



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

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

(11)



1-0024535

(51)⁷ C07H 7/04; A61K 31/70; A61P 3/00

(13) B

(21) 1-2013-00110

(22) 10/06/2011

(86) PCT/CN2011/075554 10/06/2011

(87) WO2011/153953 15/12/2011

(30) PCT/CN2010/073865 12/06/2010 CN

(45) 27/07/2020 388

(43) 25/07/2013 304A

(73) THERACOS SUB, LLC (US)

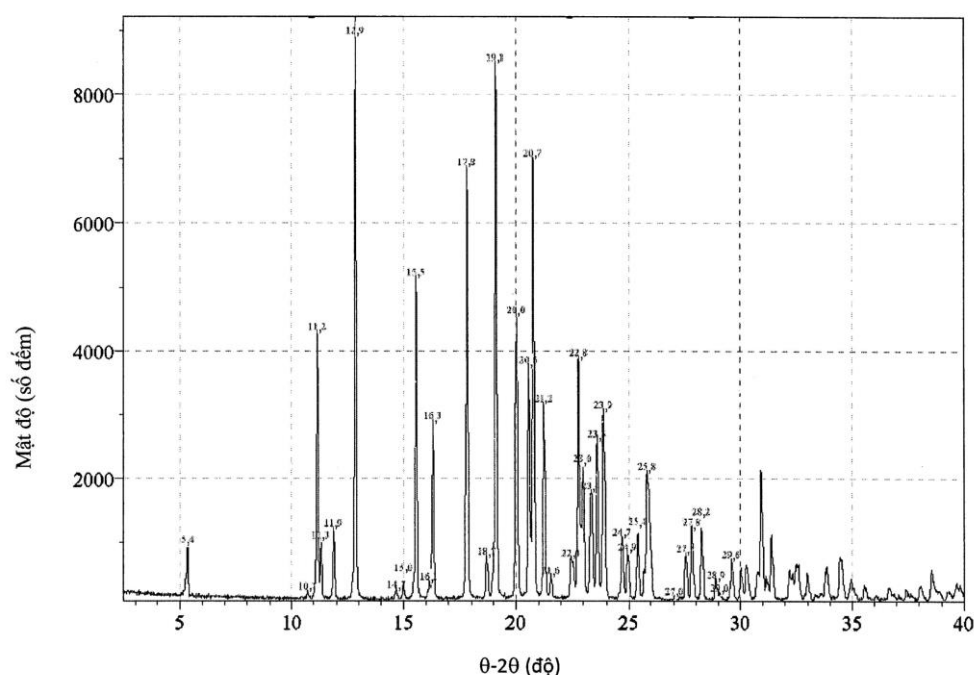
225 Cedar Hill Street, Suite 200, Marlborough, Massachusetts 01752, United States of America

(72) CAI, Mengzhuang (CN); LIU, Qian (CN); XU, Ge (CN); LV, Binhua (CN); SEED, Brian (US); ROBERGE, Jacques Y. (CA).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT BENZYL BENZEN SGLT2 DẠNG TINH THỂ, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể có tác dụng ức chế chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri SGLT2. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể, và các phương pháp sử dụng hợp chất dạng tinh thể, độc lập hoặc kết hợp với các chất trị liệu khác, để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh mà bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT hoặc SGLT2.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể có tác dụng ức chế đối với chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri 2 (SGLT2). Sáng chế còn đề xuất được phẩm, các phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể, và các phương pháp sử dụng hợp chất, độc lập hoặc ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác, để điều trị bệnh và tình trạng bệnh loại mà bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT2.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri (SGLT) (“có hoạt tính”), gồm SGLT1 (được tìm thấy chủ yếu trong rìa bàn chải của ruột) và SGLT2 (được định vị trong ống dẫn gần thận), đã được đánh giá là rất quan trọng. Cụ thể, SGLT2 được thấy là chịu trách nhiệm đối với phần lớn sự tái hấp thu glucoza bởi thận. Việc ức chế SGLT thận hiện nay được xem là phương pháp hữu dụng để điều trị chứng tăng glucoza huyết trong máu bằng cách làm tăng lượng glucoza bài tiết trong nước tiểu (Arakawa K, et al., *Br J Pharmacol* 132:578-86, 2001; Oku A, et al., *Diabetes* 48:1794-1800, 1999). Tiềm năng của phương pháp trị liệu này cũng được hỗ trợ bởi các phát hiện gần đây rằng các đột biến trong gen SGLT2 xảy ra trong trường hợp của chứng glucoza-niệu thận di truyền, một hội chứng đường như lành tính được đặc trưng bởi sự tiết glucoza qua đường tiết niệu trong điều kiện có mặt mức glucoza trong huyết thanh bình thường và không có mặt của chứng loạn chức năng thận chung hoặc bệnh khác (Santer R, et al., *J Am Soc Nephrol* 14:2873-82, 2003). Do vậy, các hợp chất mà ức chế SGLT, cụ thể là ức chế SGLT2, là các ứng viên nhiều triển vọng để sử dụng làm thuốc chống bệnh đái tháo đường (được xem xét trong Washburn WN, *Expert Opin Ther Patents* 19:1485-99, 2009). Ngoài ra, vì các tế bào ung thư thể hiện sự hấp thu glucoza tăng so với các đối tác tương ứng thông thường của chúng, nên sự ức chế SGLT đã được đề xuất là phương pháp điều trị ung thư bằng cách làm “đói” các tế bào ung thư. Ví dụ, các nghiên cứu gợi ý rằng SGLT2 đóng vai trò trong sự hấp phụ

glucoza trong các thương tổn di căn của bệnh ung thư phổi (Ishikawa N, et al., *Jpn J Cancer Res* 92:874-9, 2001). Như vậy, các chất ức chế SGLT2 cũng có thể hữu dụng làm chất chống ung thư.

Ngoài dược tính, mỗi quan tâm khác đối với sự phát triển thành công của thuốc là các thông số có liên quan đến tính chất vật lý của chính hoạt chất này. Một số trong số các thông số này là độ ổn định của hoạt chất trong các điều kiện môi trường khác nhau, độ ổn định của hoạt chất trong quá trình sản xuất dược phẩm và độ ổn định của hoạt chất trong hợp phần thuốc cuối cùng. Để tạo ra độ ổn định cần thiết, chất được tính được sử dụng trong thuốc cần phải càng tinh khiết càng tốt, dẫn đến độ ổn định của nó trong quá trình bảo quản lâu dài trong các điều kiện môi trường khác nhau.

Yếu tố khác cần được xem xét là sự phân bố đồng đều của hoạt chất trong chế phẩm, đặc biệt là khi hoạt chất được đưa ra ở các liều lượng thấp. Để đảm bảo sự phân bố đồng đều, kích cỡ hạt của hoạt chất có thể được làm giảm đến mức thích hợp, ví dụ, bằng cách nghiền. Tuy nhiên, sự phá hủy chất được tính do tác dụng phụ của việc nghiền (hoặc tán vụn) cần phải được tránh. Kết quả là, khi xem xét các điều kiện nghiêm ngặt được yêu cầu trong quy trình này, hoạt chất phải ổn định trong suốt quá trình nghiền. Ngoài ra, nếu hoạt chất không ổn định trong suốt quá trình nghiền, dược phẩm đồng nhất với lượng hoạt chất đã được định rõ dường như không thể thu được theo cách tái sản xuất được.

Mỗi quan tâm khác nữa có liên quan đến quy trình nghiền để bào chế được phẩm mong muốn là đầu vào của năng lượng gây ra bởi quy trình này và ứng suất trên bề mặt của các tinh thể. Điều này trong một số trường hợp nhất định có thể dẫn đến sự thay đổi đa hình, sự vô định hình hóa hoặc sự thay đổi mạng tinh thể. Vì đặc tính dược học của dược phẩm đòi hỏi rằng hoạt chất phải luôn luôn có cùng hình thái tinh thể, độ ổn định và tính chất của hoạt chất dạng tinh thể cũng phải chịu được các yêu cầu chặt chẽ từ quan điểm này.

Mỗi quan tâm khác đối với chất được tính là độ ổn định trong chế phẩm, mà đến lượt mình làm tăng tuổi thọ dài hơn của thuốc cụ thể. Trong trường hợp này, tuổi thọ là khoảng thời gian trong đó thuốc có thể được sử dụng mà không có nguy cơ bất kỳ rằng hoạt chất đã phân hủy. Độ ổn định cao của thuốc trong dược phẩm nêu trên

trong các điều kiện bảo quản khác nhau do đó là lợi thế khác đối với cả bệnh nhân và nhà sản xuất.

Ngoài ra, sự sẵn có của dạng tinh thể đã được xác định rõ cho phép tinh chế thuốc bằng cách tái kết tinh.

Ngoài các yêu cầu đã được chỉ ra ở trên, nhìn chung cần phải ghi nhớ rằng bất kỳ sự thay đổi nào đối với trạng thái rắn của dược phẩm mà có khả năng làm cải thiện độ ổn định hóa học và lý học của nó đều tạo ra ưu điểm đáng kể so với dạng ít ổn định hơn của cùng thuốc.

Hợp chất theo sáng chế đã được điều chế theo các phương pháp nêu trong Công bố đơn Mỹ số 2009/0118201, nộp ngày 22 tháng 8 năm 2008, đơn Mỹ số 12/545,400, và PCT/US2009/054585, hiện nay được công bố số WO2010/022313, cả hai đều được nộp vào ngày 21 tháng 8 năm 2009.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng tinh thể ổn định của hợp chất đáp ứng các yêu cầu quan trọng đối với các chất có hoạt tính được lý như đã được nêu ở trên. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể có tác dụng ức chế đối với chất đồng vận chuyển glucoza 2 (SGLT2) phụ thuộc natri. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm, các phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể này, và các phương pháp sử dụng hợp chất, độc lập hoặc ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác, để điều trị bệnh và tình trạng bệnh loại mà bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT2.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 đưa ra phổ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Fig.2 đưa ra bảng số liệu XRPD đối với phổ XRPD trên Fig.1.

Fig.3 đưa ra phổ Raman của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Fig.4 đưa ra danh sách đỉnh Raman đối với phổ Raman trên Fig.3.

Fig.5 đưa ra phân tích trọng lượng nhiệt (TGA) của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Fig.6 đưa ra phổ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Fig.7 đưa ra bảng số liệu tế bào đơn vị đối với hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Fig.8 đưa ra sơ đồ điều chế hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. ĐỊNH NGHĨA

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” và “sự điều trị” chỉ việc làm trễ sự bắt đầu của, làm trễ hoặc đảo ngược sự tiến triển của, hoặc làm thuyên giảm hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh mà thuật ngữ này áp dụng cho bệnh hoặc tình trạng bệnh đó, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

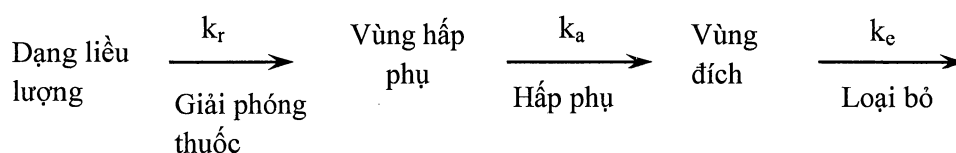
Trong bản mô tả này, thuật ngữ “sử dụng” có nghĩa là sử dụng qua đường miệng, sử dụng dưới dạng thuốc đạn, tiếp xúc tại chỗ, để sử dụng trong tĩnh mạch, trong bụng, trong bắp, trong thương tổn, trong mũi hoặc dưới da, hoặc cấy ghép dụng cụ giải phóng chậm, ví dụ, bơm vi thẩm tích, cho đối tượng. Sử dụng theo đường bất kỳ gồm ngoài đường tiêu hóa, và qua cơ (ví dụ, dùng qua đường miệng, qua đường mũi, trong âm đạo, trực tràng hoặc qua da). Sử dụng ngoài đường tiêu hóa gồm, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong bắp, trong tiểu động mạch, trong da, dưới da, trong bụng, trong

tâm thất, và trong sọ. Các cách khác để vận chuyển gồm, nhưng không giới hạn ở, việc sử dụng các chế phẩm liposom, truyền trong tĩnh mạch, các miếng đắp qua da, và dạng tương tự.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tiền dược chất” chỉ hợp chất tiền chất mà, sau khi sử dụng, làm giải phóng hợp chất có hoạt tính sinh học in vivo thông qua một số quá trình hóa học hoặc quá trình sinh lý (ví dụ, tiền dược chất khi đạt đến độ pH sinh lý hoặc qua tác dụng enzym được chuyển hóa thành hợp chất có hoạt tính sinh học). Chính tiền dược chất có thể không có hoặc có hoạt tính sinh học mong muốn.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “hợp chất” chỉ phân tử được sản xuất theo cách bất kỳ bao gồm, mà không giới hạn ở, tổng hợp in vitro hoặc tạo ra tại chỗ hoặc in vivo.

Thuật ngữ “được giải phóng theo cách có kiểm soát,” “được giải phóng theo cách được duy trì liên tục,” “giải phóng kéo dài,” và “giải phóng theo thời gian” được dùng thay thế lẫn nhau để chỉ chế phẩm chứa thuốc bất kỳ trong đó việc giải phóng thuốc là không tức thì, tức là, với chế phẩm “được giải phóng theo cách có kiểm soát”, việc sử dụng qua đường miệng không dẫn đến việc giải phóng tức thì của thuốc vào vùng hấp phụ. Thuật ngữ được sử dụng thay đổi với “việc giải phóng không tức thì” như được xác định trong tài liệu: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott Williams & Wilkins (2003). Như được thảo luận ở đây, việc giải phóng tức thì hoặc không tức thì có thể được xác định về mặt động học bằng cách tham khảo đến công thức sau:



“Vùng hấp phụ” là dung dịch của thuốc được sử dụng ở vị trí hấp phụ cụ thể, và k_r , k_a và k_e là hằng số tốc độ theo trật tự đầu tiên lần lượt đối với (1) giải phóng của thuốc từ chế phẩm, (2) hấp phụ, và (3) loại bỏ. Đối với việc giải phóng tức thì dạng liều lượng, hằng số tốc độ để giải phóng thuốc k_r là lớn hơn nhiều so với hằng số tốc độ hấp phụ k_a . Đối với các chế phẩm giải phóng theo cách có kiểm soát, ngược với đúng, tức là, $k_r \ll k_a$, sao cho tốc độ giải phóng thuốc từ dạng liều lượng là bước giới hạn tốc độ trong việc vận chuyển thuốc đến diện tích đích.

Thuật ngữ “được giải phóng theo cách được duy trì liên tục” và “giải phóng kéo dài” được sử dụng theo nghĩa thông thường dùng để chỉ chế phẩm thuốc mà tạo ra sự giải phóng từ từ của thuốc trong khoảng thời gian kéo dài, ví dụ, 12 giờ hoặc lâu hơn, và rằng tốt hơn nếu là, mặc dù không cần thiết, tạo ra mức máu hầu như không đổi chứa thuốc trong khoảng thời gian kéo dài.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “giải phóng chậm” dùng để chỉ chế phẩm được mà đi qua dạ dày nguyên vẹn và hòa tan trong ruột non.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “tá dược được dụng” chỉ chất mà hỗ trợ việc sử dụng tác nhân hoạt tính cho và hấp phụ bởi đối tượng. Tá dược hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất gắn kết, chất độn, chất làm phân rã, các chất bôi trơn, các lớp bao, chất tạo ngọt, các hương vị và các màu. Một người có trình độ trung bình sẽ nhận ra rằng tá dược khác là hữu ích trong sáng chế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “đối tượng” chỉ động vật như động vật có vú, gồm, nhưng không giới hạn ở, các loài linh trưởng (ví dụ, người), bò, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột, chuột nhắt và loài tương tự. Theo các phương án nhất định, đối tượng là người.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “lượng hoặc liều lượng hữu hiệu để trị liệu” hoặc “lượng hoặc liều lượng đủ để trị liệu” hoặc “lượng hoặc liều lượng hiệu quả hoặc đủ” chỉ liều lượng mà tạo ra các tác dụng trị liệu mà được sử dụng. Liều lượng chính xác sẽ tùy thuộc vào mục đích điều trị, và sẽ có thể xác định được bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sử dụng các kỹ thuật đã biết (xem, ví dụ, Lieberman, *Pharmaceutical Dosage Forms* (vols. 1-3, 1992); Lloyd, *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding* (1999); Pickar, *Dosage Calculations* (1999); và *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2003, Gennaro, Ed., Lippincott, William & Wilkins).

II. DẠNG TINH THỂ

Sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể có tác dụng ức chế chất đồng vận chuyển glucoza phụ thuộc natri SGLT, tốt hơn nếu là SGLT2. Do vậy, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế là thích hợp để ngăn ngừa và điều trị bệnh và tình trạng bệnh, cụ thể là các rối loạn chuyển hóa, bao gồm nhưng không giới hạn ở, bệnh đái tháo đường

typ 1 và typ 2, chứng tăng glucoza huyết, biến chứng của bệnh đái tháo đường (như bệnh võng mạc, bệnh thận, ví dụ, bệnh thận tiến triển, bệnh thần kinh, loét, vi và phình mạch huyết khối, và bệnh chân do bệnh tiểu đường), kháng insulin, hội chứng chuyển hóa (hội chứng X), chứng tăng insulin huyết, chứng tăng huyết áp, tăng axit uric huyết, bệnh béo phì, chứng phù, giảm lipit huyết, suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch và các bệnh liên quan.

