



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁸ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P 35/00 (13) B



1-0031123

- (21) 1-2017-02217 (22) 17/12/2015
(86) PCT/IB2015/002489 17/12/2015 (87) WO 2016/097862 23/06/2016
(30) 62/093,564 18/12/2014 US; 62/115,223 12/02/2015 US; 62/180,222 16/06/2015 US
(45) 25/02/2022 407 (43) 25/08/2017 353A
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan
(72) CHEN, Rongliang (US); ICHIBAKASE, Tomonori (JP); MA, Chunrong (US);
MATTHEWS, Christopher (US); MOTOYOSHI, Hajime (JP); O'BRYAN, Colin
(US); YAJI, Kentaro (JP); YOSHIKAWA, Naoki (JP).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT PYROLIDINON DỊ VÒNG THƠM NGỪNG TỤ Ở DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on ở dạng tinh thể và dược phẩm chứa nó. Hợp chất này là chất ức chế của tyrosin kinaza lá lách (SYK), vì vậy hữu hiệu để điều trị các rối loạn như ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế này đề cập đến các hợp chất và các chế phẩm dùng cho việc điều trị các rối loạn khác nhau, cụ thể là các rối loạn của quá trình tăng sinh tế bào, bao gồm cả các loại bệnh ung thư, và các rối loạn viêm. Cụ thể là, sáng chế đề xuất các hợp chất pyrolidinon dị vòng thơm ngưng tụ mà ức chế hoạt tính của tyrosin kinaza lá lách (spleen tyrosine kinase-SYK).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tyrosin kinaza lá lách (SYK) là tyrosin kinaza bào chất không thụ thể 72 kDa. SYK có trình tự axit amin bậc nhất tương tự với trình tự axit amin bậc nhất của protein gắn liền với zeta-70 (zeta-associated protein-ZAP-70) và liên can đến quá trình tải nạp tín hiệu do thụ thể làm trung gian. Miền đầu cuối N của SYK chứa hai miền tương đồng Src 2 (Src-homology 2-SH2), miền này liên kết vào motif hoạt hóa trên cơ sở tyrosin thụ thể miễn dịch (immunoreceptor tyrosine-based activation motif-ITAM) được diphosphoryl hóa được tìm thấy trong các miền truyền tín hiệu bào chất của nhiều phức hợp thụ thể miễn dịch. Đầu tận cùng C chứa miền xúc tác, và bao gồm một vài vị trí tự phosphoryl hóa ở vòng xúc tác mà chịu trách nhiệm về quá trình hoạt hóa SYK do thụ thể kích thích và quá trình lan truyền tín hiệu phía cuối nguồn kế tiếp. SYK được biểu hiện trong nhiều loại tế bào liên can đến tính miễn dịch thích nghi và tính miễn dịch bẩm sinh, bao gồm cả các bạch huyết bào (tế bào B, tế bào T và tế bào NK), các bạch cầu hạt (bạch cầu ưa bazơ, bạch cầu trung tính và bạch cầu ưa eosin), bạch cầu đơn nhân to, đại thực bào, tế bào tua và dưỡng bào. SYK được biểu hiện trong các loại tế bào khác, bao gồm cả biểu mô khí đạo và nguyên bào sợi trong hệ hô hấp trên. Ví dụ, xem tài liệu: Martin Turner et al., *Immunology Today* (2000) 21(3):148-54; và Michael P. Sanderson et al., *Inflammation & Allergy--Drug Targets* (2009) 8:87-95.

Vai trò của SYK trong quá trình truyền tín hiệu phụ thuộc vào ITAM và quá trình biểu hiện của nó trong nhiều loại tế bào cho thấy rằng các hợp chất mà ức chế hoạt tính SYK có thể là hữu ích cho việc điều trị các rối loạn liên quan đến hệ miễn dịch và viêm.

Các rối loạn như vậy bao gồm các phản ứng quá mẫn cảm loại I (viêm mũi dị ứng, hen suyễn dị ứng, và viêm da cơ địa); các bệnh tự miễn dịch (viêm đa khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, và ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch); và viêm phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính). Ví dụ, xem tài liệu: Brian R. Wong et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2004) 13(7):743-62; Sanderson et al. (2009); Jane Denyer & Vipul Patel, *Drug News Perspective* (2009) 22(3):146-50; Esteban S. Masuda & Jochen Schmitz, *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* (2008) 21:461-67; Malini Bajpai et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2008) 17(5):641-59; và Anna Podolanczuk et al., *Blood* (2009) 113:3154-60. Các rối loạn khác bao gồm các bệnh huyết học ác tính, như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào tể bào B mạn tính, u bạch huyết tể bào B (ví dụ, u bạch huyết tể bào áo nang), và u bạch huyết tể bào T (ví dụ, u bạch huyết tể bào T ngoại vi); cũng như các loại ung thư biểu mô, như ung thư phổi, ung thư tụy, và ung thư kết tràng. Ví dụ, xem tài liệu: Cynthia K. Hahn et al., *Cancer Cell* (2009) 16:281-294; D. H. Chu et al., *Immunol. Rev.* (1998) 165:167-180; A. L. Feldman et al., *Leukemia* (2008) 22:1139-43; A. Rinaldi et al., *Br. J. Haematol.* (2006) 132:303-316; B. Streubel et al., *Leukemia* (2006) 20:313-18; Maik Buchner et al., *Cancer Research* (2009) 69(13):5424-32; A. D. Baudot et al., *Oncogene* (2009) 28:3261-73; và Anurag Singh et al., *Cancer Cell* (2009) 15:489-500.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on. Cụ thể, sáng chế đề xuất hợp chất xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on ở dạng tinh thể và được phẩm chứa nó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on, và một hoặc nhiều chất mang được dụng. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các được phẩm chứa xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các dạng trạng thái rắn của 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-

c]pyridin-3(2H)-on. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các dạng trạng thái rắn của xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ các phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư dùng 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ các phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư dùng xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến các phương pháp điều chế 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on hoặc muối dược dụng của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction-XRPD) độ phân giải cao của Dạng tinh thể 1.

Hình 2 thể hiện biểu đồ nhiệt về phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC) của Dạng tinh thể 1.

Hình 3 thể hiện biểu đồ nhiệt về phép phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis-TGA) của Dạng tinh thể 1.

Hình 4 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (gravimetric vapor sorption-GVS) của Dạng tinh thể 1.

Hình 5 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng vô định hình 2.

Hình 6 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng vô định hình 2.

Hình 7 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng vô định hình 2.

Hình 8 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng vô định hình 2.

Hình 9 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng tinh thể 3.

Hình 10 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 3.

- Hình 11 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 3.
- Hình 12 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 3.
- Hình 13 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng tinh thể 4.
- Hình 14 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 4.
- Hình 15 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 4.
- Hình 16 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 4.
- Hình 17 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng tinh thể 5.
- Hình 18 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 5.
- Hình 19 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 5.
- Hình 20 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 5.
- Hình 21 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng vô định hình 6.
- Hình 22 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng vô định hình 6.
- Hình 23 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng vô định hình 6.
- Hình 24 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng vô định hình 6.
- Hình 25 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải thấp của Dạng tinh thể 7.
- Hình 26 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 7.
- Hình 27 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 7.
- Hình 28 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 7.
- Hình 29 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng tinh thể 8.
- Hình 30 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 8.
- Hình 31 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 8.
- Hình 32 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 8.
- Hình 33 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải cao của Dạng tinh thể 9.
- Hình 34 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 9.
- Hình 35 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 9.
- Hình 36 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải thấp của Dạng tinh thể 10.

- Hình 37 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 10.
- Hình 38 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 10.
- Hình 39 thể hiện mẫu hình XRPD độ phân giải thấp của Dạng tinh thể 11.
- Hình 40 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 11.
- Hình 41 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 11.
- Hình 42 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 12.
- Hình 43 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 12.
- Hình 44 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 12.
- Hình 45 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 12.
- Hình 46 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 13.
- Hình 47 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 13.
- Hình 48 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 13.
- Hình 49 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 13.
- Hình 50 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 14.
- Hình 51 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 14.
- Hình 52 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 14.
- Hình 53 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 14.
- Hình 54 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 15.
- Hình 55 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 15.
- Hình 56 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 15.
- Hình 57 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 15.
- Hình 58 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 16.
- Hình 59 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 16.
- Hình 60 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 16.
- Hình 61 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 16.
- Hình 62 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng tinh thể 17.

Hình 63 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Dạng tinh thể 17.

Hình 64 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Dạng tinh thể 17.

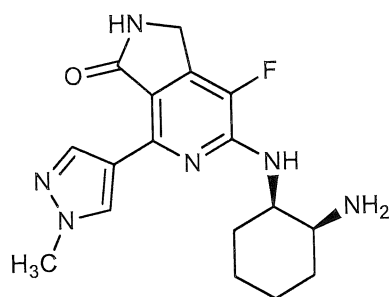
Hình 65 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt GVS của Dạng tinh thể 17.

Hình 66 thể hiện các hình thức chuyển hóa qua lại giữa các dạng hydroclorua của Hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Theo các phương án nhất định, được bộc lộ trong bản mô tả này là các hợp chất mà hữu hiệu trong vai trò là chất ức chế của tyrosin kinaza lá lách (spleen tyrosine kinase-SYK). Theo các phương án nhất định, các hợp chất mà được bộc lộ trong bản mô tả này là hữu hiệu trong vai trò là chất ức chế của hoạt tính SYK *in vitro* và *in vivo*, và có thể hữu ích cho việc điều trị các rối loạn của quá trình tăng sinh tế bào (ví dụ, ung thư). Theo các phương án nhất định, các hợp chất như vậy bao gồm một hoặc nhiều hợp chất trong số các hợp chất được bộc lộ trong tài liệu: U.S. Patent No. 8,440,689, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Cụ thể là, U.S. Patent No. 8,440,689 bộc lộ các pyrolidinon dị vòng thơm ngưng tụ, như các hợp chất pyrolpyrimidinon (ví dụ, 6,7-dihydro-5H-pyrol[3,4-c]pyrimidin-5-on) và pyrolpyridinon (ví dụ, 1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on), tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo các phương án nhất định, 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-fluoro-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (“Hợp chất 1”):



Hợp chất 1

và các phân tử được kết hợp không cộng hóa trị. Vì vậy, Hợp chất 1 bao gồm, ví dụ, bazơ tự do; muối được dụng của Hợp chất 1, solvat được dụng của Hợp chất 1; solvat được dụng của muối được dụng của Hợp chất 1. Theo một số phương án, hợp chất này là bazơ tự do của Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất này là muối được dụng của Hợp chất 1. Theo một số phương án, hợp chất này là

solvat của bazơ tự do của Hợp chất 1. Theo một số phương án, hợp chất này là solvat được dụng của muối được dụng của Hợp chất 1.

Thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ xấp xỉ, trong khoảng, phỏng chừng, hoặc khoảng chừng. Khi thuật ngữ “khoảng” được sử dụng chung với khoảng số, thì nó bổ nghĩa cho khoảng đó bằng cách kéo dài giới hạn trên và dưới trị số của số được nêu ra này. Trừ khi được chỉ rõ khác, thuật ngữ “khoảng” được sử dụng trong bản mô tả này để bổ nghĩa cho trị số của số trên và dưới trị số đã nêu ra bằng số chênh lệch là 10%.

Trừ khi được chỉ rõ khác, các thuật ngữ “bao gồm” và “bao gồm cả” và các thuật ngữ tương tự được dự định là không có mục đích giới hạn. Ví dụ, “bao gồm cả” có nghĩa là bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, trừ khi có quy định khác.

Trong các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này trong đó hóa học lập thể tương đối được xác định, độ tinh khiết đồng phân không đối quang của hợp chất như vậy có thể là ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, hoặc ít nhất 99%. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tinh khiết đồng phân không đối quang” được dùng để chỉ lượng của hợp chất có hóa học lập thể tương đối đã được trình bày, được diễn đạt ở dạng tỷ lệ phần trăm của tổng lượng của tất cả các chất đồng phân không đối quang có mặt.

Theo các phương án nhất định được mô tả trong bản mô tả này, độ tinh khiết đồng phân đối ảnh của hợp chất này có thể là ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, ít nhất 99,5%, hoặc ít nhất 99,9%. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “độ tinh khiết đồng phân đối ảnh” được dùng để chỉ lượng của hợp chất có hóa học lập thể tuyệt đối được trình bày, được diễn đạt ở dạng tỷ lệ phần trăm của tổng lượng của hợp chất được trình bày và chất đồng phân đối ảnh của nó.

Các phương pháp xác định độ tinh khiết đồng phân không đối quang và độ tinh khiết đồng phân đối ảnh thì đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Độ tinh khiết đồng phân không đối quang có thể được xác định bằng phương pháp phân tích bất kỳ có khả năng phân biệt theo kiểu định lượng giữa một hợp chất và các chất đồng phân không đối quang của nó. Các ví dụ về các phương pháp phân tích thích hợp bao gồm, mà không chỉ giới hạn ở, phổ học cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance-NMR), sắc ký

khí (gas chromatography-GC), và sắc ký lỏng hiệu suất cao (high performance liquid chromatography-HPLC). Theo cách tương tự, độ tinh khiết đồng phân đối ảnh có thể được xác định bằng phương pháp phân tích bất kỳ có khả năng phân biệt theo kiểu định lượng giữa một hợp chất và chất đồng phân đối ảnh của nó. Các ví dụ về các phương pháp phân tích thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GC hoặc HPLC, bằng cách sử dụng vật liệu xếp chặt cột không đối xứng. Các chất đồng phân đối ảnh cũng có thể là có thể phân biệt được bằng NMR nếu trước tiên được tạo dẫn xuất bằng chất tạo dẫn xuất được làm giàu về mặt quang học, ví dụ, axit Mosher.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, “tinh thể” được dùng để chỉ chất rắn mà trong đó các nguyên tử cấu thành, phân tử, hoặc các ion được xếp chặt theo mẫu hình không gian ba chiều lặp lại có trật tự đều đặn có cấu trúc hóa học đều đặn ở mức cao. Cụ thể là, hợp chất tinh thể (ví dụ, muối được dùng) có thể được sản xuất ở dạng một hoặc nhiều dạng tinh thể. Vì các mục đích của đơn này, các thuật ngữ “dạng tinh thể” và “dạng đa hình” là đồng nghĩa; các thuật ngữ này phân biệt giữa các tinh thể mà có các thuộc tính khác nhau (ví dụ, các mẫu hình XRPD khác nhau và/hoặc các kết quả quét DSC khác nhau). Các dạng đa hình giả thường là các solvat khác nhau của một vật liệu nào đó, và vì vậy, các thuộc tính của chúng khác biệt với nhau. Vì vậy, mỗi dạng đa hình và dạng đa hình giả khác biệt được xem là dạng tinh thể khác biệt trong bản mô tả này.

“Về cơ bản là tinh thể” được dùng để chỉ hợp chất mà ít nhất là một tinh thể theo phần trăm trọng lượng cụ thể. Các tỷ lệ phần trăm trọng lượng cụ thể bao gồm 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% và 99,9%. Theo một số phương án, về cơ bản là tinh thể được dùng để chỉ hợp chất là tinh thể ít nhất 70%. Theo một số phương án, về cơ bản là tinh thể được dùng để chỉ hợp chất là tinh thể ít nhất 80%. Theo một số phương án, về cơ bản là tinh thể được dùng để chỉ hợp chất là tinh thể ít nhất 85%. Theo một số phương án, về cơ bản là tinh thể được dùng để chỉ hợp chất là tinh thể ít nhất 90%. Theo một số phương án, về cơ bản là tinh thể được dùng để chỉ hợp chất là tinh thể ít nhất 95%.

Thuật ngữ “solvat hoặc được solvat hóa” có nghĩa là dạng kết hợp vật lý của hợp chất theo sáng chế này với một hoặc nhiều phân tử dung môi. Dạng kết hợp vật lý này bao gồm dạng liên kết hydro. Trong các trường hợp nhất định, solvat sẽ có khả năng phân lập, ví dụ, khi một hoặc nhiều phân tử dung môi được sát nhập vào mạng tinh thể của chất rắn tinh thể. “Solvat” hoặc “được solvat hóa” bao quát cả solvat pha dung dịch và

solvat có thể phân lập được. Các solvat tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydrat, etanolat và metanolat.

Thuật ngữ “hydrat” được dùng để chỉ solvat trong đó phân tử dung môi này là nước mà có mặt trong lượng theo tỷ lệ đã được xác định, và bao gồm, ví dụ, hemihydrat, monohydrat, dihydrat và trihydrat.

Thuật ngữ “hỗn hợp” được dùng để chỉ các hợp phần được kết hợp của hỗn hợp bất kể trạng thái-pha của dạng kết hợp này (ví dụ, chất lỏng hoặc chất lỏng/tinh thể).

Thuật ngữ “tạo mầm” được dùng để chỉ việc bổ sung vật liệu tinh thể vào dung dịch hoặc hỗn hợp để khởi đầu quá trình kết tinh.

Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này là về cơ bản không có các dạng vô định hình của hợp chất, trong đó ít nhất một tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng cụ thể của hợp chất là tinh thể. Theo các phương án như vậy nhất định, hợp chất là tinh thể ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, ít nhất 99,5% hoặc ít nhất 99,9%. Khi một tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng cụ thể của hợp chất là tinh thể, thì phần còn lại của hợp chất là vật liệu vô định hình.

Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này là về cơ bản không có các hợp chất khác của hợp chất này (ví dụ, các dạng đa hình hoặc vật liệu vô định hình khác), trong đó hợp chất này là ít nhất một tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng cụ thể của dạng tinh thể cụ thể này. Theo các phương án như vậy nhất định, ít nhất 10%, ít nhất 20%, ít nhất 30%, ít nhất 40%, ít nhất 50%, ít nhất 60%, ít nhất 70%, ít nhất 75%, ít nhất 80%, ít nhất 85%, ít nhất 87%, ít nhất 88%, ít nhất 89%, ít nhất 90%, ít nhất 91%, ít nhất 92%, ít nhất 93%, ít nhất 94%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99%, ít nhất 99,5% hoặc ít nhất 99,9% của một dạng tinh thể cụ thể. Khi một tỷ lệ phần trăm theo trọng lượng cụ thể của hợp chất là một dạng tinh thể được chỉ định, thì phần còn lại của hợp chất có thể là một số dạng kết hợp của vật liệu vô định hình và một hoặc nhiều dạng tinh thể khác của hợp chất không bao gồm dạng tinh thể cụ thể này. Theo một số phương án, hợp chất là ít nhất 90% theo trọng lượng của một dạng tinh thể cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất là ít nhất 95% theo trọng lượng của một

dạng tinh thể cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất là ít nhất 85% theo trọng lượng của một dạng tinh thể cụ thể. Theo một số phương án, hợp chất là ít nhất 80% theo trọng lượng của một dạng tinh thể cụ thể.

Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này là không có tính hút ẩm hay không hút ẩm. Theo các phương án như vậy nhất định, mức hấp thụ nước ở độ ẩm tương đối (relative humidity-RH) 90% là nhỏ hơn khoảng 0,5%, nhỏ hơn khoảng 0,4%, nhỏ hơn khoảng 0,3%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,2% như được thể hiện bằng đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS). Theo các phương án như vậy nhất định, dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này biểu hiện mức tăng thêm khối lượng là nhỏ hơn khoảng 0,5%, nhỏ hơn khoảng 0,4%, nhỏ hơn khoảng 0,3%, hoặc nhỏ hơn khoảng 0,2% khi RH được làm tăng từ khoảng 0% đến khoảng 90% như được thể hiện bằng đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS). Theo các phương án nhất định, mẫu hình XRPD của dạng tinh thể như được mô tả trong bản mô tả này là về cơ bản không bị thay đổi sau khi phân tích hấp thụ hơi ẩm.

Trừ khi được chỉ rõ khác, khi một dạng tinh thể cụ thể của hợp chất được nhận diện bằng cách sử dụng một hoặc nhiều đỉnh XRPD đã cho ở dạng góc 2θ , thì mỗi trị số trong số các trị số 2θ này được hiểu là chỉ trị số đã cho $\pm 0,2$ độ.

Xuyên suốt bản mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ, khi dạng tinh thể của hợp chất được nhận diện bằng cách sử dụng một hoặc nhiều nhiệt độ từ biên dạng DSC (ví dụ, sự bắt đầu của quá trình chuyển tiếp thu nhiệt, nóng chảy, v.v.), thì mỗi trị số trong số các trị số nhiệt độ này được hiểu là chỉ trị số đã cho $\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Các dạng trạng thái rắn

Dạng 1

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của xitrat của Hợp chất 1 (“Dạng 1”).

Hình 1 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 1 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 1 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 1.

Bảng 1

Góc 2-Theta °	% cường độ
4,68	9,8
9,39	100,0
10,29	4,4
10,72	3,8
12,96	7,3
13,84	8,0
14,09	5,5
16,07	3,1
16,58	24,7
16,89	4,7
17,35	24,3
18,40	8,8
18,88	24,3

Góc 2-Theta °	% cường độ
19,21	22,6
19,70	2,0
20,65	16,1
21,15	4,5
21,49	3,0
22,96	9,7
23,27	5,7
23,60	5,7
24,19	2,5
24,52	4,5
24,97	6,7
25,26	3,7

Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, và 19,2°. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, và 20,7°. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 4,7, 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, 20,7, và 23,0°. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 4,7, 9,4, 13,0, 13,8, 14,1, 16,6, 17,4, 18,4, 18,9, 19,2, 20,7, 23,0, 23,3, 23,6, và 25,0°. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 1.

Hình 2 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 1. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 2 thể hiện sự biến thu nhiệt với mức bắt đầu là khoảng 233,4°C và đỉnh ở khoảng 242,2°C. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 2.

Hình 3 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (thermal gravimetric analysis-TGA) của Dạng 1. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 3 thể hiện không có mức sụt trọng lượng đáng kể nào trong suốt quá trình gia nhiệt mẫu, cho thấy rằng Dạng 1 không được solvat hóa. Hình 3 cũng thể hiện

sự bắt đầu quá trình phân hủy của Dạng 1 ở khoảng 226,9°C. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 3.

Hình 4 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 1. GVS thể hiện mức thay đổi nhỏ hơn 0,3% trọng lượng/trọng lượng, biểu lộ rằng Dạng 1 là không có tính hút ẩm khi chịu sự tác động của độ ẩm. Theo một số phương án, Dạng 1 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 4.

Theo các phương án nhất định, Dạng 1 là dạng tinh thể đơn tà. Theo các phương án nhất định, Dạng 1 thuộc về nhóm không gian $P2_1$. Theo các phương án nhất định, Dạng 1 có các kích thước ô đơn vị sau đây: $a = 9,35(3)$ Å, $b = 6,697(17)$ Å, $c = 18,79(5)$ Å; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 92,90^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

Dạng 2

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng xitrat vô định hình của Hợp chất 1 (“Dạng 2”).

Hình 5 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 2 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Theo một số phương án, Dạng 2 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 5.

Hình 6 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 2. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Theo một số phương án, Dạng 2 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 6.

Hình 7 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 2. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 7 thể hiện rằng Dạng 2 chứa xấp xỉ 3,3% nước. Theo một số phương án, Dạng 2 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 7.

Hình 8 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 2. GVS thể hiện rằng Dạng 2 hấp phụ hơi ẩm nằm trong khoảng độ ẩm tương đối (RH) 40-80% và trải qua sự biến kết tinh ở RH trên 80%. Sự biến kết tinh là đi

kèm với mức sụt trọng lượng là 7% ở RH từ 80% đến 90%. Theo một số phương án, Dạng 2 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 8.

Dạng 3

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1 (“Dạng 3”).

Hình 9 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 3 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 9 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2

Góc 2-Theta °	% cường độ
7,62	100,0
10,21	4,4
11,30	8,8
11,69	1,7
12,40	16,1
13,27	0,8
15,24	10,5
16,34	23,9
16,69	1,8
16,93	2,8
19,07	3,1
19,60	1,2
19,88	1,5

Góc 2-Theta °	% cường độ
20,48	5,0
20,99	5,6
21,24	10,8
21,59	3,0
22,73	3,9
22,93	1,3
23,43	12,6
23,91	2,3
24,63	3,0
24,96	1,5
25,18	4,0
25,82	2,7

Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,6, 12,4, 15,2, 16,3, 21,2, và 23,4°. Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,6, 11,3, 12,4, 15,2, 16,3, 20,1, 21,2, và 23,4°. Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 9.

Hình 10 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 3. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 10 thể hiện sự biến thu nhiệt rộng với mức bắt đầu là khoảng 98,3°C và đỉnh ở khoảng 124,6°C cũng như quá trình chuyển tiếp

rắn-rắn ở khoảng 290°C. Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 10.

Hình 11 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 3. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 11 thể hiện mức sụt trọng lượng là khoảng 8,4%, cho thấy rằng Dạng 3 là dihydrat. Hình 11 cũng thể hiện quá trình chuyển tiếp rắn-rắn ở khoảng 290°C. Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 11. Các số đo Karl Fischer thể hiện hàm lượng nước là khoảng 8,4%, còn cho thấy rằng mức sụt trọng lượng được quan sát ở biên dạng TGA là do mức sụt nước, và rằng Dạng 3 là dihydrat.

Hình 12 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 3. GVS thể hiện rằng Dạng 3 chịu sự tác động của quá trình khử nước ở RH dưới 20%. Mức thay đổi khối lượng là khoảng 6,5% được quan sát ở RH từ 0-20%, biểu lộ rằng nước có thể được loại bỏ khỏi mạng tinh thể. Theo các phương án nhất định, Dạng 3 có thể khử nước thành monohydrat. Theo các phương án nhất định, Dạng 3 có thể khử nước thành dạng khan. Theo một số phương án, Dạng 3 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 12.

Dạng 4

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 4”).

Hình 13 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 4 thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Các đỉnh được nhận diện trong Hình 13 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3

Góc 2-Theta °	% cường độ
6,81	100,0
9,94	8,4
13,54	3,0
13,79	1,6
14,10	1,6
16,44	30,2
16,89	3,5
15,82	2,2
18,33	9,1
18,63	3,2
18,94	1,5
19,34	3,3
19,84	3,3
11,54	1,0

Góc 2-Theta °	% cường độ
20,34	1,9
20,58	5,4
20,98	2,7
21,24	1,1
22,37	1,8
23,08	5,6
23,40	2,0
23,84	3,4
24,63	3,4
24,78	3,6
24,99	2,7
25,24	1,4
25,63	7,9

Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,8, 9,9, 16,4, 18,3, 20,6, 23,1, và 25,6°. Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,8, 9,9, 16,4, 16,9, 18,3, 18,6, 19,3, 19,8, 20,6, 23,1, 23,8, 24,6, 24,8, và 25,6°. Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 13.

Hình 14 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 4. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 14 thể hiện sự biến tỏa nhiệt ở khoảng 353°C. Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 14.

Hình 15 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 4. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 15 thể hiện sự bắt đầu quá trình phân hủy ở khoảng 347°C. Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 15.

Hình 16 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 4. GVS thể hiện rằng Dạng 4 là không có tính hút ẩm khi chịu sự tác

động của độ ẩm. Theo một số phương án, Dạng 4 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 16.

Dạng 5

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 5”).

Hình 17 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 5 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 17 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4

Góc 2-Theta °	% cường độ
6,65	100,0
9,89	13,6
14,09	20,2
15,51	2,9
15,91	5,4
16,26	27,0
16,89	17,1
18,29	29,2
18,64	9,8
18,93	3,4
19,79	4,4
20,54	12,3

Góc 2-Theta °	% cường độ
20,89	4,8
21,19	3,8
22,95	9,7
23,43	9,7
23,74	5,7
24,11	4,7
24,97	63,5
25,83	65,4
26,79	6,9
27,49	15,4
28,33	6,6

Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 14,1, 16,3, 18,3, 25,0, và 25,8°. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 9,9, 14,1, 16,3, 16,9, 18,3, 20,5, 25,0, 25,8 và 27,5°. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 9,9, 14,1, 16,3, 16,9, 18,3, 18,6, 20,5, 23,0, 23,4, 25,0, 25,8 và 27,5°. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 17.

Hình 18 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 5. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 18 thể hiện sự biến nóng chảy ở khoảng

334°C. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 18.

Hình 19 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 5. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 19 thể hiện sự bắt đầu quá trình phân hủy ở khoảng 335°C. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 19.

Hình 20 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 5. GVS thể hiện rằng Dạng 5 là không có tính hút ẩm khi chịu sự tác động của độ ẩm. Theo một số phương án, Dạng 5 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 20.

Dạng 6

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng vô định hình của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 6”).

Hình 21 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 6 thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Theo một số phương án, Dạng 6 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 21.

Hình 22 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 6. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 22 thể hiện mức tỏa nhiệt rộng ở khoảng 241°C. Theo một số phương án, Dạng 6 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 22.

Hình 23 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 6. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 23 thể hiện mức sụt trọng lượng là 8,5% cho đến khi quá trình suy biến mẫu bắt đầu ở xấp xỉ 300°C. Theo một số phương án, Dạng 6 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 23.

Hình 24 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 6. GVS thể hiện mức hấp thụ nước 5% trọng lượng/trọng lượng ở RH từ

40-60% và mức sụt trọng lượng 3% ở RH từ 70-90%. Theo một số phương án, Dạng 6 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 24.

Dạng 7

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 7”).

Hình 25 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 7 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 25 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 5.

Bảng 5

Góc 2-Theta °	% cường độ
7,07	70,3
8,62	22,4
14,18	100,0
15,25	31,3
15,76	70,3
16,18	37,5
17,04	45,2
17,51	35,2
18,90	31,9
19,55	99,9
20,90	96,7

Góc 2-Theta °	% cường độ
21,16	74,0
21,72	45,7
22,18	56,0
22,78	54,3
23,56	49,8
25,17	80,1
26,15	57,3
27,75	55,8
28,41	98,8
29,72	53,5

Theo một số phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,1, 14,2, 15,8, 19,6, 20,9, 21,2, 22,2, 22,8, 25,2, 26,2, 27,8, 28,4, và 29,7°. Theo một số phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,1, 14,2, 15,3, 15,8, 16,2, 17,0, 17,5, 18,9, 19,6, 20,9, 21,2, 21,7, 22,2, 22,8, 23,6, 25,2, 26,2, 27,8, 28,4, và 29,7°. Theo một số phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 25.

Hình 26 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 7. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 26 thể hiện quá trình chuyển tiếp tỏa nhiệt rắn-rắn ở 305°C. Hiện tượng phân hủy được quan sát ở khoảng 340°C. Theo một số

phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 26.

Hình 27 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 7. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 27 thể hiện sự bắt đầu quá trình phân hủy ở khoảng 343°C. Theo một số phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 27.

Hình 28 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 7. GVS thể hiện rằng Dạng 7 có mức hấp thụ nước là 10,5%, cho thấy rằng Dạng 7 hydrat hóa thành hydrat 2,5 đương lượng. Theo một số phương án, Dạng 7 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 28.

Dạng 8

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua hydrat của Hợp chất 1 (“Dạng 8”).

Hình 29 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 8 thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Các đỉnh được nhận diện trong Hình 29 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 6.

Bảng 6

Góc 2-Theta °	% cường độ
8,09	100,0
10,81	4,6
14,16	8,7
14,58	17,6
16,30	27,2
16,59	17,9
18,02	7,5
18,67	10,4
19,13	13,1
20,46	10,1

Góc 2-Theta °	% cường độ
21,85	8,1
22,41	3,6
24,78	10,6
25,17	16,6
26,11	19,1
27,47	4,8
27,96	8,1
28,51	6,3
29,36	8,2
29,81	7,2

Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2 θ là 8,1, 14,6, 16,3, 16,6, và 26,1°. Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2 θ là 8,1, 14,6, 16,3, 16,6, 18,7, 19,1, 20,5,

24,8, 25,2, và 26,1°. Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 29.

Hình 30 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 8. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 30 thể hiện mức thu nhiệt rộng liên quan đến mức sệt nước và quá trình chuyển tiếp tỏa nhiệt rắn-rắn ở khoảng 280°C. Hiện tượng phân hủy được quan sát ở khoảng 340°C. Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 30.

Hình 31 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 8. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sệt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 31 thể hiện mức sệt trọng lượng 4,1% liên quan đến mức sệt nước. Hiện tượng bắt đầu quá trình phân hủy được nhìn thấy ở khoảng 342°C. Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 31.

Hình 32 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 8. GVS thể hiện rằng Dạng 8 có mức thay đổi trọng lượng tối thiểu ở RH từ 10 đến 90%. Theo một số phương án, Dạng 8 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 32.

Dạng 9

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua hydrat của Hợp chất 1 (“Dạng 9”).

Hình 33 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 9 thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Các đỉnh được nhận diện trong Hình 33 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 7.

Bảng 7

Góc 2-Theta °	% cường độ
5,81	100,0
9,28	24,2
10,71	8,0
11,23	8,2
11,72	10,3

Góc 2-Theta °	% cường độ
21,68	7,1
23,47	8,6
24,18	6,9
24,48	4,8
25,00	9,0

13,11	10,1
13,34	6,5
14,71	15,3
15,29	19,7
18,21	7,3
18,70	16,4
19,54	27,9
21,10	6,1

25,71	28,2
26,42	20,4
28,47	5,5
29,54	4,8
30,58	7,8
30,90	9,2
31,39	14,1

Theo một số phương án, Dạng 9 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 5,8, 9,3, 19,5, 25,7, và 26,4°. Theo một số phương án, Dạng 9 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 5,8, 9,3, 11,7, 13,1, 14,7, 15,3, 18,7, 19,5, 25,7, 26,4 và 31,4°. Theo một số phương án, Dạng 9 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 33.

Hình 34 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 9. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 34 thể hiện mức thu nhiệt rộng liên quan đến mức sụt nước. Theo một số phương án, Dạng 9 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 34.

Hình 35 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 9. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 35 thể hiện mức sụt trọng lượng 6% liên quan đến mức sụt nước (đương lượng 1,5mol.). Mức bắt đầu quá trình phân hủy là ở khoảng 333°C. Theo một số phương án, Dạng 9 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 35.

Dạng 10

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua hydrat của Hợp chất 1 (“Dạng 10”).

Hình 36 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 10 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 36 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 8.

Bảng 8

Góc 2-Theta °	% cường độ
7,69	100,0
8,46	26,2
10,30	12,8
11,46	37,6
12,54	57,9
13,45	13,6
15,42	33,9
16,11	26,2
16,51	68,3
17,08	44,7
19,36	23,1
19,87	29,7

Góc 2-Theta °	% cường độ
21,25	92,4
21,80	43,3
23,00	57,9
23,60	65,0
24,88	62,2
25,39	96,0
25,70	75,4
26,32	57,3
26,83	57,0
28,14	45,2
28,67	40,7
29,34	52,9

Theo một số phương án, Dạng 10 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,7, 12,5, 16,5, 21,3, 23,0, 23,6, 24,9, 25,4, 25,7, 26,3, 26,8, và $29,3^\circ$. Theo một số phương án, Dạng 10 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,7, 8,5, 11,5, 12,5, 15,4, 16,1, 16,5, 17,1, 19,9, 21,3, 21,8, 23,0, 23,6, 24,9, 25,4, 25,7, 26,3, 26,8, 28,1, 28,7, và $29,3^\circ$. Theo một số phương án, Dạng 10 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 36.

Hình 37 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 10. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút . Theo một số phương án, Dạng 10 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 37.

Hình 38 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 10. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút . Theo một số phương án, Dạng 10 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 38.

