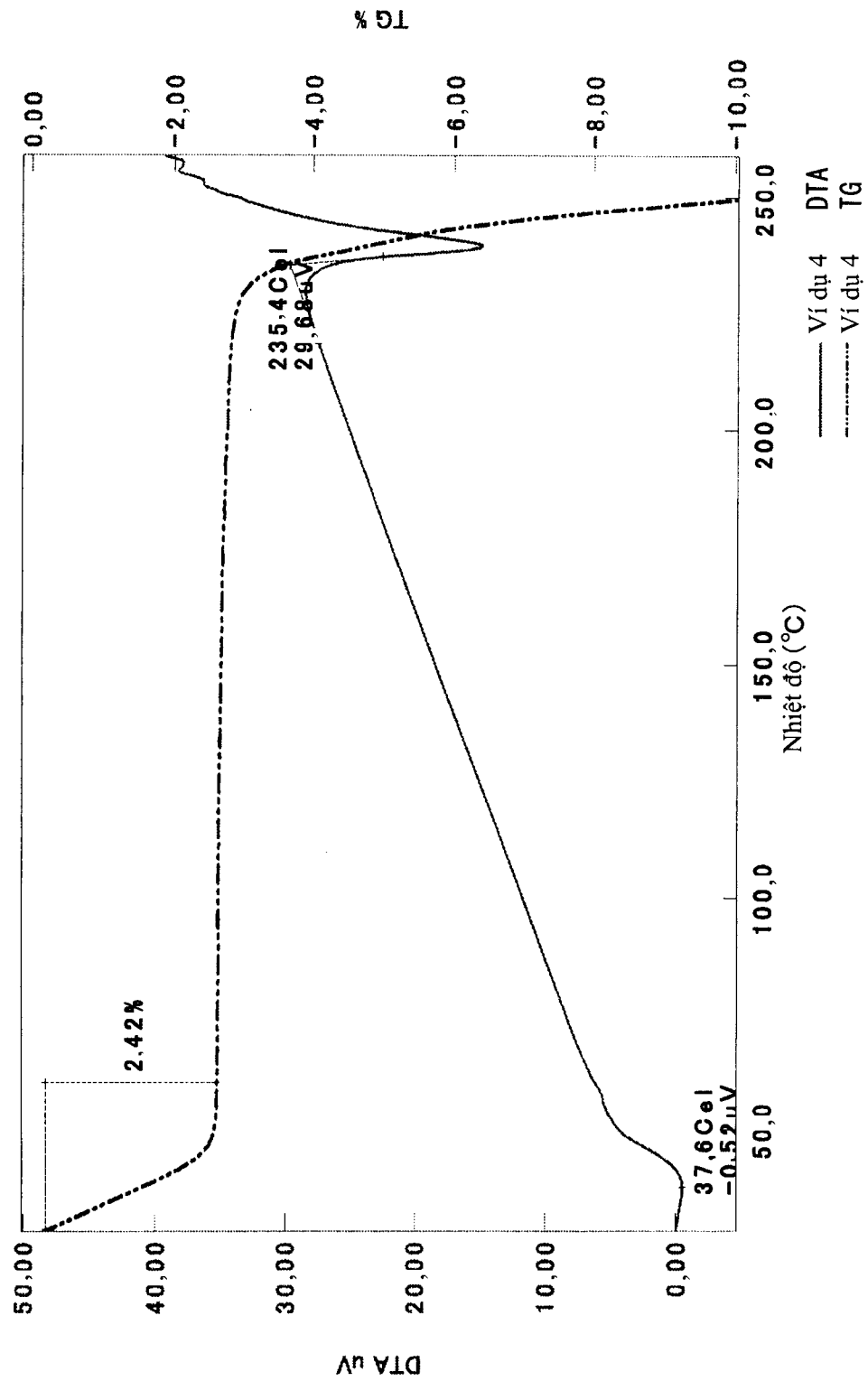
Hình 13



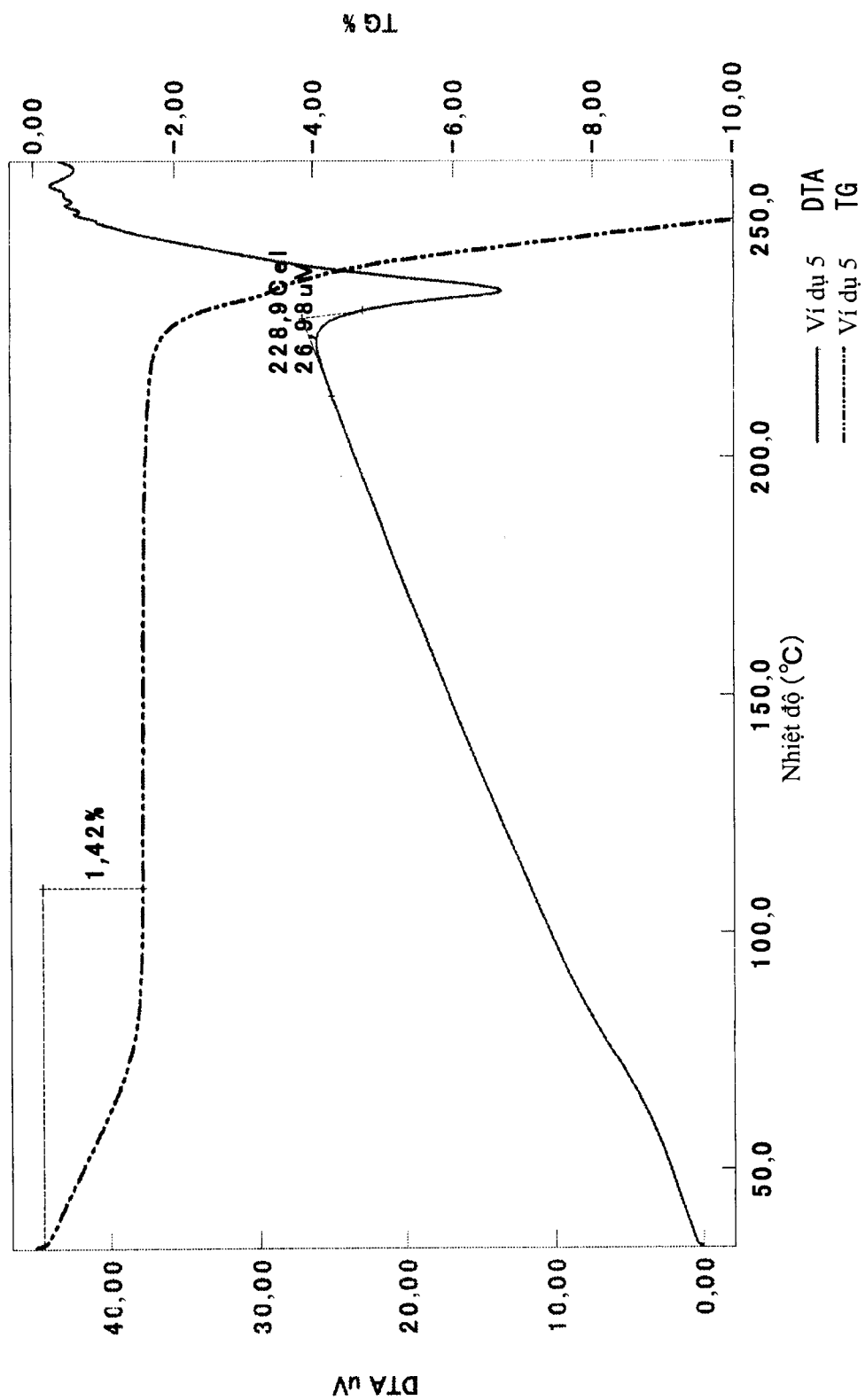
