(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) **1-0025296**

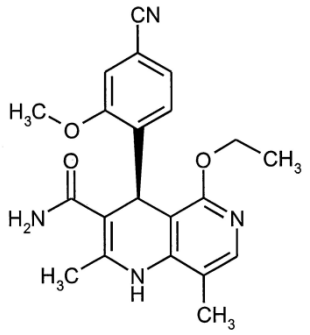
(51)[7] **C07D 471/04**; A61K 31/4375; A61P 9/00

(13) **B**

(21) 1-2017-00612
(22) 29/07/2015
(86) PCT/EP2015/067340 29/07/2015
(87) WO2016/016287 04/02/2016
(30) 14179544.3 01/08/2014 EP
(45) 25/08/2020 389
(43) 26/06/2017 351A
(73) BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT (DE)
Müllerstraße 178, 13353 Berlin, Germany
(72) PLATZEK, Johannes (DE); GARKE, Gunnar (DE); GRUNENBERG, Alfons (DE).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT (4S)-4-(4-XYANO-2-METOXYPHENYL)-5-ETOXY-2,8-DIMETYL-1,4-DIHYDRO-1,6-NAPHTYRIDIN-3-CARBOXAMIT Ở DẠNG TINH THỂ ĐA HÌNH I

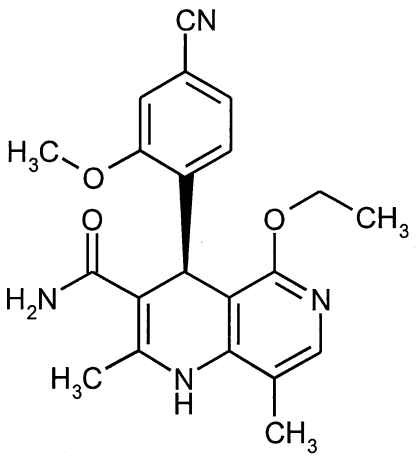
(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:




(I).

**Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Sáng chế đề cập đến quy trình mới và cải tiến để điều chế (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:




(I),

và quy trình điều chế hợp chất này.

**Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

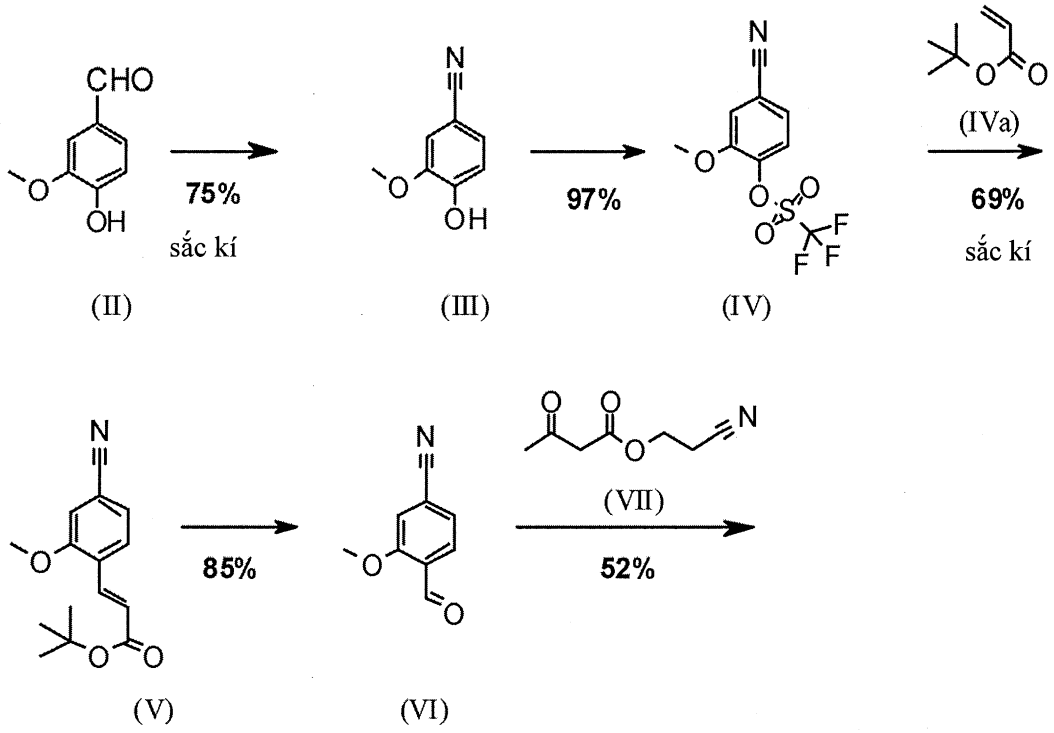
Hợp chất có công thức (I) hoạt động làm các chất đối kháng không steriodal của thụ thể khoáng coctocoit và có thể được sử dụng làm tác nhân để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh tim mạch và các rối loạn về thận như, ví dụ, suy tim và bệnh thận do tiểu đường.

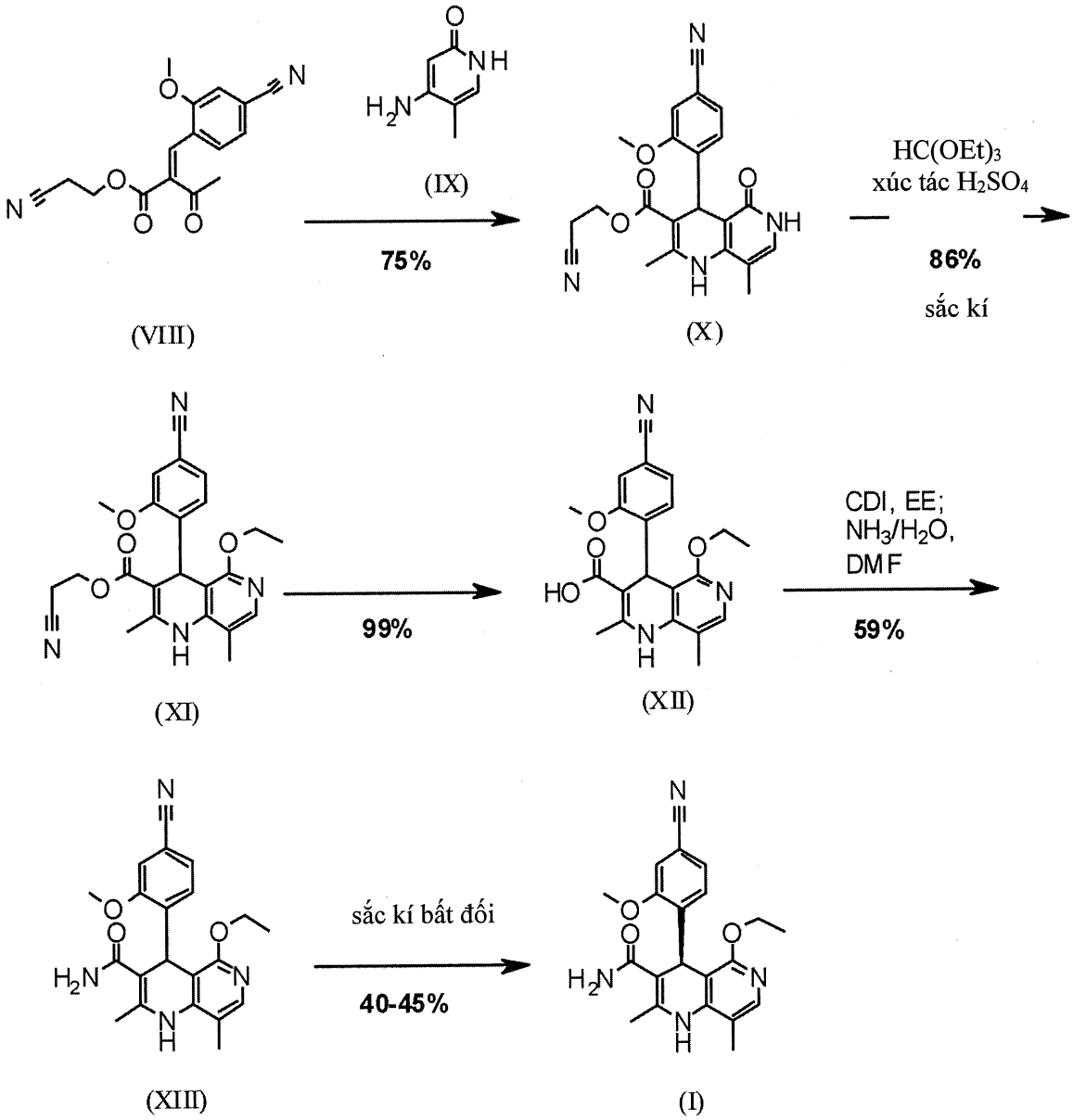
Hợp chất có công thức (I) và quy trình điều chế nó được mô tả trong WO 2008/104306 và ChemMedChem 2012, 7, 1385, trong đó sự bàn luận chi tiết về nghiên cứu tổng hợp được bộc lộ trong cả hai bản công bố. Nhược điểm của việc tổng hợp được mô tả trong đó là thực tế rằng việc tổng hợp này là không thích hợp cho quy trình quy mô lớn, vì nhiều bước tiến hành ở sự pha loãng rất cao, với mức dư rất cao của các chất phản ứng và do đó cho năng suất tổng thể tương đối thấp. Ngoài ra, cần nhiều khâu tinh chế bằng sắc ký trung gian, điều này về mặt kỹ thuật nhìn chung là rất khó và đòi hỏi

một lượng lớn dung môi, gây tốn kém và do đó cần tránh nếu có thể. Một số giai đoạn không đạt được do độ an toàn và sự khó khăn về quy trình công nghệ.

Trong tài liệu công bố ChemMedChem 2012, 7, 1385, bộc lộ sự tổng hợp quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) được điều chế trong 10 giai đoạn bắt đầu từ vanillin với hiệu suất tổng thể là 3,76% so với lý thuyết. Hợp chất có công thức (I) thu được bằng cách làm bay hơi các phân đoạn sắc ký ở dạng chất rắn vô định hình; quy trình kết tinh xác định cho giai đoạn cuối để điều chỉnh đa hình cho đến nay là chưa được mô tả.

Sơ đồ 1 dưới đây thể hiện quy trình điều chế hợp chất có công thức (I).






Sơ đồ 1: Sự tổng hợp ở quy mô nghiên cứu của hợp chất có công thức (I)

Ba bước tinh chế bằng sắc ký được sử dụng và cả giai đoạn sắc khí bất đối để tách các chất đồng phân đối ảnh của raxemat có công thức (XIII). Một số giai đoạn tiến hành ở mức pha loãng rất cao và sử dụng lượng rất lớn chất phản ứng.

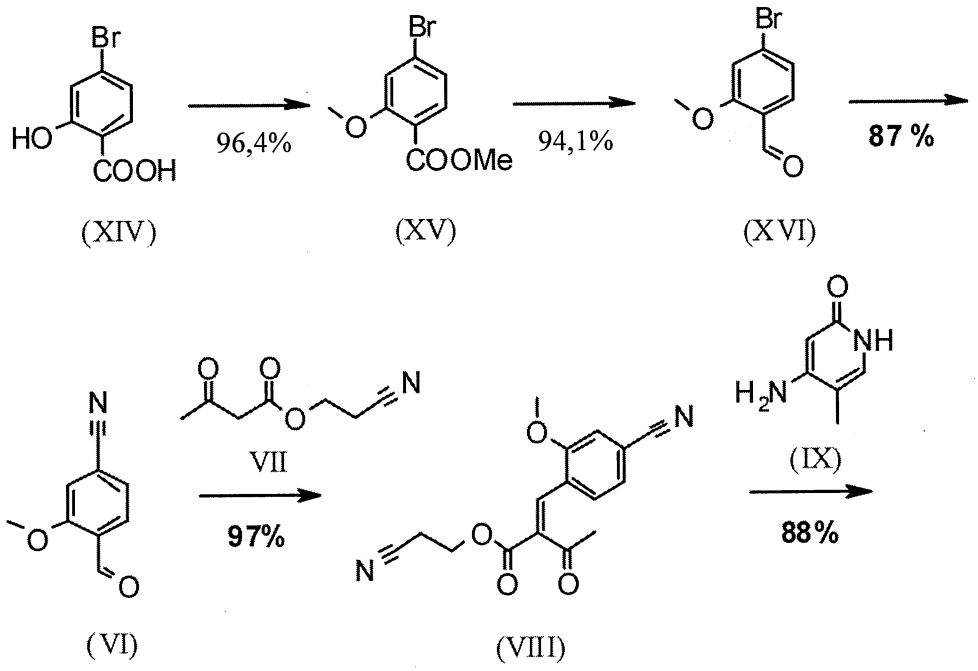
Ví dụ, trình tự điều chế của chất trung gian nitril-aldehyt (VI), cụ thể là có vai trò trung tâm trong quy trình tổng hợp này, là không chấp nhận được về mặt kinh tế nguyên tử.

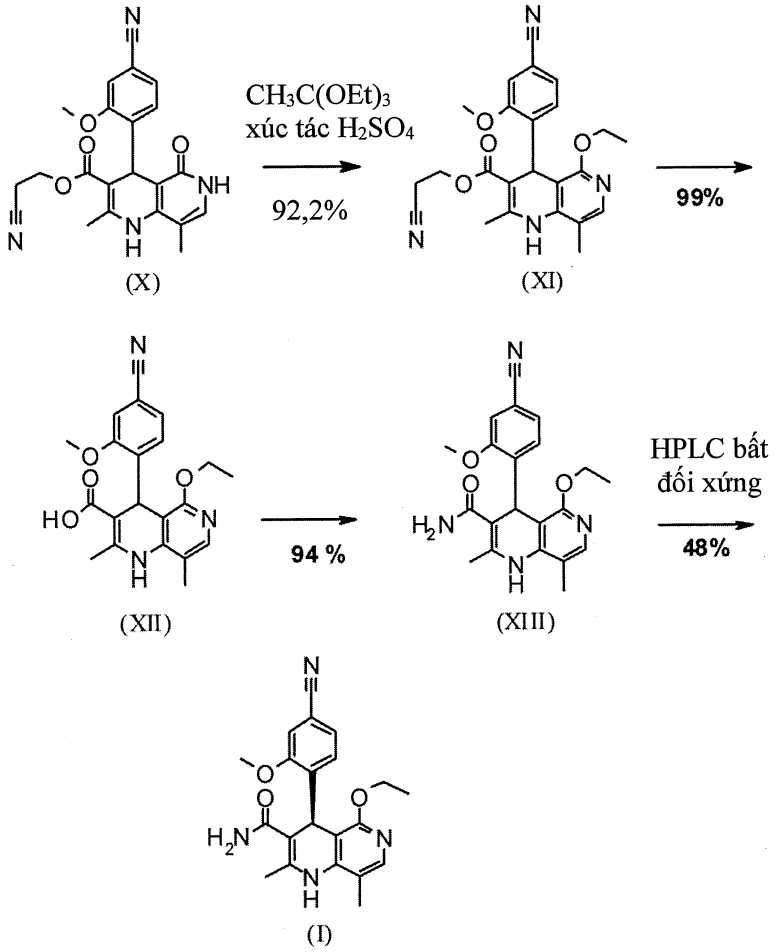
Ngoài ra, quy trình này không thể chuyển hóa thành quy mô công nghiệp vì trước tiên các chất phản ứng được sử dụng là rất đắt, ví dụ, triflometansulphonic anhydrit [(III) => (IV)] và lượng dư của tert-butyl acrylat. Khi mở rộng quy mô phản ứng Heck (IV)

=> (V), gốc tương tự như nhựa được tạo trong thiết bị, gốc này có nguồn gốc từ sự polyme hóa của tert-butyl acrylat được sử dụng với lượng dư. Điều này là không chấp nhận được trong quy trình công nghiệp, vì sự nguy hiểm là có thể gây ra sự gãy cánh khuấy và có thể dẫn đến việc các gốc trong cơ cấu khuấy rất khó để tách bỏ.

Sự tách liên kết đôi sau đó với natri periodat và osimi tetroxit có độc tính cao nên được tránh vì, trong các điều kiện thử nghiệm được mô tả, sự chậm phản ứng xảy ra và dẫn đến sự tỏa nhiệt mạnh và do đó dẫn đến phản ứng rất nhanh.

Sơ đồ 2 minh họa quy trình mới theo sáng chế, tạo ra hợp chất có công thức (I) ở 9 giai đoạn với hiệu suất tổng thể là 27,7% theo lí thuyết mà không cần tinh chế các chất trung gian bằng sắc ký.

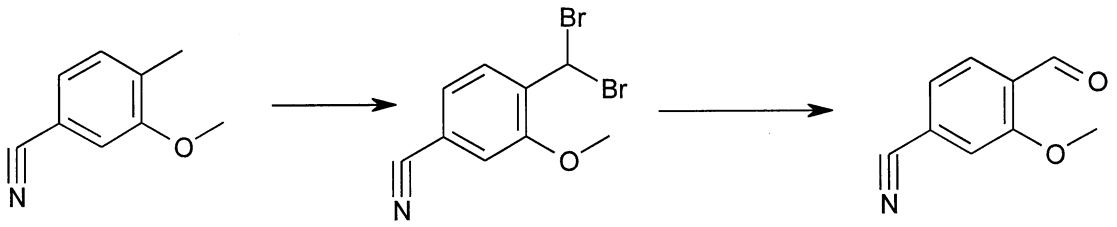





Sơ đồ 2: Quy trình theo sáng chế để điều chế hợp chất có công thức (I).

Metyl este (XV) và aldehyt (XVI) không được tách nhưng tiếp tục phản ứng một cách trực tiếp trong dung dịch, dẫn đến chỉ còn 7 giai đoạn phải tách. Phương pháp HPLC điều chế bất đối (ví dụ, SMB Technology, Varicol) được sử dụng để tách đồng phân đối ảnh.

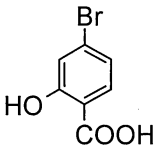
Aldehyt (VI) là đã biết từ tài liệu (J. Med. Chem. **2007**, *50*, 2468-2485) và là chất trung gian quan trọng trong quy trình tổng hợp này. Trong khi đó, cũng có thể mua hợp chất này trên thị trường.



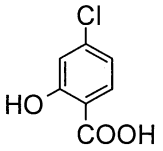
(VIa) (VIb) (VI)

Bắt đầu từ 4-xyano-2-metoxytoluen (VIa), dibromua (VIb) được điều chế với NBS, chất này được cho phản ứng với etanol với 2,46 đương lượng bạc nitrat (trong nước) thành aldehyt đích (VI). Việc tổng hợp này được mô tả trong tài liệu và quy trình được mô tả trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu là hoàn toàn không thích hợp để mở rộng quy mô đến quy mô hàng tấn đến mức tồn tại nhu cầu rất lớn đối với quy trình tổng hợp mới và khả thi hơn về mặt kinh tế.

Các axit halobenzoic (XIV) và (XIVa)

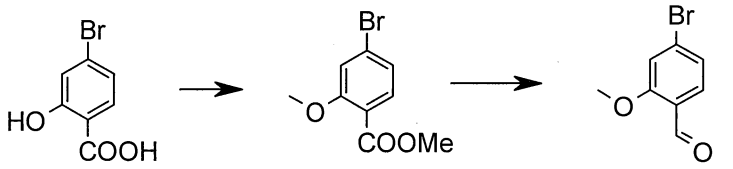



(XIV)




(XIVa)

là có bán trên thị trường với lượng tương đối lớn. Quy trình rất hiệu quả và rẻ hơn đã được phát triển trong đó các chất trung gian (XV) và (XVI)




(XIV) (XV) (XVI)

không được tách nhưng được cho phản ứng tiếp và hòa tan trong dung dịch. Điều này là có thể vì hiệu suất và độ tinh chế của mỗi phản ứng là rất cao (> 95% so với lý thuyết). Metyl ete este (XV) là đã được biết đến trong các tài liệu (Journal of Medicinal Chemistry, 1992 , vol. 35, p. 734 – 740) và được điều chế bằng phản ứng với mức bay hơi, độc hại rất cao thành metyl iodua an toàn và đắt đỏ.

Với quy trình mới theo sáng chế, cũng có thể chỉ ra rằng dimetyl sulphat không bay hơi, rẻ hơn có thể được sử dụng một cách tương tự. Bắt đầu từ axit (XIV), axit này được cho phản ứng trong dung môi như axeton, 2-butanon, THF, 2-metyl-THF, DMF, DMA hoặc NMP với dimetyl sulphat với sự hỗ trợ của bazơ phụ trợ như kali cacbonat, natri cacbonat, canxi cacbonat, lithi cacbonat, N-metylimidazol, trietylamin, pyridin hoặc 2,6-lutidin ở nhiệt độ 50-100°C để tạo thành metyl ete este (XV). Các phương pháp đã được biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là sự este hóa các axit và sự ete hóa các phenol (Tetrahedron, 2013 , vol. 69, p. 2807 - 2815, Journal

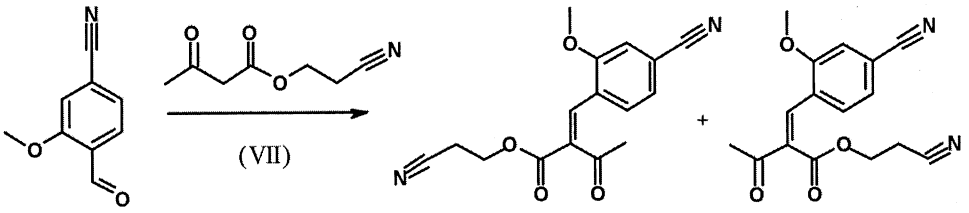
of the American Chemical Society, 2013 , vol. 135, p. 5656 - 5668). Sự phản ứng trong axeton với hồi lưu (56°C) sử dụng dimetyl sulphat và kali cacbonat đã được thấy là được đặc biệt ưu tiên. Trong trường hợp này, dimetyl sulphat được thêm vào hỗn hợp phản ứng sôi trong 4 giờ. Axeton được chưng cất ra và được thay thế bằng toluen (chưng cất lại). Để tinh chế, nước được thêm vào (phân hủy dimetyl sulphat dư), pha toluen được tách và được rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa và sau đó dung dịch toluen được chưng cất đến thể tích xác định (đóng vai trò như là bước làm khô đồng sôi, đó là bước loại bỏ nước cho giai đoạn sau). Việc xác định hàm lượng dung dịch thể hiện sự chuyển hóa gần như hoàn toàn (> 96% so với lý thuyết). Hợp chất clo có thể được sử dụng một cách tương tự thay cho hợp chất brom để việc chuyển hóa đạt được là giống với hợp chất brom.

Sự điều chế aldehyt (XVI) được mô tả trong tài liệu, ví dụ về việc điều chế này bao gồm: Glaxo Group Limited US2008/312209 A1, 2008, European Journal of Medicinal Chemistry, 1986, vol. 21, p. 397 – 402, Journal of Medicinal Chemistry, 1992, vol. 35, p. 734 – 740, Journal of Materials Chemistry, 2011, vol. 21, p. 9523 – 9531. Tuy nhiên, các vật liệu khởi đầu được sử dụng trong các phản ứng là rất đắt và không thu được với lượng lớn, do đó, phương pháp mới bắt đầu từ metyl ete este (XV) đã được phát triển. Sự chuyển hóa của (XV) thành aldehyt (XVI) là có thể, sử dụng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy) nhôm dihydrit) trong toluen bằng cách thêm N-metylpiperazin. Phương pháp này được mô tả trong tài liệu (Synthesis 2003, No. 6, 823-828 and Tetrahedron 57 (**2001**) 2701-2710). Nếu phản ứng được xảy ra tương tự như hóa học lượng pháp trong tài liệu, hợp chất khác được thấy trong hỗn hợp ngoài aldehyt. Đã thấy rằng đây là rượu benzyl tương ứng được tạo bởi việc khử quá mức tới 10%. Đã thấy rằng quan trọng là phải điều chỉnh hệ số tỷ lượng của REDAL và N-metylpiperazine đến chính xác 1,21 đương lượng REDAL + 1,28 đương lượng N-metylpiperazin, khiến nó có thể khử bằng sản phẩm phụ này, điều này làm đứt gãy sự tinh thể hóa ở giai đoạn sau, đến < 1%. Để đạt được mục đích này, dung dịch REDAL 65% trong toluen ở 0-5°C được nạp vào (tốt hơn là 1,21 đương lượng) và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin được thêm vào. Do đó, dung dịch của REDAL với N-metylpiperazin thu được được thêm trong thời gian khoảng 30 phút vào dung dịch bromo metyl este (XIV) được nạp vào trong toluen và sau đó hỗn hợp được khuấy trong một giờ ở 0°C. Dung dịch phản ứng được làm ngừng trong nước/axit, tốt hơn là

nước axit sulphuric và pha toluen được tách và rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa. Toluen được chưng cất ra và được chưng cất lại trong DMF (dung môi cho giai đoạn sau). Hiệu suất phản ứng thường là > 94% so với lý thuyết. Phản ứng tương ứng với hợp chất cloro tiến hành một cách tương tự và hiệu suất là tương đương. Dung dịch DMF được sử dụng một cách trực tiếp trong phản ứng sau đó.