Dạng 11

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hydroclorua hydrat của Hợp chất 1 (“Dạng 11”).

Hình 39 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 11 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 36 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 9.

Bảng 9

Góc 2-Theta °	% cường độ
7,67	66,9
8,42	92,1
10,17	12,6
11,30	21,3
12,43	26,4
13,61	15,7
15,29	24,7
15,91	56,8
16,47	41,0
16,91	49,2
19,10	31,5

Góc 2-Theta °	% cường độ
19,88	54,7
21,16	58,4
21,69	36,0
22,87	48,6
23,31	50,0
23,96	38,2
24,78	66,9
25,24	100,0
26,13	86,0
27,46	60,9

Theo một số phương án, Dạng 11 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,7, 8,4, 15,9, 19,9, 21,2, 23,3, 24,8, 25,2, 26,1, và 27,5°. Theo một số phương án, Dạng 11 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,7, 8,4, 12,4, 15,9, 16,5, 16,9, 19,9, 21,2, 21,7, 22,9, 23,3, 24,0, 24,8, 25,2, 26,1, và 27,5°. Theo một số phương án, Dạng 11 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 39.

Hình 40 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 11. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Theo một số phương án, Dạng 11 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 40.

Hình 41 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 11. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Theo một số phương án, Dạng 11 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 41.

Dạng 12

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 12”).

Hình 42 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 12 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 42 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 10.

Bảng 10

Góc 2-Theta °	% cường độ
4,4	17,8
4,8	15,6
6,8	100,0
9,2	72,3
11,3	19,3
13,3	10,3
14,5	15,1
16,3	44,8
16,7	44,6
17,4	18,6
18,6	45,2
19,6	5,1
20,6	6,5
21,5	6,0

Góc 2-Theta °	% cường độ
22,3	9,4
22,9	9,3
23,5	14,0
25,9	51,1
26,8	38,8
27,9	18,9
28,4	10,6
29,4	10,1
30,4	5,6
31,0	5,1
38,2	4,8
40,0	3,6
40,5	4,4

Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,8, 9,2, 16,3, 16,7, 18,6, 25,9, và 26,8°. Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,8, 9,2, 11,3, 16,3, 16,7, 17,4, 18,6, 25,9, 26,8, và 27,9°. Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 42.

Hình 43 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 12. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 43 thể hiện sự biến thu nhiệt với mức bắt đầu là khoảng 226,5°C và đỉnh là khoảng 228,4°C. Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 43.

Hình 44 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 12. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 44 thể hiện mức sụt 1,0% lên đến 70°C, mức này tương ứng với 0,04 đương lượng của ete t-butyl methyl. Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 44.

Hình 45 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 12. GVS thể hiện rằng Dạng 12 có mức thay đổi trọng lượng là khoảng 6% ở RH từ 0 đến 90%. Hiện tượng trễ được quan sát ở RH từ 40 đến 60%, hiện tượng này cho biết quá trình biến đổi có thể có thành hydrat. Theo một số phương án, Dạng 12 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 45.

Dạng 13

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 13”).

Hình 40 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 13 thu được bằng cách sử dụng bức xạ CuK α . Các đỉnh được nhận diện trong Hình 46 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 11.

Bảng 11

Góc 2-Theta °	% cường độ
9,4	33,9
13,1	6,2
13,5	8,9
13,9	100,0
15,2	6,2
16,1	16,7
16,5	77,6
18,5	44,5
18,8	38,5
19,1	17,8
19,3	36,2
19,6	19,5
19,8	11,9
20,7	13,6
21,4	93,4
23,0	29,0

Góc 2-Theta °	% cường độ
29,7	3,6
30,2	6,7
30,6	15,5
30,8	13,2
31,3	8,1
31,7	12,6
32,3	4,4
32,6	5,2
33,1	5,4
33,4	6,5
35,0	3,6
35,8	4,4
36,3	4,5
37,5	3,2
37,8	5,7
38,7	5,7

23,3	28,4
23,9	93,1
26,5	17,1
26,8	6,4
27,0	56,7
27,3	14,9
27,6	6,9
29,3	8,7

39,1	4,6
39,7	2,5
40,0	2,7
40,2	7,6
40,7	2,3
41,6	2,7
41,9	3,8

Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,4, 13,9, 16,5, 18,5, 18,8, 19,3, 21,4, 23,0, 23,3, 23,9, và 27,0°. Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,4, 13,9, 16,1, 16,5, 18,5, 18,8, 19,1, 19,3, 19,6, 21,4, 23,0, 23,3, 23,9, 26,5, 27,0, và 30,6°. Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 46.

Hình 47 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 13. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 47 thể hiện sự biến thu nhiệt với mức bắt đầu là khoảng 163,6°C và sự biến thu nhiệt với mức bắt đầu là khoảng 228,2°C. Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 47.

Hình 48 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 13. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 48 thể hiện mức sụt trọng lượng là khoảng 1,8% từ 150 đến 190°C. Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 48.

Hình 49 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 13. GVS thể hiện rằng Dạng 13 có tổng mức thay đổi trọng lượng là nhỏ hơn 0,6% ở RH từ 0 đến 90% cho thấy rằng Dạng 13 là không có tính hút ẩm khi chịu sự tác động của độ ẩm. Theo một số phương án, Dạng 13 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 49.

Dạng 14

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của hemihydrat bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 14”).

Hình 50 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 14 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 50 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 12.

Bảng 12

Góc 2-Theta °	% cường độ
6,7	100,0
7,7	5,1
8,6	4,1
9,0	4,5
9,4	3,8
11,3	9,2
12,1	3,2
12,9	4,8
13,5	3,0
14,0	5,0
14,5	3,9
14,9	5,0
15,6	2,7
16,4	27,2
16,9	4,3
17,6	5,6
18,0	12,9
18,6	10,9
18,9	2,7
19,3	5,3

Góc 2-Theta °	% cường độ
19,9	2,4
20,3	4,0
21,4	3,3
21,7	2,1
22,4	4,0
22,9	2,8
23,3	2,3
24,0	2,6
25,1	2,8
25,8	31,8
26,2	10,7
27,1	8,4
27,9	2,4
28,7	3,5
30,8	1,7
31,3	1,5
36,5	1,3
41,0	1,4
41,3	1,1

Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 16,4, 18,0, 18,6, 25,8, và 26,2°. Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 7,7, 11,3, 14,0, 14,9, 16,4, 17,6, 18,0, 18,6, 19,3, 25,8, 26,2, và 27,1°. Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 50.

Hình 51 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 14. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu,

tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Hình 51 thể hiện sự biến thu nhiệt khử solvat với mức bắt đầu là khoảng $55,4^{\circ}\text{C}$ và sự biến thu nhiệt nóng chảy sắc nét với mức bắt đầu là khoảng $227,7^{\circ}\text{C}$. Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 51.

Hình 52 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 14. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Hình 52 thể hiện mức sụt trọng lượng 3,0% từ 40 đến 130°C , trong đó 2,9% của mức sụt trọng lượng được quy cho mức sụt nước, cho thấy rằng Dạng 14 là hemihydrat. Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 52. Các số đo Karl Fischer thể hiện hàm lượng nước là khoảng 2,7%, còn cho thấy rằng mức sụt trọng lượng được quan sát ở biên dạng TGA là do mức sụt nước, và rằng Dạng 14 là hemihydrat.

Hình 53 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 14. GVS thể hiện rằng Dạng 14 có tổng mức thay đổi trọng lượng là 1,5% ở RH từ 0 đến 90%. Theo một số phương án, Dạng 14 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 53.

Dạng 15

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của monohydrat bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 15”).

Hình 54 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 15 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 54 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 13.

Bảng 13

Góc 2-Theta $^{\circ}$	% cường độ
6,8	3,3
8,1	1,7

Góc 2-Theta $^{\circ}$	% cường độ
26,0	2,5
26,2	3,5

9,3	52,0
9,6	2,8
9,8	2,4
11,0	7,0
14,2	1,5
14,6	5,7
15,4	1,6
16,3	1,3
17,8	2,1
18,1	1,3
18,4	4,3
18,7	100,0
19,1	3,6
19,3	2,1
19,6	6,7
20,3	3,6
21,1	2,0
22,1	1,6
22,2	1,7
22,6	2,8
23,6	15,1
23,9	2,8
24,6	1,3
25,8	1,5

26,4	11,0
26,7	2,4
27,3	1,5
27,6	0,9
28,2	3,6
28,7	1,0
29,2	1,0
29,5	1,2
30,4	1,3
31,0	2,1
31,3	1,9
31,5	1,2
31,9	0,9
32,3	3,0
32,6	1,7
32,9	1,5
35,3	0,8
37,9	0,9
38,3	2,3
38,8	0,9
39,2	1,5
39,7	1,4
40,9	0,9
41,1	0,9

Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,3, 18,7, 23,6, và 26,4°. Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 9,3, 14,6, 18,7, 23,6, và 26,4°. Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 54.

Hình 55 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 15. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 55 thể hiện sự biến thu nhiệt khử solvat với mức bắt đầu là khoảng 110,2°C và sự biến thu nhiệt nóng chảy sắc nét với mức bắt đầu là khoảng 225,1°C. Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 55.

Hình 56 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 15. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 50 thể hiện

mức sụt trọng lượng 5,0% từ 60 đến 180°C, trong đó 4,5% được quy cho mức sụt nước, cho thấy Dạng 15 là mono-hydrat. Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 56. Các số đo Karl Fischer thể hiện hàm lượng nước là khoảng 3,6%, còn cho thấy rằng mức sụt trọng lượng được quan sát ở biên dạng TGA là do mức sụt nước, và rằng Dạng 15 là monohydrat.

Hình 51 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 15. GVS thể hiện rằng Dạng 15 có tổng mức thay đổi trọng lượng là 2,0% ở RH từ 0 đến 90%. Theo một số phương án, Dạng 15 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 51.

Dạng 16

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của trihydrat bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 16”).

Hình 58 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 16 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 58 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 14.

Bảng 14

Góc 2-Theta °	% cường độ
7,8	100,0
8,5	17,6
12,9	1,7
14,4	19,4
15,0	0,8
15,4	25,8
18,2	5,2
20,0	2,0
20,2	5,7
21,4	11,4
21,6	9,4
22,5	3,1
23,5	20,9
23,8	1,8
25,3	1,0
25,8	6,2
26,1	2,1
26,6	1,5
26,9	4,5

Góc 2-Theta °	% cường độ
30,3	1,4
30,5	1,2
31,2	2,7
31,5	1,6
31,8	1,9
33,0	4,6
33,1	3,9
33,6	1,0
33,8	1,0
34,2	0,6
35,1	1,4
35,5	1,0
36,0	0,9
36,5	0,8
36,8	2,1
37,1	0,7
37,5	0,7
37,8	0,7
38,7	0,5

27,3	5,8
27,6	7,3
28,9	1,4
29,1	2,1
29,4	1,2
29,7	1,3

39,1	1,0
39,3	1,9
39,5	1,4
40,6	2,0
41,4	0,7
41,7	0,8

Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,8, 8,5, 14,4, 15,4, và 23,5°. Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 7,8, 8,5, 14,4, 15,4, 21,4, 21,6, và 23,5°. Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 58.

Hình 59 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 16. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 59 thể hiện các mức thu nhiệt chồng lấn với mức bắt đầu là khoảng 37,4°C, mức thu nhiệt rộng với mức bắt đầu là khoảng 190,1°C, và sự biến thu nhiệt sắc nét ở khoảng 228,1°C gắn liền với quá trình nóng chảy. Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 59.

Hình 60 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 16. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 60 thể hiện mức sụt trọng lượng 13,1% từ 40 đến 85°C, cho thấy rằng Dạng 16 là trihydrat. Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 60. Các số đo Karl Fischer thể hiện hàm lượng nước là khoảng 13,3%, còn cho thấy rằng mức sụt trọng lượng được quan sát ở biên dạng TGA là do mức sụt nước, và rằng Dạng 16 là trihydrat.

Hình 61 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 16. GVS thể hiện quá trình khử nước ở RH dưới 30%. Theo một số phương án, Dạng 16 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 61.

Dạng 17

Được đề xuất trong bản mô tả này là tập hợp của thông tin xác định đặc điểm để mô tả dạng tinh thể của monohydrat bazơ tự do của Hợp chất 1 (“Dạng 17”).

Hình 62 thể hiện mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Dạng 17 thu được bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha$. Các đỉnh được nhận diện trong Hình 56 bao gồm những trị số được liệt kê trong Bảng 15.

Bảng 15

Góc 2-Theta °	% cường độ
6,7	11,4
7,1	3,7
8,1	5,7
10,0	3,1
11,8	3,5
12,5	100,0
13,5	1,9
14,3	1,9
16,2	3,8
17,0	2,5
17,3	9,1
18,0	6,3
18,2	10,1
18,7	1,4
19,2	1,7
19,3	1,7
19,5	1,9
20,1	6,2
20,3	11,7
20,7	4,8
21,2	2,5
21,4	3,5

Góc 2-Theta °	% cường độ
21,6	2,8
21,9	2,5
23,8	10,5
24,1	12,7
24,7	25,4
25,7	9,8
27,2	8,0
28,9	6,8
29,0	7,6
29,3	18,8
30,2	3,7
30,9	4,5
31,6	2,8
32,3	2,0
34,2	2,8
34,3	2,8
35,3	3,7
35,7	1,9
36,1	2,0
40,1	2,7
40,7	2,1
41,2	1,8

Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 12,5, 18,2, 20,3, 23,8, 24,1, 24,7, và 29,3°. Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD có các đỉnh ở các góc 2θ là 6,7, 12,5, 17,3, 18,2, 20,3, 23,8, 24,1, 24,7, 25,7, và 29,3°. Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi mẫu hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Hình 62.

Hình 63 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Dạng 17. Biểu đồ nhiệt DSC biểu diễn đồ thị dòng nhiệt ở dạng hàm số của nhiệt độ từ mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 63 thể hiện sự biến thu nhiệt với mức bắt đầu ở khoảng 37°C, sau đó là mức thu nhiệt thứ hai với mức bắt đầu ở khoảng 78°C, và sự biến thu nhiệt sắc nét ở khoảng 228°C gắn liền với quá trình nóng chảy. Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi biên dạng DSC về cơ bản như được thể hiện trong Hình 63.

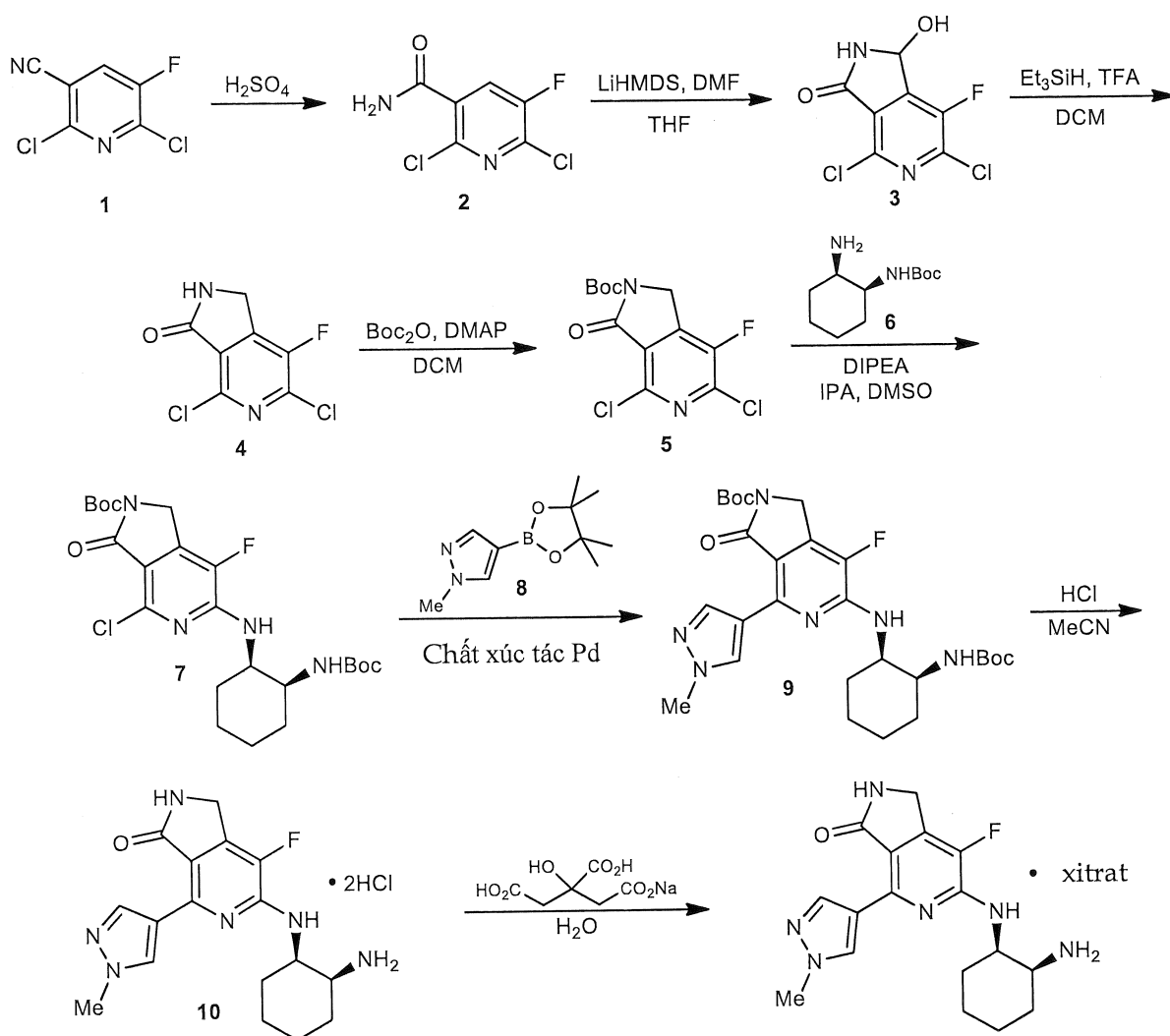
Hình 64 thể hiện biên dạng phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của Dạng 17. Biểu đồ nhiệt TGA biểu diễn đồ thị mức sụt trọng lượng tính theo phần trăm của mẫu ở dạng hàm số của nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt độ là khoảng 10°C/phút. Hình 64 thể hiện mức sụt trọng lượng 5,1% từ nhiệt độ trong phòng đến 170°C, cho thấy rằng Dạng 17 là monohydrat. Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi biên dạng TGA về cơ bản như được thể hiện trong Hình 64. Các số đo Karl Fischer thể hiện hàm lượng nước là khoảng 6,5%, còn cho thấy rằng mức sụt trọng lượng được quan sát ở biên dạng TGA là do mức sụt nước, và rằng Dạng 17 là monohydrat.

Hình 65 thể hiện đồ thị đẳng nhiệt về sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS) của Dạng 17. Theo một số phương án, Dạng 17 là đặc trưng bởi biên dạng GVS về cơ bản như được thể hiện trong Hình 65.

Các phương pháp tổng hợp

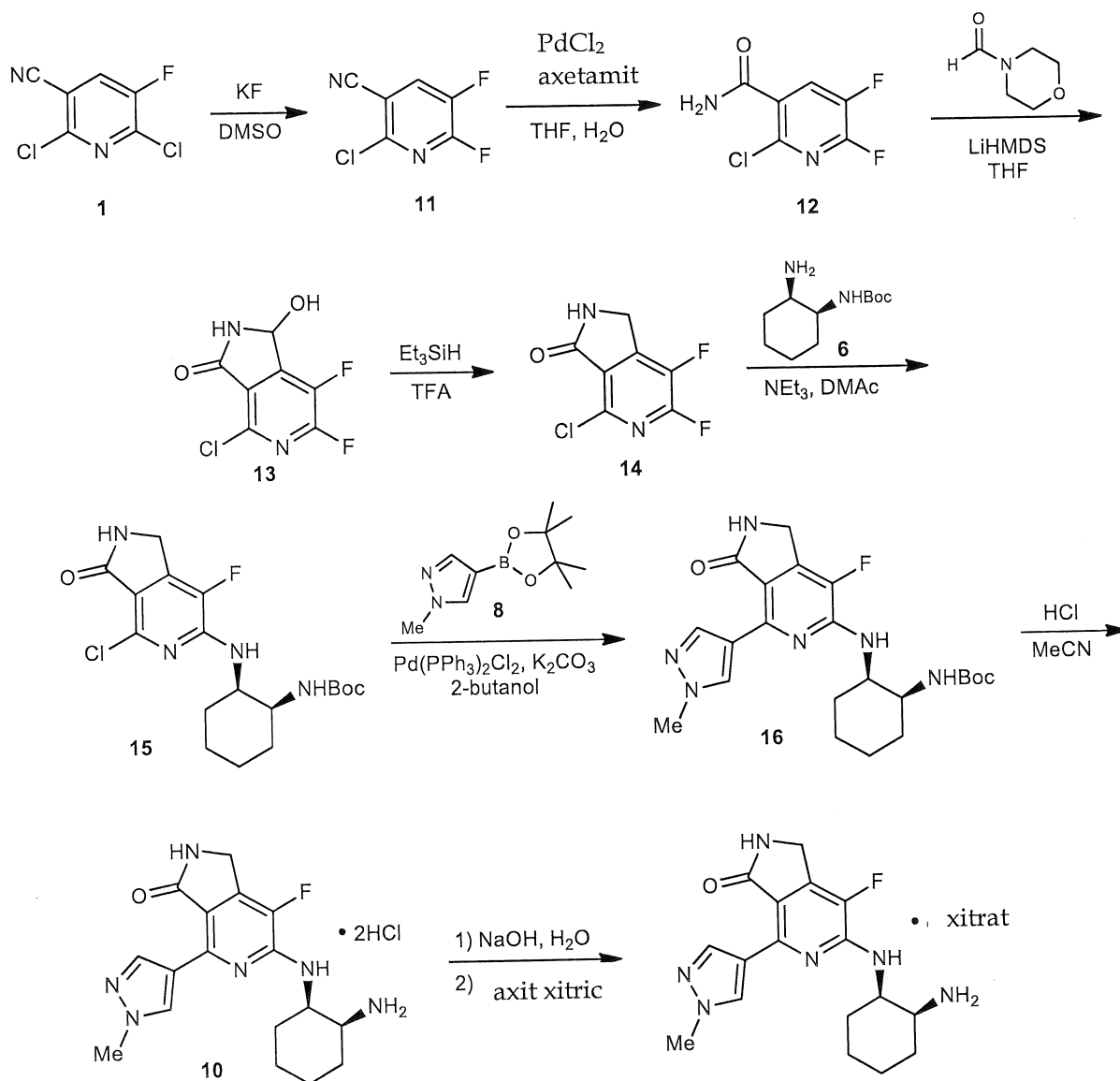
Hợp chất 1 có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và/hoặc bằng cách tham chiếu đến các sơ đồ được thể hiện dưới đây và các ví dụ theo sau đây. Các đường tổng hợp làm ví dụ được nêu ra trong các Sơ đồ từ 1 đến 8, và trong các ví dụ dưới đây.

Sơ đồ 1



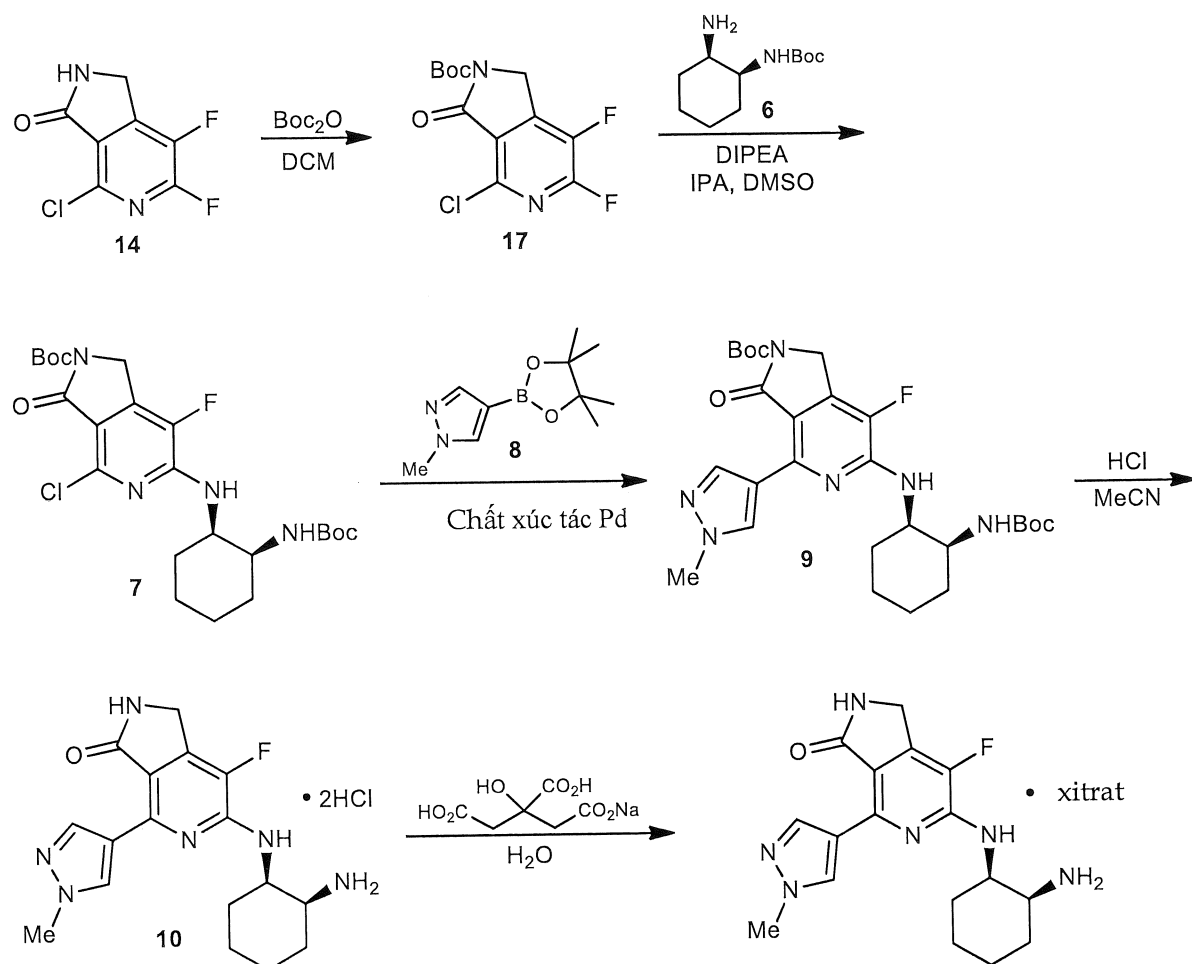
Sơ đồ 1 mô tả quá trình tổng hợp xitrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 1 dưới đây. 2,6-diclo-3-xyano-5-flopyridin (**1**) được xử lý bằng axit sulfuric để tạo ra carboxamit (**2**), chất này được xử lý bằng LiHMDS và DMF để đem lại (**3**), chất này được khử bằng trietylsilan và TFA để tạo ra 4,6-diclo-7-flo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**4**). Sau quá trình bảo vệ (**4**) bằng Boc là quá trình liên hợp với diaminoxyclohexan (**6**) để đem lại (**7**). Quá trình tổng hợp diaminoxyclohexan (**6**) có thể được tìm thấy trong tài liệu: U.S. Patent 8,440,689, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây. Quá trình liên hợp Suzuki (**7**) bằng boran (**8**) để đem lại (**9**). Quá trình khử bảo vệ (**9**) đem lại dihydroclorua của Hợp chất 1 (**10**), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

Sơ đồ 2



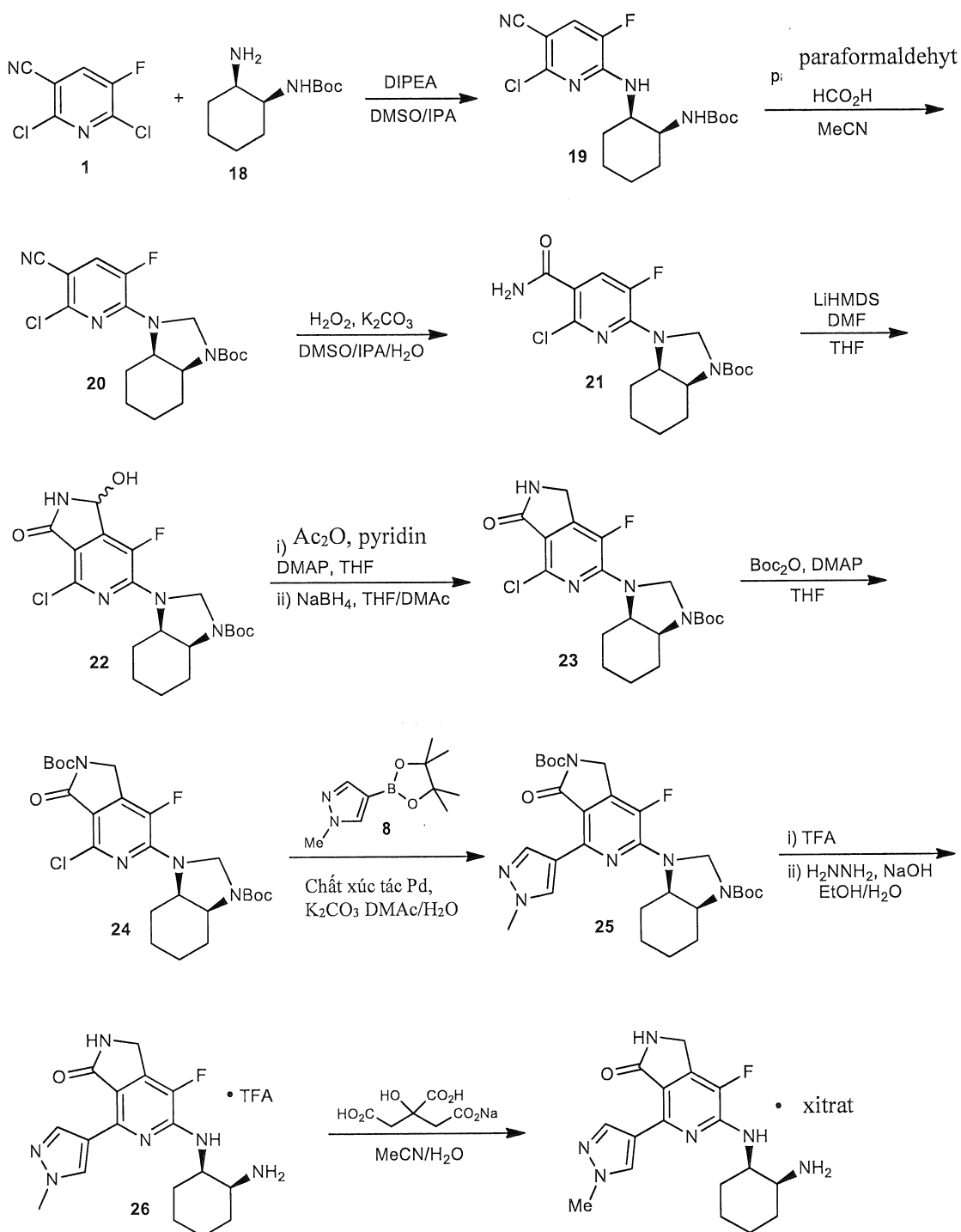
Sơ đồ 2 mô tả quá trình tổng hợp xitrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 2 dưới đây. 2,6-diclo-3-xyano-5-flopyridin (**1**) được xử lý bằng kali florua để tạo ra 2-clo-3-xyano-4,5-diflopyridin (**11**). Sau đó, 2-clo-3-xyano-4,5-diflopyridin (**11**) được xử lý bằng axetamit để đem lại carboxamit (**12**). Carboxamit (**12**) được xử lý bằng LiHMDS và 4-formylmorpholin để tạo ra (**13**), chất này được khử bằng trietylsilan và TFA để tạo ra 4-clo-6,7-diflo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**14**). Quá trình liên hợp bằng diaminoxyclohexan (**6**) và quá trình liên hợp Suzuki bằng boran (**8**) đã đem lại (**16**). Quá trình khử bảo vệ (**16**) đem lại dihydroclorua của Hợp chất 1 (**10**), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

Sơ đồ 3



Sơ đồ 3 mô tả một quá trình tổng hợp thay thế khác của (10) mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 3 dưới đây. 4-clo-6,7-diflo-1H-pyrro[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (14) được điều chế như được mô tả trên đây và sau đó, được bảo vệ bằng Boc và được liên hợp với diaminocyclohexan (6) để đem lại (7). Như được mô tả trên đây, quá trình liên hợp Suzuki (7) bằng boran (8) để đem lại (9). Quá trình khử bảo vệ (9) đem lại dihydroclorua của Hợp chất 1 (10), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

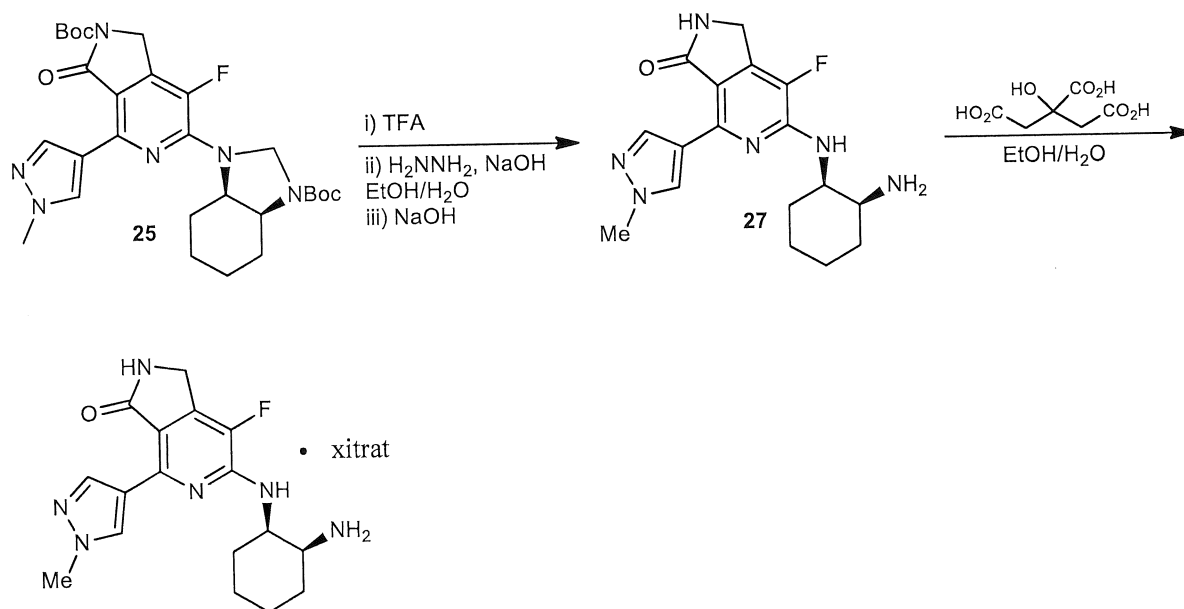
Sơ đồ 4



Sơ đồ 4 mô tả một quá trình tổng hợp thay thế khác của xitrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 4 dưới đây. 2,6-diclo-3-xyano-5-flopyridin (**1**) được xử lý bằng diisopropyletylamin (DIPEA) và Boc diaminoxyclohexan (**18**) để đem lại (**19**). Sau đó, *tert*-Butyl ((1S,2R)-2-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amin)xcyclohexyl)carbamat (**19**) được xử lý bằng paraformaldehyt và axit formic để đem lại (**20**) được bảo vệ. Quá trình xử lý (**20**) bằng hydro peroxit và kali carbonat đã

