



(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)



1-0029450

(51)⁸ C07D 471/04; A61P 43/00; A61K
31/4439; A61P 35/00

(13) B

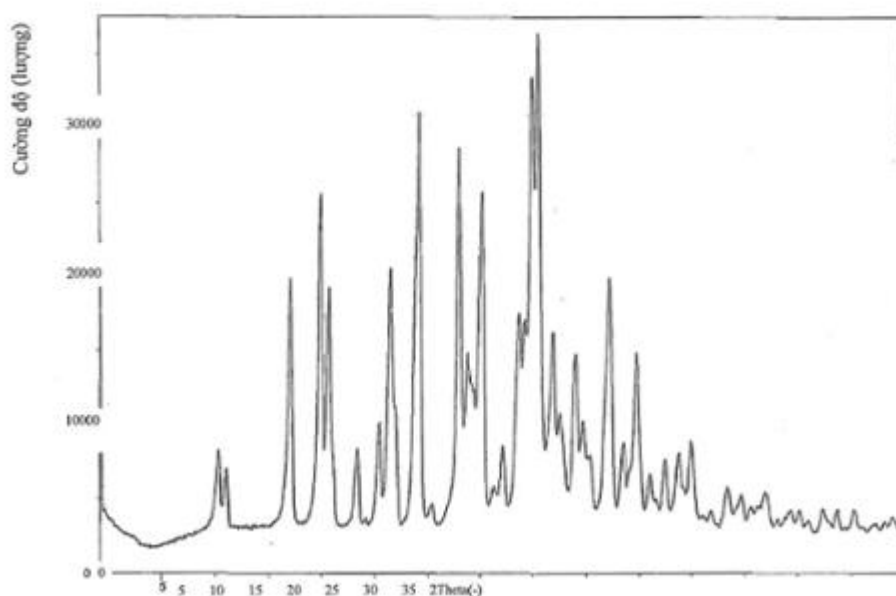
(21) 1-2017-04978 (22) 11/05/2016
(86) PCT/JP2016/063989 11/05/2016 (87) WO2016/181990 17/11/2016
(30) 2015-097521 12/05/2015 JP
(45) 25/09/2021 402 (43) 26/02/2018 359A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) UNO, Takao (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT AZAXYCLIC, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid, hợp chất này ổn định và thể hiện khả năng hấp thu tuyệt vời theo đường uống.

Tinh thể là tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất 3 đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$) được lựa chọn từ nhóm gồm các góc $7,7^\circ$, $8,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,5^\circ$, $12,9^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $17,2^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $26,1^\circ$, và $27,4^\circ$.

TINH THỂ DẠNG II



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tinh thể của hợp chất azabicyclic mà hợp chất này ổn định và có khả năng hấp thu theo đường uống tuyệt vời, và hữu dụng làm thuốc chống khối u.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Nói chung, khi một hợp chất được sử dụng làm thành phần hoạt tính hữu hiệu của một dược phẩm, thì độ ổn định về mặt hóa học và vật lý của hợp chất là yêu cầu cần thiết để duy trì chất lượng ổn định và/hoặc để tạo thuận lợi cho việc quản lý bảo quản. Do đó, hợp chất thu được tốt hơn ở dạng tinh thể ổn định và nói chung, dạng tinh thể ổn định nhất thường được lựa chọn làm dược chất thuốc trong dược phẩm.

Cho tới hiện nay, nhiều chất ức chế HSP90 đã được thông báo là thuốc chống khối u, chẳng hạn, tài liệu patent 1 và 2 mô tả hợp chất hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (sau đây còn được gọi là "Hợp chất 1") là hợp chất có tác dụng ức chế HSP90 tuyệt vời và thể hiện hoạt tính chống khối u.

Trong khi đó, mặc dù dược phẩm để dùng qua đường miệng nói chung không

chỉ đòi hỏi độ ổn định của thành phần hữu hiệu, mà nó còn đòi hỏi khả năng hấp thu tuyệt vời khi dùng theo đường uống, tài liệu patent 1 và 2 không mô tả về bất kỳ tính thể nào của hợp chất 1, cũng không mô tả về độ ổn định và khả năng hấp thu theo đường uống của các tinh thể này.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu patent 1

Công bố đơn quốc tế số WO2012/093708

Tài liệu patent 2

Công bố đơn quốc tế số WO2011/004610

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến tinh thể của hợp chất 1 hữu dụng làm thuốc chống khối u, thuốc này ổn định và có khả năng hấp thu theo đường uống tuyệt vời.

Phương tiện giải quyết vấn đề

Để đạt được mục đích nêu trên, tác giả sáng chế đã tổng hợp ra hợp chất 1 theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu patent 1 để thu được tinh thể dạng I

của hợp chất 1. Tuy nhiên, như được mô tả trong phần ví dụ dưới đây, tinh thể dạng I gặp phải vấn đề về khả năng hấp thu theo đường uống, và do đó, các tác giả sáng chế đã khảo sát thêm về các điều kiện kết tinh. Vì vậy, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng, tinh thể dạng II có thể thu được bằng cách bổ sung và tạo huyền phù hợp chất 1 trong dung môi hữu cơ xác định, và đã phát hiện thêm rằng, tinh thể dạng II có độ ổn định và khả năng hấp thu theo đường uống tuyệt vời hơn so với tinh thể dạng I, bằng cách đó đã hoàn thành sáng chế này.

Như vậy, sáng chế đề cập đến các điểm từ [1] đến [13] dưới đây.

[1] Tinh thể dạng II của hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $7,7^\circ$, $8,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,5^\circ$, $12,9^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $17,2^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $26,1^\circ$, và $27,4^\circ$.

[2] Tinh thể dạng II theo điểm [1], trong đó đỉnh thu nhiệt xác định bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai là khoảng $270^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.

[3] Dược phẩm chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2].