Hình 14



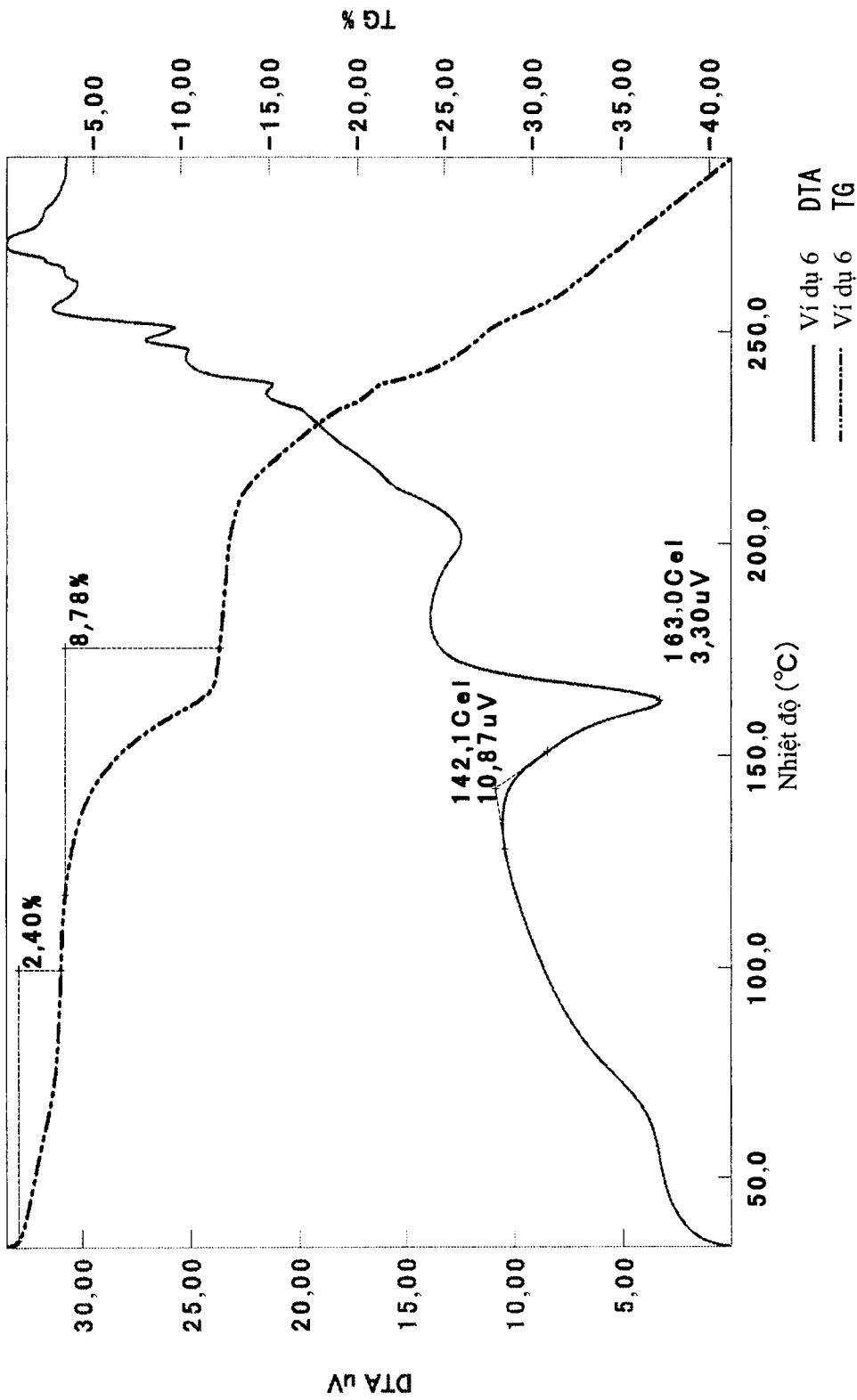
Hình 15



