



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

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

(11)



1-0025267

(51)⁷ A61K 31/4709; C07D 409/14; A61P
11/00

(13) B

-
- (21) 1-2015-03096 (22) 27/02/2014
(86) PCT/EP2014/053871 27/02/2014 (87) WO 2014/131851 A1 04/09/2014
(30) 13382060.5 27/02/2013 EP; 61/804,558 22/03/2013 US
(45) 25/08/2020 389 (43) 25/12/2015 333A
(73) ALMIRALL, S.A. (ES)
Ronda del General Mitre 151, E-08022 Barcelona, Spain
(72) JULIA JANE, Montserrat (ES); CARRERA CARRERA, Francesc (ES); PRAT
QUÍÑONES, Maria (ES); PUIG DURAN, Carlos (ES); PAJUELO LORENZO,
Francesca (ES); PEREZ ANDRES, Juan Antonio (ES).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

- (54) MUỐI CỦA DẪN XUẤT 2-AMINO-1-HYDROXYETYL-8-
HYDROXYQUINOLIN-2(1H)-ON CÓ HOẠT TÍNH CHỦ VẬN THỤ THỂ
ADRENALIN BETA 2 VÀ HOẠT TÍNH ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ MUSCARIN M3
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY
(57) Sáng chế đề cập đến muối cộng tinh thể của (i) dẫn xuất của 8-hydroxyquinolin-
2(1H)-on và (ii) axit hydroxycarboxylic, axit sulfonic hoặc sulfimit, hoặc solvat được dung
của nó. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối cộng tinh thể được dụng của (i) dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on và (ii) axit hydroxycarboxylic, axit sulfonic hoặc dẫn xuất sulfinit, hoặc solvat được dụng của nó. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa muối này để điều trị bệnh đường hô hấp có liên quan đến cả hoạt tính của chủ vận thụ thể adrenalin β_2 và đối kháng thụ thể muscarin M3, và quy trình và sản phẩm trung gian hữu ích để điều chế muối này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

WO 2011/141180 A1 bộc lộ hợp chất đã được biết là có cả hoạt tính chủ vận thụ thể adrenalin β_2 và hoạt tính đối kháng thụ thể muscarin M3. Tuy nhiên, nhiều trong số các hợp chất này không thể điều chế để sử dụng một cách hiệu quả bằng cách hít dưới dạng bột khô. Việc sử dụng bằng cách hít dưới dạng bột khô đang là một thử thách. Nó đòi hỏi sự kiểm soát cẩn thận cỡ hạt bột được hít vào, và sự kiểm soát cẩn thận sự phân loại cỡ hạt. Hơn nữa, việc tránh kết tụ hoặc tập hợp hạt là quan trọng. Ngoài ra, khi bào chế được phẩm và chế phẩm để sử dụng trong dụng cụ này, dạng kết tinh của thuốc điều trị được mong muốn cao trong đó dạng này không hút ẩm cũng không chảy rữa, và có điểm nóng chảy tương đối cao (tức là cao hơn khoảng 150°C) nhờ đó cho phép vật liệu được micron hóa mà không bị phân hủy đáng kể hoặc mất đi độ kết tinh.

Mặc dù các dẫn xuất của 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on được bộc lộ trong WO 2011/141180 A1 thể hiện đầy đủ hoạt tính dược lý, nhưng nó xác nhận là khó để có được chúng ở dạng muối tinh thể, không hút ẩm và cũng không chảy rữa và có điểm nóng chảy tương đối cao cho phép micron hóa.

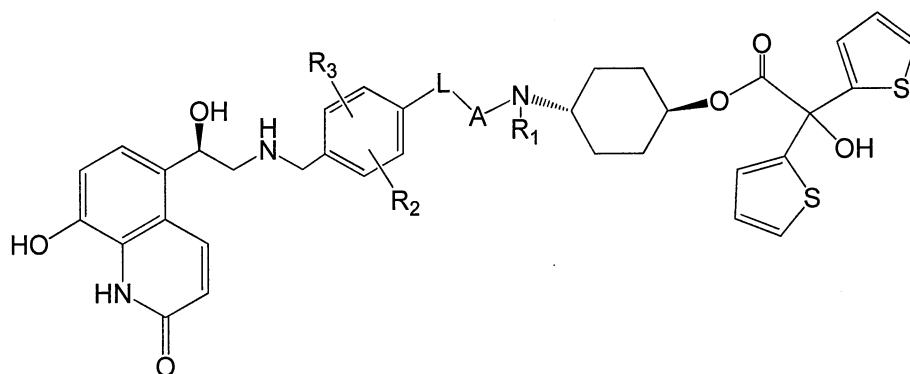
Cho đến nay, không có muối tinh thể của bất kỳ hợp chất nào được bộc lộ trong WO 2011/141180 có các đặc tính mong muốn được báo cáo.

Do đó, có nhu cầu về dạng muối không chảy rữa, ổn định của ít nhất một số hợp chất trong số các hợp chất này có mức hút ẩm và điểm nóng chảy tương đối cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất dạng muối không chảy rữa, ổn định của các dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on có mức hút ẩm chấp nhận được và điểm nóng chảy tương đối cao.

Như vậy, sáng chế đề xuất muối cộng tinh thể được dựng của (i) dẫn xuất của 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on và (ii) axit hydroxycarboxylic, axit sulfonic hoặc dẫn xuất của sulfinit, hoặc solvat được dựng của nó, trong đó dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on có công thức (I) dưới đây:



trong đó:

- R_1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-4} alkyl,
- R_2 và R_3 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_{1-4} alkyl, nhóm C_{1-4} alkoxy và nhóm xyano,
- A là nhóm C_{1-4} alkylen tùy ý được thế bởi 1 hoặc nhiều nhóm C_{1-2} alkyl,

- L là liên kết thẳng, nhóm $-\text{NH}(\text{CO})-$, $-(\text{CO})\text{NH}-$ hoặc $-\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, trong đó trong trường hợp là nhóm $-\text{NH}(\text{CO})\text{O}-$, nguyên tử nitơ liên kết với nhóm thế phenylen và nguyên tử oxy liên kết với nhóm thế A,

và solvat được dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa lượng muối hữu hiệu để điều trị theo sáng chế và chất mang được dụng.

Sáng chế còn đề xuất hỗn hợp chứa muối theo sáng chế và một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

Sáng chế cũng đề xuất muối theo sáng chế, được phẩm theo sáng chế hoặc hỗn hợp theo sáng chế, để sử dụng trong điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính của cả chủ vận thụ thể adrenalin β_2 và đối kháng thụ thể muscarin M3.

Sáng chế còn mô tả việc sử dụng muối theo sáng chế, được phẩm theo sáng chế hoặc tổ hợp theo sáng chế, để sản xuất thuốc để điều trị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính của cả chủ vận thụ thể adrenalin β_2 và đối kháng thụ thể muscarin M3.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị đối tượng bị tình trạng bệnh lý hoặc bệnh liên quan đến hoạt tính của cả chủ vận thụ thể adrenalin β_2 và đối kháng thụ thể muscarin M3, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng nói trên sử dụng một lượng muối hữu hiệu theo sáng chế, được phẩm theo sáng chế hoặc hỗn hợp theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (Fourier Transform Infrared -FTIR) đối với trans-4-((3-(2-clo-4-(((2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl amino)metyl)-5-metoxyphe nyl amino)-3-oxopropyl)(metyl) amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat.

Fig. 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (Powder X-Ray Diffraction -PXRD) đối với trans-4-((3-(2-clo-4-(((2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-

dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate etandisulfonate.

Fig. 3 thể hiện $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6) đối với trans-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate etandisulfonate.

Fig. 4 thể hiện phép đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential scanning calorimetry -DSC) của trans-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate etandisulfonate.

Fig. 5 thể hiện phép phân tích nhiệt trọng lượng (Thermogravimetric-TG) của trans-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate etandisulfonate.

Fig. 6 thể hiện phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) đối với trans-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)cyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)acetate etandisulfonate.

Fig. 7 thể hiện phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylcarbamoxy)ethyl)(methylamino)cyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetate.

Fig. 8 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-methoxyphenylcarbamoxy)ethyl)(methylamino)cyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)acetate disaccharinate.

Fig. 9 là phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, *d4*-metanol) đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

Fig. 10 thể hiện phép phân tích DSC đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

Fig. 11 thể hiện phép phân tích TG đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

Fig. 12 thể hiện phổ FTIR đối với trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

Fig. 13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

Fig. 14 là phổ $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, *d6*-DMSO) của L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

Fig. 15 thể hiện phép phân tích DSC đối với L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

Fig. 16 thể hiện phép phân tích TG đối với L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(methylamino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

Fig. 17 thể hiện phổ FTIR đối với L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(methylamino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

Mô tả chi tiết sáng chế

Khi mô tả muối, chế phẩm và phương pháp theo sáng chế này, các thuật ngữ dưới đây có nghĩa như sau, trừ khi được quy định khác.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" là lượng đủ để điều trị hiệu quả khi cho bệnh nhân cần điều trị sử dụng.

Thuật ngữ "điều trị" như được sử dụng ở đây là để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh trong đó bao gồm:

(a) ngăn ngừa để không mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, điều trị phòng ngừa bệnh cho bệnh nhân;

(b) cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, làm thuyên giảm bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân;

(c) ngăn chặn bệnh hoặc tình trạng bệnh, tức là, làm chậm sự tiến triển bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân; hoặc

(d) làm giảm các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân.

Cụm từ "bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính chủ vận thụ thể adrenalin $\beta 2$ và đối kháng thụ thể muscarin M3" bao gồm tất cả các trạng thái bệnh và/hoặc tình trạng đã được biết rõ hiện nay, hoặc được phát hiện trong tương lai, có liên quan đến cả hoạt tính của chủ vận thụ thể adrenalin $\beta 2$ và đối kháng thụ thể muscarin M3. Các trạng thái bệnh này bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, các bệnh phổi, như bệnh hen và bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (bao gồm viêm phế quản mãn tính và khí thũng), cũng như các chứng rối loạn thần kinh và rối loạn tim, hoạt tính thụ thể adrenalin $\beta 2$ cũng được biết là có liên quan đến sự sinh non (xem công bố đơn quốc tế số WO 98/09632), bệnh tăng nhãn áp và một số loại bệnh viêm (xem công bố đơn quốc tế số WO 99/30703 và công bố đơn yêu cầu cấp patent châu Âu số EP 1 078 629).

Mặt khác, hoạt tính thụ thể M3 có liên quan đến chứng rối loạn dạ dày-ruột như hội chứng ruột bị kích thích (Irritable bowel syndrome-IBS) (xem, ví dụ, US5397800), loét dạ dày, viêm ruột kết co cứng (xem, ví dụ, US 4556653); chứng rối loạn đường tiết niệu như bệnh són tiểu (xem, ví dụ J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606), chứng đái rắt; chứng say tàu xe và nhịp tim chậm xoang do thần kinh mê tẩu gây ra.

Thuật ngữ "solvat" là phức hợp hoặc tập hợp được tạo ra bởi một hoặc nhiều phân tử chất tan, tức là, muối theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều phân tử dung môi. Các solvat này thường là các chất rắn kết tinh có tỷ lệ mol giữa chất tan và dung môi thực chất là cố định. Các dung môi đại diện làm ví dụ bao gồm nước, etanol, isopropanol và các chất tương tự. Solvat được ưu tiên là hydrat.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ C_{1-4} alkyl bao gồm các gốc mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ bao gồm metyl, etyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, sec-butyl hoặc t-butyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ C_{1-4} alkylen bao gồm các gốc alkyl hóa trị hai thường có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc C_{1-4} alkylen bao gồm gốc metylen, gốc etylen, gốc propylen và gốc butylen.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ C_{1-4} alkoxy (hoặc alkyloxy) bao gồm các gốc chứa oxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế mỗi gốc có phần alkyl chứa 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc C_{1-4} alkoxy bao gồm metoxy, etoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, sec-butoxy và t-butoxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ nguyên tử halogen bao gồm nguyên tử clo, nguyên tử flo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, thường là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom. Thuật ngữ halo khi được sử dụng làm tiền tố có nghĩa tương tự.

Thông thường, trong hợp chất có công thức (I), R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl, tốt hơn nếu là nhóm methyl.

Thông thường, trong hợp chất có công thức (I), R^2 và R^3 độc lập là nguyên tử halogen hoặc nhóm C_{1-4} alkoxy, tốt hơn, nếu là nhóm C_{1-2} alkoxy. Tốt hơn nữa nếu R^2 và R^3 độc lập là nguyên tử clo hoặc nhóm metoxy, tốt nhất nếu R^2 là nhóm metoxy và R^3 là nguyên tử clo.

Thông thường, trong hợp chất có công thức (I), A là nhóm C_{1-2} alkylen tùy ý được thế bởi một hoặc hai nhóm methyl, tốt hơn, nếu A là nhóm etylen tùy ý được thế bởi nhóm methyl, tốt nhất, nếu là nhóm etylen không được thế.

Thông thường, trong hợp chất có công thức (I), L là nhóm $-NH(CO)-$, $-(CO)NH-$ hoặc $-NH(CO)O-$, tốt hơn nếu L là nhóm $-NH(CO)-$ hoặc $-NH(CO)O-$.

Tốt hơn, trong hợp chất có công thức (I), R^1 là nhóm methyl, R^2 là nhóm metoxy, R^3 là nguyên tử clo, A là nhóm etylen và L là nhóm $-NH(CO)-$ hoặc $-NH(CO)O-$.

Thông thường, axit hydroxycacboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit xitric, axit lactic, axit muxic, axit tatric, axit pantothenic, axit glucuronic, axit lactobionic, axit gluconic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic, axit mandelic và axit malic.