Trong quá trình tổng hợp tiếp theo, bromoaldehyt (XVI) được chuyển hóa thành nitril theo cách đã biệt bằng các phương pháp quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này (Synth. Commun. 1994, 887-890, Angew. Chemie 2003, 1700-1703, Tetrahedron Lett. 2007, 2555-2557, Tetrahedron Lett. 2004, 1441-1444, JACS 2003, 125, 2890-2891, Journal of Organometallic Chemistry 689 (2004), 4576-4583), trong đó trong trường hợp này thu được nitril aldehyt (VI). Đã được chứng minh là đặc biệt có lợi trong trường hợp hợp chất bromo thực hiện phản ứng được xúc tác bởi paladi với kali hexaxyanoferat * 3 $H_2O$ là nguồn xyanua (Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090). Để đạt được mục đích này, bromoaldehyt (XVI) được thêm vào trong DMF (8- 10 lần), 0,22 đương lượng kali hexaxyanoferat * 3 $H_2O$ và 1 đương lượng natri cacbonat được thêm vào và sau đó 0,005 đương lượng paladi axetat được thêm vào. Hỗn hợp được đun nóng đến 120°C trong 3 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến 20°C, sau đó thêm nước và etyl axetat. Pha etyl axetat được tách ra, pha nước được rửa lại bằng etyl axetat và các pha etyl axetat kết hợp sau đó được chưng cất lại trong isopropanol. Sản phẩm tạo kết tủa bằng kết tủa với nước ở nhiệt độ sôi. Sau khi tách, sản phẩm được làm khô trong chân không. Trong một số trường hợp, sản phẩm được tạo kết tủa một cách trực tiếp bằng cách thêm nước vào DMF và được sử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau sau khi tách và làm khô. Hiệu suất phản ứng thường là > 85% so với lý thuyết. Paladi axetat là không thích hợp cho việc chuyển hóa của hợp chất cloro và đã được chứng minh là có lợi trong trường hợp này là sử dụng các chất xúc tác paladi quen thuộc đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này, như được mô tả trong Tetrahedron Lett. 48 (2007), 1087-1090, trong đó hiệu suất là thấp hơn một chút so vơi hợp chất bromo, thường là 80-85% so với lý thuyết.

Xinamic este (VIII a,b) thu được là hỗn hợp E/Z bắt đầu từ aldehyt có công thức (VI) bởi phản ứng Knoevenagel với xyanoeste (VIII):

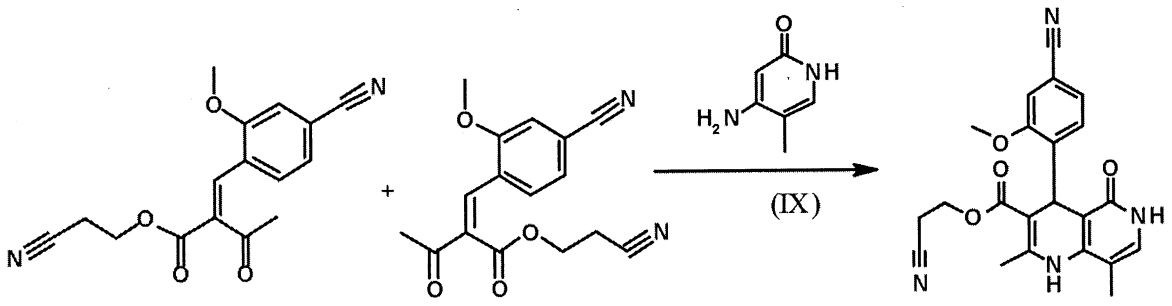



(VI) (VIII a+b)

Hỗn hợp xinamic este E/Z

Trong hướng dẫn nghiên cứu, 16,6 lần diclometan và 0,2 đương lượng piperidin/0,2 đương lượng nước đá axit axetic được đun nóng trong 20 giờ trên máy tách nước. Sau khi tinh chế với nước, sản phẩm được kết tinh từ metanol sau khi làm bay hơi dung môi, thu được hợp chất đích với hiệu suất là 52% so với lý thuyết.

Phản ứng tiến hành tốt hơn là trong diclometan sôi (10 lần) bằng cách thêm 5-20 mol% piperidin, tốt hơn là 10 mol% và 5-20 mol% nước đá axit axetic, tốt hơn là 5 - 10 mol%, trên thiết bị tách nước. Thời gian phản ứng là 4-12 giờ, nhưng tốt hơn là 5-6 giờ, đặc biệt tốt hơn là 6 giờ 1,0-1,5 đương lượng, tuy nhiên tốt hơn là 1,1 đến 1,35 đương lượng hoặc 1,25 đương lượng đến 1,35 đương lượng xyanoeste (VII) được thêm vào. Ưu tiên đặc biệt là 1,1 đương lượng được thêm vào. Việc điều chế xyanoeste (VII) được mô tả trong Pharmazie, 2000, vol. 55, p. 747 – 750 và Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 798-802 (2006). Sau khi kết thúc, phản ứng được làm lạnh đến 20°C và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng nước. Dịch rửa hữu cơ được chưng cất lại trong 2-butanol và hỗn hợp E/Z xinnamic este (VIII a+b) được sử dụng một cách trực tiếp mà không cần tách chất trung gian trong phản ứng tiếp theo với hợp chất dị vòng (IX) để tạo thành dihydropyridin (X):




(VIII a+b) (X)

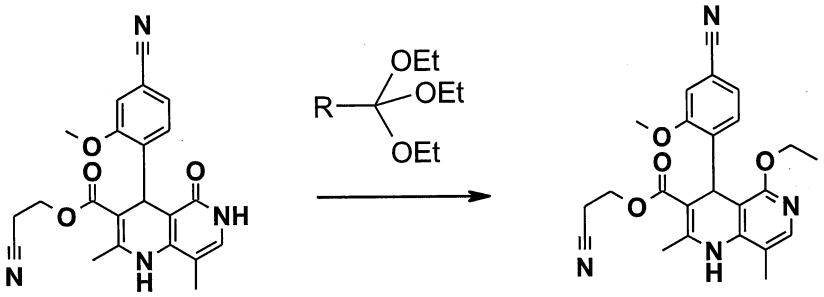
Hỗn hợp xinamic este E/Z

Đối với phản ứng tiếp theo trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, hỗn hợp được đun nóng trong điều kiện hồi lưu với chất dị vòng (IX) trong isopropanol trong 40 giờ.

Đã thấy rằng phản ứng có thể được thực hiện, tốt hơn là trong rượu bậc hai như isopropanol, isobutanol, rượu 2-amyl hoặc xyclohexanol ở nhiệt độ 80-160°C, ở áp suất khí quyển và cũng trong nồi hấp (0,2-1 MPa (2-10 bar)), với thời gian phản ứng là 8-40 giờ, nhưng tốt hơn là trong 20-25 giờ trong 2-butanol sôi ở áp suất khí quyển hoặc nếu không thì trong isopropanol trong nồi hấp (100°C, 0,2-1 MPa (2-10 bar), tốt hơn là 0,3-0,5 MPa (3-5 bar), 8-24 giờ). Để tinh chế, hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C đến 20°C, các tinh thể được lọc và rửa bằng isopropanol và sau đó được làm khô (trong chân không, 60°C).

Nếu việc sử dụng diclometan nên được lược bỏ vì lí do kinh tế môi trường, đã chứng minh là có lợi nếu điều chế xinamic este (VIII a,b) trong isopropanol, trong trường hợp đó aldehyt (VI) được thêm vào trong isopropanol (3-9 lần, tốt hơn là 5-7 lần) và 5-20 mol% piperidin, tốt hơn là 5 - 10 mol%, 10 mol% và 5-20 mol% nước đá axit axetic, tốt hơn là 5 - 10 mol% hoặc 10 mol% được thêm vào. Ở 30°C, 1,0-1,5 đương lượng, tốt hơn là 1,1 - 1,35 đương lượng hoặc 1,35 đương lượng, đặc biệt tốt hơn là 1,1 đương lượng xyanoeste (VII) được thêm vào trong 3 giờ, tùy ý được hòa tan trong một ít isopropanol, và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 1 giờ. Xinammic este (VIIIa,b) kết tinh ra trong khi phản ứng. Sản phẩm sau đó được lọc ra, tùy ý sau khi làm lạnh, tốt hơn là ở 0°C, được rửa bằng một ít isopropanol (được làm lạnh đến 0°C) và được sử dụng ở dạng ẩm trong phản ứng tiếp theo như được mô tả trên đây. Hiệu suất là >96% so với lý thuyết. Phản ứng tiếp theo tốt hơn là được thực hiện trong 10- 15 lần (đối với aldehyt (VI)), tốt hơn là 11-12 lần isopropanol trong 20-24 giờ ở 100°C trong áp suất. Sau khi kết thúc phản ứng và làm lạnh, sản phẩm được tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm sau đó được làm khô ở 40 - 90°C trong chân không. Vì sự chuyển hóa thành xinamic este xảy ra hầu như theo kiểu định lượng, quy trình cho giai đoạn sau có thể được chuẩn hóa một cách dễ dàng mà không cần phải điều chỉnh lượng hợp chất dị vòng (IX) trong mỗi trường hợp, vì sản phẩm có thể được sử dụng ở dạng ẩm với isopropanol. Hiệu suất là > 87% so với lý thuyết. Hợp chất dị vòng (IX) có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như được mô tả trong, ví dụ Synthesis 1984, 765-766.

Bắt đầu từ dihydropyridin (X), etyl ete (XI) thu được bằng cách khử trong xúc tác axit với orthoeste, trong đó R là -H hoặc -metyl:



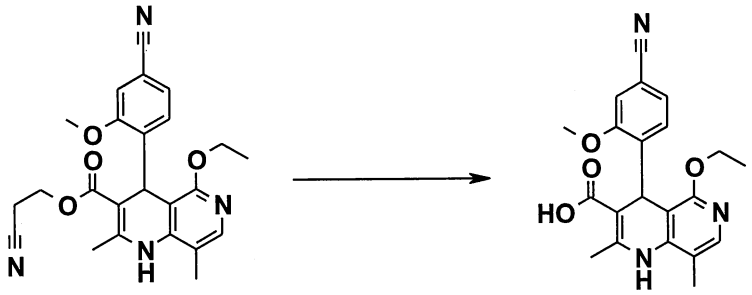

(X) R = H, Me (XI)

Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, phản ứng được thực hiện trong DMF với lượng 25 lần với 20,2 đương lượng trietyl orthoformat và lượng chất xúc tác axit sulphuric đậm đặc ở 135°C. Hỗn hợp được cô đặc đến khô và phần còn lại được tinh chế bằng sắc kí với hiệu suất là 86% so với lý thuyết. Phương pháp này là không thích hợp vì quy trình kỹ thuật do sự pha loãng lớn và sử dụng trietyl orthoformat, chất rất dễ cháy ở nhiệt độ thấp, được sử dụng với lượng dư rất lớn, và bước sắc kí sau đó.

Ngạc nhiên là đã phát hiện thấy rằng phản ứng có thể được thực hiện ở độ đậm đặc cao (lên tới 1,5 g dung môi/1 g chất phản ứng) trong các dung môi như dimetylaxetamit, NMP (1-metyl-2-pyrolidon) hoặc DMF (dimetylformamit) bằng cách thêm 4-10% theo khối lượng, tốt hơn là 6-8% theo khối lượng axit sulphuric đậm đặc. Ngạc nhiên là, phản ứng tiến hành thậm chí với 2,5 - 5 đương lượng hoặc 5 đương lượng orthoeste. Đã phát hiện thấy rằng thuận tiện hơn nhiều nếu sử dụng trietyl orthoaxetat tương ứng trong phản ứng, vì một mặt nó phản ứng sạch hơn rất nhiều và ít dễ cháy hơn, khiến nó đặc biệt thuận tiện cho quy trình kỹ thuật. Phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong DMA (dimetylaxetamit) và/hoặc NMP (1-metyl-2-pyrolidon), ở nhiệt độ 100-120°C, tốt hơn là 115°C. Trước khi bắt đầu phản ứng thực tế, đã chứng minh là có lợi nếu chưng cất ra một phần dung môi (DMA và/hoặc NMP) ở nhiệt độ cao (100 -120°C trong chân không) nhằm loại bỏ bất kỳ phần dư của isopropanol có trong tiền chất, vì nếu không thì các sản phẩm phụ không mong muốn lại phát sinh. Phản ứng: Khuấy trong 1,5 - 3 giờ, tốt hơn là 2 giờ. Để tinh chế, nước được thêm một cách trực tiếp vào hỗn hợp, trong đó sản phẩm kết tinh ra. Để có quy trình đặc biệt ổn định và tái sản xuất được, một phần nước (ví dụ 1/3) trước tiên được thêm vào, sau đó được kết hạt, và lượng nước

còn lại được thêm vào. Quy trình này đảm bảo luôn luôn thu được đa hình tinh thể giống nhau, điều này thể hiện các đặc tính tách tối ưu. Sản phẩm được rửa bằng nước và được làm khô. Hiệu suất là > 92% so với lý thuyết.

Bắt đầu từ etyl ete (XI), axit (XII) thu được bằng cách xà phòng hóa kiềm và sau đó tinh chế bằng axit.

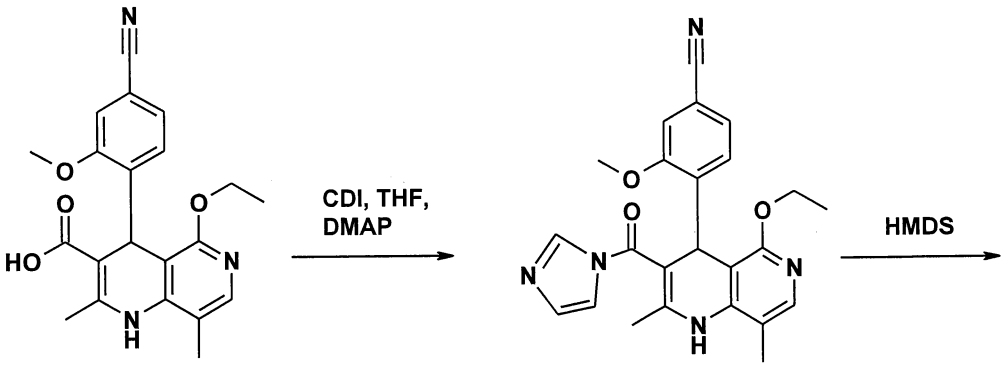


(XI) (XII)

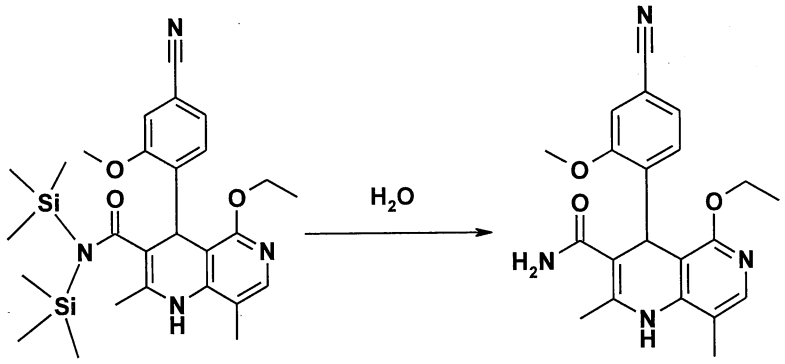
Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu, sự xà phòng hóa được thực hiện ở độ pha loãng cao (33,9 lần) trong hỗn hợp của DME/nước tỷ lệ 3:1. Ở đây, quan trọng trước hết là tăng lượng dùng và thay thế DME (dimetoxyetan) được sử dụng, chất này có điểm cháy rất thấp và do đó được xem là đặc biệt nguy hiểm khi dùng ở quy mô lớn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng phản ứng cũng có thể được thực hiện rất dễ dàng ở mức nồng độ cao trong hỗn hợp của THF/nước. Để đạt được mục đích này, phản ứng tốt hơn là được thực hiện trong hỗn hợp của THF/nước 2:1 (9-lần), dung dịch nước natri hydroxit được thêm vào ở 0-5°C, sau đó hỗn hợp được khuấy ở 0-5°C trong 1 - 2 giờ. Nước kali hydroxit cũng có thể được sử dụng nhưng tốt hơn là NaOH được sử dụng. Để tinh chế, hỗn hợp được chiết bằng MTBE (metyl tert-butyl ete) và etyl axetat và để tách, pH được điều chỉnh bằng axit vô cơ như axit clohydric, axit sulphuric hoặc axit phosphoric, nhưng tốt hơn là axit clohydric, đến pH=6,5 - 7,0 hoặc pH=7. Hỗn hợp sau đó được trộn với dung dịch muối amoni bão hòa của axit tương ứng, nhưng tốt hơn là dung dịch amoni clorua, trong đó sản phẩm kết tinh theo cách định lượng được. Sau khi tách, sản phẩm được rửa bằng nước và với etyl axetat hoặc axetonitril hoặc axeton, nhưng tốt hơn là axetonitril, và được làm khô trong chân không ở 40-50°C. Hiệu suất là gần 100% (99%). Phương pháp tinh chế được ưu tiên khác: Là phương pháp tinh chế được ưu tiên khác, toluen được thêm vào hỗn hợp, natri axetat được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 20°C, sau đó các pha được tách và pha nước được điều chỉnh ở 0°C với 10% nước axit clohydric đến pH=6,5 - 7,0 (có thể tùy ý được kết hạt ở pH=9,5 - 10). Hỗn hợp được

khuấy trong thời gian ngắn và sản phẩm được lọc ra, được rửa bằng một ít nước và toluen và được làm khô ở 40-50°C trong chân không. Hiệu suất thu được là cũng gần 100% trong trường hợp này.

Sự chuyển hóa tiếp theo của axit thành amit (XIII) được thực hiện ở giai đoạn nghiên cứu như sau: Axit (XII) được hòa tan trong khoảng10-lần DMF, 1,25 đương lượng 1,1'-carbodiimidazol và 0,1 đương lượng DMAP (4-(dimetylamino)pyridin) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Sau đó, 20 đương lượng amoniac ở dạng dung dịch nước 25% được thêm vào và hỗn hợp được chuyển vào bể dầu được đun nóng sơ bộ đến 110°C. Trong quy trình này, lượng tương đối lớn của khí amoniac tạo ra ngay lập tức, thoát ra khỏi hệ thống và ngoài ra đảm bảo sự tăng áp suất rõ rệt. Hỗn hợp này được thêm vào khoảng 90 lần nước và được điều chỉnh đến pH=7 bằng cách thêm natri axetat. Sản phẩm kết tủa được lọc ra và được làm khô (hiệu suất: 59% so với lý thuyết). Phần khác được tách từ dịch lỏng gốc bằng cách chiết kỹ (khoảng 100 lần etyl axetat), được khuấy với dietyl ete dễ cháy cao và chứa khoảng 14% DMF. Rõ ràng rằng phương pháp như vậy không thể đạt được theo cách trong khung hoạt động và do đó có nhu cầu cao đối với quy trình thay thế. Nỗ lực yêu cầu cho việc tách phần này là thiếu cân xứng đối với lượng được tách trong trường hợp này.




(XII)



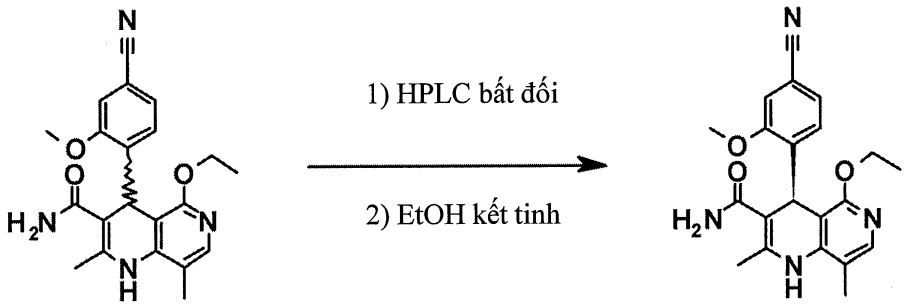

(XIII)

Ngạc nhiên là đã thấy rằng trong phản ứng của axit (XII) trong THF, amit (XIII) kết tinh trực tiếp từ dung dịch và có thể thu được với hiệu suất và độ tinh chế cao. Để đạt được mục đích này, axit carboxylic (XII) trong THF được cho phản ứng với 1,1 đến 1,6 đương lượng, tốt hơn là 1,3 - 1,4 đương lượng 1,1'-carbodiimidazol trong xúc tác DMAP (5 – 15 mol%, tốt hơn là 10 mol%) để tạo ra imidazolit, xảy ra ở nhiệt độ giữa 20 – 50°C, phương pháp được ưu tiên đã chứng tỏ là ban đầu bắt đầu ở 20°C, sau đó khuấy 1 đến 2 giờ ở nhiệt độ này và sau đó tiếp tục khuấy ở 50°C trong 2 đến 3 giờ. Sau khi kết thúc việc hoạt hóa, 3 - 8 đương lượng, tốt hơn là 4,5 đương lượng hexametyldisilazan được thêm vào và hỗn hợp được đun trong hồi lưu trong 16-24 giờ, nhưng tốt hơn là 16 giờ. Hợp chất disilylamit thu được ở đây có thể tùy ý được tách nhưng đã thấy rằng có lợi nếu tiếp tục phản ứng một bình. Do đó, khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được được làm lạnh đến 0 – 3°C và hỗn hợp của nước/hoặc trong hỗn hợp với THF được thêm vào, đã thấy là có lợi nếu dùng lượng nước là 0,5 đến 0,7 lần (so với chất phản ứng), đặc biệt có lợi nếu lượng nước là 0,52 lần. Nước có thể được thêm một cách trực tiếp hoặc ở dạng hỗn hợp với đương lượng tới hai lần lượng THF theo thể tích. Sau khi việc làm ngừng kết thúc, hỗn hợp được đun hồi lưu trong thời gian tổng là 1-3 giờ, tốt hơn là 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và khuấy trong 1-5 giờ, tốt

hơn là 3 giờ, ở nhiệt độ này, sau đó sản phẩm được tách bằng cách lọc hoặc ly tâm. Sản phẩm được rửa bằng THF và nước và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ cao (30 đến 100°C, tốt hơn là ở 60°C đến 90°C hoặc ở 40°C đến 70°C). Hiệu suất là rất cao và thường là >93% so với lý thuyết. Độ tinh chế thường là > 99% (HPLC, phương pháp 100%). Hợp chất (XIII) cũng có thể thu được một cách trực tiếp bằng cách cho phản ứng với khí amoniac trong nồi hấp (khoảng 2,5 đến 3 MPa (25 đến 30 bar)). Để đạt được mục đích này, sự hoạt hóa trước được nêu trên đây được thực hiện và hỗn hợp phản ứng được đun nóng trong áp suất trong khí amoniac. Khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được làm lạnh và sản phẩm được lọc ra. Do đó, hiệu suất và độ tinh chế đạt được là tương tự.