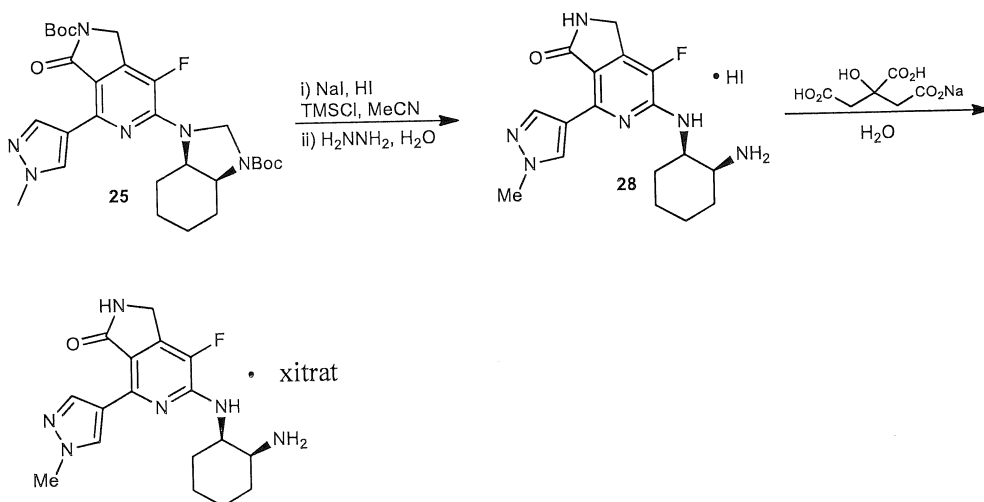
đem lại carboxamit (**21**). Quá trình xử lý bằng LiHMDS và DMF đã đem lại (**22**), chất này được khử để tạo ra (**23**). Sau đó, quá trình bảo vệ bằng Boc (**23**) đã đem lại (**24**). Quá trình liên hợp Suzuki bằng boran (**8**) đã đem lại (**25**), chất này được khử bảo vệ để đem lại trifloaxetat của Hợp chất 1 (**26**), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

Sơ đồ 5



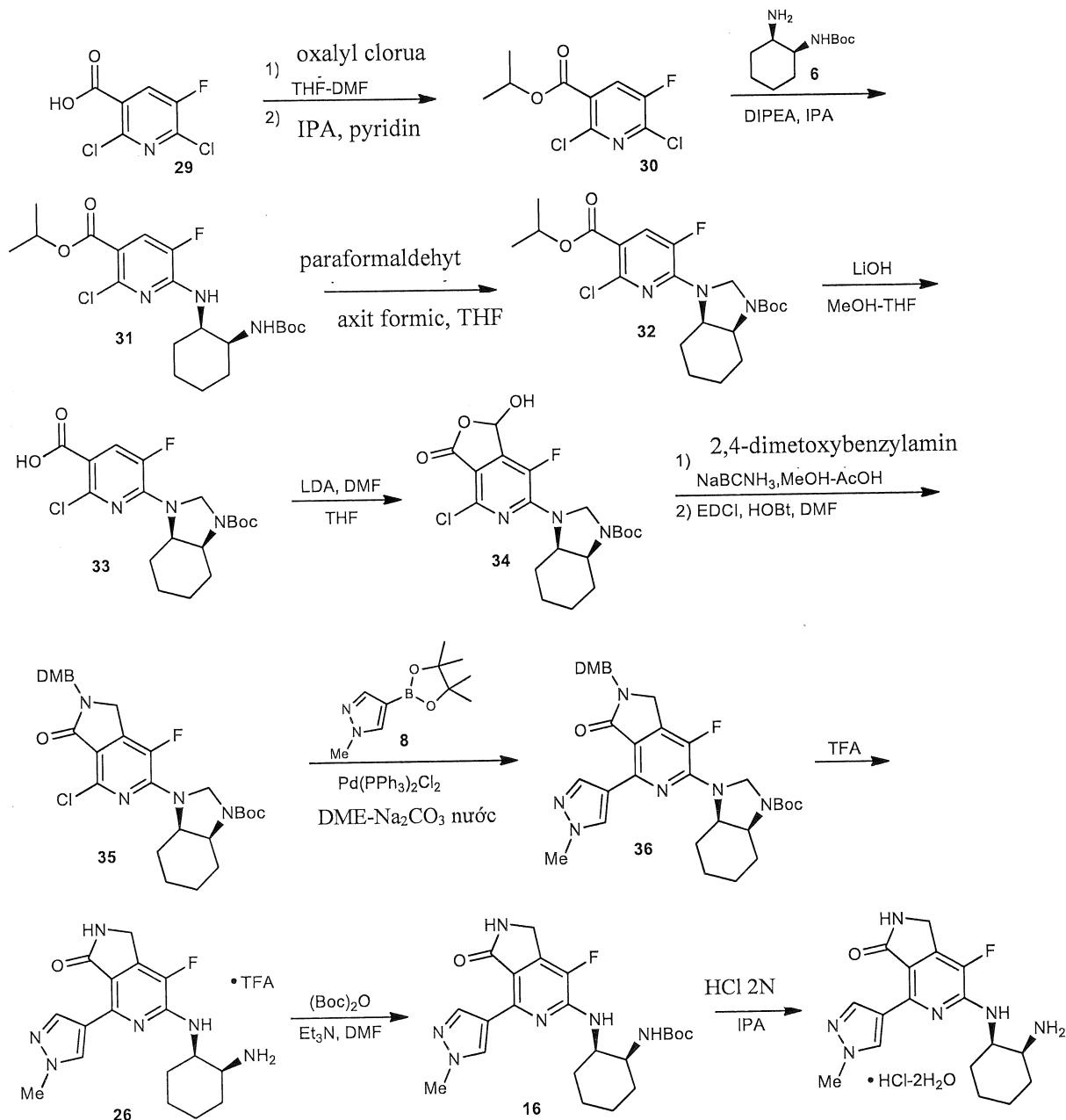
Sơ đồ 5 mô tả quá trình tổng hợp của bazơ tự do của Hợp chất 1 cũng như một quá trình tổng hợp thay thế khác của xitrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 5 dưới đây. (**25**) được bảo vệ bằng Boc được điều chế như được mô tả trên đây và sau đó, được khử bảo vệ và được xử lý bằng natri hydroxit để đem lại bazơ tự do của Hợp chất 1 (**27**), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

Sơ đồ 6



Sơ đồ 6 mô tả một quá trình tổng hợp thay thế khác của xitrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 5 dưới đây. (25) được bảo vệ bằng Boc được điều chế như được mô tả trên đây và sau đó, được khử bảo vệ để đem lại hydroiodua của Hợp chất 1 (28), chất này được chuyển hóa thành xitrat của Hợp chất 1.

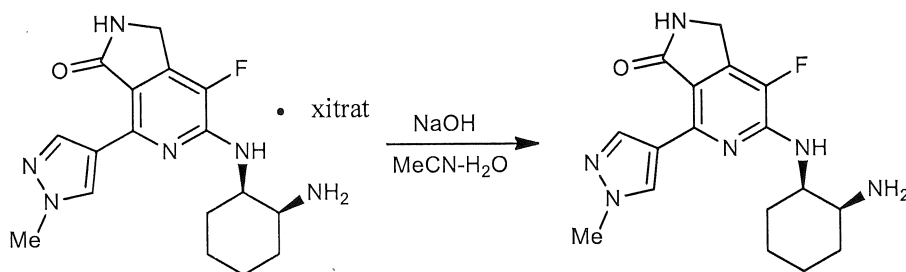
Sơ đồ 7



Sơ đồ 7 mô tả quá trình tổng hợp hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 7 dưới đây. Axit 2,6-diclo-5-flonicotinic (29) được điều trị bằng oxalyl clorua, sau đó là quá trình xử lý bằng rượu isopropyl để tạo ra (30). Este (30) được liên hợp với diaminoxyclohexan (6) để đem lại (31), chất này được xử lý bằng paraformaldehyt và axit formic để đem lại (32). Quá trình xà phòng hóa este này đã đem

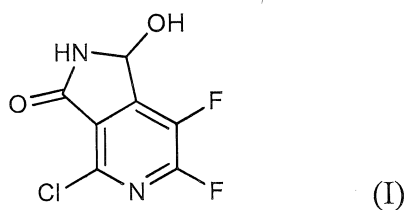
lại (33), chất này được xử lý bằng lithi diisopropylamit và dimetylformamit để tạo ra (34). Sau đó, hydroxylacton (34) được chuyển hóa thành lactam được bảo vệ 2,4-dimetoxybenzyl (35). Quá trình liên hợp Suzuki (35) bằng boran (8) đã đem lại (36). Quá trình khử bảo vệ (36) bằng axit trifloaxetic đã đem lại trifloaxetat của Hợp chất 1 (26), chất này được bảo vệ bằng Boc và kế tiếp, được chuyển hóa thành hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1.

Sơ đồ 8

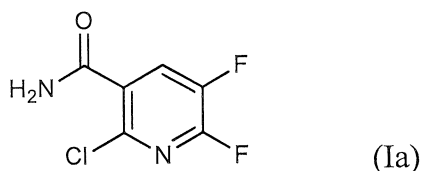


Sơ đồ 8 mô tả một quá trình tổng hợp thay thế khác của bazơ tự do của Hợp chất 1 mà còn được lấy làm ví dụ trong Ví dụ 8 dưới đây. Xitrat của Hợp chất 1 được điều chế như được mô tả trên đây và sau đó, được xử lý bằng NaOH để đem lại bazơ tự do của Hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức I



hoặc muối được dụng của nó, bao gồm việc cho hợp chất có Công thức Ia



hoặc muối được dụng của nó, phản ứng với chất phản ứng formyl hóa.

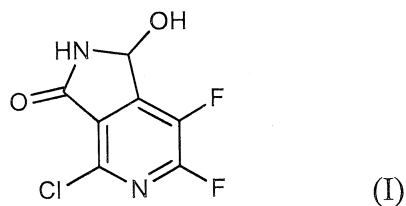
Theo các phương án nhất định, chất phản ứng formyl hóa này là hợp chất có Công thức Ib



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^1 là NR^aR^b trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là alkyl hoặc R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn kết vào đó tạo thành vòng có năm đến bảy thành viên. Theo các phương án nhất định, R^a và R^b độc lập là alkyl. Theo các phương án nhất định, cả R^a và R^b đều là methyl. Theo các phương án nhất định, R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn kết vào đó tạo thành vòng có năm thành viên đến bảy thành viên. Theo các phương án nhất định, R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn kết vào đó tạo thành vòng có sáu thành viên. Theo các phương án nhất định, R^a và R^b cùng với nitơ mà chúng được gắn kết vào đó để có được vòng morpholin. Do vậy, theo các phương án nhất định, chất phản ứng formyl hóa này là 4-formylmorpholin.

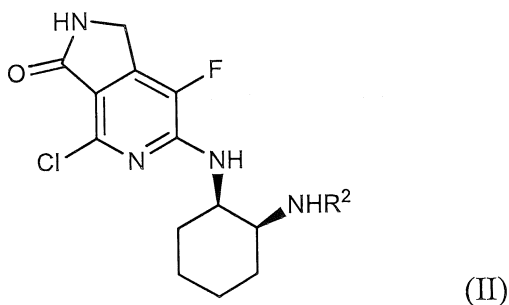
Theo các phương án nhất định, việc cho hợp chất có Công thức Ia phản ứng với chất phản ứng formyl hóa được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này được chọn lựa từ lithi hexametyldisilazan (LiHMDS), natri hexametyldisilazan (NaHMDS), và kali hexametyldisilazan (KHMDS). Theo các phương án nhất định, bazơ này là LiHMDS.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức I

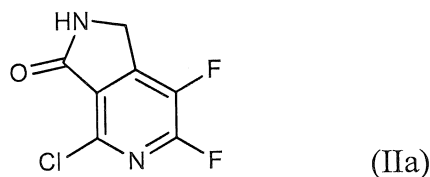


hoặc muối được dụng của nó.

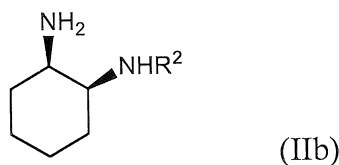
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức II



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ, bao gồm việc cho hợp chất có Công thức IIa



hoặc muối được dụng của nó, phản ứng với hợp chất có Công thức IIb

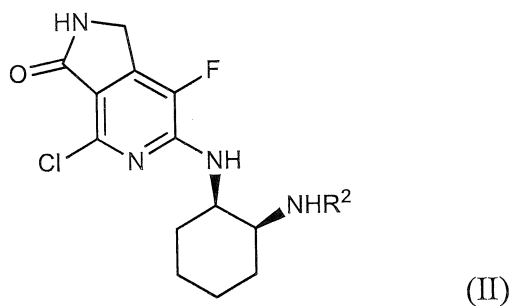


hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimethylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

Theo các phương án nhất định, việc cho hợp chất có Công thức IIa phản ứng với hợp chất có Công thức IIb được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này được chọn lựa từ triethylamin, diisopropyletylamin, và *N*-metylmorpholin. Theo các phương án nhất định, bazơ này là triethylamin.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức II

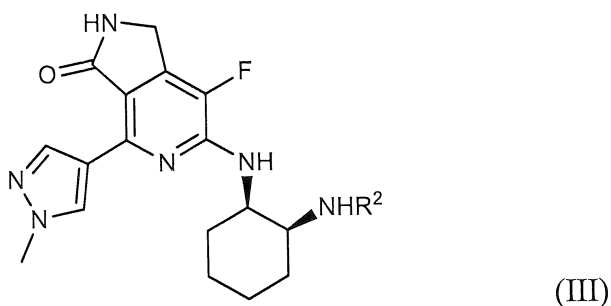


hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ.

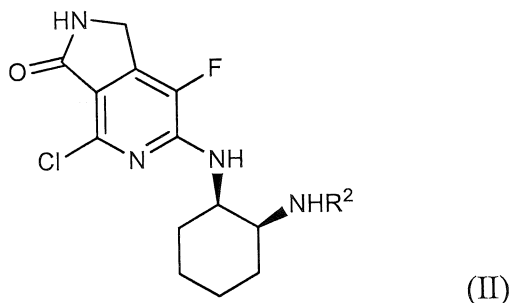
Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl

(Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), allyloxycarbonyl (Aloc), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

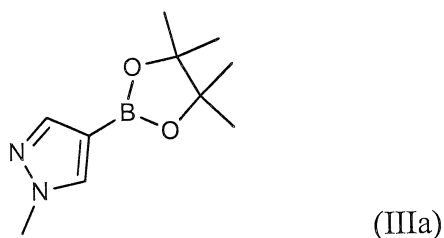
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức III



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ, bao gồm việc cho hợp chất có Công thức II



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ phản ứng với hợp chất có Công thức IIIa

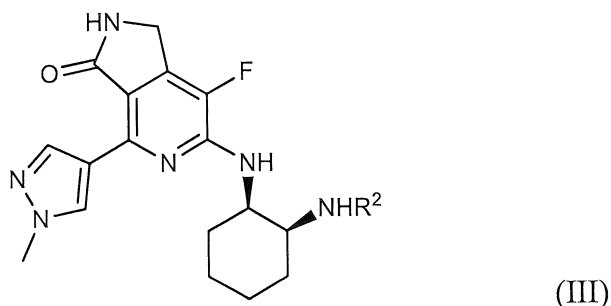


hoặc muối được dụng của nó.

Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), allyloxycarbonyl (Aloc), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

Theo các phương án nhất định, việc cho hợp chất có Công thức II phản ứng với hợp chất có Công thức IIIa được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi. Theo các phương án như vậy nhất định, chất xúc tác paladi được chọn lựa từ $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dtbpf})\text{Cl}_2$ và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$. Theo các phương án nhất định, chất xúc tác paladi này là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$.

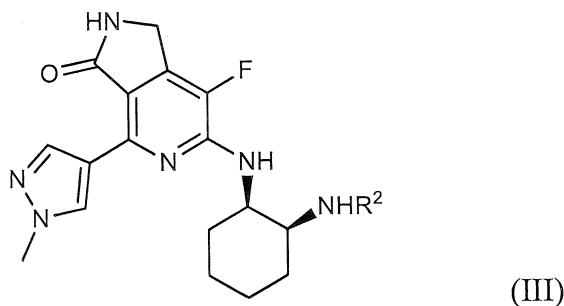
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức III



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế Hợp chất 1 (ví dụ, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó), bao gồm việc cho hợp chất có Công thức III



hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ, phản ứng với chất khử bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl

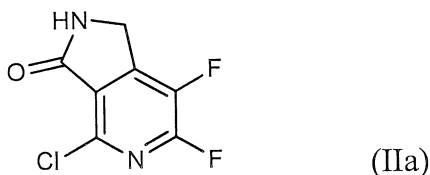
(Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), allyloxycarbonyl (Aloc), 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimethylsilyl)ethoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-trichloroethoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

Theo các phương án nhất định, chất khử bảo vệ là axit. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này được chọn lựa từ axit clohydric và axit trifloaxetic. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là axit clohydric. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là axit trifloaxetic.

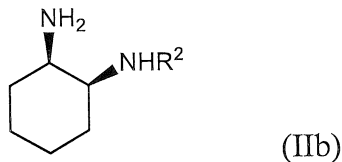
Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm việc tạo xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm (i) xử lý bằng bazơ, nhờ đó đem lại bazơ tự do của Hợp chất 1, sau đó là xử lý axit xitric. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này là natri hydroxit. Theo các phương án thay thế khác như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm việc xử lý bằng natri dihydroxitrat.

Do vậy, theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó, bao gồm

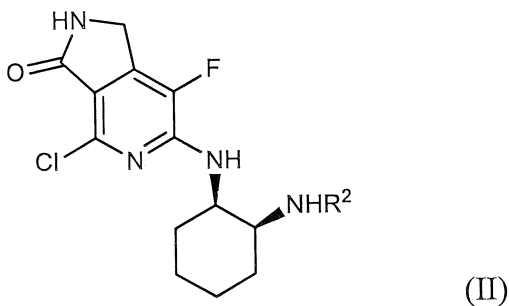
(i) cho hợp chất có Công thức IIa



hoặc muối được dụng của nó, phản ứng với hợp chất có Công thức IIb

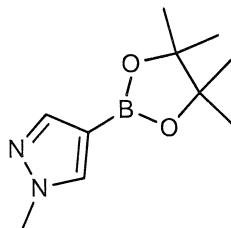


hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ để đem lại hợp chất có Công thức II



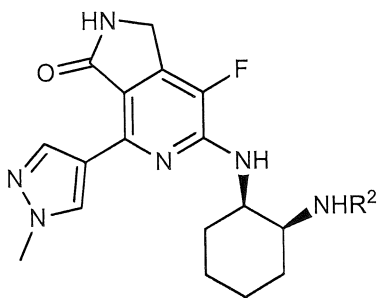
hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ;

(ii) cho hợp chất có Công thức II phản ứng với hợp chất có Công thức IIIa



(IIIa)

hoặc muối được dụng của nó để đem lại hợp chất có Công thức III;



(III)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó R^2 là nhóm bảo vệ;

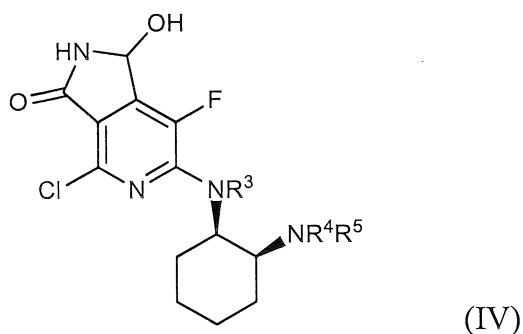
(iii) cho hợp chất có Công thức III phản ứng với chất khử bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, R^2 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^2 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimethylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^2 là Boc.

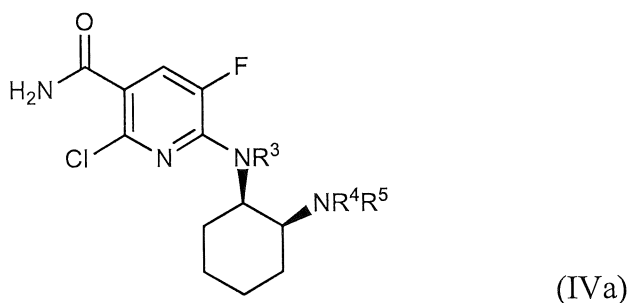
Theo các phương án nhất định, chất khử bảo vệ là axit. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này được chọn lựa từ axit clohydric và axit trifloaxetic. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là axit clohydric. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là axit trifloaxetic.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm việc tạo xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm (i) xử lý bằng bazơ, nhờ đó đem lại bazơ tự do của Hợp chất 1, sau đó là xử lý axit xitric. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này là natri hydroxit. Theo các phương án thay thế khác như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm việc xử lý bằng natri dihydroxitrat.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức IV



hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ, bao gồm việc cho hợp chất có Công thức IVa



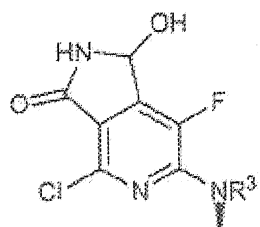
hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ, phản ứng với chất phản ứng formyl hóa.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-CH_2-$), dimetylmetylen ($-C(CH_3)_2-$), hoặc benzyliden. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

Theo các phương án nhất định, R^5 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^5 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc.

Theo các phương án nhất định, việc cho hợp chất có Công thức IVa phản ứng với chất phản ứng formyl hóa được thực hiện với sự có mặt của bazơ. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này được chọn lựa từ lithi hexametyldisilazan (LiHMDS), natri hexametyldisilazan (NaHMDS), kali hexametyldisilazan (KHMDS), và lithi diisopropylamit (LDA). Theo các phương án nhất định, bazơ này là LiHMDS. Theo các phương án nhất định, chất phản ứng formyl hóa này là *N,N*-dimethylformamit (DMF).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức IV

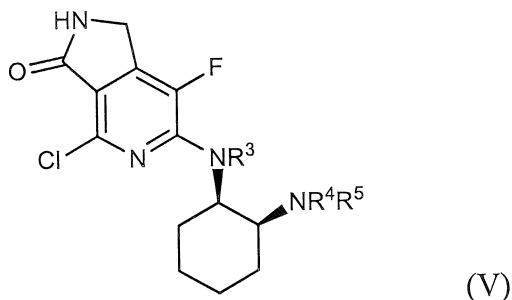


hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-CH_2-$), dimetylmetylen ($-C(CH_3)_2-$), hoặc benzylden. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

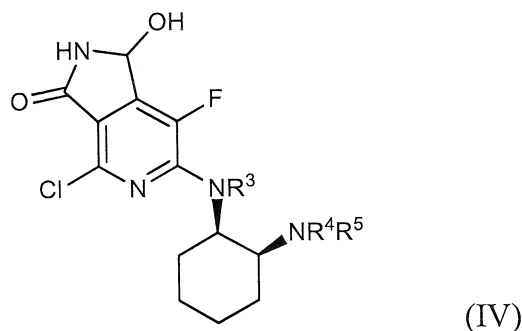
Theo các phương án nhất định, R^5 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^5 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất có Công thức V



(V)

hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ, bao gồm việc khử hợp chất có Công thức (IV)



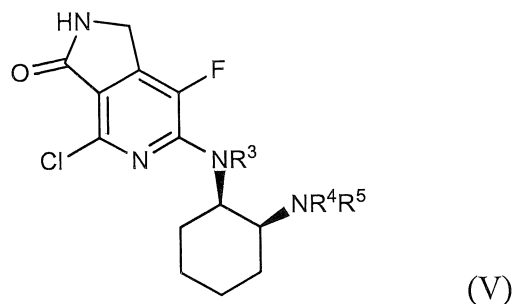
hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ, trong các điều kiện khử.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-CH_2-$), dimetylmetylen ($-C(CH_3)_2-$), hoặc benzylden. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

Theo các phương án nhất định, R^5 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^5 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc.

Theo các phương án nhất định, các điều kiện khử bao gồm quá trình chuyển hóa nhóm hydroxyl thành nhóm rời chuyển, sau đó là quá trình xử lý bằng tác nhân khử. Theo các phương án nhất định, nhóm rời chuyển được chọn lựa từ alkanoat, aryloat, format, phosphat, carbonat, và sulfat. Theo các phương án nhất định, nhóm rời chuyển là axetat. Theo các phương án nhất định, tác nhân khử được chọn lựa từ natri borohydrua, natri xyanoborohydrua, lithi borohydrua, lithi nhôm hydrua, và natri triaxetoxiborohydrua. Theo các phương án nhất định, tác nhân khử là natri borohydrua.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức V

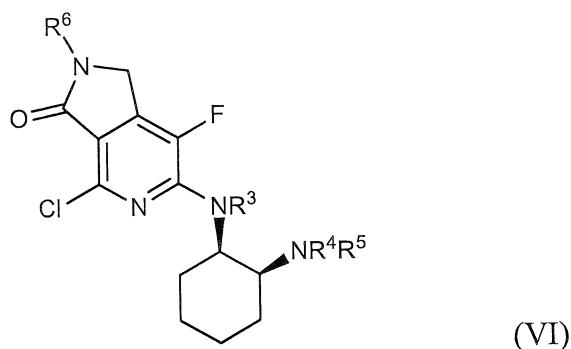


hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và R^5 là nhóm bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-\text{CH}_2-$), dimetylmetylen ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$), hoặc benzyliciden. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

Theo các phương án nhất định, R^5 là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, R^5 được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến phương pháp điều chế Hợp chất 1 (ví dụ, Hợp chất 1 hoặc muối được dụng của nó), bao gồm việc khử bảo vệ hợp chất có Công thức VI



hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ và mỗi R^5 và R^6 độc lập là nhóm bảo vệ, trong các điều kiện khử bảo vệ.

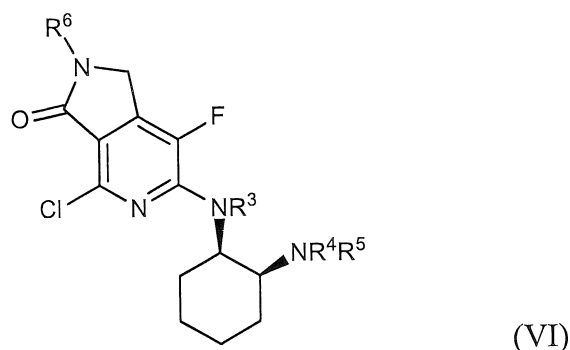
Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-CH_2-$), dimetylmetylen ($-C(CH_3)_2-$), hoặc benzylic. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 và R^6 độc lập là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc. Theo các phương án nhất định, R^6 là Boc.

Theo các phương án nhất định, các điều kiện khử bảo vệ bao gồm quá trình xử lý hợp chất có Công thức VI bằng axit, sau đó là quá trình xử lý bằng bazơ. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này được chọn lựa từ axit trifloaxetic, axit hydroiodic, và trimetylsilyl iodua. Theo các phương án nhất định, trimetylsilyl iodua có thể được tạo ra bằng cách cho trimetylsilyl clorua phản ứng với muối iodua. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là axit trifloaxetic. Theo các phương án như vậy nhất định, axit này là hỗn hợp của trimetylsilyl clorua, natri iodua và axit hydroiodic. Theo các phương án nhất định, bazơ này được chọn lựa từ natri hydroxit, kali hydroxit, amoni hydroxit, hydroxylamin và hydrazin. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này là hỗn hợp của natri hydroxit và hydrazin.

Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm việc tạo xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm việc xử lý bằng bazơ, nhờ đó đem lại bazơ tự do của Hợp chất 1, sau đó là quá trình xử lý bằng axit xitric. Theo các phương án như vậy nhất định, bazơ này là natri hydroxit. Theo các phương án thay thế khác như vậy nhất định, việc tạo xitrat của Hợp chất 1 bao gồm việc xử lý bằng natri dihydroxitrat.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có Công thức VI



hoặc muối được dụng của nó, trong đó mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ hoặc R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ, và mỗi R^5 và R^6 độc lập là nhóm bảo vệ.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^3 và R^4 độc lập là nhóm bảo vệ. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là nhóm bảo vệ. Theo các phương án như vậy nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là C_{1-4} alkylen, như metylen ($-CH_2-$), dimetylmetylen ($-C(CH_3)_2-$), hoặc benzylic. Theo các phương án nhất định, R^3 và R^4 cùng nhau là metylen.

Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 và R^6 độc lập là nhóm bảo vệ *N*-axyl. Theo các phương án nhất định, mỗi R^5 và R^6 độc lập được chọn lựa từ metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), alyloxycarbonyl (Aloc), 9-florenylmetoxycarbonyl (Fmoc), 2-(trimetylsilyl)etoxycarbonyl (Teoc), và 2,2,2-tricloetoxycarbonyl (Troc). Theo các phương án nhất định, R^5 là Boc. Theo các phương án nhất định, R^6 là Boc.

Cách sử dụng

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế này có thể là hữu ích trong vai trò là chất ức chế của SYK. Vì vậy, các hợp chất theo sáng chế này có thể được thử nghiệm về khả năng của chúng trong việc ức chế SYK *in vitro* hoặc *in vivo*, hoặc ở các tế bào hoặc các mô hình động vật theo các phương pháp được đề xuất chi tiết hơn trong bản mô tả này, hoặc các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các hợp chất có thể được đánh giá về khả năng của chúng trong việc liên kết hoặc làm trung gian cho hoạt tính enzym SYK một cách trực tiếp. Theo cách khác, hoạt tính của các hợp chất có thể được đánh giá thông qua các thử nghiệm tế bào gián tiếp, hoặc các thử nghiệm đo

các tác dụng phía cuối nguồn của quá trình hoạt hóa SYK để đánh giá mức ức chế các tác dụng phía cuối nguồn của quá trình ức chế SYK.

Nếu muối được dùng là hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các chế phẩm này, thì tốt hơn, nếu muối này được tạo ra từ các bazơ và axit vô cơ hoặc hữu cơ. Để tìm hiểu về các muối thích hợp, ví dụ, xem tài liệu: Berge et al, *J. Pharm. Sci.* **66**:1-19 (1977) và *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000) ("*Remington's*").

Các ví dụ về các muối cộng axit thích hợp bao gồm các loại sau: axetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzen sulfonat, bisulfat, butyrat, xitrat, camphorat, long não sulfonat, xyclopentanpropionat, digluconat, dodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, lucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, lactat, maleat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenyl-propionat, picrat, pivalat, propionat, suxinat, tartrat, thioxyanat, tosylat và undecanoat.

Đồng thời, các nhóm chứa nitơ bazơ có thể được bậc bốn hóa bằng các chất như vậy ở dạng alkyl halogenua thấp, như metyl, etyl, propyl, và butyl clorua, bromua và iodua; dialkyl sulfat, như dimetyl, dietyl, dibutyl và diamyl sulfat, các halogenua chuỗi dài như dexyl, lauryl, myristyl và stearyl clorua, bromua và iodua, aralkyl halogenua, như benzyl và phenetyl bromua và các chất khác. Các sản phẩm tan hoặc phân tán được trong dầu hoặc nước thu được nhờ đó.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa Hợp chất 1. Tốt hơn, nếu các được phẩm theo sáng chế là ở dạng thích hợp cho phương thức cho đối tượng tiếp nhận dùng, tốt hơn, nếu là động vật có vú, tốt hơn nữa, nếu là con người. Thuật ngữ "chất mang được dùng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ một chất liệu mà tương hợp với đối tượng tiếp nhận, và thích hợp cho việc phân phối chất có hoạt tính đến vị trí đích mà không chấm dứt hoạt tính của chất này. Tốt hơn, nếu độc tính hoặc tác dụng có hại, nếu có, gắn liền với chất mang là tương xứng với tỷ lệ nguy cơ/lợi ích hợp lý của cách sử dụng được dự định của chất có hoạt tính. Nhiều chất mang được dùng như vậy thì đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, xem tài liệu: *Remington's; Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Ed., R.C. Rowe et al. (eds.), Pharmaceutical Press (2009).

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sản xuất bằng các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này như các quy trình tạo hạt, trộn, hòa tan, đóng nang, làm đông khô, hoặc nhũ hóa thông thường, trong số các quy trình khác. Có thể sản xuất các chế phẩm ở các dạng khác nhau, bao gồm cả hạt, chất kết tủa, hoặc dạng hạt, bột, bao gồm cả bột được làm đông khô, được làm khô quay hoặc được xịt khô, bột vô định hình, viên nén, viên nang, xi rô, viên thuốc đạn, thuốc tiêm, nhũ tương, cồn ngọt, huyền phù hoặc dung dịch. Tùy ý, các dạng chế phẩm chứa chất làm ổn định, chất cải biến độ pH, chất hoạt động bề mặt, chất làm tan, chất cải biến độ sinh khả dụng và các dạng kết hợp của các chất này.

Các chất mang dược dụng mà có thể được sử dụng trong các chế phẩm này bao gồm chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, protein huyết thanh, như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat hoặc carbonat, glyxin, axit sorbic, kali sorbat, các hỗn hợp glyxerit một phần của các axit béo thực vật bão hòa, nước, muối hoặc chất điện phân, như protamin sulfat, dinatri hydro phosphat, kali hydro phosphat, natri clorua, muối kẽm, silic oxit dạng keo, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, các chất trên cơ sở xenluloza, polyetylen glycol, natri carboxymetylxenluloza, polyacrylat, sáp, các polyme khối polyetylen-polyoxypropylen, polyetylen glycol và mỡ lỏng cừu.

Theo các phương án nhất định, các chế phẩm theo sáng chế này có thể được tạo dạng chế phẩm cho phương thức cho dùng dược phẩm đối với động vật có vú, như con người. Có thể cho dùng các dược phẩm như vậy theo sáng chế này bằng đường miệng, theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, bằng phương thức xông-xịt, bằng phương thức khu trú, qua đường trực tràng, qua đường mũi, qua khoang miệng, qua âm đạo hoặc thông qua bề chứa được cấy ghép. Thuật ngữ “ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng trong bản mô tả này bao gồm các kỹ thuật truyền hoặc tiêm dưới da, trong tĩnh mạch, trong màng bụng, trong cơ, trong khớp, trong khoang hoạt dịch, trong xương ức, trong nước của cột thần kinh, trong gan, trong tổn thương và trong sọ. Tốt hơn, nếu các chế phẩm được cho dùng bằng đường miệng, trong tĩnh mạch, hoặc dưới da. Theo các phương án nhất định, dược phẩm là thích hợp cho phương thức dùng qua đường miệng. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được thiết kế để tác dụng ngắn hạn, giải phóng nhanh, hoặc tác dụng dài hạn. Ngoài ra, các dược phẩm có thể là thích hợp cho phương thức dùng cục bộ hoặc hơn là phương thức cho dùng toàn thân.

Các dược phẩm có thể được điều chế ở dạng dung dịch hoặc huyền phù lỏng bằng cách sử dụng chất lỏng, như dầu, nước, rượu, và các dạng kết hợp của các chất này. Có thể đưa vào sử dụng cả chất làm tan như xyclodextrin. Chất hoạt động bề mặt, chất tạo huyền phù, hoặc chất nhũ hóa thích hợp về mặt dược lý, có thể được bổ sung đối với phương thức dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Huyền phù có thể bao gồm các loại dầu, như dầu lạc, dầu vừng, dầu hạt bông, dầu ngô và dầu ôliu. Chế phẩm huyền phù có thể còn chứa este của axit béo như etyl oleat, isopropyl myristat, các glyxerit axit béo và các glyxerit axit béo được axetyl hóa. Các dạng chế phẩm huyền phù có thể bao gồm các rượu, như etanol, rượu isopropyl, rượu hexadexyl, glyxerol và propylen glycol. Các ete, như poly(etylenglycol), các hydrocarbon dầu mỏ như dầu khoáng và mỡ khoáng; và nước cũng có thể được sử dụng trong các dạng chế phẩm huyền phù.