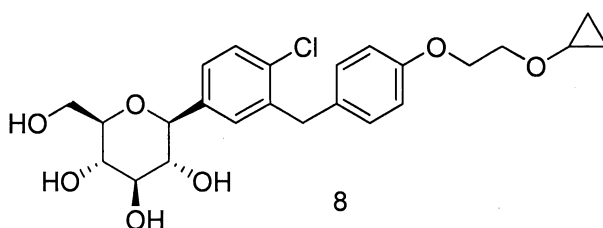
Sáng chế còn đề xuất được phẩm và tiền dược chất dạng tinh thể theo sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất các quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất dạng tinh thể của sáng chế.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sử dụng hợp chất dạng tinh thể của sáng chế, độc lập hoặc ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác, để điều trị bệnh và tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sử dụng hợp chất của sáng chế để bào chế thuốc để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể. Cấu trúc hóa học được thể hiện dưới đây:



Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế có thể được đặc trưng ở chỗ, kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phổ Raman, thu nhiệt phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích trọng lượng nhiệt (TGA) thể hiện nhiệt độ phân hủy, và tế bào đơn vị có cấu trúc tinh thể.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất dạng tinh thể đặc trưng ở chỗ, XRPD gần như theo dạng của Fig.1 và các đỉnh gần như theo Fig. 2. Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế có thể có dạng kết hợp bất kỳ của các đỉnh gần như theo

Fig. 2. Hơn nữa, mỗi đỉnh được liệt kê trong Fig. 2 có thể có hàng loại lỗi $\pm 0,2$ độ 2θ , tốt hơn nếu là $\pm 0,1$ độ 2θ .

Theo các phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng bởi kiểu nhiễu xạ bột tia X mà gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD đã nêu được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$. Theo phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm hai hoặc hơn hai, ba hoặc hơn ba, bốn hoặc hơn bốn, hoặc năm hoặc hơn năm đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo một số phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm các đỉnh ở 12,9, 19,1 và 20,7 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo các phương án khác nữa, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm các đỉnh ở 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0 đến 20,7 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo các phương án khác nữa, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm các đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, và 19,1 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo các phương án khác nữa, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm các đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,9, và 12,9 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, XRPD gồm các đỉnh ở 11,2 và 12,9 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ). Theo các phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, các đỉnh XRPD gần như theo Fig. 2.

Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế còn khác biệt ở chỗ, phổ Raman gần như theo FIG. 3 và các đỉnh gần như theo FIG.4. Theo một số phương án, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, phổ Raman gồm một hoặc nhiều đỉnh ở khoảng 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 đến 3063 cm^{-1} . Theo phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, phổ Raman gồm hai hoặc hơn hai, ba hoặc hơn ba, bốn hoặc hơn bốn, hoặc năm hoặc hơn năm đỉnh. Theo các phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, phổ Raman gồm các đỉnh ở khoảng 353, 688 và 825 cm^{-1} . Theo một số phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, các đỉnh Raman gần như theo Fig. 4.

Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế còn khác biệt ở chỗ, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) thu nhiệt. Theo một số phương án, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, DSC thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 136°C.

Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế còn khác biệt ở chỗ, số liệu tế bào đơn vị gần như theo Fig. 7. Phân tích trọng lượng nhiệt (TGA) cũng có thể được sử dụng để mô tả hợp chất dạng tinh thể của sáng chế. Ví dụ, TGA minh họa là gần như theo TGA được thể hiện trong FIG.5, chứng tỏ độ ổn định nhiệt của hợp chất dạng tinh thể ở nhiệt độ trên 200°C.

Theo một số phương án, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, ít nhất một trong số đặc điểm sau: ít nhất một đỉnh XRPD như được nêu trên, ít nhất một đỉnh Raman như được nêu trên, DSC thu nhiệt như được nêu trên, các số liệu TGA liên quan đến độ ổn định nhiệt như được nêu trên, và số liệu tế bào đơn vị như được nêu trên và trên Fig. 7. Theo các phương án khác, hợp chất dạng tinh thể được đặc trưng ở chỗ, ít nhất hai trong số đặc điểm sau: ít nhất một đỉnh XRPD như được nêu trên, ít nhất một đỉnh Raman như được nêu trên, DSC thu nhiệt như được nêu trên, các số liệu TGA liên quan đến độ ổn định nhiệt như được nêu trên, và số liệu tế bào đơn vị như được nêu trên và trên Fig.7. Ví dụ, hợp chất dạng tinh thể có thể được đặc trưng ở chỗ, ít nhất một đỉnh XRPD và ít nhất một đỉnh Raman, hoặc ít nhất một đỉnh XRPD và DSC thu nhiệt, hoặc ít nhất một đỉnh Raman và DSC thu nhiệt, hoặc ít nhất một đỉnh XRPD và số liệu đơn vị tế bào, hoặc ít nhất một đỉnh Raman và số liệu đơn vị tế bào, v.v. .

Theo một số phương án, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế được đặc trưng ở chỗ, kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$, và phổ Raman gồm một hoặc nhiều đỉnh ở khoảng 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 đến 3063 cm^{-1} . Theo các phương án khác, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế được đặc trưng ở chỗ, kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 và 22,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$, và phổ Raman gồm một hoặc nhiều đỉnh ở khoảng 353, 688, và 825 cm^{-1} . Theo

một số phương án khác, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế được đặc trưng ở chỗ, kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 11,2 và 12,9 độ 2 θ ($\pm$ 0,1 độ 2 θ), trong đó XRPD được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ CuK α 1, và phổ Raman gồm một hoặc nhiều đỉnh ở khoảng 353, 688, và 825 cm $^{-1}$.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol ở dạng tinh thể.

Sáng chế còn gồm dạng được gắn nhãn đồng vị của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử có khối lượng nguyên tử đặc hiệu hoặc số khối. Ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp thành hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, flo, lưu huỳnh, và clo (như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{35}S và ^{36}Cl). Hợp chất được gắn nhãn đồng vị và các tiền dược chất của chúng, cũng như các muối được dùng được gắn nhãn đồng vị và các tiền dược chất của chúng, là nằm trong phạm vi của sáng chế. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị của sáng chế có thể sử dụng trong các thử nghiệm phân bố mô của hợp chất và các tiền dược chất của chúng và các chất chuyển hoá; các chất đồng vị được ưu tiên để phân tích gồm ^3H và ^{14}C . Ngoài ra, trong các trường hợp nhất định sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn, như đơ-te-ri (^2H), có thể làm tăng độ ổn định chuyển hóa, mà tạo ra hiệu quả trị liệu như tăng chu kỳ bán rã in vivo hoặc giảm yêu cầu liều lượng. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị theo sáng chế và các tiền dược chất của chúng thông thường có thể được điều chế theo các phương pháp được nêu trong bản mô tả này bằng cách thay chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị cho chất phản ứng được gắn nhãn không đồng vị.

III. CÁC PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT HỢP CHẤT DẠNG TINH THỂ

Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế có thể thu được bằng cách hàng loạt các phương pháp, như được nêu trong FIG.8. Ví dụ, hợp chất dạng tinh thể 8 có thể được điều chế trực tiếp từ phức chất L-prolin 7. Theo cách khác, L-prolin của phức chất L-prolin 7 có thể được tháo ra để thu được hợp chất dạng vô định hình 8, hợp chất này sau đó được kết tinh thành tinh thể 8. Tinh thể 8 cũng có thể được điều chế trực tiếp từ

hợp chất thô 6, đầu tiên bằng cách phân tách và sau đó làm kết tinh hợp chất dạng vô định hình 8 để tạo thành hợp chất dạng tinh thể 8, hoặc trực tiếp từ hợp chất thô 6.

Các phương pháp khác điều chế tinh thể 8 được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực biết. Hơn nữa, mỗi quy trình kết tinh có thể được lặp lại để loại tạp chất khác. Theo một số phương án, trên một trong các quy trình tinh chế khác nhau có thể được sử dụng để điều chế hợp chất dạng tinh thể của sáng chế.

Theo một số phương án, tinh thể 8 có thể được điều chế từ đồng tinh thể bis L-prolin của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol như được nêu trong các Ví dụ. Tóm lại, các nguyên liệu ban đầu đồng tinh thể được hấp phụ trong dung môi thích hợp (ví dụ, metanol hoặc etanol) để thu được dung dịch, và dung môi kết tủa (ví dụ, nước) được thêm vào thu được sự kết tinh của hợp chất mong muốn.

Do vậy, sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, phương pháp gồm (a) kết hợp phức (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo thành dung dịch; (b) bổ sung dung môi kết tủa vào dung dịch để tạo ra hỗn hợp; và (c) phân tách dạng tinh thể ra khỏi hỗn hợp của bước (b).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, phương pháp gồm (a) kết hợp (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo thành dung dịch; (b) bổ sung dung môi kết tủa vào dung dịch để tạo ra hỗn hợp; và (c) phân tách dạng tinh thể ra khỏi hỗn hợp của bước (b).

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, phương pháp bao gồm bước: (a) kết hợp hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình và

dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo thành dung dịch; (b) bổ sung dung môi kết tủa vào dung dịch để tạo ra hỗn hợp; và (c) phân tách dạng tinh thể ra khỏi hỗn hợp của bước (b).

Trong bước (a) của các phương pháp trên, dung môi có thể là dung môi thích hợp bất kỳ để tạo thành dung dịch, và dung dịch này có thể trộn với dung môi kết tủa được sử dụng trong bước (b). Thông thường, dung môi trong bước (a) là dung môi có cực, dung môi này theo một số phương án là dung môi proton. Các dung môi thích hợp gồm, rượu có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, etylen glycol và polyetylen glycol như PEG400, alkanoat như etyl axetat, isopropyl axetat, propyl axetat, và butyl axetat, axetonitril, alkanon như axeton, butanon, metyl etyl keton và metyl propyl keton, và các hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số các dung môi này. Các dung môi được ưu tiên hơn được chọn từ nhóm gồm metanol, etanol, isopropanol, etyl axetat, axeton, và hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số các dung môi này. Còn được ưu tiên nữa là metanol và etanol. Theo một phương án được chọn, dung môi được sử dụng trong bước (a) là metanol.

Bước (a) của các phương pháp trên có thể được tiến hành ở nhiệt độ thông thường nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi (ví dụ, 65°C đối với metanol). Khoảng nhiệt độ được ưu tiên là từ 35°C đến 100°C, thậm chí tốt hơn nữa nếu từ khoảng 45°C đến 80°C. Ngay khi thu được dung dịch, thêm dung môi kết tủa vào. Dung môi kết tủa là dung môi trong đó sản phẩm là dung môi hòa tan ít hơn nhiều so với dung môi dung dịch ban đầu. Các dung môi kết tủa thích hợp gồm nước, ete, ete vòng, alkan, xycloalkan, phenyl và các hỗn hợp của chúng, cụ thể ete béo có từ 4 đến 6 nguyên tử cacbon, C₆-C₈-alkan, C₆-C₈-xycloalkan, phenyl như benzen, toluen và xylen, và các hỗn hợp của chúng. Ví dụ về các dung môi kết tủa là diisopropylete, tert-butylmetylete (TBME), xyclohexan, metylxyclohexan, hexan, heptan, octan và các hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được chọn, dung môi kết tủa là nước.

Tỷ lệ chính xác giữa các dung môi và nguyên liệu ban đầu có tính quyết định ít hơn đối với sáng chế, nhưng các tỷ lệ tối ưu có thể tạo ra hiệu suất lớn hơn và sản phẩm được kết tinh đồng đều hơn. Tỷ lệ giữa các dung môi trong các phương pháp trên có thể là tỷ lệ thích hợp bất kỳ từ khoảng 1:1 đến khoảng 1:9, gồm khoảng 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 và khoảng 1:8. Khoảng tỷ lệ dung môi tốt hơn nếu là nằm trong

khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:9, tốt hơn nữa nếu từ khoảng 1:2 đến khoảng 1:7, thậm chí tốt hơn nữa nếu từ khoảng 1:2 đến khoảng 1:5. Theo một nhóm các phương án, khi metanol được sử dụng dưới dạng dung môi và nước là dung môi kết tủa, tỷ lệ giữa metanol với nước trong hỗn hợp theo bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:1 đến khoảng 1:9 theo thể tích, tốt hơn nữa nếu khoảng 1:5 theo thể tích.

Tỷ lệ giữa phức chất với dung môi, như metanol và nước hỗn hợp, có thể là tỷ lệ thích hợp bất kỳ để thúc đẩy sự kết tinh. Ví dụ, tỷ lệ giữa phức chất với dung môi có thể nằm trong khoảng từ 1:5 (khối lượng/thể tích, hoặc khối lượng/thể tích) đến khoảng 1:50 (khối lượng/thể tích), gồm khoảng 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:20, 1:25, 1:30, 1:35, 1:40 đến khoảng 1:45 (khối lượng/thể tích). Tỷ lệ giữa phức chất với dung môi tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 1:10 đến khoảng 1:25 (khối lượng/thể tích), tốt hơn nữa nếu từ khoảng 1:10 đến khoảng 1:15 (khối lượng/thể tích). Theo nhóm khác của các phương án, tỷ lệ giữa phức chất với dung môi và dung môi kết tủa trong hỗn hợp theo bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:10 đến khoảng 1:25 (khối lượng/thể tích). Theo các phương án khác, tỷ lệ giữa phức chất với metanol và nước trong hỗn hợp theo bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:10 đến khoảng 1:25 (khối lượng/thể tích). Theo một số phương án khác, tỷ lệ giữa phức chất với metanol và nước trong hỗn hợp theo bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:2:7 (khối lượng/thể tích/thể tích) đến khoảng 1:3:10 (khối lượng/thể tích/thể tích), tốt hơn nếu là khoảng 1:2:10 (khối lượng/thể tích/thể tích).

Hỗn hợp để làm kết tinh tinh thể 8 cũng có thể chứa các thành phần khác, như axit, bazơ và muối. Các axit hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, axit formic, axit clohydric, axit sulfuric, và các axit yếu và các axit mạnh khác. Bazơ hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amoniac, natri hydroxit, và các bazơ khác. Muối hữu ích trong sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri clorua, kali clorua, kali cacbonat và các muối khác. Theo một số phương án, hỗn hợp theo bước (b) trong các phương pháp trên gồm natri hydroxit. Theo các phương án khác, hỗn hợp theo bước (b) trong các phương pháp trên gồm natri clorua.

Sau khi bổ sung dung môi kết tủa, thông thường hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ trong phòng, hoặc được làm lạnh, trong khoảng thời gian đủ để cho phép tạo thành tinh thể hoàn toàn của sản phẩm. Nhiệt độ của hỗn hợp trong bước (b) là tốt hơn nếu là

khoảng giống như hoặc thấp hơn trong bước (a). Trong quá trình lưu giữ, nhiệt độ của dung dịch có chứa sản phẩm tốt hơn nếu là thấp hơn đối với nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 25°C hoặc thậm chí thấp hơn, thậm chí tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ -5°C đến 15°C . Bước (b) có thể được tiến hành có hoặc không có khuấy. Như nêu trên, các điều kiện cho bước (b) có thể ảnh hưởng đến kích cỡ, hình dạng và chất lượng của các tinh thể thu được.

Sự kết tinh có thể là được tạo ra bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ bằng các phương pháp cơ học là như cào xước hoặc cọ xát bề mặt tiếp xúc của bình phản ứng bằng đĩa thủy tinh chẳng hạn. Tùy chọn, dung dịch đã bão hòa hoặc siêu bão hòa có thể được gây mầm bằng các tinh thể dạng hạt. Hỗn hợp để làm kết tinh tinh thể 8 cũng có thể chứa các tinh thể dạng hạt của hợp chất dạng tinh thể 8. Theo một số phương án, dung dịch hoặc hỗn hợp trong các phương pháp trên gồm tinh thể dạng hạt của hợp chất dạng tinh thể của sáng chế.

Sự phân tách của dạng tinh thể mong muốn có thể được tiến hành bằng cách loại bỏ dung môi và dung môi kết tủa từ các tinh thể. Nhìn chung, quá trình này được thực hiện bằng các phương pháp đã biết chẳng hạn như lọc, lọc hút, lắng gạn hoặc ly tâm. Phân tách tiếp theo có thể đạt được bằng cách tháo lượng dung môi dư bất kỳ ra khỏi dạng tinh thể bằng các phương pháp đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực ví dụ như áp dụng chân không, và/hoặc bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ trên 20°C , tốt hơn nếu là ở khoảng nhiệt độ dưới 80°C , thậm chí tốt hơn nữa nếu dưới 50°C .

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sản xuất hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, phương pháp này gồm bước: (a) kết hợp (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo thành dung dịch; và (b) phân tách dạng tinh thể ra khỏi dung dịch. Theo các phương án khác, phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung dung môi kết tủa vào dung dịch. Trong bước (a) của các phương pháp trên, dung môi có thể là dung môi thích hợp bất kỳ để tạo thành dung dịch. Các dung môi thích hợp gồm alkanoat như ethyl axetat, isopropyl axetat, propyl axetat, và butyl axetat, ete như ethyl ete, metyl tert-

butyl ete và các hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số các dung môi này. Các dung môi được ưu tiên hơn được chọn từ nhóm gồm etyl axetat, etyl ete, metyl tert-butyl ete và hỗn hợp của hai hoặc nhiều trong số các dung môi này. Còn được ưu tiên nữa là etyl axetat và metyl tert-butyl ete. (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol có thể có dạng thích hợp bất kỳ, bao gồm dạng vô định hình, tinh thể, hoặc sự kết hợp của chúng. Hơn nữa, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol có thể có mức độ tinh khiết thích hợp bất kỳ, như được tinh chế hoặc chưa được tinh chế.

Theo một số phương án, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol là hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình. Hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình, hợp chất dạng vô định hình 8, có thể được điều chế bằng một loạt các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, hợp chất dạng vô định hình 8 có thể được phân lập từ hỗn hợp thô 6 sử dụng các phương pháp phân tách đã biết. Theo cách khác, hợp chất dạng vô định hình 8 có thể được điều chế từ phức chất 7 bằng cách loại bỏ L-prolin bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Theo một số phương án, hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình được điều chế từ (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) bằng cách kết hợp phức (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) và hỗn hợp dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo thành dung dịch, và phân tách hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình ra khỏi dung dịch. Các dung môi thích hợp và các hỗn hợp dung môi như được mô tả ở trên.

IV. DƯỢC PHẨM

Sáng chế còn đề xuất dược phẩm gồm lượng hữu hiệu của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, trong tá dược được dụng.