Thông thường, axit sulfonic được chọn từ nhóm bao gồm axit metansulfonic, axit etandisulfonic, axit benzensulphonic, axit p-toluensulfonic, axit naphtalen-1,5-disulfonic, axit naptalen-2-sulfonic và axit (1S)-camphor-10-sulfonic.

Thông thường, dẫn xuất sulfimit được chọn từ nhóm bao gồm benzoic sulfimit (cũng được biết đến là sacarin), thieno[2,3-d]isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxit và isothiazol-3(2H)-on 1,1-dioxit.

Các hợp chất muối riêng cụ thể theo sáng chế bao gồm:

trans-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl-amino)metyl)-5-metoxyphe-nyl-amino)-3-oxopropyl)(metyl-amino)-xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat,

trans-4-((2-(2-clo-4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl-amino)-metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyloxy)etyl)-(metyl-amino)-xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat, và

muối L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl-amino)-metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyloxy)etyl)-(metyl-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat,

Quy trình tổng hợp chung

Muối theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp và quy trình được mô tả ở đây, hoặc bằng cách sử dụng phương pháp và quy trình tương tự. Phương pháp và quy trình mà đưa ra các điều kiện ưu tiên hoặc đặc trưng của quy trình (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v..) được đánh giá cao, các điều kiện khác của quy trình cũng có thể được sử dụng trừ khi được quy định khác. Các điều kiện phản ứng tối ưu có thể thay đổi bằng các chất phản ứng hoặc dung môi cụ thể được sử dụng, nhưng các điều kiện này có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng quy trình tối ưu hóa thông thường.

Quy trình điều chế muối theo sáng chế này được đề xuất là phương án tiếp theo của sáng chế và được minh họa bằng quy trình dưới đây.

Muối theo sáng chế có thể được tổng hợp từ các hợp chất có công thức (I) và từ axit hydroxycarboxylic thích hợp, axit sulfonic hoặc dẫn xuất sulfinit, chất mà nói chung có giá trị thương mại, ví dụ từ Aldrich.

Dung môi thích hợp để thực hiện phản ứng có thể được chọn bởi chuyên gia hóa học và tùy thuộc vào muối cụ thể được tạo thành. Hỗn hợp của các dung môi thích hợp có thể được sử dụng, tùy ý chứa nước. Ví dụ, các dung môi thích hợp có thể được chọn từ metanol, etanol, diclometan, tetrahydrofuran, nước hoặc hỗn hợp của nó.

Sau khi hoàn thành bất kỳ phản ứng nào trong các phản ứng nêu trên, muối này có thể được tách ra khỏi hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp thông thường bất kỳ như kết tủa, cô đặc, ly tâm và phương pháp tương tự.

Trong khi các điều kiện xử lý riêng (tức là, nhiệt độ phản ứng, thời gian phản ứng, tỷ lệ mol của chất phản ứng, dung môi, áp suất, v.v.) được đưa ra, thì các điều kiện khác của quy trình cũng có thể được sử dụng trừ khi được quy định khác.

Để điều chế muối theo sáng chế, bazơ tự do thường được hòa tan trong một dung môi thích hợp mà dung môi này trong một số ví dụ được gia nhiệt đến nhiệt độ xấp xỉ 60-80°C. Sau đó dung dịch chứa axit hydroxycarboxylic thích hợp hoặc axit sulfonic hoặc sulfinit trong dung môi thích hợp, tốt hơn, nếu là dung môi giống dung môi mà bazơ tự do được hòa tan trong đó, thường được bổ sung vào dung dịch đã gia nhiệt. Hỗn hợp này sau đó tùy ý được khuấy trong 15-300 phút ở nhiệt độ 60-80°C hoặc ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này sau đó thường được làm nguội, ví dụ, xuống nhiệt độ 20-25°C hoặc 0-5°C. Chất kết tủa tạo thành được tách bằng cách lọc, được rửa bằng dung môi thích hợp và được làm khô trong chân không chẳng hạn.

Dược phẩm

Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của muối theo sáng chế hoặc chất đồng phân đối ảnh hoặc solvat dược dụng của nó và chất mang dược dụng của nó.

Thông thường, dược phẩm được bào chế để sử dụng bằng cách hít, tốt hơn nếu là dạng bột khô.

Thông thường, dược phẩm còn chứa lượng hữu hiệu điều trị của một hoặc nhiều thuốc điều trị khác.

Dược phẩm có thể được bào chế ra dưới dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng bất kỳ phương pháp nào trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược. Tất cả các phương pháp này bao gồm bước cho (các) thành phần hoạt tính kết hợp vào chất mang. Nói chung, các dược phẩm này được điều chế bằng cách cho thành phần hoạt tính liên kết đồng đều và chặt chẽ với chất mang dạng lỏng hoặc chất mang dạng rắn đã được chia nhỏ ra hoặc cả hai loại này và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm thành chế phẩm mong muốn.

Chế phẩm bột khô để phân phối cục bộ cho phổi bằng cách hít có thể được cho vào trong viên nang và ống gelatin chẳng hạn hoặc bao phòng làm bằng lá nhôm mỏng chẳng hạn, để dùng trong ống hít hoặc ống bơm. Các chế phẩm này thường chứa hỗn hợp bột để hít gồm muối theo sáng chế và nền bột thích hợp (chất mang) như lactoza hoặc tinh bột. Tốt hơn nếu sử dụng lactoza. Nền bột có thể gồm có thành phần phụ như chất bảo quản, chất làm ổn định, chất làm tăng sự hấp thụ hoặc chất cải biến động học.

Mỗi nang hay ống thường chứa lượng ở khoảng 0,1 μ g đến 9000 μ g mỗi thành phần có hoạt tính điều trị. Theo cách khác, (các) thành phần hoạt tính này có thể được chứa mà không có tá dược.

Việc bao gói chế phẩm có thể thích hợp cho sự phân phối liều đơn vị hoặc sự phân phối nhiều liều. Trong trường hợp phân phối nhiều liều, chế phẩm có thể được định lượng trước hoặc được định lượng khi sử dụng. Ống hít bột khô do đó được chia làm ba nhóm: (a) dụng cụ sử dụng liều duy nhất, (b) dụng cụ sử dụng liều nhiều đơn vị và (c) dụng cụ sử dụng nhiều liều.

Đối với ống hít loại thứ nhất, liều duy nhất được cân bởi hãng sản xuất vào trong vật chứa nhỏ, mà phần lớn là ống hoặc viên nang gelatin cứng. Do đó, trong trường hợp sử dụng ống, ống hít sử dụng liều duy nhất bao gồm ống chứa bột để hít và đo từng liều một. Bột để hít thường được đặt dưới đáy ống, trong

khoang chứa có khe trượt để đo ở đáy và nắp ở đỉnh. Khi nang được sử dụng làm vật chứa, nang này phải được lấy khỏi hộp hoặc vật chứa riêng và được cài vào trong chỗ chứa của ống hít. Tiếp đó, viên nang phải được mở hoặc được xuyên qua bằng ghim hoặc lưỡi cắt để phân bột theo luồng khí hít đi qua viên nang hoặc để xả bột từ nang qua các lỗ ghim nhờ lực ly tâm trong khi hít vào. Sau khi hít, viên nang rỗng phải được lấy ra khỏi ống hít. Hầu hết, việc tháo ống hít là cần thiết để cài và tháo viên nang, một thao tác có thể nói là khó và phiền phức đối với một số bệnh nhân.

Những nhược điểm khác liên quan đến việc sử dụng nang gelatin cứng để hít bột là (a) bảo vệ kém khỏi hơi ẩm thâm nhập từ không khí trong môi trường xung quanh, (b) khó mở hoặc khó đục lỗ sau khi nang tiếp xúc trước với độ ẩm tương đối cao, từ đó làm cho viên nang vỡ hoặc bị lõm vào, và (c) có thể hít phải mảnh nang vỡ. Hơn nữa, đối với một số ống hít sử dụng nang, đã có báo cáo về sự không đẩy ra hết bột (ví dụ, Nielsen et al, 1997).

Một số ống hít sử dụng nang có một ngăn mà từ đó các nang riêng rẽ có thể được chuyển tới khoang nhận, tại đó diễn ra việc xuyên qua và trút ra, như được mô tả trong WO 92/03175. Các ống hít sử dụng nang khác có ngăn quay tròn với khoang chứa nang mà có thể được mang phù hợp với ống dẫn khí để xả đúng liều lượng (ví dụ WO91/02558 và GB 2242134). Các ống hít này gồm loại ống hít chứa liều đa đơn vị cùng với ống hít sử dụng bao phòng, loại ống hít có số liều đơn vị có hạn để cung cấp trên đĩa hoặc trên dải.

Ống hít sử dụng bao phòng có khả năng bảo vệ được phẩm khỏi độ ẩm tốt hơn ống hít sử dụng nang. Bột thu được đi vào bằng cách xuyên qua vỏ bọc cũng như lá tạo ra bao phòng, hoặc bằng cách bóc lá bọc ngoài ra. Khi dải bao phòng được dùng thay cho đĩa, số lượng liều có thể tăng lên, nhưng lại bất lợi cho người bệnh khi phải thay dải đã hết. Do đó, dụng cụ này thường được dùng một lần với hệ thống về liều lượng dùng được kết hợp, nhờ bao gồm kỹ thuật được sử dụng để mang dải và mở túi của bao phòng.

Ống hít nhiều liều không chứa nhiều chế phẩm bột được đo trước. Chúng bao gồm vật chứa tương đối lớn và nguyên lý đo liều lượng được điều khiển bởi

bệnh nhân. Vật chứa mang nhiều liều được tách riêng rẽ khỏi khối bột bằng cách dịch chuyển thể tích. Có các nguyên lý khác nhau để đo liều lượng, gồm có màng xoay được (ví dụ, EP0069715) hoặc đĩa (ví dụ, GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 và EP 0674533), xi lanh xoay được (ví dụ, EP 0166294; GB 2165159 và WO 92/09322) và hình cút xoay được (ví dụ, WO 92/00771), tất cả đều có khoang được nạp đầy bột từ vật chứa. Các dụng cụ nhiều liều khác có pittông để đo với một hốc ở một chỗ nào đó hoặc theo chu vi để dịch chuyển một thể tích bột nào đó từ vật chứa đến khoang phát tán hoặc ống dẫn khí (ví dụ EP 0505321, WO 92/04068 và WO 92/04928), hoặc khe trượt để đo như phát minh Genuair® (được biết đến trước đây là Novolizer SD2FL) được mô tả trong các đơn sau: WO 97/000703, WO 03/000325 và WO2006/008027

Thuốc điều trị phụ trợ

Muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với các dược chất khác được biết là có hiệu quả trong điều trị các bệnh hoặc các chứng rối loạn nêu trên. Ví dụ muối theo sáng chế có thể kết hợp với (a) corticosteroid, hoặc glucocorticoid (b) chất kháng histamin (c) chất đối kháng thụ thể chemokin, như maraviroc hoặc enfuvirtit, (e) chất đối kháng CRth2, (f) chất đối kháng thụ thể leukotrien, (g) chất ức chế JAK như tofacitinib hoặc INCB018424, (h) chất ức chế Syk (i) chất ức chế phosphodiesteraza IV (j) chất ức chế p38 như ARRY-797, (k) chất ức chế PKC như NVP-AEB071, (l) chất ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza, như veliflapon, (m) chất ức chế 5-lipoxygenaza, (n) chất đối kháng CYSLTR1, (o) chất đối kháng CYSLTR2, (p) chất đối kháng BLT1, (q) chất đối kháng BLT2, (r) chất đối kháng thromboxan A2 như ramatroban, (s) chất đối kháng thụ thể DP1 như laropiprant, (t) chất đối kháng thụ thể DP1 như BW-245C, (u) chất chủ vận thụ thể IP như RO-1138452, (v) kháng IgE, như omalizumab, (w) kháng thể IL5, như mepolizumab, (x) chất ức chế tạo thành leukotrien, (y) chất giảm xung huyết, như ephedrin, levo-methamphetamin, naphazolin, oxymetazolin, phenylephrin, phenylpropanolamin, propylhexedrin, pseudoephedrin, synephrin hoặc tetrahydrozolin; (z) chất tiêu nhầy như axetylxystein, ambroxol, bromhexin,

carboxistein, domiodol, eprazinon, erdostein, letostein, neltexin, sobrerol, stepronin hoặc tiopronin; (aa) thuốc chống ho, như dextromethorphan, (bb) thuốc giảm đau như aspirin, paracetamol, rofecoxib, celecoxib, morphin, codein, oxycodon, hydrocodon, dihydromorphin hoặc flupirtin; và (cc) thuốc long đờm như antimony pentasulfua, guaiacolsulfonat, guaifenesin, kali iodua hoặc tyloxapol.

Do đó, phương án khác theo sáng chế là sản phẩm hỗn hợp chứa (i) ít nhất một hợp chất muối như được xác định ở trên, và (ii) một hoặc nhiều thành phần hoạt tính như được mô tả ở trên, để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc liên tục trong quá trình điều trị cho người hoặc cơ thể động vật.

Phương án ưu tiên theo sáng chế là sản phẩm hỗn hợp như được xác định trước đây để điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh, bệnh và các rối loạn liên quan đến cả thụ thể adrenalin β_2 và hoạt tính kháng muscarin M3, đặc biệt trong đó tình trạng bệnh lý hoặc bệnh được chọn từ bệnh hen, viêm phế quản cấp và mãn tính, khí thũng, hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (Chronic Obstructive Pulmonary Disease-COPD), tốt hơn, nếu là bệnh hen và COPD, cũng như phương pháp điều trị đối tượng mắc tình trạng bệnh hoặc bệnh liên quan đến cả hoạt tính của thụ thể adrenalin β_2 và kháng muscarin M3, đặc biệt trong đó tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được mô tả ở trên; trong đó phương pháp này gồm việc cho đối tượng trên sử dụng lượng hữu hiệu sản phẩm hỗn hợp như được xác định trên đây.