Các dạng chế phẩm vô trùng dùng để tiêm theo sáng chế này có thể là huyền phù nước hoặc huyền phù dầu. Các huyền phù này có thể được tạo dạng chế phẩm theo các kỹ thuật đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng chất phân tán hoặc chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Chế phẩm vô trùng dùng để tiêm cũng có thể là huyền phù hoặc dung dịch tiêm vô trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng không độc chấp nhận dùng được theo phương thức ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, ở dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các dung môi và chất dẫn có thể chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Vì mục đích này, dầu nhớt không bay hơi bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm monoglyxerit hoặc diglyxerit tổng hợp. Axit béo, như axit oleic và các dẫn xuất glyxerit của nó là hữu ích trong việc điều chế các chất tiêm, các loại dầu được dùng tự nhiên cũng hữu ích như vậy, như dầu ôliu hoặc dầu thầu dầu, đặc biệt là ở các phiên bản được polyoxyetyl hóa của chúng. Các huyền phù hoặc dung dịch dầu này có thể còn chứa chất phân tán hoặc chất pha loãng rượu chuỗi dài, như carboxymetyl xenluloza hoặc các chất phân tán tương tự mà thường được sử dụng trong việc tạo dạng chế phẩm các dạng liều được dùng bao gồm cả nhũ tương và huyền phù. Các chất hoạt động bề mặt thường được sử dụng khác, như Tween, Span và các chất nhũ hóa hoặc các chất tăng cường độ sinh khả dụng khác mà thường được sử dụng trong việc sản xuất dạng liều rắn, lỏng, hoặc các dạng liều được dùng khác cũng có thể được sử dụng vì các mục đích của

việc tạo dạng chế phẩm. Các hợp chất có thể được tạo dạng chế phẩm đối với phương thức cho dùng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm như bằng phương pháp tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục. Dạng liều đơn vị dùng để tiêm có thể ở trong ống thuốc tiêm hoặc trong vật chứa đa liều.

Các dược phẩm theo sáng chế này có thể được cho dùng bằng đường miệng ở dạng liều có thể chấp nhận bằng đường miệng được bất kỳ bao gồm cả viên nang, viên nén, dung dịch hoặc huyền phù nước, tốt hơn, nếu là viên nang hoặc viên nén. Theo các phương án nhất định, dạng liều qua đường miệng là viên nén. Theo các phương án nhất định, dạng liều qua đường miệng là viên bầu dục được phủ. Khi huyền phù nước là cần thiết cho cách dùng qua đường miệng, thì thành phần có hoạt tính được kết hợp với chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù. Nếu mong muốn, cũng có thể bổ sung chất làm ngọt, chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu nhất định. Ở các dạng liều rắn nhất định, hợp chất có hoạt tính được trộn với ít nhất một chất mang hoặc tá dược được dụng trợ như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat và/hoặc a) các chất độn đầy hoặc chất độn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, xenluloza vi tinh thể và axit silixic, b) các chất kết dính bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hydroxypropyl xenluloza, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, sucroza, và acacia, c) các chất giữ ẩm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glyxerol, d) các chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aga, canxi carbonat, polyvinylpyrrolidinon, croscarmeloza, natri tinh bột glycolat, tinh bột bột sắn bột hoặc khoai tây, axit alginic, các silicat nhất định, và natri carbonat, e) các chất làm chậm quá trình hòa tan bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, parafin, f) các chất tăng tốc quá trình hấp thụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất amoni bậc bốn, g) các chất thẩm ướt bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, rượu xetyl và glyxerol monostearat, h) các chất hấp thụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cao lanh và đất sét bentonit, và/hoặc i) các chất làm trơn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, talc, canxi stearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, silicon dioxit và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều cũng có thể bao gồm chất đệm. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt khô. Theo các phương án nhất định, viên nén có thể được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình nén trực tiếp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến được phẩm thích hợp cho phương thức dùng qua đường miệng, như viên nén hoặc viên nang, bao gồm Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16 và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3. Do vậy, theo các phương án nhất định, sáng chế đề cập đến viên nén bao gồm xitrat của Hợp chất 1, như Dạng 1. Theo các phương án như vậy nhất định, viên nén bao gồm khoảng 20mg, khoảng 60mg, hoặc khoảng 100mg của xitrat của Hợp chất 1, như Dạng 1.

Theo các phương án nhất định, liều lượng của Hợp chất 1 là từ khoảng 1mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 500mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 60mg đến khoảng 120mg, hoặc từ khoảng 60mg đến khoảng 100mg. Theo các phương án nhất định, liều lượng của Hợp chất 1 là khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 110mg, khoảng 120mg, khoảng 130mg, khoảng 140mg, hoặc khoảng 150mg. Liều lượng như vậy có thể bao gồm một hoặc nhiều viên nén hoặc viên nang (ví dụ, tổng liều lượng hằng ngày là 60mg có thể bao gồm một viên nén 60mg đơn lẻ hoặc có thể bao gồm ba viên nén 20mg). Theo các phương án nhất định, liều lượng là tổng liều lượng hằng ngày của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, tổng liều lượng hằng ngày có thể được cho dùng một lần hằng ngày hoặc có thể được chia sao cho Hợp chất 1 được cho dùng hai lần hằng ngày hoặc ba lần hằng ngày. Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3.

Hợp chất có hoạt tính cũng có thể là ở dạng được đóng vi nang bằng một hoặc nhiều tá dược như đã nêu trên đây. Các dạng liều rắn của viên nén, viên bao đường, viên nang, viên tròn, và hạt có thể được điều chế với các màng phủ và vỏ như dạng bao tan ở ruột, dạng bao kiểm soát mức giải phóng và các dạng bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tạo dạng dược phẩm. Ở các dạng liều rắn như vậy, hợp chất có hoạt tính có thể được trộn với ít nhất một chất pha loãng trợ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều như vậy cũng có thể bao gồm, như cách thực hiện bình thường, các chất bổ sung không phải là chất pha loãng trợ, ví dụ, các chất làm trơn tạo viên nén và các chất trợ giúp tạo viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, các dạng liều cũng có thể bao gồm chất đệm. Tùy ý, chúng có thể chứa các chất làm mờ đục và cũng có thể là của chế phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) thành phần có hoạt tính mà thôi, hoặc theo cách ưu tiên, trong một phần nhất định của đường ruột, tùy ý, theo phương thức chậm. Các ví dụ về các chế phẩm vùi mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp.

Theo cách khác, các dược phẩm theo sáng chế này có thể được cho dùng ở dạng viên thuốc đạn dùng cho phương thức dùng qua trực tràng. Các dược phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn chất này với tá dược không gây kích ứng thích hợp mà rắn ở nhiệt độ trong phòng nhưng lỏng ở nhiệt độ trong trực tràng và do đó, sẽ nóng chảy trong trực tràng để giải phóng thuốc. Các vật liệu như vậy bao gồm bơ cacao, sáp ong và polyetylen glycol.

Các dược phẩm theo sáng chế này cũng có thể được cho dùng bằng phương thức khu trú, đặc biệt là khi đích điều trị bao gồm các vùng hoặc cơ quan dễ tiếp cận bởi cách áp dụng khu trú, bao gồm cả các bệnh về mắt, da, hoặc đường ruột dưới. Các dạng chế phẩm khu trú thích hợp được điều chế một cách dễ dàng cho mỗi vùng hoặc cơ quan trong số các vùng hoặc cơ quan này.

Cách áp dụng khu trú cho đường ruột dưới có thể được thực hiện ở chế phẩm thích hợp cho phương thức cho dùng bằng viên thuốc đạn trực tràng hoặc trong dạng chế phẩm dung dịch thích hợp. Miếng dán tác dụng qua da bằng phương thức khu trú cũng có thể được sử dụng. Đối với các cách áp dụng khu trú, các dược phẩm có thể được tạo dạng chế phẩm trong thuốc mỡ thích hợp chứa hợp phần có hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang. Các chất mang cho phương thức cho dùng khu trú của các hợp chất theo sáng chế này bao gồm dầu khoáng, mỡ khoáng lỏng, mỡ

khoáng trắng, propylen glycol, polyoxyetylen, hợp chất polyoxypropylen, sáp nhũ hóa và nước. Theo cách khác, các dược phẩm có thể được tạo dạng chế phẩm trong thuốc xức hoặc kem thích hợp chứa các hợp phần có hoạt tính được tạo huyền phù hoặc được hòa tan trong một hoặc nhiều chất mang dược dụng. Các chất mang thích hợp bao gồm dầu khoáng, sorbitan monostearat, polysorbat 60, sáp este xetyl, rượu xetearyl, 2-octyldodecanol, rượu benzyl và nước.

Đối với cách sử dụng cho mắt, các dược phẩm có thể được tạo dạng chế phẩm ở dạng huyền phù được micron hóa trong dung dịch muối vô trùng được điều chỉnh độ pH đẳng trương, hoặc, tốt hơn, nếu ở dạng dung dịch trong dung dịch muối vô trùng được điều chỉnh độ pH đẳng trương, có hoặc không có chất bảo quản như benzalkoni clorua. Theo cách khác, đối với cách sử dụng cho mắt, các dược phẩm có thể được tạo dạng chế phẩm trong thuốc mỡ như mỡ khoáng.

Các dược phẩm theo sáng chế này cũng có thể được cho dùng bằng phương thức xông-xịt hoặc sol khí dùng qua đường mũi. Các chế phẩm như vậy được điều chế theo các kỹ thuật đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật tạo dạng dược phẩm và có thể được điều chế ở dạng dung dịch trong dung dịch muối, bằng cách sử dụng rượu benzyl hoặc các chất bảo quản thích hợp khác, chất thúc đẩy quá trình hấp thụ để tăng cường độ sinh khả dụng, floccarbons, và/hoặc các chất phân tán hoặc chất làm tan thông thường khác.

Các dược phẩm theo sáng chế này thì đặc biệt hữu ích trong các ứng dụng trị liệu liên quan đến các rối loạn như được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, các rối loạn tăng sinh, ví dụ, ung thư, rối loạn viêm, rối loạn thoái hóa thần kinh). Thuật ngữ “đối tượng” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là động vật, tốt hơn, nếu là động vật có vú, tốt hơn nữa, nếu là con người. Thuật ngữ “bệnh nhân” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là người. Tốt hơn, nếu, chế phẩm này được tạo dạng chế phẩm cho phương thức cho dùng đối với bệnh nhân hoặc đối tượng có hoặc có nguy cơ phát triển hoặc trải qua sự tái phát của rối loạn liên quan đang được điều trị. Các dược phẩm được ưu tiên theo sáng chế là những loại được tạo dạng chế phẩm cho phương thức cho dùng qua đường miệng, trong tĩnh mạch, hoặc dưới da. Tuy nhiên, dạng liều bất kỳ trong số các dạng liều trên đây chứa hợp chất theo sáng chế rõ ràng nằm trong các giới hạn của cách thực hiện thử nghiệm thông thường và do đó, rõ ràng trong phạm vi của sáng chế này. Theo các phương án nhất định, dược phẩm theo sáng chế có thể còn bao gồm một

chất trị liệu khác. Tốt hơn, nếu chất trị liệu khác này là chất thường được cho dùng đối với bệnh nhân có rối loạn, bệnh hoặc tình trạng đang được điều trị.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn, bệnh và tình trạng mà vì đó, sự ức chế SYK được chỉ định. Nhìn chung, các rối loạn, bệnh và tình trạng như vậy liên quan đến tình trạng ốm yếu hoặc bất bình thường bất kỳ ở đối tượng mà vì đó, sự ức chế SYK đem lại lợi ích trị liệu. Cụ thể hơn là, các rối loạn, bệnh và tình trạng như vậy có thể liên quan đến hệ miễn dịch và viêm, bao gồm cả các phản ứng quá mẫn cảm loại I (dị ứng) (viêm mũi dị ứng, hen suyễn dị ứng, và viêm da cơ địa); các bệnh tự miễn dịch (viêm đa khớp dạng thấp, xơ cứng rải rác, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, và ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch); viêm phổi (bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính) và chứng huyết khối. Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn, bệnh và tình trạng liên quan đến sự tăng trưởng tế bào bất bình thường, bao gồm cả các bệnh huyết học ác tính, như bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào tể bào B mạn tính, u bạch huyết tế bào B (ví dụ, u bạch huyết tế bào áo nang), và u bạch huyết tế bào T (ví dụ, u bạch huyết tế bào T ngoại vi), cũng như các loại ung thư biểu mô (tức là, ung thư biểu mô), như ung thư phổi (ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ), ung thư tụy, và ung thư kết tràng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” hoặc “sự điều trị” bao gồm việc đẩy lùi, làm giảm hoặc kìm hãm các triệu chứng, các dấu hiệu lâm sàng, và bệnh lý học tiềm ẩn của một tình trạng nào đó theo phương thức để cải thiện hoặc làm ổn định tình trạng của đối tượng.

Ngoài các bệnh huyết học ác tính và các loại ung thư biểu mô được nêu trên đây ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các loại ung thư khác, bao gồm cả bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu phát sinh từ tủy xương mạn tính và bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính); ung thư vú, ung thư niệu-sinh dục, ung thư da, ung thư xương, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư gan; ung thư não; ung thư của thanh quản, túi mật, trực tràng, tuyến cận giáp, tuyến giáp, tuyến thượng thận, mô dây thần kinh, bàng quang, đầu, cổ, dạ dày, phế quản, và thận; ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô da di căn, ung thư mô trung bì xương, ung thư mô trung bì Ewing, ung thư mô trung bì tế bào lưới, và ung thư mô trung bì Kaposi; u tủy, khối u tế bào khổng lồ, khối u tế bào tiểu đảo, khối u bạch cầu hạt và khối u bạch huyết bào cấp tính và mạn tính, khối u tế bào tua, u tuyến, ung thư biểu mô tủy xương, u tế bào ưa

crom, u dây thần kinh niêm mạc, u hạch thần kinh ruột, khối u dây thần kinh giác mạc tăng sản, khối u thể trạng giống hội chứng Marfan, Khối u Wilms, u tế bào mầm tinh hoàn, khối u buồng trứng, khối u cơ trơn, loạn sản cổ tử cung, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, hội chứng loạn sản tủy, ung thư mô trung bì cơ vân, u tế bào hình sao, u bạch huyết không Hodgkin, chứng tăng canxi-huyết ác tính, chứng đa hồng cầu nguyên phát, ung thư biểu mô tuyến, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, u thần kinh đệm, u bạch huyết, và u hắc sắc tố ác tính, trong số những bệnh khác.

Ngoài ung thư ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh khác liên quan đến sự tăng trưởng tế bào bất bình thường, bao gồm cả các bệnh tăng sinh không ác tính như phì đại tuyến tiền liệt lành tính, chứng tái phát hẹp, chứng tăng sản, rối loạn tăng sinh hoạt dịch, bệnh võng mạc hoặc các rối loạn tân tạo mạch khác của mắt, trong số các bệnh khác.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tự miễn dịch ngoài những loại được liệt kê trên đây ra. Các rối loạn, bệnh và tình trạng như vậy bao gồm bệnh Crohn, viêm da-cơ, bệnh đái tháo đường loại 1, hội chứng Goodpasture, bệnh Graves, hội chứng Guillain-Barré, bệnh Hashimoto, chứng hư hại mô liên kết hỗn tạp, nhược cơ năng, chứng ngủ rũ, pemphigus thể thông thường, chứng thiếu máu ác tính, viêm đa cơ, xơ ống mật nguyên phát, hội chứng Sjögren, viêm động mạch thái dương, viêm loét kết tràng, viêm mạch, và bệnh tạo u hạt Wegener, trong số các bệnh khác.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn viêm bao gồm cả hen suyễn, viêm mạn tính, viêm tuyến tiền liệt mạn tính, viêm thận tiểu cầu thận, các chứng quá mẫn cảm, bệnh viêm ruột (viêm loét kết tràng ngoài bệnh Crohn ra), bệnh viêm vùng chậu, tổn thương do tái tưới máu, sự đào thải miếng ghép, viêm mạch, và hội chứng đáp ứng viêm toàn thân.

Hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh cụ thể mà có thể nằm trong phạm vi một hoặc nhiều rối loạn thông thường được mô tả trên đây, bao gồm cả viêm khớp. Ngoài viêm đa khớp dạng thấp, hội chứng Sjögren, lupus ban đỏ hệ thống, SLE ở trẻ em và thiếu niên ra, hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để điều trị các bệnh viêm khớp khác, bao gồm cả viêm cột sống dính khớp, hoại tử vô mạch, bệnh Bechet, viêm túi hoạt dịch, bệnh kết tụ tinh thể canxi pyrophosphat dihydrat (bệnh giả gút), hội chứng ống cổ tay, hội chứng Ehlers-Danlos, chứng đau xơ cơ, bệnh Thứ

nấm, viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh gút, viêm da-cơ ở tuổi thiếu niên, viêm đa khớp dạng thấp ở tuổi thiếu niên, bệnh khớp cột sống ở tuổi thiếu niên, bệnh Lyme, hội chứng Marfan, viêm cơ, viêm khớp xương, bệnh tạo xương bất toàn, bệnh loãng xương, bệnh Paget, viêm khớp vảy nến, hiện tượng Raynaud, viêm khớp phản ứng, hội chứng loạn dưỡng thần kinh giao cảm phản xạ, xơ cứng bì, chứng hẹp ống cột sống, bệnh Still, và viêm gân, trong số các bệnh khác.

Do vậy, theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư dùng Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư dùng được phẩm chứa Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư máu bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư máu dùng Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư máu bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư dùng được phẩm chứa Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết dùng Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh bạch cầu hoặc u bạch huyết dùng được phẩm chứa Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9,

Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (peripheral T-cell lymphoma PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma-DLBCL), u bạch huyết thể nang (follicular lymphoma-FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (post-transplant lymphoproliferative disorder-PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng Hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (indolent non-Hodgkin's lymphoma-iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS),

ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng Hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng được phẩm chứa Hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng được phẩm chứa Hợp chất 1.

Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL, và AML. Theo các phương án như vậy nhất định, ung thư được chọn lựa từ iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, và AML. Theo các phương án như vậy nhất định, ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML. Theo các phương án như vậy nhất định, ung thư được chọn lựa từ DLBCL và AML. Theo các phương án nhất định, ung thư là PTCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là DLBCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là FL. Theo các phương án nhất định, ung thư là MCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là CLL. Theo các phương án nhất định, ung thư là AML. Theo các phương án nhất định, ung thư là MDS. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư biểu mô vòm mũi họng. Theo các phương án nhất định, ung thư là u bạch huyết. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư biểu mô dạ dày. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư vú. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư buồng trứng. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ). Theo các phương án nhất định, ung thư là rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép. Theo các phương án nhất định, ung thư là iNHL.

Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là Dạng 3.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế

bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là từ khoảng 1mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 500mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 60mg đến khoảng 120mg, hoặc từ khoảng 60mg đến khoảng 100mg. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là từ khoảng 1mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 500mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 60mg đến khoảng 120mg, hoặc từ khoảng 60mg đến khoảng 100mg. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính

(AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, u bạch huyết, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 110mg, khoảng 120mg, khoảng 130mg, khoảng 140mg, hoặc khoảng 150mg của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào T ngoại vi (PTCL), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết thể nang (FL), u bạch huyết tế bào áo nang (MCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), hội chứng loạn sản tủy (MDS), ung thư biểu mô vòm mũi họng, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ) và rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 110mg, khoảng 120mg, khoảng 130mg, khoảng 140mg, hoặc

khoảng 150mg của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng được này cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, ung thư được chọn lựa từ iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, CLL, và AML. Theo các phương án như vậy nhất định, ung thư được chọn lựa từ iNHL, MCL, PT-LPD, DLBCL, và AML. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML, bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML dùng Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML, bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML dùng được phẩm chứa Hợp chất 1. Theo các phương án nhất định, ung thư được chọn lựa từ DLBCL và AML. Theo các phương án nhất định, ung thư là CLL. Theo các phương án nhất định, ung thư là AML. Theo các phương án nhất định, ung thư là DLBCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là PTCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là FL. Theo các phương án nhất định, ung thư là MCL. Theo các phương án nhất định, ung thư là MDS. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư biểu mô vòm mũi họng. Theo các phương án nhất định, ung thư là u bạch huyết. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư biểu mô dạ dày. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư vú. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư buồng trứng. Theo các phương án nhất định, ung thư là ung thư phổi (ví dụ, ung thư phổi tế bào nhỏ). Theo các phương án nhất định, ung thư là rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép. Theo các phương án nhất định, ung thư là iNHL.

Theo các phương án như vậy nhất định, Hợp chất 1 được chọn lựa từ Dạng 1, Dạng 2, Dạng 3, Dạng 4, Dạng 5, Dạng 6, Dạng 7, Dạng 8, Dạng 9, Dạng 10, Dạng 11, Dạng 12, Dạng 13, Dạng 14, Dạng 15, Dạng 16, và Dạng 17, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối xitrat của Hợp chất 1 (ví dụ, Dạng 1 hoặc Dạng 2). Theo các phương án như vậy nhất định, muối xitrat của Hợp chất 1 là Dạng 1. Theo các phương án nhất định, Hợp chất 1 là muối hydroclorua của Hợp chất 1 (ví dụ, Dạng 3 hoặc Dạng 4). Theo các phương án như vậy nhất định, muối hydroclorua của Hợp chất 1 là Dạng 3.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML, bao gồm việc cho bệnh nhân có

bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là từ khoảng 1mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 500mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 60mg đến khoảng 120mg, hoặc từ khoảng 60mg đến khoảng 100mg. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào áo nang, rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), và bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào áo nang, rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), và bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là từ khoảng 1mg đến khoảng 3000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg, từ khoảng 1mg đến khoảng 500mg, từ khoảng 10mg đến khoảng 200mg, từ khoảng 50mg đến khoảng 150mg, từ khoảng 60mg đến khoảng 120mg, hoặc từ khoảng 60mg đến khoảng 100mg. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML, bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ DLBCL, CLL, và AML dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 110mg, khoảng 120mg, khoảng 130mg, khoảng 140mg, hoặc khoảng 150mg của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Theo các phương án như vậy nhất định, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào áo nang, rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), và

bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML), bao gồm việc cho bệnh nhân có bệnh ung thư được chọn lựa từ u bạch huyết không Hodgkin diễn tiến chậm (iNHL), u bạch huyết tế bào áo nang, rối loạn tăng sinh bạch huyết bào sau ghép (PT-LPD), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), bệnh bạch cầu bạch huyết bào mạn tính (CLL), và bệnh bạch cầu dạng tủy cấp tính (AML) dùng liều lượng, như tổng liều lượng hằng ngày, của Hợp chất 1 là khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 60mg, khoảng 70mg, khoảng 80mg, khoảng 90mg, khoảng 100mg, khoảng 110mg, khoảng 120mg, khoảng 130mg, khoảng 140mg, hoặc khoảng 150mg của Hợp chất 1. Theo các phương án như vậy nhất định, liều lượng này được cho dùng bằng đường miệng.

Để cho sáng chế này được hiểu một cách đầy đủ hơn, các ví dụ kiểm tra và điều chế dưới đây được nêu ra. Các ví dụ này là chỉ vì mục đích minh họa mà thôi và không được dự định để được hiểu là làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Quá trình tổng hợp xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Bước 1. 2,6-diclo-5-flonicotinamit (**2**).

2,6-diclo-5-flonicotinonitril (**1**) được nạp vào thiết bị phản ứng hình trụ có bọc bao điều hòa nhiệt độ 50l được trang bị thiết bị khuấy từ trên đầu, cặp nhiệt điện và đầu ra và đầu vào N₂. Axit sulfuric đậm đặc (27,22kg, 4,93 thể tích) được bổ sung vào bình phản ứng và quá trình lắc được bắt đầu. Hỗn hợp nâu được gia nhiệt đến 65°C và được khuấy trong 1 giờ và đã thu được dung dịch nâu trong suốt. Sau đó, hỗn hợp nâu đậm được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh và sau đó, xuống mức <10°C. Trong khi làm nguội, một thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ 100l tách biệt được nạp bằng nước được khử ion (deionized-DI) (74,0l, 24,7 thể tích) và nước được làm nguội xuống 0–5°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chuyển sang nước đã được làm nguội trong một giờ ba mươi lăm phút và nhiệt độ bên trong được giữ dưới 20°C. Chất sền sệt thu được được lọc qua phễu Hastelloy Nutsche 18” có vải lọc polypropylen (PP). Thiết bị phản ứng 50l được súc rửa bằng nước (3 × 12l, 3 × 4 thể tích) và các dung dịch súc rửa được chuyển sang phễu để rửa bánh lọc. Bánh lọc được xử lý theo điều kiện trong 16 giờ và được chuyển sang các khay làm khô. Chất rắn được làm khô trong chân không cao độ

ở 40–50°C trong 29 giờ để tạo ra 2,856kg của (2) ở dạng chất rắn màu be ở hiệu suất 87%. ¹H NMR (500MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,23 (d, J = 7,9Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,94 (s, 1H).

Bước 2. 4,6-diclo-7-flo-1-hydroxy-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (3).

Thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ 50l được trang bị thiết bị ghi lại dữ liệu, cặp nhiệt điện, và đầu ra và đầu vào nitơ được nạp bằng lithi bis(trimetylsilyl)amit (LiHMDS, 20,22kg, 2,50 đương lượng) ở dạng dung dịch 1M trong tetrahydrofuran (THF) trong khi vẫn làm lạnh bên ngoài xuống –3°C. Thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ 100l được nạp bằng (2), THF khan (18l, 11,85kg, 7,0 thể tích), và N,N-dimetylformamit (DMF, 1,99kg, 3,0 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Mẻ trong thiết bị phản ứng 100l được nạp vào LiHMDS trong thiết bị phản ứng 50l trong khi duy trì nhiệt độ mẻ bên trong dưới 5°C trong 1 giờ. Sau 1 giờ, phản ứng được dập tắt dần dần vào thiết bị phản ứng 100l chứa dung dịch axit clohydric 2N (HCl, 4,8l) trong nước DI (24,0l, 6,25 thể tích) ở 0°C trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 20°C trong 2 giờ. Mẻ này được chiết vào isopropyl axetat (IPAc) (38,0l, 20,0 thể tích) và chất chiết hữu cơ được cô trong áp suất giảm ở 38°C xuống xấp xỉ ≈8,0l (5,0 thể tích). Phần bổ sung của IPAc (28,5l, 15,0 thể tích) được nạp và mẻ được làm giảm thêm xuống xấp xỉ 5,0 thể tích (9,0l) để thu được chất sền sệt màu vàng. Heptan (38,0l, 20,0 thể tích) được nạp vào mẻ trong 1 giờ và các chất rắn được phân lập bằng cách sử dụng bộ lọc Hastelloy Nutsche 18” được trang bị vải PP và thiết bị tiếp nhận chân không. Bánh lọc được súc rửa hai lần bằng heptan (2 × 9,50l, 5,0 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong lớp nitơ trong 30 phút. Các chất rắn được làm khô thêm trong chân không ở 25°C trong 24 giờ để thu được (3) (1,9358kg) ở hiệu suất 89,8%. ¹H NMR (500MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,52 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,6Hz, 1H), 6,10 (dd, J₁ = 2,6Hz, J₂ = 9,5Hz, 1H).

Bước 3. 4,6-diclo-7-flo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (4).

Thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ 50l được trang bị thiết bị ghi lại dữ liệu, cặp nhiệt điện, và đầu ra và đầu vào nitơ được nạp bằng (3) (1,92kg, 8,10mol) và diclometan (DCM, 9,60l, 5,0 thể tích) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Axit trifloaxetic (10,86kg, 11,76 đương lượng) và trietyl silan (4,68kg, 4,97 đương lượng) được nạp trong 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 20°C. Phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong là 40°C và được giữ trong 10 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống 10°C đối với quá trình bổ sung chậm ete metyl *t*-butyl (MTBE, 28,80l,

15,0 thể tích) trong 2 giờ. Chất sền sệt thu được được để già ở 10°C trong 15 phút và được lọc qua bộ lọc Hastelloy Nutsche 18" được trang bị vải PP và thiết bị tiếp nhận chân không. Bánh lọc được súc rửa hai lần bằng MTBE (2 × 7,68l, 4,0 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong 2 giờ. Các chất rắn được làm khô thêm trong chân không ở 25°C để thu được (4) (1,699 kg) ở hiệu suất 95% ở dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (300MHz, *d*₆-DMSO) δ 9,16 (s, 1H), 4,55 (s, 2H).

Bước 4. *tert*-butyl 4,6-diclo-7-flo-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (5).

Thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ 50l được trang bị thiết bị ghi lại dữ liệu, cấp nhiệt điện, và đầu ra và đầu vào nitơ được nạp bằng (4) (3,4 kg), DCM (13,7l, 4,0 thể tích), và 4-dimetylaminopyridin (DMAP, 38g, 0,02 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Dung dịch Boc-anhydrua (3,91kg, 1,1 đương lượng) trong DCM (3,4l, 1,0 thể tích) được nạp trong khoảng thời gian 15 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 25°C. Bình lớn thốt cổ chứa dung dịch Boc anhydrua được súc rửa bằng DCM (3,4l, 1 thể tích) vào mẻ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 17 giờ và sau đó, được cô trong áp suất giảm thành 9l còn lại trong thiết bị phản ứng. Etanol (34,0l, 10,0 thể tích) được bổ sung và hỗn hợp được chưng cất đến xấp xỉ 6,0 thể tích (21l) trong áp suất giảm. Nhiệt độ mẻ được điều chỉnh đến 18°C và chất sền sệt thu được được phân lập thông qua quá trình lọc chân không qua bộ lọc Hastelloy Nutsche 18" được trang bị vải PP và thiết bị tiếp nhận chân không. Bánh lọc được súc rửa ba lần bằng EtOH (3 × 6,8l, 3 × 2,0 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong 23 giờ. Các chất rắn được cho là khô để thu được (5) (4,184kg) ở hiệu suất 84% ở dạng chất rắn màu hồng. ¹H NMR (500MHz, *d*₆-DMSO) δ 4,91 (s, 2H), 1,53 (s, 9H).

Bước 5. *tert*-butyl 6-(((1R,2S)-2-((*tert*-butoxycarbonyl)amin)cyclohexyl)amin)-4-clo-7-flo-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (7).

Thiết bị phản ứng hình trụ có bọc bao điều hòa nhiệt độ 30l đã được súc nitơ được nạp bằng MTBE (6,84l) và (6) mandelat (1,703kg) và được khuấy ở 20 ± 5°C. NaOH 2N được nạp vào thiết bị phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ mẻ là <25°C. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau thời gian này, các pha được tách và được chuyển sang bình lớn thốt cổ. Pha nước được đưa trở lại thiết bị phản ứng và được chiết ngược bằng MTBE (6,84l). Pha hữu cơ thu được được kết hợp với pha hữu cơ trước đó và được rửa bằng nước DI (6l), sau đó là nước muối (6l). Mẻ được cô thành 5l bằng bao điều hòa nhiệt độ

được ấn định ở 50°C, chân không 7,6 inHg, và nhiệt độ mẻ là 24,2–24,3°C. Chân không được giải phóng và 7,2l rượu isopropyl (IPA) được nạp vào hỗn hợp phản ứng. Chân không được tái áp dụng cho thiết bị phản ứng ở 6 inHg có nhiệt độ bên trong ban đầu là 35,9°C (nhiệt độ bao điều hòa nhiệt độ 50°C). Sau khi cô từ 12l xuống 8l, chân không được làm tăng đến 2,9 inHg trong một giờ nữa và được làm tăng lần nữa đến 2,5 inHg cho đến khi đạt đến chỉ tiêu ở 3l. Mẻ được giữ qua đêm trong nitơ ở $20 \pm 5^\circ\text{C}$ trước quá trình chưng cất tiếp theo. Sau đó, 7,2l IPA được nạp vào mẻ và bao điều hòa nhiệt độ được gia nhiệt đến 50°C. Chân không được áp dụng ở 2,4 inHg trong 3,5 giờ cho đến khi đạt đến chỉ tiêu được nhắm đích là 5l. Mẻ duy trì nhiệt độ là 35–40°C xuyên suốt quá trình chưng cất. Chân không được loại bỏ và bao điều hòa nhiệt độ được làm nguội xuống $20 \pm 5^\circ\text{C}$.

(5) (1,2kg), IPA (1,2l), DIPEA (0,85l), và DMSO (1,2l) được nạp vào thiết bị phản ứng 30l. Mẻ được gia nhiệt đến 76°C và được khuấy trong tổng cộng là 46 giờ. Sau đó, tỷ lệ thể tích/thể tích của DMSO/IPA được điều chỉnh đến 6:1 bằng quá trình bổ sung IPA (3,8l). H₂O (4,8l) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thông qua bơm chuyển trong khi duy trì nhiệt độ mẻ trên 65°C. Sau khi bổ sung, không quan sát thấy chất kết tủa rắn nào. Thiết bị phản ứng được tạo mầm bằng (7) (7,5g) và phản ứng được làm nguội xuống 25°C trong 3 giờ. Sau 2 giờ, đã quan sát thấy mẻ ở dạng huyền phù. Sau đó, mẻ được khuấy ở 25°C trong 1 giờ và sản phẩm được phân lập bằng quá trình lọc chân không. Chất rắn được rửa bằng 6:4:1 IPA/H₂O/DMSO (2,4l) và 3:2 IPA/H₂O (2 x 2,4l). Sản phẩm được xử lý theo điều kiện trong 30 phút và được làm khô trong chân không ở 45°C trong 2 ngày để thu được (7) (798g, hiệu suất 43%) ở dạng chất rắn màu hồng tươi.

(7) (22,6kg), isopropanol (17,7kg), và n-heptan (46,5kg) được nạp vào thiết bị phản ứng Hastelloy 400l và thiết bị phản ứng được loại khí bằng nitơ. Mẻ được gia nhiệt đến $75 \pm 5^\circ\text{C}$ trong 2-3 giờ và sau đó, được khuấy ở $75 \pm 5^\circ\text{C}$ trong ít nhất 3-6 giờ. Nhiệt độ mẻ được điều chỉnh đến $20 \pm 5^\circ\text{C}$ và được lắc trong thời gian tối thiểu là 12 giờ trong khi duy trì $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Mẻ được lọc và được rửa hai lần bằng 3:1 n-heptan/IPA (23,0kg/9,2kg) và sau đó, được xử lý theo điều kiện trong ít nhất 1 giờ. Sau đó, các chất rắn đã được lọc được làm khô trong lò chân không ở $50 \pm 5^\circ\text{C}$ để thu được 20,3kg của (7) ở hiệu suất 96%. ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 6,18–5,98 (m, 1H), 4,94–4,76 (m, 1H), 4,28–4,15 (m, 1H), 4,11–3,96 (m, 1H), 2,08–1,92 (m, 1H), 1,80–1,67 (m, 2H), 1,66–1,53 (m, 11H), 1,53–1,32 (m, 13H), 1,21 (d, J = 10Hz, 1H).