[4] Dược phẩm để dùng qua đường miệng chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2].

[5] Thuốc chống khối u chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2].

[6] Sử dụng tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], để sản xuất dược phẩm.

[7] Sử dụng theo điểm [6], trong đó dược phẩm là dược phẩm để dùng qua đường miệng.

[8] Sử dụng tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], để sản xuất thuốc chống khối u.

[9] Tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], để sử dụng làm thuốc.

[10] Tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], để điều trị khối u.

[11] Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], bao gồm các bước:

(1) tạo huyền phù hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid trong dung môi hữu cơ bằng cách gia nhiệt để thu được huyền phù, và

(2) thu lấy hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid ở trạng thái rắn từ huyền phù thu được trong bước (1) ở trên.

[12] Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm [11], trong đó dung môi hữu cơ là 2-propanol, methyl axetat, ethyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, xyclopentyl methyl ete, methyl ethyl keton, methyl isobutyl keton, axeton, axetonitril hoặc dung môi hỗn hợp của chúng.

[13] Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm [1] hoặc [2], bao gồm các bước:

(1) tạo huyền phù hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid trong dung môi hữu cơ được lựa chọn từ nhóm gồm các dung môi 2-propanol, methyl axetat, ethyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, xyclopentyl methyl ete, methyl ethyl keton, methyl isobutyl keton, axeton, axetonitril và dung môi hỗn hợp của chúng để thu được huyền phù, và

(2) thu lấy hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid ở trạng thái rắn từ huyền phù thu được trong bước (1) nêu trên.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, tinh thể dạng II của hợp chất 1 có độ ổn định cao và khả năng hấp thu theo đường uống tuyệt vời, và hữu dụng làm dược phẩm uống.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng I của hợp chất 1 (trục tung

biểu thị cường độ (cps) và trục hoành biểu thị góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$).

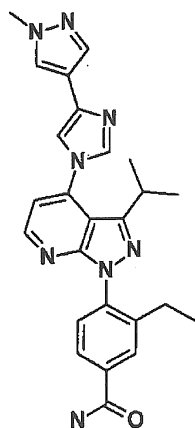
Fig. 2: là biểu đồ phổ nhiễu xạ bột tia X của tinh thể dạng II của hợp chất 1 (trục tung biểu thị cường độ (cps) và trục hoành biểu thị góc nhiễu xạ ($2\theta \pm 0,2^\circ$)).

Fig. 3: là biểu đồ đường cong phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) của tinh thể dạng II của hợp chất 1.

Fig. 4: là đồ thị thể hiện kết quả của thử nghiệm đo nồng độ trong máu của tinh thể dạng II của hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất 1 theo sáng chế là hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid (có công thức dưới đây). Hợp chất 1 được biết là thể hiện hoạt tính ức chế HSP90 và thể hiện hoạt tính chống khối u tuyệt vời. Hợp chất 1 có thể được tổng hợp dựa vào phương pháp điều chế được mô tả trong các tài liệu patent 1 và 2.



Tinh thể theo sáng chế có thể là tinh thể bao gồm tinh thể dạng II của hợp chất 1, và có thể là tinh thể đơn của tinh thể dạng II hoặc hỗn hợp đa hình bao gồm các tinh thể khác với tinh thể dạng II. Đối với tinh thể theo sáng chế, tinh thể dạng II với độ tinh khiết cao là được ưu tiên. Cụ thể, độ tinh khiết hóa học của tinh thể dạng II tốt hơn bằng 90% hoặc cao hơn, tốt hơn nữa bằng 95% hoặc cao hơn, và tốt nhất bằng 98% hoặc cao hơn.

Tinh thể dạng II theo sáng chế có thể thu được bằng cách bổ sung và tạo huyền phù hợp chất 1 vào trong dung môi hữu cơ xác định. Cụ thể, tinh thể dạng II có thể thu được bằng phương pháp điều chế bao gồm các bước (1) và (2) sau:

(1) tạo huyền phù hợp chất 1 trong dung môi hữu cơ để thu được huyền phù,

(2) thu lấy hợp chất 1 ở trạng thái rắn từ huyền phù thu được trong bước (1) nêu trên.

Mặc dù hợp chất 1 để được bổ sung vào dung môi hữu cơ có thể là tinh thể hoặc không, song dạng tinh thể của hợp chất 1 tốt hơn được sử dụng và nhất là tinh thể dạng II của hợp chất 1 tốt hơn được sử dụng theo quan điểm để thu được tinh thể dạng II với độ tinh khiết cao. Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, tinh thể mầm có thể được sử dụng. Theo quan điểm để thu được tinh thể dạng II với độ tinh khiết cao, tinh thể dạng II được ưu tiên để sử dụng làm tinh thể mầm.

Ví dụ về dung môi hữu cơ sử dụng trong quá trình kết tinh theo sáng chế bao gồm các rượu như metanol, n-propanol, 2-propanol và etylen glycol; các este

carboxylat béo như metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, và butyl axetat; các ete như dietyl ete, metyl tert-butyl ete, xyclopentyl metyl ete, 1,4-dioxan, tetrahydrofuran; các keton như axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, và xyclohexanon; các dung môi thơm như toluen, xylen, và clobenzen; các dung môi hữu cơ phân cực không proton như axetonitril, N-metyl-2-pyrrolidon, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon, và dimetylsulfoxit hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Dung môi hữu cơ tốt hơn là keton, rượu một lần rượu có 3 hoặc nhiều hơn 3 nguyên tử cacbon, rượu hai lần rượu, este carboxylat béo, ete, dung môi hữu cơ phân cực không proton hoặc dung môi hỗn hợp của chúng, và tốt hơn nữa là 2-propanol, metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, xyclopentyl metyl ete, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, axeton, axetonitril hoặc dung môi hỗn hợp của chúng. Theo quan điểm về độ tinh khiết và hiệu suất của tinh thể dạng II, dung môi hữu cơ tốt nhất là metyl axetat, metyl etyl keton, axeton hoặc dung môi hỗn hợp của chúng.