Như đã nêu ở trên, muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân có hoạt tính điều trị khác như được xác định ở trên.

Lượng tác nhân có hoạt tính điều trị cần để đạt được hiệu quả điều trị, tất nhiên thay đổi theo hoạt tính cụ thể, đường dùng, đối tượng được điều trị, và rối loạn hoặc bệnh cụ thể cần được điều trị.

Các thành phần hoạt tính này có thể được sử dụng từ 1 đến 6 lần một ngày, đủ để thể hiện hoạt tính mong muốn. Tốt hơn, nếu thành phần này được sử dụng một hoặc hai lần một ngày.

Ví dụ về chất ức chế PDE4 thích hợp có thể kết hợp với hợp chất muối theo sáng chế là benafentrin dimaleat, etazolat, denbufyllin, rolipram, xipamfyllin, zardaverin, arofyllin, filaminast, tiplukast, tofimidat, piclamilast, tolafentrin, mesopram, drotaverin hydroclorua, lirimilast, roflumilast, xilomilast, oglemidat, apremilast, tetomidat, filaminast, (R)-(+)-4-[2-(3-xyclopentyloxy-4-metoxypheyl)-2-phenyletyl]pyridin (CDP-840), N-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-2-[1-(4-flobenzyl)-5-hydroxy-1H-indol-3-yl]-2-oxoaxetamid (GSK-842470), 9-(2-flobenzyl)-N6-metyl-2-(triflometyl)adenin (NCS-613), N-(3,5-diclo-4-pyridinyl)-8-metoxiquinolin-5-carboxamid (D-4418), 3-[3-(xyclopentyloxy)-4-metoxybenzyl]-6-(etylamin)-8-isopropyl-3H-purin hydroclorua (V-11294A), 6-[3-(N,N-dimetylcarbamoil)phenylsulfonyl]-4-(3-metoxypheylamin)-8-metylquinolin-3-carboxamid hydroclorua (GSK-256066), 4-[6,7-dietoxy-2,3-bis(hydroxymetyl)naphtalen-1-yl]-1-(2-metoxetyl)pyridin-2(1H)-on (T-440), axit (-)-trans-2-[3'-[3-(N-xyclopropylcarbamoil)-4-oxo-1,4-dihydro-1,8-naphthyridin-1-yl]-3-flobipheyl-4-yl]xyclopropancarboxylic (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-carbometoxy-4-xiano-4-(3xyclo-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxyphenyl)xyclohexan-1-on, *cis* [4-xiano-4-(3xyclo-xyclopropylmetoxy-4-diflometoxyphenyl)xyclohexan-1-ol, CDC-801 và 5(S)-[3xyclo-(xyclopentyloxy)-4-metoxypheyl]-3(S)-(3-metylbenzyl)piperidin-2-on (IPL-455903).

Ví dụ về corticosteroid và glucocorticoid thích hợp có thể kết hợp với hợp chất muối theo sáng chế là prednisolon, metylprednisolon, dexametason, dexametason xipicilat, naflocort, deflazacort, halopredon axetat, budesonit, beclometason dipropionat, hydrocortison, triamxinolon axetonit, fluoxinolon axetonit, fluoxinonit, clacortolon pivalat, metylprednisolon axeponat, dexametason palmitoat, tipredan, hydrocortison axeponat, prednicarbat, alclometason dipropionat, halometason, metylprednisolon suleptanat, mometason, mometason furoat, rimexolon, prednisolon farnesylat, xiclesonit, butixocort propionat, RPR-106541, depredon propionat, fluticason, fluticason

propionat, fluticason furoat, halobetasol propionat, loteprednol etabonat, betametason butyrat propionat, flunisolit, prednison, dexametason natri phosphat, triamxinolon, betametason 17-valerat, betametason, betametason dipropionat, 21-clo-11beta-hydroxy-17alpha-[2-(metylsulfanyl)axetoxy]-4-pregnen-3,20-dion, desisobutyrylciclesonit, hydrocortison axetat, hydrocortison natri succinat, NS-126, prednisolon natri phosphat và hydrocortison probutat, prednisolon natri metasulfobenzoat và clobetasol propionat.

Ví dụ về các chất kháng histamin thích hợp có thể kết hợp với muối theo sáng chế là methapyrilen, mequitazin, azelastin hydroclorua, acrivastin, emedastin difumarat, emedastin fumarat, loratadin, xyproheptadin hydroclorua, diphenhydramin hydroclorua, doxepin hydroclorua, promethazin hydroclorua, levocabastin hydroclorua, desloratadin, xinnarizin, setastin hydroclorua, mizolastin, ebastin, xetirizin hydroclorua, epinastin hydroclorua, olopatadin hydroclorua, bepotastin besilat, triprolidin hydroclorua, rupatadin fumarat, fexofenadin hydroclorua, levocetirizin dihydroclorua, ketotifen, azatadin maleat, dimethinden maleat, clemastin fumarat, alcaftadin, bilastin, vapitadin hydroclorua, AZD-1744, GSK-1004723D, GSK-835726 hoặc SUN-1334H.

Ví dụ về chất đối kháng leukotrien thích hợp có thể kết hợp với muối theo sáng chế là chất đối kháng CYSLTR1, như montelukast, pranlukast hoặc zafirlukast; hoặc chất đối kháng CYSLTR2, như pranlukast, zafirlukast hoặc tipilukast.

Ví dụ về chất đối kháng CRTH₂ thích hợp có thể kết hợp với muối theo sáng chế là ramatroban, AMG-009, OC-000459).

Ví dụ về chất ức chế Syk kinaza thích hợp có thể kết hợp với muối theo sáng chế là fosfatinib (từ Rigel), R-348 (từ Rigel), R-343 (từ Rigel), R-112 (từ Rigel), piceatannol, 2-(2-aminoethylamino)-4-[3-(triflometyl)phenylamino] pyrimidin-5-carboxamit, R-091 (từ Rigel), 6-[5-flo-2-(3,4,5-trimetoxyphenylamino)pyrimidin-4-ylamino]-2,2-dimetyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-3-on benzensulfonat (R-406 từ Rigel), 1-(2,4,6-trihydroxyphenyl)-2-(4-metoxyphenyl)etan-1-on, N-[4-[6Xyclo-

(xyclobutylamino)-9H-purin-2-ylamino]phenyl]-N-metylaxetamit (QAB-205 từ Novartis), CI-1002 (từ Pfizer), VRT-750018 (từ Vertex), PRT-062607, 2-[7-(3,4-dimetoxyphenyl)imidazo[1,2-c]pyrimidin-5-ylamino]pyridin-3-carboxamit dihydroclorua (BAY-61-3606 từ Bayer) và AVE-0950 (từ Sanofi-Aventis).

Điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến cả hoạt tính của thụ thể adrenalin β_2 và kháng muscarin M3

Muối theo sáng chế, dược phẩm và tổ hợp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn liên quan đến hoạt tính của cả thụ thể adrenalin β_2 và đối kháng muscarin M3, thường là bệnh đường hô hấp. Bệnh đường hô hấp tốt hơn nếu là bệnh trong đó việc sử dụng tác nhân làm giãn phế quản được mong đợi là có hiệu quả tốt, ví dụ bệnh hen, viêm phế quản cấp tính và mãn tính, khí thũng, hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD). Bệnh hen hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính là được ưu tiên.

Hợp chất có hoạt tính trong tổ hợp và thuốc điều trị thứ hai như được xác định ở trên có thể được sử dụng trong cùng một dược phẩm hoặc trong các dược phẩm khác nhau được dự định sử dụng riêng rẽ, sử dụng đồng thời, sử dụng kèm theo hoặc sử dụng liên tiếp bằng cùng một đường dùng hoặc đường dùng khác nhau.

Tất cả các tác nhân có hoạt tính được dự tính là sẽ được sử dụng cùng lúc, hoặc ở thời điểm rất gần nhau. Theo cách khác, một hoặc hai tác nhân có hoạt tính có thể được dùng vào buổi sáng và (các) tác nhân khác được dùng vào thời điểm muộn hơn trong ngày. Hoặc trong một tình huống khác, một hoặc hai tác nhân có hoạt tính có thể được dùng hai lần hàng ngày và (các) tác nhân còn lại được dùng một lần hàng ngày, hoặc đồng thời nếu một tác nhân được dùng với liều lượng hai lần một ngày được sử dụng, hoặc dùng riêng rẽ. Tốt hơn nếu ít nhất hai, và tốt hơn nữa nếu tất cả các tác nhân có hoạt tính được dùng đồng thời. Tốt hơn nếu ít nhất hai, và tốt hơn nữa nếu tất cả các tác nhân có hoạt tính được dùng dưới dạng hỗn hợp.

Chế phẩm chứa chất có hoạt tính theo sáng chế tốt hơn nếu được dùng dưới dạng chế phẩm để hít được phát tán với sự trợ giúp của ống hít, đặc biệt là

ống hít sử dụng bột khô, tuy nhiên, có thể sử dụng dạng bất kỳ khác hoặc sử dụng ngoài ruột hoặc dùng đường miệng. Do đó, việc dùng chế phẩm hít tiêu biểu cho dạng dùng ưu tiên, đặc biệt trong điều trị bệnh phổi nghẽn tắc hoặc để điều trị bệnh hen.

Chế phẩm chứa (các) hợp chất có hoạt tính thường chứa chất mang thích hợp mà có thể là chất đẩy khi sử dụng MDI hoặc nước khi sử dụng qua ống phun. Chế phẩm này có thể chứa thành phần phụ như chất bảo quản (ví dụ, benzalkoni clorua, kali sorbat, rượu benzylic); chất làm ổn định độ pH (ví dụ, chất axit, chất kiềm, hệ đệm); chất làm ổn định đẳng trương (ví dụ, natri clorua); chất hoạt động bề mặt và tác nhân làm ướt (ví dụ, polysorbat, các sorbitan este); và/hoặc chất tăng cường hấp thu (ví dụ, chitosan, axit hyaluronic, chất hoạt động bề mặt). Chế phẩm này cũng có thể chứa các chất phụ gia để làm tăng độ hòa tan của các hợp chất có hoạt tính khác khi được trộn với muối theo sáng chế. Chất làm tăng độ hòa tan có thể chứa các thành phần như xyclodextrin, liposom hoặc đồng dung môi như etanol, glyxerol và propylen glycol.

Chất mang phụ thích hợp đối với chế phẩm của muối có hoạt tính theo sáng chế có thể tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000.

Chất mang đối với dược phẩm dạng bột khô thường được chọn từ tinh bột hoặc đường dược dụng, như lactoza hoặc glucoza. Lượng thành phần hoạt tính cho chất mang thường thay đổi từ 0,001% đến 99%.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh liên quan đến hoạt tính của cả thụ thể adrenalin β_2 và kháng muscarin M3, thường là các bệnh về đường hô hấp, như bệnh hen hoặc bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính, ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú này sử dụng một lượng muối, dược phẩm hoặc hỗn hợp theo sáng chế hữu hiệu để điều trị. Động vật có vú này tốt hơn nếu là cơ thể người.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Chất phản ứng, nguyên liệu ban đầu, và dung môi được mua từ nhà cung cấp thương mại và được sử dụng như khi nhận được.

Thử nghiệm kết tinh của muối của hợp chất có công thức (I) có phạm vi rộng về các axit được dùng (bao gồm trong số axit fumaric, succinic, sulphuric, 1-hydroxy-2-naphthoic, L-tartaric, bromhydric, 4-acetamidobenzoic, sorbic, clohydric, oxalic, triphenylacetic, metansulfonic, etandisulfonic, p-toluensulfonic, naphthalen-2-sulfonic, sacarin, L-mandelic, maleic, 1S-camphor-10-sulfonic, L-malic, L-pyroglutamic và naphthalen-1,5-disulfonic) trong phạm vi của các dung môi được dùng khác nhau (bao gồm trong số các dung môi khác là axeton, etyl axetat, isopropanol, 2-butanol, etanol, clorofom, metanol, tetrahydrofuran và nước hoặc hỗn hợp của nó) đã được thực hiện.

Muối từ axit 4-acetamidobenzoic và axit sorbic đóng vai trò là dầu hoặc chất rắn vô định hình. Muối từ axit sulphuric, thu được dưới dạng chất rắn nhưng có độ kết tinh rất thấp. Mặt khác, muối từ axit clohydric và axit bromhydric lại không bền.

Chỉ các muối theo sáng chế là kết tinh tốt. Ngoài ra, các muối tinh thể này không hút ẩm mà cũng không chảy rữa và có điểm nóng chảy tương đối cao cho phép chúng được micron hóa và có tính ổn định lâu dài.

Cụ thể, các phương pháp tốt để điều chế muối cộng theo sáng chế này được minh họa trong các ví dụ dưới đây.

Phổ FTIR được ghi lại bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker Alpha, được trang bị hệ thống ATR phản xạ đơn Bruker Diamond, một nguồn tia hồng ngoại tầm trung làm nguồn kích thích và bộ dò DTGS, hoặc bằng cách sử dụng Perkin Elmer, quang phổ kế một quang phổ, được trang bị hệ thống ATR phản xạ đơn Diamond, nguồn tia hồng ngoại tầm trung làm nguồn kích thích và bộ dò DTGS. Phổ này thu được trong 32 lượt quét ở độ phân giải bằng 4cm^{-1} trong phạm vi nằm trong khoảng từ $4000\text{-}400\text{cm}^{-1}$.