Bước 6. tert-butyl 6-(((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amin)yclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (**9**).

Thiết bị phản ứng hình trụ có bọc bao điều hòa nhiệt độ 30l đã được sục nito được nạp bằng (**7**) (660g), (**8**) (330g), K₂CO₃ (370g), và 80% (2,8l) của dung dịch được trộn trước chứa dimethylacetamid (DMAc, 3,3l) và H₂O (0,23l). Hỗn hợp được khuấy ở 22 ± 5°C. Thiết bị phản ứng được loại khí trong chân không đến 50mbar và được làm đầy trở lại bằng N₂ (x5). Pd-118 (8,6g) và 20% còn lại (1l) của dung dịch DMAc/H₂O được nạp vào thiết bị phản ứng. Thiết bị phản ứng được loại khí trong chân không đến 50mbar và được làm đầy trở lại bằng N₂ (x5). Mẻ được gia nhiệt đến 80°C và được khuấy trong 8 giờ. Sau đó, mẻ được làm nguội xuống 65°C và dung dịch của N-acetylcysteine (22g) trong H₂O (0,2l) được nạp vào thiết bị phản ứng. Mẻ được khuấy ở 65°C trong 1 giờ. H₂O (5,3l) được nạp vào thiết bị phản ứng trong 1 giờ trong khi duy trì nhiệt độ mẻ là 60 ± 5°C. Mẻ được khuấy ở 60°C trong 1,5 giờ, được làm nguội xuống 25°C trong 3 giờ, và được khuấy qua đêm ở 25°C. Sản phẩm được phân lập bằng quá trình lọc chân không và được rửa bằng H₂O (3 thể tích) và 1:1 IPA/H₂O (2 × 3 thể tích). Chất rắn được làm khô trong chân không ở 58°C để thu được (**9**) (616g, hiệu suất 86%) ở dạng chất rắn màu nâu sáng.

Bình phản ứng đáy tròn ba cổ 12l được trang bị thiết bị khuấy cơ từ trên đầu, cặp nhiệt điện, và đầu vào N₂ được nạp bằng (**9**) (488g) và 4,9l (10 thể tích) của 1:4 THF/MTBE (được trộn trước). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh (24°C) trong 18 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng quá trình lọc chân không và các chất rắn được rửa bằng 1:4 THF/MTBE (2 x 5 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong 2,5 giờ. Chất rắn đã được phân lập được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được (**9**) (416g, hiệu suất 85%) ở dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (500MHz, d₆-DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 6,75 (dd, J₁ = 6,8Hz, J₂ = 39,3Hz, 2H), 4,73 (s, 2H), 4,38–4,27 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90–3,82 (m, 1H), 1,88–1,74 (m, 2H), 1,65–1,53 (m, 13H), 1,43–1,28 (m, 11H).

Bước 7. dihydroclorua 6-(((1R,2S)-2-aminyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**10**).

Thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ thủy tinh 50l được nạp bằng (**9**) (708g), MeCN (12l, 17 thể tích), và nhựa THMS-05 (70g, 0,1% trọng lượng). Hỗn hợp

được gia nhiệt đến 65°C và được khuấy trong 16 giờ. Mẻ được lọc qua Xelit trên phễu thủy tinh được nung kết xốp và được chuyển sang thiết bị phản ứng 30l thông qua bộ lọc trong dòng 1 micron. Một khi quá trình lọc hoàn thành, thiết bị phản ứng 50l và các dòng lọc được súc rửa bằng MeCN (2,1l, 3 thể tích). Mẻ đã được lọc được gia nhiệt đến 65°C và đã tạo ra dung dịch màu đậm. Mẻ được làm nguội xuống 45°C và HCl 2N (2l, 3 đương lượng) được nạp vào mẻ trong 1 giờ. Sau khi bổ sung, một phần của mầm (10) (2,7g, 0,5% trọng lượng) được tạo thành chất sền sệt trong MeCN (54ml) và được nạp vào mẻ. Mẻ được khuấy ở 45°C trong 1 giờ và dần dần tạo ra huyền phù. Mẻ được làm ấm đến 65°C trong 1 giờ và được khuấy ở 65°C trong 1 giờ, sau đó là làm nguội xuống 25°C và khuấy trong 18 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng quá trình lọc chân không và các chất rắn được rửa bằng MeCN (5 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong 1,5 giờ. Chất rắn đã được phân lập được làm khô trong chân không ở 60°C để thu được (10) (377g, hiệu suất 69%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (500MHz, *d*₆-DMSO) δ 8,83 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,88 (br, 1H), 6,75 (d, J = 6,5Hz, 1H), 4,45–4,34 (m, 6H), 3,89 (s, 3H), 3,67 (m, 1H), 1,91–1,81 (m, 3H), 1,70–1,63 (m, 3H), 1,46–1,45 (m, 2H).

Bước 8. xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Thiết bị phản ứng đáy tròn 12l có bọc bao điều hòa nhiệt độ một nửa được trang bị thiết bị khuấy cơ từ trên đầu, cặp nhiệt điện, thiết bị ngưng hồi lưu, và đầu vào N₂ được nạp bằng (10) (275g), nhựa THMS-05 (28g, 0,1% trọng lượng), và H₂O (4,68l, 17 thể tích). Mẻ được gia nhiệt đến 85°C và được khuấy trong 19 giờ. Thiết bị lọc, bao gồm cả bộ lọc có vật liệu được nung kết xốp để bàn và bộ lọc trong dòng 1 micron, được lắp ráp và được gia nhiệt trước bằng cách sử dụng nước ở 85°C. Mẻ được chuyển thông qua cả hai bộ lọc sang thiết bị phản ứng 30l bằng bao điều hòa nhiệt độ được gia nhiệt trước đến 85°C. Nước (280ml, 1 thể tích) được nạp vào thiết bị phản ứng 12l trong vai trò là dung dịch súc rửa và được chuyển qua thiết bị lọc sang thiết bị phản ứng 30l. Sau khi chuyển, nhiệt độ mẻ là 71°C và được gia nhiệt trở lại 85°C. Thiết bị phản ứng 12l được làm sạch và được nạp bằng natri xitrat monobazơ (320g, 2,1 đương lượng) và H₂O (830ml, 3 thể tích). Hỗn hợp này được gia nhiệt đến 60°C và đã tạo ra dung dịch. Dung dịch natri xitrat monobazơ được chuyển sang thiết bị phản ứng có bọc bao điều hòa nhiệt độ trong 5 phút. Mẻ bắt đầu kết tinh nửa chừng thông qua quá trình bổ sung. Huyền phù được khuấy ở

85°C trong 2 giờ, được làm nguội xuống 25°C, và được khuấy trong 16 giờ. Sản phẩm được phân lập bằng quá trình lọc chân không và các chất rắn được rửa bằng H₂O (3 thể tích) và được xử lý theo điều kiện trong 3 giờ. Chất rắn đã được phân lập được làm khô trong chân không ở 55°C để thu được xitrat của Hợp chất 1 (297g, hiệu suất 94%) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (500MHz, *d*-TFA) δ 8,10 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 3,95 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,98–2,96 (m, 1H), 2,24 (d, J = 16,5Hz, 2H), 2,17 (d, J = 16,5Hz, 2H), 1,10–0,95 (m, 5H), 0,93–0,76 (m, 3H).

Ví dụ 2. Quá trình tổng hợp xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Bước 1.. 2-clo-3-xyano-4,5-diflopyridin (**11**).

(**1**) (100g, 524mmol) được hòa tan trong DMSO (150ml) ở 25±10°C trong khí quyển trơ. Kali florua (36,5g, 628mmol) được bổ sung và được súc rửa bằng DMSO (100ml). Huyền phù thu được được khuấy trong 18 giờ ở 25±5°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (1,0l) trong 2 giờ. Chất sền sệt thu được được để già trong 3 giờ và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (500ml) và được làm khô trên bộ lọc (ly tâm). Bánh ướt được sử dụng trong phản ứng sau mà không phải làm khô thêm. 83,0g của (**11**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng (91%). ¹H NMR (500MHz, CDCl₃): δ (phần triệu) 7,90-7,95 (m, 1H).

Bước 2. 2-clo-5,6-diflopyridin-3-carboxamit (**12**).

Dung dịch THF đã được khuấy (138ml) và nước (86ml) được bổ sung (**11**) (69,0g, 395mmol) và axetamit (93,4g, 1,58mol) ở 25±10°C trong khí quyển trơ. Bình phản ứng được súc rửa bằng THF (121ml). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách lặp lại quá trình rút kiệt và làm đầy trở lại bằng nitơ. Paladi (II) clorua (1,40g, 7,91mmol) được bổ sung và hỗn hợp được cho phản ứng trong 6 giờ ở 60~65°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 25±10°C và sau đó, được pha loãng bằng EtOAc (518ml) và dung dịch NaCl 10% (345ml). Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch NaCl 10% (345ml) hai lần. Sau đó, dung môi được chuyển sang EtOAc (155ml) bằng kỹ thuật xua đuổi dung môi và sau đó, được gia nhiệt đến 55±5°C. Dung dịch thu được được bổ sung *n*-heptan (690ml) trong 2,5 giờ ở 55±5°C. Chất sền sệt đã thu được được làm nguội xuống 20~25°C trong 1 giờ, được để già ở nhiệt độ này trong 3 giờ, và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng *n*-heptan (138ml) và được làm khô trong chân không ở 40±10°C

trong 3 giờ. 64,2g của (**12**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (84%). ^1H NMR (500MHz, CDCl_3): δ (phần triệu) 6,34 (br s, 1H), 6,80 (br s, 1H), 8,25 (t, $J = 8,4\text{Hz}$, 1H).

Bước 3. 4-clo-6,7-diflo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**13**).

Dung dịch đã được làm nguội ($-5\pm 5^\circ\text{C}$) của LiHMDS (1,0M trong THF, 46,7ml, 46,7mmol) được bổ sung dung dịch được trộn trước của (**12**) (30,0g, 156mmol) và 4-formyl morpholin (17,2ml, 171mmol) trong THF (150ml) trong 1,5 giờ ở $-5\pm 5^\circ\text{C}$ trong khí quyển trơ. Bình phản ứng được súc rửa bằng THF (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở $-5\pm 5^\circ\text{C}$ và sau đó, được chuyển lên trên hỗn hợp được làm nguội trước ($0\sim 5^\circ\text{C}$) và được lắc kỹ của isopropyl axetat (IPAc, 510ml) và dung dịch HCl nước 2M (630ml) ở một tốc độ mà nhiệt độ bên trong được giữ dưới 5°C (trong xấp xỉ 30 phút). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 15 phút ở $-5\pm 5^\circ\text{C}$ và sau đó, được phép để yên ở $25\pm 10^\circ\text{C}$. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng dung dịch NaCl 10% (300ml) hai lần. Dung môi được chuyển vào IPAc (150ml) bằng kỹ thuật xua đuổi dung môi. Chất sền sệt thu được được bổ sung *n*-heptan (300ml) trong 1 giờ ở $20\sim 25^\circ\text{C}$. Chất sền sệt đã thu được được để già ở nhiệt độ này trong 3 giờ, và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng *n*-heptan (60ml) và được làm khô trong chân không ở $40\pm 10^\circ\text{C}$ trong 3 giờ. 29,9g của (**13**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (87%). ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (phần triệu) 6,12 (d, $J = 8,5\text{Hz}$, 1H), 6,97 (d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H), 9,48 (s, 1H).

Bước 4. 4-clo-6,7-diflo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**14**).

Chất sền sệt đã được gia nhiệt ($55\pm 5^\circ\text{C}$) của (**13**) (27,0g, 122mmol) trong axit trifloaxetic (108ml) được bổ sung triethylsilan (97,5ml, 612mmol) trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở $55\pm 5^\circ\text{C}$ và sau đó, được làm nguội xuống $0\pm 5^\circ\text{C}$. MTBE (702ml) được bổ sung vào hỗn hợp trong 2 giờ ở $0\pm 5^\circ\text{C}$. Chất sền sệt thu được được để già trong 2 giờ ở nhiệt độ này và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng MTBE (81ml) và được làm khô trong chân không ở $40\pm 10^\circ\text{C}$ trong 3 giờ. 20,8g của (**14**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (83%). ^1H NMR (500MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ (phần triệu) 4,57 (s, 2H), 9,10 (br s, 1H).

Bước 5. *tert*-butyl ((1*S*,2*R*)-2-((4-clo-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)amin)xyclohexyl)carbammat (**15**).

Hỗn hợp muối với tỷ lệ 1:1 của axit (2*S*)-hydroxy(phenyl)axetic và *tert*-butyl [(1*S*,2*R*)-2-aminxyclohexyl]carbammat (18,8g, 51,3mmol), chất này có thể được điều chế

như được bộc lộ trong tài liệu: U.S. Patent 8,440,689, được đưa toàn bộ vào đây, được tạo huyền phù trong MTBE (75ml) ở $25\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong khí quyển trơ trong khi vẫn khuấy. Nước (94ml) và sau đó, dung dịch NaOH nước 2M (51,3ml) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được khuấy một cách mạnh mẽ trong 30 phút ở $25\pm 10^{\circ}\text{C}$ và sau đó, được phép để yên. Các pha được tách và lớp nước được chiết bằng MTBE (75ml). Các lớp hữu cơ này được gộp lại và được rửa một cách liên tiếp bằng nước (75ml) và bằng dung dịch NaCl 5% (75ml). Vào thời điểm này, một trong số hai quy trình thay thế khác được chọn lựa: (A) Dung môi được chuyển sang DMAc (50ml) bằng cách sử dụng kỹ thuật xua đuổi dung môi và dung dịch DMAc thu được được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần phải tinh chế thêm; hoặc (B) Dung dịch được làm bay hơi đến khô trong chân không cao độ để đem lại (6) ở dạng dầu không màu mà được sử dụng trong phản ứng sau mà không cần phải tinh chế thêm.

Dung dịch của (6) trong DMAc (50ml) thu được trên đây được pha loãng bằng DMAc (30ml) trong khí quyển trơ ở $25\pm 10^{\circ}\text{C}$, sau đó là bổ sung (14) (10,0g, 48,9mmol) trong khi vẫn khuấy ở $30\pm 15^{\circ}\text{C}$ và bình phản ứng được súc rửa bằng DMAc (20ml). Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ này, triethylamin (8,18ml, 58,7mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được được cho phản ứng trong 30 phút ở $30\pm 15^{\circ}\text{C}$, được cho phản ứng trong 5 giờ ở $65\pm 5^{\circ}\text{C}$, và sau đó, được làm nguội xuống $50\pm 5^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nước (70ml) trong 30 phút ở $50\pm 5^{\circ}\text{C}$. Sau khi để già ở nhiệt độ này trong 3 giờ, một phần khác của nước (70ml) được bổ sung trong 30 phút. Chất sền sệt thu được được để già trong 30 phút ở $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ và để qua đêm ở $25\pm 10^{\circ}\text{C}$, và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng dung dịch được trộn trước của DMAc-nước (1:4, 50ml), và bằng nước (100ml, x2). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong 3 giờ. 17,2g của (15) là thu được ở dạng chất rắn màu xám (88%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (phần triệu) 1,10-1,85 (m, 8H), 1,36 (s, 9H), 3,83 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 4,34 (s, 2H), 6,68 (br d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 6,83 (br d, $J = 7,0\text{Hz}$, 1H), 8,39 (s, 1H).

Bước 6. tert-butyl ((1S,2R)-2-((7-flu-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)amin)xyclohexyl)carbammat (16).

Dung dịch đã được khuấy của 2-butanol (120ml) và nước (90ml) được bổ sung (15) (30,0g, 75,2mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (22,0g, 105mmol), và kali carbonat (22,9g, 166mmol) trong khí quyển trơ ở

25±10°C. Sau đó, bình phản ứng được súc rửa bằng 2-butanol (30ml). Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách lặp lại quá trình rút kiệt và làm đầy trở lại bằng nitơ. Pd(PPh₃)₂Cl₂ (528mg, 0,75mmol, 1%mol) được bổ sung, và bình phản ứng được súc rửa bằng 2-butanol (30ml). Việc loại khí được thực hiện lần nữa. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 95±10°C, và được phép phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 60±10°C, và dung dịch của L-xystein (911mg, 7,52mmol) trong nước (270ml) được bổ sung thành một phần ở nhiệt độ này. Sau khi khuấy trong 1 giờ, *n*-heptan (360ml) được bổ sung trong 1 giờ ở 60±10°C. Chất sền sệt thu được được làm nguội xuống 25±5°C trong 1 giờ, được để già trong 18 giờ ở nhiệt độ này, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng dung dịch được trộn trước của *n*-heptan và 2-butanol (5:1, 90ml), và bằng nước (150ml). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở 50±10°C trong 10 giờ. 28,4g của (**16**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (85%). ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ (phần triệu) 1,10-1,85 (m, 8H), 1,34 (s, 9H), 3,87 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,28 (br s, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,44 (br d, *J* = 6,5Hz, 1H), 6,72 (br d, *J* = 7,5Hz, 1H), 8,27 (s, 2H), 8,77 (s, 1H).

Bước 7. dihydroclorua 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-*c*]pyridin-3(2H)-on (**10**).

Dung dịch của THF (1500ml) và nước (200ml) được bổ sung (**16**) (50,0g, 113mmol) và nhựa thu dọn paladi (5g) trong khí quyển trơ. Bình phản ứng được súc rửa bằng THF (50ml) và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 65±5°C và được khuấy trong 3 giờ. Nhựa được lọc và được rửa bằng THF (100ml) và chất lọc và các dung dịch rửa được gộp lại. Dung môi được chuyển sang axetonitril (500ml) bằng cách sử dụng kỹ thuật xua đuổi dung môi. Chất sền sệt thu được được pha loãng bằng axetonitril (1000ml) và được gia nhiệt đến 45±5°C trong khi vẫn khuấy trong khí quyển trơ. Sau đó, dung dịch HCl 4M (84,4ml, 338mmol) được bổ sung trong 40 phút và hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 65±5°C và được khuấy trong 5 giờ. Chất sền sệt đã thu được được làm nguội xuống 25±5°C, được để già qua đêm ở nhiệt độ này trong khi vẫn khuấy, và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng axetonitril (250ml). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở 50±10°C trong 3 giờ. 51,3g của (**10**) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (105%). Hợp chất này có 1,5 – 2 đương lượng nước đi kèm. ¹H NMR (500MHz, DMSO-*d*₆): δ (phần triệu) 1,45 (d, *J* = 7,6Hz, 2H), 1,68 (d, *J* = 7,6Hz, 3H), 1,79-1,92 (m, 2H), 1,92-1,99 (m, 1H), 3,65 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,37 (d, *J* = 3,8Hz,

2H), 4,44 (br s, 1H), 6,80 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 1H), 8,10 (br s, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H).

Bước 8. xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Huyền phù của (10) (10,0g, 23,0mmol) trong nước (170ml) được bổ sung nhựa thu dọn paladi (1,0g) ở $25\pm 10^\circ\text{C}$. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến $85\pm 5^\circ\text{C}$ và được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ này. Nhựa được lọc và được rửa bằng nước nóng (10ml). Chất lọc và các dung dịch rửa được gộp lại, được làm nguội xuống $50\pm 5^\circ\text{C}$, và sau đó, được pha loãng bằng THF (60ml). Hỗn hợp thu được được bổ sung dung dịch NaOH 4M (12,1ml, 48,2mmol) trong 15 phút ở $50\pm 5^\circ\text{C}$ trong khi vẫn khuấy. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch của axit xitric monohydrat (10,1g, 48,2mmol) trong nước (20ml) được bổ sung trong 4 giờ ở $50\pm 5^\circ\text{C}$. Chất sền sệt thu được được khuấy ở $50\pm 5^\circ\text{C}$ trong 3 giờ, và sau đó, ở $25\pm 5^\circ\text{C}$ trong 19 giờ. Chất sền sệt được lọc, và bánh lọc được rửa bằng dung dịch được trộn trước của THF-nước (1:1, 30ml). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở $50\pm 10^\circ\text{C}$ trong 18 giờ. 10,2g xitrat của Hợp chất 1 là thu được ở dạng chất rắn màu trắng (86%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (phần triệu) 1,42-1,50 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 3H), 2,50 (dd, $J = 15, 15\text{Hz}$, 4H), 3,66 (br s, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,37 (d, $J = 5,0\text{Hz}$, 2H), 4,44 (br s, 1H), 6,74 (d, $J = 6,6\text{Hz}$, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,36 (br s, 1H), 8,83 (s, 1H).

Ví dụ 3. Quá trình tổng hợp dihydroclorua 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (dihydroclorua của Hợp chất 1).

Bước 1. tert-butyl 4-clo-6,7-diflo-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (17).

Huyền phù đã được làm nguội ($5\pm 5^\circ\text{C}$) của (14) (500mg, 2,44mmol) trong diclometan (2ml) được bổ sung trietylamin (0,68ml, 4,89mmol) và 4-dimetylaminopyridin (6,0mg, 0,049mmol) trong khi vẫn khuấy trong khí quyển trơ. Dung dịch của (Boc) $_2$ O (0,63ml, 2,93ml) trong diclometan (0,5ml) được bổ sung trong 20 phút và được súc rửa bằng diclometan (0,5ml). Hỗn hợp thu được được làm ấm đến $25\pm 5^\circ\text{C}$ và được khuấy trong 24 giờ ở nhiệt độ này. Sau đó, 2-propanol (20ml) được bổ sung trong 30 phút. Chất sền sệt thu được được để giã trong 5 giờ và sau đó, được lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2-propanol (1,0ml x 3). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong

chân không ở $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong 2 giờ. 562mg của (17) là thu được ở dạng chất rắn màu hồng nhạt (75%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (phần triệu) 1,53 (s, 9H), 4,94 (s, 2H).

Bước 2. tert-butyl 6-(((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amin)xylohexyl)amin)-4-clo-7-flo-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (7).

Dung dịch của (6) (dầu thô, 373mg, 1,74mmol) trong 2-propanol (2,3ml) được bổ sung (17) (500mg, 1,64mmol) và *N*-metylmorpholin (0,22ml, 1,97mmol) ở $25\pm 5^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $65\pm 5^{\circ}\text{C}$ và được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ này. Nước (4ml) được bổ sung trong 40 phút. Chất sền sệt thu được được để già trong 1 giờ ở $65\pm 5^{\circ}\text{C}$, và trong 3 giờ ở $25\pm 5^{\circ}\text{C}$. Sau khi lọc chất sền sệt, bánh lọc được rửa bằng dung dịch được trộn trước của 2-propanol-nước (1:2, 2ml), và bằng nước (2ml). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong 6 giờ. 690mg của (7) là thu được ở dạng chất rắn màu trắng (84%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (phần triệu) 1,10-1,81 (m, 8H), 1,36 (br s, 9H), 1,50 (s, 9H), 3,83 (br s, 1H), 4,12 (br s, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,68 (br d, $J = 7,5\text{Hz}$, 1H), 7,18 (br d, $J = 5,5\text{Hz}$, 1H).

Bước 3. tert-butyl 6-(((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amin)xylohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-2(3H)-carboxylat (9).

Dung dịch của DMAc (2,0ml) và nước (0,14ml) được bổ sung (7) (500mg, 1,00mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (250mg, 1,20mmol), và kali carbonat (277mg, 2,00mmol) trong khí quyển trơ ở $25\pm 10^{\circ}\text{C}$. Hỗn hợp thu được được loại khí bằng cách lặp lại quá trình rút kiệt và làm đầy trở lại bằng nitơ. Sau đó, 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen paladi diclorua (chất xúc tác Pd-118, 6,5mg, 0,010mmol, 1%mol) được bổ sung, và bình phản ứng được súc rửa bằng dung dịch của DMAc (0,5ml) và nước (0,04ml). Việc loại khí được thực hiện lần nữa. Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến $85\pm 5^{\circ}\text{C}$, và được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ này. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống $60\pm 5^{\circ}\text{C}$, và dung dịch của *N*-axetyl-L-xystein (16mg, 0,10mmol) trong nước (0,15ml) được bổ sung thành một phần ở nhiệt độ này. Sau khi khuấy trong 1 giờ, nước (4ml) được bổ sung trong 1 giờ ở $60\pm 5^{\circ}\text{C}$. Chất sền sệt thu được được khuấy trong 1 giờ ở $60\pm 5^{\circ}\text{C}$ và sau đó, trong 18 giờ ở $25\pm 5^{\circ}\text{C}$. Sau khi lọc chất sền sệt, bánh lọc được rửa bằng nước (1,5ml), và bằng dung dịch được trộn trước của 2-propanol-nước (1:1, 1,5ml, x2). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không

ở $40\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong 5 giờ. 554mg của (9) là thu được ở dạng chất rắn màu nâu (102%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6): δ (phần triệu) 1,34 (s, 9H), 1,47-1,57 (m, 13H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,72-1,86 (m, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,31 (br s, 1H), 4,73 (s, 2H), 6,71 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 6,79 (d, $J = 10\text{Hz}$, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,67 (s, 1H).

Bước 4. dihydroclorua 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (10).

(9) (10,0g, 18,4mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (200ml) và được gia nhiệt đến $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ trong khi vẫn khuấy. Sau đó, dung dịch HCl 4M (13,8ml, 55,1mmol) được bổ sung trong 14 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở $50\pm 5^{\circ}\text{C}$ và sau đó, trong 16 giờ ở $70\pm 5^{\circ}\text{C}$. Chất sền sệt thu được được làm nguội xuống $25\pm 5^{\circ}\text{C}$, được để già trong 5 giờ ở nhiệt độ này, và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng axetonitril (30ml). Chất rắn ướt đã thu được được làm khô trong chân không ở $50\pm 10^{\circ}\text{C}$ trong 18 giờ. 8,04g của hợp chất nêu ở tiêu đề là thu được ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (105%). Hợp chất này được phát hiện là có 1,5 – 2 đương lượng nước đi kèm.

Ví dụ 4. Quá trình tổng hợp xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1)

Bước 1. tert-butyl (((1S,2R)-2-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amin)xyclohexyl)carbammat (19).

Dung dịch (18), dung dịch này có thể được điều chế như được bộc lộ trong tài liệu: U.S. Patent 8,440,689, được đưa toàn bộ vào đây (102,5g, 1,2 đương lượng) trong IPA (228ml) ở RT, được bổ sung DMSO (152ml), DIPEA (97,3ml, 1,4 đương lượng), và (1) (76,11g, 0,399mol). Dung dịch thu được được khuấy ở RT trong 25 phút và được gia nhiệt dần dần đến 70°C trong 40 phút, sau đó là khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT và được pha loãng bằng IPA (152ml) và H_2O (76ml). Dung dịch thu được được tạo mầm và được khuấy ở RT trong 1 giờ để tạo ra chất sền sệt đặc. H_2O (228ml) được bổ sung ở RT trong 40 phút, và chất sền sệt thu được được khuấy ở RT trong 20 phút. H_2O (76ml) được bổ sung trong 30 phút, sau đó là khuấy ở RT trong 2 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 2:3 (thể tích/thể tích) IPA/ H_2O (532ml), và được làm khô trong lò chân không để thu được 140,82g của (19) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất đã được phân lập 96%. ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (phần triệu) 1,14-1,25 (m, 2H), 1,35 (s, 9H), 1,45-1,65 (m,

4H), 1,70-1,80 (m, 2H), 3,87 (br s, 0,85H), 3,98 (br s, 0,30H), 4,08 (br s, 0,85H), 6,32 (br s, 0,15H), 6,67 (d, $J = 7,9\text{Hz}$, 0,85H), 7,49 (d, $J = 5,7\text{Hz}$, 0,85H), 7,79 (br s, 0,15H), 7,95 (d, $J_{\text{HF}} = 10,4\text{Hz}$, 1H).

Bước 2. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**20**).

Hỗn hợp của (**19**) (140,14g, 0,380mol), MeCN (700,7ml), paraformaldehyt (22,82g, 2 đương lượng) và axit formic (57,35ml, 4 đương lượng) được khuấy ở RT trong 1 giờ và sau đó, được gia nhiệt đến 60°C , sau đó là khuấy ở 60°C trong 16 giờ. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống RT, sau đó là bổ sung H_2O (140,1ml). Dung dịch thu được được tạo mầm và được khuấy ở RT trong 30 phút để tạo tầng mầm. H_2O (560,6ml) được bổ sung ở RT trong 1,5 giờ, và chất sền sệt thu được được khuấy ở RT trong 3,5 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 2:3 (thể tích/thể tích) MeCN/ H_2O (560ml) và được làm khô trong lò chân không để tạo ra 136,31g của (**20**) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. Hiệu suất đã được phân lập 94%. ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ (phần triệu) 1,31-1,39 (m, 1H), 1,43-1,50 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,56-1,72 (m, 3H), 1,86-1,93 (m, 1H), 2,43 (br s, 1H), 4,91 (dd, $J = 8,5, 1,3\text{Hz}$, 1H), 5,11 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 11,7\text{Hz}$, 1H).

Bước 3. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(5-carbamoyl-6-clo-3-flopyridin-2-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**21**).

Hỗn hợp đã được khuấy của (**20**) (131,79g, 0,3461mol), IPA (659ml), DMSO (264ml) và K_2CO_3 (35,88g, 0,75 đương lượng) ở RT được bổ sung hydro peroxit (30%, 53,0ml, 1,5 đương lượng) trong 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong từ 16°C đến 23°C (tỏa nhiệt). Sau khi khuấy ở $17-18^{\circ}\text{C}$ trong 40 phút, phản ứng được phép làm ấm đến 26°C trong 80 phút (tỏa nhiệt vừa phải). Hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm ở RT trong 20 giờ, và H_2O (527ml) được bổ sung trong 5 phút trong khi duy trì nhiệt độ mẻ từ 23°C đến 28°C (tỏa nhiệt). Dung dịch mờ đục thu được được tạo mầm và được khuấy ở RT trong 1 giờ để tạo ra tầng mầm. H_2O (791ml) được bổ sung ở RT trong 1 giờ, và chất sền sệt thu được được làm nguội xuống 4°C , sau đó là khuấy ở 4°C trong 20 phút. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 1:3 (thể tích/thể tích) IPA/ H_2O (395ml), được làm khô bằng quá trình hút ở RT, và được làm khô thêm trong lò chân không (40°C) trong 4 giờ để thu được 135,25g của (**21**) ở dạng chất rắn không màu. Hiệu

suất đã được phân lập 98% (không được chỉnh sửa). ^1H NMR (CDCl_3 , 500MHz): δ (phần triệu) 1,30-1,38 (m, 1H), 1,43-1,47 (m, 2H), 1,50 (s, 9H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,66-1,74 (m, 2H), 1,83-1,90 (m, 1H), 2,36 (br s, 1H), 4,00 (dt, $J = 5,4$, 5,0Hz, 1H), 4,40 (dt, $J = 7,9$, 5,7Hz, 1H), 4,90 (dd, $J = 7,9$, 1,3Hz, 1H), 5,08 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 5,95 (br s, 1H), 7,05 (br s, 1H), 7,98 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H).

Bước 4. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(4-clo-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**22**).

Dung dịch THF của LiHMDS (1035ml, 1,0M, 3,3 đương lượng) trong khí quyển nito được bổ sung dung dịch đã được loại khí của (**22**) (125,15g, 0,3138mol) và DMF khan (72,89ml, 3 đương lượng) trong THF (325ml + 50ml dung dịch súc rửa) trong 15 phút mà trong suốt khoảng thời gian này, nhiệt độ bên trong được làm tăng từ 20°C đến 31°C mà không có quá trình làm nguội bên ngoài (tỏa nhiệt vừa phải). Dung dịch thu được được khuấy ở 25-30°C trong 2 giờ và được rót vào hỗn hợp đã được khuấy của THF (250,3ml) và HCl nước 1M (1,41l, 4,5 đương lượng) trong 40 phút trong khi duy trì nhiệt độ dưới 10,5°C (tỏa nhiệt). Sau khi bổ sung isopropyl axetat (375ml), dung dịch hai pha thu được được phép làm ấm đến RT trong khi vẫn khuấy, sau đó là bổ sung isopropyl axetat (375ml). Lớp hữu cơ được tách, được pha loãng bằng isopropyl axetat (375ml), và được rửa bằng NaCl nước 5% (625ml). Dung dịch được chuyển dung môi sang isopropyl axetat trên thiết bị làm bay hơi quay trong khi nạp liệu tổng cộng là 1,2l isopropyl axetat. Trọng lượng thực của chất sền sệt thu được được điều chỉnh đến 789g bằng quá trình bổ sung isopropyl axetat. Heptan (1,0l) được bổ sung trong 1,5 giờ, và chất sền sệt thu được được khuấy ở RT qua đêm. Sau đó, heptan (251ml, 2 thể tích) được bổ sung ở RT trong 20 phút, và chất sền sệt được khuấy ở RT trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 1:2 (thể tích/thể tích) isopropyl axetat/heptan (625ml), và được làm khô bằng quá trình hút ở RT để thu được 111,8g của (**22**) ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang (1:1). Hiệu suất đã được phân lập 84%. ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ (phần triệu) 1,25-1,40 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,53-1,70 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 1H), 2,27 (br s, 1H), 3,95-3,99 (m, 1H), 4,36-4,41 (m, 1H), 4,84-4,87 (m, 1H), 4,96 (dd, $J = 7,6$, 1,9Hz, 0,5H), 4,98 (dd, $J = 7,9$, 2,2 Hz, 0,5H), 5,96 (br s, 0,5H), 5,98 (br s, 0,5H), 6,60 (d, $J = 9,5$ Hz, 0,5H), 6,69 (d, $J = 9,1$ Hz, 0,5H), 8,95 (br s, 1H).

Bước 5. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(4-clo-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**23**).

Dung dịch của (**22**) (111,01g, 0,260mol) trong THF (555ml) ở 5°C, được bổ sung 4-dimethylaminopyridin (DMAP) (635mg, 0,02 đương lượng), pyridin (27,3ml, 1,3 đương lượng), và Ac₂O (27,0ml, 1,1 đương lượng) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 5°C. Dung dịch mờ đục thu được được khuấy ở 0-5°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete metyl *t*-butyl (MTBE) (555ml) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 5°C và được dập tắt bằng quá trình bổ sung NaCl nước 5% (333ml). Dung dịch hai pha thu được được phép làm ấm đến RT trong 10 phút trong khi vẫn khuấy, sau đó là khuấy ở RT trong 30 phút. Lớp hữu cơ được tách và được rửa bằng NaCl nước 5% (333ml) và axit xitric nước 15% (333ml). Dung dịch được làm khô theo kiểu đồng sôi trên thiết bị làm bay hơi quay bằng cách nạp liệu tổng cộng là 3,8l THF. Trọng lượng thực của dung dịch được điều chỉnh đến 802g bằng quá trình bổ sung THF. Dung dịch được làm nguội xuống 3°C, và DMAc khô (111ml) được bổ sung. NaBH₄ (11,8g, 1,2 đương lượng) được bổ sung thành bốn phần trong 36 phút (tỏa nhiệt), trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 8,5°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0-5°C trong 3,5 giờ. NaBH₄ (0,49g, 0,05 đương lượng) được bổ sung, và phản ứng được khuấy thêm ở 0-5°C trong 45 phút. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung một cách cẩn thận NaCl nước 5% (333ml) trong 7 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 15°C (tỏa nhiệt và thoát khí). Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT cho đến khi quá trình thoát khí hầu như ngừng (20-30 phút). Lớp nước được vớt bỏ. Lớp hữu cơ được pha loãng bằng IPA (555ml) và được cô trên thiết bị làm bay hơi quay đến khoảng 777ml để tạo ra huyền phù loãng. Huyền phù thu được được chuyển dung môi thêm sang IPA bằng cách nạp liệu tổng cộng là 888ml IPA. Trọng lượng thực của chất sền sệt thu được được điều chỉnh đến 634g bằng quá trình bổ sung IPA. H₂O (333ml) được bổ sung ở RT trong 1 giờ, và chất sền sệt thu được được khuấy ở RT trong 20 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 1:1 (thể tích/thể tích) IPA/H₂O (444ml), được làm khô trong lò chân không để thu được 96,4g của (**23**). Hiệu suất đã được phân lập 90%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,25-1,40 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,45-1,51 (m, 1H), 1,60-1,72 (m, 2H), 1,75-1,82 (m, 1H), 2,25 (br s, 1H), 3,97 (q, *J* = 5,0Hz, 1H), 4,36 (dt, *J* = 6,9, 6,3Hz, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,84 (d, *J* = 7,3Hz, 1H), 4,97 (dd, *J* = 7,6, 1,9Hz, 1H), 8,56 (br s, 1H).