Dạng tinh thể được đề xuất trong sáng chế có thể được kết hợp thành một loạt chế phẩm để sử dụng trong trị liệu. Cụ thể hơn, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế có thể được phối trộn thành dược phẩm, bằng cách phối trộn với tá dược được dụng hoặc chất pha loãng được dụng, và có thể được phối trộn thành các chế phẩm ở dạng rắn, dạng bán rắn, dạng lỏng hoặc dạng khí, như viên nén, viên nang, viên tròn, dạng bột, hạt, viên bao đường, dạng gel, huyền phù đặc, thuốc mỡ, dung dịch, thuốc đạn, thuốc tiêm, thuốc xông và dạng sol khí. Như vậy, việc sử dụng dạng tinh thể của sáng chế có thể được thực hiện theo các cách khác nhau, bao gồm dùng qua đường miệng, trong má, ngoài đường tiêu hóa, trong tĩnh mạch, trong da (ví dụ, dưới da, trong bắp), qua da, v.v... Ngoài ra, hợp chất dạng tinh thể có thể được sử dụng tại chỗ hoặc là dùng toàn thân, ví dụ, trong chế phẩm thuốc có tác dụng lâu dài hoặc chế phẩm được giải phóng theo cách được duy trì liên tục.

Các chế phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế được tìm thấy trong tài liệu: *Remington: Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott William & Wilkins (2003), tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế theo cách mà đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật biết, tức là, thông thường bằng các quy trình trộn, hòa tan, tạo hạt, sản xuất viên bao đường, tán thành bột mịn, tạo nhũ tương, bao nang, bọc hoặc làm đông khô. Các phương pháp dưới đây và các tá dược chỉ mang tính minh họa và theo cách không làm giới hạn sáng chế.

Theo một phương án được ưu tiên, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế được điều chế để vận chuyển trong chế phẩm giải phóng theo tỷ lệ định trước, chế phẩm được giải phóng theo cách có kiểm soát, chế phẩm giải phóng kéo dài, chế phẩm giải phóng theo thời gian hoặc chế phẩm giải phóng chậm, ví dụ, trong các chất nền bán thấm của polyme kỵ nước dạng rắn có chứa chất trị liệu. Các loại khác nhau của nguyên liệu giải phóng ở tỷ lệ định trước đã được tạo ra và đã được biết rõ bởi người

có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Các chế phẩm giải phóng kéo dài hiện có gồm viên nén được bao màng, dạng đa hạt hoặc các hệ viên thuốc nhỏ, các kỹ thuật tạo chất nền sử dụng các nguyên liệu ưa nước hoặc ưa lipid và các viên nén gốc sáp với các tá dược tạo thành lỗ xốp (xem, ví dụ, Huang, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:79 (2003); Pearnchob, *et al. Drug Dev. Ind. Pharm.* 29:925 (2003); Maggi, *et al. Eur. J. Pharm. Biopharm.* 55:99 (2003); Khanvilkar, *et al., Drug Dev. Ind. Pharm.* 228:601 (2002); và Schmidt, *et al., Int. J. Pharm.* 216:9 (2001)). Hệ vận chuyển giải phóng ở tỷ lệ định trước có thể, phụ thuộc vào kiểu dáng của chúng, giải phóng các hợp chất theo giờ hoặc theo ngày, ví dụ, trong hơn 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24 giờ hoặc lâu hơn. Thông thường, chế phẩm được giải phóng theo tỷ lệ định trước có thể được điều chế bằng cách sử dụng polyme có trong tự nhiên hoặc tổng hợp, ví dụ, polyme vinyl pyrrolidon, như polyvinyl pyrrolidon (PVP); polyme carboxyvinyl ưa nước; keo hydrocoloit kỵ nước và/hoặc ưa nước, như metylxenluloza, etylxenluloza, hydroxypropylxenluloza, và hydroxypropylmethylxenluloza; và carboxypolymetylen.

Các chế phẩm giải phóng theo kiểu tỷ lệ định trước hoặc kéo dài cũng có thể được điều chế bằng cách sử dụng các thành phần tự nhiên, như các khoáng chất, bao gồm titan dioxit, silic dioxit, kẽm oxit, và đất sét (xem, patent Mỹ số 6,638,521, được đưa vào trong bản mô tả bằng cách viện dẫn). Các chế phẩm giải phóng kéo dài được minh họa mà có thể được sử dụng trong việc vận chuyển hợp chất của sáng chế bao gồm các chế phẩm được bộc lộ trong patent Mỹ số 6,635,680; 6,624,200; 6,613,361; 6,613,358; 6,596,308; 6,589,563; 6,562,375; 6,548,084; 6,541,020; 6,537,579; 6,528,080 đến 6,524,621, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Các chế phẩm giải phóng theo cách có kiểm soát được quan tâm đặc biệt gồm các chế phẩm được bộc lộ trong các patent Mỹ số 6,607,751; 6,599,529; 6,569,463; 6,565,883; 6,482,440; 6,403,597; 6,319,919; 6,150,354; 6,080,736; 5,672,356; 5,472,704; 5,445,829; 5,312,817 và 5,296,483, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra rằng chế phẩm giải phóng theo cách được duy trì liên tục có thể áp dụng khác.

Để sử dụng qua đường miệng, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế có thể được phối trộn một cách dễ dàng bằng cách kết hợp với tá dược được dụng mà đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các tá dược này với các hợp chất có thể được phối trộn thành viên

nén, viên tròn, viên bao đường, viên nang, nhũ tương, các hỗn dịch ưa lipit hoặc ưa nước, các chất lỏng, các gel, xi-rô, huyền phù đặc, các hỗn dịch và các dạng tương tự, để dùng qua đường miệng bởi bệnh nhân cần được điều trị. Các chế phẩm được để dùng qua đường miệng có thể thu được bằng cách trộn hợp chất với tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp tạo ra, và xử lý hỗn hợp của các hạt, sau khi bổ sung các chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được viên nén hoặc các lõi bao đường. Các tá dược thích hợp, cụ thể, là chất độn như đường, bao gồm lactoza, sucroza, mannitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza như, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột lúa gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza, và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP). Nếu muốn, chất làm phân rã có thể được thêm vào, như polyvinyl pyrrolidon liên kết chéo, aga, hoặc axit alginic hoặc muối của chúng như natri alginat.

Chế phẩm được mà có thể được sử dụng qua đường miệng gồm viên nang hai nửa tháo lắp được làm từ gelatin, cũng như viên nang mềm, được gắn kín được làm từ gelatin và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang hai nửa tháo lắp có thể chứa các thành phần hoạt tính kết hợp với chất độn như lactoza, các chất gắn kết như các tinh bột, và/hoặc các chất bôi trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy chọn, các chất làm ổn định. Trong viên nang mềm, các hoạt chất có thể được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong các chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng. Ngoài ra, các chất làm ổn định có thể được thêm vào. Tất cả các chế phẩm để sử dụng qua đường miệng cần ở dạng liều lượng thích hợp để sử dụng ở dạng như vậy.

Các lõi bao đường được tạo ra với các lớp bao thích hợp. Cho mục đích này, dung dịch đường được cô có thể được sử dụng, mà có thể tùy chọn chứa gôm arabic, bột talc, polyvinyl pyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và dung môi hữu cơ thích hợp hoặc các hỗn hợp dung môi. Các thuốc nhuộm hoặc các chất màu có thể được thêm vào viên nén hoặc các lớp bao đường để xác định hoặc để biệt hóa hỗn hợp khác nhau của các liều lượng hoạt chất.

Các dạng tinh thể được nêu trong bản mô tả này cũng có thể được phối trộn để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, ví dụ, bằng cách tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Để tiêm, hợp chất có thể được phối trộn thành các chế phẩm bằng cách

hòa tan, tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương trong dung môi chứa nước hoặc không chứa nước, như dầu thực vật hoặc các dầu tương tự khác, glyxerit của axit béo tổng hợp, các este của axit béo hoặc propylen glycol cao hơn; và nếu muốn, với các chất phụ gia thông thường như chất làm hòa tan, chất đẳng trương, chất tạo huyền phù, chất tạo nhũ tương, các chất làm ổn định và các chất bảo quản. Theo một số phương án, các dạng tinh thể của sáng chế có thể được phối trộn trong dung dịch chứa nước, tốt hơn là trong chất đệm có thể tương hợp về mặt sinh lý như dung dịch Hank, dung dịch Ringer, hoặc chất đệm nước muối sinh lý. Các chế phẩm để tiêm có thể có mặt ở dạng liều đơn vị, ví dụ, trong các ống thuốc hoặc trong thiết bị chứa đa liều, với chất bảo quản được bổ sung. Hợp phần có thể tạo thành các dạng dưới dạng hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong môi trường dẫn thuốc dạng dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa tác nhân phối trộn như tác nhân tạo huyền phù, làm ổn định và/hoặc làm phân tán.

Dược phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa gồm dung dịch chứa nước chứa các hoạt chất ở dạng tan được trong nước. Ngoài ra, các hỗn dịch của hoạt chất có thể được điều chế dưới dạng huyền phù tiêm dạng dầu thích hợp. Các dung môi ưa lipid thích hợp hoặc môi trường dẫn thuốc bao gồm dầu béo như dầu vừng, hoặc các este của axit béo tổng hợp, như etyl oleat hoặc triglyxerit, hoặc các liposom. Các hỗn dịch tiêm chứa nước có thể chứa các chất mà làm tăng độ nhớt của hỗn dịch, như natri carboxymetyl xenluloza, sorbitol, hoặc dextran. Tùy chọn, hỗn dịch cũng có thể chứa các chất làm ổn định thích hợp hoặc các chất mà làm tăng khả năng hòa tan của hợp chất để cho phép điều chế dung dịch đậm đặc. Theo cách khác, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột kết hợp với môi trường dẫn thuốc thích hợp, ví dụ, nước vô trùng không có pyrogen, trước khi sử dụng.

Việc sử dụng toàn thân cũng có thể được dung bằng cách dùng qua cơ hoặc qua da. Để dùng qua cơ hoặc qua da, các chất thấm qua thích hợp với hàng rào cần được thấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Để sử dụng tại chỗ, các chất được phối trộn thành thuốc mỡ, kem, sáp, thuốc bột và gel. Theo một phương án, các tác nhân vận chuyển qua da có thể là DMSO. Hệ vận chuyển qua da có thể bao gồm, ví dụ, miếng đắp qua da. Để sử dụng qua cơ, các chất thấm qua thích hợp với hàng rào cần được ngấm qua được sử dụng trong chế phẩm. Các chất thấm qua này thường được biết trong lĩnh vực. Các chế phẩm chuyển qua da minh họa mà có thể tìm thấy ứng dụng

trong sáng chế bao gồm các chế phẩm được bộc lộ trong các patent Mỹ số 6,589,549; 6,544,548; 6,517,864; 6,512,010; 6,465,006; 6,379,696; 6,312,717 và 6,310,177.

Để sử dụng trong má, hợp phần có thể được phối trộn thành dạng của viên nén hoặc viên thuốc hình thoi được phối trộn theo phương pháp thông thường.

Ngoài các chế phẩm được nêu trên, hợp chất dạng tinh thể của sáng chế cũng có thể được phối trộn dưới dạng chế phẩm thuốc có tác dụng lâu dài. Các chế phẩm có tác dụng lâu dài này có thể được sử dụng bằng cách cấy dưới da (ví dụ dưới da hoặc trong màng nhầy) hoặc bằng cách tiêm trong bắp. Như vậy, ví dụ, hợp chất có thể được phối trộn với các nguyên liệu polyme hoặc nguyên liệu kỵ nước thích hợp (ví dụ dưới dạng nhũ tương trong dầu chấp nhận được) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc dưới dạng các dẫn xuất tan ít, ví dụ, dưới dạng muối tan ít.

Dược phẩm còn có thể bao gồm các chất mang rắn hoặc pha gel hoặc tá dược thích hợp. Ví dụ về các chất mang hoặc tá dược bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau, các tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, gelatin, và polyme như polyetylen glycol.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm dược phẩm trong đó các thành phần hoạt tính được chứa với lượng hữu hiệu để trị liệu. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các dạng tinh thể của sáng chế trộn lẫn với lượng hữu hiệu của các chất trị liệu khác là cặp kết hợp, cụ thể là các chất được sử dụng để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh mà có thể bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT, như tác nhân chống đái tháo đường, các tác nhân làm giảm lipit/điều biến lipit, chất để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường, chất chống bệnh béo phì, chất chống tăng huyết áp, chất chống tăng axit uric huyết, và chất để điều trị suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch hoặc các rối loạn liên quan. Lượng hữu hiệu của hợp chất và/hoặc cặp kết hợp sẽ, tất nhiên, phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, mức độ nghiêm trọng của sự đau đớn và cách dùng. Việc xác định lượng hữu hiệu đã được người có trình độ trung bình biết rõ, đặc biệt khi xem xét phần bộc lộ chi tiết được đề xuất trong bản mô tả này. Nhìn chung, lượng hiệu quả hoặc lượng hữu hiệu của hợp chất được xác định đầu tiên bằng cách sử dụng liều thấp hoặc lượng nhỏ, và sau đó tăng thêm liều lượng được sử dụng hoặc các liều lượng cho đến khi quan sát thấy tác dụng trị liệu mong muốn ở đối tượng được điều trị, với tác dụng phụ rất ít hoặc không độc. Các phương pháp có thể

sử dụng để xác định liều lượng thích hợp và lịch trình dung của sáng chế được mô tả, ví dụ, trong tài liệu: *Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics*, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006), và trong tài liệu: *Remington: Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Gennaro, Ed., Lippencott William & Wilkins (2003), cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

V. CÁC PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp sử dụng hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể để ngăn ngừa và điều trị bệnh. Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT2, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp phần bao gồm hợp chất dạng tinh thể của sáng chế. Các bệnh bị ảnh hưởng bởi sự ức chế SGLT2 bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2, chứng tăng glucoza huyết, biến chứng của bệnh đái tháo đường (như bệnh võng mạc, bệnh thận, bệnh thần kinh, loét, vi và phình mạch huyết khối, bệnh gút và bệnh chân do bệnh tiểu đường), kháng insulin, hội chứng chuyển hóa (hội chứng X), chứng tăng insulin huyết, chứng tăng huyết áp, tăng axit uric huyết, bệnh béo phì, chứng phù, giảm lipid huyết, suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh ung thư và các bệnh liên quan, phương pháp này bao gồm việc cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng hữu hiệu của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng hợp chất dạng tinh thể, để bào chế thuốc để điều trị bệnh đái tháo đường typ 1 và typ 2, chứng tăng glucoza huyết, biến chứng của bệnh đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, chứng tăng insulin huyết, chứng tăng huyết áp, tăng axit uric huyết, bệnh béo phì, chứng phù, giảm lipid huyết, suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch, bệnh ung thư và các bệnh liên quan. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, chứng tăng glucoza huyết, biến chứng của bệnh đái tháo đường, kháng insulin, hội chứng chuyển hóa, chứng tăng insulin huyết, chứng tăng huyết áp, tăng axit uric huyết, bệnh béo phì, chứng phù, giảm lipid huyết, suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch, và ung thư.

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh đái đường, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của dược phẩm bao gồm hợp chất dạng tinh thể của sáng chế. Bệnh đái tháo đường có thể là dạng thích hợp bất kỳ của bệnh đái đường, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh đái tháo đường typ 1, bệnh đái tháo đường typ 2, và biến chứng của bệnh đái tháo đường. Theo một số phương án, bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 1. Theo một số phương án khác, bệnh đái tháo đường là bệnh đái tháo đường typ 2.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, ở dạng kết hợp với các chất trị liệu khác, cụ thể là các hợp chất được sử dụng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh nêu trên, như chất chống đái tháo đường, các tác nhân làm giảm lipit/điều biến lipit, chất để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường, chất chống bệnh béo phì, chất chống tăng huyết áp, chất chống tăng axit uric huyết, và chất để điều trị suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch hoặc các rối loạn liên quan. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ đánh giá rằng các chất trị liệu khác được thảo luận dưới đây có thể có nhiều sử dụng trong trị liệu và danh mục tác nhân trong một loại cụ thể không được cấu trúc để giới hạn theo cách bất kỳ, sự hữu dụng của nó trong việc trị liệu kết hợp với hợp chất của sáng chế.