Phép phân tích DSC được ghi lại trong Mettler Toledo DSC822e hoặc bằng cách sử dụng DSC-821 Mettler-Toledo, số theo thứ tự là 5117423874.

Trong trường hợp sử dụng thiết bị Mettler Toledo DSC822e, các mẫu chứa 1-3 mg được cân (bằng cách sử dụng MX5 vi mô, Mettler) vào nồi nấu bằng nhôm dung tích 40 μ L có nắp có lỗ đục, và được gia nhiệt, dưới dòng nitơ (50mL/phút), ở nhiệt độ từ 30 đến 300°C với tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút. Thu thập số liệu và đánh giá bằng phần mềm STARe. Trong trường hợp sử dụng DSC-821 Mettler-Toledo, thiết bị có số theo thứ tự là 5117423874, các mẫu được cân vào chảo nhôm, nắp nhôm đục lỗ được đặt trên đỉnh mẫu và nén bằng thanh đòn bằng đồng. Các mẫu được làm cân bằng ở nhiệt độ 25°C và gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút đến nhiệt độ 300°C. Dụng cụ này được định cỡ bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn indi và kẽm.

Phép phân tích nhiệt trọng lượng được ghi trong Mettler Toledo SDTA851e. Các mẫu có trọng lượng 1-3mg được cân (bằng cách sử dụng MX5 vi mô, Mettler) vào nồi nhôm dung tích 40 μ L có nắp được đục lỗ, và được gia nhiệt ở tốc độ 10°C/phút ở nhiệt độ từ 30 đến 300°C, dưới dòng nitơ (50mL/phút). Thu thập dữ liệu và đánh giá bằng phần mềm STARe.

Phép phân tích cộng hưởng từ hạt nhân được ghi lại trong dimetylsulfoxit được đơteri hóa (DMSO-d₆) trong quang phổ kế Bruker Avance 500 Ultrashield NMR và Varian VNMRS 600 MHz có đầu dò lạnh. Phổ thu được 8-10g mẫu cần tìm trong 0,5ml dung môi được đơteri hóa.

Để thu được mẫu nhiễu xạ bột của chất rắn thu được, khoảng 20mg mẫu không qua thao tác bằng tay được điều chế trong mâm cặp mẫu tiêu chuẩn bằng cách sử dụng lá polyaxetat.

Các mẫu nhiễu xạ bột thu được trên Bruker D8 Advance series 2Theta/hệ nhiễu xạ bột Theta bằng cách sử dụng bức xạ CuK α 1 (1,54060 Å) trong hình học truyền đạt. Hệ thống này được trang bị với PSD đếm photon đơn, máy đơn sắc Germanium, giai đoạn mẫu tự thay đổi 90 vị trí, khe hở rẽ hướng cố định và bàn bức xạ. Chương trình được sử dụng: Thu thập dữ liệu bằng DIFFRAC plus XRD Commander V.2.4.1 và đánh giá bằng EVA V.12.0.

Các mẫu nhiễu xạ bột cũng được thực hiện trên nhiễu xạ kế tia X Bruker, model D2 Phaser với nguồn tia Cu X. Phương pháp này chạy từ 5 đến 40 độ

2-Theta với kích thước bước 2-Theta 0,01 độ và thời gian thu thập 0,4 giây ở mỗi bước bằng cách sử dụng máy dò Lynxeye.

Ví dụ 1 – Điều chế *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)-xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat.

1.1 Điều chế bazơ tự do của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat từ muối hydroflorua của nó.

Bổ sung lượng dư của dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa vào huyền phù chứa 1,15g *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat hydroflorua (ví dụ 9 của WO2011/141180) trong 50ml CHCl₃. Hỗn hợp này được khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn trở thành dầu và dung dịch CHCl₃/MeOH (10:1) được bổ sung cho đến khi hòa tan. Các pha được tách và pha nước được chiết lại bằng 30ml dung dịch CHCl₃/MeOH (10:1). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô dưới MgSO₄, được lọc và dung môi được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,09g bazơ tự do dưới dạng bột khô màu vàng. (Hiệu suất: 97,17%).

Fig. 1 thể hiện phổ FTIR cho bazơ tự do của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat. Tín hiệu quan trọng đối với hợp chất bazơ tự do xuất hiện ở: 2939, 1728, 1652, 1588, 1524, 1448, 1397, 1224, 1163, 1042, 833 và 700cm⁻¹.

1.2 Điều chế trực tiếp muối etandisulfonat kết tinh từ bazơ tự do của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)-xyclohexyl hydroxyl-(di-2-thienyl)axetat.

1.2.1 Sử dụng metanol làm dung môi.

105mg bazơ tự do (0,132mmol) được hòa tan trong 14ml metanol cùng với khuấy từ và sử dụng quá trình nghiền bằng siêu âm phụ động. Dung dịch này được lọc qua bộ lọc phun 0,45 μ m để loại bỏ lớp vẩn đục màu vàng khá nhẹ và sau đó, tiếp tục khuấy vừa phải, dung dịch chứa 27,6mg (0,145mmol) axit etandisulfonic trong 1ml metanol được bổ sung nhỏ giọt. Dung dịch trong thu được sau khi bổ sung. Sự hình thành lớp vẩn đục màu trắng bắt đầu vài phút sau đó và lượng chất kết tủa tăng dần. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc, được rửa một lần với dung dịch metanol/isopropyl ete (1:1) và ba lần với etyl ete, sau khi sấy khô, thu được 76mg muối nêu ở phần đề mục này. (Hiệu suất: 58,5%).

1.2.2 Sử dụng CH₂Cl₂/EtOH làm dung môi

105mg bazơ tự do (0,132mmol) được hòa tan trong 3ml diclometan cùng với khuấy từ và 3ml etanol được bổ sung vào. Dung dịch này được lọc qua bộ lọc phun 0,45 μ m để loại bỏ lớp vẩn đục màu vàng rất nhỏ và sau đó, tiếp tục khuấy vừa phải, dung dịch chứa 27,6mg (0,145mmol) axit etandisulfonic trong 1ml etanol được bổ sung nhỏ giọt. Sự hình thành lớp vẩn đục màu trắng bắt đầu ngay sau khi bổ sung những giọt dung dịch axit đầu tiên và sau đó chất kết tủa tăng dần. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ và sau đó hỗn hợp này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc, được rửa một lần bằng dung dịch etanol/isopropyl ete (3:1) và ba lần bằng etyl ete để có được, sau khi sấy khô, 99mg muối nêu ở phần đề mục này. (Hiệu suất: 76,1%).

Fig. 2 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho muối etandisulfonat. Như vậy, lượng lớn các đỉnh được quan sát thấy chứng minh độ kết tinh của muối này. Các góc XRPD và cường độ tương đối được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
9,22	9,58	49,3
11,53	7,67	70,5
13,46	6,57	36,3
14,46	6,12	87,6
14,53	6,09	93,4
15,10	5,86	51,3
15,12	5,85	54,9
15,70	5,64	50,0
16,30	5,43	28,6
16,67	5,31	30,7
16,88	5,25	25,7
17,51	5,06	31,6
19,44	4,56	37,1
19,83	4,47	81,9
19,95	4,45	100
20,22	4,39	63,8
21,64	4,10	38,7
22,44	3,96	27,6
22,50	3,95	31,8
22,88	3,88	27,2
23,15	3,84	62,4
23,73	3,75	46,3
23,92	3,72	68,5
27,66	3,22	32,1
27,70	3,22	29,6

Như có thể thấy từ bảng 1, muối etandisulfonat của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxypenylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)-xyclohexyl hydroxyl-(di-2-thienyl)axetat được mô tả bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $19,95 \pm 0,2$, tốt hơn nếu các đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $14,53 \pm 0,2$, $19,83 \pm 0,2$ và $19,95 \pm 0,2$.

Fig. 3 tương ứng với phổ ^1H -NMR của muối etandisulfonat. Hình vẽ này thể hiện rõ ràng hệ số tỷ lệ của bazơ tự do/axit etandisulfonic 1:1, như được suy ra từ sự so sánh giữa trị số tích hợp của các proton tương ứng với nhóm etylen của axit và trị số tích hợp của một proton duy nhất của gốc quinolon của cấu trúc gốc.

^1H NMR (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,42 – 1,51 (m, 2 H), 1,59 – 1,79 (m, 2 H), 1,99 – 2,07 (m, 4 H), 2,61 (s, 4 H), 2,74 (d, 3 H), 2,93-2,98 (m, 2 H), 3,00 – 3,08 (m, 2 H), 3,22 – 3,33 (m, 2 H), 3,46 – 3,53 (m, 1 H), 3,79 (s, 3 H), 4,12 – 4,25 (m, 2 H), 4,74 – 4,81 (m, 1 H), 5,31 – 5,36 (m, 1 H), 6,18 (d, 1 H), 6,57 (d, $J=10,0$ Hz, 1 H), 6,95 – 7,00 (m, 3 H), 7,07 (d, 2 H), 7,14 (d, 1 H), 7,31 (s, 1 H), 7,48 (d, 2 H), 7,55 (s, 1 H), 7,61 (s, 1 H), 8,08 (d, $J=10,0$ Hz, 1 H), 8,78 (s, 2 H), 9,21 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 10,46 (s, 1 H), 10,56 (s, 1 H).

Fig. 4 thể hiện phép phân tích DSC cho muối etandisulfonat cho thấy chỉ một đường cong thu nhiệt với trị số cực đại ở nhiệt độ 206°C , cho thấy khả năng nóng chảy/phân ly của muối này.

Fig. 5 thể hiện phép phân tích TG cho muối etandisulfonat. Phổ này cho thấy sự tổn thất không đáng kể về khối lượng ở nhiệt độ từ 40 đến 90°C . Không thấy có sự thay đổi đáng kể nào cho đến nhiệt độ vào khoảng 250°C , mà ở nhiệt độ đó, muối này bị phân ly.

Fig. 6 thể hiện phổ FTIR đối với muối etandisulfonat. Tín hiệu có ý nghĩa đối với muối etandisulfonat xuất hiện ở: 3046, 1738, 1689, 1652, 1607, 1526, 1450, 1409, 1332, 1293, 1221, 1164, 1103, 1051, 1024, 994, 908, 841, 768 và 708 cm^{-1} .

Ví dụ 2 – Điều chế trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxyphenylcarbamoxyloxy)-etyl)(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat

2.1 Điều chế bazơ tự do của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-

metoxyphenylcarbamoxyloxy)-ethyl)(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat từ hydroflorua.

Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa được bổ sung với lượng dư vào huyền phù chứa 1,26g trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat hydroflorua (ví dụ 12 của WO 2011/141180) trong 58ml CHCl_3 . Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lớp nước được chiết hai lần bằng cloroform. Pha hữu cơ hỗn hợp được sấy khô dưới Na_2SO_4 , được lọc và dung môi được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,2g bazơ tự do dưới dạng bột khô màu vàng. (Hiệu suất: 97,58%).

Fig. 7 thể hiện phổ hồng ngoại biến đổi Fourier (FTIR) đối với bazơ tự do của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat. Tín hiệu có ý nghĩa đối với hợp chất bazơ tự do xuất hiện ở: 2939, 1729, 1651, 1589, 1520, 1448, 1402, 1206, 1040, 985, 891, 833, 699, 624, 533 và 452 cm^{-1} .

2.2 Điều chế dạng vô định hình của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

Dung dịch sacarin (18mg, 0,1mmol) trong THF (2mL) được bổ sung vào dung dịch trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)ethyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat (40mg, 0,5mmol) trong THF (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, và kết tủa thu được được lọc ra và được sấy khô trong chân không để tạo ra 95mg sản phẩm nêu ở phần đề mục này (hiệu suất: 75%).

2.3 Điều chế muối tinh thể của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyloxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat từ dạng vô định hình.

Muối disacarinat không kết tinh của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyl-oxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat (25mg, 0,031mmol) được tạo huyền phù trong etanol (0,5mL) và được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 2 giờ. Huyền phù được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và bột màu trắng tạo ra được lọc và sấy khô qua đêm trong chân không ở nhiệt độ 60°C. Sản lượng 10mg (40%).

2.4 Điều chế trực tiếp muối tinh thể của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyloxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

225mg sacarin được bổ sung trực tiếp vào dung dịch etanolic nóng (70°C) chứa trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxyphe-nyl-carbamoyl-oxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat (500mg trong 3,7mL etanol). Dung dịch này được khuấy mạnh trong 1 giờ, nhờ đó chuyển thành huyền phù đặc màu trắng đục. Thành bình đã được cào bằng dao trộn và huyền phù được khuấy thêm 15 phút nữa. Chất rắn sau đó được lọc ra và được rửa hai lần bằng etanol (2 x 2mL), nhờ đó tạo ra 500mg (hiệu suất 70%) chất rắn màu hơi vàng. Muối sacarinat tùy ý được tạo huyền phù đặc trong 6mL nước trong 30 phút.

Fig. 8 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với muối disacarinat. Do đó, lượng lớn đỉnh được quan sát thấy như vậy chứng minh độ kết tinh của muối này. Các góc XRPD và cường độ tương đối được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

Góc nhiễu xạ(2θ)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
11,26	7,85	51,1
11,76	7,52	53,3
12,95	6,83	67,5
13,33	6,64	52,1
13,82	6,40	69,4
14,81	5,98	41,5
16,41	5,40	77,4
16,94	5,23	100
17,78	4,98	44,3
18,36	4,83	54,1
18,57	4,78	52,8
19,06	4,65	46,1
19,76	4,49	60,7
20,49	4,33	54,9
21,04	4,22	44,2
21,88	4,06	44,5
22,41	3,96	50,6
22,96	3,87	57,4
23,89	3,72	77,4
24,27	3,66	75,6
24,82	3,58	66,2
25,41	3,50	56,5
26,19	3,40	56,2
26,74	3,33	42
27,38	3,25	35
28,23	3,16	27,4

Như có thể thấy từ bảng 2, muối disacarinat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $16,94 \pm 0,2$, tốt hơn nếu các đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $16,41 \pm 0,2$, $16,94 \pm 0,2$ và $23,89 \pm 0,2$.