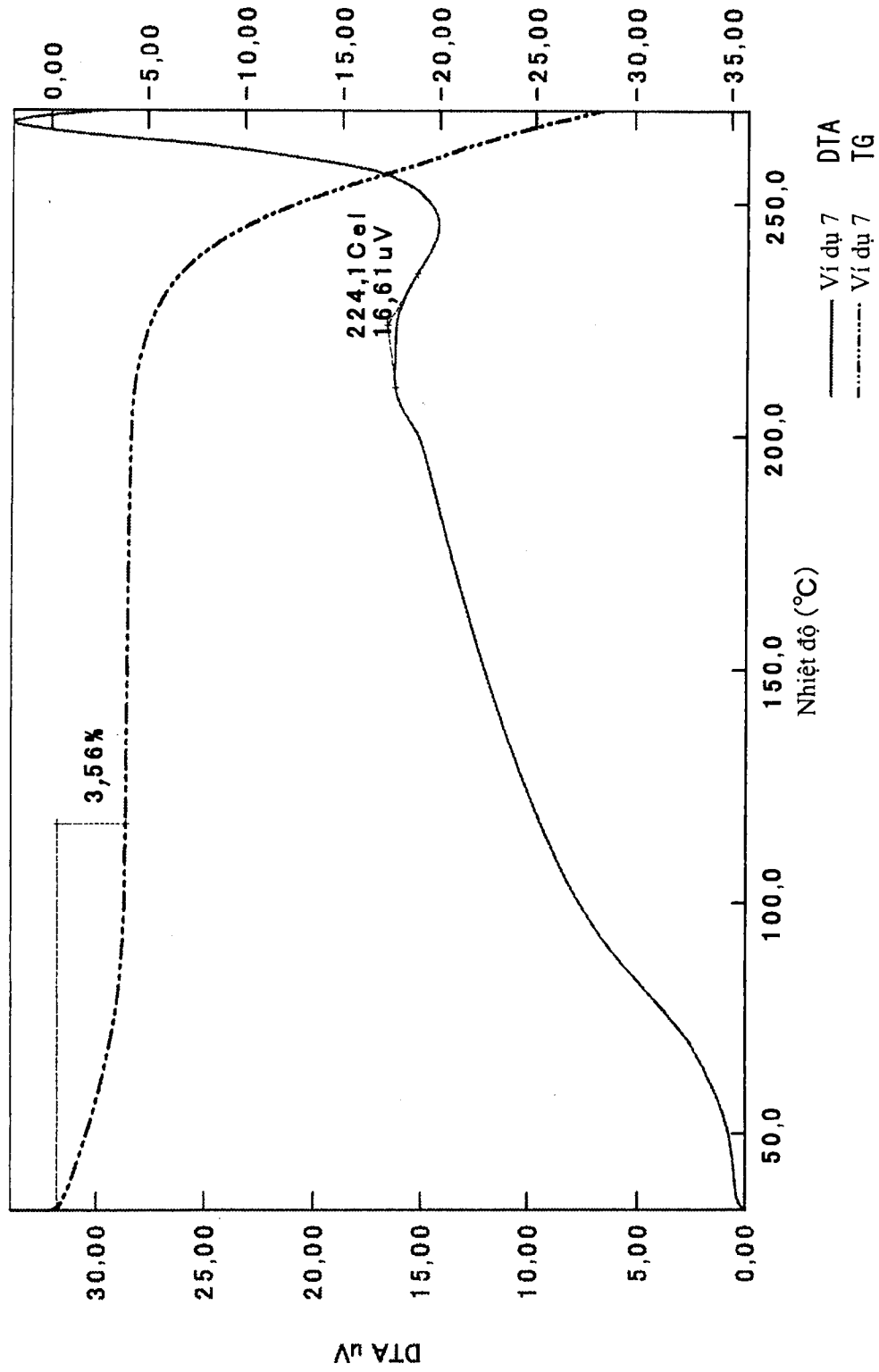
Hình 16



