



(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

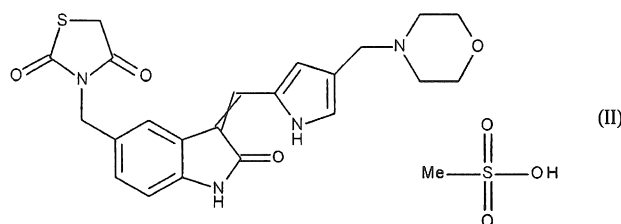
(11) 
1-0022234

(51)⁷ **C07D 417/14, A61K 31/5377, 31/4025, 31/403, A61P 35/00**

(21)	1-2016-00407	(22)	11.07.2014		
(86)	PCT/FR2014/051783	11.07.2014	(87)	WO2015/004395A1	15.01.2015
(30)	13/56870	12.07.2013	FR		
(45)	25.11.2019	380	(43)	25.05.2016	338
(73)	LES LABORATOIRES SERVIER (FR) 35 rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France				
(72)	Alexandre LE FLOHIC (FR), Jérôme GUIDOTTI (FR), Philippe LETELLIER (FR)				
(74)	Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)				

(54) MUỐI CỦA HỢP CHẤT 3-[(3-{[4-(4-MORPHOLINYLMETYL)-1H-PYROL-2-YL]METYLEN}-2-OXO-2,3-DIHYDRO-1H-INDOL-5-YL)METYL]-1,3-THIAZOLIDIN-2,4-DION, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

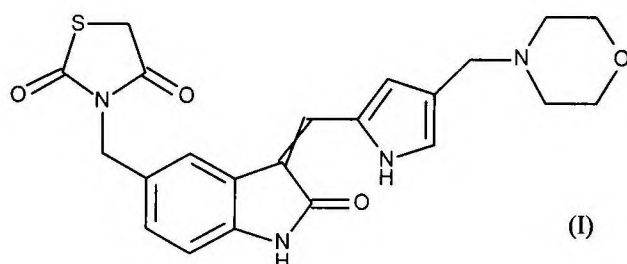
(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat có công thức (II):



Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa nó.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion có công thức (I):



quy trình điều chế và dược phẩm chứa nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion có các tính chất dược lý rất có giá trị trong lĩnh vực nghiên cứu ung thư. Thực tế cho thấy là 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion có khả năng ức chế sự di chuyển của các tế bào ung thư, làm cho nó đặc biệt hữu dụng trong điều trị ung thư và đặc biệt hơn là các khối u di căn rần. Trong số các bệnh ung thư được dự tính điều trị, có thể đề cập đến, nhưng không giới hạn ở, các bệnh ung thư ruột kết, vú, gan, thận, não, và ung thư thực quản, khối u ác tính, u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư tuyến tụy, và ung thư mô liên kết.

Việc điều chế và sử dụng trong trị liệu hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion và các muối cộng của nó với một axit dược dụng, và đặc biệt

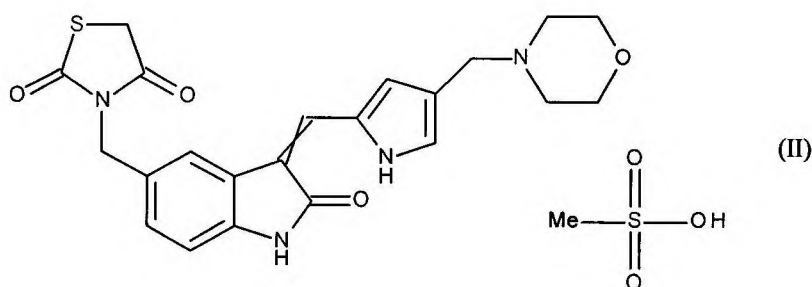
là hydroclorua của nó, đã được mô tả, ví dụ, trong bản mô tả sáng chế châu Âu số EP 2281822.