Fig. 9 tương ứng với phổ ^1H -NMR của muối disacarinat. Hình vẽ này cho thấy rõ hệ số tỷ lệ lượng của bazơ tự do/sacarin là 1:2, như được suy ra khi so sánh giữa trị số tích hợp của các proton tương ứng với vòng thơm của phân tử sacarin và trị số tích hợp của proton duy nhất của gốc hydroxyl của cấu trúc gốc.

^1H NMR (500 MHz, $\text{MeOD-}d_4$) δ ppm): 1,67 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,95 (m, 2H), 2,24 (m, 4H), 3,00 (s, 3H), 3,26 (dd, 1H), 3,34 (dd, 1H), 3,52 (m, 1H), 3,62 (m, 2H), 3,81 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 4,34 (m, 2H), 4,65 (m, 2H), 5,50 (dd, 1H), 6,68 (d, 1H), 7,04 (dd, 2H), 7,11 (d, 1H), 7,20 (dd, 2H), 7,36 (d, 1H), 7,44 (dd, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,75 (m, 4H), 7,80-7,86 (m, 5H), 8,25 (d, 1H).

Fig. 10 thể hiện phép phân tích DSC cho muối disacarinat chỉ thể hiện một đường cong thu nhiệt với trị số cực đại ở nhiệt độ 197°C , qua đó cho thấy khả năng nóng chảy/phân ly của muối này.

Fig. 11 thể hiện phép phân tích TG đối với muối disacarinat. Phổ này thể hiện sự tổn thất không đáng kể về khối lượng ở nhiệt độ từ 40 đến 80°C . Không có sự thay đổi đáng kể nào cho đến khi nhiệt độ vào khoảng 160°C , mà ở nhiệt độ này thì muối bị phân ly.

Fig. 12 thể hiện phổ FTIR đối với muối disacarinat. Khi so sánh với hợp chất bazơ tự do, phổ hồng ngoại của disacarinat có sự khác biệt đáng kể. So sánh giữa cả hai phổ này cũng nằm trong Fig. 12. Tín hiệu có ý nghĩa đối với disacarinat xuất hiện ở: $3106, 2954, 1742, 1636, 1600, 1530, 1456, 1328, 1259, 1210, 1136, 1117, 946, 831, 770, 751, 631, 603$ và 527 cm^{-1} .

Ví dụ 3 – Điều chế L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)-etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat

Bổ sung 600mg dung dịch bazơ tự do của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)-etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-

di(thiophen-2-yl)axetat (xem mục điều chế 2.1 ở trên) trong 20ml metanol vào dung dịch chứa 115mg axit L-tatric trong 15mL metanol. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng. Kết tủa thu được được lọc, và được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Hiệu suất 80%.

Fig. 13 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) đối với muối L-tatrat. Do đó lượng lớn đỉnh được quan sát thấy xác nhận sự kết tinh của muối này. Các góc XRPD và cường độ tương đối được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

Góc nhiễu xạ ($^{\circ}2\theta$)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
5,96	14,83	64,3
7,08	12,48	51,9
8,10	10,90	54,7
10,08	8,77	32,7
10,64	8,31	43,8
11,10	7,96	100
11,95	7,40	37,5
12,65	6,99	37,6
13,20	6,70	35
14,40	6,15	61,9
16,32	5,43	56,9
17,22	5,14	55,9
17,92	4,95	55,6
18,91	4,69	57,2
19,87	4,46	42,8
20,34	4,36	48,9
20,52	4,33	50,9
21,56	4,12	44,9
22,35	3,97	54,1
22,73	3,91	48,3
24,01	3,70	78,3
24,68	3,60	57,5
25,41	3,50	57,4
26,52	3,36	32,7
27,48	3,24	29

Góc nhiễu xạ (2θ)	Trị số d (Å)	Cường độ tương đối (%)
28,41	3,14	31,7
31,09	2,87	26,9
31,88	2,80	29,2
32,58	2,75	25,9
33,80	2,65	25,4

Như có thể thấy từ bảng 3, muối L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $11,10 \pm 0,2$, tốt hơn nếu các đỉnh có ý nghĩa ở trị số 2θ là $11,10 \pm 0,2$ và $24,01 \pm 0,2$

Fig. 14 tương ứng với phổ $^1\text{H-NMR}$ của muối L-tatrat. Hình vẽ này thể hiện rõ hệ số tỷ lệ của bazơ tự do/axit L-tatric 1:1, như được suy ra khi so sánh giữa trị số tích hợp của các proton tương ứng với gốc hydroxyl của phân tử axit L-tatric và trị số tích hợp của một proton duy nhất của gốc hydroxyl của cấu trúc gốc.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1,38 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,37 (q, 1H), 2,47 (m, 3H), 2,55 (m, 1H), 2,64 (q, 1H), 2,67 (t, 2H), 2,85 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,90 (bs, 2H), 4,04 (bs, 2H), 4,12 (t, 2H), 4,70 (m, 1H), 5,18 (t, 1H), 6,53 (d, 2H), 6,94 (d, 1H), 6,98 (dd, 2H), 7,08 (dd, 2H), 7,10 (d, 1H), 7,27 (bs, 1H), 7,43 (bs, 1H), 7,47 (dd, 2H), 8,11 (d, 1H), 9,02 (s, 1H), 10,40 (bs, 1H).

Fig. 15 thể hiện phép phân tích DSC đối với muối L-tatrat thể hiện chỉ một đường cong thu nhiệt với trị số cực đại ở nhiệt độ 173°C , qua đó cho thấy khả năng nóng chảy/phân ly của muối này.

Fig. 16 thể hiện phép phân tích TG đối với muối L-tatrat. Phổ này thể hiện sự tồn thất không đáng kể về khối lượng ở nhiệt độ từ 37 đến 90°C tương ứng

với phân tử nước. Không thấy có sự thay đổi đáng kể nào cho đến khi nhiệt độ vào khoảng 173°C, mà ở nhiệt độ này thì muối phân ly.

Fig. 17 thể hiện phổ FTIR đối với muối L-tatrat. Tín hiệu có ý nghĩa đối với muối L-tatrat xuất hiện ở: 3213, 2949, 2868, 1729, 1658, 1592, 1530, 1338, 1292, 1212, 1171, 1068, 1041, 841, 702, 623 và 524 cm^{-1} .

Các dạng chế phẩm dưới đây được trích dẫn dưới dạng ví dụ (phối chế) chế phẩm:

Ví dụ chế phẩm 1

Ví dụ phối chế 1 (chế phẩm để hít với DPI)

Thành phần	Lượng
Muối L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat (được micron hóa)	15mg
Lactoza	3000mg

Ví dụ phối chế 2 (Chế phẩm để hít với DPI)

Thành phần	Lượng
trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheyl-carbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)-xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat (được micron hóa)	15mg
Latoza	3000mg

Ví dụ phối chế 3 (chế phẩm để hít với DPI)

Thành phần	Lượng
trans-4-((3-(2-clo-4-(((2 <i>R</i>)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)-xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat (được micron hóa)	15mg
Lactoza	3000mg

Ví dụ phối chế 4 (chế phẩm cho MDI)

Thành phần	Lượng
Muối L-tatrat của trans-4-((2-(2-clo-4-(((<i>R</i>)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat (được micron hóa)	10g
1,1,1,2,3,3,3-heptaflon-propan	Lượng vừa đủ đến 200ml

Ví dụ phối chế 5 (chế phẩm cho MDI)

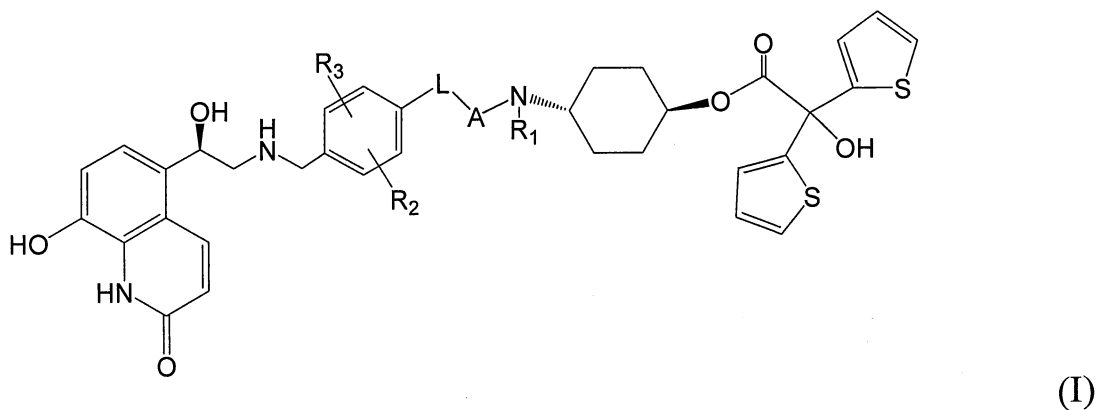
Thành phần	Lượng
trans-4-((2-(2-clo-4-(((<i>R</i>)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheyl-carbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)-xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat (được micron hóa)	10g
1,1,1,2,3,3,3-heptaflon-propan	Lượng vừa đủ đến 200ml

Ví dụ phối chế 6 (chế phẩm cho MDI)

Thành phần	Lượng
trans-4-((3-(2-clo-4-(((2 <i>R</i>)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)methyl)-5-metoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(methylamino)-xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat (được micron hóa)	10g
1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropan	Lượng vừa đủ đến 200ml

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối cộng tinh thể được dụng của (i) axit sulfonic, axit hydroxycarboxylic, dẫn xuất sulfinit, hoặc solvat được dụng của nó và (ii) dẫn xuất 2-amino-1-hydroxyetyl-8-hydroxyquinolin-2(1H)-on có công thức (I), hoặc các solvat được dụng của nó:



trong đó:

R_1 là nhóm metyl,

R_2 là nhóm metoxy và R_3 là nguyên tử clo,

A là nhóm etylen,

L được chọn từ nhóm $-NH(CO)-$, hoặc $-NH(CO)O-$, trong đó khi L là $-NH(CO)O-$, nguyên tử nitơ được liên kết với nhóm thế phenylen và nguyên tử oxy được liên kết với nhóm thế A.

2. Muối theo điểm 1, trong đó muối này được chọn từ một trong số các hợp chất sau đây:

trans-4-((3-(2-clo-4-(((2R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl amino)metyl)-5-metoxyphe nyl amino)-3-oxopropyl)(metyl) amino)-xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat,

trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl amino)-metyl)-5-metoxyphe nyl carbamoyloxy)etyl)-(metyl) amino)-xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat, và

trans-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)-metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat L-tatrat, hoặc solvat được dụng của nó.

3. Được phẩm chứa lượng hữu hiệu trị liệu của muối theo điểm 1 và chất mang được dụng.

4. Được phẩm theo điểm 3, trong đó được phẩm này còn chứa lượng hữu hiệu trị liệu của một hoặc nhiều thuốc điều trị khác được chọn từ:

- (a) corticosteroid, hoặc glucocorticoid,
- (b) các chất kháng histamin,
- (c) các chất đối kháng thụ thể chemokin,
- (e) các chất đối kháng CRth2,
- (f) các chất đối kháng thụ thể leukotrien,
- (g) các chất ức chế JAK,
- (h) các chất ức chế Syk,
- (i) các chất ức chế phosphodiesteraza IV,
- (j) các chất ức chế p38,
- (k) các chất ức chế PKC,
- (l) các chất ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza,
- (m) các chất ức chế 5-lipoxygenaza,
- (n) các chất đối kháng CYSLTR1,
- (o) các chất đối kháng CYSLTR2,
- (p) các chất đối kháng BLT1,
- (q) các chất đối kháng BLT2,
- (r) các chất đối kháng thromboxan A2,
- (s) các chất đối kháng thụ thể DP1,
- (t) các chất chủ vận thụ thể DP1,
- (u) các chất chủ vận thụ thể IP,
- (v) chất kháng-IgE,

- (w) kháng thể IL5,
- (x) các chất ức chế sự hình thành leukotrien,
- (y) các chất giảm xung huyết,
- (z) các chất tiêu nhầy,
- (aa) các thuốc chống ho,
- (bb) các thuốc giảm đau, và
- (cc) các thuốc long đờm.

5. Tổ hợp chứa muối theo điểm 1 và một hoặc nhiều thuốc điều trị khác được chọn từ:

- (a) corticosteroid, hoặc glucocorticoid,
- (b) các chất kháng histamin,
- (c) các chất đối kháng thụ thể chemokin,
- (e) các chất đối kháng CRth2,
- (f) các chất đối kháng thụ thể leukotrien,
- (g) các chất ức chế JAK,
- (h) các chất ức chế Syk,
- (i) các chất ức chế phosphodiesteraza IV,
- (j) các chất ức chế p38,
- (k) các chất ức chế PKC,
- (l) các chất ức chế protein hoạt hóa 5-lipoxygenaza,
- (m) các chất ức chế 5-lipoxygenaza,
- (n) các chất đối kháng CYSLTR1,
- (o) các chất đối kháng CYSLTR2,
- (p) các chất đối kháng BLT1,
- (q) các chất đối kháng BLT2,
- (r) các chất đối kháng thromboxan A2,
- (s) các chất đối kháng thụ thể DP1,
- (t) các chất chủ vận thụ thể DP1,
- (u) các chất chủ vận thụ thể IP,
- (v) chất kháng-IgE,

- (w) kháng thể IL5,
- (x) các chất ức chế sự hình thành leukotrien,
- (y) các chất giảm xung huyết,
- (z) các chất tiêu nhầy,
- (aa) các thuốc chống ho,
- (bb) các thuốc giảm đau, và
- (cc) các thuốc long đờm.