Để thu được hợp chất có công thức (I), hỗn hợp raxemic của các amit (XIII) phải được tách thành các đồng phân đối ảnh. Trong tổng hợp ở quy mô nghiên cứu đã được công bố, pha bất đối được tổng hợp một cách đặc biệt được sử dụng cho mục đích này (được tự điều chế), chứa N-(dixyclopropylmetyl)-$N^2$-methacryloyl-D-leuxinamit làm chất lựa chọn bất đối. Chất lựa chọn này được điều chế trong quy trình nhiều giai đoạn và sau đó được polyme hóa trên silica gel đặc biệt. Metanol/etyl axetat đóng vai trò làm chất rửa giải. Nhược điểm chính của phương pháp này là tải rất chậm, 30 mg trên lần tách trên cột sắc kí 500*63 mm, do đó có nhu cầu cao để tìm phương pháp tách càng hiệu quả càng tốt, phương pháp này cho phép tách các đồng phân đối ảnh để tiến hành ở quy mô hàng tấn. Ngạc nhiên là đã thấy rằng sự tách có thể được thự hiện trên pha có bán trên thị trường. Sự tách này có dạng của pha Chiralpak AS-V, 20 µm. Chất rửa giải được sử dụng là hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40. Hỗn hợp này có ưu điểm chính là nó có thể được thu hồi làm chất rửa giải sau bước tinh chế bằng chưng cất có cùng thành phần (60:40 tương ứng với điểm đồng sôi. Quy trình rất hiệu quả đạt được theo cách này trong đó hiệu suất tách là >47% so với lý thuyết (50% là có thể có về mặt lý thuyết). Độ tinh chế quang học ở đây là > 93% lượng dư đồng phân đối ảnh (e.e.) nhưng tốt hơn là > 98,5 % e.e. Trong trường hợp này, sắc kí có thể được thực hiện trên cột sắc kí thông thường, nhưng tốt hơn là các kỹ thuật đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này như SMB hoặc Varicol (Computers and Chemical Engineering 27 (2003) 1883-1901) là được sử dụng. Ví dụ, khoảng 500 kg raxemic amit (XIII) được tách sử dụng hệ SMB, trong đó thu được hiệu suất 48%. Sản phẩm thu được là 3-8%, tốt hơn là 5-7% dung dịch trong hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40 và có thể được sử dụng một cách trực tiếp trong "khâu xử lý cuối cùng". Các tỷ lệ hỗn hợp dung môi

khác của axetonitril đối với metanol là cũng có thể thu được (90:10 đến 10:90). Tuy nhiên, theo cách khác, các hỗn hợp dung môi khác cũng có thể được sử dụng đối với sự tách SMB, như axetonitril/etanol trong các tỷ lệ hỗn hợp là 10:90 đến 90:10. Tỷ lệ dung môi cụ thể phụ thuộc một phần vào các đặc tính kỹ thuật của hệ SMB và phải được điều chỉnh, nếu thích hợp (ví dụ thay đổi tỷ lệ dòng, tái sinh dung môi trên thiết bị bay hơi dạng màng mỏng) .




raxemic

(XIII)

(I)

Vì hợp chất có công thức (I) đã được phát triển ở dạng viên nén, tồn tại nhu cầu cao đối với hợp chất được tách có công thức (I) được tách từ dạng tinh thể xác định theo cách có thể tái sản xuất được mà độ sinh khả dụng là có thể được đảm bảo. Ngạc nhiên là đã thấy rằng hợp chất có công thức (I) có thể được kết tinh từ metanol, etanol, THF, axetonitril, và cả từ các hỗn hợp của nó với nước, trong đó chỉ một dạng đa hình I là có thể được tạo thành, dạng này có điểm tan xác định là 252°C. Nhờ ưu điểm này, etanol hoặc etanol biến tính được sử dụng.

Quy trình kết tinh cuối cùng: Để đạt được mục đích này, khoảng 5-7% dung dịch sản phẩm trong metanol/axetonitril 60:40 (hoặc, nếu etanol/axetonitril được sử dụng, khoảng 3-4% dung dịch etanol/axetonitril 50:50) bắt đầu từ việc sắc kí được lọc hạt vì các lí do kỹ thuật GMP và sau đó sự trao đổi dung môi với etanol được thực hiện, tốt hơn là sử dụng etanol được biến tính với toluen. Để đạt được mục đích này, dung dịch được chưng cất lại một cách lặp lại, được cô đặc và etanol mới được thêm vào trong bước. Sau khi trao đổi, khi rất nhiều etanol được thêm vào đến khi pha dung dịch được đưa qua điểm sôi và sau đó nó được cô đặc trong áp suất khí quyển hoặc trong áp suất giảm nhẹ đến khoảng 3 to 4 lần theo thể tích, từ đó sản phẩm được kết tinh. Sản phẩm được làm lạnh đến 0°C và tinh thể được tách và được làm khô ở 40 – 50°C trong chân

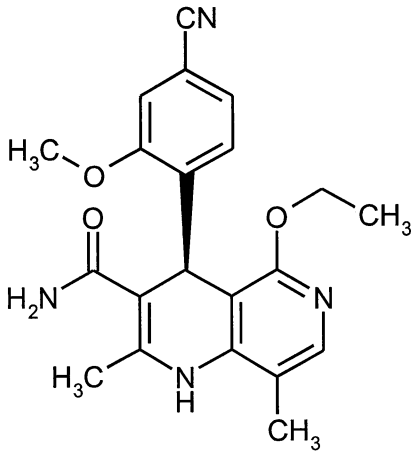
không. Hiệu suất thường là >90% so với lý thuyết. Độ tinh chế hóa học đạt được là >99,8% và hàm lượng ~ 100 % tương ứng với tiêu chuẩn cho sản phẩm thương mại theo hướng dẫn của ICH. Dung môi còn lại, trong trường hợp etanol, là <0,02%. Độ tinh chế quang học là >> 99% e.e.

**Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Do đó, có nhu cầu đối với quy trình tổng hợp khả thi về mặt công nghiệp, để tạo ra hợp chất có công thức (I) theo cách tái sản xuất được với hiệu suất tổng thể cao, chi phí sản xuất thấp và độ tinh chế cao và đáp ứng tất cả các yêu cầu quy định, nhằm cung tạo ra các thử nghiệm lâm sàng với thành phần hoạt tính và được sử dụng cho sự đệ trình quy định sau này.

Về mặt sáng chế, quy trình tổng hợp rất hiệu quả đã được phát hiện và đáp ứng các yêu cầu nêu trên.

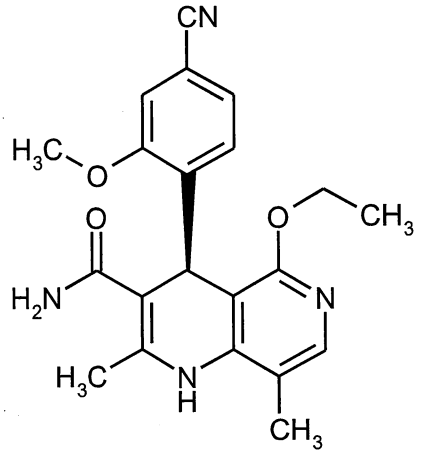
Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:




(I),

khác biệt ở chỗ trong đó phổ nhiễu xạ tia X của hợp chất thể hiện điểm đỉnh cực đại là góc 2 theta ở 8,5, 14,1, 17,2, 19,0, 20,5, 25,6, 26,5.

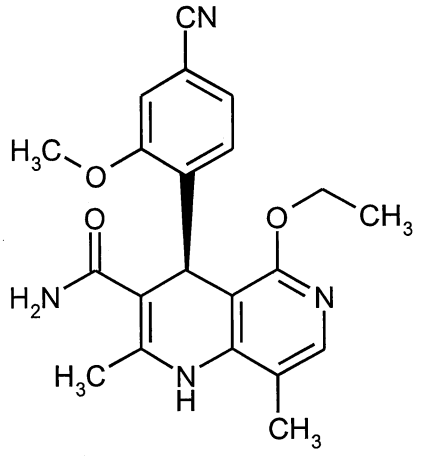
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:




(I),

khác biệt ở chỗ trong đó phổ IR (IR-ATR) của hợp chất thể hiện điểm cực đại của dải ở 3475, 2230, 1681, 1658, 1606, 1572, 1485, 1255, 1136 và 1031 $cm^{-1}$.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:




(I),

khác biệt ở chỗ trong đó phổ Raman của hợp chất thể hiện điểm cực đại của dải ở 3074, 2920, 2231, 1601, 1577, 1443, 1327, 1267, 827 và 155 $cm^{-1}$.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I, khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (I), có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc hoặc là solvat trong dung môi trơ, được khuấy ở nhiệt độ là 20°C - 120°C và hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng đa hình tinh thể I.

Các dung môi được ưu tiên cho quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I là metanol, etanol, THF, axetonitril, và các hỗn hợp của chúng. Đặc biệt ưu tiên là etanol hoặc etanol biến tính.

Khoảng nhiệt độ ưu tiên cho quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I là từ 20°C đến 90°C.

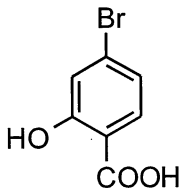
Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây để điều trị các rối loạn.

Sáng chế cũng đề xuất thuốc chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây và phần không lớn hơn của dạng khác của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây. Sáng chế cũng đề xuất thuốc chứa hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây với lượng lớn hơn 90 phần trăm theo khối lượng trên tổng khối lượng của hợp chất có công thức (I) có mặt ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây.

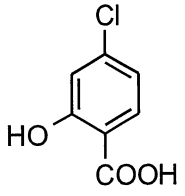
Bản mô tả này bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I như được mô tả trên đây để bào chế thuốc để điều trị các chứng rối loạn tim mạch.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp điều trị các rối loạn tim mạch bằng cách dùng lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình (I) như được mô tả trên đây.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa)

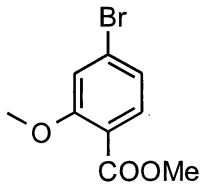


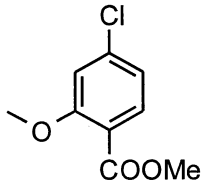

(XIV)




(XIVa)

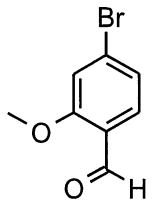
được cho phản ứng bằng cách thêm dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa)

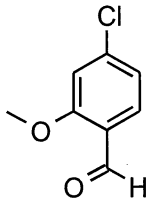



(XV) (XVa)

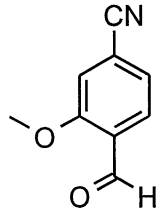
và các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) được khử bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa)



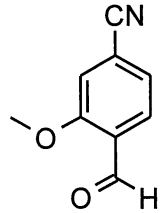

(XVI) (XVIa),

và aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) được cho phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra nitril có công thức (VI)



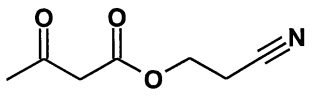

(VI).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (VI)



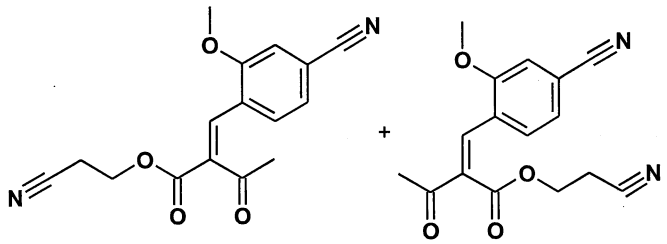
(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5- 10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII)



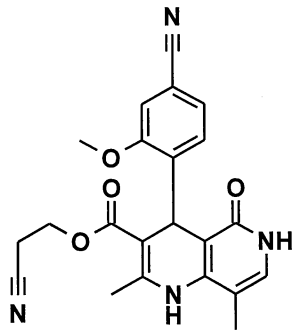
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b).



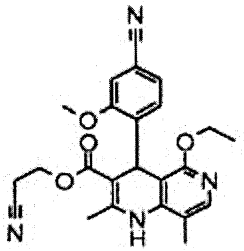
(VIII a+b)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (X)



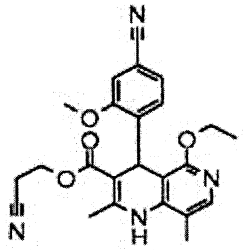
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI)



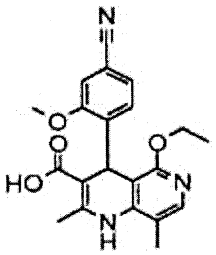
(XI)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XI):



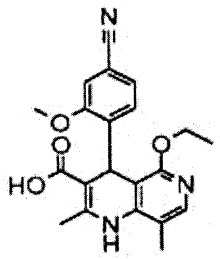
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



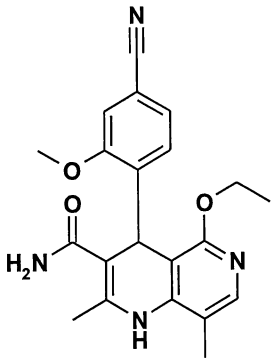
(XII)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XII):



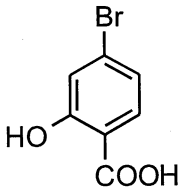
(XII)

được cho phản ứng trong phản ứng một bình trong THF trước tiên với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin, trong bước hai được đun nóng với hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và trong bước thứ ba được thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII)

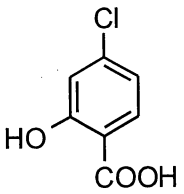


(XIII).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa):

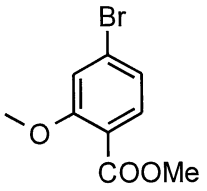


(XIV)

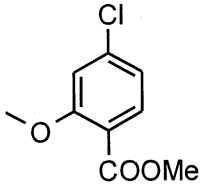


(XIVa)

được cho phản ứng bằng cách thêm dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa):

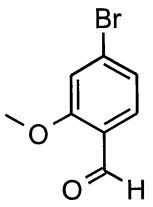


(XV)

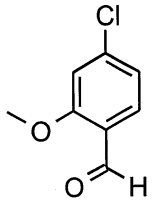


(XVa)

và các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) được khử bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa):

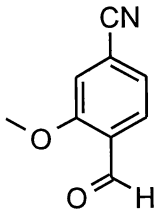



(XVI)



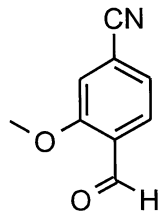

(XVIa),

và aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) được cho phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra nitril có công thức (VI):



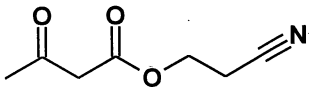

(VI)

và hợp chất có công thức (VI):



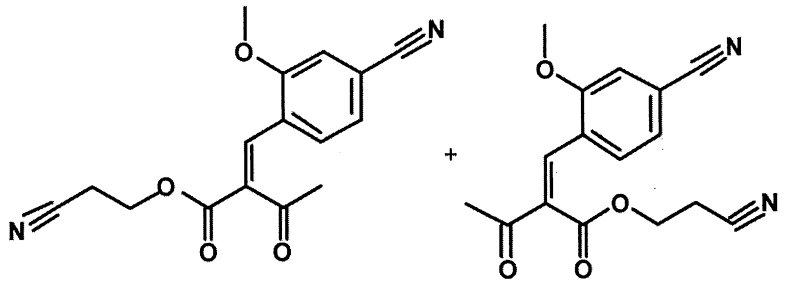

(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII)



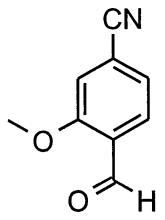

(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b).



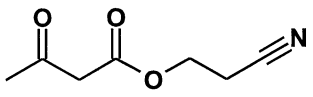
(VIII a+b).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (VI):



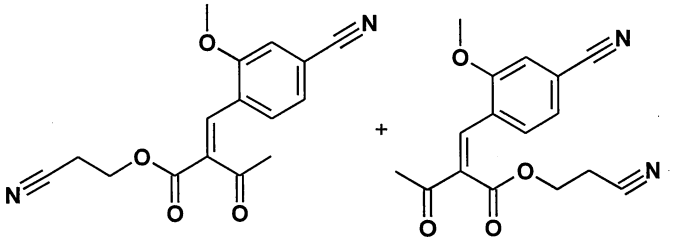
(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



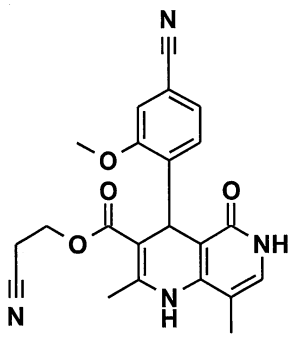
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b)



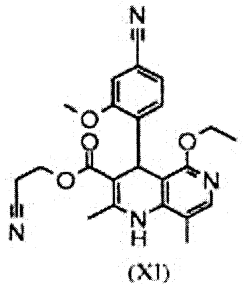
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X)



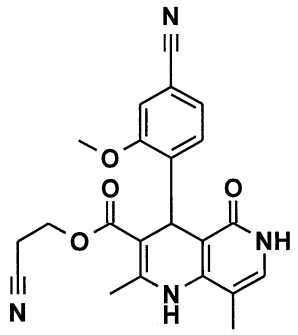
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI)



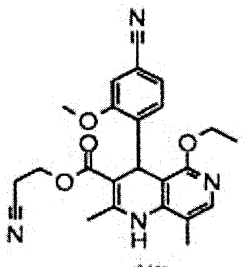
(XI)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (X):



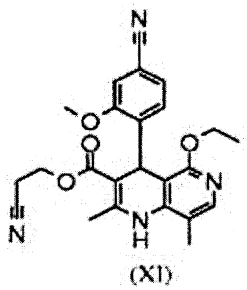
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



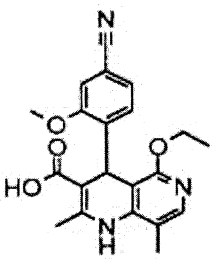
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



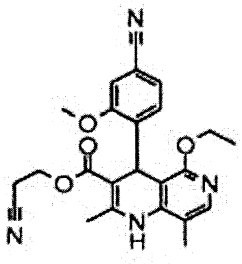
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



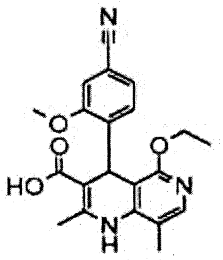
(XII)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XI):



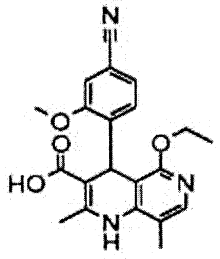
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



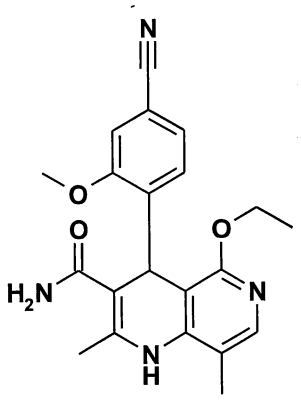
(XII)

và hợp chất có công thức (XII):



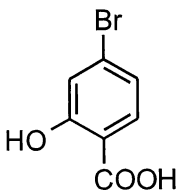
(XII)

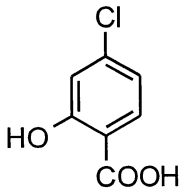
được cho phản ứng trong phản ứng một bình trong THF trước tiên với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin, trong bước hai được đun nóng với hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và trong bước thứ ba được thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII)



(XIII).

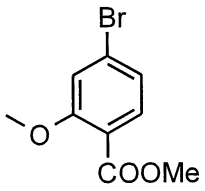
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa):

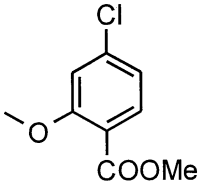




(XIV) (XIVa)

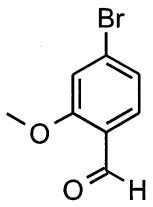
được cho phản ứng bằng cách thêm dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa):

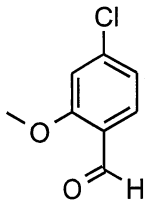




(XV) (XVa)

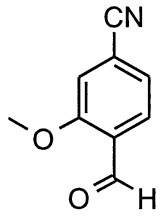
và các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) được khử bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa):



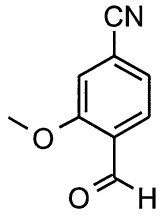

(XVI) (XVIa),

và aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) được cho phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra nitril có công thức (VI):



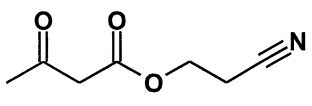

(VI)

và hợp chất có công thức (VI):



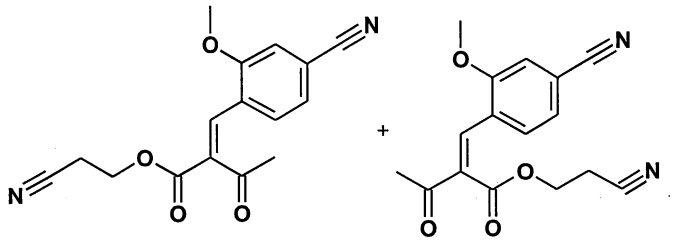

(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5- 10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



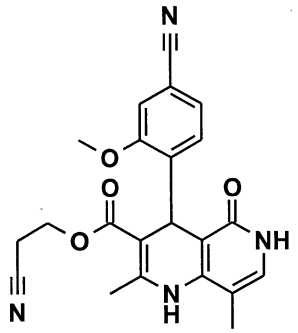

(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b)



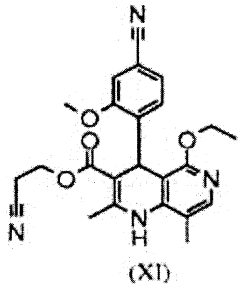
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X):



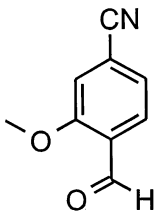
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



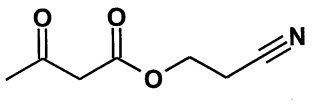
(XI)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (VI):



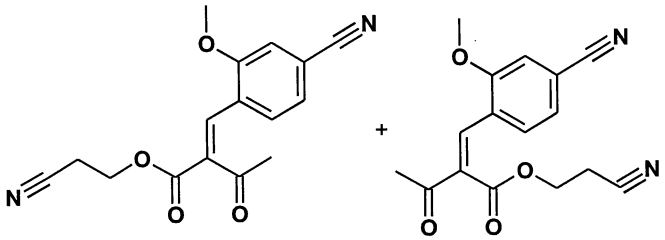
(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



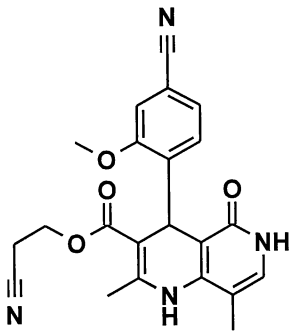
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b)



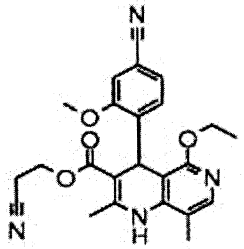
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X):



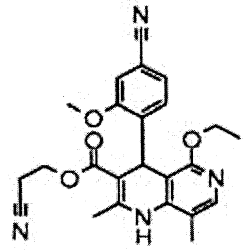
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI)



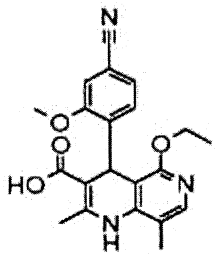
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



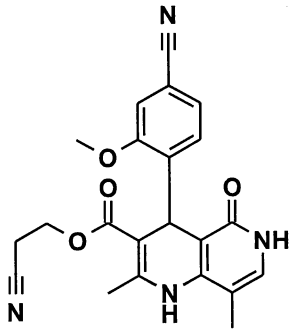
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



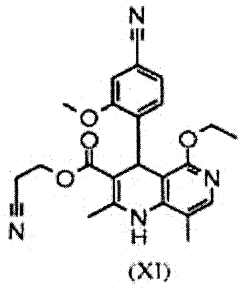
(XII)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (X):



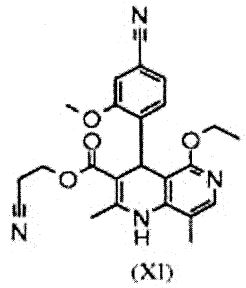
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



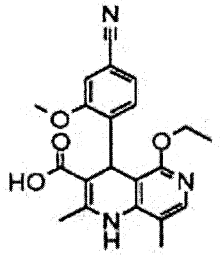
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



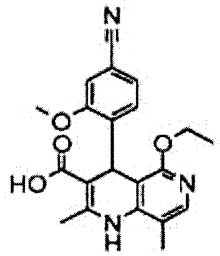
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII)



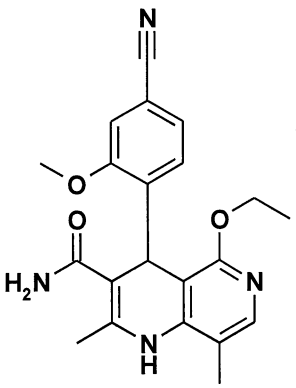
(XII)

và hợp chất có công thức (XII):



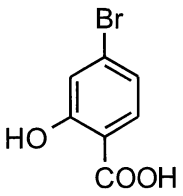
(XII)

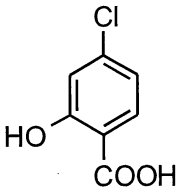
được cho phản ứng trong phản ứng một bình trong THF trước tiên với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin, trong bước hai được đun nóng với hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và trong bước thứ ba được thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII)



(XIII).