Ví dụ về chất chống đái tháo đường thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể của sáng chế bao gồm insulin và chất bắt chước insulin, sulfonyleure (như axetohexamit, carbutamit, chlorpropamit, glibenclamit, glibornurit, gliclazit, glimepirit, glipizit, gliquidon, glisoxepit, glyburit, glycopyramit, tolazamit, tolxyclamit, tolbutamit và các chất tương tự), các chất tăng cường tiết insulin (như JTT-608, glybuzol và các chất tương tự), biguanid (như metformin, buformin, phenformin và các chất tương tự), hỗn hợp sulfonyleure/biguanid (như glyburit/metformin và các chất tương tự), meglitinid (như repaglinid, nateglinid, mitiglinid và các chất tương tự), thiazolidinedion (như rosiglitazon, pioglitazon, isaglitazon, netoglitazon, rivoglitazon, balaglitazon, darglitazon, CLX-0921 và các chất tương tự), hỗn hợp thiazolidinedion/biguanid (như pioglitazon/metformin và chất tương tự), oxadiazolidinedion (như YM440 hoặc

chất tương tự), các chất chủ vận gama thụ thể hoạt hóa chất tăng sinh peroxisome (PPAR) (như farglitazar, metaglidazan, MBX-2044, GI 262570, GW1929, GW7845 và các dạng tương tự), các chất chủ vận kép PPAR-alpha/gama (như muraglitazar, naveglitazar, tesaglitazar, peliglitazar, JTT-501, GW-409544, GW-501516 và các chất tương tự), các chất chủ vận PPAR-alpha/gama/delta pan (như PLX204, GlaxoSmithKline 625019, GlaxoSmithKline 677954 và các chất tương tự), các chất chủ vận thụ thể retinoit-x (RXR) (như ALRT-268, AGN-4204, MX-6054, AGN-194204, LG-100754, bexaroten và các chất tương tự), chất ức chế alpha-glucosidaza (như acarboza, miglitol và các chất tương tự), các chất kích thích của tyrosin kinaza của thụ thể insulin (như TER-17411, L-783281, KRX-613 và các chất tương tự), chất ức chế tripeptidyl peptidaza II (như UCL-1397 và các chất tương tự), chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (như sitagliptin, vildagliptin, denagliptin, saxagliptin, alogliptin, dutogliptin, NVP-DPP728, P93/01, P32/98, FE 99901, TS-021, TSL-225, GRC8200, các hợp chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 6,869,947; 6,727,261; 6,710,040; 6,432,969; 6,172,081; 6,011,155 và các chất tương tự), các chất hoạt hóa glucokinaza (như ARRY-403, piragliatin (RO4389620), RO0281675, MK-0941, TTP355, GKA50, GKA60, GKM-001, PSN010, PSN-GK1, các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu: Sarabu, R., et al., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, Vol. 21, No. 1, 2011, pp. 13-33, và các chất tương tự), chất ức chế protein tyrosin phosphataza-1B (như KR61639, IDD-3, PTP-3848, PTP-112, OC-86839, PNU-177496, hợp chất được bộc lộ trong tài liệu: Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249, và các chất tương tự), chất ức chế glycogen phosphorylaza (như NN-4201, CP-368296 và các chất tương tự), chất ức chế glucoza-6-phosphataza, chất ức chế fructoza 1,6-bisphosphataza (như CS-917, MB05032 và các chất tương tự), chất ức chế pyruvat dehydrogenaza (như AZD-7545 và các chất tương tự), dẫn xuất imidazolin (như BL11282 và các chất tương tự), chất ức chế tân tạo đường ở gan (như FR-225659 và các chất tương tự), D-chiroinositol, chất ức chế glycogen syntaza kinaza-3 (như các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu: Vats, R.K., et al., *Current Science*, Vol. 88, No. 2, 25 January 2005, pp. 241-249, và các chất tương tự), chất ức chế 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenaza loại 1 (như carbenoxolon, INCB13739 và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể glucagon (như BAY-27-9955, NN-2501, NNC-92-1687 và các chất tương tự), peptit-1 giống như glucagon (GLP-1), các chất

chủ vận thụ thể GLP-1 (như exenatid, liraglutid, CJC-1131, AVE-0100, AZM-134, LY-315902, GlaxoSmithKline 716155 và các chất tương tự), amylin, chất tương tự amylin và các chất chủ vận (như pramlintid và các chất tương tự), chất ức chế protein gắn kết với axit béo (aP2) (như hợp chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 6,984,645; 6,919,323; 6,670,380; 6,649,622; 6,548,529 và các chất tương tự), các chất chủ vận thụ thể gây tiết beta-3 adrenalin (như solabegron, CL-316243, L-771047, FR-149175 và các chất tương tự), và các chất tăng cường nhạy insulin khác (như reglixan, ONO-5816, MBX-102, CRE-1625, FK-614, CLX-0901, CRE-1633, NN-2344, BM-13125, BM-501050, HQL-975, CLX-0900, MBX-668, MBX-675, S-15261, GW-544, AZ-242, LY-510929, AR-H049020, GW-501516 và các chất tương tự).

Các ví dụ về các chất để điều trị biến chứng của bệnh đái tháo đường thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất dạng tinh thể của sáng chế bao gồm các chất ức chế aldoza reductaza (như epalrestat, imirestat, tolrestat, minalrestat, ponalrestat, zopolrestat, fidarestat, ascorbyl gamolenat, ADN-138, BAL-ARI8, ZD-5522, ADN-311, GP-1447, IDD-598, risarestat, zenarestat, methosorbinil, AL-1567, M-16209, TAT, AD-5467, AS-3201, NZ-314, SG-210, JTT-811, lindolrestat, sorbinil và các chất tương tự), chất ức chế sự hình thành của sản phẩm được đường hóa ở cấp cao (AGE) (như pyridoxamin, OPB-9195, ALT-946, ALT-711, pimagedin và các chất tương tự), lớp phân cách AGE (như ALT-711 và các chất tương tự), sulodexit, 5-hydroxy-1-methylhydantoin, yếu tố tăng trưởng giống insulin I, yếu tố tăng trưởng thu được từ tiểu cầu, các chất tương tự yếu tố tăng trưởng thu được từ tiểu cầu, yếu tố tăng trưởng biểu bì, yếu tố tăng trưởng thần kinh, uridin, chất ức chế protein kinaza C (như ruboxistaurin, midostaurin và các chất tương tự), các chất đối kháng kênh natri (như mexiletin, oxcarbazepin và các chất tương tự), chất ức chế yếu tố nhân-kappaB (NF-kappaB) (như dexlipotam và các chất tương tự), chất ức chế lipit peroxidaza (như tirilazad mesylat và các chất tương tự), chất ức chế dipeptidaza axit được liên kết với alpha được N-axetyl hóa (như GPI-5232, GPI-5693 và các chất tương tự), và các dẫn xuất carnitin (như carnitin, levacecamin, levocarnitin, ST-261 và các chất tương tự).

Ví dụ về chất chống tăng axit uric huyết thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất dạng tinh thể của sáng chế bao gồm chất ức chế tổng hợp axit uric (như allopurinol, oxypurinol và các chất tương tự), tác nhân axit uric niệu (như probenecid,

sulfinpyrazon, benzbromaron và các chất tương tự) và các tác nhân kiềm hóa nước tiểu (như natri hydro cacbonat, kali xitrat, natri xitrat và các chất tương tự).

Ví dụ về các tác nhân làm giảm lipid/điều biến lipid thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất dạng tinh thể của sáng chế bao gồm chất ức chế hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductaza (như acitemat, atorvastatin, bervastatin, carvastatin, cerivastatin, colestolon, crilvastatin, dalvastatin, fluvastatin, glenvastatin, lovastatin, mevastatin, nisvastatin, pitavastatin, pravastatin, ritonavir, rosuvastatin, saquinavir, simvastatin, visastatin, SC-45355, SQ-33600, CP-83101, BB-476, L-669262, S-2468, DMP-565, U-20685, BMS-180431, BMV-21950, hợp chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,753,675; 5,691,322; 5,506,219; 4,686,237; 4,647,576; 4,613,610; 4,499,289 và các chất tương tự), các dẫn xuất axit fibríc (như gemfibrozil, fenofibrat, bezafibrat, beclobrat, binifibrat, ciprofibrat, clinofibrat, clofibrat, etofibrat, nicofibrat, pirifibrat, ronifibrat, simfibrat, theofibrat, AHL-157 và các chất tương tự), các chất chủ vận PPAR-alpha (như GlaxoSmithKline 590735 và các chất tương tự), các chất chủ vận PPAR-delta (như GlaxoSmithKline 501516 và các chất tương tự), axyl-coenzym A: chất ức chế cholesterol axyltransferaza (như avasimibe, eflucimibe, eldacimibe, lecimibide, NTE-122, MCC-147, PD-132301-2, C1-1011, DUP-129, U-73482, U-76807, TS-962, RP-70676, P-06139, CP-113818, RP-73163, FR-129169, FY-038, EAB-309, KY-455, LS-3115, FR-145237, T-2591, J-104127, R-755, FCE-27677, FCE-28654, YIC-C8-434, CI-976, RP-64477, F-1394, CS-505, CL-283546, YM-17E, 447C88, YM-750, E-5324, KW-3033, HL-004 và các chất tương tự), probucol, các chất chủ vận thụ thể hormon tuyến giáp (như liothyronin, levothyroxin, KB-2611, GC-1 và các chất tương tự), chất ức chế hấp phụ cholesterol (như ezetimibe, SCH48461 và các chất tương tự), chất ức chế phospholipaza A2 liên quan đến lipoprotein (như rilapladib, darapladib và các chất tương tự), chất ức chế protein chuyển triglycerit hạt nhỏ (như CP-346086, BMS-201038, hợp chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,595,872; 5,739,135; 5,712,279; 5,760,246; 5,827,875; 5,885,983; 5,962,440; 6,197,798; 6,617,325; 6,821,967; 6,878,707 và các chất tương tự), các chất hoạt hóa thụ thể lipoprotein mật độ thấp (như LY295427, MD-700 hoặc chất tương tự), chất ức chế lipoxylaza (như hợp chất được bộc lộ trong WO 97/12615, WO 97/12613, WO 96/38144 và các chất tương tự), chất ức chế carnitin palmitoyl-transferaza (như etomoxir và các chất tương tự), chất ức chế squalen syntaza (như

YM-53601, TAK-475, SDZ-268-198, BMS-188494, A-87049, RPR-101821, ZD-9720, RPR-107393, ER-27856, hợp chất được bộc lộ trong các patent Mỹ số 5,712,396; 4,924,024; 4,871,721 và các chất tương tự), các dẫn xuất của axit nicotinic (như acipimox, axit nicotinic, ricotinamit, nicomol, niceritrol, nicorandil và các chất tương tự), chất càng hóa axit mật (như colestipol, cholestyramin, colestilan, colesevelam, GT-102-279 và các chất tương tự), chất ức chế chất đồng vận chuyển natri/mật axit (như 264W94, S-8921, SD-5613 và các chất tương tự), và chất ức chế protein chuyển cholesterol este (như torcetrapib, JTT-705, PNU-107368E, SC-795, CP-529414 và các chất tương tự).

Các ví dụ về các chất chống bệnh béo phì thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất dạng tinh thể của sáng chế bao gồm chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin (như sibutramin, milnacipran, mirtazapin, venlafaxin, duloxetine, desvenlafaxin và các chất tương tự), chất ức chế tái hấp thu norepinephrin-dopamin (như radafaxin, bupropion, aminptin và các chất tương tự), chất ức chế tái hấp thu serotonin-norepinephrin-dopamin (như tesofensin và các chất tương tự), chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (như citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamin, paroxetine, sertraline và các chất tương tự), chất ức chế tái hấp thu norepinephrin chọn lọc (như reboxetin, atomoxetine và các chất tương tự), chất kích thích giải phóng norepinephrin (như rolipram, YM-992 và các chất tương tự), các chất gây chán ăn (như amphetamine, methamphetamine, dextroamphetamine, phentermine, benzphetamine, phendimetrazin, phenmetrazin, diethylpropion, mazindol, fenfluramin, dexfenfluramin, phenylpropanolamin và các chất tương tự), các chất chủ vận dopamin (như ER-230, dopamine, bromocriptin mesylate và các chất tương tự), các chất đối kháng H₃-histamin (như impentamin, thioperamide, ciproxifan, clobenpropit, GT-2331, GT-2394, A-331440, và các chất tương tự), các chất chủ vận thụ thể 5-HT_{2c} (như, 1-(m-clophenyl)piperazine (m-CPP), mirtazapin, APD-356 (lorcazarin), SCA-136 (vabicazarin), ORG-12962, ORG-37684, ORG-36262, ORG-8484, Ro-60-175, Ro-60-0332, VER-3323, VER-5593, VER-5384, VER-8775, LY-448100, WAY-161503, WAY-470, WAY-163909, MK-212, BVT,933, YM-348, IL-639, IK-264, ATH-88651, ATHX-105 và dạng tương tự (xem, ví dụ, Nilsson BM, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4023-4034)), các chất chủ vận thụ thể gây tiết beta-3 adrenalin (như L-796568, CGP 12177, BRL-28410, SR-58611A, ICI-198157, ZD-2079, BMS-194449, BRL-37344, CP-

331679, CP-331648, CP-114271, L-750355, BMS-187413, SR-59062A, BMS-210285, LY-377604, SWR-0342SA, AZ-40140, SB-226552, D-7114, BRL-35135, FR-149175, BRL-26830A, CL-316243, AJ-9677, GW-427353, N-5984, GW-2696 và các chất tương tự), các chất chủ vận cholecystokinin (như SR-146131, SSR-125180, BP-3,200, A-71623, A-71378, FPL-15849, GI-248573, GW-7178, GI-181771, GW-7854, GW-5823, và các chất tương tự), hỗn hợp chất ức chế chất chống trầm cảm/axetylcholinesteraza (như venlafaxin/rivastigmin, sertralin/galanthamin và các chất tương tự), chất ức chế lipaza (như orlistat, ATL-962 và các chất tương tự), chất chống động kinh (như topiramat, zonisamit và các chất tương tự), leptin, chất tương tự leptin và các chất chủ vận thụ thể leptin (như LY-355101 và các chất tương tự), chất đối kháng và chất điều biến thụ thể peptit thần kinh Y (NPY) (như SR-120819-A, PD-160170, NGD-95-1, BIBP-3226, 1229-U-91, CGP-71683, BIBO-3304, CP-671906-01, J-115814 và các chất tương tự), yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh ở thỏ mi (như Axokine và các chất tương tự), các chất chủ vận thụ thể hormone tuyến giáp beta (như KB-141, GC-1, GC-24, GB98/284425 và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể cannabinoit CB1 (như rimonabant, SR147778, SLV 319 và các chất tương tự (xem, ví dụ, Antel J et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4008-4016)), chất đối kháng thụ thể hormone tập trung ở melanin (như GlaxoSmithKline 803430X, GlaxoSmithKline 856464, SNAP-7941, T-226296 và các chất tương tự (xem, ví dụ, Handlon AL and Zhou H, *J. Med. Chem.* 2006, 49:4017-4022)), các chất chủ vận thụ thể melanocortin-4 (gồm PT-15, Ro27-3225, THIQ, NBI 55886, NBI 56297, NBI 56453, NBI 58702, NBI 58704, MB243 và dạng tương tự (xem, ví dụ, Nargund RP et al., *J. Med. Chem.* 2006, 49:4035-4043)), các chất đối kháng thụ thể muscarin chọn lọc M₁ (như telenzepin, pirenzepin và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể opioit (như naltrexon, metylnaltrexon, nalmeffen, naloxon, alvimopan, norbinaltorphimin, nalorphin và các chất tương tự), và hỗn hợp của chúng.

Ví dụ về chất chống tăng huyết áp và chất để điều trị suy tim mạn tính, bệnh xơ vữa động mạch hoặc các bệnh liên quan thích hợp để sử dụng kết hợp với hợp chất dạng tinh thể của sáng chế bao gồm bimoclomol, chất ức chế enzym chuyển hóa angiotensin (như captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, perindopril, quinapril, ramipril và các chất tương tự), chất ức chế endopeptidaza thần kinh (như thiorphan, omapatrilat, MDL-100240, fasidotril, sampatrilat, GW-660511, mixanpril, SA-7060,

E-4030, SLV-306, ecadotril và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể angiotensin II (như candesartan cilexetil, eprosartan, irbesartan, losartan, olmesartan medoxomil, telmisartan, valsartan, tasosartan, enoltasosartan và các chất tương tự), chất ức chế enzym chuyển hóa endothelin (như CGS 35066, CGS 26303, CGS-31447, SM-19712 và các chất tương tự), chất đối kháng thụ thể endothelin (như tracleer, sitaxsentan, ambrisentan, L-749805, TBC-3214, BMS-182874, BQ-610, TA-0201, SB-215355, PD-180988, BMS-193884, darusentan, TBC-3711, bozantan, tezozantan, J-104132, YM-598, S-0139, SB-234551, RPR-118031A, ATZ-1993, RO-61-1790, ABT-546, enlazantan, BMS-207940 hoặc chất tương tự), chất lợi tiểu (như hydroclorothiazit, bendroflumethiazit, trichlormethiazit, indapamit, metolazon, furozamid, bumetanid, torsemid, chlorthalidon, metolazon, xyclopenthiazit, hydroflumethiazit, tripamit, mefrusid, benzyhydroclorothiazit, penflutizit, methyclothiazit, azozamit, axit etacrynic, torazamit, piretanid, meticran, kali canrenoat, spironolacton, triamteren, aminophylin, cicletanin, LLU-alpha, PNU-80873A, isosorbide, D-mannitol, D-sorbitol, fructoza, glyxerin, axetazolamit, metazolamit, FR-179544, OPC-31260, lixivaptan, conivaptan và các chất tương tự), các chất đối kháng kênh canxi (như amlodipin, bepridil, diltiazem, felodipin, isradipin, nicardipen, nimodipin, verapamil, S-verapamil, aranidipin, efonidipin, barnidipin, benidipin, manidipin, cilnidipin, nisoldipin, nitrendipin, nifedipin, nilvadipin, felodipin, pranidipin, lercanidipin, isradipin, elgodipin, azelnidipin, laxitipin, vatanidipin, lemildipin, diltiazem, clentiazem, fasudil, bepridil, gallopamil và các chất tương tự), chất chống tăng huyết áp làm giãn mạch (như indapamit, todralazin, hydralazin, cadralazin, budralazin và các chất tương tự), các chất phong bế beta (như acebutolol, bisoprolol, esmolol, propanolol, atenolol, labetalol, carvedilol, metoprolol và các chất tương tự), chất phong bế dây thần kinh giao cảm (như amosulalol, terazosin, bunazosin, prazosin, doxazosin, propranolol, atenolol, metoprolol, carvedilol, nipradilol, celiprolol, nebivolol, betaxolol, pindolol, tertatolol, bevantolol, timolol, carteolol, bisoprolol, bopindolol, nipradilol, penbutolol, axebutolol, tilisolol, nadolol, urapidil, indoramin và các chất tương tự), các chất chủ vận nhận thụ thể alpha-2-adrenalin (như clonidin, metyldopa, CHF-1035, guanabenz axetat, guanfacin, moxonidin, lofexidin, talipexole và các chất tương tự), chất chống tăng huyết áp tác động vào thần kinh (như reserpin và các chất tương tự), chất ức chế ngưng tụ tiểu cầu (như warfarin, dicumarol, phenprocoumon, acenocoumarol,

anisindion, phenindion, ximelagatran và các chất tương tự), và chất chống tiểu cầu (như aspirin, clopidogrel, ticlopidin, dipyridamol, cilostazol, etyl icosapentat, sarpogrelat, dilazep, trapidil, beraprost và các chất tương tự).