Do giá trị dược dụng của hợp chất này nên điều quan trọng là có thể thu hợp chất này với hiệu suất cao, có độ tinh khiết và độ lặp lại tuyệt vời. Dễ dàng nhận thấy là hydroclorua có các vấn đề về độ tinh khiết và sự kết tinh lại khi sử dụng, cũng như có hiệu suất rất khó để tối ưu hóa. Hơn nữa, các vấn đề về độ lặp lại và tính nhất quán của hợp chất hoạt động này đã được quan sát thấy.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất muối kết hợp được nhiều ưu điểm, đặc biệt liên quan tới độ tinh khiết, độ lặp lại của quy trình thu được nó, và hiệu suất, nhưng cũng bất ngờ có lợi thế cải thiện đáng kể độ hòa tan của hợp chất hoạt động này. Muối này theo đó có tất cả các tính chất không thể thiếu để sử dụng làm thuốc, từ cả quan điểm hóa lý và dược động học.

Theo đó, sáng chế đề cập đến muối của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion, đặc biệt hơn là 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat có công thức (II):



trong đó, ký hiệu



biểu diễn liên kết đôi có cấu hình Z hoặc E.

Sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế và dược phẩm chứa nó.

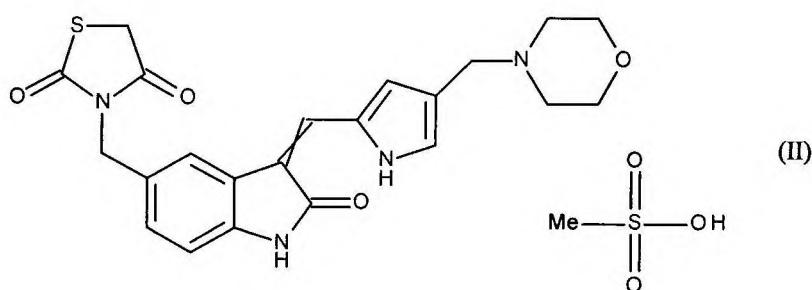
Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat được đo bằng máy đo nhiễu xạ Panalytical XPert Pro MPD (đối âm cực đồng).

Fig.2 là hình vẽ thể hiện biểu đồ DSC (phân tích nhiệt quét vi sai) của hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat được đo bằng thiết bị TA Instruments DSC Q1000.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo đó, sáng chế đề cập đến muối của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion, đặc biệt hơn là 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat có công thức (II):



trong đó, ký hiệu



biểu diễn liên kết đôi có cấu hình Z hoặc E.

Sáng chế ưu tiên đề cập đến chất đồng phân Z của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat.

Muối này có các ưu điểm sau đây:

- quy trình đơn giản và lặp lại được để thu nhận muối này với hiệu suất cao;
- tính tan tăng cả trong nước và các dung môi hữu cơ, giúp có thể thực hiện các giai đoạn tinh chế như lọc, để làm tăng độ tinh khiết của nó.

Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, đặc biệt hơn là chất đồng phân *Z* của nó, khác biệt ở chỗ quy trình sử dụng nguyên liệu ban đầu là hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion thu được theo, ví dụ, một quy trình được mô tả trong bản mô tả sáng chế EP 2281822. Dion được hòa tan trong một hệ hai thành phần gồm dung môi/nước, sau đó từ 1 đến 2 đương lượng phân tử gam của axit metansulphonic được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy cho đến khi metansulphonat kết tủa.

Tốt hơn nếu dung môi là một dung môi phân cực như axetonitril, axeton, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylfocmamt, *N,N*-dimethylaxetamt, dimetyl sulphoxit, rượu như metanol, etanol và isopropynic, nước và cũng có thể là các hỗn hợp nước/hữu cơ của các dung môi này. Tốt hơn là tỷ lệ dung môi/nước nằm trong khoảng từ 0/100 đến 100/0.