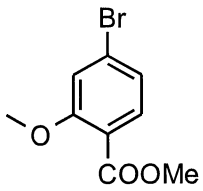
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa):

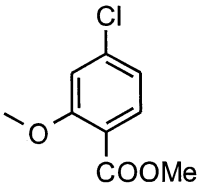



(XIV) (XIVa)

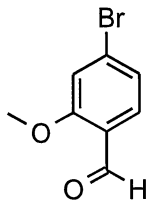
được cho phản ứng bằng cách thêm dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa)

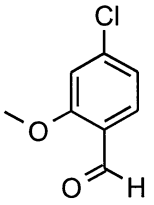



(XV) (XVa)

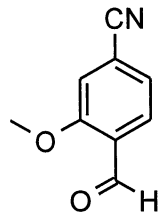
và các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) được khử bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa):



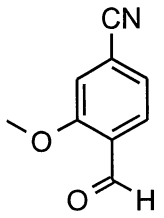

(XVI) (XVIa),

và aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) được cho phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra nitril có công thức (VI):



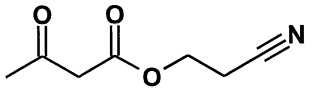

(VI)

và hợp chất có công thức (VI):



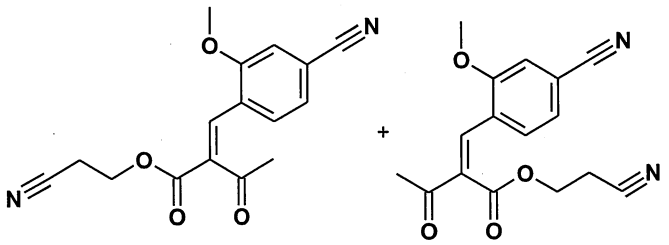
(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



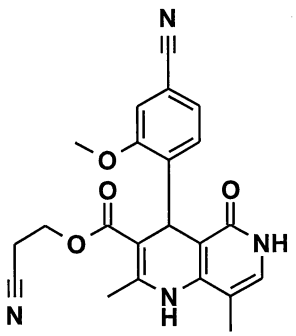
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b):



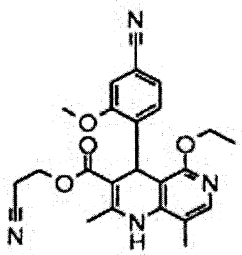
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X):



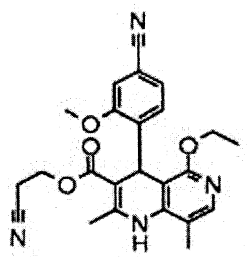
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



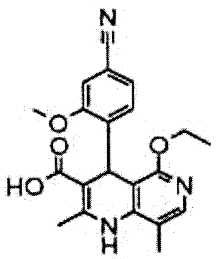
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



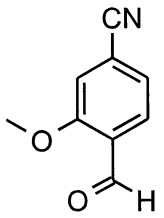
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



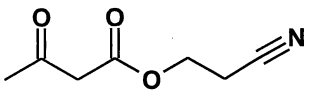
(XII)

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (VI):



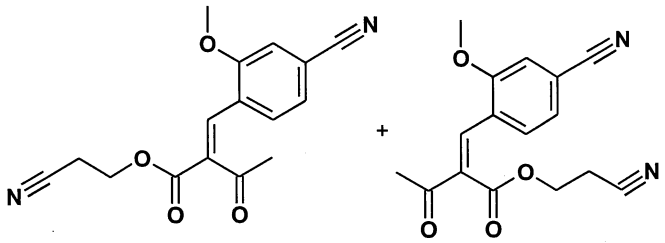
(VI)

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



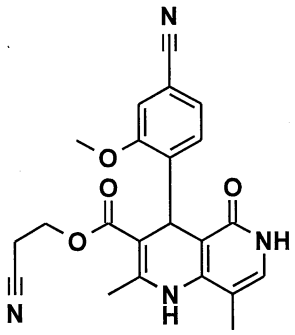
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b)



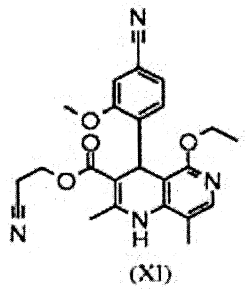
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X):



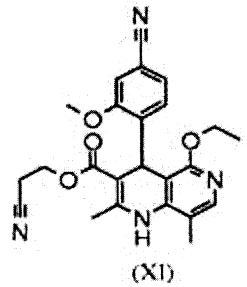
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



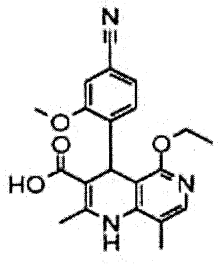
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



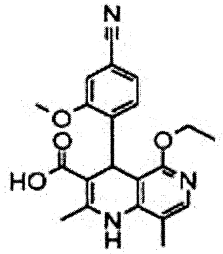
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



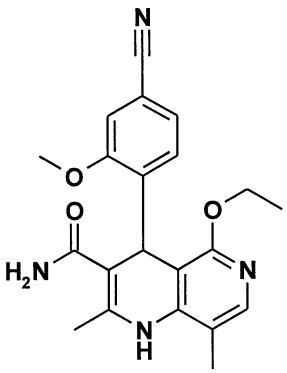
(XII)

và hợp chất có công thức (XII):



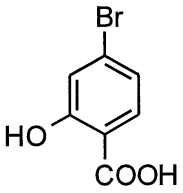
(XII)

được cho phản ứng trong phản ứng một bình trong THF trước tiên với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin, trong bước hai được đun nóng với hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và trong bước thứ ba được thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):

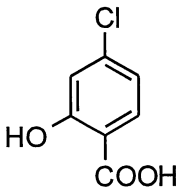


(XIII).

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (I), khác biệt ở chỗ trong đó hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa):

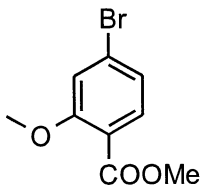


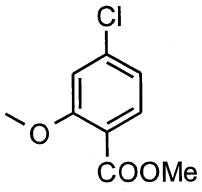
(XIV)



(XIVa)

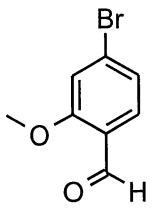
được cho phản ứng bằng cách thêm dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa):

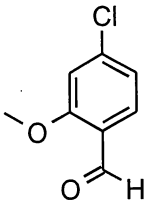



(XV) (XVa)

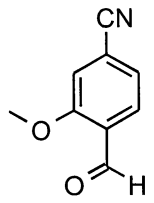
và các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) được khử bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrit và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa):



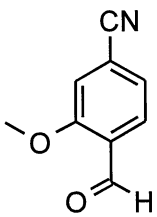

(XVI) (XVIa),

và aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) được cho phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra nitril có công thức (VI):



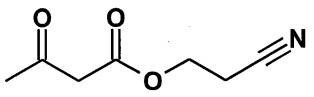

(VI)

và hợp chất có công thức (VI):



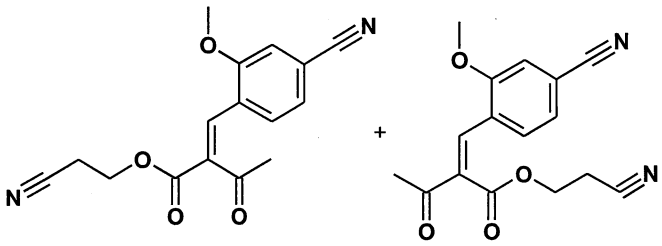

(VI),

được hòa tan trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% nước đá axit axetic ở 30°C được cho phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



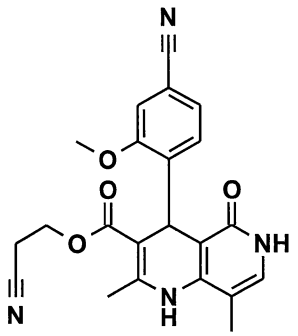
(VII)

để tạo ra các hợp chất (VIIIa+b):



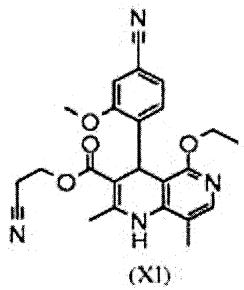
(VIII a+b)

và hợp chất có công thức (X):



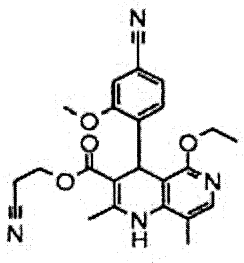
(X),

được cho phản ứng trong khi khuấy với 2,5 - 5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



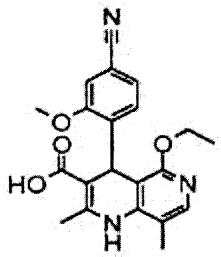
(XI)

và hợp chất có công thức (XI):



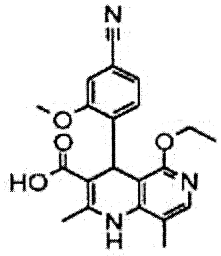
(XI)

được xà phòng hóa trong hỗn hợp THF/nước (2:1,9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



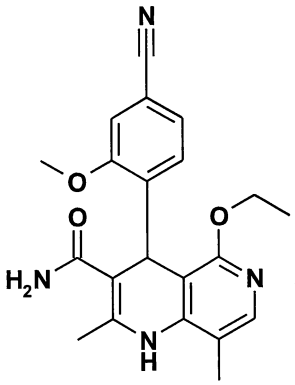
(XII)

và hợp chất có công thức (XII):



(XII)

được cho phản ứng trong phản ứng một bình trong THF trước tiên với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin, trong bước hai được đun nóng với hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và trong bước thứ ba được thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



(XIII).

**Mô tả vắn tắt các hình vẽ:**

Fig. 1: Giản đồ DSC (20Kphút$^{-1}$) và TGA của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 2: Cấu trúc phân tích tia X của tinh thể đơn của dạng đa hình 1 của (4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1)

Fig. 3: Phổ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 4: Phổ Raman của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 5: Phổ (Kbr) hồng ngoại FT (IR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 6: Phổ (ATR) hồng ngoại FT (IR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 7: Phổ hồng ngoại gần FT (NIR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 8: Phổ hồng ngoại xa FT (FIR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 9: Phổ $^{13}$C-NMR trạng thái rắn của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

Fig. 10: Đồ thị thể hiện độ ổn định của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I trong điều kiện ẩm không khí (trục x là % độ ẩm tương đối/trục y là sự thay đổi khối lượng theo %

**Mô tả chi tiết sáng chế**

Quy trình kết tinh là rất mạnh và tạo ra hợp chất có công thức I ở dạng tinh thể đa hình I theo cách tái sản xuất được (m.p. 252°C). Ngạc nhiên là, cũng có thể sử dụng vật liệu với độ tinh chế quang học thấp trong quy trình kết tinh và điều này thể hiện rằng ngay cả vật liệu với 93% e.e. vẫn tăng sau khi kết tinh đến >99% e.e.

Hợp chất có công thức (I) thường được micron hóa và được tạo dạng dược phẩm. Đã phát hiện thấy rằng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I có các đặc tính ổn định rất tốt (thậm chí ở độ ẩm không khí cao) và có thể được bảo quản mà không có vấn đề gì trong > 2 năm.

Với quy trình tổng hợp theo sáng chế, có thể điều chế hợp chất có công thức (I) theo cách rất hiệu quả. Quy trình này có các ưu điểm đáng kể so với quy trình trong lĩnh vực về mặt độ ổn định và hiệu quả kỹ thuật. Hiệu suất tổng thể là cao hơn một cách đáng kể so với dữ liệu được công bố và độ tinh chế tuyệt vời của sản phẩm là cũng đạt được. Quy trình mới này cho phép điều chế theo cách tái sản xuất được, kinh tế hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I, mà các quy trình hiện có trong lĩnh vực kỹ thuật chưa được mô tả.

Sử dụng quy trình theo sáng chế được thể hiện ở đây, 200 kg vật liệu đã được điều chế một cách thành công cho các thử nghiệm lâm sàng.

Các hợp chất theo sáng chế, hợp chất có công thức (I) và hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I hoạt động là các chất đối kháng của thụ thể khoáng coctocoit và thể hiện phổ hoạt tính dược lý bất ngờ, hữu dụng. Do đó, các hợp chất là thích hợp để sử dụng làm thuốc để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn ở người và động vật.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn và các tình trạng liên quan đến bệnh khác, đặc biệt là các rối loạn được đặc trưng bởi sự tăng nồng độ aldosterone trong huyết tương hoặc sự thay đổi nồng độ aldosterone trong huyết tương liên quan đến nồng độ thận tố trong huyết tương, hoặc

liên quan đến các thay đổi này. Các ví dụ bao gồm: chứng cường aldosteron sơ cấp tự phát, chứng cường aldosteron liên quan đến tăng sản thượng thận, u tuyến thượng thận và/hoặc canxinom thượng thận, chứng cường aldosteron liên quan đến bệnh xơ gan, chứng cường aldosteron liên quan đến suy tim, và chứng cường aldosteron (tương đối) liên quan đến việc tăng huyết áp.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp, do cơ chế hoạt động của chúng, để phòng việc đột tử do tim ở bệnh nhân có nguy cơ chết cao do đột tử do tim. Cụ thể là, các bệnh nhân này là người mắc, ví dụ, từ bất kỳ trong số các rối loạn sau đây: cao huyết áp nguyên phát và thứ phát, bệnh tim do tăng huyết áp có hoặc không có sự suy tim sung huyết, tăng huyết áp do kháng với điều trị, suy tim cấp tính và mạn tính, bệnh tim mạch vành, đau thắt ngực ổn định và không ổn định, thiếu máu cục bộ cơ tim, nhồi máu cơ tim, bệnh cơ tim dãn, bệnh cơ tim nguyên phát do di truyền, ví dụ hội chứng Brugada, bệnh cơ tim gây ra bởi bệnh Chagas, sốc, xơ cứng động mạch, loạn nhịp tim tâm nhĩ và tâm thất, cơn thiếu máu cục bộ và thoáng qua, đột quỵ, các rối loạn tim mạch do viêm, các rối loạn ngoại biên và tim mạch, các rối loạn lưu lượng máu ngoại biên, các rối loạn tắc nghẽn động mạch như chứng khập khiễng từng cơn, loạn chức năng tâm thất trái không có triệu chứng bệnh, viêm cơ tim, các thay đổi dạng phình to tim, chứng tăng áp lực phổi, co thắt động mạch vành và động mạch ngoại biên, chứng nghẽn mạch, các rối loạn huyết khối tắc mạch, và viêm mạch.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng phù nề, ví dụ phù nề phổi, phù nề thận hoặc phù nề liên quan đến suy tim, và các chứng tái phát hẹp như sau khi điều trị tan huyết khối, tạo hình nong lòng mạch qua da (percutaneous Transluminal Angioplasty -PTA) và tạo hình mạch vành qua da (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty - PTCA), cấy ghép tim và phẫu thuật nối tắt.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để dùng làm thuốc lợi tiểu giảm thải kali và cho các rối loạn điện giải, ví dụ chứng tăng canxi huyết, chứng tăng natri huyết hoặc chứng giảm kali huyết.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị các rối loạn thận, như suy thận cấp và mạn tính, bệnh thận do tăng huyết áp, viêm thận do xơ cứng động mạch

(mạn tính và viêm kẽ), xơ cứng mạch thận, thiểu năng thận mạn tính và các rối loạn thận do u nang, để phòng ngừa các tổn hại thận có thể gây ra bởi, ví dụ, các chất ức chế miễn dịch như cyclosporin A trong trường hợp cấy ghép cơ quan, và cho ung thư thận.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các bệnh tiểu đường và di chứng của tiểu đường, ví dụ bệnh thần kinh và bệnh thận.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị chứng albumin vi niệu, ví dụ gây ra bởi bệnh tiểu đường hoặc cao huyết áp, và protein niệu.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn liên quan đến sự tăng nồng độ glucocorticoit huyết hoặc sự tăng nồng độ glucocorticoit ở mô (ví dụ ở tim). Các ví dụ bao gồm: các rối loạn chức năng tuyến thượng thận dẫn đến việc sản xuất thừa glucocorticoit (hội chứng Cushing), các khối u vỏ tuyến thượng thận với sự sản sinh quá mức các glucocorticoit, và các khối u tuyến yên tự sản xuất ACTH (hormon kích vỏ thượng thận) và do đó dẫn đến tăng sản thượng thận với bệnh Cushing.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh béo phì, hội chứng chuyển hóa và chứng ngừng thở khi ngủ do tắc nghẽn.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng để phòng ngừa và/hoặc điều trị các rối loạn do viêm gây ra bởi, ví dụ virut, xoắn khuẩn, nấm, vi khuẩn hoặc mycobacteria, và các rối loạn do viêm không rõ nguyên nhân, như viêm đa khớp, chứng lupus ban đỏ, viêm động mạch ngoại biên hoặc viêm đa động mạch, viêm da cơ, bệnh cứng bì và bệnh sacoit.

Các hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng để điều trị các rối loạn thần kinh trung ương như trầm cảm, các tình trạng lo lắng và đau mạn tính, đặc biệt là đau nửa đầu, và các rối loạn do thoái hoá thần kinh như bệnh Alzheimer và hội chứng Parkinson.

Các hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để phòng ngừa và/hoặc điều trị các tổn thương mạch, ví dụ sau các quy trình như tạo hình mạch vành qua da (PTCA), đặt stent, tạo hình mạch vành, tái tắc nghẽn hoặc tái phát hẹp van tim sau phẫu thuật nối tắt,

và loạn chức năng màng trong, đối với bệnh Raynaud, viêm huyết khối tắc mạch (hội chứng Buerger) và hội chứng ù tai.

Bản mô tả này bộc lộ việc sử dụng các hợp chất theo sáng chế để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn nêu trên.

Bản mô tả này cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất của sáng chế để bào chế thuốc dùng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn được đề cập trên đây.

Bản mô tả này cũng mô tả phương pháp điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn, đặc biệt là các rối loạn đề cập ở trên, sử dụng một lượng hiệu quả của ít nhất một trong số các hợp chất theo sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng đơn độc hoặc nếu cần thiết, kết hợp với các hoạt chất khác. Sáng chế còn đề xuất thuốc chứa ít nhất một trong số các hợp chất của sáng chế và một hoặc nhiều hoạt chất khác, cụ thể là để điều trị hoặc phòng ngừa các rối loạn được đề cập trên đây. Ví dụ ưu tiên về hoạt chất thích hợp trong các hỗn hợp bao gồm:

- Các hoạt chất làm giảm huyết áp, ví dụ và ưu tiên là nhóm các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế thận tố, các chất phong bế thụ thể alpha, các chất phong bế thụ thể beta và các chất ức chế kinaza Rho;

- các thuốc lợi tiểu, đặc biệt là các chất lợi tiểu dạng vòng, và các thiazit và các thuốc lợi tiểu dạng thiazit;

- các tác nhân chống tạo huyết khối, ví dụ và ưu tiên là các tác nhân được chọn từ nhóm gồm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất làm tiêu sợi huyết;

- các hoạt chất làm thay đổi quá trình chuyển hóa lipit, ví dụ và ưu tiên là các chất được chọn từ nhóm gồm có các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol như, ví dụ và được ưu tiên là, các chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức

chế ACAT, các chất ức chế CETP, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thu cholesterol, các chất ức chế lipaza, các chất hấp thụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật và các chất đối kháng lipoprotein(a);

- các nitrat hữu cơ và các chất cho NO, ví dụ natri nitroprussit, nitroglyxerin, isosorbit mononitrat, isosorbit dinitrat, molsidomin hoặc SIN-1, và NO để hít;

- các hợp chất có tác dụng co cơ dương tính, ví dụ, glycosit dùng cho tim (digoxin), chất chủ vận gây tiết beta-adrenalin và chất chủ vận gây tiết dopamin như isoproterenol, adrenalin, noradrenalin, dopamin và dobutamin;

- các hợp chất ức chế sự phân hủy guanosin monophosphat vòng (cyclic guanosine monophosphat-cGMP) và/hoặc adenosin monophosphat vòng (cyclic adenosine monophosphat-cAMP), ví dụ, chất ức chế phosphodiesteraza (PDE) 1, 2, 3, 4 và/hoặc 5, đặc biệt là chất ức chế PDE 5 như sildenafil, vardenafil và tadalafil, và chất ức chế PDE 3 như amrinone và milrinone;

- các peptit natri lợi tiểu, ví dụ, peptit natri lợi tiểu tâm nhĩ (ANP, anaritide), peptit natri lợi tiểu typ B hoặc peptit natri lợi tiểu não (BNP, nesiritide), peptit natri lợi tiểu typ C (CNP) và urodilatin;

- chất nhạy canxi, ví dụ được ưu tiên là levosimendan;

- chất kích thích không phụ thuộc NO nhưng phụ thuộc hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là hợp chất đã được mô tả trong WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301 và WO 03/095451;

- chất hoạt hóa không phụ thuộc NO và hemoglobin guanylat xyclaza, như đặc biệt là các hợp chất được mô tả trong WO 01/19355, WO 01/19776, WO 01/19778, WO 01/19780, WO 02/070462 và WO 02/070510;

- các chất ức chế elastaza ưa trung tính của người (human neutrophil elastase - HNE), ví dụ sivelestat hoặc DX-890 (Reltran);

- các hợp chất ức chế dòng thác truyền tín hiệu, ví dụ chất ức chế tyrosine kinaza, đặc biệt là sorafenib, imatinib, gefitinib và erlotinib; và/hoặc

- các hợp chất có ảnh hưởng đến sự chuyển hóa năng lượng của tim, các ví dụ ưu tiên là etomoxir, dichloroacetate, ranolazine hoặc trimetazidine.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với thuốc lợi tiểu, ví dụ và ưu tiên là furosemide, bumetanide, torsemide, bendroflumethiazide, chlorthiazide, hydrochlorthiazide, hydroflumethiazide, methyclothiazide, polythiazide, trichlormethiazide, chlorthalidone, indapamide, metolazone, quinethazone, acetazolamide, dichlorphenamide, methazolamide, glycerol, isosorbide, mannitol, amiloride hoặc triamterene.

Các tác nhân làm giảm huyết áp tốt hơn được hiểu là các hợp chất từ nhóm các chất đối kháng canxi, các chất đối kháng angiotensin AII, các chất ức chế ACE, các chất đối kháng endothelin, các chất ức chế thận tố, các chất phong bế thụ thể alpha, các chất phong bế thụ thể beta, các chất ức chế kinaza Rho, và thuốc lợi tiểu.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng canxi, ví dụ và ưu tiên là nifedipin, amlodipin, verapamil hoặc diltiazem.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất đối kháng angiotensin All, các ví dụ ưu tiên là losartan, candesartan, valsartan, telmisartan hoặc embusartan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACE, ví dụ và ưu tiên là enalapril, captopril, lisinopril, ramipril, delapril, fosinopril, quinopril, perindopril hoặc trandopril.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng endothelin, ví dụ và ưu tiên là bosentan, darusentan, ambrisentan hoặc sitaxsentan.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế renin, các ví dụ ưu tiên là aliskiren, SPP-600, SPP-635, SPP-676, SPP-800 hoặc SPP-1148.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chẹn thụ thể alpha-1, ví dụ và ưu tiên là prazosin.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chẹn thụ thể beta, ví dụ và ưu tiên là propranolol, atenolol, timolol, pindolol, alprenolol, oxprenolol, penbutolol, bupranolol, metipranolol, nadolol, mepindolol, carazalol, sotalol, metoprolol, betaxolol, celiprolol, bisoprolol, carteolol, esmolol, labetalol, carvedilol, adaprolol, landiolol, nebivolol, epanolol hoặc bucindolol.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế kinaza Rho, ví dụ và ưu tiên là fasudil, Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 hoặc BA-1049.

Tốt hơn nếu các tác nhân chống tạo huyết khối (các chất chống huyết khối) là các hợp chất được chọn từ nhóm các chất ức chế kết tụ tiểu cầu, các chất chống đông hoặc các chất làm tiêu sợi huyết.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế kết tụ tiểu cầu, ví dụ và ưu tiên là aspirin, clopidogrel, ticlopidin hoặc dipyridamol.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế thrombin, ví dụ và ưu tiên là ximelagatran, dabigatran, melagatran, bivalirudin hoặc clexan.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng GPIIb/IIIa, ví dụ và ưu tiên là, tirofiban hoặc abciximab.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế nhân tố Xa, ví dụ và ưu tiên là rivaroxaban (BAY 59-7939), DU-176b, apixaban, otamixaban, fidexaban, razaxaban, fondaparinux, idraparinux, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 hoặc SSR-128428.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với heparin hoặc dẫn xuất heparin có trọng lượng phân tử thấp (low molecular weight - LMW).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng vitamin K, ví dụ và ưu tiên là coumarin.