Ngoài ra, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm gồm lượng hữu hiệu của hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể, và ít nhất một thành phần được chọn từ nhóm bao gồm các chất trị liệu được liệt kê ở trên là cặp kết hợp, trong tá được được dụng.

Hợp chất dạng tinh thể của sáng chế là còn hữu dụng để điều trị rối loạn glucoza. Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp làm giảm glucoza trong máu cho đối tượng cần điều trị, phương pháp này gồm việc cho đối tượng dung một lượng hữu hiệu của hợp phần gồm hợp chất dạng tinh thể của sáng chế. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp làm giảm mức huyết tương của hemoglobin được glycat hóa (HbA1c) cho đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dung một lượng hữu hiệu của hợp phần gồm hợp chất dạng tinh thể của sáng chế. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp làm tăng sự bài tiết glucoza trong nước tiểu cho đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng hữu hiệu của hợp phần gồm hợp chất dạng tinh thể của sáng chế.

Việc điều trị theo sáng chế có thể được sử dụng phòng ngừa để ngăn ngừa hoặc làm chậm sự bắt đầu hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh (như chứng tăng glucoza huyết), hoặc trị liệu để đạt được tác dụng mong muốn (như mức glucoza trong huyết thanh mong muốn) trong khoảng thời gian kéo dài.

Hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể có thể được sử dụng cho đối tượng, ví dụ, bệnh nhân, động vật nuôi trong nhà như mèo hoặc chó, độc lập hoặc cùng với cặp hỗn hợp, dưới dạng của các muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng, hoặc dưới dạng của được phẩm trong đó hợp chất và/hoặc các cặp hỗn hợp được trộn với các chất mang hoặc tá được thích hợp với lượng hữu hiệu để trị liệu. Do vậy, hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol ở dạng tinh thể, và tác nhân

hoạt tính khác cần được kết hợp với hợp chất đó, có thể có mặt trong chế phẩm duy nhất, ví dụ viên nang hoặc viên nén, hoặc trong hai chế phẩm riêng rẽ, mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, ví dụ, ở dạng bộ kit gồm số lượng của các liều lượng của mỗi chất được chọn.

Liều lượng thích hợp của hợp chất sẽ thay đổi theo đường dùng được chọn và chế phẩm của hợp phần, trong số các yếu tố khác, như đáp ứng của bệnh nhân. Liều lượng này có thể tăng hoặc giảm theo thời gian, như được yêu cầu bởi từng bệnh nhân. Bệnh nhân ban đầu có thể được cho dùng liều thấp, liều này sau đó được tăng lên đến liều lượng hữu hiệu dung nạp với bệnh nhân. Thông thường, liều lượng hữu hiệu cho người lớn có thể là nằm trong khoảng từ 1 đến 2000 mg, tốt hơn nếu là từ 1 đến 200 mg, khi được dùng qua đường miệng, và từ 0,1 đến 100 mg, tốt hơn nếu là 1 đến 30 mg, khi được dùng qua đường tĩnh mạch, trong mỗi trường hợp được sử dụng là từ 1 đến 4 lần một ngày. Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với chất trị liệu khác, lượng hữu dụng của cặp hỗn hợp có thể là từ 20% đến 100% của liều lượng được khuyến cáo thông thường.

Lượng liều lượng và khoảng dùng có thể được điều chỉnh riêng để tạo ra mức huyết tương của các hoạt chất mà đủ để duy trì tác dụng trị liệu. Tốt hơn nếu là, mức huyết thanh hữu hiệu để trị liệu sẽ đạt được bằng cách sử dụng liều đơn hằng ngày, nhưng lịch trình dung liều lượng hằng ngày hiệu quả hơn nhiều được bao gồm trong sáng chế. Trong các trường hợp sử dụng cục bộ hoặc hấp thu chọn lọc, hàm lượng tại chỗ hiệu quả của thuốc có thể không có liên quan đến hàm lượng huyết tương. Một người có trình độ trung bình sẽ có thể tối ưu các liều lượng dùng tại chỗ hữu hiệu để trị liệu mà không cần qua thử nghiệm.

Tất cả các tài liệu công bố và các đơn yêu cầu cấp patent được nêu trong bản mô tả này được ra trong bản mô tả bằng cách viện dẫn như nếu như từng tài liệu công bố hoặc đơn xin cấp patent được chỉ ra một cách cụ thể và riêng biệt được kết hợp bằng cách viện dẫn đến. Bất kỳ xung đột nào giữa các tài liệu tham khảo được nêu trong bản mô tả này và việc mô tả trong bản mô tả sáng chế này cần được giải quyết theo bản mô tả của sáng chế này. Tương tự, bất kỳ xung đột nào về trong định nghĩa của từ hoặc cụm từ đã được xác định trong tài liệu kỹ thuật như được đưa ra trong bản mô tả này cần được giải quyết theo bản mô tả của sáng chế này. Mặc dù sáng chế nêu

trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ sáng chế, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể thực hiện các thay đổi và cải biến nhất định trong phạm vi mà không vượt ra khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế hoặc của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Sáng chế sẽ được bộc lộ chi tiết hơn theo bằng các ví dụ thực hiện cụ thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không được dự định để giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận ra nhiều thông số không có tính quyết định mà có thể được thay đổi hoặc được biến đổi để tạo ra về cơ bản các kết quả như nhau.

Tên của các hợp chất được thể hiện trong các ví dụ sau thu được từ các cấu trúc được thể hiện sử dụng thuật toán CambridgeSoft Struct=Name như được thực hiện trong ChemDraw Ultra phiên bản 10.0. Trừ khi có chỉ dẫn khác, cấu trúc của các hợp chất được tổng hợp trong các ví dụ dưới đây được xác nhận bằng cách sử dụng quy trình sau:

(1) Sắc ký khí-phổ khối với ion hóa phun điện (MS ESI) thu được bằng khối phổ kế Agilent 5973N được lắp sắc ký khí Agilent 6890 với cột HP-5 MS (phủ 0,25 μm ; 30 m x 0,25 mm). Nguồn ion được giữ ở 230°C và phổ được quét từ 25-500 amu ở 3,09 giây cho mỗi lần quét.

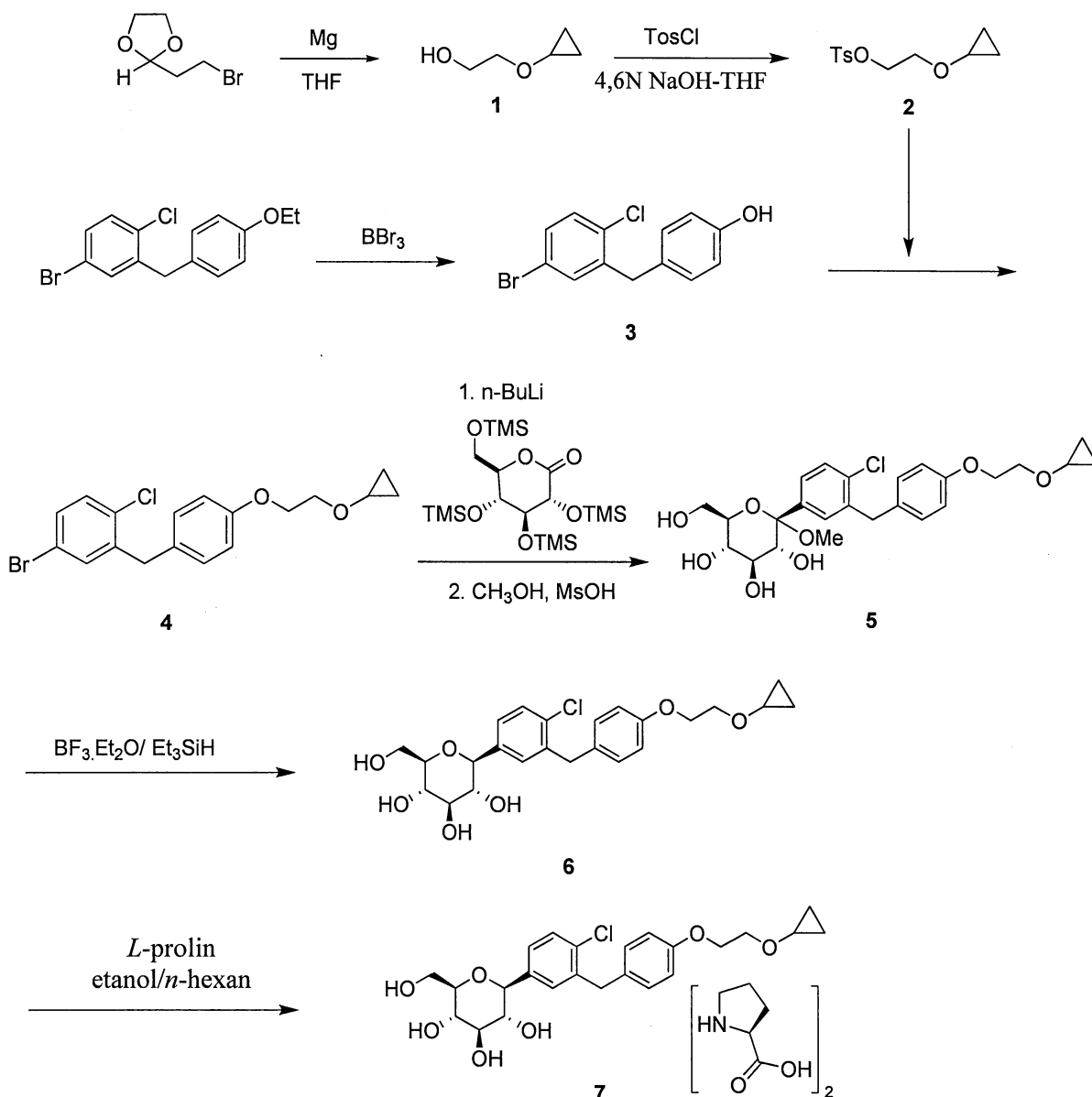
(2) Phổ khối sắc ký lỏng cao áp (LC-MS) thu được bằng cách sử dụng Finnigan Surveyor HPLC được lắp bơm bốn thành phần, bộ dò bước sóng biến đổi được đặt ở 254 nm, cột XB-C18 (4,6x50mm, 5 μm), và khối phổ kế bẫy ion Finnigan LCQ với ion hóa phun điện. Phổ được quét từ 80-2000 amu sử dụng thời gian ion biến đổi theo số lượng của ion trong nguồn. Các dung môi rửa giải là B: axetonitril và D: nước. Rửa giải gradien từ 10% đến 90% B trong 8 phút ở tốc độ chảy 1,0 mL/phút được sử dụng với lần giữ cuối cùng ở 90% B là 7 phút. Tổng thời gian chạy là 15 phút.

(3) Phổ học NMR một chiều thông thường được tiến hành trên phổ kế Varian Mercury-Plus 400 MHz hoặc 300 MHz. Các mẫu được hòa tan trong các dung môi đã được đơteri hóa thu được từ Qingdao Tenglong Weibo Technology Co., Ltd., và được chuyển vào ống 5 mm ID NMR. Phổ được thu nhận ở 293 K. Các chuyển dịch hóa học

được ghi trên tỷ lệ phần triệu và được quy chiếu bằng tín hiệu dung môi thích hợp, như 2,49 phần triệu đối với DMSO- d_6 , 1,93 phần triệu đối với CD_3CN , 3,30 phần triệu đối với CD_3OD , 5,32 phần triệu đối với CD_2Cl_2 và 7,26 phần triệu đối với $CDCl_3$ đối với phổ 1H .

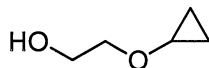
Khi các chữ viết tắt và từ viết tắt sau được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả, chúng có nghĩa sau: ACN, axetonitril; Ac_2O , anhydrit axetic; $AcOEt$, etyl axetat; $AcOH$, axit axetic; $AlBr_3$, nhôm bromua; $AlCl_3$, nhôm clorua; BBr_3 , bo tribromua; $BF_3.Et_2O$, bo triflorua eterat; $n-BuLi$, *n*-butyllithi; $s-BuLi$, *s*-butyllithi; $t-BuLi$, *t*-butyllithi; $t-BuOK$, kali tert-butoxit; $CaCl_2$, canxi clorua; calc., theo tính toán; CD_3OD , metanol- d_4 ; $CDCl_3$, clorofom-*d*; CF_3SO_3H , axit triflometansulfonic; CH_2Cl_2 , metylen clorua; CH_2I_2 , metylen iotua; CH_3CN , axetonitril; $(COCl)_2$, oxalyl clorua; DAST, (diethylamino)luru huỳnh triflorua; DCM, diclometan; DIAD, diisopropyl azodicacboxylat; DMAP, 4-dimetylaminopyridin; DMEM, môi trường Eagle được cải biến theo Dulbecco; DMF, *N,N*-dimetylformamit; DMP, Dess-Martin periodinan; DMSO, dimetylsulfoxit; EA, etyl axetat; eq, đương lượng; ESI, ion hóa phun điện; Et, etyl; Et_3SiH , trietylsilan; $EtOAc$, etyl axetat; $EtOH$, etanol; FBS, huyết thanh bào thai bò; h, giờ; H_2 , khí hydro; H_2SO_4 , axit sulfuric; Hepes, axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetsulfonic; 1H NMR, cộng hưởng từ hạt nhân proton; HPLC, sắc ký lỏng cao áp; IPA, rượu isopropylic (2-propanol); IPC, Đối chứng trong quy trình; K_2CO_3 , kali cacbonat; K_2CrO_7 , kali dicromat; KOH, kali hydroxit; LC-ESI-MS, khối phổ ion hóa phun điện sắc ký lỏng; LC-MS, phổ khối - sắc ký lỏng; Me, metyl; $MeOH$, metanol; $MeSO_3H$, axit metansulfonic; Mg, magie; $MgCl_2$, magie clorua; min, phút; MS, phổ khối; $MsOH$, axit metansulfonic; NaH, natri hydrua; $NaHCO_3$, natri bicacbonat; $NaOAc$, natri axetat; NaOH, natri hydroxit; Na_2SO_4 , natri sulfat; NH_4Cl , amoni clorua; Pd/C, paladi trên cacbon; PE, ete dầu mỏ; Ph, phenyl; $POCl_3$, phospho oxyclorua; PPh_3 , triphenylphosphin; R_f , hệ số duy trì; rt, nhiệt độ trong phòng; $SOCl_2$, thionyl clorua; TBAI, tetrabutylamoni iotua; TFA, axit trifloaxetic; THF, tetrahydrofuran; TLC, sắc ký lớp mỏng; TMS, trimetylsilyl; Tris, trishydroxymetylaminometan (hoặc 2-amino-2-(hydroxymetyl)propan-1,3-diol).

Ví dụ 1: Điều chế phức chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol, bis(*L*-prolin)



Ví dụ 1A

Điều chế 2-xyclopropoxyetanol (1)

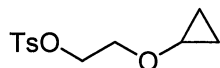


Bổ sung từ từ 1,2-dibromoetan (460 g, 2,4 mol) trong THF khan (2 L) vào huyền phù chứa bột Mg (86,7 g, 3,6 mol) và iot (cat) trong THF khan (0,7 L) ở tốc độ sao cho giữ cho nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ 40 đến 55°C. Sau khi bổ sung xong, dung dịch chứa 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (100g, 0,56 mol) trong THF khan (750 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ nằm trong

khoảng từ 40 đến 55°C trong 16 giờ và được dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước của amoni clorua. Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và được cô để thu được sản phẩm được nêu ở đề mục (27 g) dưới dạng dầu màu vàng, chất này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1B

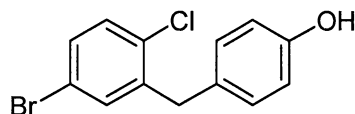
Điều chế 2-xyclopropoxyetyl 4-metylbenzensulfonat (2)



Bổ sung hợp chất ở Ví dụ 1A (27 g, 0,26 mol) vào dung dịch được khuấy chứa natri hydroxit (32 g, 0,8 mol) trong nước (180 mL) và THF (180 mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C. Sau đó, dung dịch chứa *p*-toluensulfonyl clorua (52 g, 0,27 mol) trong THF (360 mL) được bổ sung từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được giữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được giữ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (2x1,0 L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng (53,3 g). Dầu này được sử dụng trực tiếp mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1C

Điều chế 4-(5-bromo-2-clobenzyl)phenol (3)

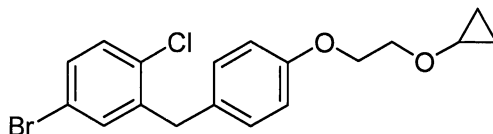


Bổ sung bo tribromua (1,15 kg, 4,62 mol) từ từ vào dung dịch được khuấy chứa 4-bromo-1-clo-2-(4-etoxybenzyl)benzen (747 g, 2,31 mol) trong diclometan ở nhiệt độ -78°C. Hỗn hợp phản ứng được để tăng đến nhiệt độ trong phòng. Khi phản ứng hoàn thành như được xác định bởi TLC, phản ứng này được dừng bằng nước. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước của natri bicacbonat bão hòa, nước, nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄, và được cô. Phần cặn được tái kết tinh trong ete dầu mỏ để thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng

(460 g, hiệu suất 68%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,23~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,79 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,00 (s, 2H).

Ví dụ 1D

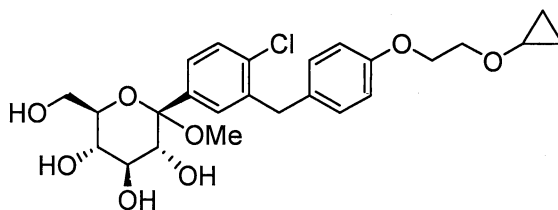
Điều chế 4-bromo-1-clo-2-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)benzen (4)



Hỗn hợp của hợp chất ở Ví dụ 1C (56,7 g, 210 mmol) và Cs_2CO_3 (135 g, 420 mmol) trong DMF (350 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Hợp chất ở Ví dụ 1B (53,3 g, 210 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (3 L) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh trên silical gel, rửa giải bằng ete dầu mỏ:ethyl axetat (10:1) để thu được hợp chất ở đề mục dưới dạng chất lỏng (51 g, hiệu suất 64%). ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz): δ 7,22~7,29 (m, 3H), 7,08 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 6,88 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 4,10 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,86 (t, $J=4,8$ Hz, 2H), 3,38-3,32 (m, 1H), 0,62-0,66 (m, 2H), 0,49-0,52(m, 2H).