Một biến thể của quy trình theo sáng chế bao gồm việc sử dụng 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion hydroclorua làm nguyên liệu ban đầu; hợp chất này thu được theo cách được mô tả, ví dụ trong Bản mô tả sáng chế EP số 2281822. Hydroclorua được hòa tan trong một hệ hai thành phần gồm dung môi/nước, và giá trị pH của hỗn hợp này được đưa đến 8 bằng cách bổ sung bazơ. Muối tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc. Phần nước lọc được làm nóng và sau đó axit metansulphonic được bổ sung. Sau đó, nhiệt độ được giảm từ từ tới nhiệt độ môi trường, và metansulphonat thu được được lọc ra. Đặc biệt hơn, dung môi được sử dụng là một dung môi phân cực chẳng hạn axetonitril, axeton, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran, *N,N*-dimethylfocmamt, *N,N*-dimethylaxetamt, dimetyl sulphoxit, hoặc rượu như metanol, etanol và isopropylic. Tốt hơn là tỷ lệ dung môi/nước là 70/30 và tốt hơn nữa là 90/10. Axit

metansulphonic được sử dụng với lượng dư, đặc biệt là từ 1 đến 2 đương lượng.

Hợp chất có công thức (II) theo sáng chế có tính ổn định tuyệt vời qua thời gian ngay cả trong các điều kiện biến tính: ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 60%, ở nhiệt độ 25°C/độ ẩm tương đối 90%, ở nhiệt độ 30°C/độ ẩm tương đối 65%, ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%, hoặc ở nhiệt độ 50°C, hợp chất có công thức (II) không thay đổi sau 6 tháng.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (II) theo sáng chế là thành phần hoạt chất, đặc biệt hơn là chất đồng phân Z của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược trợ, không độc, thích hợp. Trong số các dược phẩm theo sáng chế, có thể đề cập đặc biệt đến các dược phẩm thích hợp để cấp qua đường miệng, đường ngoài ruột (trong tĩnh mạch hoặc dưới da) hoặc qua đường mũi, các viên nén hoặc viên bao đường, hạt, các viên nén dùng dưới lưỡi, viên nang, viên ngậm, viên thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel bôi da, chế phẩm tiêm được, hỗn dịch uống được, và kẹo nhai.

Các dạng dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (II) theo sáng chế, đặc biệt là chất đồng phân Z của nó, sẽ được sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, đặc biệt hơn là các khối u di căn rắn. Trong số các bệnh ung thư được dự định điều trị, có thể đề cập đến, nhưng không giới hạn ở, các bệnh ung thư ruột kết, vú, gan, thận, não, và thực quản, khối u ác tính, u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư tuyến tụy, và ung thư mô liên kết.

Liều lượng sử dụng có thể thay đổi theo bản chất và tính nghiêm trọng của bệnh, phương thức cấp thuốc và tuổi và thể trọng của bệnh nhân. Liều lượng thay đổi từ 1mg đến 1g mỗi ngày, tính theo đương lượng bazơ, với một hoặc nhiều lần cấp thuốc.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (II) được sử dụng kết hợp với trị liệu bằng tia X để điều trị các bệnh ung thư.

Sáng chế cũng đề cập đến hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II) và một chất chống ung thư được chọn từ các chất gây độc gen, các chất ngăn phân bào, các chất

chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom và các chất ức chế kinaza. Hỗn hợp này có thể được sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị các bệnh ung thư.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây minh họa sáng chế nhưng không giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, chất đồng phân Z

1,26g hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion được cho vào trong bình 100ml. Sau khi bổ sung 20ml dung dịch axetonitril/nước (90/10), hỗn hợp này được làm nóng ở nhiệt độ 70°C. Một dung dịch chứa 2ml axit metansulphonic và 50ml hỗn hợp axetonitril/nước (90/10) được chuẩn bị. 5ml dung dịch tạo thành được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp này trở nên trong suốt. Dung dịch này được làm lạnh tới nhiệt độ 20°C (0,5°C/phút, khuấy với tốc độ 200 vòng/phút). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ môi trường, sản phẩm được nêu trong tiêu đề của ví dụ được tách bằng cách lọc, và được sấy khô ở nhiệt độ 40°C trong chân không (10mbar (10x10²Pa).