Tốt hơn nếu các chất cải biến chuyển hóa lipit là các hợp chất được chọn từ nhóm gồm có các chất ức chế CETP, các chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, các chất ức chế quá trình tổng hợp cholesterol như các chất ức chế HMG-CoA reductaza hoặc các chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, các chất ức chế ACAT, các chất ức chế MTP, các chất chủ vận PPAR-alpha, PPAR-gamma và/hoặc PPAR-delta, các chất ức chế quá trình hấp thu cholesterol, các chất hấp thụ axit mật dạng polyme, các chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, các chất ức chế lipaza và các chất đối kháng lipoprotein(a).

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế CETP, ví dụ và ưu tiên là torcetrapib (CP-529 414), JJT-705, BAY 60-5521, BAY 78-7499 hoặc vacxin CETP (Avant).

Theo phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận thụ thể tuyến giáp, ví dụ và ưu tiên là D-thyroxin, 3,5,3'-triiodothyronin (T3), CGS 23425 hoặc axitirom (CGS 26214).

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế reductaza HMG-CoA từ nhóm statin, ví dụ và ưu tiên là lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin hoặc pitavastatin.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình tổng hợp squalen, ví dụ và ưu tiên là BMS-188494 hoặc TAK-475.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế ACAT, ví dụ và ưu tiên là avasimibe, melinamit, pactimibe, eflucimibe hoặc SMP-797.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế MTP, ví dụ và ưu tiên là implitapit, BMS-201038, R-103757 hoặc JTT-130.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất chủ vận PPAR-gamma, ví dụ và ưu tiên là pioglitazon hoặc rosiglitazon.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất chủ vận PPAR-delta, các ví dụ ưu tiên là GW-501516 hoặc BAY 68-5042.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ cholesterol, ví dụ và ưu tiên là ezetimibe, tiqueside hoặc pamaquesit.

Trong phương án ưu tiên theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế được dùng phối hợp với chất ức chế lipaza, ví dụ và ưu tiên là orlistat.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất hấp thụ axit mật dạng polyme, ví dụ và ưu tiên là cholestyramin, colestipol, colesolvam, CholestaGel hoặc colestimit.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất ức chế quá trình hấp thụ lại axit mật, ví dụ và ưu tiên là các chất ức chế ASBT (= IBAT), ví dụ AZD-7806, S-8921, AK-105, BARI-1741, SC-435 hoặc SC-635.

Theo một phương án ưu tiên của sáng chế, các hợp chất của sáng chế được dùng kết hợp với chất đối kháng lipoprotein(a), ví dụ và ưu tiên là gemcaben canxi (CI-1027) hoặc axit nicotinic.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, điển hình cùng với một hoặc nhiều tá dược trơ, không độc, dược dụng và việc sử dụng thuốc nêu trên cho các mục đích nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tác động trên toàn thân và/hoặc tác động tại chỗ. Đối với mục đích này, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng theo cách thích hợp, ví dụ theo đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường phổi, đường mũi, đường dưới

lưỡi, đường lưỡi, đường má miệng, đường trực tràng, đường da, đường qua da, đường kết mạc hoặc đường tai hoặc ở dạng cấy ghép (implant) hoặc đặt stent.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dùng thích hợp cho các đường dùng này.

Dạng dùng thích hợp để dùng theo đường uống là các dạng hoạt động theo như đã biết và giải phóng hợp chất theo sáng chế một cách nhanh chóng và/hoặc theo cách được cải biến và chứa hợp chất theo sáng chế ở dạng tinh thể và/hoặc vô định hình và/hoặc dạng hòa tan, ví dụ viên nén (viên nén không được bao hoặc được bao, ví dụ bằng lớp bọc kháng axit dạ dày hoặc hòa tan chậm hoặc không hòa tan để kiểm soát tốc độ giải phóng hợp chất theo sáng chế), viên nén hoặc dạng màng/viên dẹt phân hủy nhanh chóng trong khoang miệng, dàng màng/đông khô, viên nang (ví dụ, viên nang gelatin cứng hoặc mềm), viên nén bọc đường, dạng hạt, viên nén tròn, dạng bột, nhũ tương, huyền phù, sol khí hoặc dung dịch.

Dùng theo đường ngoài tiêu hóa có thể được hoàn thành không cần bước tái hấp thu (ví dụ, theo đường tĩnh mạch, đường động mạch, đường trong tim, trong ống sống hoặc trong ống sống vùng thắt lưng) hoặc bao gồm việc tái hấp thu (ví dụ, theo đường trong cơ, theo đường dưới da, trong da, qua da hoặc trong phúc mạc). Các dạng dùng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa gồm các chế phẩm tiêm và truyền ở dạng dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, dạng đông khô hoặc bột vô trùng.

Đối với những đường dùng khác, các ví dụ thích hợp là dạng thuốc xông (gồm máy xông hít bột, máy khí dung), chế phẩm nhỏ mũi, dung dịch hoặc chế phẩm phun mũi, viên nén, viên bao film/viên dẹt hoặc viên nang dùng theo đường lưỡi, đường dưới lưỡi hoặc đường miệng má, thuốc đạn, chế phẩm dùng cho tai hoặc mắt, viên nang âm đạo, huyền phù nước (thuốc xức, hỗn hợp lắc), huyền phù ưa lipit, mỡ bôi, kem bôi, các hệ điều trị qua da (ví dụ miếng dán), sữa, hồ nhão, bọt, bột mịn, implant cấy hoặc stent đặt.

Việc dùng qua đường miệng và dùng ngoài đường tiêu hóa là được ưu tiên, đặc biệt là dùng qua đường miệng và dùng trong tĩnh mạch.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển thành các dạng sử dụng đã nêu. Bước này có thể được hoàn thành theo cách đã biết bằng trộn với tá dược trơ, không độc, dược dụng. Các tá dược này bao gồm chất mang (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, lactoza, manitol), dung môi (ví dụ, dung dịch polyetylen glycol), chất nhũ hóa và chất phân tán hoặc tạo ẩm (ví dụ, natri dodexylsulphat, polyoxysorbitan oleat), chất dính (ví dụ, polyvinylpyrolidon), các polyme tổng hợp và tự nhiên (ví dụ, albumin), chất ổn định (ví dụ, chất chống oxy hóa, ví dụ axit ascorbic), chất tạo màu (ví dụ, chất màu hữu cơ, ví dụ sắt oxit) và các chất hiệu chỉnh hương và/hoặc mùi.

Nói chung, có thể có lợi trong trường hợp dùng theo đường ngoài tiêu hóa khi dùng với lượng nằm trong khoảng từ 0,001 đến 1mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,5mg/kg thể trọng để đạt được hiệu quả. Trong trường hợp dùng theo đường miệng, liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 đến 100mg/kg, tốt hơn nằm trong khoảng từ 0,01 đến 20mg/kg, và đặc biệt tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng.

Tuy nhiên, trong những trường hợp thích hợp, có thể cần lượng nằm ngoài khoảng nêu trên, cụ thể là tùy thuộc vào thể trọng, đường dùng, đáp ứng cá nhân với hoạt chất, bản chất của chế phẩm và thời gian hoặc khoảng thời gian sử dụng. Do đó, trong một số trường hợp, lượng ít hơn lượng tối thiểu nêu trên có thể là đủ, trong khi ở các trường hợp khác lại phải vượt quá lượng giới hạn trên nêu trên. Trong trường hợp dùng lượng lớn hơn, tốt hơn có thể phân chia lượng này thành nhiều liều dùng trong ngày.

**Ví dụ thực hiện sáng chế**

Các ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây nhằm mục đích minh họa sáng chế. Sáng chế không bị giới hạn bởi các ví dụ này.

Trừ khi được chỉ dẫn khác đi, tỷ lệ % trong phần thử nghiệm và phần ví dụ dưới đây là tỷ lệ % theo khối lượng; phần là phần theo khối lượng. Tỷ lệ dung môi, tỷ lệ pha loãng và dữ liệu nồng độ của các dung dịch lỏng/lỏng mỗi loại đều được tính theo thể tích.

Phần thực nghiệm

Chữ viết tắt:

MS : khối lượng từ phổ khối

HPLC: phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao (high-performance liquid chromatography)

DMF : dimetylformamit

Dung dịch Red-Al trong toluen: natri bis(2-methoxyethoxy)nhôm dihydrit trong toluen

THF: tetrahydrofuran

Aqu. HCl: nước axit clohydric

DMAP: 4-(dimetylamino)pyridin

**Ví dụ 1**

Metyl 4-bromo-2-metoxybenzoat ( XV)

3,06 kg (22,12 mol) kali cacbonat ban đầu được đưa vào trong 3,6 l axeton và được đun nóng để hồi lưu. Thêm vào huyền phù này 1,2 kg axit 4-bromo-2-hydroxybenzoic (5,53 mol), được tạo huyền phù trong 7,8 l axeton và được rửa tiếp bằng 0,6 l axeton. Huyền phù được đun nóng với hồi lưu trong 1 giờ (tỏa khí rất mạnh!). 2,65 kg (21,01 mol) dimetyl sulphat sau đó được thêm vào trong 4 giờ trong khi đun sôi. Hỗn hợp sau đó được khuấy có hồi lưu trong 2,5 giờ. Dung môi được chưng cất ra với lượng lớn (đến điểm khuấy được) và 12 l toluen được thêm vào và axeton dư được chưng cất ra ở 110°C. Khoảng 3 l distillat được chưng cất ra, bổ sung bằng cách thêm 3 l toluen vào hỗn hợp. Hỗn hợp được cho làm lạnh đến 20°C và 10,8 l nước được thêm vào và khuấy mạnh. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết một lần với 6,1 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 3 l dung dịch natri clorua bão hòa và pha toluen được cô đặc đến khoảng 4 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,306 kg (96,4% so với lý thuyết). Dung dịch được ử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

Phương pháp HPLC A: RT khoảng 11,9 phút.

MS (EIpos): m/z = 245 $[M+H]^+$

$^1$H NMR (400 MHz, $CD_2Cl_2$): δ = 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 3H), 7,12-7,20 (m, 2H), 7,62 (d, 1H).

**Ví dụ 2**

4-Bromo-2-metoxybenzaldehyt (XVI)

1,936 kg (6,22 mol) dung dịch Red-Al 65% trong toluen được thêm 1,25 l toluen ở -5°C. Thêm vào dung dịch này 0,66 kg (6,59 mol) 1-metylpiperazin, được rửa bằng 150 ml toluen, giữ nhiệt độ trong khoảng -7 và -5°C. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Dung dịch này sau đó được thêm vào dung dịch gồm 1,261 kg (5,147 mol) metyl 4-bromo-2-metoxybenzoat (XV), được hòa tan trong 4 l toluen, giữ nhiệt độ ở - 8 đến 0°C. Sau khi rửa tiếp hai lần bằng 0,7 l toluen, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Để tinh chế, dung dịch được thêm vào nước axit sulphuric lạnh ở 0°C (12,5 l nước + 1,4 kg axit sulphuric đậm đặc). Nhiệt độ nên tăng ở mức tối đa là 10°C (thêm từ từ). Độ pH=được điều chỉnh đến pH=1, nếu cần, bằng cách thêm tiếp axit sulphuric. Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng 7,6 l toluen. Các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng 5,1 l nước và sau đó về cơ bản được cô đặc và phần còn lại được đưa vào 10 l DMF. Dung dịch được cô đặc lại đến thể tích khoảng 5 l. Xác định hàm lượng bằng cách bay hơi một phần cho hiệu suất chuyển hóa là 1,041 kg (94,1% so với lý thuyết). Dung dịch được ử dụng một cách trực tiếp trong giai đoạn sau.

Phương pháp HPLC A: RT khoảng 12,1 phút.

MS (EIpos): m/z = 162 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR ($CDCl_3$, 400MHz): δ = 3,93 (3H, s), 7,17 (2H, m), 7,68 (1H, d), 10,40 (1H, s)

**Ví dụ 3**

4-Formyl-3-metoxybenzonitril (VI)

719 g (3,34 mol) 4-bromo-2-metoxybenzaldehyy (XVI) là dung dịch trong 4,5 l DMF được thêm 313 g (0,74 mol) kali hexaxyanoferat ($K_4[Fe(CN)_6]$) và 354 g (3,34 mol) natri cacbonat và tiếp theo 1,2 l DMF và 3,8 g (0,017 mol) paladi axetat được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 20°C và 5,7

l nước được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được chiết bằng 17 l etyl axetat và pha nước được rửa một lần với 17 l etyl axetat. Các pha hữu cơ được kết hợp và được cô đặc mức độ cao, được đưa vào trong 5 l isopropanol và được cô đặc đến khoảng 2 l. Hỗn hợp được đun nóng đến sôi và 2 l nước được thêm từng giọt vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 50°C và 2 l nước được thêm tiếp vào. Hỗn hợp được làm lạnh đến 3°C và được khuấy ở nhiệt độ này trong một giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa bằng nước (2 lần 1,2 l). Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không.

Hiệu suất: 469 g (87% so với lý thuyết) chất rắn màu be.

Phương pháp HPLC A: RT khoảng 8,3 phút.

MS (EIpos): m/z = 162 [M+H]+

1H-NMR (300 MHz, DMSO-d6): δ = 3,98 (s, 3H), 7,53 (d, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 10,37 (s, 1H).

**Ví dụ 4**

2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X)

Cách A

1,035 kg (6,422 mol) 4-formyl-3-metoxybenzonitril (VI), 1,246 kg (8,028 mol) 2-xyanoetyl 3-oxobutanoat, 54,6 g (0,642 mol) piperidin và 38,5 g (0,642 mol) nước đá axit axetic được đun nóng với hồi lưu trong 10 l diclometan trong 6,5 giờ trên thiết bị tách nước. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và pha hữu cơ được rửa hai lần bằng, mỗi lần 5 l. Pha diclometan sau đó được cô đặc ở áp suất khí quyển và phần còn lại vẫn khuấy được được đưa vào trong 15,47 kg 2-butanol và 0,717 kg (5,78 mol) 4-amino-5-metylpyridon được thêm vào. Diclometan còn lại được chưng cất ra cho đến khi nhiệt độ bên trong đạt được là 98°C. Hỗn hợp sau đó được đun nóng có hồi lưu trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, được cho khuấy ở nhiệt độ này trong 4 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 2,049 kg (87,6% so với lý thuyết dựa trên 4-amino-5-metylpyridon, vì thành phần này được sử dụng với lượng dưới lượng hợp thức) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC A: RT khoảng 9,7 phút.

MS (EIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 2,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

Cách B

1,344 kg (8,34 mol) 4-formyl-3-metoxybenzonitril (VI), 71 g (0,834 mol) piperidin và 50,1 g (0,834 mol) nước đá axit axetic được nạp vào 6 l isopropanol và ở 30°C dung dịch gồm 1,747 kg (11,26 mol) 2-xyanoetyl 3-oxobutanoat trong 670 ml isopropanol được thêm vào trong 3 giờ. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 30°C trong một giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0-3°C và được khuấy trong 0,5 giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa hai lần, mỗi lần bằng 450 ml isopropanol lạnh. Để xác định hiệu suất, sản phẩm được làm khô ở 50°C trong chân không (2,413 kg, 97% so với lý thuyết); tuy nhiên, do hiệu suất cao, sản phẩm isopropanol ẩm thường được xử lý tiếp một cách trực tiếp. Để đạt được mục đích này, sản phẩm được đưa vào trong 29 l isopropanol và 1,277 kg (7,92 mol) 4-amino-5-metylpyridon được thêm vào và sau đó hỗn hợp được đun nóng đến nhiệt độ bên trong là là 100°C trong áp suất dương là khoảng 0,14 MPa (1,4 bar) trong 24 giờ trong bình kín. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến 0°C bằng gradien trong thời gian 5 giờ và sau đó được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Sản phẩm sau đó được lọc ra và được rửa bằng 2,1 l isopropanol lạnh. Sản phẩm được làm khô ở 60°C trong chân không.

Hiệu suất: 2,819 kg (88% so với lý thuyết dựa trên 4-amino-5-metylpyridon, vì thành phần này được sử dụng với lượng dưới lượng hợp thức) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC A: RT khoảng 9,7 phút.

MS (EIpos): m/z = 405 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 2,03 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,80 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 7,23 (dd, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 8,18 (s, 1H), 10,76 (s, 1H).

**Ví dụ 5**

2-Xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI)

2,142 kg (5,3 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X) và 4,70 kg (29 mol) trietyl orthoaxetat được hòa tan trong 12,15 l dimetylaxetamit và 157,5 g axit sulphuric đậm đặc được thêm vào. Hỗn hợp được đun ở 115°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm lạnh đến 50°C. Ở 50°C, 12,15 l nước được thêm từng giọt trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo hạt với 10 g hợp chất ở nêu ở đề mục (XI) và 12,15 l nước được thêm vào từng giọt trong 30 phút ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (gradien, 2 giờ) và ở 0°C trong hai giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa hai lần, mỗi lần bằng 7,7 l nước và được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 2114,2 g (92,2% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 10,2 phút.

MS (EIpos): m/z = 433 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,11 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,78 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,01-4,13 (m, 4H), 5,37 (s, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,28-7,33 (m, 2H), 7,60 (s, 1H), 8,35 (s, 1H).

Theo cách khác, phản ứng có thể được thực hiện trong NMP (1-metyl-2-pyrolidon)

2-Xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI)

2,142 kg (5,3 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-2,8-dimetyl-5-oxo-1,4,5,6-tetrahydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (X) và 2,35 kg (14,5 mol) trietyl orthoaxetat được hòa tan trong 3,21 kg NMP (1-metyl-2-pyrolidon) và 157,5 g axit sulphuric đậm đặc được thêm vào. Hỗn hợp được đun ở 115°C trong 1,5 giờ và sau đó được làm lạnh đến 50°C. Ở 50°C, 2,2 l nước được thêm từng giọt trong 30 phút. Sau khi thêm xong, hỗn hợp tạo hạt với 10 g hợp chất ở nêu ở đề mục (XI) và 4,4 l nước được

thêm vào từng giọt trong 30 phút ở 50°C. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C (gradien, 2 giờ) và ở 0°C trong hai giờ. Sản phẩm được lọc ra, được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 l nước và được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 2180,7 g (95,1% so với lý thuyết) chất rắn màu vàng nhạt.

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 10,2 phút.

**Ví dụ 6**

Axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII)

2,00 kg (4,624 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI) được hòa tan trong hỗn hợp của 12 l THF và 6 l nước và được làm lạnh đến 0°C. Thêm vào dung dịch này ở 0°C từng giọt dung dịch nước natri hydroxit trong 15 phút (được điều chế từ 0,82 kg 45% nước. NaOH (9,248 mol) và 4,23 l nước và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được chiết hai lần bằng 4,8 l metyl tert-butyl ete mỗi lần và một lần bằng 4,8 l etyl axetat. Dung dịch nước ở 0°C được điều chỉnh đến pH=7 với axit clohydric loãng (được điều chế từ 0,371 kg 37% HCl và 1,51 l nước). Dung dịch được tăng nhiệt độ đến 20°C và dung dịch nước của 2,05 kg amoni clorua trong 5,54 l nước được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở 20°C trong 1 giờ, sản phẩm được lọc và được rửa hai lần bằng 1,5 l nước mỗi lần và một lần bằng 4 l axetonitril. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 1736,9 g (99% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhẹ).

Phương pháp HPLC C: RT: khoảng 6,8 phút.

MS (EIpos): m/z = 380 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,14 (t, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,04 (m, 2H), 5,33 (s, 1H), 7,26 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 11,43 (br. s, 1H).

Phương pháp tinh chế khác sử dụng toluen để chiết:

Axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII)

2,00 kg (4,624 mol) 2-xyanoetyl 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylat (XI) được hòa tan trong hỗn hợp của 12 l THF và 6 l nước và được làm lạnh đến 0°C. Thêm vào dung dịch này ở 0°C từng giọt dung dịch nước natri hydroxit trong 15 phút (được điều chế từ 0,82 kg 45% nước. NaOH (9,248 mol) và 4,23 l nước và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. 5 L toluen và 381,3 g natri axetat được thêm vào và được khuấy mạnh. Các pha được cho ổn định và pha hữu cơ được tách. Pha nước được điều chỉnh tới pH=6,9 với 10% axit clohydric (ở khoảng pH=9,5 dung dịch được kết hạt với 10 g gam hợp chất nêu ở đề mục). Sau khi kết tủa sản phẩm hoàn toàn, hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong một giờ và sau đó được lọc và được rửa hai lần bằng 4 l nước mỗi lần và hai lần với 153 ml toluen mỗi lần. Sản phẩm được làm khô ở 40°C trong chân không trong điều kiện khí vào (nitơ, 0,02 MPa (200 mbar)). Hiệu suất: 1719,5 g (98% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhạt).

Phương pháp HPLC C: RT: khoảng 6,8 phút)

**Ví dụ 7**

4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII)

1,60 kg (4.22 mol) axit 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxylic (XII) và 958 g (5,91 mol) 1,1-carbodiimidazol được đưa vào 8 l THF và 51 g (0,417 mol) DMAP được thêm vào ở 20°C. Hỗn hợp được khuấy ở 20°C (thoát khí!) trong một giờ và sau đó được đun đến 50°C trong 2,5 giờ. 2,973 kg (18,42 mol) hexametyldisilazan được thêm vào dung dịch này và được đun sôi với hồi lưu trong 22 giờ. Thêm tiếp 1,8 l THF vào và hỗn hợp được làm lạnh đến 5°C. Hỗn hợp gồm 1,17 l THF và 835 g nước được thêm vào trong 3 giờ sao cho nhiệt độ duy trì trong khoảng giữa 5 và 20°C. Sau đó, hỗn hợp được đun sôi với hồi lưu trong một giờ, sau đó được làm lạnh bằng gradien (3 giờ) đến 0°C và được khuấy ở nhiệt

độ này trong một giờ. Sản phẩm được lọc ra và được rửa hai lần, mỗi lần bằng 2,4 l THF và rửa tiếp hai lần, mỗi lần bằng 3,2 l nước. Sản phẩm được làm khô ở 70°C trong chân không trong điều kiện khí vào.

Hiệu suất: 1,501 g (94% so với lý thuyết) bột gần như không màu (màu vàng rất nhạt).

Phương pháp HPLC B: RT khoảng 6,7 phút.

MS (EIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

**Ví dụ 8**

(4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) ở dạng dung dịch trong axetonitril/metanol 40:60

Tách đồng phân đối ảnh trên hệ SMB

Dung dịch nạp vào là dung dịch tương tứng với nồng độ chứa 50 g racemic 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XIII), được hòa tan trong 1 l hỗn hợp của metanol/axetonitril 60:40.

Dung dịch được chạy sắc kí bằng hệ SMB trên pha tĩnh: Chiralpak AS-V, 20 µm. Áp suất là 3 MPa (30 bar (3000 kPa)) và hỗn hợp của metanol/axetonitril 60 :40 được dùng làm chất rửa giải.

9,00 kg 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (XII) được hòa tan trong 180 l hỗn hợp chứa metanol/axetonitril 60:40 và được chạy sắc kí bằng SMB. Sau khi cô đặc các phân đoạn chứa sản phẩm, 69,68 l dung dịch 6,2% (tương ứng với 4,32 kg (4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) thu được ở dạng dung dịch trong axetonitril/metanol 40:60).

Hiệu suất: 4,32 kg (48% so với lý thuyết), là phần không màu được hòa tan trong 69,68 l axetonitril/metanol 40:60.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: > 98,5% e.e. (HPLC, phương pháp D)

Mẫu được cô đặc trong chân không và cho: MS (EIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

$^1$H-NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

**Ví dụ 9**

(4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)

**Điều chỉnh việc tạo tinh thể và đa hình**

64,52 l dung dịch 6,2% từ ví dụ 8 trong hỗn hợp của axetonitril/metanol 40:60 (tương ứng với 4.00 kg hợp chất 1) được lọc qua ống lọc (1,2 um) và sau đó được cô đặc vừa đủ ở 0,025 MPa (250 mbar) sao cho dung dịch vẫn khuấy được. 48 l etanol, được biến tính bằng toluen, được thêm vào và được chưng cất lại ở 0,025 MPa (250 mbar) đến giới hạn khuấy (chưng cất lại trong etanol). 48 l etanol nữa được biến tính bằng toluen, được thêm vào và sau đó được chưng cất ra ở áp suất khí quyển đến thể tích tổng là khoảng 14 l (nhiệt độ vỏ bình phản ứng 98°C). Hỗn hợp được làm lạnh qua gradien (4 giờ) đến 0°C, được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và sản phẩm được lọc ra. Sản phẩm được rửa hai lần, mỗi lần bằng 4 l etanol lạnh và sau đó được làm khô ở 50°C trong chân không.

Hiệu suất: 3,64 kg (91% so với lý thuyết) dưới dạng bột tinh thể không màu.

Độ tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh: >> 99 % e.e. (phương pháp HPLC D); thời gian trễ/RRT: (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1.00 ; (4R)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I) khoảng 9 phút. RRT: 0,82

Độ tinh khiết: > 99,8% (phương pháp HPLC B), RT: khoảng 6,7 phút.