Ví dụ 1E

Điều chế hợp chất (2*S*,3*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)-2-metoxytetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (5)

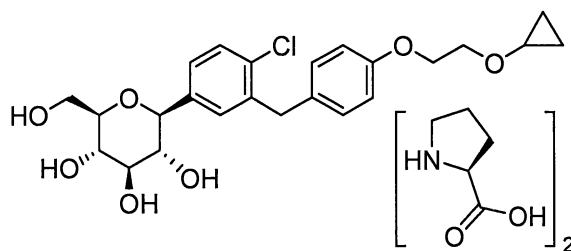


Bổ sung $n\text{-BuLi}$ (hexan 2,5 M, 245,9 mL) từng giọt vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất ở Ví dụ 1D (213 g) trong THF khan/toluen (1:2 (theo thể tích), 1,7 L) ở nhiệt độ $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ trong môi trường khí argon. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi được chuyển vào dung dịch được khuấy chứa 2,3,4,6-tetra-*O*-trimetylsilyl- β -*D*-glucolacton (310,5 g) trong toluen (1,6 L) ở nhiệt độ $-60 \pm 5^\circ\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được khuấy ở nhiệt độ $-60 \pm 5^\circ\text{C}$ trong 1 giờ trước khi dừng bằng dung dịch

nước của amoni clorua bão hòa (1,5 L). Sau đó, hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3x500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (1 L), được làm khô bằng Na_2SO_4 , và được cô. Phần cặn được hòa tan trong metanol (450 mL) và axit metansulfonic (9,2 mL) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C . Dung dịch được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 20 giờ. Dung dịch này được dừng bằng dung dịch nước của natri bicacbonat (50 g) trong nước (500 mL) và bổ sung thêm nước nữa (900 mL). Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3x1,0 L). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được cô và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 1F

Điều chế phức chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol, bis(*L*-prolin) (7)

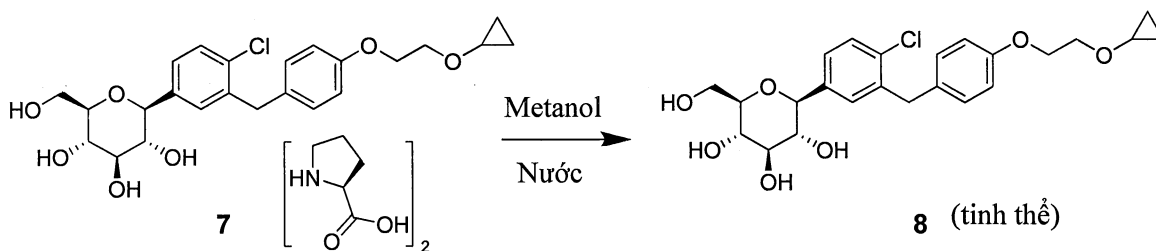


Bổ sung triethylsilan (28,2 mL, 563 mmol), và sau đó là bổ sung $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (52,3 mL, 418,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa hợp chất ở Ví dụ 1E trong $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (650 mL:650 mL) ở nhiệt độ -5°C . Phản ứng được khuấy trong 16 giờ trong khi nhiệt độ được để ấm đến nhiệt độ trong phòng dần dần. Phản ứng này được dừng bằng dung dịch nước của natri bicacbonat bão hòa đến độ pH=8,0. Các chất dễ bay hơi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được phân bố giữa etyl axetat (2,25 L) và nước (2,25 L). Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để thu được sản phẩm thô 6 (230 g, độ tinh khiết 82,3%). Sản phẩm này và *L*-prolin (113,7 g) trong $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (15:1 theo thể tích, 2,09 L) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ khi nó trở thành dung dịch trong suốt. Hexan (3,0 L) được bổ sung từng giọt vào dung dịch nóng ở trên trong 50 phút, với nhiệt độ được giữ ở khoảng 60°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. chất rắn được lọc và được rửa bằng $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ (15:1 (theo thể tích),

2x300 mL), hexan (2x900 mL), và được làm khô ở nhiệt độ 45°C trong chân không trong 10 giờ để thu được hợp chất ở độ tinh khiết 7 dưới dạng chất rắn màu trắng (209 g). Độ tinh khiết (HPLC) 99,2% (UV). ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz): δ 7,25~7,34 (m, 3H), 7,11 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,84 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 4,03-4,11 (m, 5H), 3,96-4,00 (m, 2H), 3,83-3,90 (m, 3H), 3,68-3,72 (m, 1H), 3,36-3,46 (m, 6H), 3,21-3,30 (m, 3H), 2,26-2,34 (m, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,94-2,02 (m, 4H), 0,56-0,57 (m, 2H), 0,52-0,53 (m, 2H).

Ví dụ 2: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ phức chất 7

Ví dụ này minh họa việc điều chế hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xycloropoxetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.



Bổ sung đồng tinh thể ban đầu (150,0 g) và metanol (300 mL) vào bình bốn cổ dung tích 5,0 L được lắp thiết bị khuấy cơ học. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng với khuấy cơ học (máy khuấy mỏ neo, 2 lưỡi 9 cm) cho đến khi dung dịch/hỗn dịch màu đục được tạo thành, nước cất (1500 mL) được bổ sung từng giọt ở tốc độ ~12,5 mL/phút vào đó. Khi hỗn hợp ấm lên từ sự tỏa nhiệt của việc bổ sung nước vào metanol, hỗn hợp trở nên trong suốt sau khi bổ sung khoảng 1/5 đến 1/3 nước. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được khuấy tiếp tục ở tốc độ 80 vòng/phút trong 5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua giấy lọc ở tốc độ trung bình và bánh lọc được rửa bằng nước cất (450 mL và sau đó là 300 mL) và được làm khô trong chân không sử dụng bơm dầu (~6 mm Hg) ở nhiệt độ 45°C trong 48 giờ để thu được sản phẩm đích dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng (94,2 g, hiệu suất 93,9%, độ tinh khiết (HPLC): 99,3%).

Ví dụ 3: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ phức chất 7

Ví dụ này minh họa các điều kiện thay thế để điều chế (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể

Quy trình A:

Bình bốn cổ dung tích 250 mL được nạp phức ban đầu (10,0 g) và metanol (33,5 mL). Sau khi hồi lưu trong 20 phút cùng với khuấy cơ học, dung dịch trong suốt được tạo thành. Nước (67,0 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào dung dịch này trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng (25°C) trong bể dầu và được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng giấy lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (2x20 mL), được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 65°C trong 8 giờ để tạo ra chất rắn dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất: 6,0 g (89,6%)

Quy trình B:

Bình bốn cổ dung tích 250 mL được nạp phức chất ban đầu (10,0 g) và metanol (33,5 mL). Sau khi khuấy trong 20 phút với khuấy cơ học, chất rắn không hòa tan hoàn toàn. Nước (67,0 mL) được bổ sung từ từ từng giọt vào đó trong 20 phút. Đầu tiên, tất cả các chất rắn còn lại được hòa tan và sau đó các tinh thể mới bắt đầu tạo thành. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ nữa ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên giấy lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (2x20 mL), được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 65°C trong 8 giờ để tạo ra chất rắn dạng tinh thể màu trắng. Hiệu suất: 6,0 g (89,6%).

Quy trình A và B được tóm tắt trong bảng dưới đây với các điều kiện khác để điều chế tinh thể 8 trực tiếp từ phức chất 7.

Bảng 1: Bảng tóm tắt các điều kiện kết tinh

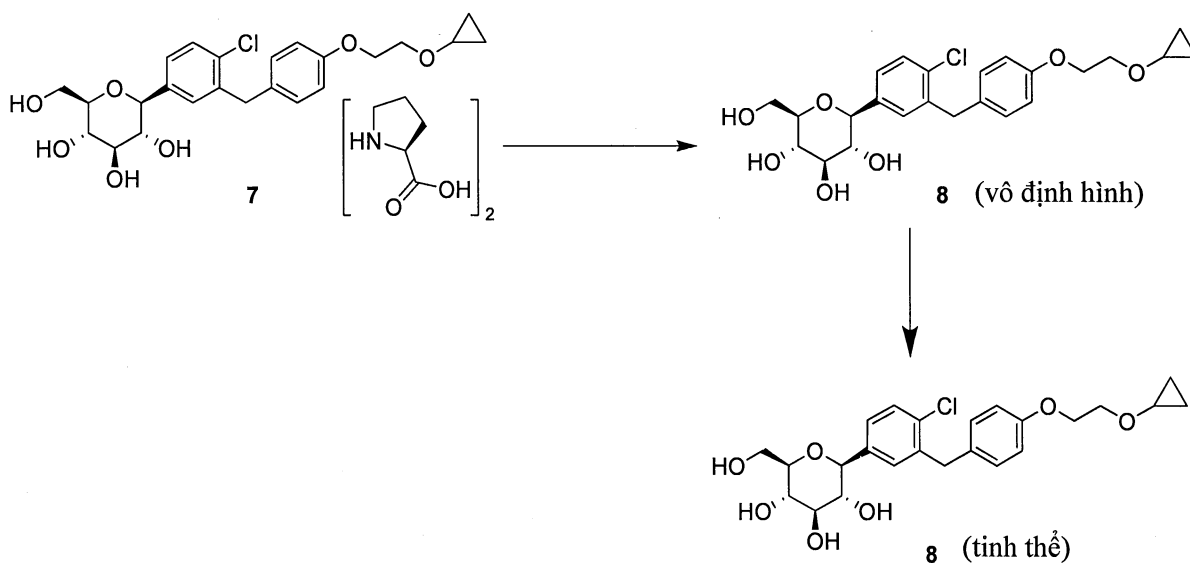
Phức chất (g)	Metanol(mL)	Nước(mL)	Nhiệt độ (°C)	Hiệu suất (%)
4,0	20,0	80,0	70	87,4
10,0	33,5	67,0	25	89,6
10,0	33,5	100,0	25	91,1
10,0	33,5	67,0	70	89,6

Ví dụ 4: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ phức chất 7

Ví dụ này minh họa việc điều chế dạng tinh thể của hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol.

Hợp chất 7 (14,0 kg) được hòa tan trong metanol (36,2 kg) và nước khử ion (DI) (11,2 kg) và sau đó được lọc. Nước DI (41,3 kg) được bổ sung thêm nữa và sau đó các tinh thể mầm được bổ sung ở nhiệt độ $35 \pm 5^\circ\text{C}$ để kết tinh hợp chất 8 từ dung dịch. Nước DI (41,3 kg) được bổ sung thêm nữa để kết tủa hoàn toàn. Huyền phù đặc thu được được lọc, và sản phẩm chất rắn được rửa trên bộ lọc bằng nước DI, được chuyển vào khay, và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ $\sim 65^\circ\text{C}$ để thu được 8,75 kg hợp chất 8.

Ví dụ 5: Điều chế gián tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ phức chất 7

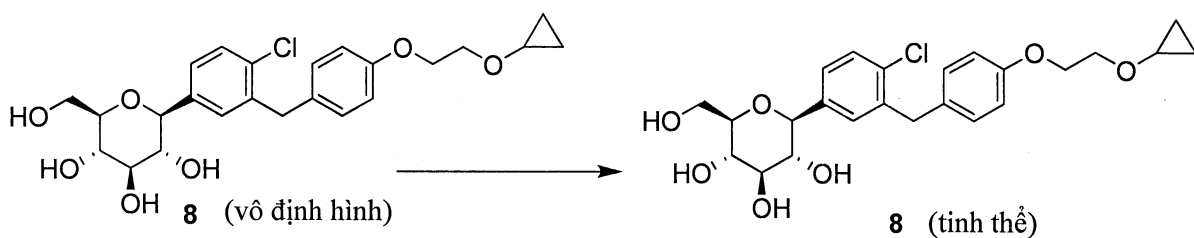


Bổ sung lần lượt phức chất 7 (7,33 kg), etyl axetat (67,5 kg) và nước tinh khiết (74,0 kg) vào bình phản ứng có lớp lót thủy tinh dung tích 200 L được lắp máy khuấy kiểu dùng cánh hai tầng và bình ngưng thủy tinh. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy ở điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ khoảng 50°C và lớp hữu cơ được tách riêng và lớp nước được chiết bằng etyl axetat (34,0 kg). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước tinh khiết (3x74,0 kg) (thử nghiệm IPC chứng tỏ rằng tiêu chuẩn IPC đối với gốc L-prolin được đáp ứng sau ba lần rửa bằng nước). Hỗn hợp được cô ở nhiệt độ 40°C trong chân không (~ 15 mmHg) trong 3 giờ cho đến khi mức chất lỏng rơi xuống dưới cánh máy

khuấy tầng dưới. Hỗn hợp (18 kg) được tháo ra và được chuyển vào thiết bị bay hơi dạng quay dung tích 20 L. Hỗn hợp được cô trong chân không (40°C , ~ 5 mmHg) xuống thể tích nhỏ nhất. lượng vết còn lại của etyl axetat được loại bỏ theo cách đồng sôi ở nhiệt độ 40°C trong chân không với metanol (10 kg). Phần cặn được làm khô trong chân không có bơm dầu (~ 6 mmHg) ở nhiệt độ 40°C trong 10 giờ để thu được 8 dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (4,67 kg, độ tinh khiết (HPLC): 99,2%), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

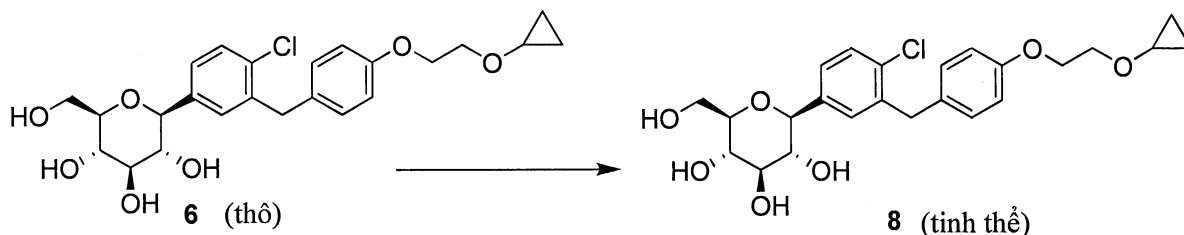
Quy trình tái kết tinh được thực hiện theo các bước sau. Bổ sung hợp chất dạng vô định hình 8 ở trên (4,67 kg) và metanol (18,0 kg) vào bình phản ứng có lớp lót thủy tinh dung tích 100 L được lắp máy khuấy kiểu dùng cánh hai tầng và bình ngưng thủy tinh. Hỗn hợp được cho hồi lưu ở nhiệt độ 70°C trong 30 phút cho đến khi dung dịch trong suốt được tạo thành, nước tinh khiết (45,0 kg) được bổ sung trong 2 giờ vào đó. Sau khi bổ sung xong (nhiệt độ phản ứng là 41°C), hỗn hợp phản ứng được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh ướt được rửa bằng nước tinh khiết (2x15 kg) và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng $55\sim 60^{\circ}\text{C}$ trong 12 giờ để thu được sản phẩm đích dưới dạng chất rắn dạng tinh thể màu trắng nhạt (3,93 kg, hiệu suất: 84% trong hai bước; độ tinh khiết (HPLC): 99,7%).

Ví dụ 6: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ hợp chất dạng vô định hình 8



Bình bốn cổ dung tích 5 L được nạp hợp chất 8 (vô định hình), 116 g, và metanol (580 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 60°C với khuấy cơ học và dung dịch trở nên trong suốt. Nước (2320 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng ở tốc độ 40 mL/phút ở nhiệt độ 50°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (2x200 mL), được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C trong 12 giờ, để thu được tinh thể màu trắng 8. Hiệu suất là 112,8 g (97,2%).

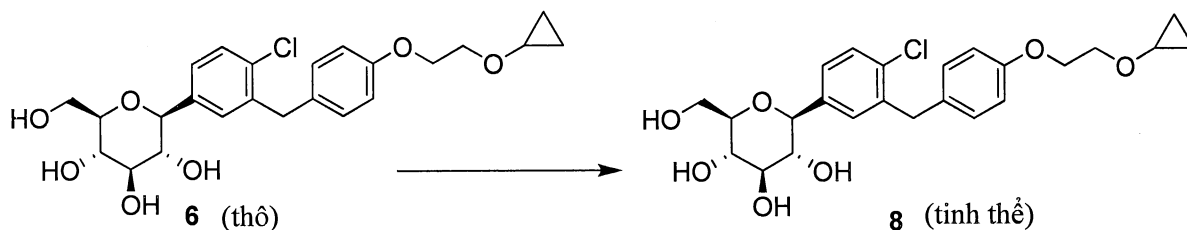
Ví dụ 7: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ hợp chất thô 6 (Có tinh thể mầm)



Ví dụ này minh họa việc điều chế dạng tinh thể của hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol.

Bình bốn cổ dung tích 250 mL được nạp hợp chất 6 (12,0 g, độ tinh khiết HPLC: 88,3%) và metanol (48 mL). Sau khi hồi lưu trong 30 phút cùng với khuấy từ (120 vòng/phút), nước (72 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch nêu trên trong 20 phút. Sau khi hồi lưu trong 30 phút nữa, hỗn hợp được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến 45°C, và tinh thể mầm (10 mg) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 2 giờ nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35 đến 40°C, hỗn hợp được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C và được khuấy trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 24 mL), được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 12 giờ, để thu được tinh thể màu trắng nhạt 8. Hiệu suất là 10,6 g (88,3%). Độ tinh khiết HPLC: 91,8%.