Điểm nóng chảy: 270-274°C (nóng chảy/phân hủy)

Sản phẩm được nêu trong tiêu đề của ví dụ được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của nó, được thực hiện trên 50mg hợp chất của ví dụ 1, được đặt giữa 2 màng mỏng Kapton® hoặc trên một giá đỡ và được nạp vào trong máy đo nhiễu xạ Panalytical Xpert-Pro MPD (đôi âm cực đồng) trong chế độ truyền qua với phạm vi góc từ 3° đến 55° dưới dạng góc 2θ, mỗi bước là 0,017° và 35,5 giây cho mỗi bước, giúp xác định được các thông số tinh thể sau đây:

- các thông số tế bào đơn vị: $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94,074(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
- nhóm không gian: C 1 c 1 (9)
- thể tích tế bào đơn vị: $V_{\text{tế bào đơn vị}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$

Sản phẩm được nêu trong tiêu đề của ví dụ còn được đặc trưng bởi nhiễu xạ tia X của một đơn tinh thể của hợp chất của ví dụ 1, được thực hiện với thiết bị Rigaku XtaLAB sử dụng bức xạ Mo-Ka đơn sắc than chì. Các thông số tinh thể sau đây được quan sát thấy:

- các thông số tế bào đơn vị: $a = 14,995(4) \text{ \AA}$, $b = 18,302(4) \text{ \AA}$, $c = 8,850(2) \text{ \AA}$, $\beta = 93,528(7)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$
- nhóm không gian: C 1 c 1 (9)
- thể tích tế bào đơn vị: $V_{\text{tế bào đơn vị}} = 2424,0 (9) \text{ \AA}^3$

Các khác biệt nhỏ quan sát thấy trong các thông số thu được bằng cách sử dụng bột là do nhiệt độ được sử dụng để xác định các thông số với đơn tinh thể (-100°C), điều này gây ra độ co dãn theo các trục a và b.

Sản phẩm được nêu trong tiêu đề của ví dụ còn được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của nó được thể hiện trên Fig.1 và được đo bằng máy đo nhiễu xạ Panalytical XPert Pro MPD (đối âm cực đồng) và được biểu diễn dưới dạng khoảng cách liên mặt phẳng d, góc 2 teta Bragg (được biểu diễn bằng $^\circ \pm 0,2$) và cường độ tương đối (được biểu diễn bằng phần trăm so với đường cường độ lớn nhất):

2-Teta ($^\circ$)	d ($\text{\AA}$)	Cường độ (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Đặc trưng các góc 2-teta Bragg (được biểu diễn bằng $^\circ \pm 0,2$) của biểu đồ nhiễu

xạ bột tia X: 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

Hợp chất của ví dụ 1 còn được đặc trưng bởi biểu đồ DSC (phân tích nhiệt quét vi sai) của nó, cho một mẫu từ 5mg đến 10mg được nạp vào thiết bị TA Instruments DSC Q1000 và được làm lạnh tới nhiệt độ 0°C. Sau đó, mẫu được làm nóng đến nhiệt độ 300°C với tốc độ 10°C/phút. Biểu đồ thu được được thể hiện trên Fig.2.