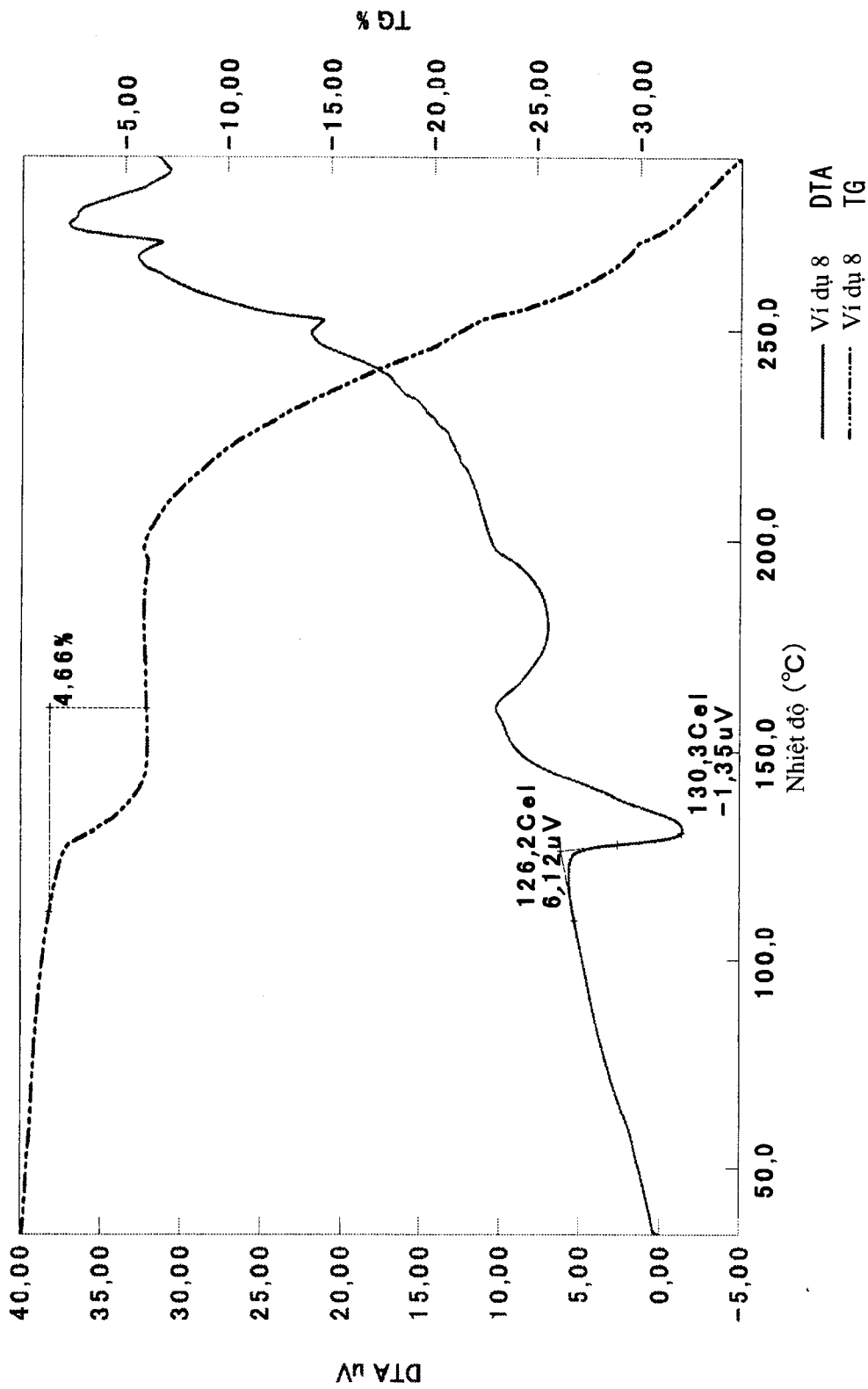
Hình 17



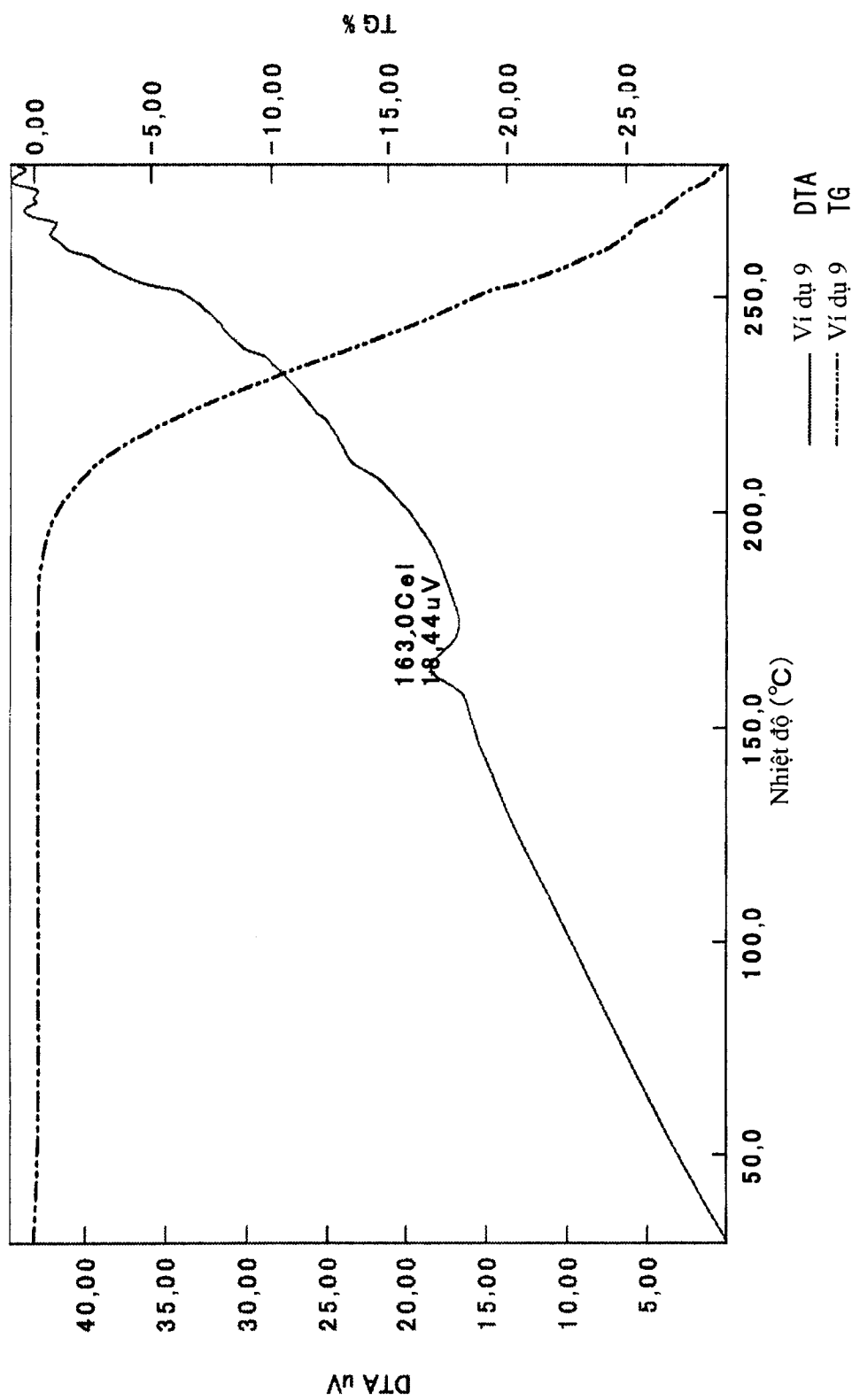