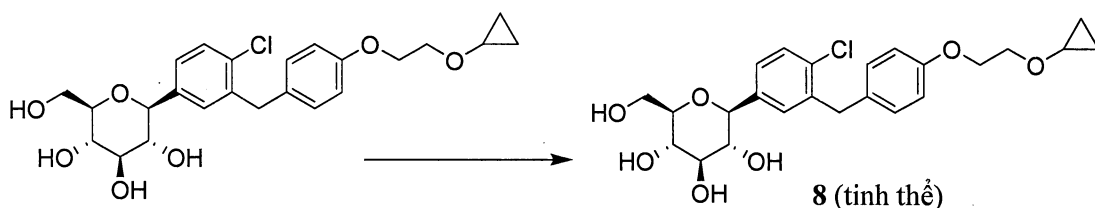
Ví dụ 8: Điều chế trực tiếp hợp chất dạng tinh thể 8 từ hợp chất thô 6 (Không có tinh thể mầm)



Ví dụ này minh họa việc điều chế hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Bình 3 cổ dung tích 100 mL được nạp hợp chất 6 (5,0 g, độ tinh khiết HPLC: 90,7%) và metanol (20 mL). Sau khi hồi lưu trong 30 phút với khuấy từ (120 vòng/phút), nước (30 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch nêu trên trong 20 phút. Sau khi hồi lưu trong 30 phút nữa, hỗn hợp này được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C trong 3 giờ. Sau khi khuấy trong 60 giờ nữa ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, hỗn hợp này được lọc và bánh lọc được rửa bằng nước (2 x 10 mL), được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 12 giờ, để thu được tinh thể màu trắng nhạt 8. Hiệu suất là 4,3 g (86%). Độ tinh khiết HPLC: 92,6%.

Ví dụ 9: Điều chế hợp chất dạng tinh thể 8 bằng một dung môi



Ví dụ này minh họa việc điều chế hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể.

Chai thủy tinh dung tích 40 mL được nạp hợp chất (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol (300 mg, Độ tinh khiết HPLC: 99,6%) và etanol (10 mL). Sau khi lắc trong 15 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 20 đến 25°C, chất rắn được hòa tan hoàn toàn. Dung dịch này được để yên nhưng để dung môi bay hơi từ từ. Sau 2 tuần, chỉ có khoảng 2 mL etanol còn lại và nhiều tinh thể hình kim được tạo thành. Hỗn hợp này được lọc ra, được làm khô trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C trong 12 giờ, để thu được tinh thể màu trắng 8. Hiệu suất là 246 mg (82%). Độ tinh khiết HPLC: 99,7%.

Ví dụ 10: Tái kết tinh hợp chất 8

Khoảng 100 mg hợp chất dạng tinh thể 8 được hoà tan bằng một lượng dung môi nhỏ nhất ở nhiệt độ khoảng 60°C. Dung dịch này được lọc và được tách riêng ra thành hai phần, trong đó một phần được làm lạnh trong bể đá và được khuấy (nhẹ),

và phần còn lại được để nguội tự nhiên bằng cách cho tiếp xúc với không khí và nhiệt độ môi trường xung quanh (chậm). Chất rắn được thu gom trên bộ lọc, được làm khô và được phân tích bởi XRPD. Bảng dưới đây tóm tắt các dung môi và các kết quả của việc tái kết tinh. Tất cả các tinh thể được tạo thành là giống với XRPD của nguyên liệu ban đầu.

Bảng 2: Tóm tắt sự kết tinh của hợp chất 8 từ dung dịch bão hòa nóng

Dung môi	Các phương pháp ¹	Kết quả ²
ACN	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
EtOH 95%	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
EtOAc	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
IPA	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
Butanol	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
Butanon	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Tinh thể, không thay đổi
1,4-dioxan-Heptan (1:1)	nhanh	Tinh thể, không thay đổi
	chậm	Không phải tinh thể
IPA-EtOAc (1:1)	nhanh	Tinh thể, không thay đổi

Dung môi	Các	Kết quả ²
	phương pháp ¹	
	chậm	Tinh thể, không thay đổi

¹ Nhanh=làm nguội trong bể đá; chậm=làm nguội bằng cách cho tiếp xúc với không khí và nhiệt độ môi trường xung quanh. ² Không thay đổi= XRPD của sản phẩm giống với XRPD của nguyên liệu ban đầu.

Ví dụ 11: Độ hút ẩm thấp của hợp chất dạng tinh thể 8

Xu hướng hướng về độ hút ẩm của hợp chất dạng tinh thể 8 ở dạng bột được thử nghiệm ở độ ẩm tương đối là 75% và 92,5% ở nhiệt độ 25°C khoảng lên đến 10 ngày. Chất phản ứng gồm: (1) nước: trong nhà, MilliQ, 18,2MΩ; (2) NaCl: mức AR; (3) KNO₃: mức AR; (4) dung dịch NaCl bão hòa với chất rắn NaCl dư để không chế ở 25°C/75%RH; và (5) dung dịch KNO₃ bão hòa với chất rắn KNO₃ dư để không chế ở 25°C/92,5%RH. Thiết bị được sử dụng gồm (1) tủ sấy, đường kính bên trong 240 mm; và (2) chai để cân có nắp: đường kính bên trong 50 mm x chiều cao 30 mm.

Dung dịch muối bão hòa và chất rắn được đưa vào các tủ sấy riêng, và được làm cân bằng ở nhiệt độ 25°C ít nhất qua đêm để đạt đến số ghi độ ẩm tương đối mong muốn. Bốn chai để cân được đặt vào mỗi tủ sấy, và được làm cân bằng qua đêm. Chai để cân rỗng được cân và khối lượng bị được ghi (W_1). 0,5 g hợp chất dạng tinh thể 8 được thêm vào ba chai để cân trong mỗi tủ sấy để tạo thành lớp mỏng với độ dày bằng 1-2 mm. Khối lượng mẫu trong mỗi chai (W_2) được ghi. Một chai để cân rỗng được sử dụng để hiệu chuẩn mẫu trống. Các chai được để trong mỗi tủ sấy có nắp mở. Các nắp được đóng lại và mỗi chai được cân chính xác vào ngày 1, 5 và 10 (W_3). Các chai được đưa trở lại mỗi tủ sấy với nắp mở ngay sau khi cân.

Công thức sau được sử dụng để tính toán khối lượng tăng lên:

$$\% \text{ tăng khối lượng} = \frac{W_3 - W_1 - W_2 - W_B}{W_2} \times 100\%$$

W_B = sự tăng khối lượng của chai để cân rỗng.

Bảng 3: Kết quả thử nghiệm của hợp chất dạng tinh thể 8 ở 25°C/75%RH.

Khối lượng	Chai rỗng	Khối lượng mẫu	Hình dạng bề ngoài	Chai + Mẫu	Khối lượng mẫu	Sự tăng khối lượng	Hình dạng bề ngoài
	Ban đầu			1 ngày			
1	30,36142	0,50434	Bột màu trắng	30,86727	0,50585	0,32914%	Bột màu trắng
2	32,96588	0,50631	Bột màu trắng	33,47323	0,50735	0,23503%	Bột màu trắng
3	31,27798	0,50066	Bột màu trắng	31,77934	0,50136	0,16978%	Bột màu trắng
Mẫu trống	31,92783			31,92768	-0,00015		
Trung bình						0,24465%	
				5 ngày			
1				30,86648	0,50506	0,10509%	Bột màu trắng
2				33,47339	0,50751	0,19948%	Bột màu trắng
3				31,77962	0,50164	0,15779%	Bột màu trắng
Mẫu trống				31,92802	0,00019		
Trung bình						0,15412%	

Khối lượng	Chai rỗng	Khối lượng mẫu	Hình dạng bề ngoài	Chai + Mẫu	Khối lượng mẫu	Sự tăng khối lượng	Hình dạng bề ngoài
						10 ngày	
1				30,86738	0,50596	0,35095%	Bột màu trắng
2				33,47321	0,50733	0,23108%	Bột màu trắng
3				31,77947	0,50149	0,19574%	Bột màu trắng
Mẫu trống				31,92768	-0,00015		
Trung bình						0,25926%	

Bảng 4: Kết quả thử nghiệm của hợp chất dạng tinh thể 8 ở 5°C/92,5%RH.

	Chai rỗng	Khối lượng mẫu	Hình dạng bề ngoài	Chai + Mẫu	Khối lượng mẫu	Tăng khối lượng	Hình dạng bề ngoài
	Ban đầu			1 ngày			
1	34,11948	0,50356	Bột màu trắng	34,62330	0,50382	0,05362%	Bột màu trắng
2	30,13094	0,50215	Bột màu trắng	30,63360	0,50266	0,10355%	Bột màu trắng
3	33,01277	0,50546	Bột màu trắng	33,51923	0,50646	0,19982%	Bột màu trắng
Mẫu trống	40,35822			40,35821	-0,00001		
Trung bình						0,11900%	
				5 ngày			
1				34,62358	0,50410	0,04170%	Bột màu trắng
2				30,63446	0,50352	0,20711%	Bột màu trắng
3				33,51977	0,50700	0,23939%	Bột màu trắng
Mẫu trống				40,35855	0,00033		
Trung bình						0,16273%	
				10 ngày			
1				34,62472	0,50524	0,26015%	Bột màu trắng
2				30,63428	0,50334	0,16330%	Bột màu trắng

	Chai rỗng	Khối lượng mẫu	Hình dạng bề ngoài	Chai + Mẫu	Khối lượng mẫu	Tăng khối lượng	Hình dạng bề ngoài
3				33,51994	0,50717	0,26511%	Bột màu trắng
Mẫu trống				40,35859	0,00037		
Trung bình						0,22952%	

Sự tăng khối lượng của hợp chất dạng tinh thể 8 trong các mẫu bột ở ẩm tương đối là 75% và độ 92,5% ở nhiệt độ 25°C trong 10 ngày là dưới 0,26%. Như vậy, hợp chất dạng tinh thể 8 ở dạng bột cho thấy độ hút ẩm thấp ở điều kiện nghiên cứu.

Ví dụ 12: Điều chế viên nang chứa hợp chất dạng tinh thể 8

Để điều chế viên nang chứa hợp chất dạng tinh thể 8, hợp chất và xenluloza vi tinh thể được silic hóa (Prosolv HD90) được trộn lẫn và sau đó được rây qua sàng cỡ #30 vào túi polyetylen. Một phần của hỗn hợp hợp chất dạng tinh thể 8 / Prosolv HD90 được loại bỏ. Magie stearat được rây qua sàng #30 vào phần này và hỗn hợp được trộn lẫn. Phần 3 thành phần được đưa trở lại hỗn hợp hợp chất lớn hơn 8 / Prosolv HD90, và hỗn hợp được trộn lẫn tiếp. Hỗn hợp cuối cùng được đặt vào túi polyetylen. Vỏ viên nang rỗng (cỡ số 2) được cân để xác định khối lượng viên nang trung bình. Hỗn hợp trộn lẫn cuối cùng trong túi polyetylen được cấp lên trên thiết bị tạo viên nang MG2 Planeta và khoảng 100 mg hỗn hợp trộn lẫn cuối cùng được nạp vào mỗi viên nang. Cứ khoảng 5 đến 10 phút, các viên nang đã được nạp được lấy mẫu cho khối lượng nạp đầy chấp nhận được. Điều này đạt được bằng cách lấy mẫu 10 viên nang đã được nạp, cân mỗi viên nang đã được nạp và so sánh các kết quả với khối lượng trung bình theo lý thuyết của viên nang cộng với lượng nạp 100 mg đích của hỗn hợp trộn lẫn. 10 viên nang khác được kiểm tra bằng mắt thường về các vết nứt, vết sứt mẻ, vết lõm, vết nứt rạn, các vết không mong muốn, và độ kín. Nếu cần, quy trình nạp hỗn hợp trộn lẫn và bao nang có thể được điều chỉnh để duy trì sự nạp khối lượng đích thích hợp vào viên nang. Các viên nang chấp nhận được được đặt vào túi polyetylen đường kép để xử lý tiếp. Viên nang đã được nạp được phân loại khối lượng

bằng điện tử, trong đó các viên nang được nạp khối lượng thấp và cao được loại bỏ, và các viên nang được nạp khối lượng chấp nhận được được xử lý tiếp. Các viên nang đã được kiểm tra có khối lượng chấp nhận được được làm cho bóng và được đặt trong túi polyetylen kép.

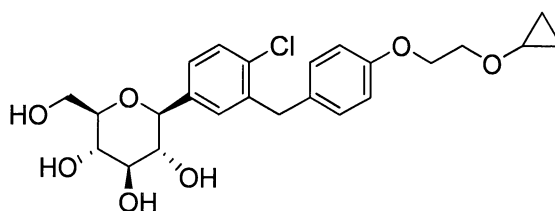
Bảng 5: Thành phần của viên nang 20 mg với tinh thể 8

Thành phần	Lượng cho mỗi đơn vị (mg/viên nang)	Chức năng	Tiêu chuẩn chất lượng
Hợp chất dạng tinh thể 8	20,00	Thành phần hoạt tính	Trong nhà
Xenluloza vi tinh thể được silic hóa (Prosolv® HD90)	79,40	Chất gây trượt và Nền ưa nước	USP/NF; Ph. Eur., JP.
Magie Stearat (HyQual®, Vegetable Grade)	0,60	Chất làm trơn	USP/NF; Ph. Eur., JP
Cỡ số 2, Gelatin, màu trắng, Coni-Snap® (0999) Thân và nắp màu đục	1	Vỏ viên nang	Trong nhà

Mặc dù sáng chế nêu trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm mục đích hiểu rõ sáng chế, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng có thể thực hiện các thay đổi và cải biến nhất định trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ đính kèm. Ngoài ra, mỗi tài liệu tham khảo được nêu trong bản mô tả này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Khi có sự đối lập giữa đơn sáng chế này và tài liệu tham khảo được nêu trong bản mô tả này thì đơn sáng chế này sẽ có tính quyết định.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất dạng tinh thể có công thức cấu tạo:



được đặc trưng ở chỗ:

(a) kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các đỉnh ở 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 và 22,8 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD nêu trên được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$; hoặc

(b) phổ Raman bao gồm các đỉnh ở 353, 688, và 825 cm^{-1} ; hoặc

(c) các đỉnh Raman theo các đỉnh của Fig. 4.

2. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ, kiểu XRPD bao gồm các đỉnh ở 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, và 22,8 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD nêu trên được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$.

3. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 2, được đặc trưng ở chỗ:

(a) kiểu XRPD còn bao gồm một hoặc nhiều đỉnh ở 5,4, 11,3, 11,9, 16,3, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD nêu trên được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$; hoặc

(b) các đỉnh XRPD theo các đỉnh của Fig. 2.

4. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ:

(a) phổ Raman bao gồm các đỉnh ở 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 và 3063 cm^{-1} ; hoặc

(b) các đỉnh Raman theo các đỉnh của Fig. 4.

5. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ:

- (a) kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các đỉnh ở 11,2, 12,9, 15,5, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2 và 22,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD nêu trên được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$;

và

phổ Raman bao gồm các đỉnh ở 353, 688, và 825 cm^{-1} ;

tốt hơn là

- (b) kiểu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm các đỉnh ở 5,4, 11,2, 11,3, 11,9, 12,9, 15,5, 16,3, 17,8, 19,1, 20,0, 20,6, 20,7, 21,2, 22,8, 23,0, 23,4, 23,6, 23,9, 24,7, 25,4, 25,8, 27,8 và 28,2 độ 2θ ($\pm 0,1$ độ 2θ), trong đó XRPD nêu trên được tạo ra bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}_{\alpha 1}$; và

phổ Raman bao gồm các đỉnh ở 353, 688, 825, 1178, 1205, 1212, 1608, 2945, 3010 và 3063 cm^{-1} .

6. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, được đặc trưng ở chỗ:

- (a) DSC thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 136°C; hoặc

- (b) số liệu tế bào đơn vị theo Fig. 7.

7. Dược phẩm chứa tá dược dược dụng và hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6.

8. Hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này được gắn nhãn đồng vị phóng xạ.

9. Phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) kết hợp phức (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo ra dung dịch;

- (b) bổ sung dung môi làm kết tủa vào dung dịch này để tạo ra hỗn hợp; và
- (c) phân lập dạng tinh thể từ hỗn hợp đã nêu.

10. Phương pháp theo điểm 9, trong đó:

- (a) dung môi của bước (a) được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol; hoặc
- (b) dung môi của bước (a) là metanol; hoặc
- (c) dung môi làm kết tủa là nước; hoặc
- (d) dung môi của bước (a) là metanol và dung môi làm kết tủa là nước, tốt hơn là trong đó:
 - (i) tỷ lệ giữa metanol và nước trong hỗn hợp của bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:9 thể tích; hoặc
 - (ii) tỷ lệ giữa metanol và nước trong hỗn hợp của bước (b) là khoảng 1:5 thể tích; hoặc
- (e) tỷ lệ giữa phức chất với dung môi và dung môi làm kết tủa trong hỗn hợp của bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:10 đến 1:25 (khối lượng/thể tích); hoặc
- (f) hỗn hợp của bước (b) còn bao gồm bazơ; hoặc (g) hỗn hợp của bước (b) còn bao gồm muối; hoặc (h) hỗn hợp của bước (b) còn bao gồm tinh thể mầm của hợp chất theo điểm 1.

11. Phương pháp điều chế hợp chất dạng tinh thể theo điểm 1, phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) kết hợp hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo ra dung dịch; và

- (b) phân lập hợp chất dạng tinh thể này từ dung dịch đã nêu.

12. Phương pháp theo điểm 11, phương pháp này bao gồm các bước:

- (a) kết hợp hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình và dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo ra dung dịch; và
- (b) bổ sung dung môi làm kết tủa vào dung dịch đã nêu để tạo thành hỗn hợp; và
- (c) phân lập dạng tinh thể này từ hỗn hợp đã nêu.

13. Phương pháp theo điểm 11, phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung dung môi làm kết tủa vào dung dịch đã nêu, tốt hơn là trong đó:

- (a) dung môi của bước (a) được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol; hoặc
- (b) dung môi của bước (a) là metanol; hoặc
- (c) dung môi làm kết tủa là nước; hoặc
- (d) dung môi của bước (a) là metanol và dung môi làm kết tủa là nước, tốt hơn là trong đó:
- (i) tỷ lệ giữa metanol và nước trong hỗn hợp của bước (b) là nằm trong khoảng từ khoảng 1:1 đến khoảng 1:9 thể tích; hoặc
- (ii) tỷ lệ giữa metanol và nước trong hỗn hợp của bước (b) là khoảng 1:5 thể tích; hoặc
- (e) tỷ lệ giữa phức chất với dung môi và dung môi làm kết tủa trong hỗn hợp của bước (b) là nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:9 thể tích; hoặc
- (f) dung dịch này còn bao gồm tinh thể mầm của hợp chất theo điểm 1.