FIG. 1

Phổ FTIR đối với *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat.

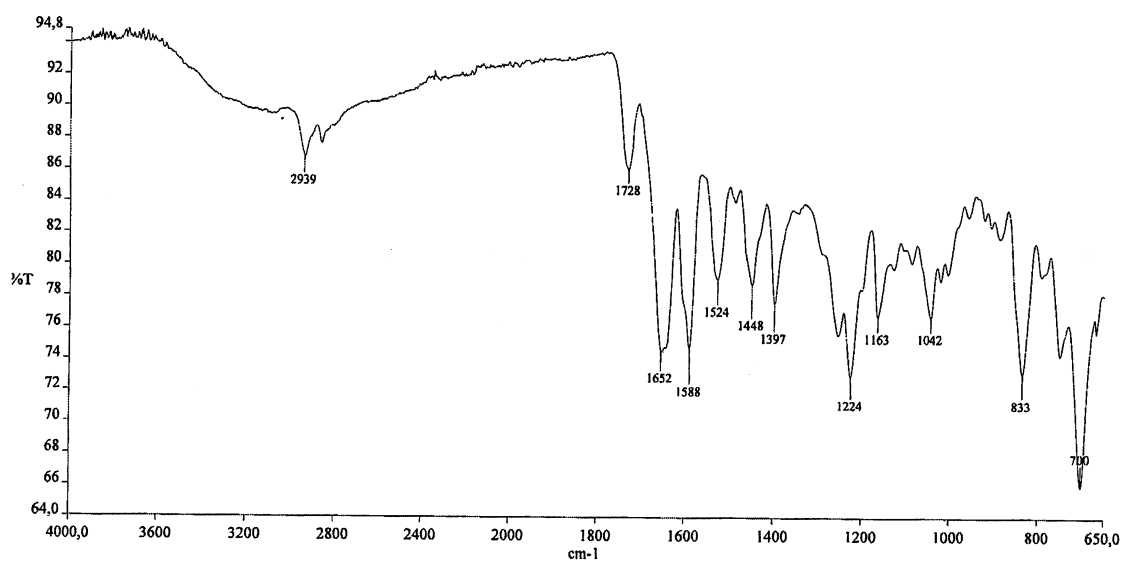


FIG. 2

Mẫu nhiễu xạ tia X (PXRD) đối với *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)-(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat.

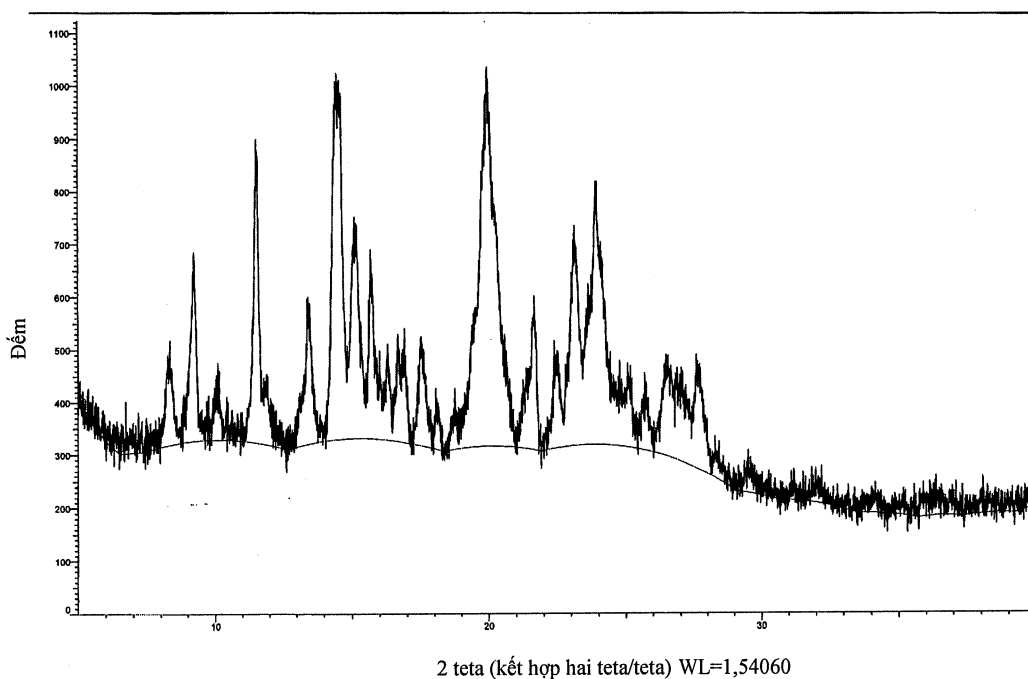


FIG.3

^1H -NMR (600 MHz, DMSO- d_6) đối với *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylamino)-3-oxopropyl)(metyl)amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat.

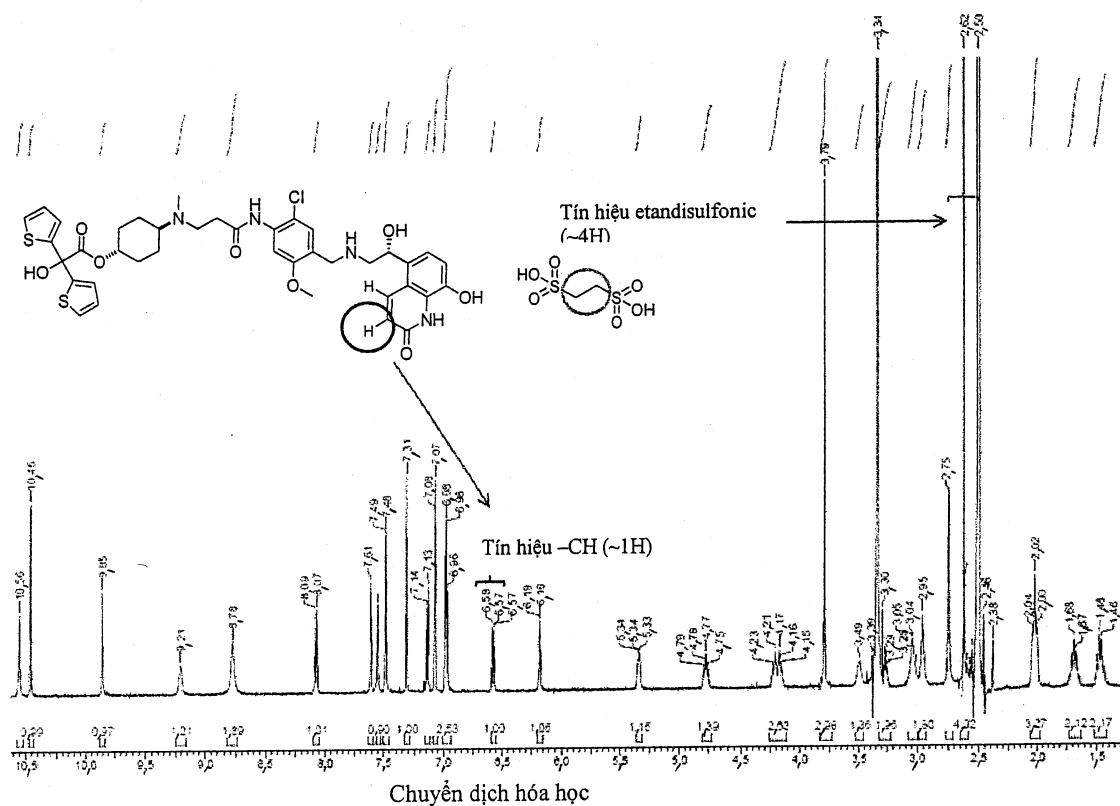


FIG. 4

Phép phân tích DSC của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxypenylamino)-3-oxopropyl)(metyl)-amino)xyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat.

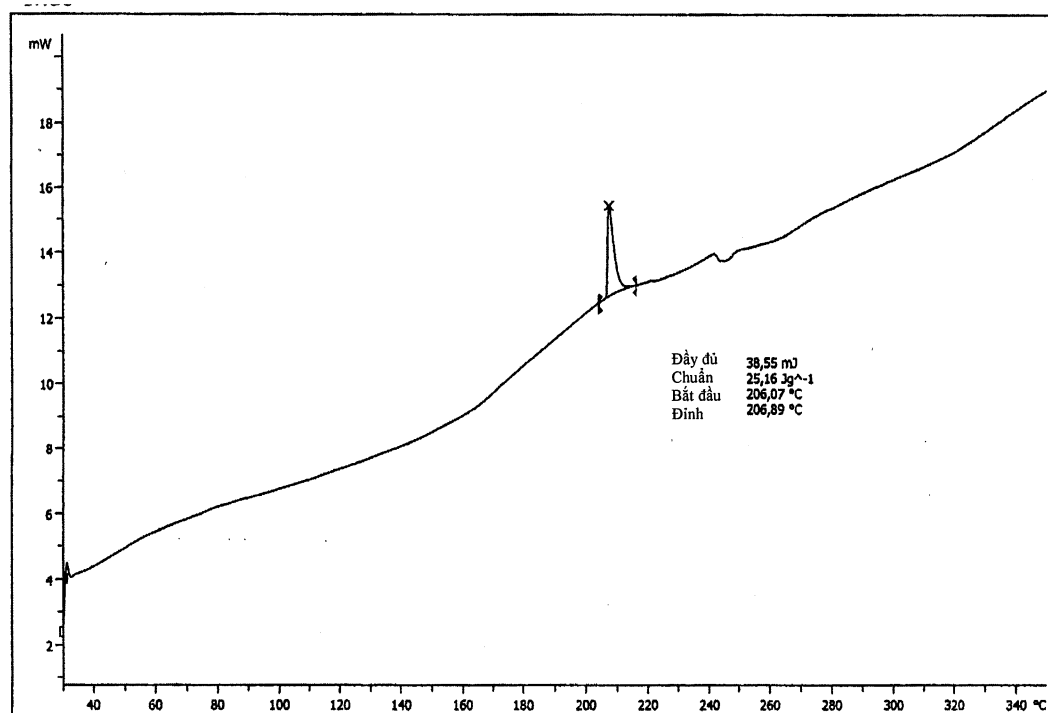


FIG. 5

Phép phân tích TGA của *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxyphenylamino)-3-oxopropyl)(metyl)-amino)xcyclohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat

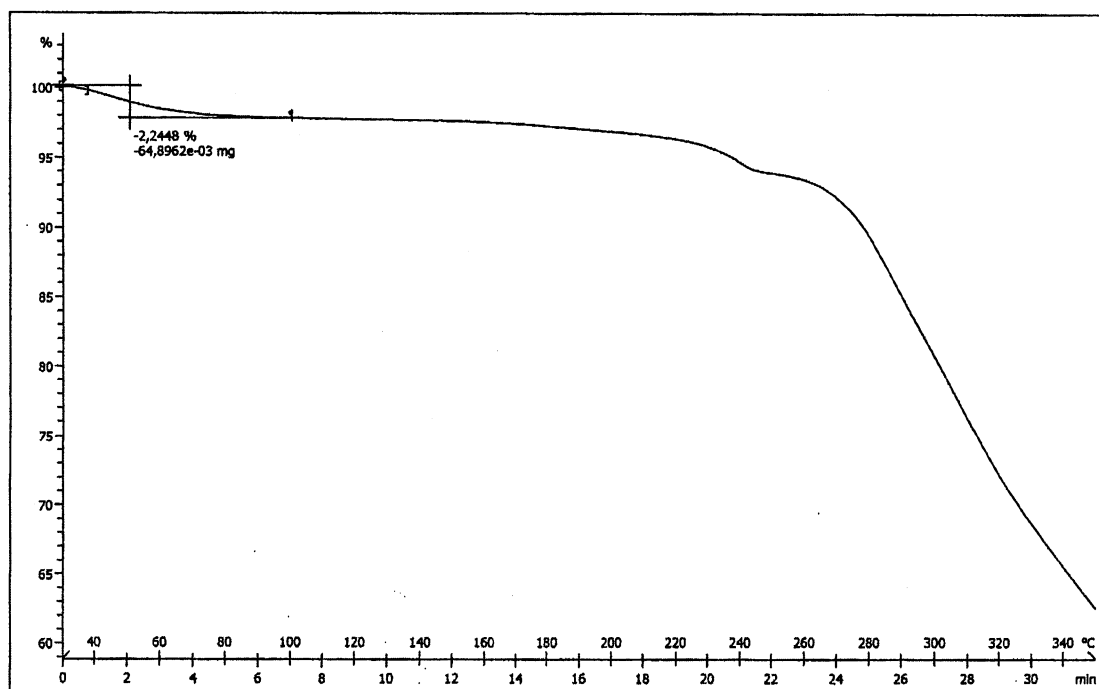


FIG. 6

Phổ FTIR đối với *trans*-4-((3-(2-clo-4-(((2*R*)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etylaminometyl)-5-metoxypheylaminometyl)-3-oxopropyl)(metylaminometyl)amino)xylohexyl hydroxy(di-2-thienyl)axetat etandisulfonat