Theo quan điểm về độ tinh khiết và hiệu suất của tinh thể dạng II, lượng (thể tích/trọng lượng) của dung môi hữu cơ trong quá trình kết tinh theo sáng chế tốt hơn với lượng từ 2 đến 30 lần, tốt hơn nữa từ 3 đến 20 lần, và tốt nhất từ 4 đến 15 lần so với lượng của hợp chất 1.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, hợp chất 1 tốt hơn được bổ sung và tạo huyền phù vào trong dung môi hữu cơ bằng cách gia nhiệt và được hồi lưu trong một

thời gian dài. Nhiệt độ gia nhiệt trong quá trình kết tinh theo sáng chế không bị giới hạn một cách cụ thể, miễn là nhiệt độ này nằm trong khoảng nhiệt độ thích hợp để hồi lưu, và được xác định một cách thích hợp tùy thuộc vào dung môi hữu cơ được sử dụng. Nhiệt độ gia nhiệt tốt hơn nằm trong khoảng từ 52 đến 126°C.

Khoảng thời gian hồi lưu trong quá trình kết tinh theo sáng chế tốt hơn nằm trong khoảng từ 12 đến 60 giờ và tốt hơn nữa từ 16 đến 48 giờ, nếu không thì quá trình kết tinh không tiến hành một cách đầy đủ và do đó, tinh thể độ tinh khiết cao không thể thu được trong thời gian ngắn hơn và mặt khác, sự thoái biến của tinh thể xuất hiện và dẫn đến hiệu suất thấp trong thời gian kéo dài hơn.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, chất kết tủa của tinh thể dạng II sau khi làm lạnh có thể được tập hợp sau khi hồi lưu. Nhiệt độ làm lạnh có thể được điều chỉnh một cách thích hợp, tốt hơn là nhiệt độ trong phòng.

Chất kết tủa của tinh thể có thể được tách và tinh chế từ dung dịch hòa tan nêu trên hoặc dung dịch hỗn hợp theo các phương pháp tách và tinh chế đã biết, chẳng hạn như phương pháp lọc, rửa bằng dung môi hữu cơ, và sấy khô trong điều kiện áp suất giảm.

Ví dụ về dung môi hữu cơ sử dụng trong phương pháp rửa bao gồm các rượu thấp, axeton, và axetonitril. Dung môi hữu cơ sử dụng trong quá trình kết tinh tinh thể dạng II có thể được sử dụng để rửa.

Tinh thể dạng II theo sáng chế thu được theo cách như vậy là tinh thể thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X có 12 hoặc nhiều hơn 12 đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $7,7^\circ$, $8,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,5^\circ$, $12,9^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $17,2^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $26,1^\circ$, và $27,4^\circ$, như được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 2. Tinh thể dạng II thể hiện đỉnh thu nhiệt ở khoảng 270°C , như được thể hiện trong kết quả của phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) ở hình vẽ trên Fig. 3.

Ngược lại, tinh thể dạng I là tinh thể thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X có đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$) gồm $8,1^\circ$, $12,1^\circ$, $14,0^\circ$, $16,2^\circ$, $21,5^\circ$, $25,4^\circ$ và $28,3^\circ$, như được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 1.

Các giá trị đỉnh trong phổ nhiễu xạ bột tia X có thể bao gồm một số sai số do dụng cụ đo hoặc điều kiện đo như điều kiện đọc các đỉnh. Các giá trị đỉnh trong bản mô tả của đơn sáng chế này có thể có các sai số đo nằm trong khoảng $\pm 0,2^\circ$.

Đỉnh thu nhiệt (giá trị đỉnh cao nhất) được đo trong phân tích nhiệt quét vi sai có thể dao động tùy thuộc vào sự gia tăng nhiệt độ trên mỗi phút, lượng của các mẫu và độ tinh khiết, v.v.. Thuật ngữ "khoảng" trong bản mô tả của đơn sáng chế này để chỉ $\pm 5,0^\circ\text{C}$.

Như được thể hiện trong phần ví dụ dưới đây, tinh thể dạng I và tinh thể dạng II của hợp chất 1 có khả năng hấp thu khác nhau đáng kể khi dùng theo đường uống. Kết quả mà tinh thể dạng II, dạng ổn định, thể hiện khả năng hấp thu theo đường uống cao

hơn so với tinh thể dạng I, dạng chưa ổn định, là kết quả bất ngờ vì dạng chưa ổn định thông thường có độ hòa tan cao hơn dạng ổn định (Akira Tsuji, “New pharmaceuticals”, published from NANKODO Co. Ltd.).

Tinh thể dạng I của hợp chất 1 chuyển đổi thành tinh thể dạng II bằng cách hồi lưu. Tinh thể dạng II ổn định trong các điều kiện nhiệt độ cao và độ ẩm cao. Do đó, tinh thể dạng II là ổn định so với tinh thể dạng I và hữu dụng làm dược chất.