Ví dụ 2: Độ tinh khiết và độ ổn định của hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, chất đồng phân Z, trong các điều kiện biến tính

	HPLC (% Ví dụ 1)	XR	DSC
t = 0	99,8 %	Fig.2	Fig.1
Sau 6 tháng			
25°C/độ ẩm tương đối 60%	99,8 %	Biểu đồ nhiễu xạ không đổi	Biểu đồ nhiệt không đổi
25°C/độ ẩm tương đối 90%	99,8 %	Biểu đồ nhiễu xạ không đổi	Biểu đồ nhiệt không đổi
30°C/độ ẩm tương đối 65%	99,8 %	Biểu đồ nhiễu xạ không đổi	Biểu đồ nhiệt không đổi
40°C/độ ẩm tương đối 75%	99,8 %	Biểu đồ nhiễu xạ không đổi	Biểu đồ nhiệt không đổi
50°C	99,8 %	Biểu đồ nhiễu xạ không đổi	Biểu đồ nhiệt không đổi

Ví dụ 3: Độ tan của hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, chất đồng phân Z

Dung dịch chứa 140mg hợp chất thu được trong ví dụ 1 trong 7ml nước được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ môi trường. Sau khi lọc sử dụng thiết bị lọc Acrodisc GHP 0,45µm, dung dịch được phân tích bằng HPLC. Độ tan của hợp chất ở ví dụ 1 là 14,7mg/ml (hoặc 12,1mg/ml tính theo đương lượng bazơ).

Trong cùng các điều kiện, độ tan của hydrochlorua của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-

1,3-thiazolidin-2,4-dion, chất đồng phân Z, là 4,3mg/ml (hoặc 4mg/ml tính theo đương lượng bazơ).

Ví dụ 4: Động lực học hoà tan, tại giá trị pH 2 (pH trong dạ dày), của hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, chất đồng phân Z

Động lực học hoà tan diện tích bề mặt không đổi (hoặc động lực học hoà tan sẵn có) của sản phẩm của ví dụ 1 đã được xác định ở nhiệt độ môi trường tại giá trị pH 2 (10mL dung dịch HCl 0,01N) sử dụng thiết bị hòa tan μ Diss và các hạt 0,075 cm², được chuẩn bị bằng cách nén ở áp suất 90 bar (90x10⁵Pa), trong 2 phút với tốc độ khuấy là 100 vòng/phút.

Sản phẩm của ví dụ 1 hoà tan với giá trị động học bằng 23 $\mu\text{g.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$ +/- 11 %. Bằng cách so sánh, động lực học hoà tan của hydroclorua tương ứng là 1,6 $\mu\text{g.s}^{-1}.\text{cm}^{-2}$. Vì vậy, metansulphonat hoà tan nhanh hơn khoảng 14 lần so với hydroclorua tương ứng.

Ví dụ 5: Dược phẩm

1.000 viên nén, mỗi viên chứa liều lượng 5mg hợp chất 3-[3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1H-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat, chất đồng phân Z (ví dụ 1).....5g

Bột lúa mì.....20g

Bột ngô.....20g

Lactoza.....30g

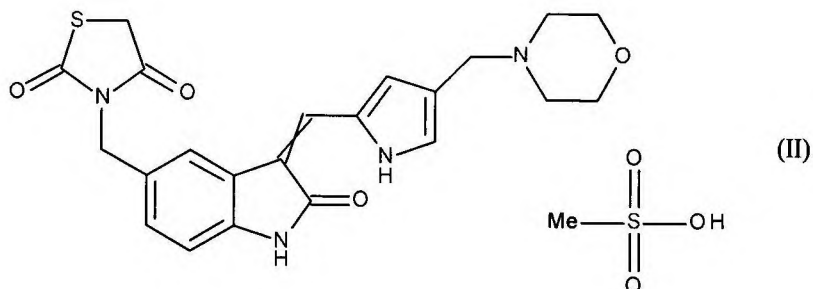
Magie stearat.....2g

Silic dioxit.....1g

Hydroxypropylxenluloza.....2g

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat có công thức (II):



trong đó, ký hiệu  biểu diễn liên kết đôi có cấu hình Z hoặc E.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là chất đồng phân Z của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X bởi các góc Bragg 2 theta (được biểu diễn dưới dạng $^{\circ} \pm 0,2$) 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi các thông số sau đây thu được từ biểu đồ nhiễu xạ bột được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ Panalytical Xpert-Pro MPD (đôi âm cực đồng) ở chế độ truyền qua với phạm vi góc từ 3° đến 55° dưới dạng 2θ, mỗi bước 0,017° và 35,5 giây cho mỗi bước, cho phép xác định được các thông số tinh thể sau đây:

- các thông số tế bào đơn vị: $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94,074(1)^{\circ}$, $\gamma = 90^{\circ}$
- nhóm không gian: C 1 c 1 (9)

- thể tích tế bào đơn vị: $V_{\text{tế bào đơn vị}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) như được xác định theo điểm 1, trong đó quy trình này khác biệt ở chỗ 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất này được hoà tan trong một hệ hai thành phần gồm dung môi/nước, từ 1 đến 2 đương lượng phân tử gam axit metansulphonic được bổ sung vào, khuấy cho đến khi metansulphonat kết tủa, chất kết tủa này được lọc ra.

6. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) như được xác định theo điểm 1, trong đó quy trình này khác biệt ở chỗ 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion hydroclorua được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, hợp chất này được hoà tan trong một hệ hai thành phần gồm dung môi/nước, pH của nó được đưa đến giá trị 8 bằng cách bổ sung bazơ, muối tạo ra được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó phần nước lọc được làm nóng và axit metansulphonic được bổ sung vào, và hỗn hợp này được khuấy và được làm lạnh cho đến khi metansulphonat kết tủa, chất kết tủa này được lọc ra.

7. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (II) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dùng.

8. Dược phẩm theo điểm 7, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II) là chất đồng phân Z của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmetyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat.

9. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (II) như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 với một chất chống ung thư được chọn từ các chất gây độc gen, các chất ngăn phân bào, các chất chống chuyển hóa, các chất ức chế proteasom và các chất ức chế kinaza.

10. Hỗn hợp theo điểm 9, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II) là chất đồng phân Z của 3-[(3-{[4-(4-morpholinylmethyl)-1*H*-pyrrol-2-yl]metylen}-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-indol-5-yl)metyl]-1,3-thiazolidin-2,4-dion metansulphonat.