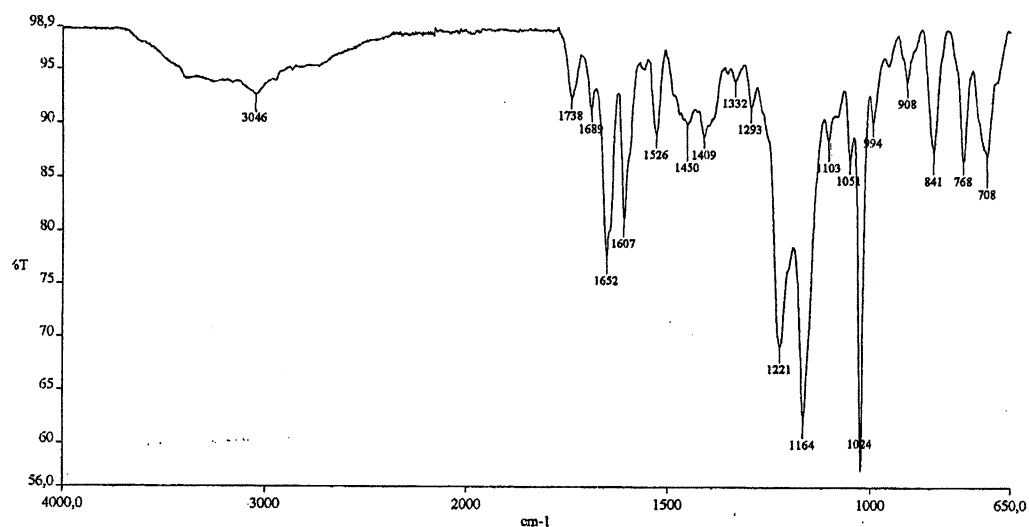


FIG. 7

Phổ FTIR đối với *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

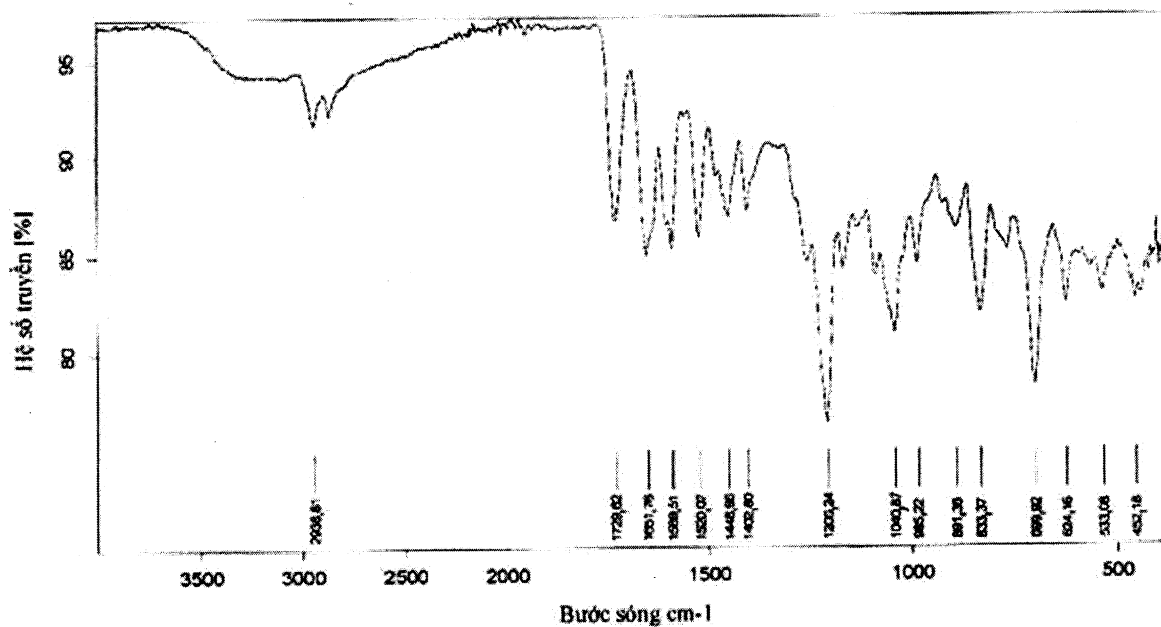


FIG. 8

Mẫu nhiễu xạ tia X (PXRD) đối với *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphenylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

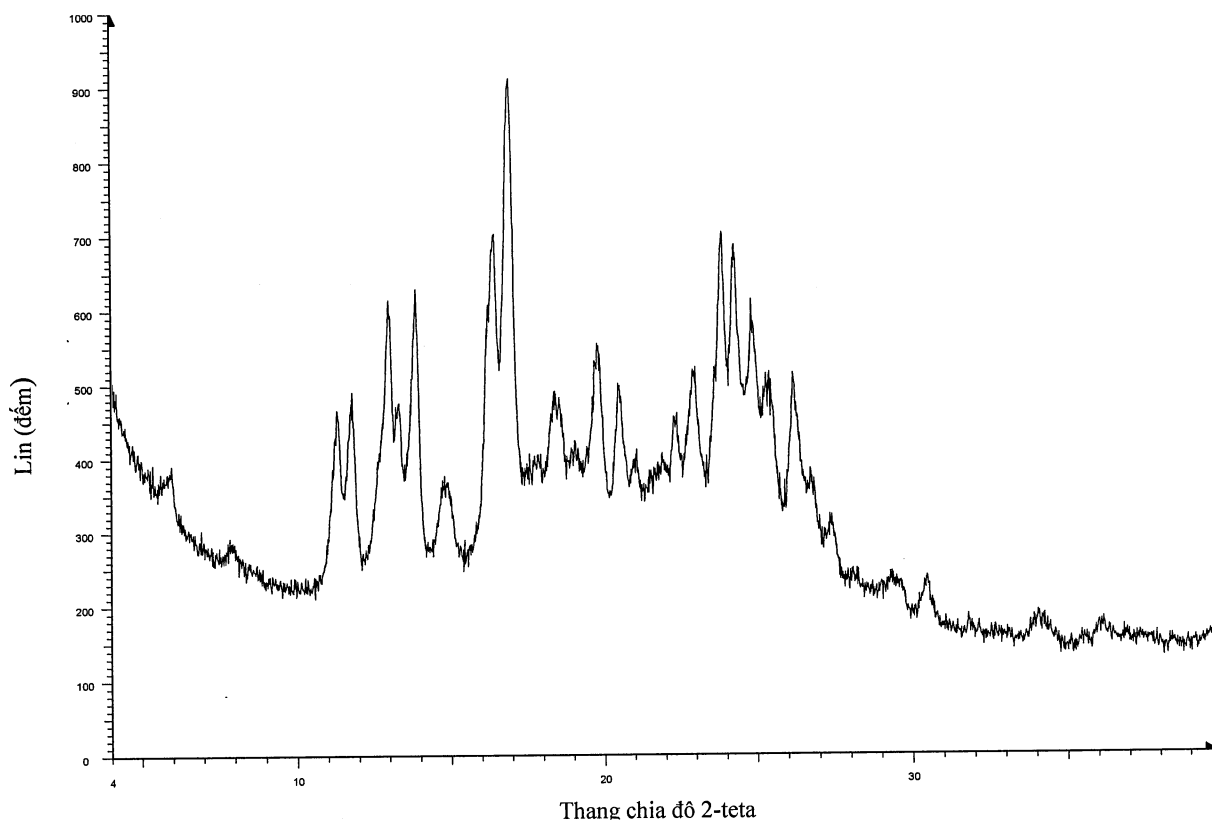


FIG. 9

Phổ ^1H -NMR của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphenylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

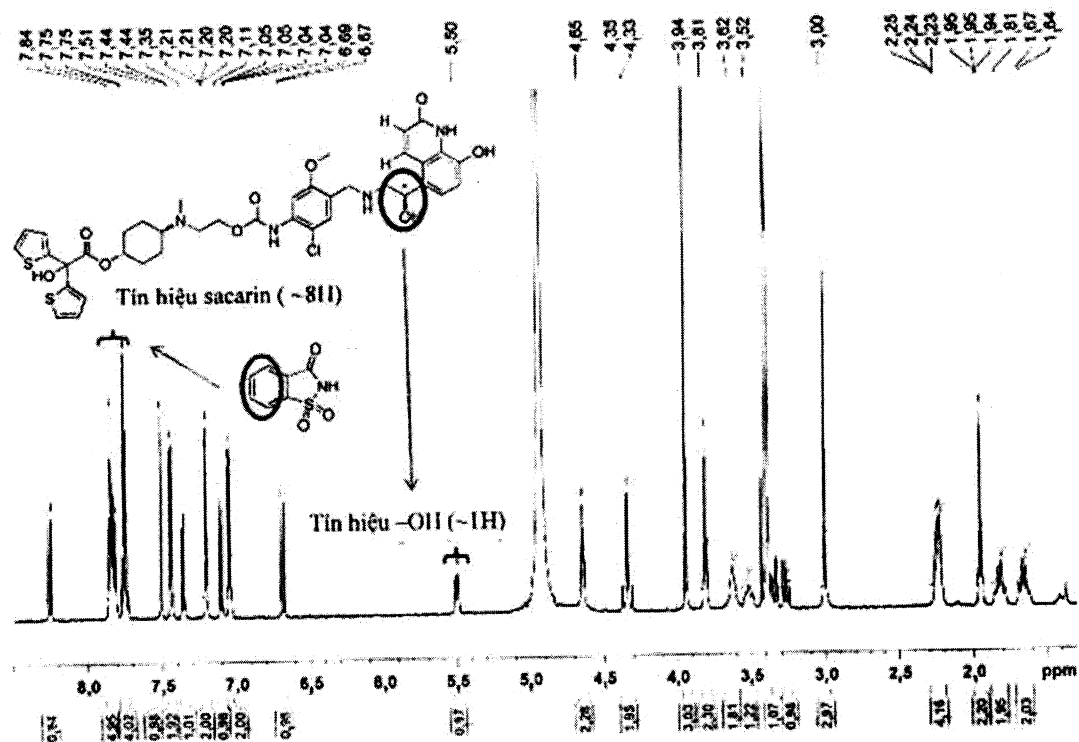


FIG. 10

Phép phân tích DSC của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxyphenylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat

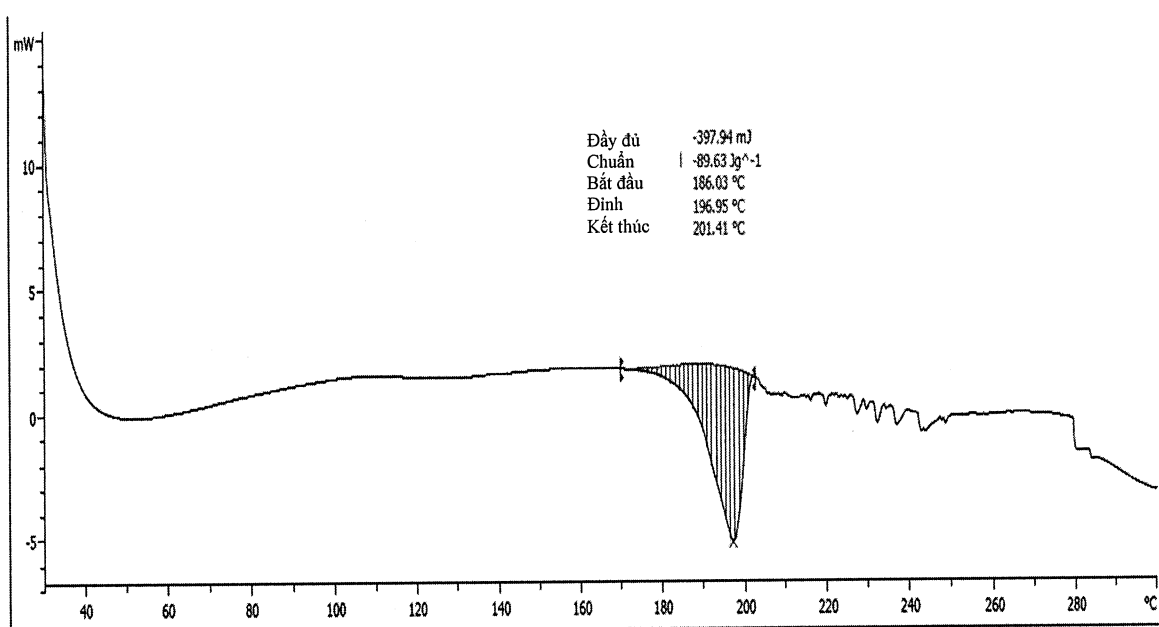


FIG. 11

Phép phân tích TG đối với *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl amino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat.