Do đó, tinh thể dạng II theo sáng chế hữu dụng làm thành phần hữu hiệu của dược phẩm và đặc biệt hữu dụng làm thành phần hữu hiệu của dược phẩm để dùng qua đường miệng. Tinh thể dạng II theo sáng chế hữu dụng làm thuốc chống khối u, vì hợp chất 1 thể hiện hoạt tính ức chế HSP90 tuyệt vời. Các bệnh ung thư đích để điều trị bao gồm, nhưng không giới hạn bởi, ung thư biểu mô đầu và cổ, ung thư biểu mô dạ dày - ruột (như ung thư biểu mô thực quản, ung thư dạ dày, khối u đệm dạ dày - ruột, ung thư biểu mô tá tràng, ung thư biểu mô gan, ung thư biểu mô đường mật (như ung thư túi mật - ống dẫn mật), ung thư tụy, ung thư biểu mô ruột non và ung thư ruột già (như ung thư biểu mô đại - trực tràng, ung thư đại tràng và ung thư trực tràng)), ung thư biểu mô phổi, ung thư biểu mô vú, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô tử cung (như ung thư cổ tử cung và ung thư nội mạc tử cung), ung thư biểu mô thận, ung thư bàng quang, ung thư tiền liệt tuyến, ung thư biểu mô đường niệu, ung thư mô liên kết xương và mô mềm, ung thư máu (như u lymphô tế bào B, bệnh bạch cầu lymphô bào miễn tính, u lymphô tế bào T ngoại vi, hội chứng rối loạn sinh tủy, bệnh bạch cầu cấp

thể tủy, và bệnh bạch cầu cấp thể lymphô), bệnh đa u tủy xương, ung thư da và u trung biểu mô.

Khi tinh thể dạng II theo sáng chế được sử dụng làm thành phần hoạt tính của dược phẩm, nó có thể được kết hợp với chất mang dược dụng khi cần thiết và nhiều dạng dùng có thể được sử dụng tùy thuộc vào các mục đích phòng ngừa hoặc điều trị. Các dạng này tốt hơn thuốc dùng theo đường uống như viên nén, viên nang, dạng hạt, hạt mịn và thuốc bột. Mỗi một dạng sử dụng có thể được sản xuất theo các phương pháp bào chế thuốc đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Mặc dù sáng chế điển hình được mô tả dưới đây liên quan đến các ví dụ, sáng chế sẽ không bị giới hạn bởi các phương án này. Mặc dù sáng chế được mô tả một cách đầy đủ thông qua các ví dụ, có thể hiểu rằng, những thay đổi và cải biến khác nhau có thể được đưa ra bởi chuyên gia trong lĩnh vực. Do đó, những thay đổi và cải biến này được bao gồm trong sáng chế, miễn là chúng không đi trệch ra khỏi phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Chất phản ứng sử dụng trong các ví dụ có sẵn trên thị trường, trừ khi được quy định rõ theo cách khác. Phổ NMR được đo bằng cách sử dụng tetrametylsilan làm nội tiêu chuẩn khi tetrametylsilan được bao gồm trong dung môi đơteri hóa và sử dụng dung môi NMR làm nội tiêu chuẩn theo cách khác, sử dụng phổ kế loại AL400 (400

MHz; Japan Electro Optical Laboratory (JEOL)), Mercury 400 (400 MHz; Agilent Technologies), hoặc phổ kế loại Inova 400 (400 MHz; Agilent Technologies) được trang bị đầu dò 400MNMR (Protasis). Các giá trị δ được chỉ dẫn bằng ppm.

Ý nghĩa của các từ viết tắt được thể hiện dưới đây.

s: Vạch đơn

d: Vạch đôi

t: Vạch ba

q: Vạch bốn

dd: Vạch đôi kép

dt: Vạch ba kép

td: Vạch đôi ba lần

tt: Vạch ba ba lần

ddd: Vạch đôi kép hai lần

ddt: Vạch ba kép hai lần

dtd: Vạch đôi ba lần kép

tdd: Vạch đôi kép ba lần

m: Đa vạch

br: Rộng

brs: Vạch đơn rộng

Phép đo nhiễu xạ bột tia X

Nhiễu xạ bột tia X được đo tuân theo các điều kiện thử nghiệm dưới đây sau khi nghiền nhẹ nhàng một lượng thích hợp chất thử nghiệm nhờ sử dụng cối mã não khi cần thiết.

Thiết bị: PANalytical EMPYREAN

Đích Cu

Thiết đặt thông số đầu ra tia X: 40 mA, 45 kV

Khoảng quét: 2,0-40,0°

Kích thước bước: 0,026°

Khe phân kỳ: tự động

Độ rộng bức xạ: 10,00 mm

Độ rộng mẫu: 10,00 mm

Việc xử lý dụng cụ bao gồm cả xử lý dữ liệu được thực hiện tuân theo phương pháp và phương thức được chỉ rõ bởi mỗi một dụng cụ.

Phương pháp đo phân tích nhiệt (phân tích nhiệt quét vi sai (DSC))

Phương pháp DSC được tiến hành tuân theo các điều kiện thử nghiệm sau.

Thiết bị: TA Instruments Q1000

Mẫu: khoảng 1 mg

Dụng cụ chứa mẫu: được làm từ nhôm

Tốc độ gia nhiệt: gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút tới 300°C

Khí khí quyển: Nitơ

Tốc độ dòng khí nitơ: 50 mL/phút.

Việc xử lý dụng cụ bao gồm cả xử lý dữ liệu được thực hiện tuân theo phương pháp và phương thức được chỉ rõ bởi mỗi một dụng cụ.

Ví dụ so sánh 1: Tổng hợp tinh thể dạng I của hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (3,58 g) của hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào ethanol (7,84 mL) và được khuấy trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi tập hợp chất rắn bằng cách lọc, chất rắn được rửa bằng ethanol (7,84 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 20 giờ để thu được tinh thể dạng I (hiệu suất: 2,40 g, hiệu suất %: 61,2%, độ tinh khiết: 98,21%).