Bước 6. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(2-(tert-butoxycarbonyl)-4-clo-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**24**).

Dung dịch đã được khuấy của (**23**) (93,38g, 0,2267mol) trong THF (654ml) ở 3°C, được bổ sung DMAP (1,38, 0,05 đương lượng) và dung dịch của (Boc)₂O (51,95g, 1,05 đương lượng) trong THF (80ml + 13ml dung dịch súc rửa) trong 1 giờ. Dung dịch mờ đục màu hồng nhạt thu được được khuấy ở 0°C trong 40 phút. Phản ứng được pha loãng bằng IPA và được chuyển dung môi sang IPA trên thiết bị làm bay hơi quay bằng cách nạp liệu tổng cộng là 1,3l IPA. Trọng lượng thực của dung dịch được điều chỉnh đến 556g bằng quá trình bổ sung IPA. Sau đó, dung dịch được tạo mầm (115mg) và được khuấy ở RT trong 1 giờ để tạo ra tầng mầm. H₂O (560ml) được bổ sung trong 1 giờ, và chất sền sệt thu được được khuấy ở RT trong 17 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 1:2 (thể tích/thể tích) IPA/H₂O (466ml) và được làm khô bằng quá trình hút ở RT trong 3 giờ để thu được 108,62g của (**24**) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt đến màu hồng nhạt. Hiệu suất đã được phân lập 94%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,27-1,41 (m, 4H), 1,44 (s, 9H), 1,51 (s, 9H), 1,58-1,70 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 1H), 2,31 (br s, 1H), 3,97 (dt, *J* = 5,4, 5,0Hz, 1H), 4,39-4,43 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,88 (d, *J* = 7,3Hz, 1H), 5,02 (dd, *J* = 7,9, 2,5Hz, 1H).

Bước 7. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(2-(tert-butoxycarbonyl)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**25**).

Bình phản ứng chứa (**24**) (105,16g), được bổ sung DMAc/H₂O (525,8ml/36,8ml, được trộn trước), K₂CO₃ (56,89g, 2 đương lượng) và (**8**) (51,38g, 1,2 đương lượng). Huyền phù thu được được loại khí bằng cách lặp lại chu kỳ rút kiệt-làm đầy lại N₂ năm lần, sau đó là bổ sung diclo[1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]paladi(II) (939mg, 0,7% mol). Hỗn hợp được loại khí lần nữa (x5) và dần dần được gia nhiệt đến 80°C trong 20 phút, sau đó là gia nhiệt đến 80°C trong 70 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 5°C và được pha loãng bằng EtOAc (1050ml). H₂O (735ml) được bổ sung trong khi duy trì nhiệt độ mẻ dưới 25°C (tỏa nhiệt). Lốp hữu cơ được tách, được rửa bằng H₂O (525ml), được lọc qua khối đệm Xelit (được súc rửa bằng 150ml của EtOAc), và được chuyển dung môi sang IPA trên thiết bị làm bay hơi quay bằng cách nạp liệu tổng cộng là 1,5l IPA. Trọng lượng thực của dung dịch được điều chỉnh đến 775g bằng quá trình bổ sung IPA. Dung dịch được gia nhiệt đến 45°C, và H₂O (420ml) được bổ sung trong 5

phút. Dung dịch thu được được tạo mầm (115mg) và được khuấy ở 45°C trong 1,5 giờ để tạo tầng mầm. H₂O (630ml) được bổ sung ở 45°C trong 1 giờ, và chất sền sệt thu được được phép làm nguội xuống RT, sau đó là khuấy ở RT qua đêm. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng 2:3 (thể tích/thể tích) IPA/H₂O (525ml), và được làm khô trong lò chân không để thu được 106,15g của **(25)**. Hiệu suất đã được phân lập 93%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,45 (s, 9H), 1,53 (s, 9H), 1,31-1,65 (m, 4H), 1,67-1,76 (m, 2H), 1,81-1,88 (m, 1H), 2,24 (br s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,99 (q, *J* = 5,3Hz, 1H), 4,44-4,49 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,91 (d, *J* = 7,0Hz, 1H), 5,06 (dd, *J* = 7,9, 2,2 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,69 (s, 1H).

Bước 8. trifloaxetat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-*c*]pyridin-3(2H)-on (**(26)**).

Bình phản ứng chứa **(25)** (2,00g) được bổ sung TFA (8,00ml, 30 đương lượng) mà không khuấy. Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 30 phút để tạo ra dung dịch thuần nhất. Sau khi làm nguội xuống 4°C, dung dịch của hydrazin monohydrat (1,74ml, 10 đương lượng) trong EtOH (6,0ml) được bổ sung từng giọt trong 10 phút, sau đó là bổ sung chậm NaOH nước 8N (11,2ml, 25 đương lượng) trong 10 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Dung dịch mờ đục thu được được gia nhiệt dần dần đến 55°C trong 15 phút và được khuấy thêm ở 52-57°C trong 6,5 giờ. Huyền phù thu được được phép làm nguội xuống RT và được khuấy ở RT trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng EtOH 20%/H₂O (12ml) và được làm khô bằng quá trình hút trong không khí ở RT trong 3 giờ để thu được **(26)** (1,57g). Hiệu suất đã được phân lập 97% (được chỉnh sửa để có được độ tinh khiết đầu ra). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,42-1,50 (m, 2H), 1,60-1,73 (m, 3H), 1,80-1,95 (m, 3H), 3,66-3,70 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,37 (d, *J* = 17,7Hz, 1H), 4,38 (d, *J* = 17,7Hz, 1H), 4,45-4,50 (m, 1H), 6,78 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 7,88 (br s, 3H), 8,30 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Bước 9. 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-*c*]pyridin-3(2H)-on (xítat của Hợp chất 1).

Huyền phù của **(26)** (1,00g, 76,4% trọng lượng ở dạng bazơ tự do) trong MeCN 40%/H₂O (20,0ml) được gia nhiệt đến 72-74°C trong 30 phút để tạo ra dung dịch trong suốt chứa một lượng nhỏ các hạt đen. Dung dịch được lọc nóng vào một bình phản ứng tách biệt thông qua bộ lọc bơm tiêm (được súc rửa bằng 2ml của MeCN 40%/H₂O). Chất

lọc đã được gộp lại được gia nhiệt trở lại 70°C và sau đó, được làm nguội xuống 55°C để tạo ra huyền phù loãng. Dung dịch của natri dihydroxitrat monohydrat (0,618g, 1,2 đương lượng, được hòa tan ở nhiệt độ cao) trong H₂O (2,0ml) được bổ sung trong 5 phút. Chất sền sệt thu được được khuấy ở 55-57°C trong 2 giờ, dần dần được làm nguội xuống 4°C trong 4 giờ và được khuấy ở 1-4°C trong 2 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng H₂O (10ml và 6ml) và được làm khô bằng quá trình hút để thu được xitrat của Hợp chất 1 (1,09g). Hiệu suất đã được phân lập 92% (được chỉnh sửa để có được độ tinh khiết đầu vào và độ tinh khiết đầu ra). ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,42-1,50 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 3H), 1,79-1,95 (m, 3H), 2,49 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 2,55 (d, *J* = 15,1 Hz, 2H), 3,65-3,69 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,38 (d, *J* = 17,7Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 17,7Hz, 1H), 4,43-4,49 (m, 1H), 6,75 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 9,61 (brs, 5H).

Ví dụ 5. Quá trình tổng hợp xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Bước 1. 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**27**, bazơ tự do của Hợp chất 1).

Bình phản ứng chứa (**25**) (2,00g) được bổ sung TFA (8,00ml, 30 đương lượng) mà không khuấy. Hỗn hợp thu được được khuấy ở RT trong 30 phút để tạo ra dung dịch thuần nhất. Sau khi làm nguội xuống 4°C, dung dịch của hydrazin monohydrat (1,74ml, 10 đương lượng) trong EtOH (2,0ml) được bổ sung từng giọt trong 20 phút, sau đó là bổ sung chậm NaOH nước 8N (11,2ml, 25 đương lượng) trong 15 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C (cả hai lần bổ sung đều là tỏa nhiệt). Dung dịch mờ đục thu được được gia nhiệt dần dần đến 58°C trong 15 phút và được khuấy thêm ở 58-60°C trong 22 giờ. Huyền phù được phép làm nguội xuống 41°C, và NaOH nước 8N (1,7ml, 3,8 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong 5 phút ở cùng một nhiệt độ để thu được dung dịch mờ đục, dung dịch này đã biến thành chất sền sệt lẫn nửa trong một phút. Sau khi để già chất sền sệt ở 41°C trong 20 phút, NaOH nước 8N (0,55ml, 1,2 đương lượng) được bổ sung từng giọt trong 10 phút ở cùng một nhiệt độ. Chất sền sệt thu được được khuấy ở 41°C, được phép làm nguội xuống RT, và được khuấy ở RT trong 3 giờ để thu được chất sền sệt đặc. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng EtOH 5%/H₂O (12ml) và được làm khô bằng quá trình hút trong không khí ở RT trong 5 giờ để thu được (**27**, bazơ tự do của Hợp chất 1) (1,29g). Hiệu suất đã được phân lập 96% (được

chỉnh sửa để có được độ tinh khiết đầu ra). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 500MHz): δ (phần triệu) 1,32-1,41 (m, 2H), 1,55-1,74 (m, 6H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,31 (br s, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Bước 2. 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Bình phản ứng 50ml được nạp bằng (**27**, bazơ tự do của Hợp chất 1) (1,00g, 91,0% trọng lượng, 0,910g chất thử nghiệm) và EtOH 95%/H₂O (14,0ml). Hỗn hợp thu được được gia nhiệt đến 57°C để tạo ra dung dịch màu đỏ tía, dung dịch này đã biến thành dung dịch màu vàng nhạt chứa một lượng nhỏ các hạt đen sau khi để già ở 57°C trong 10 phút. Dung dịch được khuấy thêm ở 57°C trong 20 phút và sau đó, được gia nhiệt đến 67°C trong 20 phút. Dung dịch được lọc nóng vào một bình phản ứng 50ml tách biệt thông qua bộ lọc bơm tiêm (được súc rửa bằng 4ml của EtOH 95%/H₂O). Chất lọc đã được gộp lại được gia nhiệt đến 57°C và dung dịch của axit xitric monohydrat (0,666g, 1,2 đương lượng) trong EtOH 95%/H₂O (3,0ml) được bổ sung từng giọt trong 10 phút. Chất sền sệt đặc thu được được pha loãng bằng EtOH 95%/H₂O (2ml) để trợ giúp quá trình lọc và được khuấy ở 55-60°C trong 2 giờ. Sau đó, chất sền sệt được làm nguội dần dần xuống RT trong 1 giờ và được khuấy ở RT trong 1 giờ. Chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng EtOH 95%/H₂O (15ml) và được làm khô bằng quá trình hút để thu được xitrat của Hợp chất 1 (1,36g). Thử nghiệm HPLC đã cho thấy hàm lượng bazơ tự do là 65,9% trọng lượng (theo lý thuyết: 64,2% trọng lượng). Hiệu suất đã được phân lập 98% (được chỉnh sửa để có được độ tinh khiết đầu vào và độ tinh khiết đầu ra).

Ví dụ 6. Quá trình tổng hợp xitrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Bước 1. hydroiodua 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (**28**).

Bình phản ứng đáy tròn 50ml được nạp bằng (**25**) (1,00g), NaI (1,62g, 6 đương lượng), và MeCN (7,0ml). Hỗn hợp thu được được làm nguội xuống 0°C trước khi HI 57% (0,040ml, 0,17 đương lượng) và TMSCl (1,37ml, 6 đương lượng) được bổ sung. Huyền phù thu được được khuấy ở 0°C trong 20 phút và được phép làm ấm đến RT, sau

đó là khuấy ở RT trong 50 phút. Sau đó, phản ứng được làm nguội xuống 0°C và được dập tắt bằng quá trình bổ sung hỗn hợp của hydrazin monohydrat (1,74ml, 20 đương lượng) và H₂O (10ml). Dung dịch hai pha thu được được khuấy ở RT trong 100 phút để tạo ra huyền phù loãng. H₂O (11ml) được bổ sung ở RT, và chất sền sệt thu được được làm nguội xuống 0°C và được khuấy ở cùng một nhiệt độ trong 2 giờ. Các chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc và được làm khô bằng quá trình hút để thu được 0,810g của (**28**) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. 67,6% trọng lượng ở dạng bazơ tự do bằng thử nghiệm LC. Hiệu suất đã được phân lập 88%. ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500MHz): δ (phần triệu) 1,40-1,49 (m, 2H), 1,57-1,70 (m, 3H), 1,76-1,90 (m, 3H), 3,60-3,64 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,37 (d, *J* = 18,0Hz, 1H), 4,39 (d, *J* = 18,0Hz, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,6Hz, 1H), 7,23 (br s, 3H), 8,29 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,82 (s, 1H).

Bước 2. 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (xitrat của Hợp chất 1).

Lọ 20ml được nạp bằng (**28**) (200mg, 67,6% trọng lượng ở dạng bazơ tự do) và H₂O (3,4ml) và được gia nhiệt đến 80°C để tạo ra huyền phù. Dung dịch của natri dihydroxitrat monohydrat (147mg, 1,6 đương lượng) trong H₂O (1,2ml) được bổ sung. Chất sền sệt thu được được gia nhiệt đến 80°C trong 15 phút và được phép làm nguội xuống RT, sau đó là để già ở RT qua đêm. Các chất rắn được thu gom bằng quá trình lọc, được rửa bằng H₂O (2ml) và được làm khô bằng quá trình hút để thu được 0,19g của xitrat của Hợp chất 1 ở dạng bột mịn màu vàng nhạt. 66,3% trọng lượng ở dạng bazơ tự do bằng thử nghiệm LC. Hiệu suất đã được phân lập 93% (được chỉnh sửa).

Ví dụ 7. Quá trình tổng hợp hydroclorua dihydrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1).

Bước 1. Isopropyl 2,6-diclo-5-flonicotinat (**30**).

Dung dịch của (**29**) (200g, 952,43mmol) trong THF (khô) (2000ml) được bổ sung từng giọt oxalyl clorua (86ml, 1000,05mmol) và DMF (0,696g, 9,52mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút và sau đó, được làm ấm lên đến rt, và được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần còn thừa được hòa tan trong THF (khô) (2000ml) và isopropanol (109ml, 1428,64mmol) và pyridin (92ml, 1142,91mmol) được bổ sung vào dung dịch ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó, được dập tắt bằng HCl nước 1N (150ml) ở 0°C và được chiết bằng EtOAc (400ml), nước (400ml) và nước muối (400ml). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (600ml x 2), được làm khô trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Phần còn thừa được tinh chế bằng sắc ký cột (NH-gel silic oxit, được rửa giải bằng EtOAc 20% trong Hexan), được cô, và được làm khô để tạo ra **(30)** (225g, 894mmol, 94%) ở dạng dầu không màu (a).

Bước 2. Isopropyl 6-(((1R,2S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amin)xyclohexyl)amin)-2-clo-5-flonicotinat (**31**).

Dung dịch của **(30)** (106g, 419,96mmol) trong 2-propanol (1,5l) được bổ sung **(18)** (108g, 503,96mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,219l, 1259,89mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3,5 ngày ở hồi lưu. Sau đó, dung môi phản ứng được loại bỏ trong chân không và phần còn thừa được hòa tan trong EtOAc (1000ml). Dung dịch được rửa bằng HCl 1N, NaHCO₃ nước bão hòa, và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần còn thừa thu được được hòa tan trong ete isopropyl (500ml) và hexan (100ml) và dung dịch được tạo mầm. Chất kết tủa thu được được thu gom thông qua quá trình lọc và được rửa bằng ete isopropyl để tạo ra **(31)** (99,6g, 232mmol, 55,2%).

Bước 3. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(6-clo-3-flo-5-(isopropoxycarbonyl)pyridin-2-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**32**).

Dung dịch của isopropyl **(31)** (129,3g, 300,76mmol) trong THF (1,4l) được bổ sung paraformaldehyt (45,2g, 1503,79mmol) và axit formic (280ml, 7300,32mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở hồi lưu và sau đó, được làm trung hòa bằng NaOH 4N (1,8l) ở 25°C. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (x 500ml). Các lớp hữu cơ đã được gộp lại được rửa bằng NaOH 0,5N (1l), nước muối (1l), được làm khô trên Na₂SO₄, và được cô trong chân không để đem lại **(32)**, chất này được chuyển qua phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 4. Axit 6-((3aS,7aR)-3-(tert-butoxycarbonyl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-2-clo-5-flonicotinic (**33**).

Dung dịch của **(32)** (300,76mmol) trong hỗn hợp của THF (600ml), MeOH (600ml) và nước (150ml) được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 4M (113ml, 451,14mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng một nhiệt độ trong 1

ngày. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc (500ml), được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N (400ml) và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được rửa bằng ete isopropyl và được thu gom thông qua quá trình lọc để tạo ra **(33)** (111,9g, 280mmol, 93% trong 2 bước) ở dạng chất rắn màu trắng.

Bước 5. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(4-clo-7-flo-1-hydroxy-3-oxo-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**34**).

Dung dịch của n-Butyllithi (419ml, 670,46mmol) trong THF (khô) (1120ml) được bổ sung dung dịch của diisopropylamin (96ml, 684,43mmol) trong THF (khô) (110ml) ở -40°C trong N₂. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở -40°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch **(33)** (111,7g, 279,36mmol) trong THF (khô) (670ml) ở -40°C. Hỗn hợp được khuấy ở -25°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung DMF (87ml, 1117,43mmol) ở -60°C và hỗn hợp được khuấy ở -40°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được rót vào HCl 1N (1680ml) ở 0°C và được chiết bằng EtOAc (600ml). Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng EtOAc (400ml). Các lớp hữu cơ đã được gộp lại được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên MgSO₄ và được cô trong chân không. Phần còn thừa được tinh chế bằng sắc ký cột (gel silic oxit, được rửa giải bằng EtOAc 50% trong hexan) và được cô trong chân không. Sau đó, phần còn thừa được kết tinh từ EtOAc 25% trong hexan (480ml) để tạo ra **(34)** (109g, 255mmol, 91%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Bước 6. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(4-clo-2-(2,4-dimetoxybenzyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (**35**).

Dung dịch của 2,4-dimetoxybenzylamin (33,2ml, 220,87mmol) trong MeOH (1100ml) và AcOH (11,11ml) được bổ sung **(34)** (90g, 210,35mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy trong bồn nước trong 2 giờ. Sau đó, natri xyanoborohydrua (26,4g, 420,70mmol) được bổ sung thành các phần nhỏ. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ nữa. Sau đó, hỗn hợp được dập tắt bằng nước (360ml) và nước muối (360ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (500ml x3) và các lớp hữu cơ đã được gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không và được chuyển qua phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Dung dịch của (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(4-clo-2-(2,4-dimetoxybenzyl)-7-flo-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (210,35mmol) trong DMF (1,2l) được bổ sung 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (EDCI, 54,4g, 283,97mmol) và 1-hydroxybenzotriazol hydrat (HOBt, 43,5g, 283,97mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở cùng một nhiệt độ qua đêm. Hỗn hợp được dập tắt bằng nước (1,2l) và được chiết bằng EtOAc (1,2l x 2). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần còn thừa được súc rửa bằng ete isopropyl để tạo ra (35) (105,7g, 188mmol, 90% trong 2 bước).

Bước 7. (3aR,7aS)-tert-butyl 3-(2-(2,4-dimetoxybenzyl)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)octahydro-1H-benzo[d]imidazol-1-carboxylat (36).

Dung dịch của (35) (155,9g, 277,87mmol) trong dimetoxyetan (DME, 1500ml) và nước (750ml) được bổ sung (8) (69,4g, 333,45mmol), natri carbonat (70,7g, 666,90mmol) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (7,80g, 11,11mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong Ar trong 4 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc (1000ml) và nước (500ml) và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã được gộp lại được rửa bằng NaOH 1N nước và nước muối và được làm khô trên Na₂SO₄. Dung dịch được di chuyển qua khối đệm NH gel silic oxit để loại bỏ phần còn thừa Pd và chất lọc được cô trong chân không để đem lại (36), chất này được chuyển qua phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 8. trifloaxetat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (26).

(36) (171g, 281,86mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (860ml, 11162,63mmol) và nước (9ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu qua đêm. Sau đó, dung môi phản ứng được loại bỏ trong chân không để đem lại (26), chất này được chuyển qua phản ứng tiếp theo mà không cần phải tinh chế thêm.

Bước 9. tert-butyl ((1S,2R)-2-((7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-oxo-2,3-dihydro-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-6-yl)amin)xyclohexyl)carbammat (16).

Dung dịch của (26) (95g, 207,24mmol) trong DMF (950ml) được bổ sung trietylamin (43,2ml, 310,86mmol) và Boc₂O (52,4ml, 227,96mmol) ở 0°C. Sau khi khuấy

ở 0°C trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc (1l), axit xitric 1M (210ml) và nước (1l). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄. Dung dịch được di chuyển qua gel silic oxit (500g) và gel silic oxit được rửa bằng EtOAc. Sản phẩm rửa giải được cô trong chân không và phần còn thừa được rửa bằng ete isopropyl. Sau đó, phần còn thừa được hòa tan trong THF (2100ml) và MeOH (700ml) và Natri hydroxit 1N (370ml, 370,00mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở cùng một nhiệt độ trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng EtOAc và nước muối và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (x2) và các lớp hữu cơ đã được gộp lại được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần còn thừa được tạo huyền phù trong axeton (1100ml) và nước (220ml). Hỗn hợp được khuấy ở hồi lưu trong 6 giờ và được lọc qua giấy lọc. Chất kết tủa được rửa bằng ete isopropyl để tạo ra (16) (64,3g, 145mmol, 86%).

Bước 10. hydroclorua dihydrat 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1).

Huyền phù của (16) (146,5g, 329,58mmol) trong 2-propanol (1450ml) được gia nhiệt đến 70°C mà ở điểm này, axit clohydric 2M (675ml, 1350,00mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C trong 3 giờ và sau đó, được làm lạnh trong bồn nước đá trong 1 giờ. Chất rắn thu được được lọc, được súc rửa bằng isopropanol lạnh và được làm khô bằng dòng không khí để tạo ra hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1 (132,3g, 317mmol, 96%). ¹H NMR (300MHz, d₆-DMSO) δ (phần triệu) 1,36 -2,02 (m, 8H), 3,62-3,71 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,32-4,53 (m, 3H), 6,79 (d, J = 6,4Hz, 1H), 7,96 (brs, 3H), 8,37 (s, 1H), 8,84 (s, 1H).

Ví dụ 8. Quá trình tổng hợp 6-(((1R,2S)-2-aminxyclohexyl)amin)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on (bazơ tự do của Hợp chất 1).

Bước 1. Bình phản ứng đáy tròn 1l được trang bị thiết bị khuấy từ trên đầu được nạp bằng xitrat của Hợp chất 1, MeCN (120ml, 6 thể tích), và nước (46ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 5 phút, sau đó là bổ sung NaOH (2N, 74ml, 4 đương lượng) trong 5 phút, đem lại huyền phù màu cam nhạt. Hỗn hợp được khuấy và được gia nhiệt đến 60°C trong 1 giờ đem lại dung dịch màu cam. Nước được bổ

sung trong 20 phút ở 60°C và phản ứng được khuấy ở 60°C trong 20 phút và được làm nguội xuống nhiệt độ môi trường xung quanh trong 2 giờ. Huyền phù được để già ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 16 giờ và được lọc. Chất rắn được súc rửa bằng nước (50ml) và được làm khô trong chân không trong 16 giờ để thu được bazơ tự do của Hợp chất 1 ở dạng chất rắn màu hồng nhạt (11,4g, hiệu suất 88%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ (phần triệu) 1,32-1,41 (m, 2H), 1,55-1,74 (m, 6H), 3,11-3,15 (m, 1H), 3,31 (br s, 4H), 3,89 (s, 3H), 4,06-4,12 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 6,38 (d, $J = 6,9\text{Hz}$, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,78 (s, 1H).

Các phương pháp thông thường - Sự nhiễu xạ bột tia X (XRPD)

Các mẫu hình nhiễu xạ bột tia X được thu thập trên thiết bị đo nhiễu xạ AXS C2 GADDS của Bruker bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α (40kV, 40mA), giàn XYZ được tự động hóa, kính hiển vi video laze dùng cho quá trình định vị tự lấy mẫu và thiết bị phát hiện diện tích 2 chiều HiStar. Quang học tia X gồm gương đa lớp Göbel đơn lẻ được nối với ống chuẩn trực lỗ nhỏ là 0,3mm. Việc kiểm tra tính năng hằng tuần được thực hiện bằng cách sử dụng tiêu chuẩn được chứng nhận là Corundum NIST 1976 (tấm phẳng).

Sự phân kỳ chùm tia, tức là kích cỡ hữu hiệu của chùm tia X trên mẫu, là xấp xỉ 4mm. Phương thức quét liên tục θ - θ được sử dụng với khoảng cách mẫu - thiết bị phát hiện là 20cm, phương thức này tạo ra khoảng 2 θ hữu hiệu là 3,2° – 29,7°. Thông thường, mẫu sẽ được cho tiếp xúc với chùm tia X trong 120 giây. Phần mềm được sử dụng cho việc thu thập dữ liệu là GADDS dùng cho XP/2000 4.1.36 và dữ liệu được phân tích và trình bày bằng cách sử dụng Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 hoặc v15.0.0.0.

Các mẫu được chạy trong điều kiện môi trường xung quanh được điều chế ở dạng mẫu tấm phẳng bằng cách sử dụng bột như đã tiếp nhận mà không cần phải xay. Xấp xỉ 1 – 2mg của mẫu được ép nhẹ trên bản kính mang vật để thu được bề mặt phẳng.

Các mẫu được chạy trong điều kiện không phải điều kiện môi trường xung quanh được gắn trên phiến silicon bằng hợp chất dẫn nhiệt. Sau đó, mẫu được gia nhiệt đến nhiệt độ thích hợp ở 20°C/phút và kế tiếp, được giữ theo kiểu đẳng nhiệt trong 1 phút trước khi việc thu thập dữ liệu được khởi đầu.

Theo cách khác, các mẫu hình nhiễu xạ bột tia X được thu thập trên thiết bị đo nhiễu xạ D8 của Bruker bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α (40kV, 40mA), thiết bị đo góc θ - 2 θ , và mức phân kỳ là V4 và các khe tiếp nhận, thiết bị tạo tia đơn sắc Ge và thiết bị

phát hiện Lynxeye. Công cụ này được kiểm tra tính năng bằng cách sử dụng tiêu chuẩn Corundum được chứng nhận (NIST 1976). Phần mềm được sử dụng cho việc thu thập dữ liệu là Diffrac Plus XRD Commander v2.6.1 và dữ liệu được phân tích và trình bày bằng cách sử dụng Diffrac Plus EVA v13.0.0.2 hoặc v15.0.0.0.

Các mẫu được chạy trong điều kiện môi trường xung quanh ở dạng mẫu tấm phẳng bằng cách sử dụng bột như đã tiếp nhận. Mẫu được xếp chặt một cách nhẹ nhàng vào khoang được cắt thành phiến silicon (510) nền zero được đánh bóng. Mẫu được quay trong mặt phẳng của chính nó trong suốt quá trình phân tích. Các chi tiết về việc thu thập dữ liệu là: khoảng góc: 2 đến 42°2 θ ; kích cỡ bước: 0,05°2 θ ; và thời gian thu thập: 0,5 giây/bước

Phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC)

Dữ liệu DSC được thu thập trên TA Instruments Q2000 được trang bị thiết bị lấy mẫu tự động định vị 50. Quá trình hiệu chỉnh đối với nhiệt dung được thực hiện bằng cách sử dụng ngọc bích và quá trình hiệu chỉnh đối với năng lượng và nhiệt độ được thực hiện bằng cách sử dụng indi được chứng nhận. Thông thường, 0,5 – 3mg của mỗi mẫu, trong nồi nhôm có lỗ nhỏ, được gia nhiệt ở 10°C/phút từ 25°C đến 270°C. Quá trình sục nitơ khô ở mức 50ml/phút được duy trì trên mẫu.

DSC có nhiệt độ được điều biến được thực hiện bằng cách sử dụng tốc độ gia nhiệt nằm dưới là 2°C/phút và các thông số điều biến nhiệt độ là $\pm 0,318^\circ\text{C}$ (biên độ) mỗi 60 giây (khoảng thời gian).

Phần mềm điều khiển công cụ là Advantage dùng cho Q Series v2.8.0.394 và Thermal Advantage v5.2.6 và dữ liệu được phân tích bằng cách sử dụng Universal Analysis v4.7A hoặc v4.4A.

Dữ liệu DSC được thu thập trên Mettler DSC 823E được trang bị thiết bị lấy mẫu tự động định vị 34. Công cụ này được hiệu chỉnh đối với năng lượng và nhiệt độ bằng cách sử dụng indi được chứng nhận. Thông thường, 0,5-3mg của mỗi mẫu, trong nồi nhôm có lỗ nhỏ, được gia nhiệt ở 10°C/phút từ 25°C đến 270°C. Quá trình sục nitơ ở 50ml/phút được duy trì trên mẫu.

Phần mềm điều khiển công cụ và phân tích dữ liệu là STARe v9.20.

Phép phân tích nhiệt trọng lượng (TGA)

Dữ liệu TGA được thu thập trên Mettler TGA/SDTA 851e được trang bị thiết bị lấy mẫu tự động định vị 34. Công cụ này được hiệu chỉnh nhiệt độ bằng cách sử dụng indi được chứng nhận. Thông thường, 5 -30mg của mỗi mẫu được chất lên trên nồi nhôm được cân trước và được gia nhiệt ở 10°C/phút từ nhiệt độ môi trường xung quanh đến 300°C. Quá trình sục nitơ ở 50ml/phút được duy trì trên mẫu.

Phần mềm điều khiển công cụ và phân tích dữ liệu là STARe v9.20.

Sự hấp thụ hơi theo cách đo trọng lượng (GVS)

Đường đẳng nhiệt hấp thụ là thu được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích hấp thụ hơi ẩm SMS DVS Intrinsic, được điều khiển bằng phần mềm DVS Intrinsic Control v1.0.0.30. Nhiệt độ mẫu được duy trì ở 25°C bằng các lần điều khiển bằng công cụ. Độ ẩm được kiểm soát bằng cách trộn các dòng nitơ khô và nitơ ướt, với tổng tốc độ dòng chảy là 200ml/phút. Độ ẩm tương đối được đo bằng mẫu dò Rotronic được hiệu chỉnh (khoảng động là RH từ 1,0 – 100%), nằm gần mẫu. Mức thay đổi trọng lượng, (mức giãn khối lượng) của mẫu ở dạng hàm số của RH tính theo % được theo dõi một cách liên tục bằng cân vi lượng (độ chính xác $\pm 0,005\text{mg}$).

Thông thường, 5 – 20mg của mẫu được cho vào giỏ lưới bằng thép không gỉ đã được xác định trọng lượng bì trong điều kiện môi trường xung quanh. Mẫu được chất và đỡ ở RH 40% và 25°C (điều kiện trong phòng thông thường). Đường đẳng nhiệt hấp thụ hơi ẩm được thực hiện như được tóm lược dưới đây (2 lần quét tạo ra 1 chu kỳ hoàn chỉnh). Đường đẳng nhiệt tiêu chuẩn được thực hiện ở 25°C ở các khoảng gián cách RH 10% trong khoảng RH từ 0 – 90%. Phép phân tích dữ liệu được thực hiện trong Excel của Microsoft bằng cách sử dụng DVS Analysis Suite v6.0.

Các thông số phương pháp của các thử nghiệm SMS DVS Intrinsic

Các thông số	Các trị số
Sự hấp phụ - Lần quét 1	40 - 90
Sự giải hấp / Sự hấp phụ - Lần quét 2	90 - 0, 0 - 40
Các khoảng gián cách (RH tính theo %)	10
Số Lần quét	2
Tốc độ dòng chảy (ml/phút)	200
Nhiệt độ (°C)	25
Tính ổn định (°C/phút)	0,2
Thời gian hấp thụ (giờ)	hết 6 giờ

Mẫu được thu hồi sau khi hoàn thành đường đẳng nhiệt và được tái phân tích bằng XRPD.

Ví dụ 9. Quá trình xác định đặc điểm dạng tinh thể của xitrat của Hợp chất 1 (“Dạng 1”)

Dữ liệu xác định đặc điểm được thu thập trên xitrat của Hợp chất 1, được điều chế như được mô tả trên đây. Phép phân tích DSC đã thể hiện một sự biến thu nhiệt đơn lẻ, trong khi biểu đồ nhiệt TGA đã không thể hiện mức sụt trọng lượng nào cho đến khi bắt đầu quá trình phân hủy. Vật liệu này là không có tính hút ẩm.

Dữ liệu XRPD độ phân giải cao (Hình 1) đã thể hiện rằng vật liệu này là tinh thể, vật liệu này được gọi là Dạng 1. Dữ liệu nhiệt được thu thập (các Hình 2 và 3) đã cho thấy rằng dạng này là mẫu không được solvat hóa mà không có mức sụt trọng lượng đáng kể nào quan sát được trong suốt quá trình gia nhiệt mẫu trong TGA. Mức bắt đầu quá trình phân hủy là nằm ở 226,9°C trên TGA mà trùng hợp với mức bắt đầu nóng chảy trên DSC (233,4°C).

Phép phân tích GVS (Hình 4) đã thể hiện rằng vật liệu này là không có tính hút ẩm khi chịu sự tác động của độ ẩm (các mức RH khác nhau). Sự thay đổi nhỏ về khối lượng là nhỏ hơn 0,3% được quan sát ở RH từ 0-90%, biểu lộ sự có mặt của hơi ẩm bề mặt trên vật liệu này. Đã không quan sát thấy sự thay đổi nào ở dạng này sau phép phân tích GVS, cũng như sau khi bảo quản ở 40°C/RH 75% và 25°C/RH 97% trong 1 tuần.