Số đếm

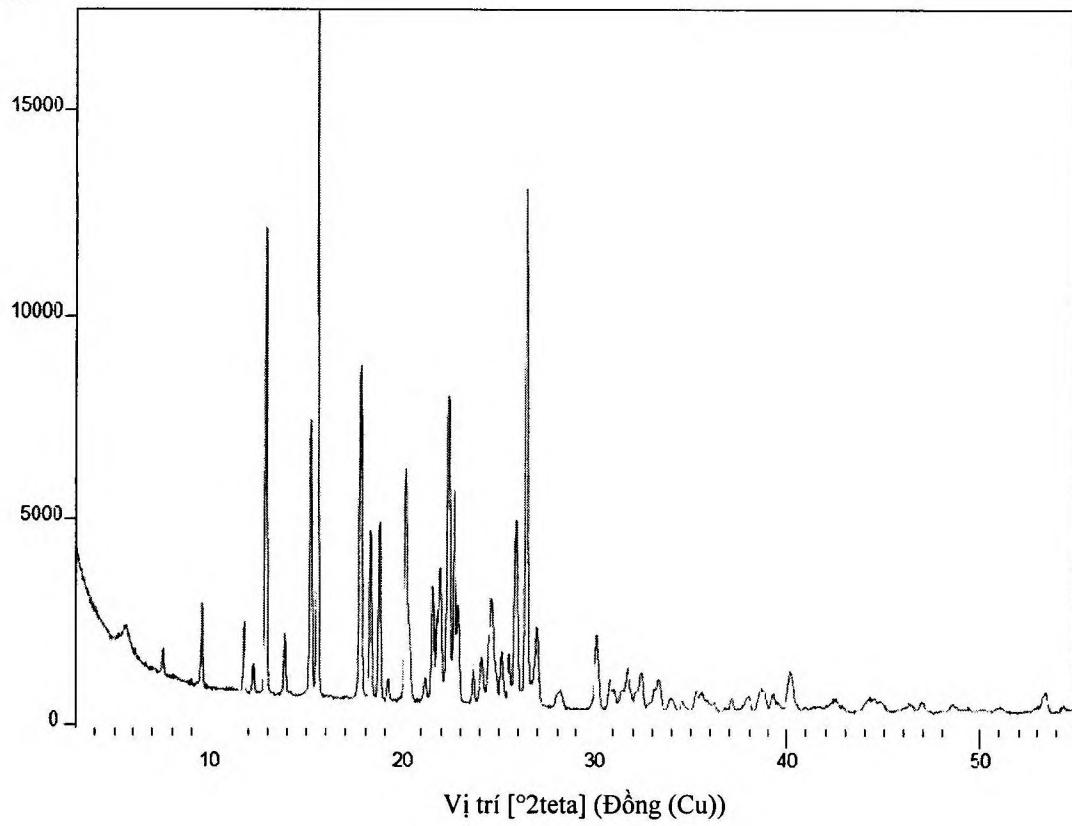


Fig.1

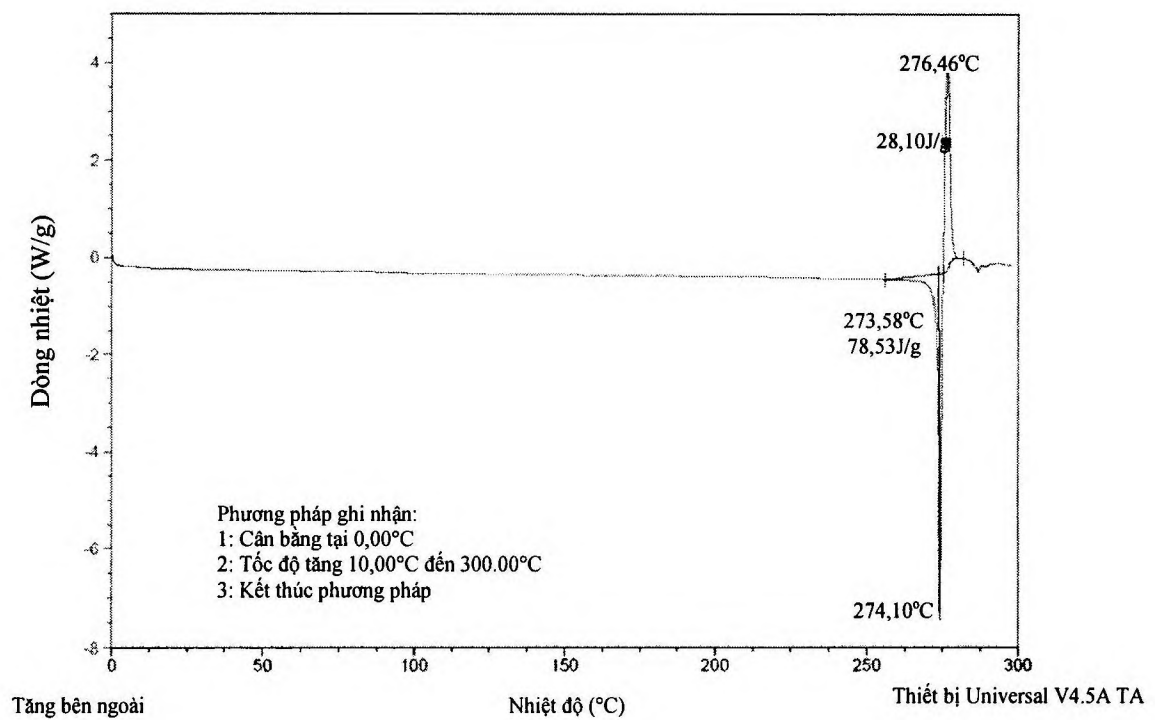


Fig.2