Hình 18



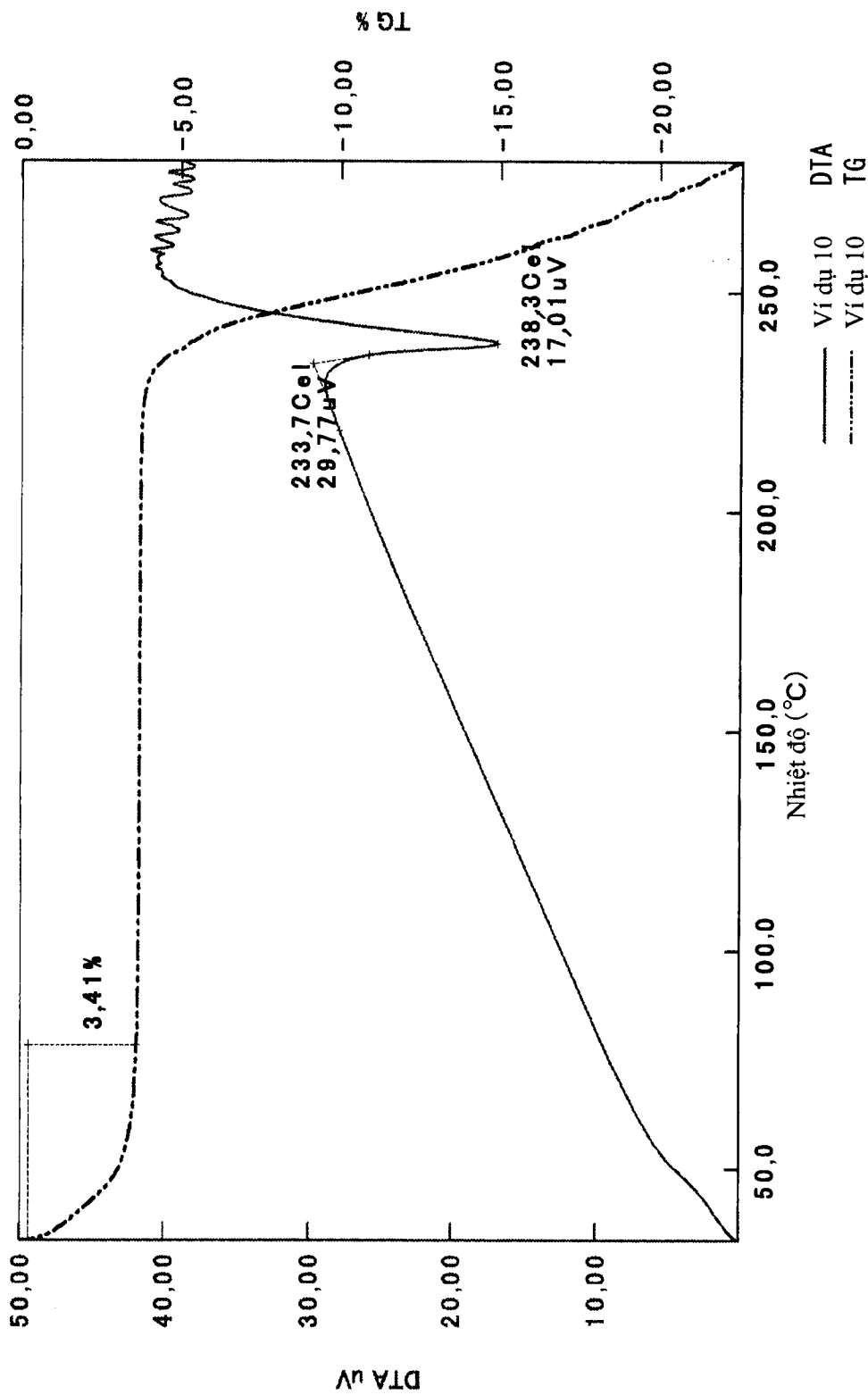
Hình 19