Các mẫu của Dạng 1 được tiến hành kỹ thuật nhiễu xạ tia X tinh thể đơn lẻ. Phép phân tích đã cho thấy rằng Dạng 1 là hệ thống tinh thể đơn tà của nhóm không gian $P2_1$ có thể tích là $1175(5) \text{ \AA}^3$ và các kích thước ô đơn vị như sau:

$a = 9,35(3) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 6,697(17) \text{ \AA}$	$\beta = 92,90(2)^\circ$
$c = 18,79(5) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$

Ví dụ 10. Xitrat vô định hình của Hợp chất 1 (“Dạng 2”)

Dạng 1 được hòa tan trong nước (50ml) ở RT và dung dịch được lọc để loại bỏ các mầm tiềm tàng bất kỳ. Hệ thống này được làm đông lạnh trên băng khô/axeton và được ấn định đối với quá trình làm đông khô. Chất rắn đã thu được được kiểm tra bằng XRPD và được phát hiện là về cơ bản không làm nhiễu xạ (sự không có mặt của các đỉnh Bragg, Hình 5).

Mê xitrat vô định hình của Hợp chất 1 chứa khoảng 3,3% nước, được quan sát bằng mức sụt trọng lượng trên TGA (Hình 7). Đường cong DSC thể hiện sự có mặt của nước dưới 100°C , sau đó là biên dạng nhiệt phức tạp về sau (Hình 6). Vật liệu này chắc chắn phân hủy trên 140°C (được quan sát ở cả đường cong TGA và đường cong DSC). Phép phân tích GVS đã thể hiện vật liệu này hấp phụ hơi ẩm theo các số lượng lớn nằm trong khoảng RH từ 40-80% (9% trọng lượng/trọng lượng) và trải qua sự biến kết tinh ở RH trên 80% (Hình 8). Quá trình tái kết tinh này là đi kèm với mức sụt trọng lượng là 7% ở RH từ 80% đến 90%. Vật liệu vô định hình sau quá trình tiếp xúc với độ ẩm được phân tích bằng XRPD và đã thể hiện quá trình biến đổi thành Dạng 1.

Ví dụ 11. Quá trình xác định đặc điểm dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 3”)

Dữ liệu xác định đặc điểm được thu thập trên hydroclorua dihydrat của Hợp chất 1, được điều chế như được mô tả trên đây. Dữ liệu XRPD độ phân giải cao (Hình 9) đã thể hiện rằng vật liệu này là tinh thể, vật liệu này được gọi là Dạng 3. Dữ liệu nhiệt được thu gom (các Hình 10 và 11) đã cho thấy rằng dạng này là dihydrat khi mà mức sụt trọng lượng là 8,4% được quan sát từ $50-120^\circ\text{C}$ trong dữ liệu TGA, tương đương với 2 mol nước. Dữ liệu DSC chứa mức thu nhiệt rộng với mức bắt đầu là $98,3^\circ\text{C}$, mức này đã trùng hợp với mức sụt trọng lượng được quan sát. Phép phân tích Karl Fischer đã xác

nhận rằng mẫu này thực tế là dihydrat tạo ra hàm lượng nước 8,4%. Sắc ký ion đã biểu lộ rằng vật liệu này là muối mono hydroclorua (0,91 đương lượng).

Phép phân tích GVS (Hình 12) đã thể hiện rằng vật liệu này chịu sự tác động của quá trình khử nước ở RH dưới 20%. Mức thay đổi khối lượng là ~6,5% được quan sát ở RH từ 0-20%, biểu lộ rằng nước có thể được loại bỏ khỏi mạng tinh thể. Lượng nước được loại bỏ bằng cách đưa mẫu xuống đến 0% là không ngang bằng với đương lượng đầy đủ của dihydrat. Điều này có thể là do thực tế là hệ thống này đã không đạt đến trạng thái cân bằng sau 360 phút. Nếu phân bổ thời gian làm khô lâu hơn trong bước cuối cùng này, thì chắc chắn hơn là vật liệu này sẽ sụt tổng lượng nước. Trong suốt lần quét hấp thụ thứ nhất, vật liệu tinh thể chịu sự tác động của quá trình hấp thụ nước và trở lại khối lượng ban đầu khi đạt đến mức RH 90%. Hiện tượng này là có thể đảo ngược được mặc dù các chênh lệch ở đường cong đẳng nhiệt được quan sát trong lần quét hấp thụ thứ nhất. Đã không quan sát thấy sự thay đổi nào ở dạng này sau phép phân tích GVS, cũng như sau khi bảo quản ở 40°C/RH 75% và 25°C/RH 97% trong 1 tuần.

Các mẫu của Dạng 3 được tiến hành kỹ thuật nhiễu xạ tia X tinh thể đơn lẻ. Các kết quả này được thể hiện trong Bảng 14. Phép phân tích đã cho thấy rằng Dạng 3 là tinh thể của nhóm không gian $P2(1)2(1)2(1)$ có thể tích là 1916,81(17)Å³ và các kích thước ô đơn vị như sau:

$a = 7,1149(4)\text{Å},$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 15,6028(8)\text{Å},$	$\beta = 90^\circ,$
$c = 17,2666(8)\text{Å},$	$\gamma = 90^\circ$

Dung dịch cấu trúc là thu được bằng các phương pháp trực tiếp, tinh chỉnh bình phương cực tiểu ma trận đầy đủ trên F^2 với việc lấy trọng số $w^{-1} = \sigma^2(F_o^2) + (0,0319P)^2 + (0,9419P)$, trong đó $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$, các thông số chuyển vị không đẳng hướng, chỉnh sửa mức hấp thụ thực nghiệm bằng cách sử dụng hàm điều hòa cầu, được thực hiện trong thuật toán chia tỷ lệ SCALE3 ABSPACK., thông số cấu trúc tuyệt đối = -0,027(19). wR^2 cuối cùng = $\{\Sigma[w(F_o^2 - F_c^2)^2]/\Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{1/2} = 0,096$ đối với tất cả dữ liệu, R_1 thông thường = 0,0428 trên các trị số F của 3278 lần phản xạ với $F_o > 4\sigma(F_o)$, $S = 1,053$ đối với tất cả dữ liệu và 290 thông số. Δ/σ (cực đại) cuối cùng 0,000, Δ/σ (trung bình), 0,000. Bản đồ chênh lệch cuối cùng từ +0,231 đến -0,214 e Å⁻³.

Ví dụ 12. Các nghiên cứu về hiện tượng đa hình của Dạng 3

25mg của Dạng 3 được cho vào các lọ HPLC có 20ml dung môi được sử dụng. Các trị số này được tạo ra từ phép đánh giá độ hòa tan. Tất cả các chất sền sệt được chiếu sáng siêu âm trong 5 giây. Các chất sền sệt được khuấy ở 500 vòng/phút ở 5°C trong khoảng thời gian là sáu ngày. Các chất rắn thu được từ thử nghiệm này được phân tích bằng XRPD trước khi được làm khô trong lò chân không ở 40°C qua đêm. Các kết quả thử nghiệm của thử nghiệm này có thể được tìm thấy trong Bảng 14.

Bảng 16

Dung môi	XRPD
Dimetoxyetan	Dạng 3
DMF	Dạng 4
Toluen	Dạng 3
Cumen	Dạng 3
DCM	Dạng 3
1,4-Dioxan	Dạng 3
Etyl Axetat	Dạng 3
Isopropyl Axetat	Dạng 3
THF	Dạng 3
TBME	Dạng 3
Axeton	Dạng 3
MEK	Dạng 3+?
Nitrometan	Dạng 3
DMSO	không sẵn có
NMP	không sẵn có
Etanol	Vô định hình
Metanol	Dạng 3
MIBK	Dạng 3
Anisol	Dạng 3

Dung môi	XRPD
Butyronitril	Dạng 3
DIPE	Dạng 3
Butyl Axetat	Dạng 3
Nước	Dạng 3
IPA	Dạng 3
n-Heptan	Dạng 3
Metyl Axetat	Dạng 3
Dimetoxyetan / 5% nước	Dạng 3
DMF / 5% nước	Dạng 4
1,4-Dioxan / 5% nước	Dạng 3
Axeton / 5% nước	Dạng 3
Etanol / 5% nước	Dạng 4
Metanol / 5% nước	Dạng 3
IPA / 5% nước	Dạng 3
Axetonitril / 5% nước	Dạng 3
Axetonitril	Dạng 5

25mg của Dạng 3 được sử dụng cho mỗi lọ có thể tích dung môi thích hợp. Các trị số này được tạo ra từ phép đánh giá độ hòa tan. Tất cả các chất sền sệt được chiếu sáng

siêu âm trong 5 giây. Các chất sền sệt được khuấy ở 500 vòng/phút, thực hiện theo chu kỳ từ 25°C đến 50°C (4 giờ ở mỗi nhiệt độ) trong khoảng thời gian là sáu ngày. Sau đó, dung dịch thu được bất kỳ được phép làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn thu được từ thử nghiệm này được phân tích bằng XRPD trước khi được làm khô trong lò chân không ở 40°C qua đêm. Các kết quả thử nghiệm của thử nghiệm này có thể được tìm thấy trong Bảng 15.

Bảng 17

Dung môi	XRPD
Dimetoxyetan	Dạng 3
DMF	Dạng 4
Toluen	P3
Cumen	Dạng 3
DCM	Dạng 7+?
1,4-Dioxan	Vô định hình
Etyl Axetat	Dạng 7
Isopropyl Axetat	Dạng 3
THF	Dạng 3
TBME	Dạng 3
Axeton	Dạng 4
MEK	Dạng 7
Nitrometan	Dạng 7
DMSO	không sẵn có
NMP	không sẵn có
Etanol	Vô định hình
Metanol	Dạng 3
MIBK	Dạng 3

Dung môi	XRPD
Anisol	Dạng 3
Butyronitril	Dạng 4
DIPE	P3
Butyl Axetat	Dạng 3
Nước	không sẵn có
IPA	Dạng 4
n-Heptan	Dạng 4
Metyl Axetat	Dạng 3
Dimetoxyetan / 5% nước	Dạng 3
DMF / 5% nước	Dạng 4
1,4-Dioxan / 5% nước	Dạng 3
THF / 5% nước	Dạng 3
Axeton / 5% nước	Dạng 3
Etanol / 5% nước	Dạng 4
Metanol / 5% nước	Dạng 4
IPA / 5% nước	Dạng 3
Axetonitril / 5% nước	Dạng 3
Axetonitril	Dạng 3

Ví dụ 13. Quá trình xác định đặc điểm dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 4”)

Dạng 4 được điều chế bằng cách sử dụng 300mg của Dạng 3 mà 20 thể tích DMF được bổ sung vào đó. Thử nghiệm này được hoàn tất bằng cách thực hiện theo chu kỳ từ 25°C đến 50°C (chu kỳ 4 giờ ở mỗi nhiệt độ trong 48 giờ). Vật liệu thu được được lọc và được làm khô trong điều kiện hút trước khi được xác định đặc điểm.

Phép phân tích XRPD đã thể hiện rằng Dạng 4 là có thể tái lập được bằng quá trình làm trưởng thành chất sền sệt của Dạng 3 trong DMF (Hình 13). Dạng 4 được phân tích bằng phép phân tích nhiệt (các Hình 14 và 15). Dữ liệu TGA đã thể hiện không có mức sụt trọng lượng đáng kể nào, biểu lộ rằng vật liệu này là khan. Các vật liệu này đã không thay đổi dạng trong suốt quá trình bảo quản ở 25°C /RH 97%, 40°C /RH 75%, 40°C /RH 97% trong 10 ngày, biểu lộ rằng nó thì ổn định đối với hơi ẩm. Biên dạng độ hòa tan này tương tự với biên dạng độ hòa tan của Dạng 3. Dạng 4 được phát hiện là không có tính hút ẩm như được chứng minh bằng GVS (Hình 16).

Ví dụ 14. Quá trình xác định đặc điểm dạng tinh thể của hydroclorua của Hợp chất 1 (“Dạng 5”)

Dạng 5 là thu được bằng cách sử dụng phương pháp gia nhiệt khô. Dạng 3 được gia nhiệt đến 250°C và mẫu được duy trì ở nhiệt độ đó trong 900 phút trong N₂ hoặc Dạng 3 được gia nhiệt đến 290°C và được duy trì ở nhiệt độ đó trong 10 phút trong N₂. Chất rắn đã được thu hồi được phân tích bằng XRPD (Hình 17).

Dạng 5 được phát hiện là dạng không được solvat hóa của muối HCl. Vật liệu này là khan, được xác nhận bằng TGA phẳng (Hình 19). Vật liệu này có biên dạng độ hòa tan tương tự so với Dạng 4 (11mg/ml). Vật liệu này đã không thay đổi dạng trong suốt quá trình phân tích GVS hoặc trong suốt quá trình bảo quản ở 40°C /RH 97% (10 ngày) biểu lộ rằng nó thì ổn định đối với hơi ẩm (Hình 20).

Ví dụ 15. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua vô định hình của Hợp chất 1 (“Dạng 6”)

Dạng 3 (41mg) được hòa tan trong nước (100 thể tích, 4,1ml) ở RT và dung dịch được lọc để loại bỏ các mầm tiềm tàng bất kỳ. Hệ thống này được làm đông lạnh trên băng khô và axeton và được ấn định đối với quá trình làm đông khô. Chất rắn đã thu

được kiểm tra bằng XRPD và được phát hiện là không làm nhiễu xạ (sự không có mặt của các đỉnh Bragg).

Phép phân tích XRPD vật liệu được tạo ra bằng quá trình làm đông khô được xem về cơ bản là vô định hình (Hình 21). Đỉnh rộng ở khoảng $8^\circ 2\theta$ không phải là đỉnh nhiễu xạ vì không quan sát thấy đỉnh Bragg nào bằng XRPD độ phân giải cao. Vật liệu này chứa khoảng 10% nước (được quan sát bằng KF) vì không áp dụng quá trình làm khô bằng lò chân không nào. Sự có mặt của nước được xác nhận bằng TGA (Hình 23). Quá trình chuyển tiếp thủy tinh là trên 200°C với hiện tượng tái kết tinh có thể có được quan sát ở 230°C (Hình 22). Phép phân tích GVS thể hiện vật liệu này hấp phụ hơi ẩm và trải qua sự biến kết tinh ở RH trên 70% (Hình 24). Vật liệu vô định hình này, nếu tiếp xúc với các mức ẩm cao, dường như trải qua quá trình biến đổi pha, có thể là dẫn đến Dạng 9.

Ví dụ 16. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 7”)

Dạng 7 khan là không ổn định đối với độ ẩm và được chuyển hóa trở lại dạng được hydrat hóa (Dạng 9). Dạng 7 là đặc trưng bởi XRPD (Hình 25). Phép phân tích nhiệt cũng được thực hiện trên Dạng 7 (các Hình 26 và 27). Phép phân tích GVS được thể hiện trong Hình 28.

Ví dụ 17. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 8”)

Một dạng được hydrat hóa khác được phát hiện (Dạng 8). Khi Dạng 3 được gia nhiệt đến nhiệt độ cao (200°C), thì nó đã đem lại dạng được hydrat hóa (Dạng 8) và một dạng khan (Dạng 5) ở 250°C .

Dạng 8 là đặc trưng bởi XRPD (Hình 29). Phép phân tích nhiệt cũng được thực hiện trên Dạng 7 (các Hình 30 và 31). Phép phân tích GVS được thể hiện trong Hình 32.

Ví dụ 18. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 9”)

Vật liệu vô định hình, nếu tiếp xúc với các mức ẩm cao, dường như trải qua quá trình biến đổi pha, có thể là dẫn đến Dạng 9. Dạng 7 khan là không ổn định đối với độ ẩm và được chuyển hóa trở lại dạng được hydrat hóa (Dạng 9). Dạng 9 là đặc trưng bởi XRPD (Hình 33). Phép phân tích nhiệt cũng được thực hiện trên Dạng 7 (các Hình 34 và 35).

Ví dụ 19. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 10”)

Dạng 3 được gia nhiệt khô đến 70°C để đem lại Dạng 10. Dạng 10 là đặc trưng bởi XRPD (Hình 36). Phép phân tích nhiệt cũng được thực hiện trên Dạng 10 (các Hình 37 và 38).

Ví dụ 20. Quá trình xác định đặc điểm hydroclorua tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 11”)

Dạng 3 được gia nhiệt khô đến 80°C để đem lại Dạng 11. Dạng 11 là đặc trưng bởi XRPD (Hình 39). Phép phân tích nhiệt cũng được thực hiện trên Dạng 11 (các Hình 40 và 41).

Ví dụ 21. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1

Bazơ tự do của Hợp chất 1 được điều chế như được mô tả trên đây và được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng một loạt rất nhiều kỹ thuật để nghiên cứu dạng rắn và các thuộc tính hóa học. Bazơ tự do của Hợp chất 1 được phát hiện là hỗn hợp của solvat metanol và dạng khan. Phép phân tích nhiệt đã thể hiện rằng solvat metanol được khử solvat ở khoảng 120°C và dạng khan được biến đổi thành dạng khan mới, Dạng 10, ở khoảng 203°C. Trong các điều kiện thử nghiệm GVS và ở 40°C - RH 75%, solvat metanol được khử solvat, tuy nhiên, dạng khan này được phát hiện là ổn định.

Ví dụ 22. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 12”)

Bazơ tự do vô định hình của Hợp chất 1 là thu được bằng cách sử dụng khoảng 500mg của bazơ tự do của Hợp chất 1 được điều chế như được mô tả trên đây trong vai trò là nguyên liệu ban đầu. 24ml của dung dịch được làm đông khô trong bình phản ứng đáy tròn.

Xấp xỉ 70mg của vật liệu vô định hình được tạo thành chất sền sệt trong 20 thể tích của *tert*-butyl metyl etyl ở điều kiện môi trường xung quanh trong 2 ngày và sau đó, được lọc và được làm khô trong không khí trên bản kính mang vật trước khi phân tích. Phép phân tích XRPD đã xác nhận quá trình tạo Dạng 12 (Hình 42). Dạng 12 được phát hiện là dạng khan, có điểm nóng chảy là 226,5°C (Hình 43). Đã không ghi nhận được vấn đề rõ ràng nào về tính ổn định ở 40°C/ RH 75%; tuy nhiên, ở 25°C/ RH 97%, thì nó không ổn định. Phép phân tích GVS đã cho thấy khả năng xảy ra quá trình biến đổi của Dạng 12 thành dạng được hydrat hóa (Hình 45). Độ hòa tan nước của dạng này được phát hiện là 0,58mg/ml (độ pH 9,41).

Ví dụ 23. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 13”)

Xấp xỉ 35mg của vật liệu vô định hình được tạo thành chất sền sệt trong 10 thể tích của 2-metyl THF với sự có mặt của lượng nhỏ các mầm Dạng 13 qua đêm. Tiếp tục làm trưởng thành chất sền sệt trong cùng một số điều kiện trong một ngày khác và phép phân tích XRPD của mẫu đã được lọc và làm khô đã xác nhận quá trình tạo Dạng 13 (Hình 46). Dạng 13 được phát hiện là dạng khan. Dạng 13 được biến đổi thành dạng 12 ở các nhiệt độ cao hơn (từ 140 đến 210°C). Dạng 13 là không có tính hút ẩm và đã không quan sát thấy hiện tượng biến đổi thành hydrat nào trong suốt thử nghiệm GVS (Hình 49). Đã phát hiện ra chất này thì ổn định ở 40°C/ RH 75% và 25°C/ RH 97%. Độ hòa tan nước của dạng này được phát hiện là 0,19mg/ml (độ pH 9,05).

Ví dụ 24. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 14”)

Xấp xỉ 50mg của bazơ tự do của Hợp chất 1 được tạo thành chất sền sệt trong 10 thể tích của axetonitril với 20% nước ở 50°C qua đêm. Mẫu được lọc và được làm khô trong không khí trước khi phân tích XRPD và được xác nhận là Dạng 14, chất này là hemi-hydrat (Hình 50). Dạng 14 được phát hiện là khử nước ở khoảng 55°C và được biến đổi thành dạng 12 (Hình 51). Dạng này thì ổn định ở 40°C/ RH 75% và 25°C/ RH 97%. Ở RH từ 0 đến 90%, Dạng 14 đã trao đổi 0,25 đương lượng của nước; tuy nhiên, đã không ghi nhận được hiện tượng thay đổi nào về mẫu hình XRPD khi phân lập mẫu vào lúc kết thúc phép phân tích GVS (Hình 53).

Ví dụ 25. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 15”)

Xấp xỉ 60mg của bazơ tự do của Hợp chất 1 được hòa tan trong 100 thể tích của dimetoxetan ở 50°C. Dung dịch được thu được được lọc và được làm bay hơi đến khô ở RT. Phép phân tích XRPD của mẫu đã xác nhận quá trình tạo Dạng 15, chất này là monohydrat (Hình 54). Dạng 15 được phát hiện là khử solvat ở 110°C và được biến đổi thành dạng 12 khi gia nhiệt thêm (Hình 55). Dạng này thì ổn định ở 40°C/ RH 75% và 25°C/ RH 97%. Ở RH từ 0 đến 90%, dạng này đã trao đổi 0,4 đương lượng của nước; tuy nhiên, đã không ghi nhận được hiện tượng thay đổi nào về mẫu hình XRPD khi phân lập mẫu vào lúc kết thúc phép phân tích GVS (Hình 57). Độ hòa tan nước của dạng này được phát hiện là 0,71mg/ml (độ pH 9,41).

Ví dụ 26. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 16”)

Xấp xỉ 60mg của bazơ tự do của Hợp chất 1 được tạo thành chất sền sệt trong nước ở RT trong 4 giờ sau đó là 50°C trong 4 giờ tiếp theo và chu kỳ gia nhiệt/làm nguội được thực hiện trong hai ngày. Mẫu được lọc và được làm khô trong không khí trước khi phân tích XRPD (Hình 58). Phép phân tích này đã xác nhận Dạng 16, chất này là tris-hydrat. Dạng 16 được phát hiện là khử solvat ở khoảng 37°C (Hình 59). Dạng này thì ổn định ở RH từ 30% trở lên ở 25°C và được khử solvat ở RH dưới 30%. Đã không quan sát thấy hiện tượng thay đổi nào về mẫu hình XRPD ở 40°C/RH 75% và 25°C/ RH 97%. Độ hòa tan nước của dạng này được phát hiện là 0,13mg/ml (độ pH 9,27).

Ví dụ 27. Quá trình xác định đặc điểm bazơ tự do tinh thể của Hợp chất 1 (“Dạng 17”)

Xấp xỉ 50mg của vật liệu vô định hình được tạo thành chất sền sệt trong 10 thể tích của THF với 5% nước ở điều kiện môi trường xung quanh trong 2 ngày và sau đó, được lọc và được làm khô trong không khí trên bản kính mang vật, trước khi phân tích XRPD mà đã biểu lộ hỗn hợp của Dạng 15 và Dạng 17. Xấp xỉ 20mg của hỗn hợp này được tạo thành chất sền sệt trong 10 thể tích của THF với 5% nước ở 25°C trong 3 ngày, được lọc và được làm khô trong không khí trước khi phân tích XRPD (Hình 62). Mẫu này được xác nhận là Dạng 17, chất này là mono-hydrat. Dạng 17 được phát hiện là khử solvat ở khoảng 50°C, sau đó là một loạt quá trình biến đổi (Hình 63). Dạng này thì ổn định ở 40°C/ RH 75% và 25°C/ RH 97%. Ở RH từ 0 đến 90%, dạng này đã trao đổi 0,3 đương lượng của nước; tuy nhiên, đã không ghi nhận được hiện tượng thay đổi nào về mẫu hình XRPD khi phân lập mẫu vào lúc kết thúc phép phân tích GVS (Hình 65). Độ hòa tan nước của dạng này được phát hiện là 0,18mg/ml (độ pH 9,33).

Ví dụ 28. Phương thức cho dùng xitrat của Hợp chất 1 (Dạng 1)

Bệnh nhân có độ tuổi ≥ 18 tuổi có bệnh u bạch huyết/khối u rắn tiến triển mà bệnh của họ đã thất bại ở các liệu pháp tiêu chuẩn tiếp nhận xitrat của Hợp chất 1 qua đường miệng (Dạng 1) hằng ngày (một lần mỗi ngày, 60–120mg) trong chu kỳ 28 ngày. Để xác định liều lượng được dung nạp tối đa, việc tăng dần liều lượng được tiến hành thông qua kiểu thiết kế chuẩn độ được cải biến dựa trên độc tính giới hạn liều lượng hoặc sự biến cố hại (adverse event-AE) liên quan đến thuốc có cấp độ ≥ 2 bất kỳ trong suốt chu kỳ 1. Các mẫu máu dùng cho các đánh giá được động huyết tương được thu gom trước khi cho dùng theo liều lượng và sau khi cho dùng theo liều lượng vào ngày 1 và ngày 15 của chu

kỳ 1. Các đánh giá về đáp ứng cho mỗi RECIST đối với các khối u rắn và cho mỗi tiêu chí IWG đối với u bạch huyết được thực hiện từ ngày 22 đến ngày 29 (trước khi cho dùng theo liều lượng) của chu kỳ 2, 4 và 6, và mỗi 3 chu kỳ sau đó.

Ở ngưỡng dữ liệu, 15 bệnh nhân được ghi danh (11 bệnh nhân ở 60mg, 7 khối u rắn [4 u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa, DLBCL] và 4 bệnh nhân ở 120mg, tất cả khối u rắn); các bệnh nhân đã tiếp nhận mức trung vị là 2 chu kỳ ở 60mg và tất cả các bệnh nhân ở 120mg đã tiếp nhận 1 chu kỳ. Độc tính giới hạn liều lượng chu kỳ 1 đã xảy ra ở 1 bệnh nhân ở 60mg (cấp độ 3 tăng aspartat aminotransferaza không triệu chứng) và 2 bệnh nhân ở 120mg (cấp độ 3 và 4 tăng lipaza không triệu chứng). AE liên quan đến thuốc có cấp độ ≥ 3 đã xảy ra ở 2 (18%) bệnh nhân ở 60mg và 3 (75%) ở 120mg. Toàn bộ, chỉ có chứng thiếu máu (1 ở 60mg, 2 ở 120mg) và lipaza tăng (0 và 2 bệnh nhân) được nhìn thấy ở >1 bệnh nhân; 3 bệnh nhân ngừng do các sự biến có hại (1 ở 60mg, 2 ở 120mg) và 4 bệnh nhân tử vong khi nghiên cứu (3 và 1 bệnh nhân; các ca tử vong không liên quan đến thuốc nghiên cứu). Dữ liệu được động huyết tương được đánh giá ở 11 bệnh nhân ở 60 và 120mg. Dược động học của xitrat của Hợp chất 1 (Dạng 1) là đặc trưng bởi hiện tượng hấp thụ nhanh (T_{max} trung vị 2 giờ), độ biến đổi vừa phải trong các lần tiếp xúc ở trạng thái ổn định (47% hệ số biến thiên của AUC_{tau} của d15), tỷ lệ giữa đỉnh và đáy trung bình là 2,7 ở trạng thái ổn định, và mức tích tụ trung bình là 2,7 lần sau liều dùng một lần hằng ngày được lặp lại trong 15 ngày. Ở 5 bệnh nhân có thể đánh giá được đáp ứng (4 DLBCL) theo ngưỡng dữ liệu, 2 bệnh nhân DLBCL ở 60mg đã thể hiện các dấu hiệu của đáp ứng sau 2 chu kỳ, 1 đáp ứng một phần và 1 bệnh nhân có mức giảm khối u 25%. Sau ngưỡng dữ liệu, 1 bệnh nhân DLBCL ở 80mg đã đạt được đáp ứng một phần sau 1 chu kỳ.

Xitrat của Hợp chất 1 (Dạng 1) 60mg một lần hằng ngày có vẻ có biên dạng được động và tính an toàn có thể chấp nhận được. Các kết quả về dược động hỗ trợ phương thức cho dùng một lần hằng ngày liên tục và qua đường miệng của xitrat của Hợp chất 1 (Dạng 1).

Ví dụ 29 Các dạng chế phẩm viên nén

Các dạng liều qua đường miệng dưới đây được điều chế bằng cách sử dụng quy trình tạo hạt ướt:

	Viên nén 20mg (mg)	Viên nén 60mg (mg)	Viên nén 100mg (mg)
Hợp chất 1 (Dạng 1)	20 (31,16)	60 (93,48)	100 (155,8)
D-Manitol	44,34	133,02	221,7
Xenluloza vi tinh thể (Ceolus PH101)	5	15	25
Hydroxypropyl xenluloza (HPC-L)	3	9	15
Natri tinh bột glycolat (Primojel)	5	15	25
Xenluloza vi tinh thể (Ceolus KG802)	10	30	50
Magie stearat	1,5	4,5	7,5
Trọng lượng viên nén lõi	100	300	500
Phẩm đỏ Opadry	2	6	9
Phẩm vàng Opadry	2	6	9
Trọng lượng viên nén được phủ	104	312	518

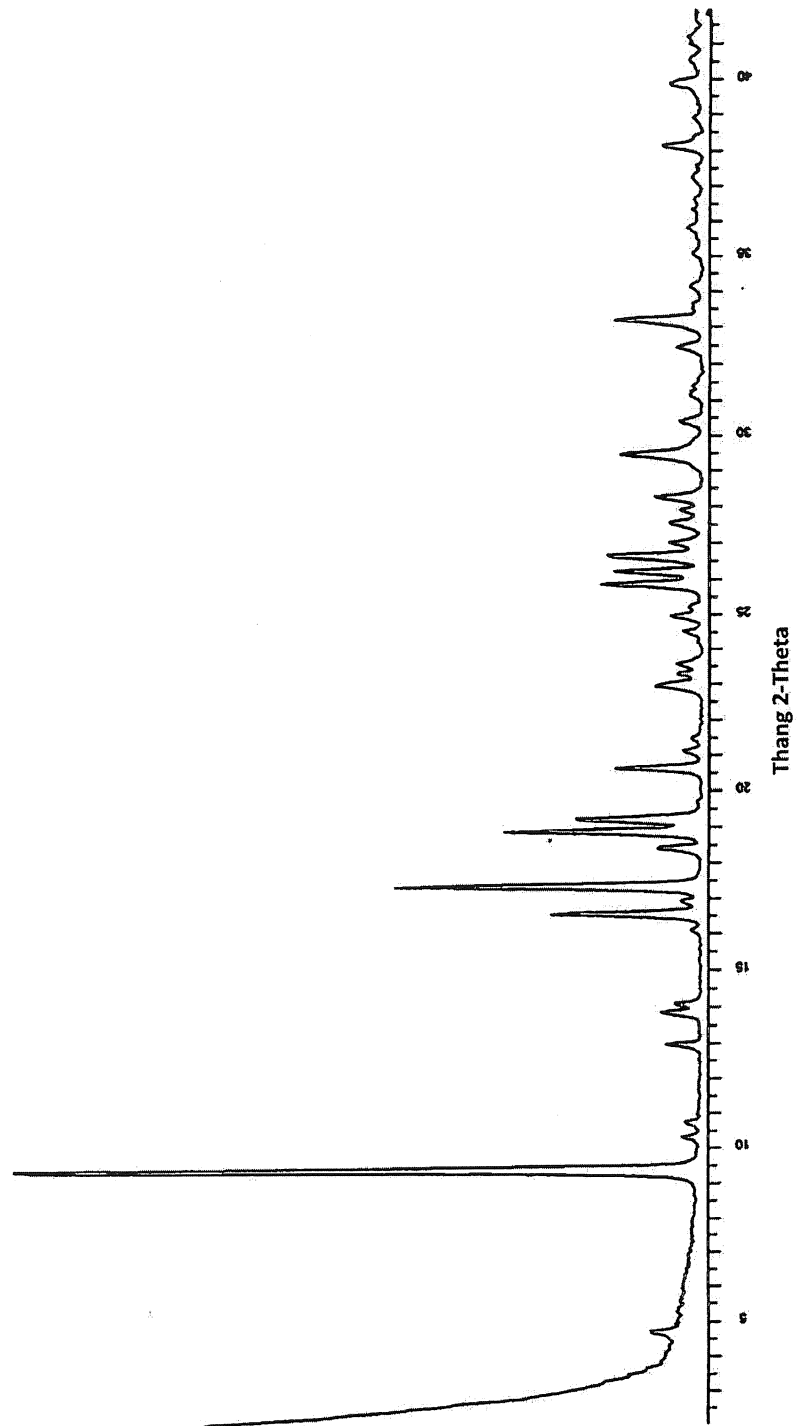
Tài liệu chuyên ngành khoa học và patent được viện dẫn trong bản mô tả này thiết lập kiến thức mà sẵn có cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng trong bản mô tả này có cùng một nghĩa như người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về thường hiểu. Các patent, đơn yêu cầu, và các tài liệu tham chiếu được phát hành mà được trích dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến cùng một chừng mực như thể mỗi tài liệu được biểu đạt một cách cụ thể và riêng biệt là được đưa vào bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có những điều bất nhất, thì sáng chế này, bao gồm cả các định nghĩa, được dự định để quyết định.

Trong khi một số phương án của sáng chế đã được mô tả, thì rõ ràng là các ví dụ cơ bản được đưa ra có thể được thay đổi để chuyển tải các phương án khác, phương án này sử dụng các hợp chất, các phương pháp, v.v. của sáng chế. Vì vậy, sẽ được nhìn nhận rằng phạm vi của sáng chế đã được thể hiện trong bản mô tả này bằng cách lấy làm ví dụ và không được dự định là sẽ bị giới hạn bởi các phương án cụ thể.

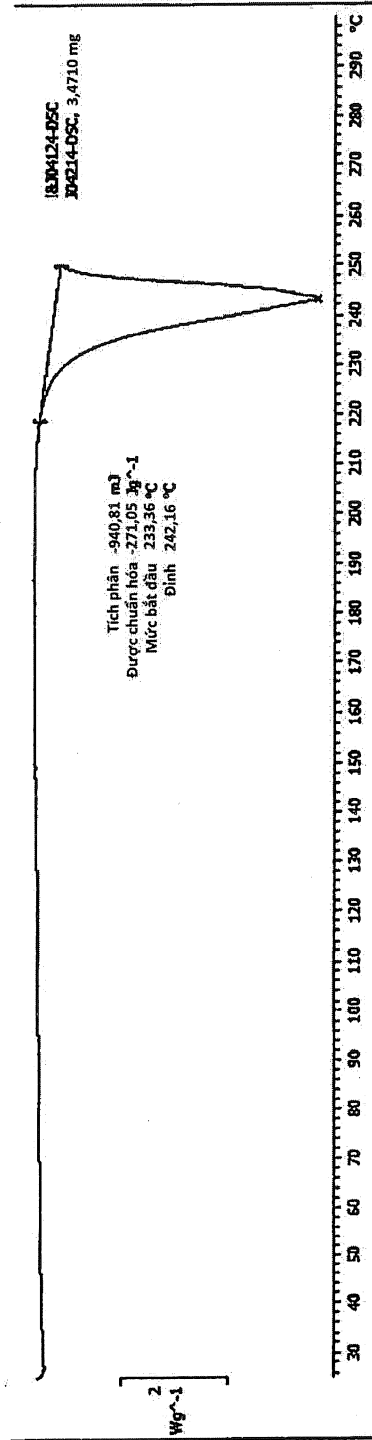
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất xitrat 6-((1R,2S)-2-aminoxyclohexylamino)-7-flo-4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol[3,4-c]pyridin-3(2H)-on, trong đó hợp chất này ở dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α bao gồm các đỉnh ở các góc 2 θ là 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, và 19,2° $\pm$ 0,2 độ và trong đó hợp chất này không có tính hút ẩm.
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu hình XRPD bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α bao gồm các đỉnh ở các góc 2 θ là 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, và 20,7° $\pm$ 0,2 độ.
3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu hình XRPD bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α bao gồm các đỉnh ở các góc 2 θ là 4,7, 9,4, 16,6, 17,4, 18,9, 19,2, 20,7, và 23,0° $\pm$ 0,2 độ.
4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được đặc trưng bởi mẫu hình XRPD bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α bao gồm các đỉnh ở các góc 2 θ là 4,7, 9,4, 13,0, 13,8, 14,1, 16,6, 17,4, 18,4, 18,9, 19,2, 20,7, 23,0, 23,3, 23,6, và 25,0° $\pm$ 0,2 độ.
5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4 và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này thích hợp để dùng qua đường miệng.
7. Dược phẩm theo điểm 6, trong đó dược phẩm này là dạng liều được chọn từ viên nang và viên nén.
8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dạng liều này là viên nén.