14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol

là hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình.

15. Phương pháp theo điểm 14, trong đó (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình được điều chế từ (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) bằng cách:

(a2) kết hợp phức (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol bis(L-prolin) và hỗn hợp dung môi thích hợp cùng với trộn để tạo ra dung dịch; và

(a3) phân tách (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3,4,5-triol dạng vô định hình từ dung dịch đã nêu của bước (a2), tốt hơn là trong đó:

- (a) hỗn hợp dung môi đã nêu của bước (a2) bao gồm dung môi hữu cơ và dung môi chứa nước; hoặc
- (b) hỗn hợp dung môi đã nêu của bước (a2) bao gồm etyl axetat và nước.

FIG.1

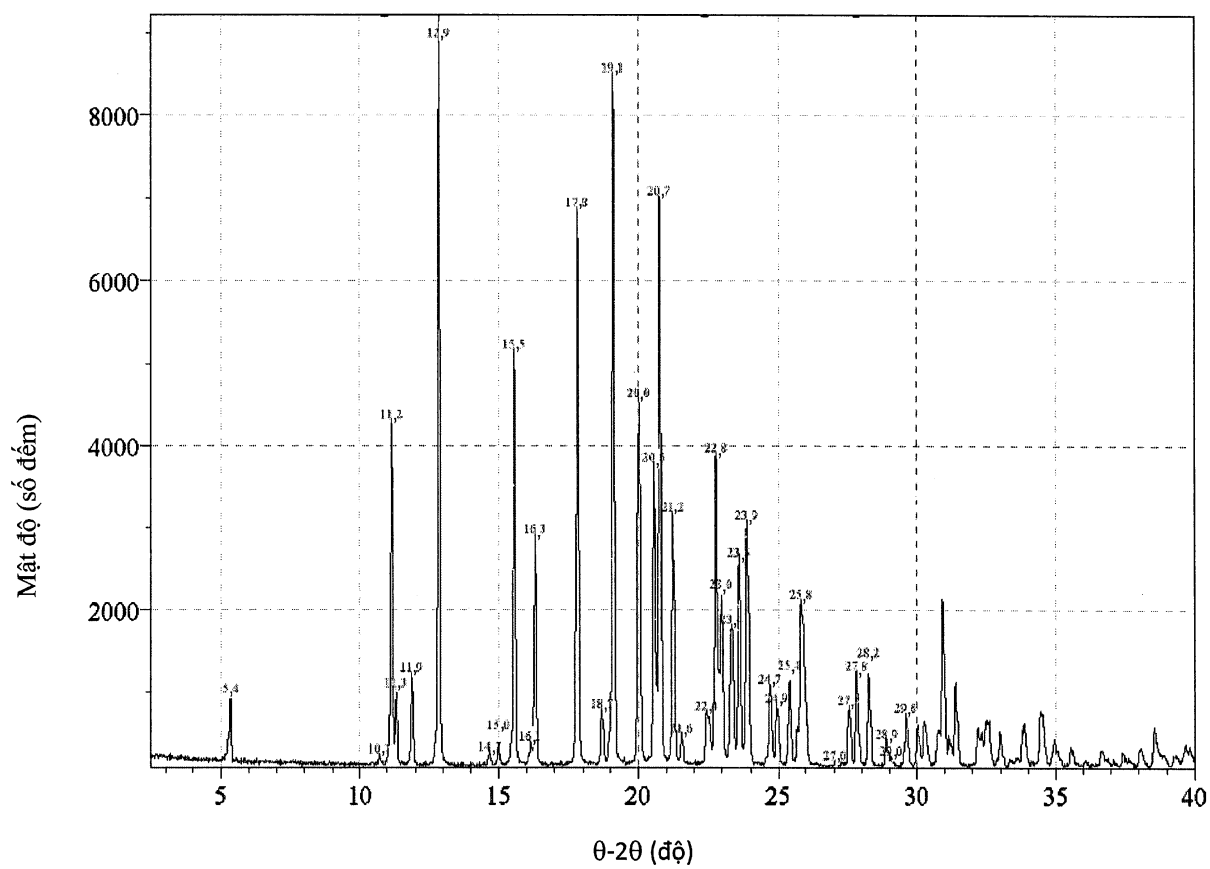


FIG.2

2 θ	d khoảng cách (Å)	Mật độ (%)
5,4 $\pm$ 0,1	16,509 $\pm$ 0,314	11
10,7 $\pm$ 0,1	8,255 $\pm$ 0,078	3
11,2 $\pm$ 0,1	7,922 $\pm$ 0,071	47
11,3 $\pm$ 0,1	7,817 $\pm$ 0,069	12
11,9 $\pm$ 0,1	7,445 $\pm$ 0,063	14
12,9 $\pm$ 0,1	6,886 $\pm$ 0,054	100
14,7 $\pm$ 0,1	6,035 $\pm$ 0,041	3
15,0 $\pm$ 0,1	5,908 $\pm$ 0,039	4
15,5 $\pm$ 0,1	5,700 $\pm$ 0,037	56
16,1 $\pm$ 0,1	5,494 $\pm$ 0,034	5
16,3 $\pm$ 0,1	5,438 $\pm$ 0,033	32
17,8 $\pm$ 0,1	4,982 $\pm$ 0,028	75
18,7 $\pm$ 0,1	4,744 $\pm$ 0,025	9
19,1 $\pm$ 0,1	4,641 $\pm$ 0,024	92
20,0 $\pm$ 0,1	4,430 $\pm$ 0,022	50
20,6 $\pm$ 0,1	4,320 $\pm$ 0,021	41
20,7 $\pm$ 0,1	4,282 $\pm$ 0,021	76
21,2 $\pm$ 0,1	4,182 $\pm$ 0,020	35
21,6 $\pm$ 0,1	4,121 $\pm$ 0,019	6
22,4 $\pm$ 0,1	3,963 $\pm$ 0,018	8
22,8 $\pm$ 0,1	3,903 $\pm$ 0,017	42
23,0 $\pm$ 0,1	3,870 $\pm$ 0,017	24
23,4 $\pm$ 0,1	3,810 $\pm$ 0,016	20
23,6 $\pm$ 0,1	3,770 $\pm$ 0,016	29

$23,9 \pm 0,1$	$3,725 \pm 0,015$	34
$24,7 \pm 0,1$	$3,604 \pm 0,014$	12
$24,9 \pm 0,1$	$3,570 \pm 0,014$	9
$25,4 \pm 0,1$	$3,506 \pm 0,014$	12
$25,8 \pm 0,1$	$3,450 \pm 0,013$	23
$27,0 \pm 0,1$	$3,299 \pm 0,012$	2
$27,5 \pm 0,1$	$3,240 \pm 0,012$	9
$27,8 \pm 0,1$	$3,208 \pm 0,011$	14
$28,2 \pm 0,1$	$3,159 \pm 0,011$	13
$28,9 \pm 0,1$	$3,090 \pm 0,010$	5
$29,0 \pm 0,1$	$3,074 \pm 0,010$	3
$29,6 \pm 0,1$	$3,020 \pm 0,010$	8

FIG.3

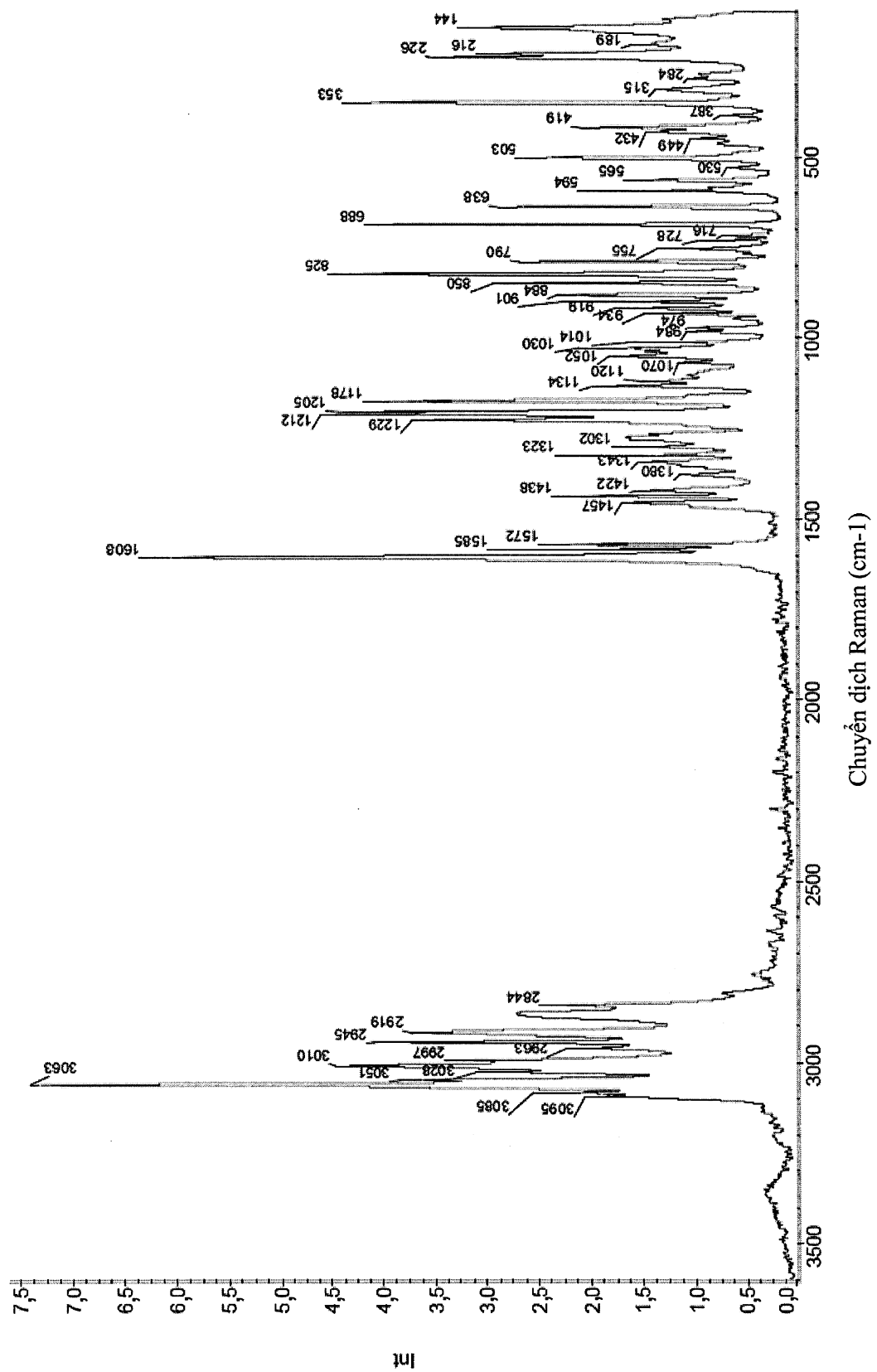


FIG.4

Danh sách đỉnh Raman đối với hợp chất (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(4-clo-3-(4-(2-xyclopropoxyetoxy)benzyl)phenyl)-6-(hydroxymetyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol dạng tinh thể (cm^{-1})

144	825	1380
189	850	1422
216	884	1438
226	901	1457
284	919	1572
315	934	1585
353	974	1608
387	984	2844
419	1014	2919
432	1030	2945
449	1052	2963
503	1070	2997
530	1120	3010
565	1134	3028
594	1178	3051
638	1205	3063
688	1212	3085
716	1229	3095
728	1302	
755	1323	
790	1343	

FIG.5

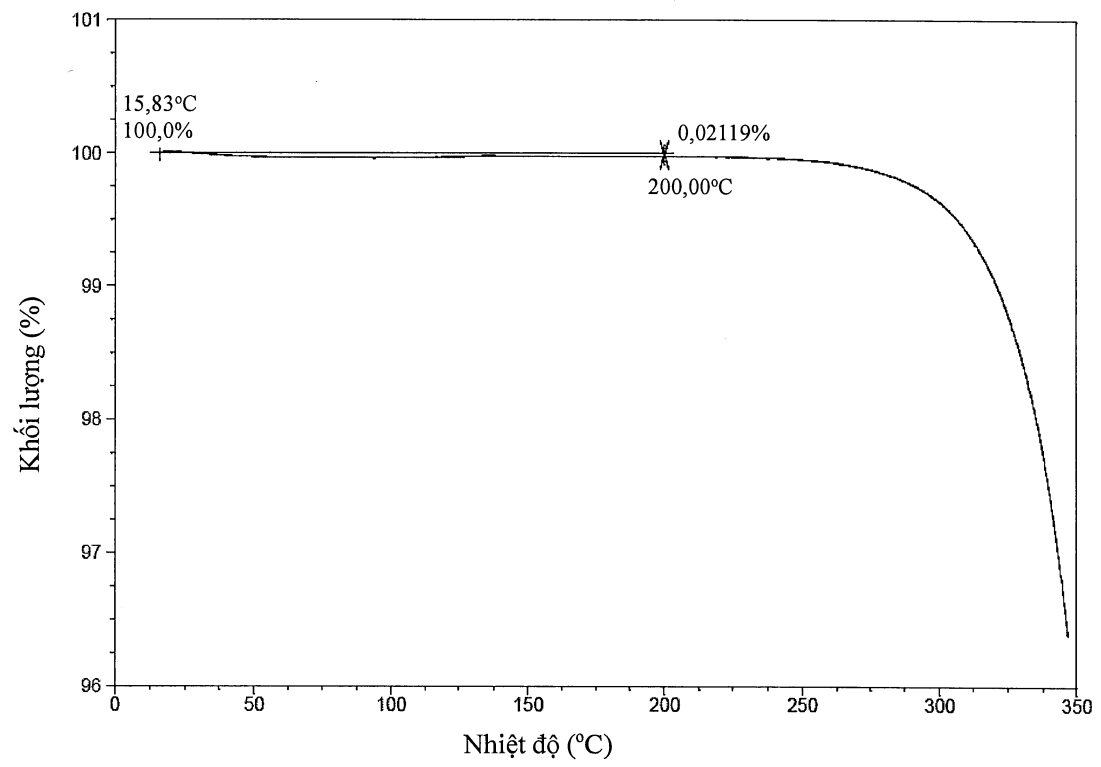


FIG.6

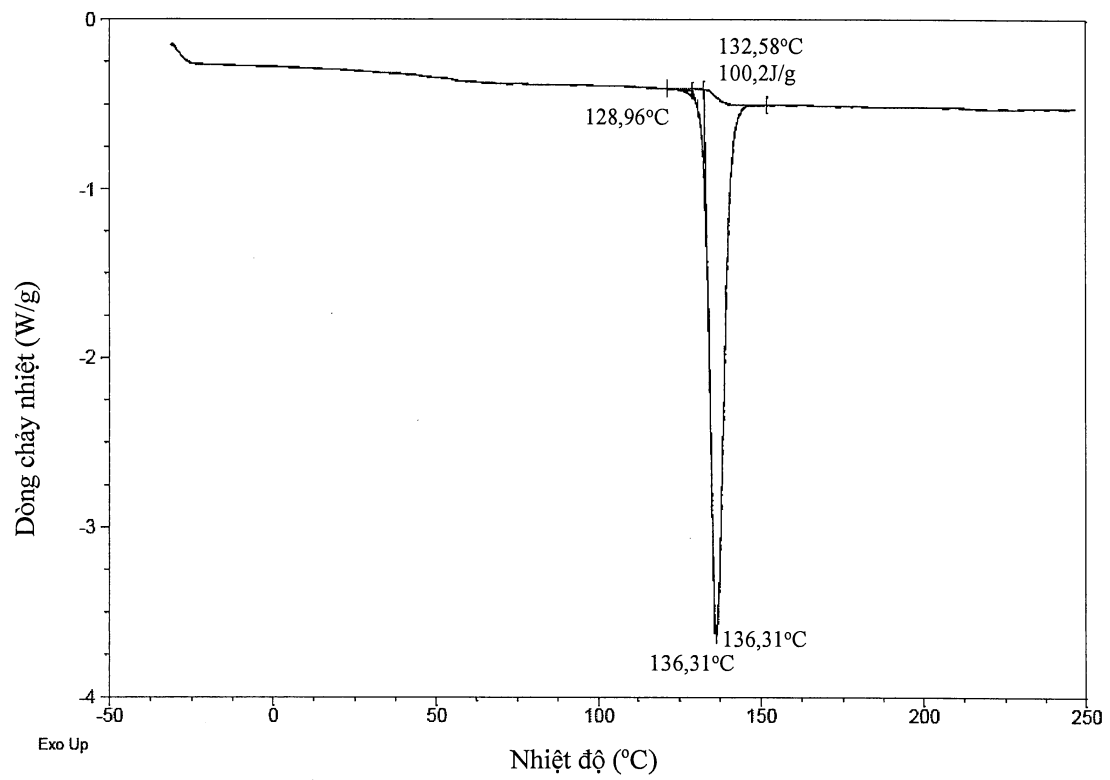


FIG.7

Họ và nhóm không gian	Đơn tà P2 ₁ (#4)
Z'/Z	1/2
a (Å)	7,960
b (Å)	8,860
c (Å)	16,560
α (độ)	90
β (độ)	95,71
γ (độ)	90
Thể tích (Å ³ /tế bào)	1162,1
V/Z (Å ³ /đơn vị không đối xứng)	581,1
Hợp phần giả thiết ^a	C ₂₄ H ₂₉ O ₇ Cl
Mật độ (g/cm ³) ^a	1,329
Dung môi phân đoạn khối lượng (%) ^a	N/A

^aMật độ và dung môi phân đoạn khối lượng dựa trên hợp phần giả thiết

FIG.8