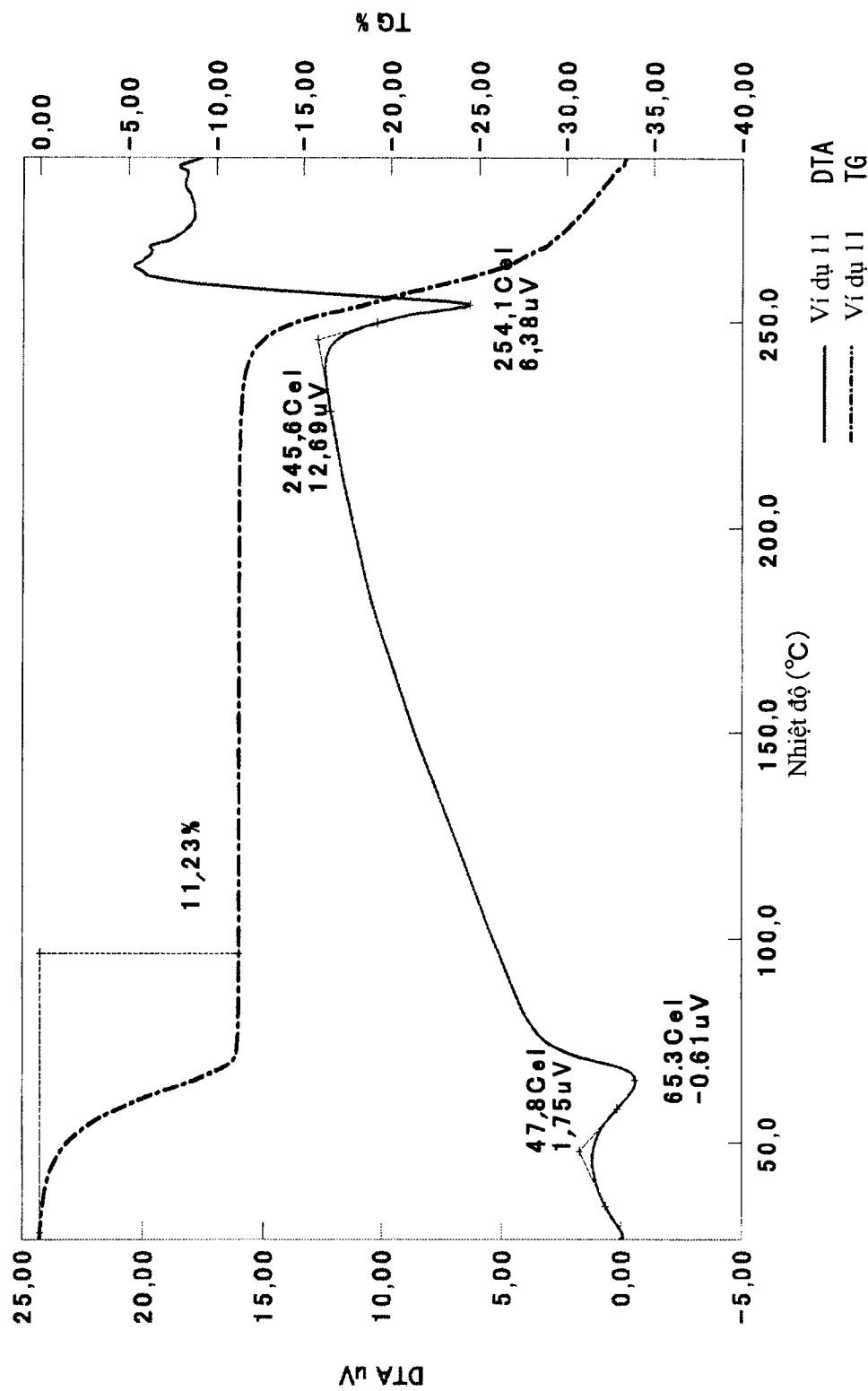
Hình 20



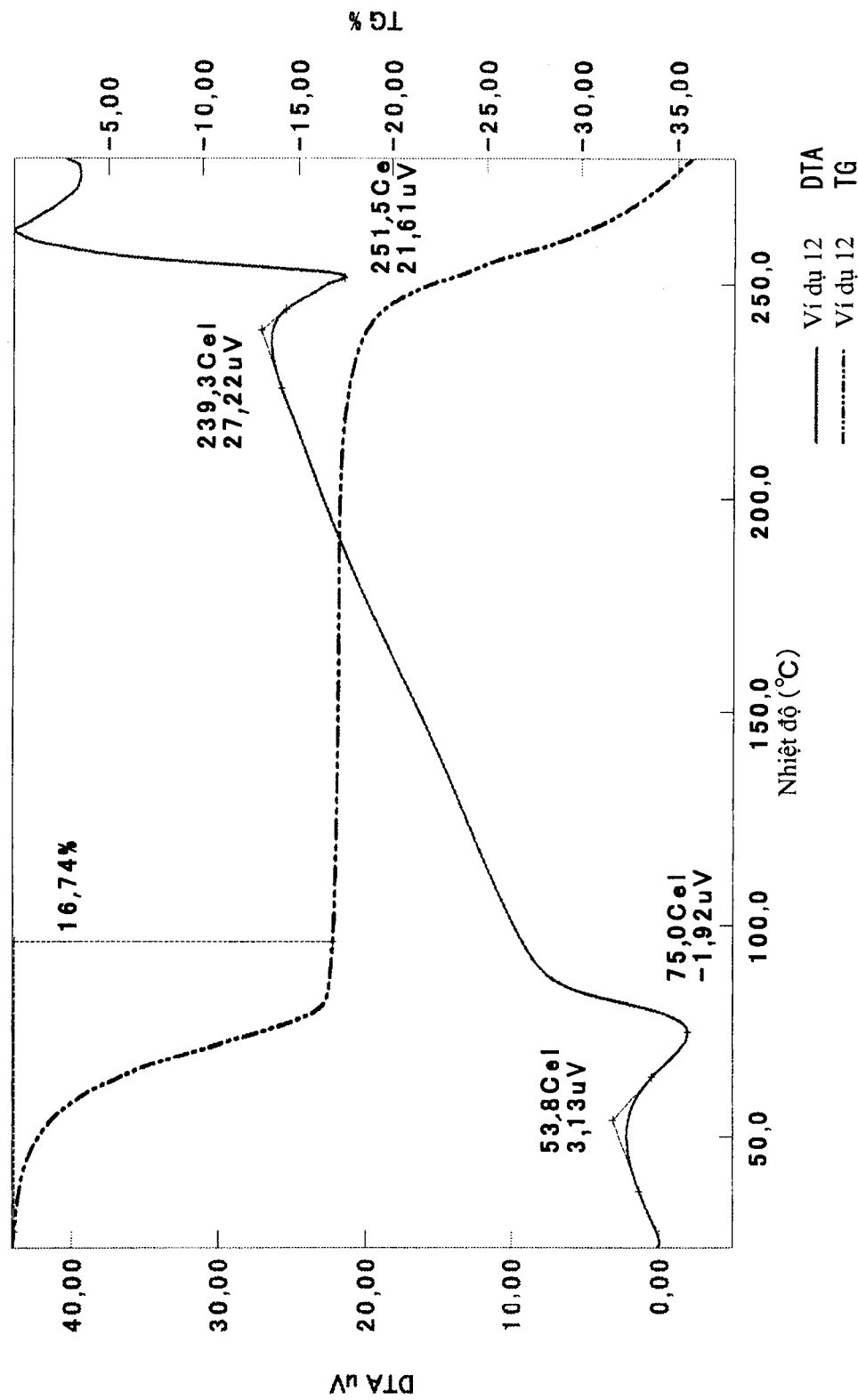