Hàm lượng: 99,9% (liên quan đến ngoại chuẩn)

Độ quay riêng (cloroform, 589 nm, 19,7°C, c = 0,38600 g / 100 ml): - 148,8°.

MS (EIpos): m/z = 379 $[M+H]^+$

$^1$H NMR (300 MHz, DMSO-$d_6$): δ = 1,05 (t, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,99-4,07 (m, 2H), 5,37 (s, 1H), 6,60-6,84 (m, 2H), 7,14 (d, 1H), 7,28 (dd, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,69 (s, 1H).

Điểm nóng chảy: 252°C (hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I)

**Đặc tính hóa lý của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I**

Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I nóng chảy ở 252°C, ΔH = 95 - 113 $Jg^{-1}$ (tốc độ gia nhiệt 20 $Kphút^{-1}$, **Figure 1**).

Sự giảm điểm nóng chảy được thấy là phụ thuộc vào tốc độ gia nhiệt.

Điểm nóng chảy giảm ở tốc độ gia nhiệt thấp (ví dụ 2 $Kphút^{-1}$) vì xảy ra phân hủy.

Không quan sát thấy có sự chuyển pha khác. Sự thất thoát khối lượng khoảng 0,1% được quan sát thấy đến nhiệt độ 175°C.

**Độ ổn định và sự hấp thụ ẩm**

Các mẫu hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I được lưu ở độ ẩm tương đối là 85% và 97% (25°C). Các mẫu được đánh giá sau 12 tháng bởi DSC, TGA và XRPD. Sau 12 tháng, quan sát thấy sự thay đổi khối lượng là <0,1% trong cả hai trường hợp. Điều này chứng tỏ rằng hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I không có sự hấp thụ nước đáng kể trong các điều kiện bảo quản này. Theo DSC, TGA và XRPD, không có sự khác biệt trong hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I.

**Dạng bào chế dược phẩm của (4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit có công thức (I)**

Dung dịch chứa hạt của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I ở dạng cỡ micron, hypromeloza 5 cP và natri lauryl sulphat được chuẩn bị trong nước tinh khiết.

Xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và croscarmeloza natri được trộn (trộn trước) trong bình chứa hoặc máy tạo hạt dạng tầng sôi.

Dung dịch trộn trước và dung dịch chứa hạt được tạo hạt trong máy tạo hạt dạng tầng sôi.

Magie stearat làm trơn được thêm vào sau đó hạt được làm khô và rây. Do đó, tạo được hỗn hợp sẵn sàng để ép.

Hỗn hợp sẵn sàng để ép này được ép để tạo thành viên nén sử dụng máy ép viên nén dạng quay.

Huyền phù bao vỏ đồng nhất được tạo từ hypromeloza, bột talc, titan dioxit, oxit sắt vàng, oxit sắt đỏ và nước tinh khiết. Huyền phù bao vỏ được phun lên trên viên nén trong thiết bị bao vỏ thích hợp.

| **Thành phần** | **Ph IIb** | **Ph IIb** | **Ph IIb** | **Ph IIb** | **Ph IIb** | **Ph IIb** | **Ph IIb** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hợp chất** | [mg] | [mg] | [mg] | [mg] | [mg] | [mg] | [mg] |
| có công thức (I) ở dạng đa hình I được micron hóa | 1,25 | 2,50 | 5,00 | 7,50 | 10,00 | 15,00 | 20,00 |
| **Các tá dược** | | | | | | | |
| Xenluloza vi tinh thể | 73,80 | 72,50 | 69,90 | 67,30 | 64,70 | 62,00 | 59,30 |
| Croscarmeloza natri | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 |
| Hypromeloza 5 cP | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 | 4,50 |
| Lactoza monohydrat | 45,00 | 45,00 | 45,00 | 45,00 | 45,00 | 42,50 | 40,00 |
| Magie stearat | 0,90 | 0,90 | 0,90 | 0,90 | 0,90 | 0,90 | 0,90 |
| Natri lauryl sulphat | 0,05 | 0,10 | 0,20 | 0,30 | 0,40 | 0,60 | 0,80 |
| **Khối lượng (viên nén không được bao)** | **130,00** | **130,00** | **130,00** | **130,00** | **130,00** | **130,00** | **130,00** |
| **Màng bao** | | | | | | | |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Hypromeloza 5 cP | 3,0336 | 3,0336 | 3,0336 | 3,0336 | 3,0336 | 3,0336 | 3,0336 |
| Titan dioxit | 2,3196 | 2,3196 | 2,3196 | 2,3196 | 2,3196 | 2,3196 | 2,3196 |
| Bột talc | 0,6072 | 0,6072 | 0,6072 | 0,6072 | 0,6072 | 0,6072 | 0,6072 |
| Sắt oxit vàng | 0,0324 | 0,0324 | 0,0324 | 0,0324 | 0,0324 | 0,0324 | 0,0324 |
| Sắt oxit đỏ | 0,0072 | 0,0072 | 0,0072 | 0,0072 | 0,0072 | 0,0072 | 0,0072 |
| **Khối lượng (màng bao)** | **6,0000** | **6,0000** | **6,0000** | **6,0000** | **6,0000** | **6,0000** | **6,0000** |
| **Khối lượng (viên nén được bao)** | **136,00** | **136,00** | **136,00** | **136,00** | **136,00** | **136,00** | **136,00** |

**Các điều kiện/phương pháp HPLC**

**Phương pháp A**

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/phút, 270 nm, 4 nm

0' : 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

17': 20% TFA 0,1%*; 80% axetonitril

18': 70% TFA 0,1%*; 30% axetonitril

*: TFA trong nước

**Phương pháp B**

YMC Hydrosphere C18

150*4,6 mm, 3,0 µm

25°C, 1 ml/phút, 255 nm, 6 nm

0' : 90% TFA 0,1%; 10% axetonitril

20': 10% TFA 0,1%; 90% axetonitril

18': 10% TFA 0,1%; 90% axetonitril

**Phương pháp C**

Nucleodur Gravity C18

150*2 mm, 3,0 µm

35°C; 0.22 ml/phút, 255 nm, 6 nm

Dung dịch A: 0,58 g amoni hydro phosphat và 0,66 g amoni dihydro phosphat trong 1 L nước (đệm amoni phosphat pH=7,2)

Dung dịch B: axetonitril

0‘ : 30% B ; 70% A

15‘ : 80% B ; 20% A

25‘ : 80% B ; 20% A

**Phương pháp D**

Chiều cao cột: 25 cm

Đường kính trong: 4,6 mm

Packing: Chiralpak IA, 5 µm

Chất phản ứng: 1. Axetonitril mức HPLC

2. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Mẫu dung dịch thử nghiệm được hòa tan ở nồng độ 1,0 mg/mL

trong axetonitril.

(ví dụ khoảng 25 mg mẫu, được cân một cách chính xác, được hòa tan trong axetonitril

đến 25,0 mL).

Chất rửa giải A. axetonitril

B. Metyl tert-butyl ete (MTBE), p.a.

Tỷ lệ dòng 0,8 ml/phút

Nhiệt độ lò cột 25°C

Bước sóng đo phát hiện: 255 nm

Chiều dài dải: 6 nm

Thể tích bơm 5 µL

Thành phần trộn của các chất rửa giải A và B ở tỷ lệ theo thể tích là 90:10

Thời gian chạy sắc kí đồ 30 min

Thời gian lưu/RRT:

(4S)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 11 phút. RRT: 1,00

(4R)- 4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (1) khoảng 9 phút. RRT: 0,82

**Hằng số mạng của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I**

Đa hình I

Hệ tinh thể tà phương

Nhóm không gian P2(1)2(1)2(1)

Phân tử trên đơn vị

ô 4

Chiều dài trục a [Å] 7,8610(3)

Chiều dài trục b [Å] 11,7797(6)

Chiều dài trục c [Å] 20,1792(8)

α [°] 90

β [°] 90

γ [°] 90

Mật độ tính toán ở

100 K [g cm-3] 1,345

**Các thông số đo phổ nhiễu xạ tia X để đo hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I**

| | |
|---|---|
| Tên gói dữ liệu | 2429-08a r2 |
| Trục quét | 2Theta-Omega |
| Vị trí bắt đầu [°2Th.] | 2,0000 |
| Vị trí kết thúc [°2Th.] | 37,9900 |
| Loại màn phân kì | Cố định |
| Kích thước màn phân kì [°] | 1,0000 |
| Nhiệt độ đo [°C] | 25 |
| Dực dương | Cu |
| K-Alpha1 [Å] | 1,54060 |
| Thiết lập máy phát | 35 mA, 45 kV |
| loại nhiễu xạ kế | Nhiễu xạ kế truyền |
| Bán kính giác kế [mm] | 240,00 |

Khoảng cách giữa tiêu điểm-màn phân kì [mm] 91,00

Đơn sắc kế chùm gốc Có

Quay mẫu Có

| Đỉnh cực đại [2 Theta] |
|---|
| Đa hình I |
| 8,5 |
| 11,4 |
| 11,9 |
| 13,4 |
| 14,1 |
| 14,8 |
| 15,0 |
| 15,4 |
| 16,0 |
| 17,2 |
| 18,5 |
| 19,0 |
| 19,8 |
| 20,5 |
| 20,8 |
| 22,1 |
| 22,7 |
| 23,0 |
| 23,1 |
| 23,6 |
| 23,9 |
| 24,6 |
| 24,9 |
| 25,2 |
| 25,6 |
| 26,0 |
| 26,5 |
| 27,1 |
| 27,3 |
| 28,3 |
| 28,5 |
| 28,8 |
| 29,6 |

| Đỉnh cực đại [2 Theta] |
|---|
| Đa hình I |
| 30,1 |
| 30,6 |
| 31,5 |
| 31,9 |
| 32,4 |
| 32,9 |
| 33,1 |
| 33,4 |
| 33,7 |
| 34,5 |
| 34,7 |
| 35,0 |
| 35,8 |
| 36,2 |
| 36,5 |
| 37,2 |
| 37,4 |

**Điều kiện đo phổ khối IR và Raman để đo hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I:**

IR:

| | |
|---|---|
| Thiết bị | Perkin Elmer Spectrum One |
| Số lần quét | 32 |
| Độ phân giải | 4 $cm^{-1}$ |
| Kỹ thuật | Diamond ATR unit |

Raman:

| | |
|---|---|
| Thiết bị | Bruker Raman RFS 100/S |
| Số lần quét | 64 |
| Độ phân giải | 2 - 4 $cm^{-1}$ |
| Công suất laze | 350 mW |
| Bước sóng laze | 1064 nm |

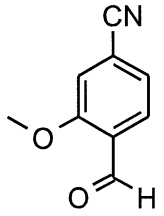
| Cực đại dải [$cm^{-1}$] | |
|---|---|
| IR-ATR<br>Đa hình I | Raman<br>Đa hình I |
| 3475 | 3074 |
| 3416 | 2997 |
| 3366 | 2970 |
| 3074 | 2941 |
| 2992 | 2920 |
| 2952 | 2836 |
| 2835 | 2231 |
| 2230 | 1659 |
| 1681 | 1641 |
| 1658 | 1623 |
| 1606 | 1601 |
| 1572 | 1577 |
| 1485 | 1487 |
| 1464 | 1443 |
| 1454 | 1383 |
| 1431 | 1362 |
| 1420 | 1327 |
| 1407 | 1303 |
| 1381 | 1267 |
| 1355 | 1230 |
| 1341 | 1191 |
| 1325 | 1161 |
| 1303 | 1123 |

| Cực đại dải [$cm^{-1}$] | |
|---|---|
| IR-ATR<br>Đa hình I | Raman<br>Đa hình I |
| 1285 | 1093 |
| 1267 | 1032 |
| 1255 | 991 |
| 1229 | 883 |
| 1222 | 827 |
| 1161 | 810 |
| 1136 | 759 |
| 1097 | 734 |
| 1031 | 708 |
| 991 | 671 |
| 976 | 613 |
| 967 | 528 |
| 924 | 505 |
| 909 | 471 |
| 875 | 442 |
| 847 | 346 |
| 827 | 320 |
| 810 | 297 |
| 776 | 186 |
| 758 | 155 |
| 746 | 114 |
| 733 | |
| 723 | |

| Cực đại dải [$cm^{-1}$] | |
|---|---|
| IR-ATR<br>Đa hình I | Raman<br>Đa hình I |
| 706<br>697<br>670 | |

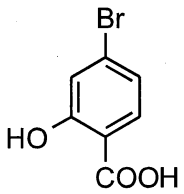
## YÊU CẦU BẢO HỘ

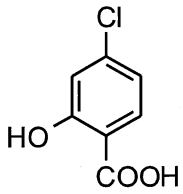
1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (VI):




(VI)

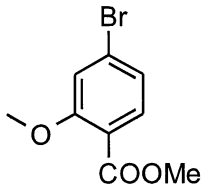
bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XIV) hoặc công thức (XIVa):

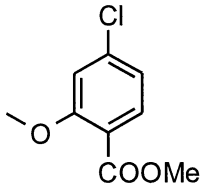



(XIV) (XIVa)

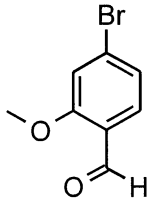
phản ứng với dimetyl sulphat để tạo ra hợp chất có công thức (XV) hoặc (XVa):

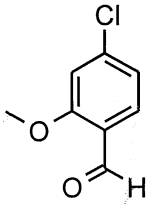



(XV) (XVa)

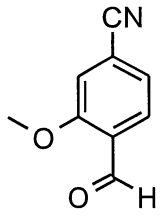
khử các metyl este không được tách có công thức (XV) hoặc (XVa) bằng 1,21 đương lượng REDAL (natri bis(2-metoxyetoxy)nhôm dihydrua và 1,28 đương lượng N-metylpiperazin để tạo thành aldehyt có công thức (XVI) hoặc (XVIa):



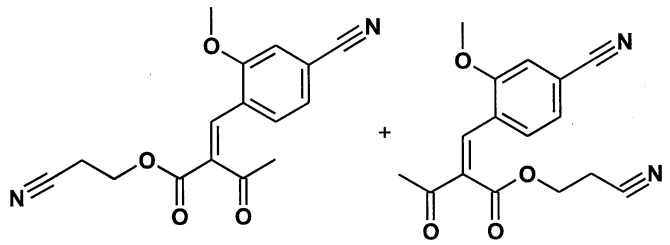

(XVI) (XVIa)

và cho aldehyt (XVI) hoặc (XVIa) phản ứng tiếp mà không tách để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



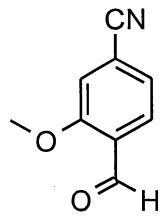
(VI).

2. Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (VIII a+b):



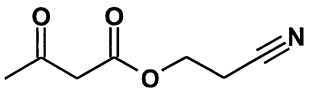
(VIII a+b)

bao gồm bước hoà tan hợp chất có công thức (VI):



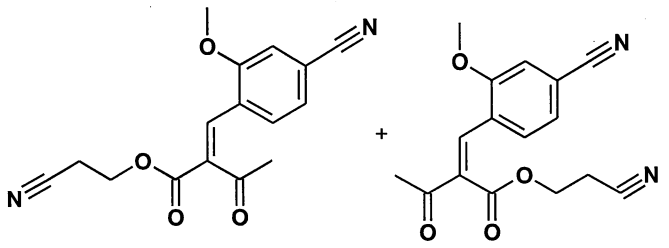
(VI)

trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% axit axetic băng ở 30°C và cho hợp chất có công thức (VI) đã hoà tan phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



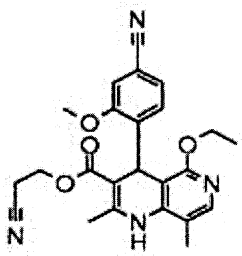
(VII)

để tạo ra các hợp chất có công thức (VIII a+b):



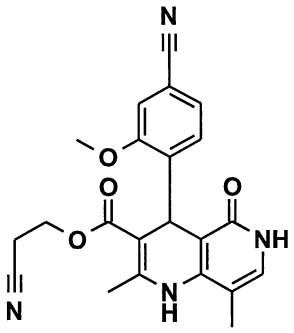
(VIII a+b)

3. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):



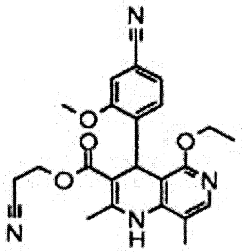
(XI)

bao gồm bước khuấy hợp chất có công thức (X):



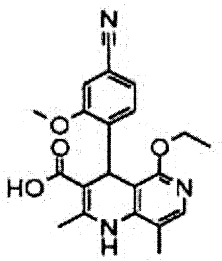
(X)

với 2,5-5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



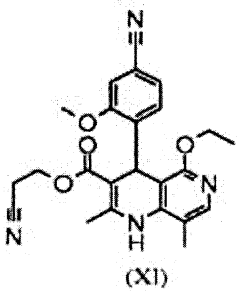
(XI)

4. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):



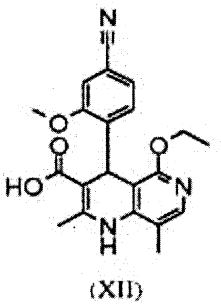
(XII)

bao gồm bước xà phòng hoá hợp chất có công thức (XI):



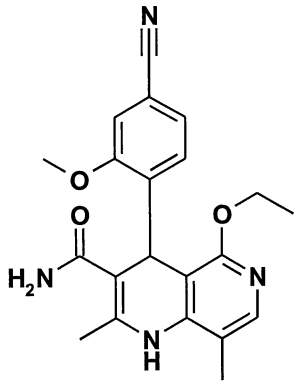
(XI)

trong hỗn hợp THF/nước (2:1, 9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



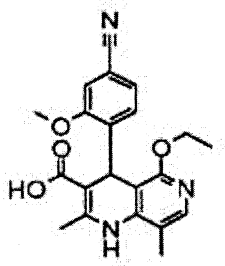
(XII)

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



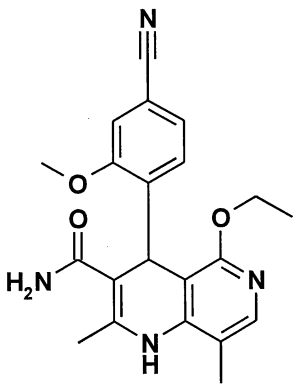
(XIII)

bao gồm bước cho hợp chất có công thức (XII):



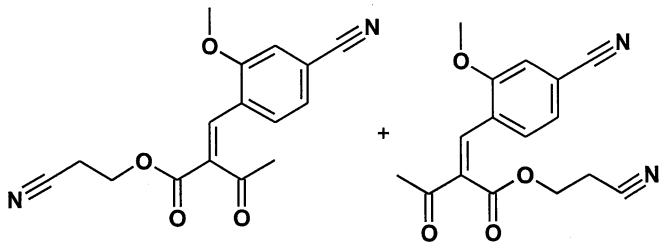
(XII)

phản ứng trong phản ứng một bình trong THF bằng cách trước tiên trộn với carbodiimidazol và lượng chất xúc tác 4-(dimetylamino)pyridin để tạo ra hỗn hợp, đun nóng hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và tiếp theo, ở bước thứ ba thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



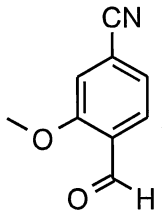
(XIII).

6. Quy trình điều chế các hợp chất có công thức (VIII a+b):



(VIII a+b)

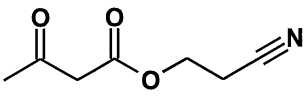
bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (VI):



(VI)

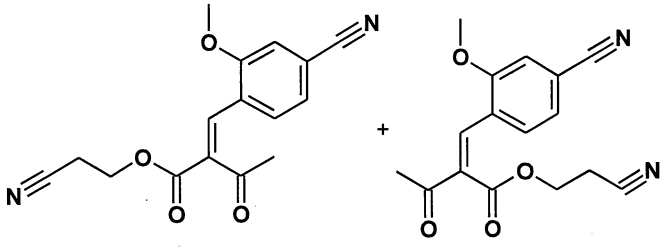
theo quy trình được nêu trong điểm 1,

hoà tan hợp chất có công thức (VI) trong isopropanol (3-7 lần), 5-10 mol% piperidin và 5-10 mol% axit axetic băng ở 30°C và cho hợp chất có công thức (VI) đã hoà tan phản ứng với hợp chất có công thức (VII):



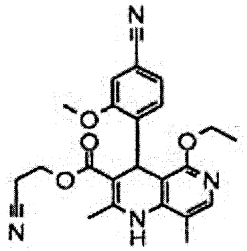
(VII)

để tạo ra các hợp chất có công thức (VIII a+b):



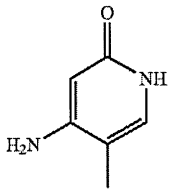
(VIII a+b)

7. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):



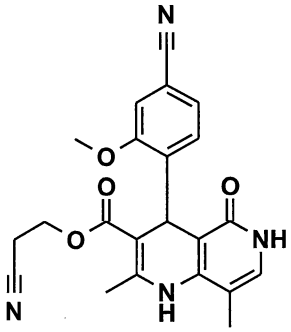
(XI)

bao gồm bước điều chế các hợp chất có công thức (VIII a+b) theo điểm 2, cho các hợp chất có công thức (VIII a+b) phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



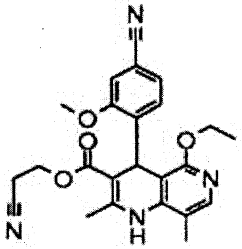
(IX)

để tạo ra hợp chất có công thức (X):



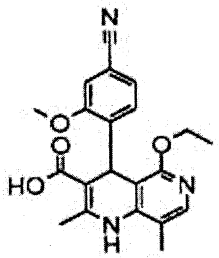
(X)

khuấy hợp chất có công thức (X) với 2,5-5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



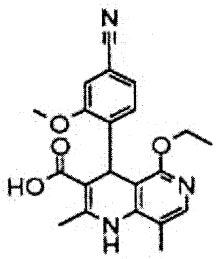
(XI)

8. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):



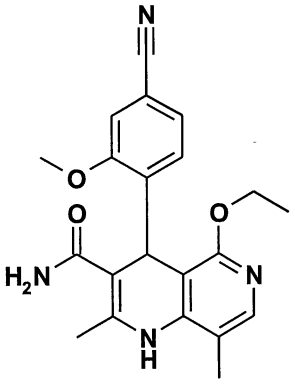
(XII)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XI) theo điểm 3, xà phòng hoá hợp chất có công thức (XI) trong hỗn hợp THF/nước (2:1, 9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



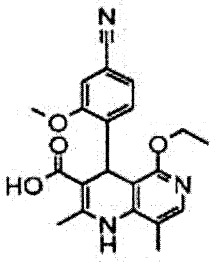
(XII)

9. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



(XIII)

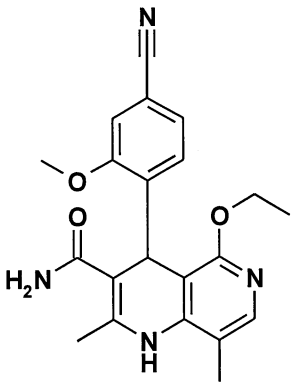
bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XII):



(XII)

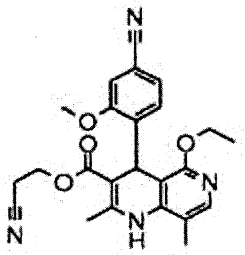
theo quy trình được nêu trong điểm 4,

cho hợp chất có công thức (XII) phản ứng trong phản ứng một bình trong THF bằng cách trước tiên trộn với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin để tạo ra hỗn hợp, đun nóng hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và tiếp theo, ở bước thứ ba thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



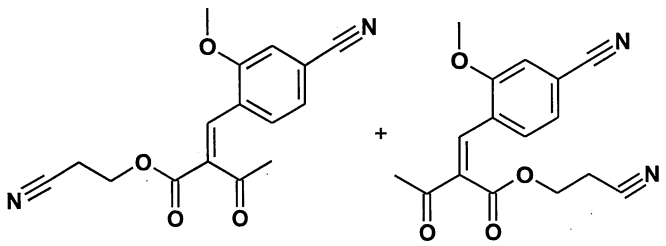
(XIII).

10. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XI):



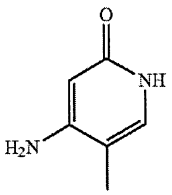
(XI)

bao gồm bước điều chế các hợp chất có công thức (VIII a+b):



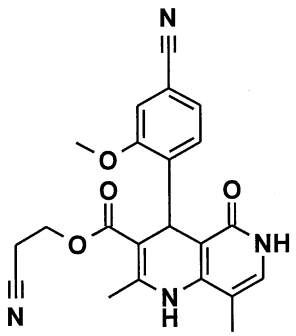
(VIII a+b)

theo quy trình được nêu trong điểm 6, cho các hợp chất có công thức (VIII a+b) phản ứng với hợp chất có công thức (IX):



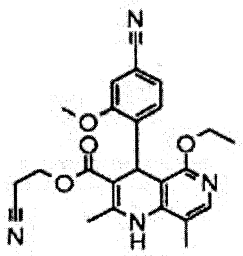
(IX)

để tạo ra hợp chất có công thức (X):



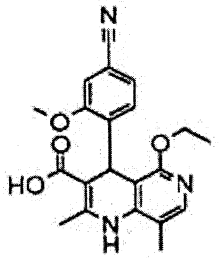
(X)

khuấy hợp chất có công thức (X) với 2,5-5 đương lượng trietyl orthoaxetat trong dimetylaxetamit ở 100 đến 120°C trong 1,5 đến 3 giờ để tạo ra hợp chất có công thức (XI):



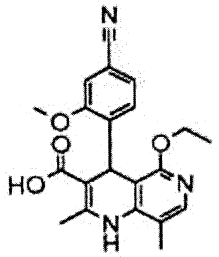
(XI)

11. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):



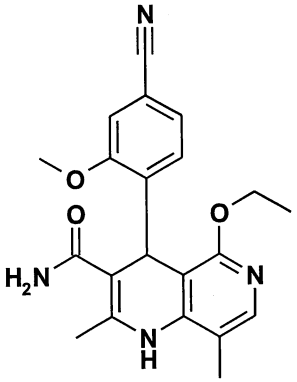
(XII)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XI) theo điểm 7, và xà phòng hoá hợp chất có công thức (XI) trong hỗn hợp THF/nước (2:1, 9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



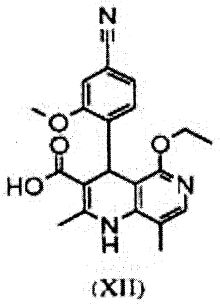
(XII)

12. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



(XIII)

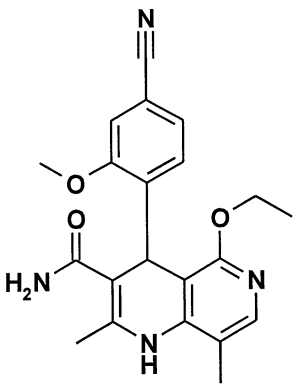
bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XII):



(XII)

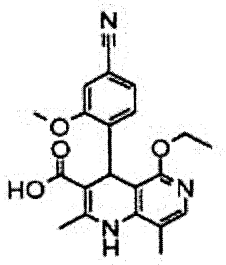
theo quy trình được nêu trong điểm 8,

cho hợp chất có công thức (XII) phản ứng trong phản ứng một bình trong THF bằng cách trước tiên trộn với carbodiimidazol và lượng xúc tác của 4-(dimetylamino)pyridin để tạo ra hỗn hợp, đun nóng hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và tiếp theo, ở bước thứ ba thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



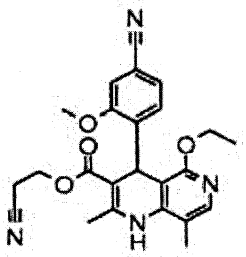
(XIII).

13. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XII):



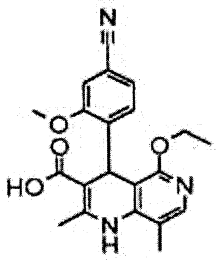
(XII)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XI):



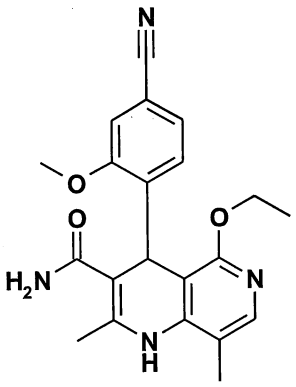
(XI)

theo quy trình được nêu trong điểm 10, xà phòng hoá hợp chất có công thức (XI) trong hỗn hợp THF/nước (2:1, 9 lần) với dung dịch nước natri hydroxit để tạo ra hợp chất có công thức (XII):



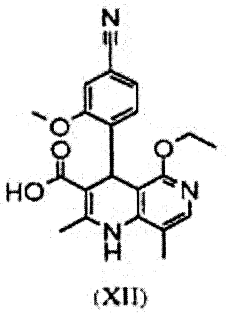
(XII)

14. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



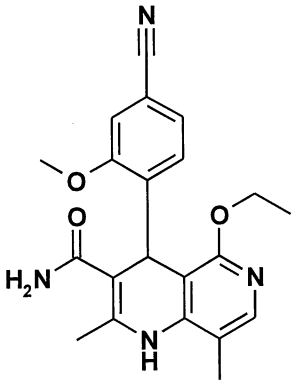
(XIII)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XII):



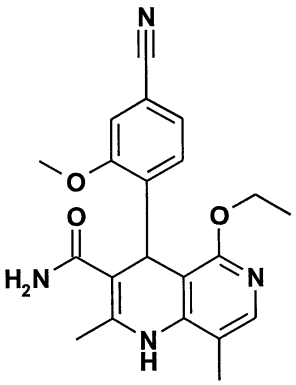
(XII)

theo quy trình được nêu trong điểm 11, cho hợp chất có công thức (XII) phản ứng trong phản ứng một bình trong THF bằng cách trước tiên trộn với carbodiimidazol và lượng chất xúc tác 4-(dimetylamino)pyridin để tạo ra hỗn hợp, đun nóng hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và tiếp theo, ở bước thứ ba thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



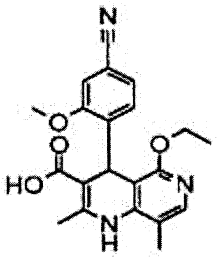
(XIII).

15. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (XIII):



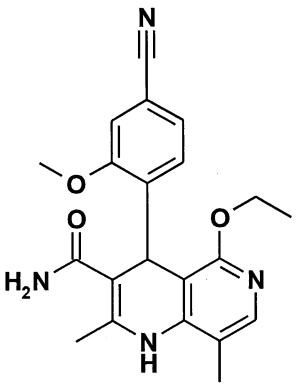
(XIII)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XII):



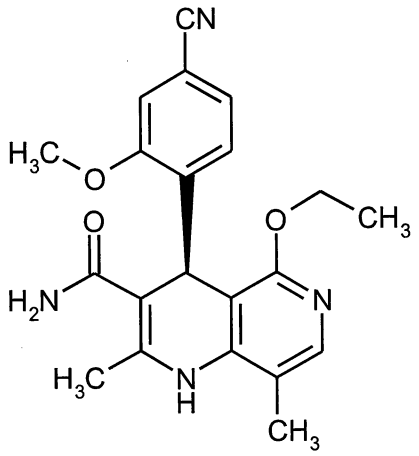
(XII)

theo quy trình được nêu trong điểm 13, cho hợp chất có công thức (XII) phản ứng trong phản ứng một bình trong THF bằng cách trước tiên trộn với carbodiimidazol và lượng chất xúc tác 4-(dimetylamino)pyridin để tạo ra hỗn hợp, đun nóng hỗn hợp này trong điều kiện hồi lưu cùng với hexametyldisilazan trong 16 đến 24 giờ và tiếp theo, ở bước thứ ba thủy phân trong nước với THF hoặc nước để tạo ra hợp chất có công thức (XIII):



(XIII).

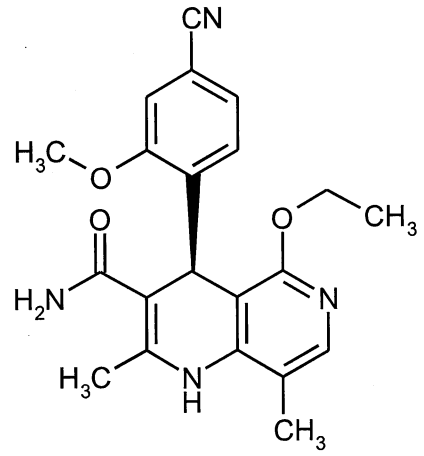
16. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XIII) trong hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh theo quy trình được nêu trong điểm 5 và tách hợp chất có công thức (I) ra khỏi hỗn hợp.

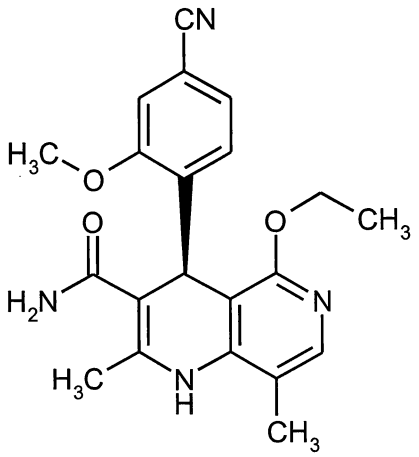
17. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XIII) trong hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh theo quy trình được nêu trong điểm 9 và tách hợp chất có công thức (I) ra khỏi hỗn hợp.

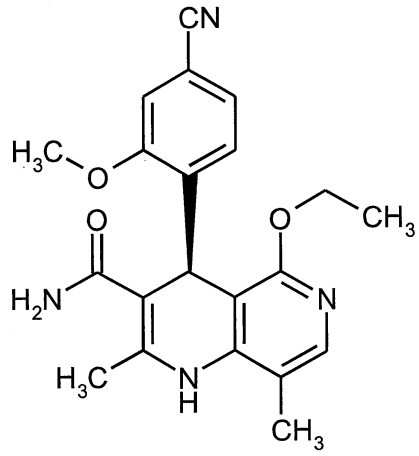
18. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XIII) trong hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh theo quy trình được nêu trong điểm 12 và tách hợp chất có công thức (I) ra khỏi hỗn hợp.

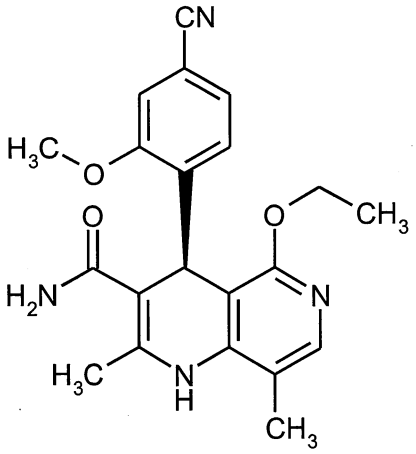
19. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I):



(I)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XIII) trong hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh theo quy trình được nêu trong điểm 14 và tách hợp chất có công thức (I) ra khỏi hỗn hợp.

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



(I)

bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức (XIII) trong hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh theo quy trình được nêu trong điểm 15 và tách hợp chất có công thức (I) ra khỏi hỗn hợp.

21. Quy trình theo điểm 17, trong đó hợp chất có công thức (I) đã tách có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc ở dạng solvat trong dung môi trơ, còn bao gồm bước khuấy dung môi trơ chứa hợp chất có công thức (I) đã tách ở nhiệt độ từ 20° C-120° C và tách hợp chất có công thức (I) dưới dạng đa hình tinh thể I.

22. Quy trình theo điểm 18, trong đó hợp chất có công thức (I) đã tách có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc ở dạng solvat trong dung môi trơ, còn bao gồm bước khuấy dung môi trơ chứa hợp chất có công thức (I) đã tách ở nhiệt độ từ 20° C-120° C và tách hợp chất có công thức (I) dưới dạng đa hình tinh thể I.

23. Quy trình theo điểm 19, trong đó hợp chất có công thức (I) đã tách có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc ở dạng solvat trong dung môi trơ, còn bao gồm bước khuấy dung môi trơ chứa hợp chất có công thức (I) đã tách ở nhiệt độ từ 20° C-120° C và tách hợp chất có công thức (I) dưới dạng đa hình tinh thể I.

24. Quy trình theo điểm 20, trong đó hợp chất có công thức (I) đã tách có mặt trong một hoặc nhiều dạng đa hình hoặc ở dạng solvat trong dung môi trơ, còn bao gồm bước khuấy dung môi trơ chứa hợp chất có công thức (I) đã tách ở nhiệt độ từ 20° C-120° C và tách hợp chất có công thức (I) dưới dạng đa hình tinh thể I.

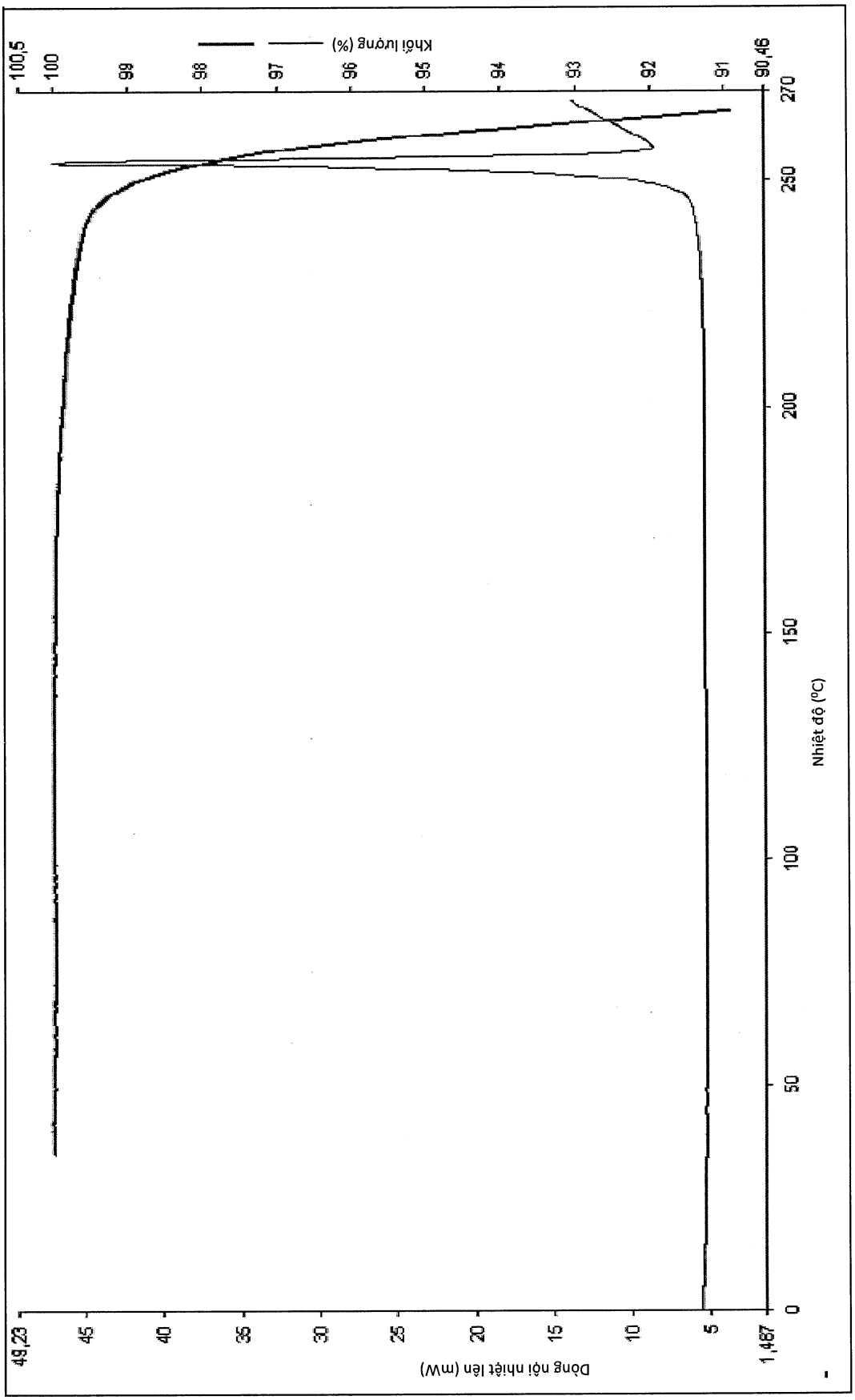



**Fig. 1:** DSC (20Kphút$^{-1}$) và TGA của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

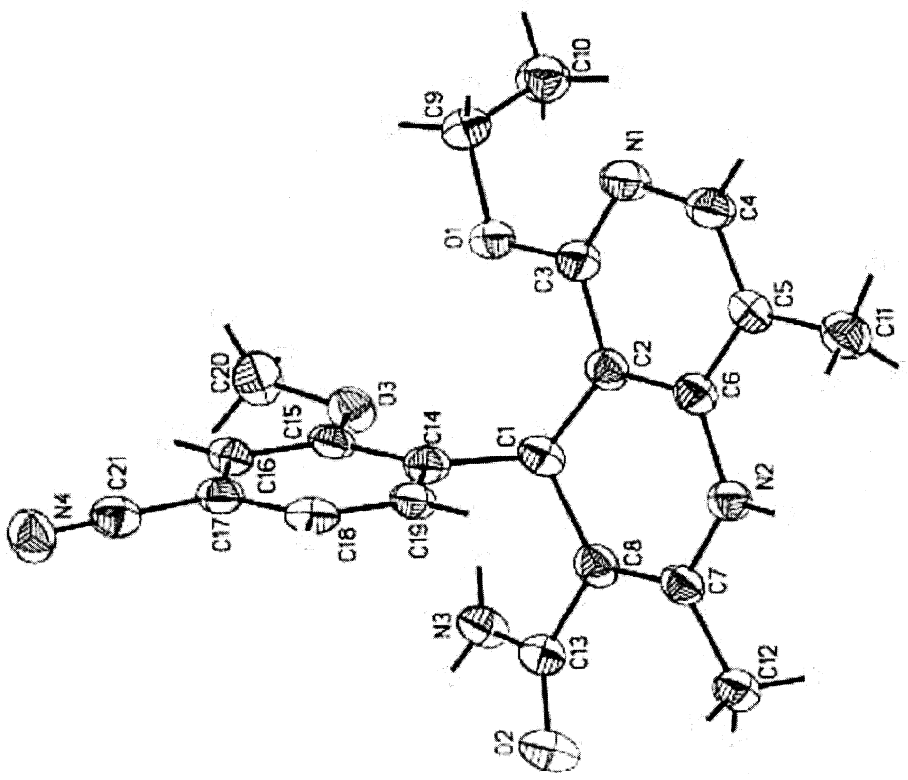



**Fig.2**: Tia X của tinh thể đơn của dạng đa hình 1 của (4S)-4-(4-xyano-2-metoxyphenyl)-5-etoxy-2,8-dimetyl-1,4-dihydro-1,6-naphtyridin-3-carboxamit (I)