Tinh thể dạng I tạo ra phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng tại góc nhiễu xạ (2θ) gồm $8,1^\circ$, $10,9^\circ$, $12,1^\circ$, $14,0^\circ$, $14,9^\circ$, $16,2^\circ$, $17,7^\circ$, $20,2^\circ$, $21,0^\circ$, $21,5^\circ$, $22,6^\circ$, $24,3^\circ$, $25,4^\circ$, $26,4^\circ$, $27,0^\circ$, $28,3^\circ$, $30,2^\circ$, $30,9^\circ$, $31,5^\circ$, $32,7^\circ$, $34,7^\circ$, $35,4^\circ$ và $36,6^\circ$, như được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 1.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ppm 9,35 (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 8,93 (1H, d, $J = 1,22$ Hz), 8,84 (1H, brs), 8,72 (1H, d, $J = 1,95$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 1,22$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J = 8,29$, $1,95$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 8,29$ Hz), 8,22 (1H, brs), 8,12 (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 4,59 (3H, s), 3,95 (1H, tt, $J = 6,83$, $6,83$ Hz), 3,21 (2H, q, $J = 7,56$ Hz), 1,83 (6H, d, $J = 6,83$ Hz), 1,75 (3H, t, $J = 7,56$ Hz): LRMS (ESI) m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]$

Ví dụ 1: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (4,0 g) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào axeton (19,54 mL) và được khuấy trong thời gian 16 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng axeton (8,4 mL), tiếp theo bằng cách sấy

khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 16-24 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 1,59 g, hiệu suất %: 57,0%, độ tinh khiết 98,37%).

Tinh thể dạng II tạo ra phổ nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng tại góc nhiễu xạ (2θ) gồm 7,7°, 8,0°, 11,1°, 12,5°, 12,9°, 14,2°, 15,2°, 15,8°, 17,2°, 17,7°, 19,0°, 20,2°, 21,1°, 22,5°, 22,8°, 23,5°, 24,5°, 26,1°, 26,7°, 27,4°, 28,0°, 28,7°, 29,4°, 30,0°, 31,7°, 35,1°, 36,2°, 36,9° và 37,6°, như được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 2. Tinh thể dạng II thể hiện đỉnh thu nhiệt khoảng 270°C, như được thể hiện trong kết quả của phương pháp phân tích nhiệt quét vi sai (DSC) ở hình vẽ trên Fig. 3.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ ppm 9,35 (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 8,93 (1H, d, $J = 1,22$ Hz), 8,84 (1H, brs), 8,72 (1H, d, $J = 1,95$ Hz), 8,70 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 1,22$ Hz), 8,60 (1H, dd, $J = 8,29, 1,95$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,25 (1H, d, $J = 8,29$ Hz), 8,22 (1H, brs), 8,12 (1H, d, $J = 4,88$ Hz), 4,59 (3H, s), 3,95 (1H, tt, $J = 6,83, 6,83$ Hz), 3,21 (2H, q, $J = 7,56$ Hz), 1,83 (6H, d, $J = 6,83$ Hz), 1,75 (3H, t, $J = 7,56$ Hz): LRMS (ESI) m/z 455 $[\text{M}+\text{H}]$

Ví dụ 2: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào

metyl etyl keton (2,8 mL) và được khuấy trong thời gian 16 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng metyl etyl keton (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 16-24 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 197 mg, hiệu suất %: 60,9%, độ tinh khiết 98,83%).

Ví dụ 3: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào axetonitril (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng axetonitril (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 120 mg, hiệu suất %: 43,0%, độ tinh khiết 98,25%).

Ví dụ 4: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào metyl isobutyl keton (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng metyl isobutyl keton (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 154 mg, hiệu suất %: 55,3%, độ tinh khiết 96,89%).

Ví dụ 5: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào 2-propanol (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng 2-propanol (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được

tinh thể dạng II (hiệu suất: 108 mg, hiệu suất %: 38,8%, độ tinh khiết 96,83%).

Ví dụ 6: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào etyl axetat (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng etyl axetat (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 156 mg, hiệu suất %: 56,0%, độ tinh khiết 96,45%).

Ví dụ 7: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào butyl axetat (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong

điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng butyl axetat (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 164 mg, hiệu suất %: 58,8%, độ tinh khiết 96,04%).

Ví dụ 8: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào xyclopentyl metyl ete (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng xyclopentyl metyl ete (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 192 mg, hiệu suất %: 68,8%, độ tinh khiết 95,68%).

Ví dụ 9: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào propyl axetat (4,0 mL) và được khuấy trong thời gian 3 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng propyl axetat (1,2 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 70-80°C trong thời gian 3 giờ để thu được tinh thể dạng II (hiệu suất: 172 mg, hiệu suất %: 61,5%, độ tinh khiết 96,77%).

Ví dụ 10: Tổng hợp tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid

Chất rắn màu trắng (400 mg) của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thu được theo phương pháp điều chế được mô tả trong tài liệu công bố quốc tế số WO2012/093708 và tài liệu công bố quốc tế số WO2011/004610 được bổ sung vào methyl axetat (2,2 mL) và được khuấy trong thời gian 16 giờ bằng cách gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu. Sau khi cho hỗn hợp làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, chất rắn được tập hợp bằng cách lọc và được rửa bằng methyl axetat (0,94 mL), tiếp theo bằng cách sấy khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 80°C để thu được tinh thể dạng II

(hiệu suất: 215,5 mg, hiệu suất %: 68,6%, độ tinh khiết 98,06%).

Ví dụ thử nghiệm 1: Thử nghiệm đo nồng độ trong máu

Các dung dịch phản ứng để sử dụng (50 mg/10 mL/kg) chứa tinh thể dạng I và tinh thể dạng II được tạo ra. Các dung dịch này được dùng theo đường uống cho chuột (Balb/cA) được nuôi trong điều kiện nuôi dưỡng với thể tích 10 mL/kg thể trọng sử dụng ống thông qua đường miệng. Sau khi dùng, chuột được đưa trở lại các lồng chuột để quan sát các tình trạng của chúng. Nước và thức ăn được tiếp cận tự do đối với chuột trong các lồng. Chuột được gây mê bằng isoflurane tại các thời điểm 1, 2, 3, 4, 8 và 24 giờ sau khi dùng và 60 μ L máu được tập hợp từ xoang mắt của chúng sử dụng các ống tập hợp máu mao mạch. Máu tập hợp được làm lạnh trên nước đá và được ly tâm để tách huyết tương.