Hình 21



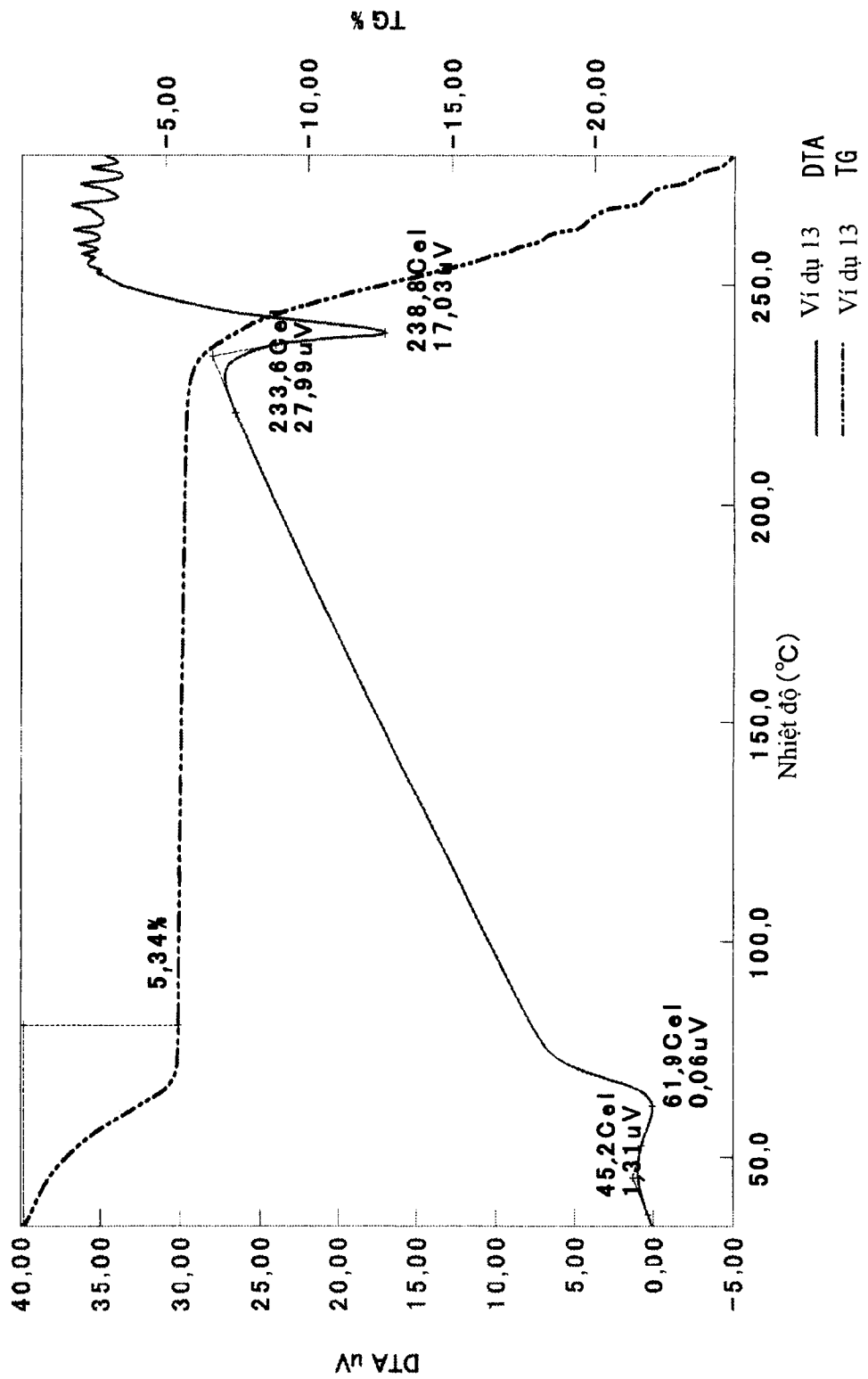
Hình 22