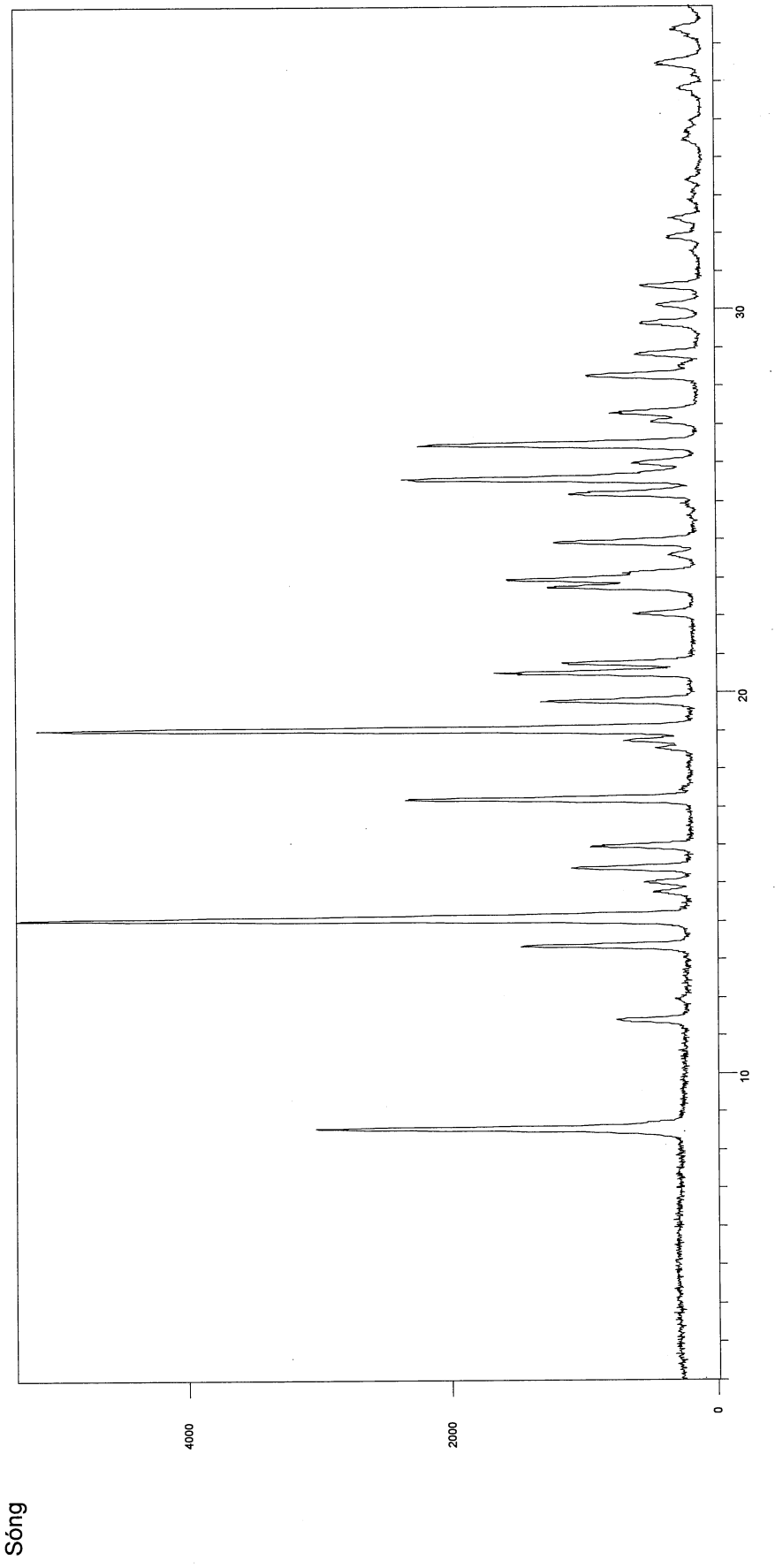



**Fig.3:** Phổ nhiễu xạ tia X của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

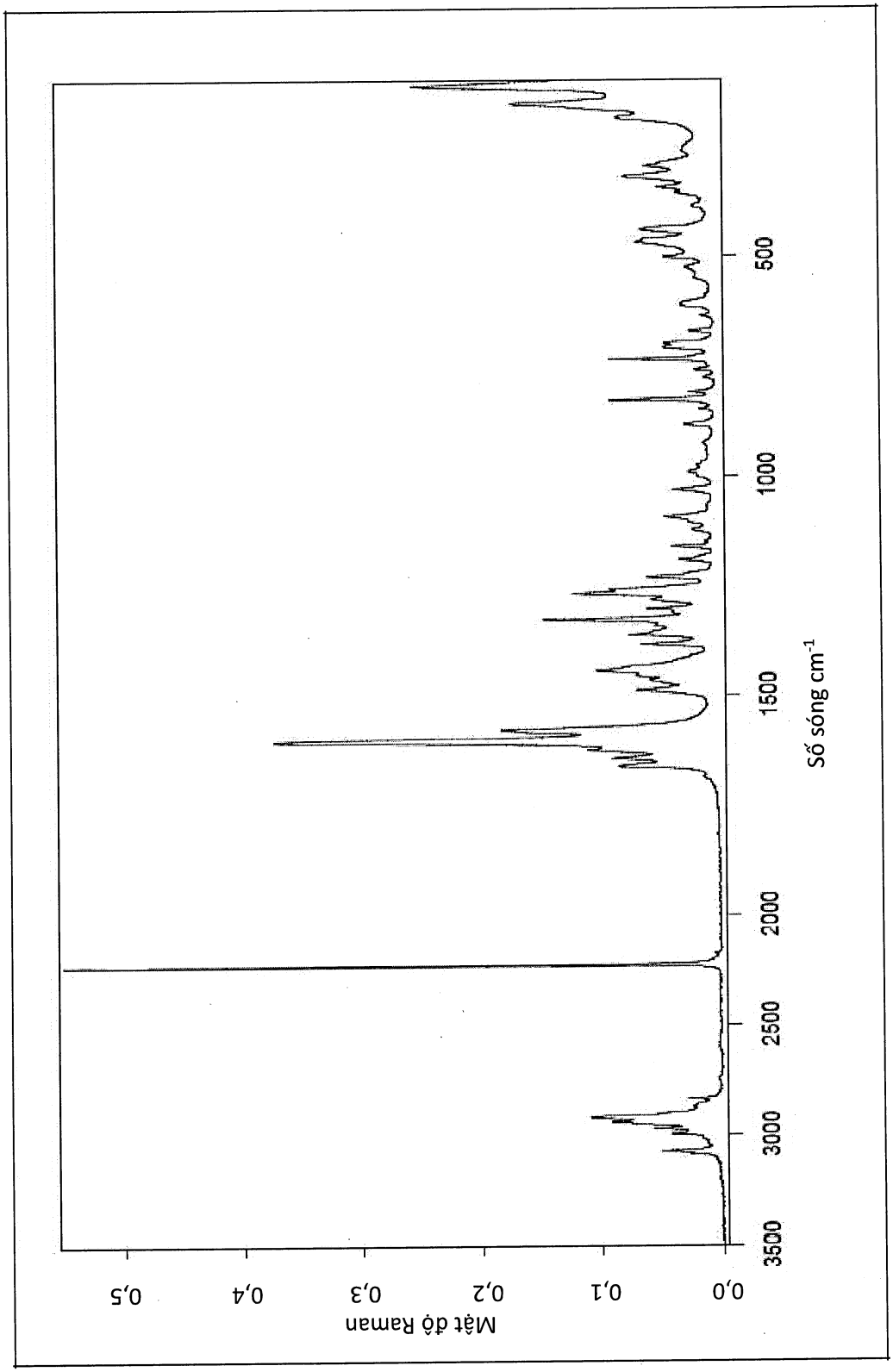



**Fig.4:** Phổ Raman của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

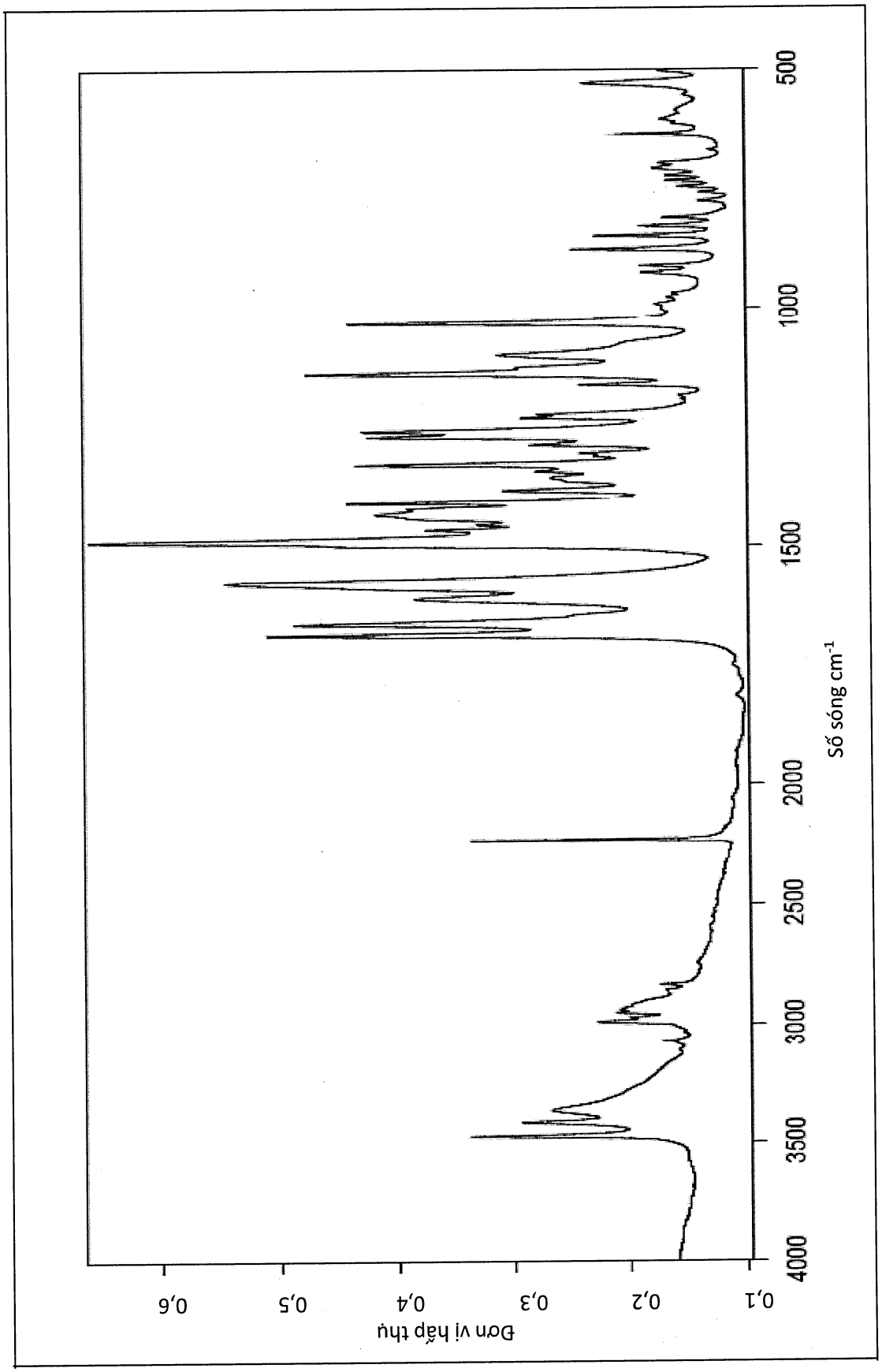



**Fig.5:** Phổ (Kbr) hồng ngoại FT (IR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

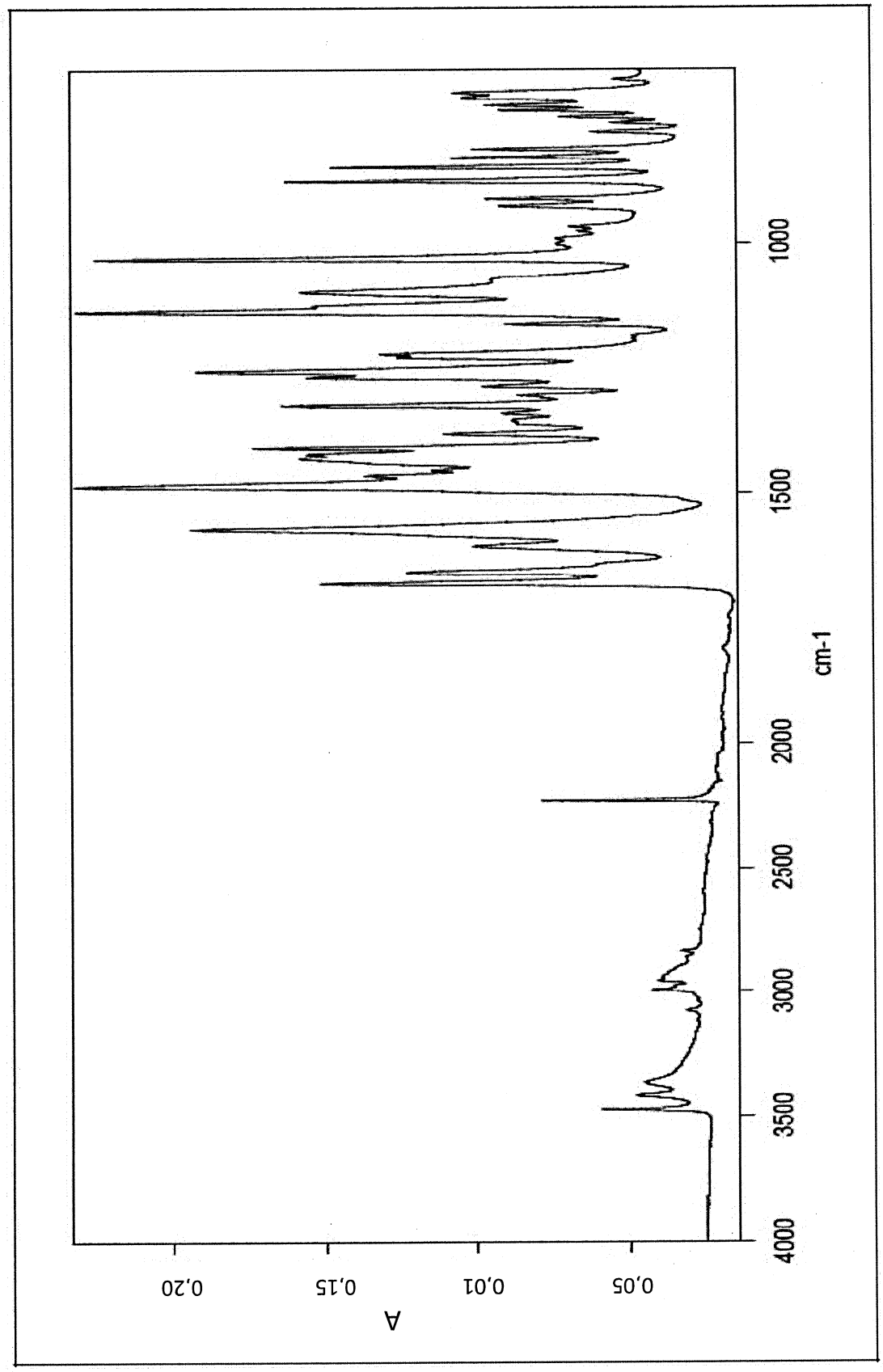



**Fig.6:** Phổ (ATR) hồng ngoại FT (IR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

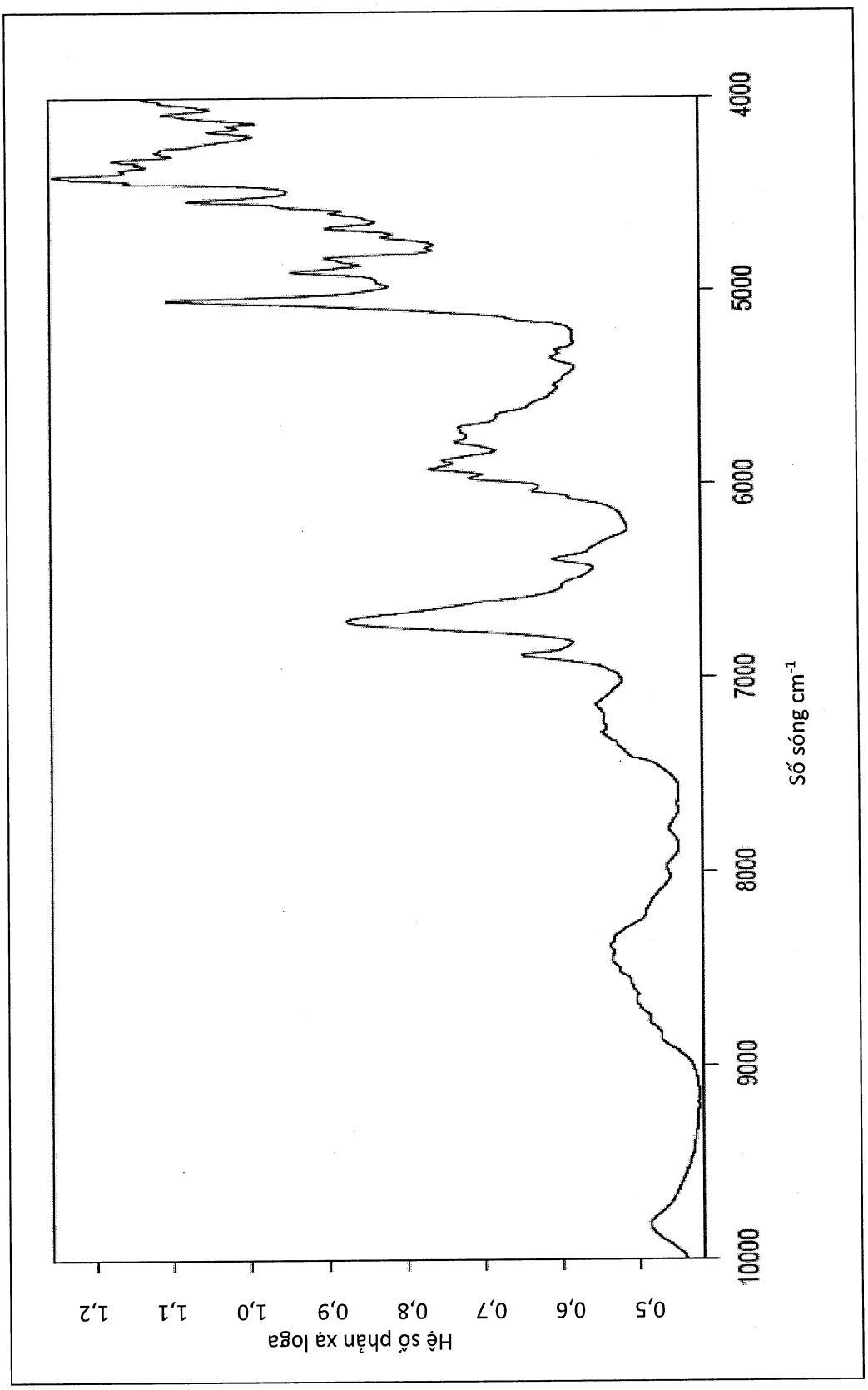



**Fig.7:** Phổ hồng ngoại gần FT (NIR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

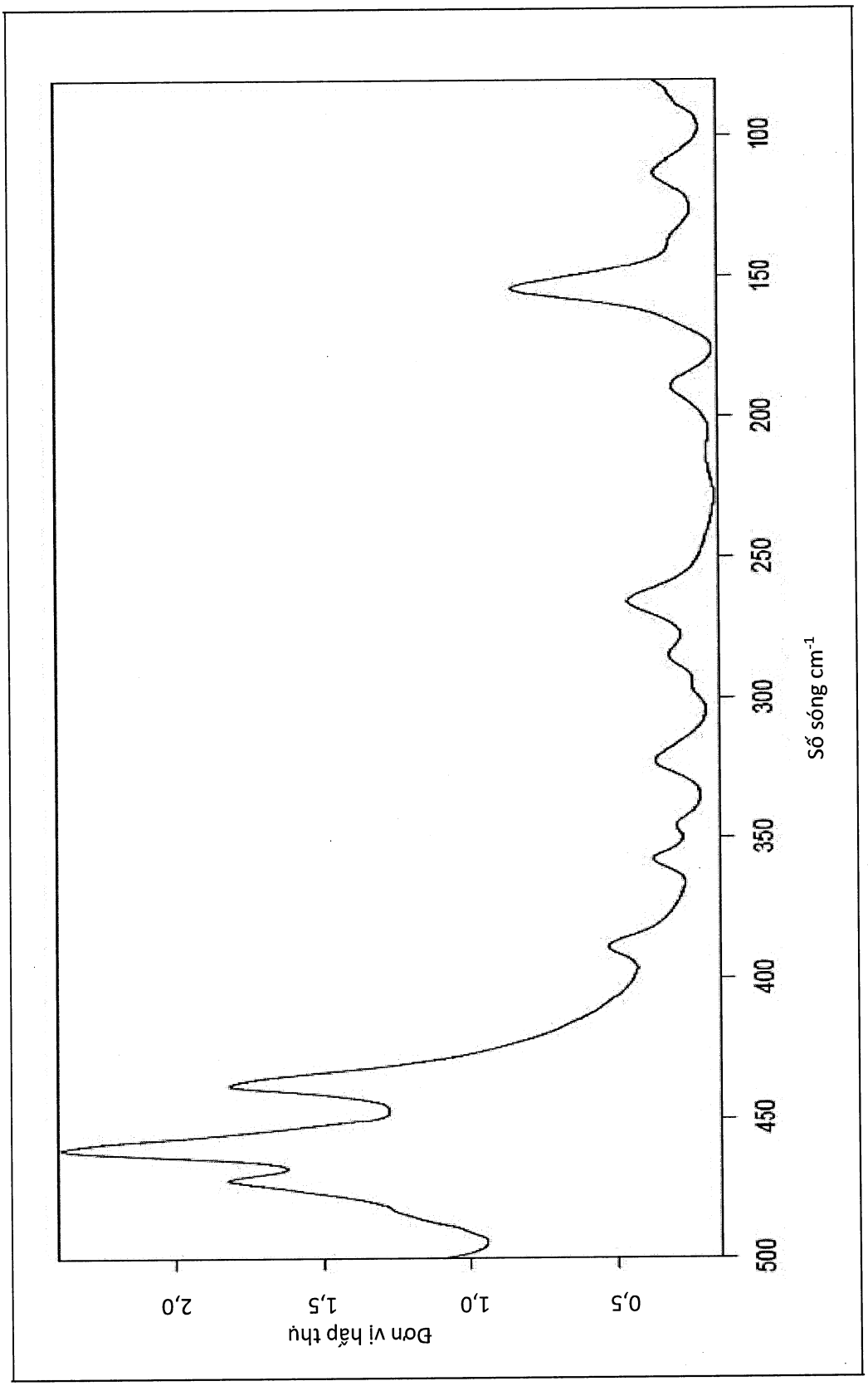



**Fig.8:** Phổ hồng ngoại xa FT (FIR) của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

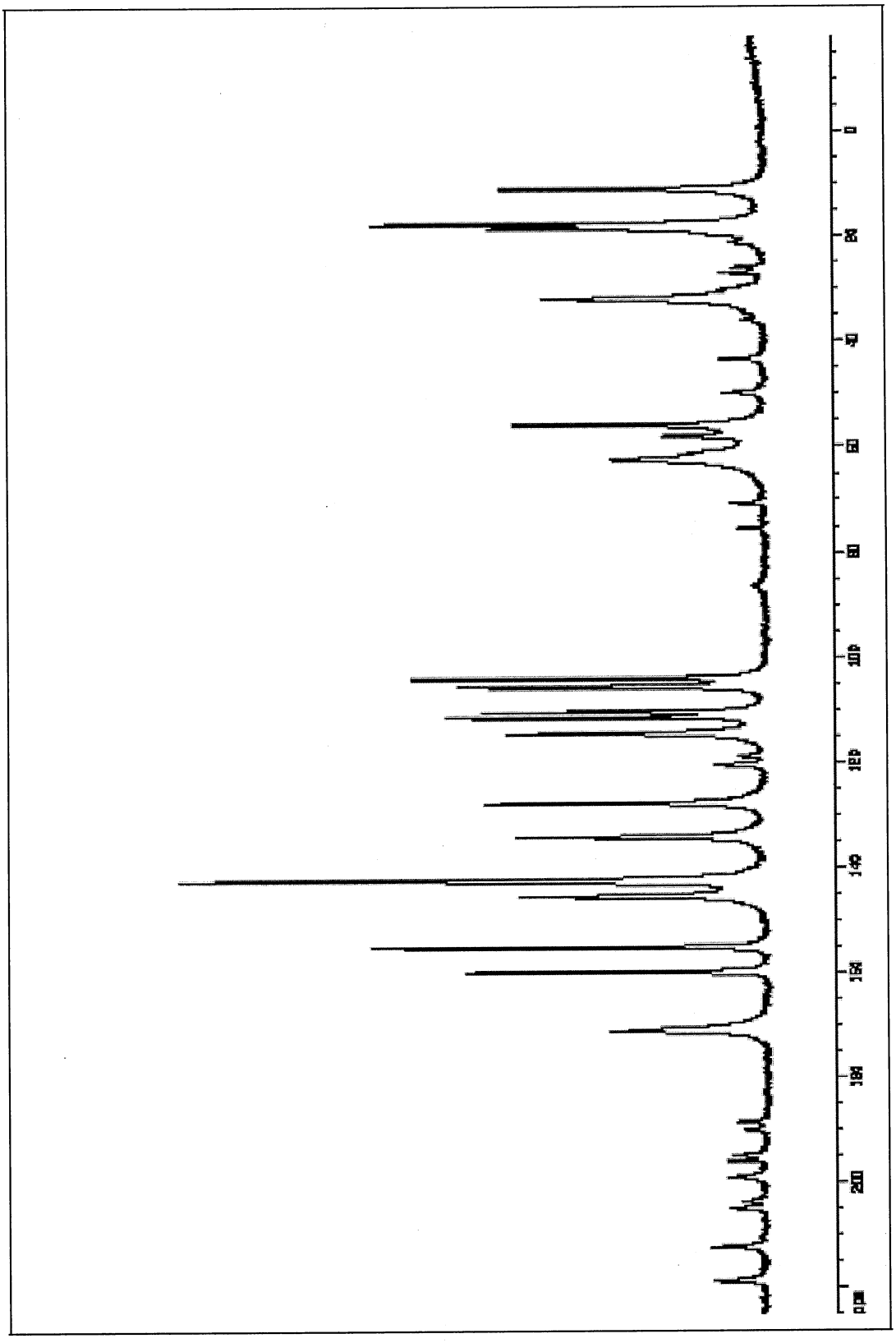


**Fig.9:** Phổ $^{13}$C-NMR trạng thái rắn của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I

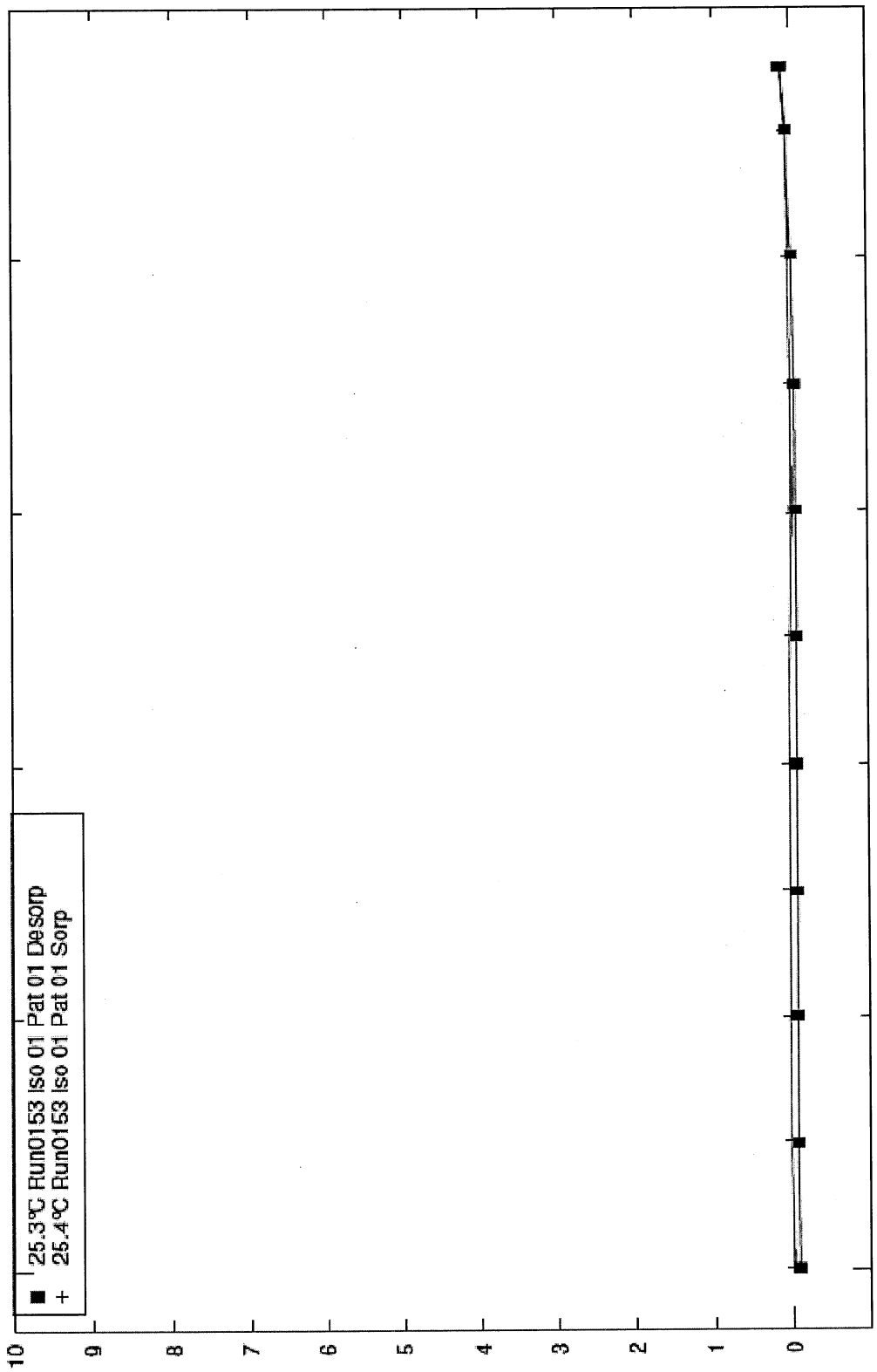



**Fig.10:** Độ ổn định của hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể đa hình I trong điều kiện ẩm không khí

(trục x là % độ ẩm tương đối/trục y là sự thay đổi khối lượng theo %)