Các giá trị $AUC_{0-24\text{giờ}}$ được tính toán bằng phương pháp thang logarit tuyến tính sử dụng phần mềm Phoenix WinNonlin (v6,3,0) của nhà cung cấp Pharsight, từ các nồng độ hợp chất 1 trong các mẫu huyết tương được đo bằng phương pháp kiểm soát phản ứng đa cấp (Multiple Reaction Monitoring) sử dụng LC-MS/MS.

Kết quả được thể hiện ở hình vẽ trên Fig. 4 và bảng 1. Thử nghiệm này chứng minh rằng, giá trị $AUC_{0-24\text{giờ}}$ (diện tích dưới đường cong nồng độ trong máu theo thời gian 0-24 giờ sau khi dùng) của tinh thể dạng II cao hơn gần 3 lần so với giá trị này của tinh thể dạng I. Do đó, tinh thể dạng II theo the sáng chế rất tuyệt vời về khả năng

hấp thu theo đường uống và hữu dụng làm dược phẩm uống.

Bảng 1

Thông số	Sử dụng qua đường miệng	
	Tinh thể dạng I	Tinh thể dạng II
AUC _{0-24 giờ} (μM•giờ)	59,64	171,33

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm về độ ổn định trạng thái rắn (thử nghiệm tăng cường)

Độ ổn định trạng thái rắn của tinh thể dạng II thu được trong ví dụ 1 sau thời gian bảo quản 1, 3 và 6 tháng trong điều kiện nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$ được đo trong các điều kiện sau.

Các điều kiện bảo quản: Nhiệt độ $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ /độ ẩm tương đối $75\% \pm 5\%$

Thời điểm đo: 1, 3 và 6 tháng

Lượng bảo quản: 6 g

Đồ chứa bảo quản: các túi nhựa kép, các dải nẹp + tang nhựa

Phương pháp bào chế dung dịch mẫu: 100 mg của tinh thể dạng II được đo một cách chính xác, dung dịch hỗn hợp của axetonitril-nước (tỷ lệ 4:1) được bổ sung để hòa tan tinh thể (nếu khó hòa tan, tiến hành nghiền siêu âm để hòa tan), và dung dịch được pha loãng trong ống đo chính xác tới tổng cộng 200 mL. 10 mL của dung dịch này được đo một cách chính xác và dung dịch hỗn hợp của axetonitril-nước (tỷ lệ 1:1) được bổ sung

tới lượng chính xác 20 mL để được sử dụng làm dung dịch mẫu.

HPLC được tiến hành trong các điều kiện sau.

Cột: của Viện general foundation Chemicals Evaluation and Research Institute, Japan

L-column2 ODS

Cỡ hạt: 3 μ m, Đường kính bên trong: 4,6 mm, Độ dài: 15 cm

Bước sóng đo: 220 nm

Pha động: Pha động A: 10 mmol/L dung dịch đệm phosphat (pH6,9), Pha động B: axetonitril

Tốc độ dòng: khoảng 1,0 mL/phút

Gradient nồng độ được kiểm soát bằng cách thay đổi tỷ lệ kết hợp của các pha động A và B như dưới đây, khi cung cấp dịch.

Bảng 2

Thời gian (phút) sau khi bơm	Pha động A (%)	Pha động B (%)
0 đến 25	80	20
25 đến 45	80 $\rightarrow$ 65	20 $\rightarrow$ 35
45 đến 55	65	35
55 đến 70	65 $\rightarrow$ 10	35 $\rightarrow$ 90
70 đến 80	10	90
80 đến 80,1	10 $\rightarrow$ 80	90 $\rightarrow$ 20
80,1 đến 95	80	20

Lượng của các chất liên quan trong các dung dịch mẫu được đo và được đánh giá bằng phương pháp HPLC, kết quả được thể hiện trong bảng 3.

Các chất liên quan được xác định là các chất được phát hiện ngoài hợp chất 3-ethyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid.

Bảng 3

	1 tháng	3 tháng	6 tháng
Các chất liên quan trong dạng tinh thể dạng II	dưới 0,1%	dưới 0,1%	dưới 0,1%

Rõ ràng từ kết quả này, tinh thể dạng II của hợp chất 1 tạo ra lượng các chất liên quan thấp và thể hiện độ ổn định trạng thái rắn tuyệt vời.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Tinh thể dạng II của hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid thể hiện phổ nhiễu xạ bột tia X có ít nhất các đỉnh nhiễu xạ đặc trưng tại các góc ($2\theta \pm 0,2^\circ$) là $7,7^\circ$, $8,0^\circ$, $11,1^\circ$, $12,5^\circ$, $12,9^\circ$, $15,2^\circ$, $15,8^\circ$, $17,2^\circ$, $19,0^\circ$, $22,5^\circ$, $26,1^\circ$, và $27,4^\circ$.
2. Tinh thể dạng II theo điểm 1, trong đó đỉnh thu nhiệt xác định bằng phép đo nhiệt lượng quét vi sai là $270^\circ\text{C} \pm 5^\circ\text{C}$.
3. Dược phẩm chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2.
4. Dược phẩm để dùng qua đường miệng chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2.
5. Thuốc chống khối u chứa tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2.
6. Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, bao gồm các bước:
 - (1) tạo huyền phù hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid trong dung môi hữu cơ bằng cách gia nhiệt để thu được huyền phù, và

(2) thu nhận hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid ở trạng thái rắn từ huyền phù thu được trong bước (1) nêu trên.

7. Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm 6, trong đó dung môi hữu cơ là 2-propanol, metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, xyclopentyl metyl ete, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, axeton, axetonitril hoặc dung môi hỗn hợp của chúng.