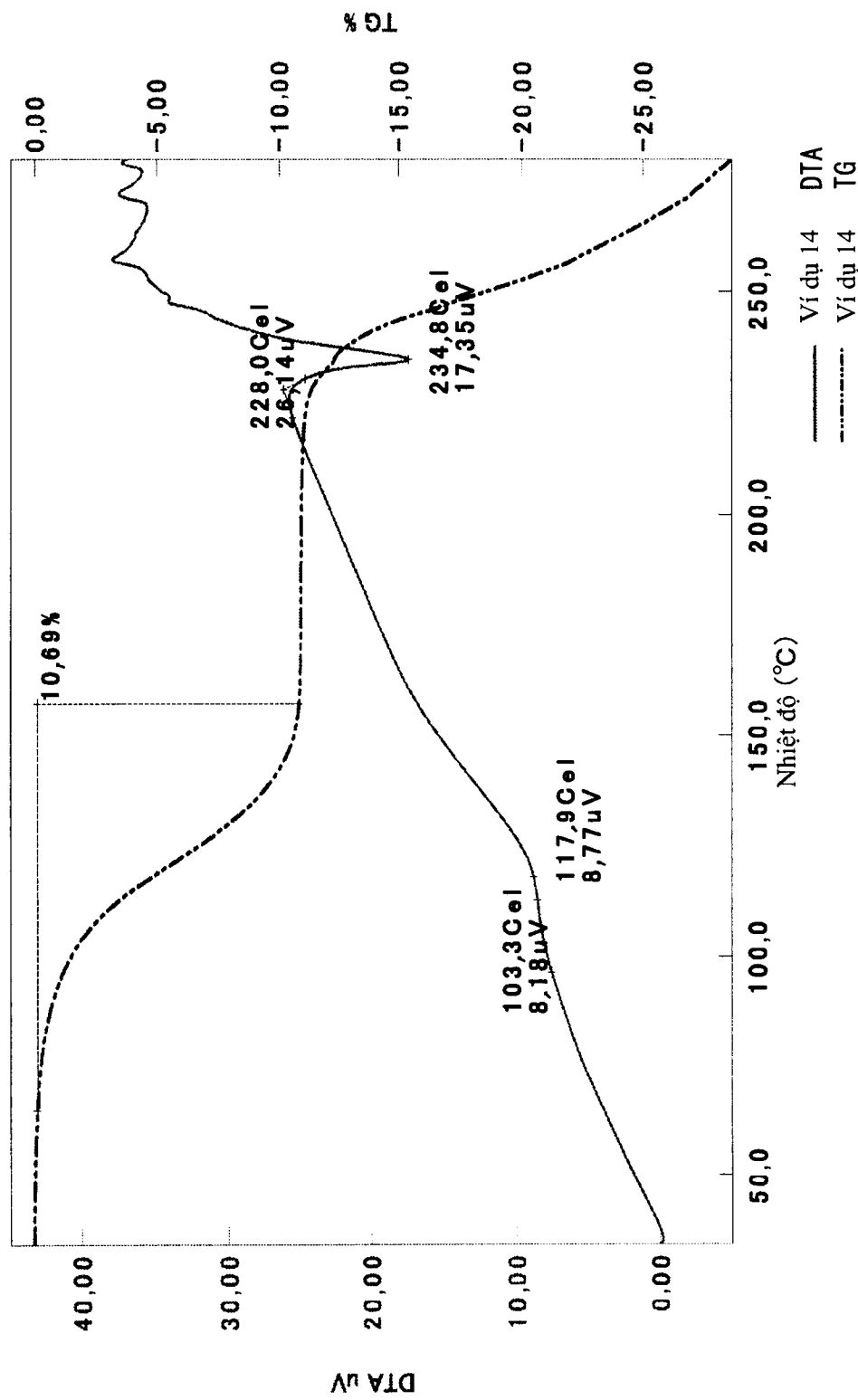
Hình 23



Hình 24



Hình 25



Hình 26