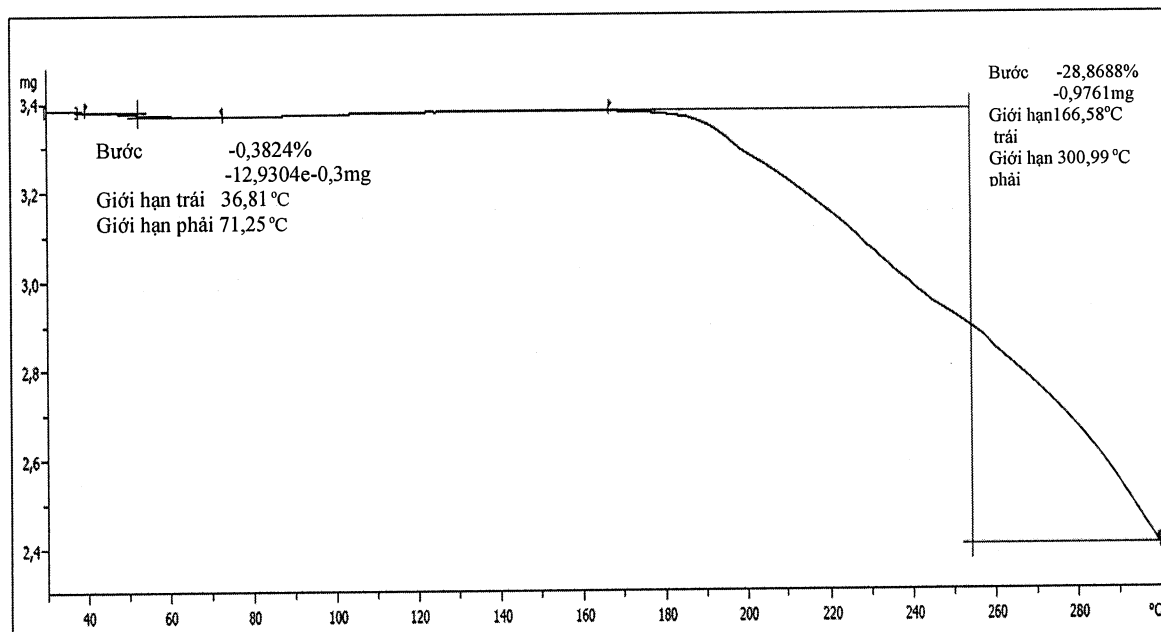


FIG. 12

Phổ FTIR đối với *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoyl-oxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat disacarinat

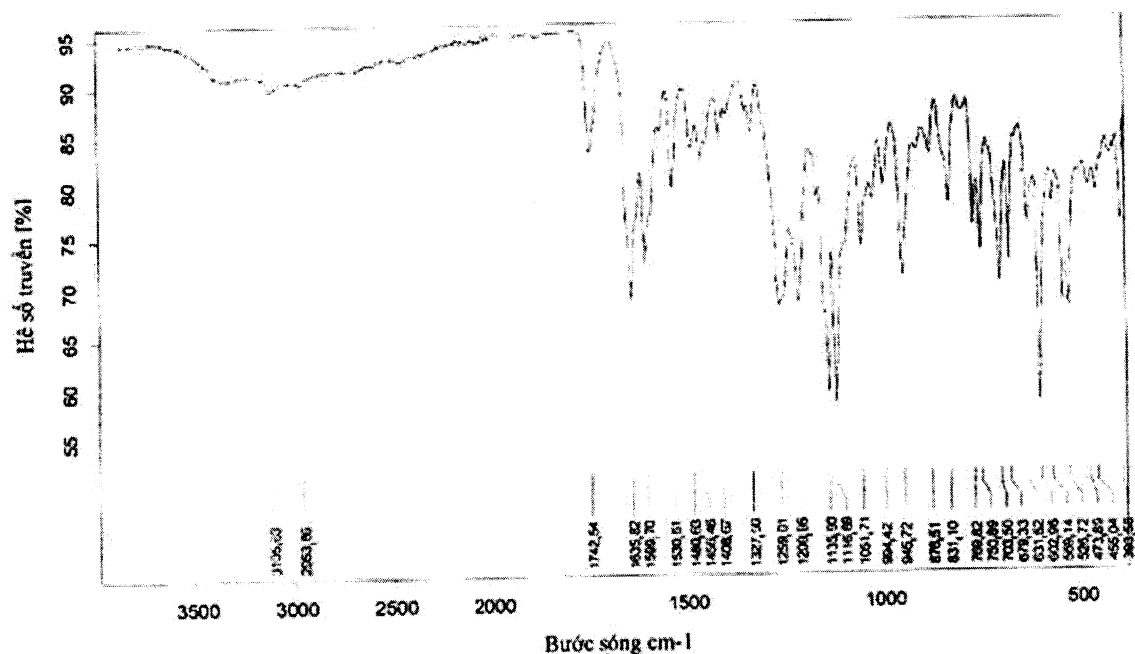


FIG. 13

Mẫu nhiễu xạ tia X (PXRD) đối với L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

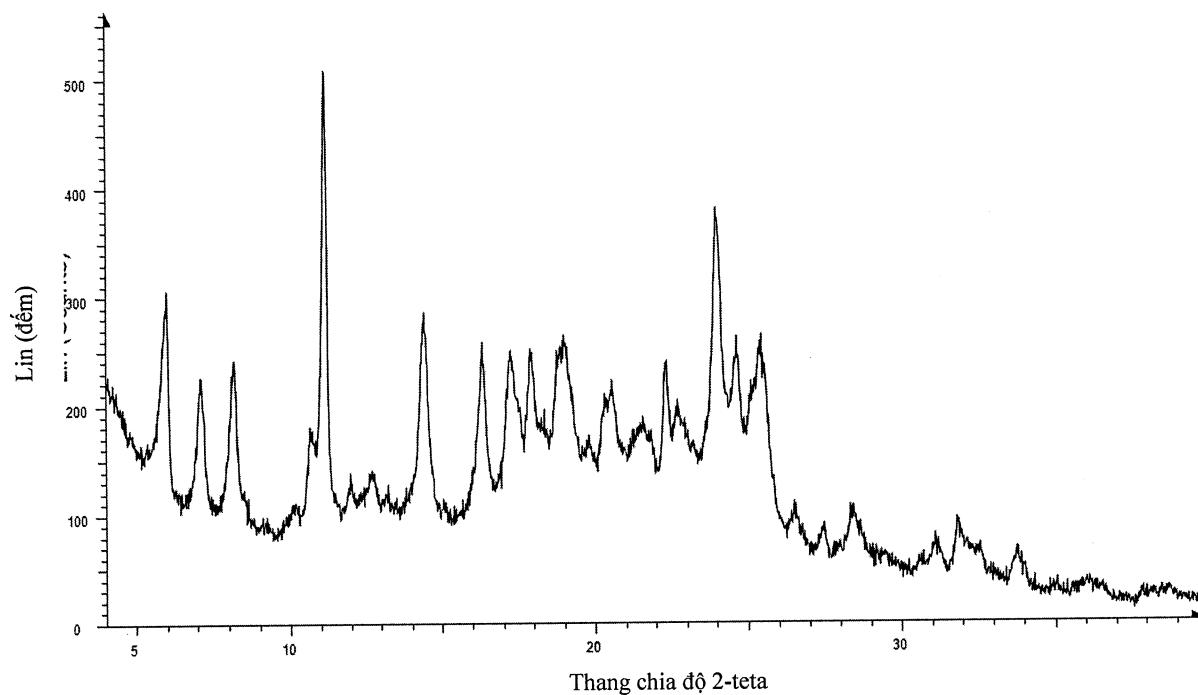


FIG. 14

Phổ ^1H -NMR của L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)etyl amino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

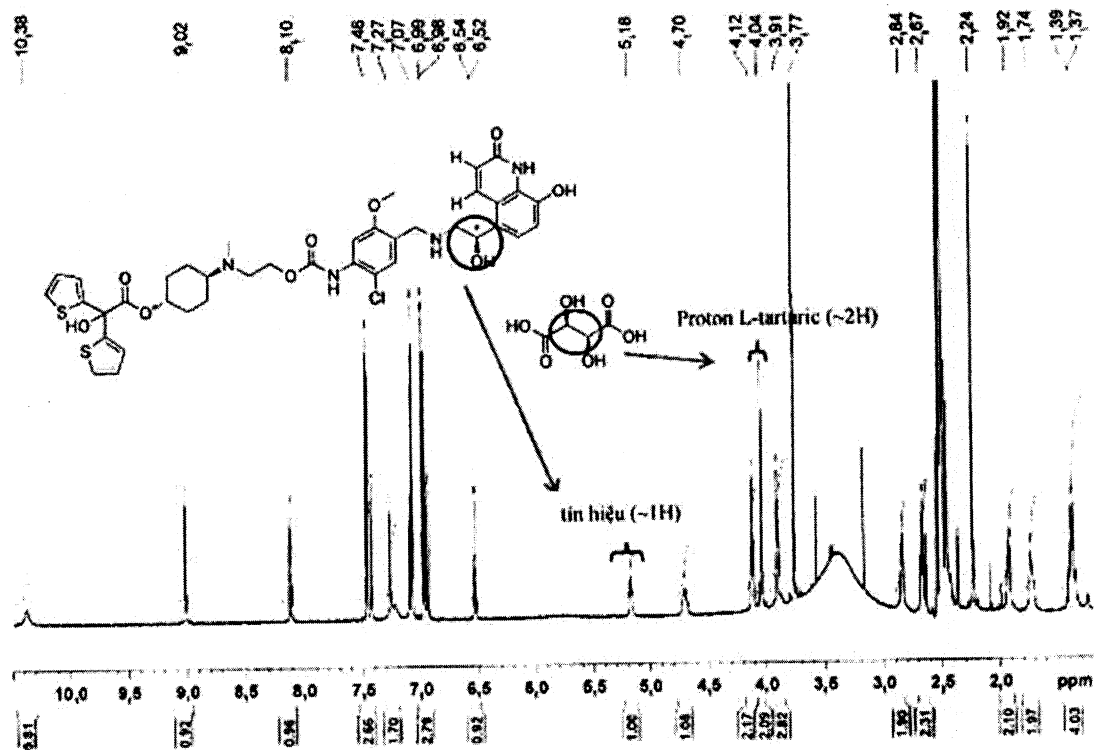


FIG. 15

Phép phân tích DSC của L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydro-quinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)-xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat

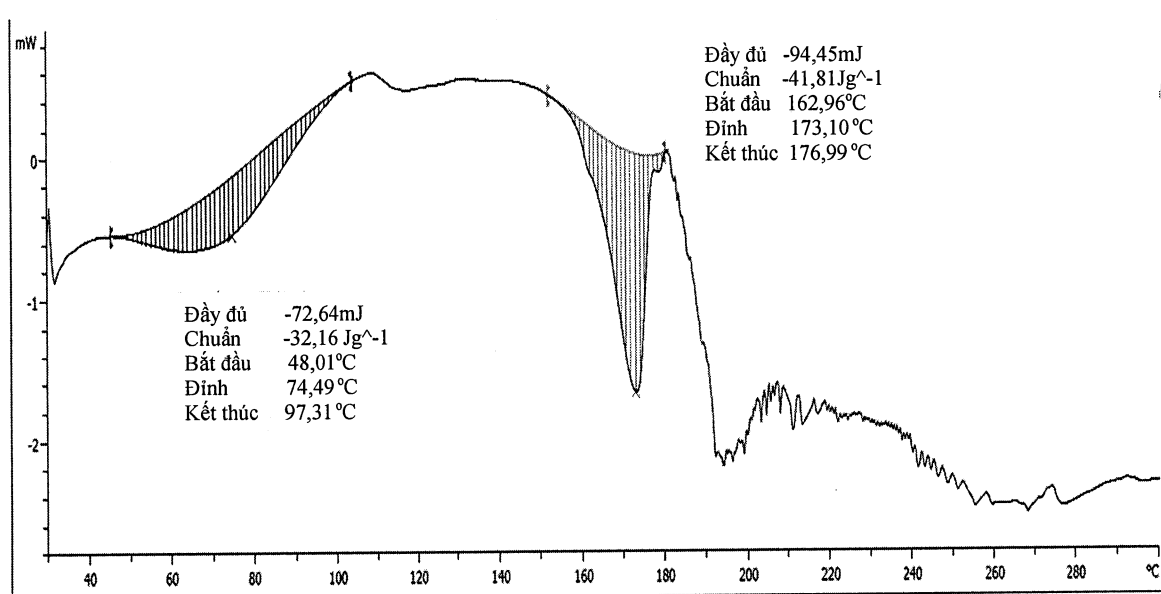


FIG. 16

Phép phân tích TG đối với L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoxyloxy)etyl)-(metyl)amino)xcyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat.

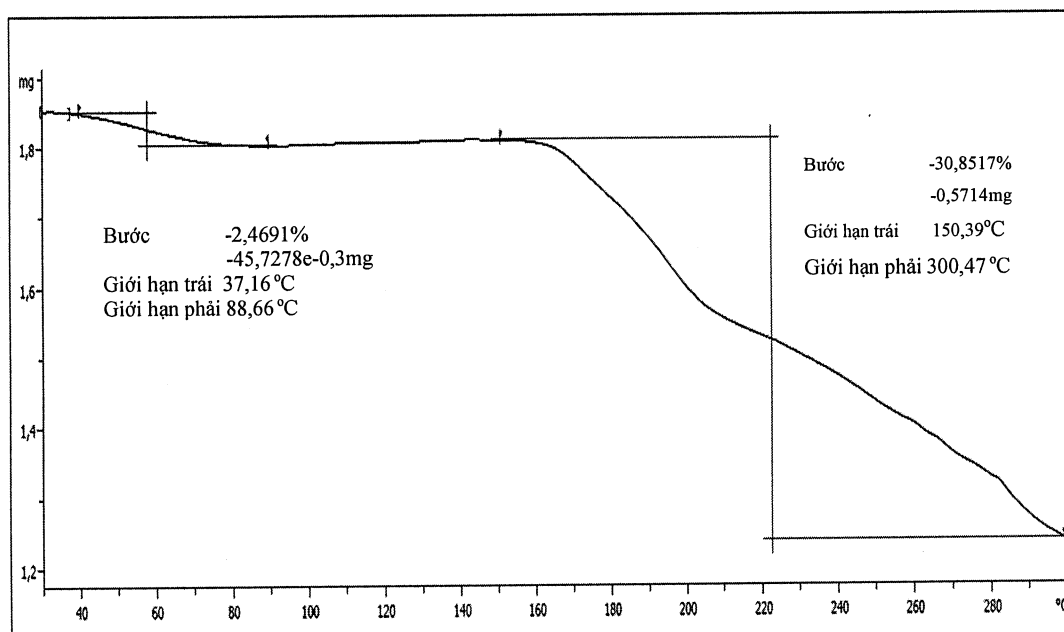


FIG. 17

Phổ FTIR đối với L-tatrat của *trans*-4-((2-(2-clo-4-(((R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino)metyl)-5-metoxypheylcarbamoyl-oxy)etyl)(metyl)-amino)xyclohexyl 2-hydroxy-2,2-di(thiophen-2-yl)axetat