8. Phương pháp điều chế tinh thể dạng II theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 hoặc 2, bao gồm các bước:

(1) tạo huyền phù hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid trong dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm gồm 2-propanol, metyl axetat, etyl axetat, propyl axetat, butyl axetat, xyclopentyl metyl ete, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton, axeton, axetonitril và dung môi hỗn hợp của chúng để thu được huyền phù, và

(2) thu nhận hợp chất 3-etyl-4-{3-isopropyl-4-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-imidazol-1-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-1-yl}benzamid ở trạng thái rắn từ huyền phù thu được trong bước (1) nêu trên.

Fig 1

TINH THỂ DẠNG I

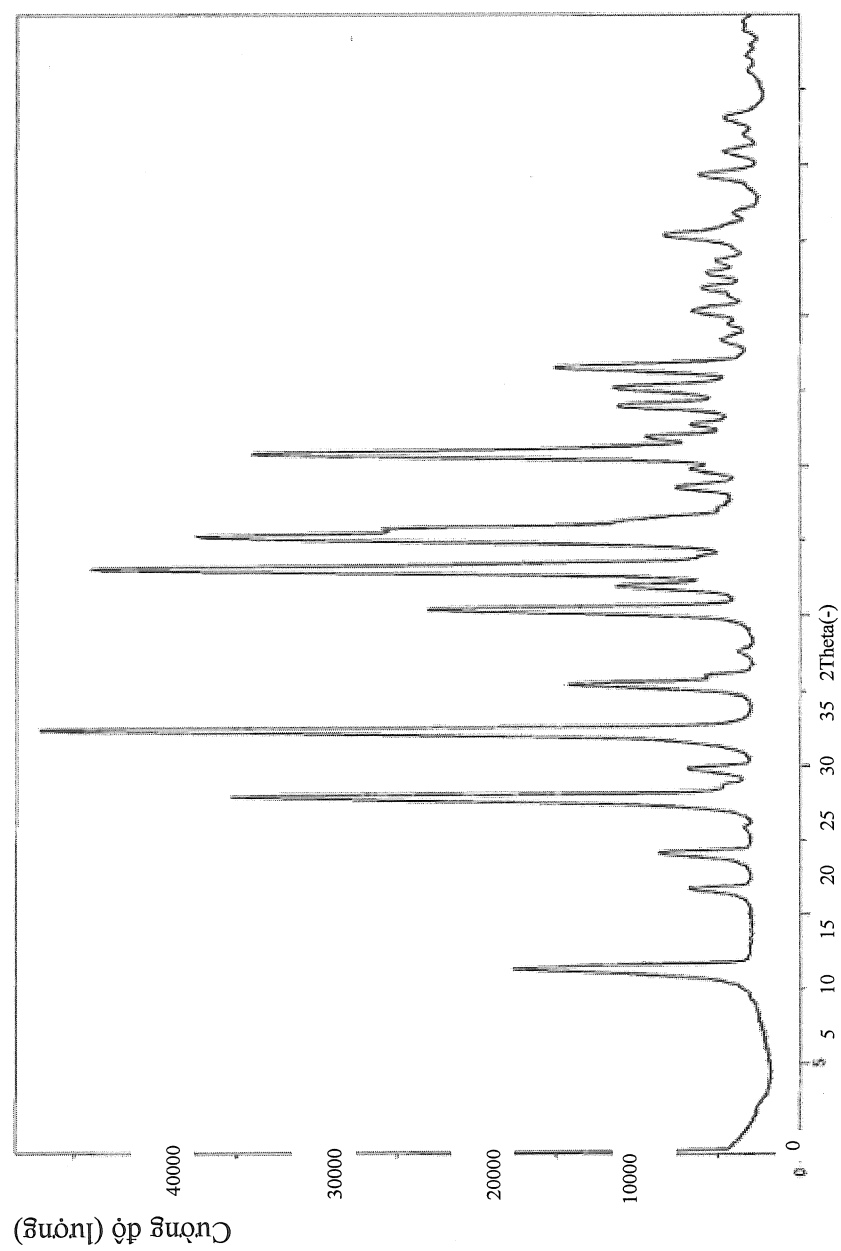


Fig 2

TINH THỂ DẠNG II

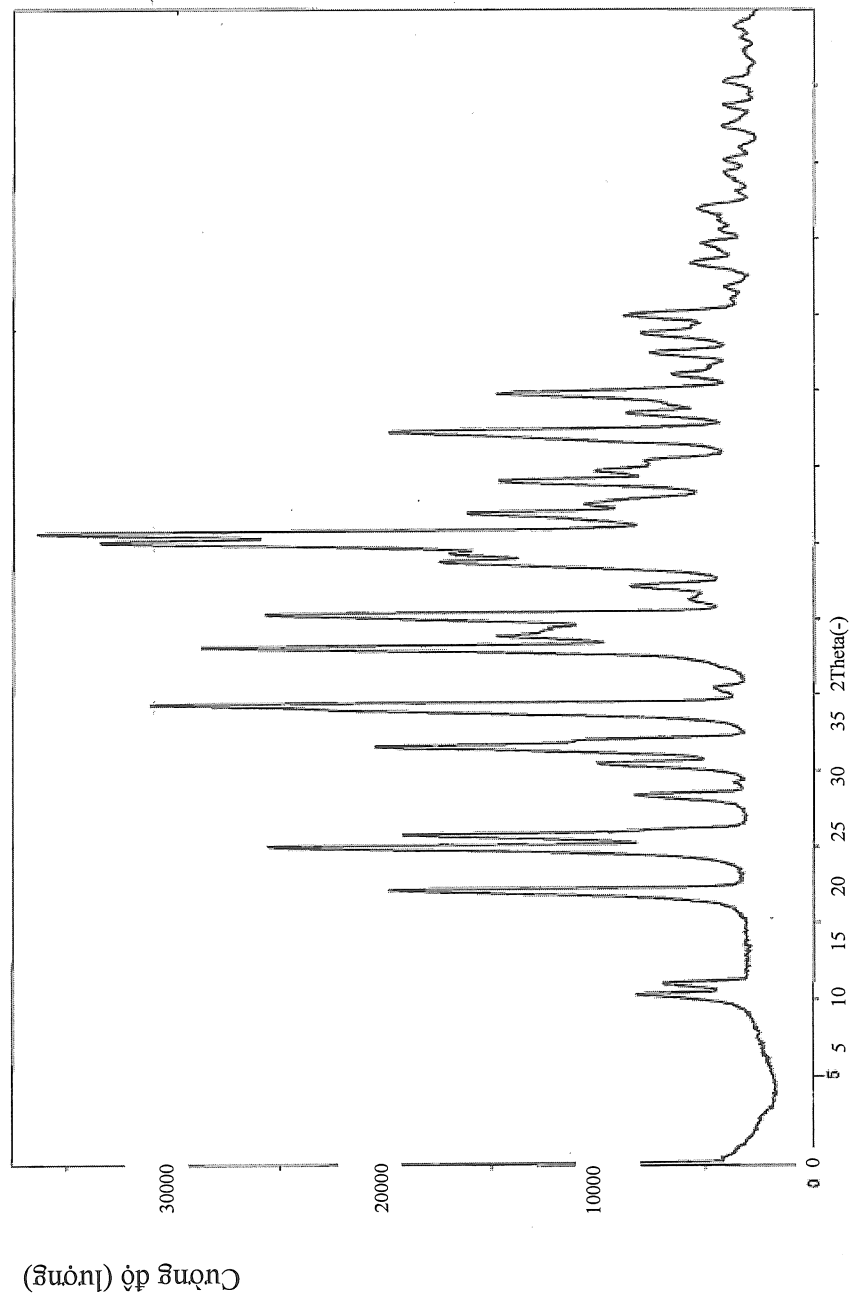


Fig 3

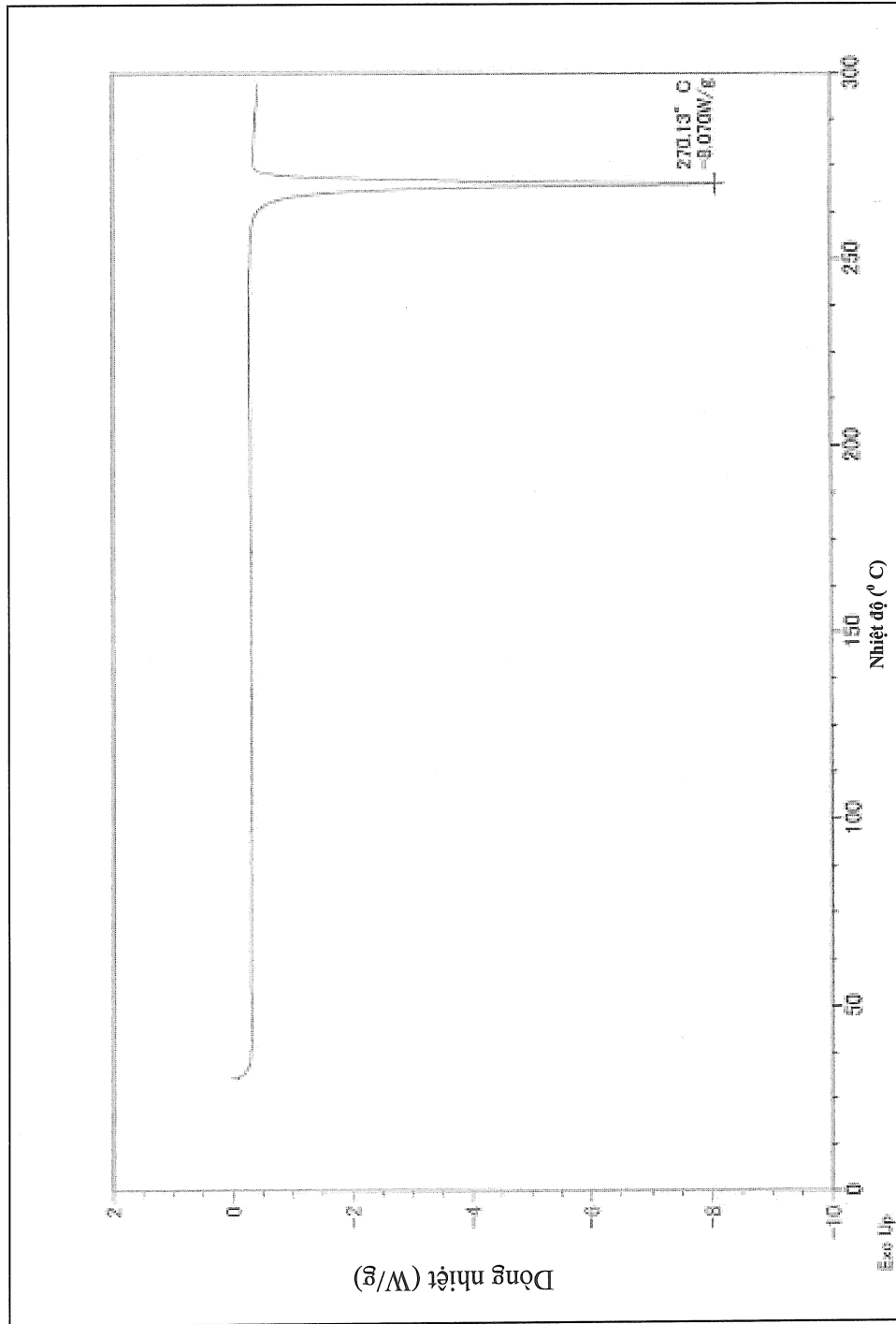


Fig 4