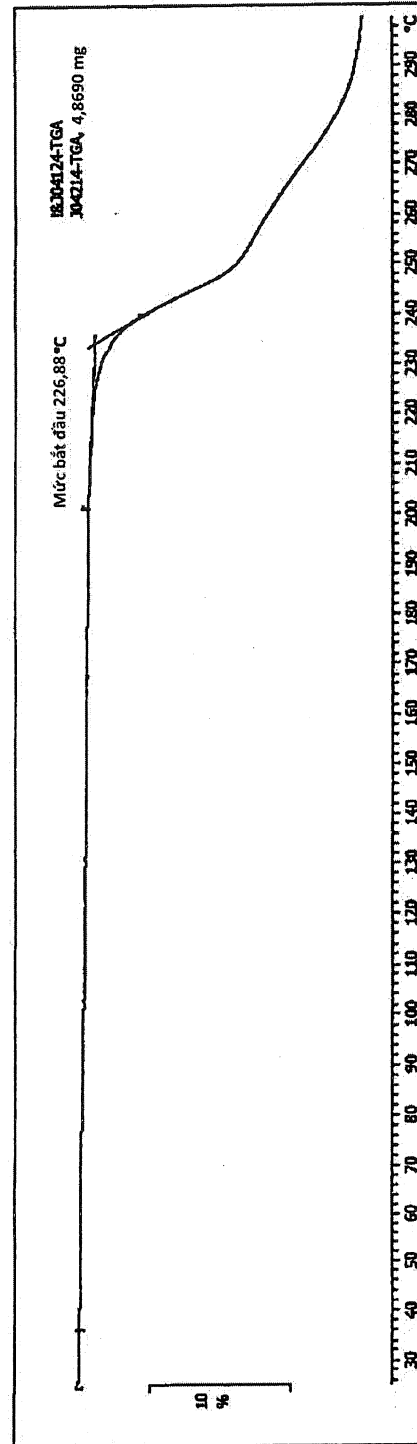
HÌNH 1



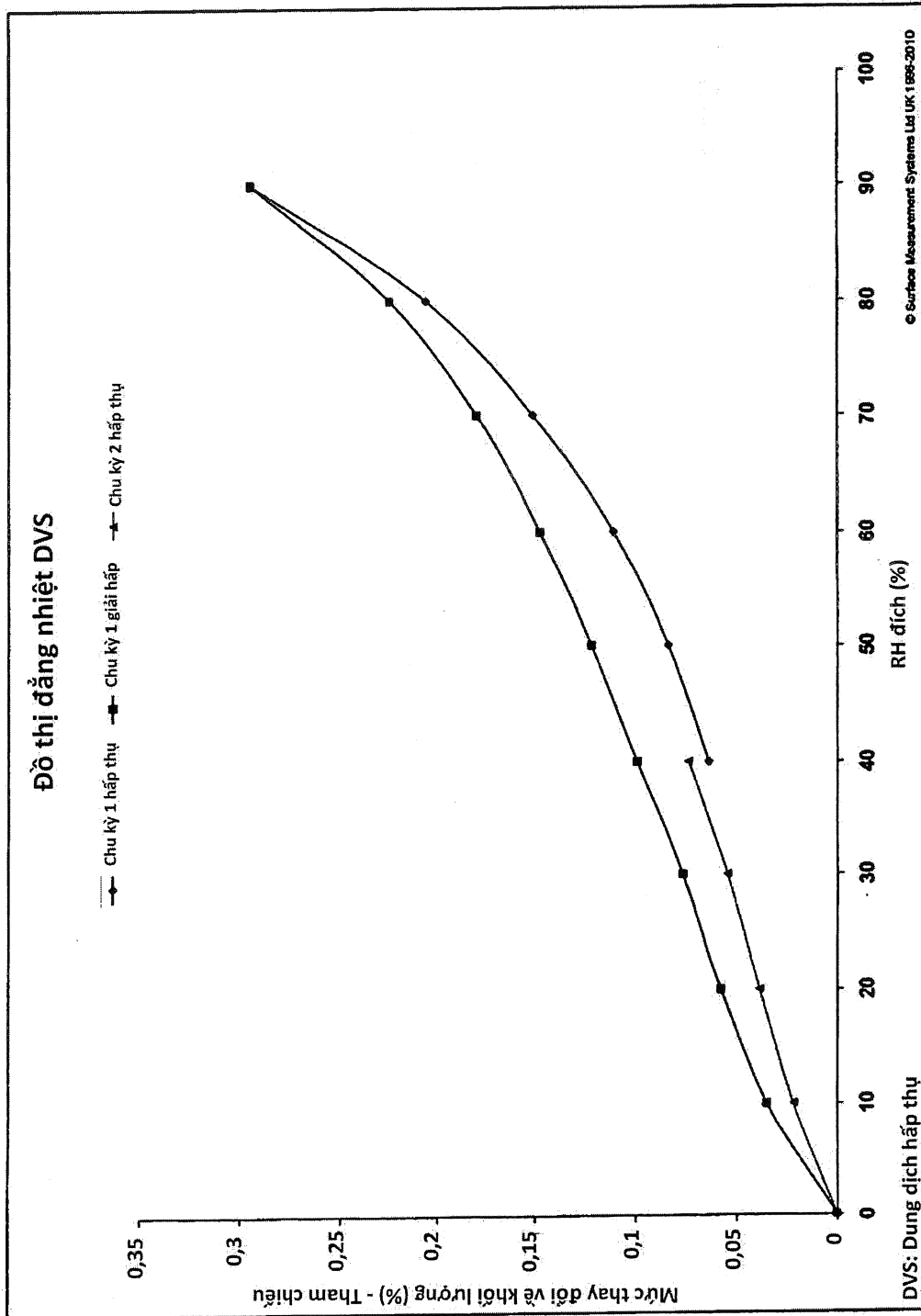
HÌNH 2



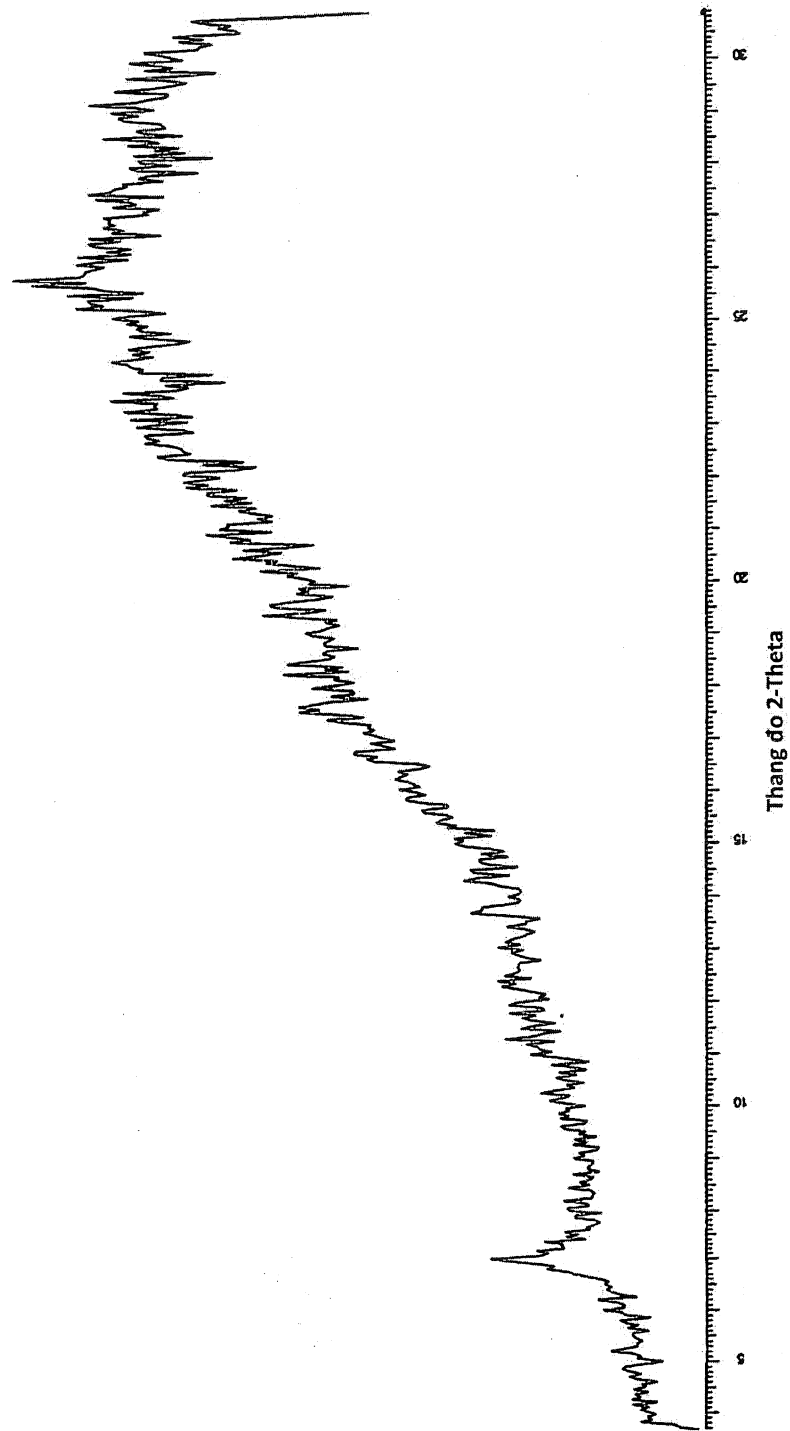
HÌNH 3



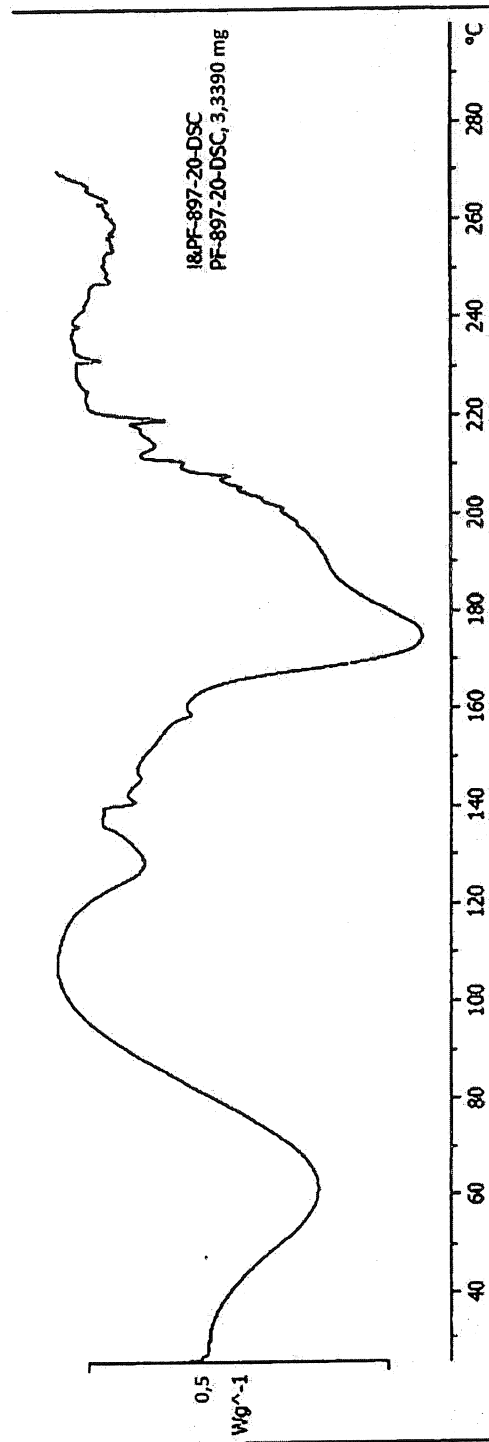
HÌNH 4



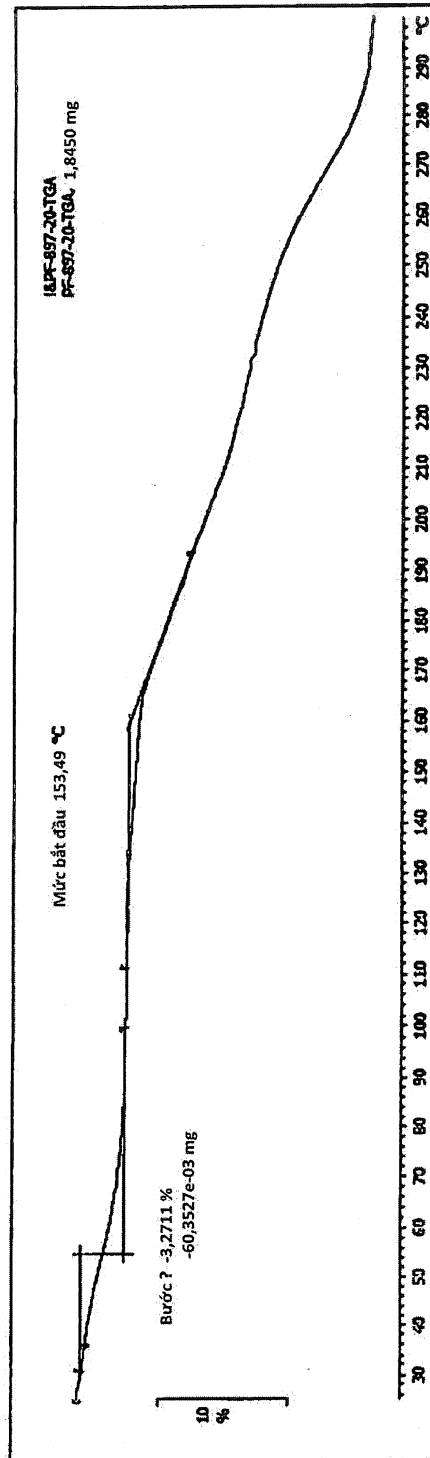
HÌNH 5



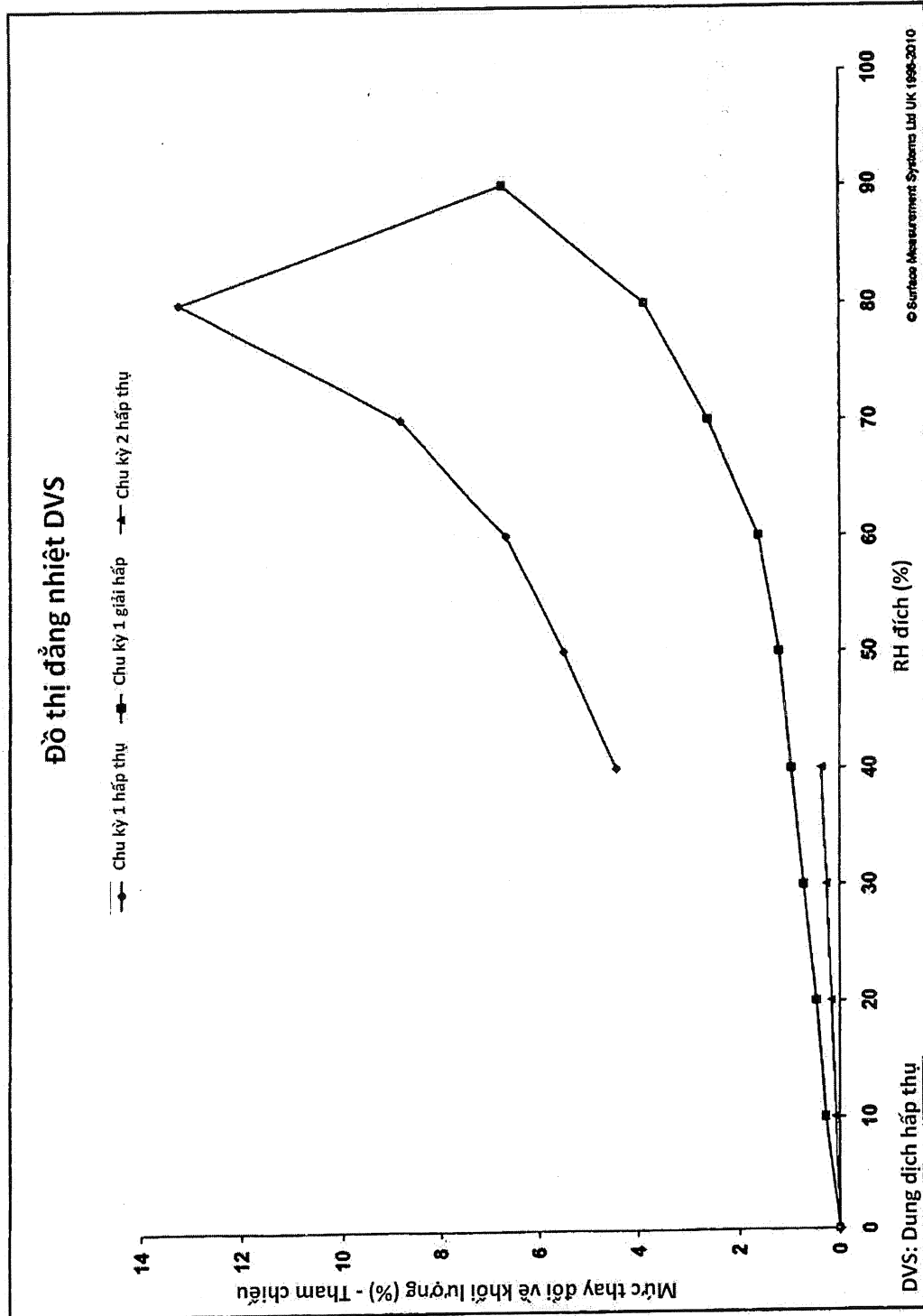
HÌNH 6



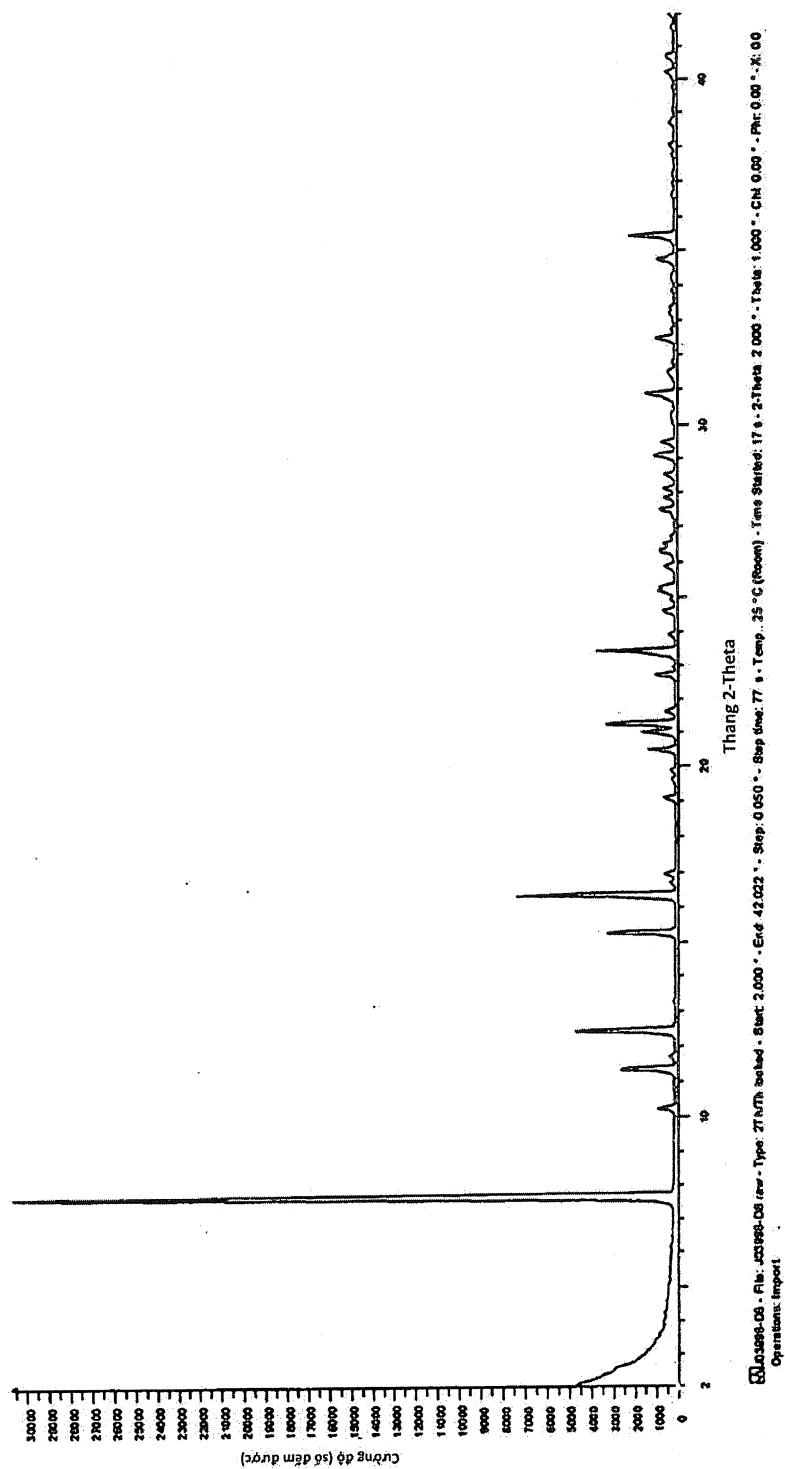
HÌNH 7



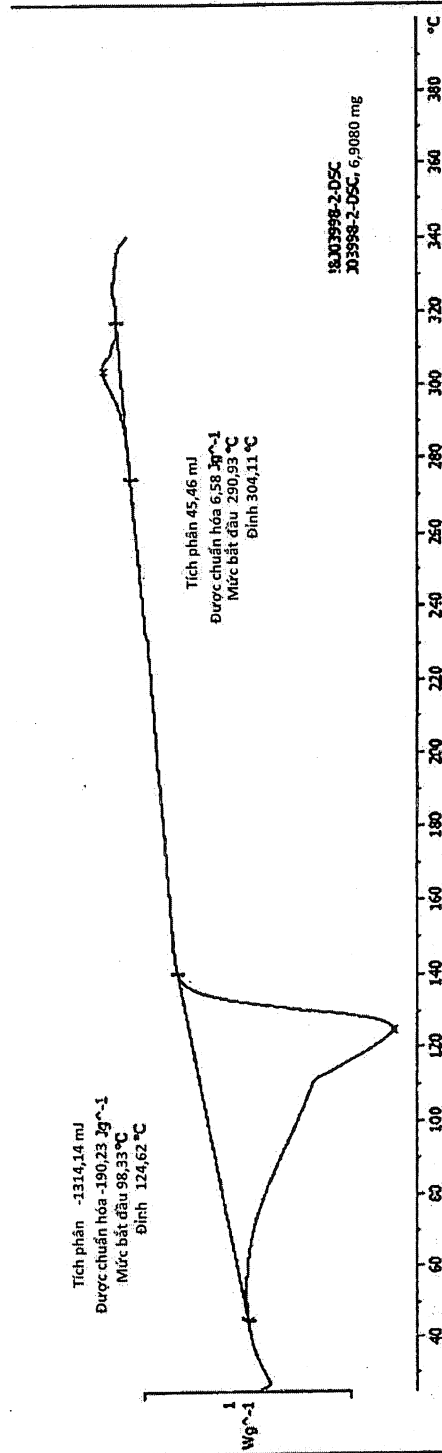
HÌNH 8



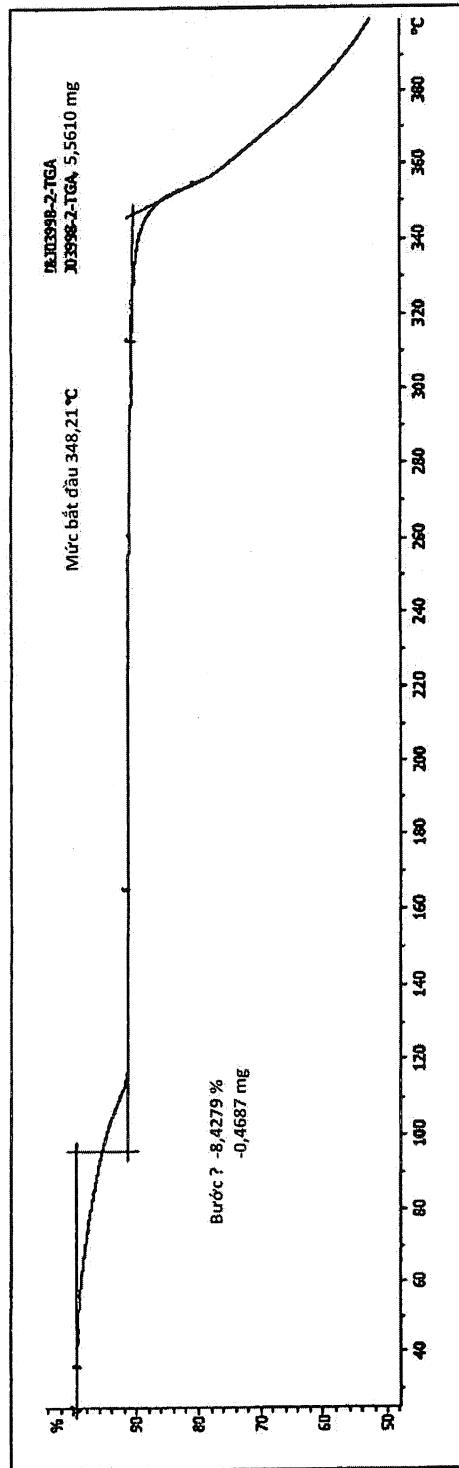
HÌNH 9



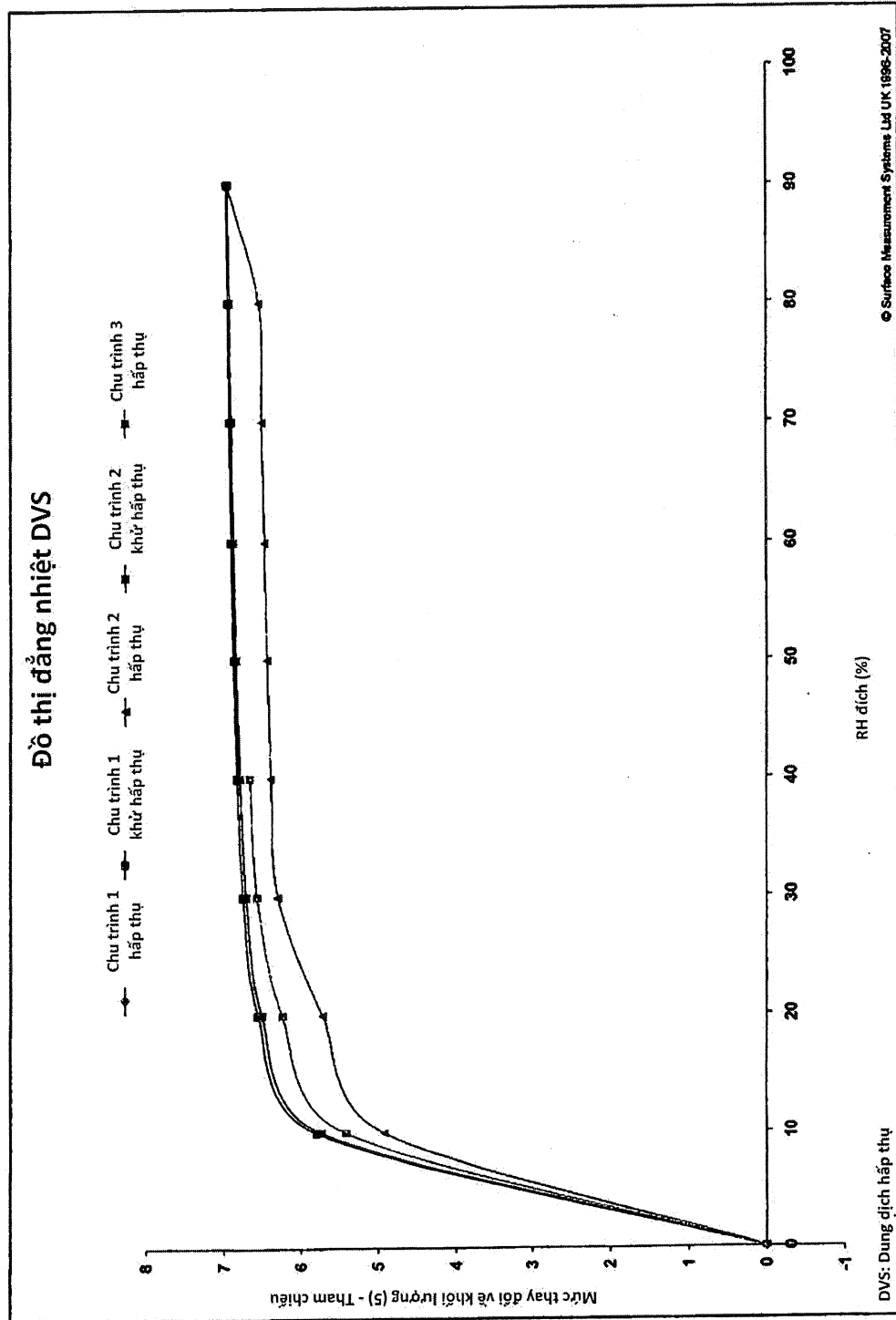
HÌNH 10



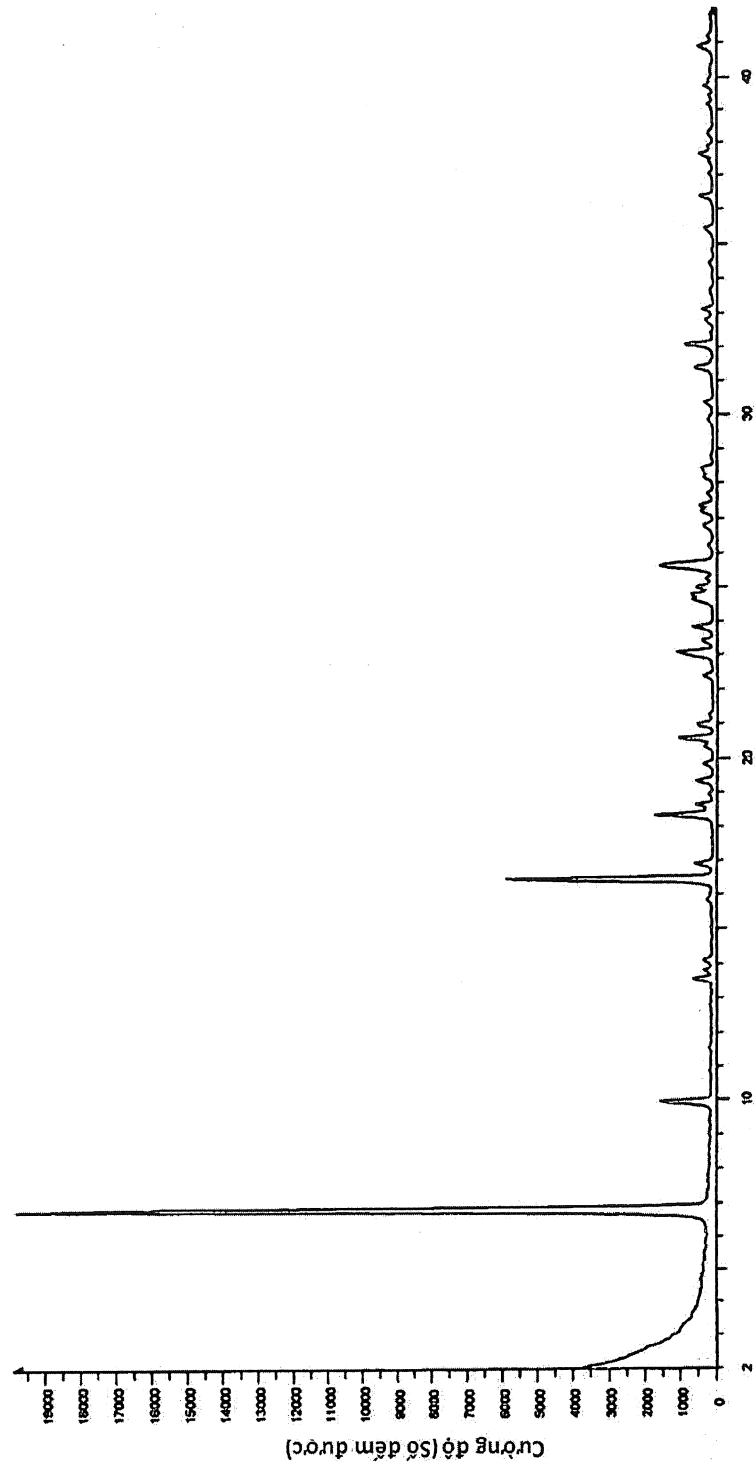
HÌNH 11



HÌNH 12



HÌNH 13



HÌNH 14

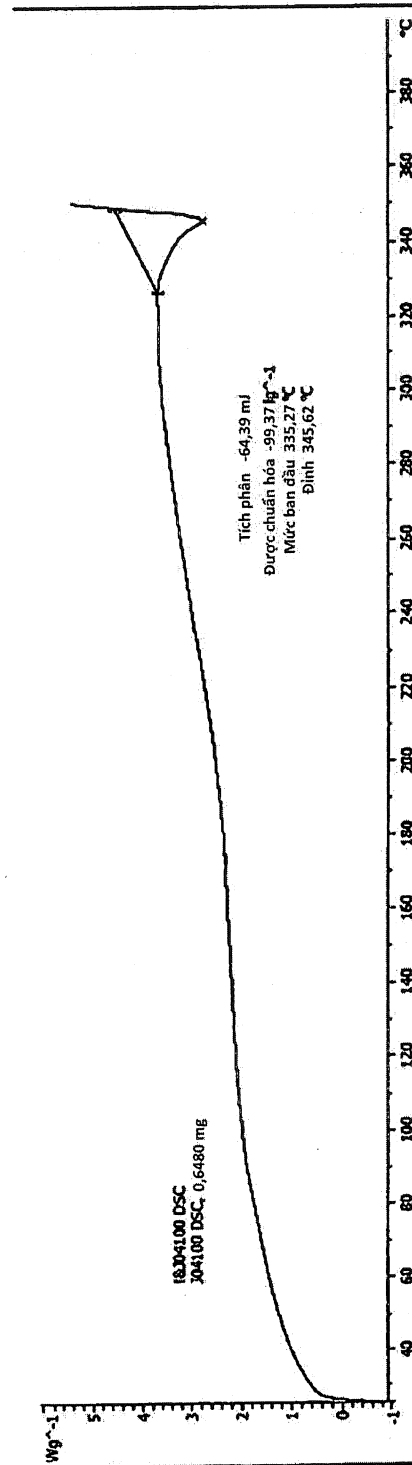
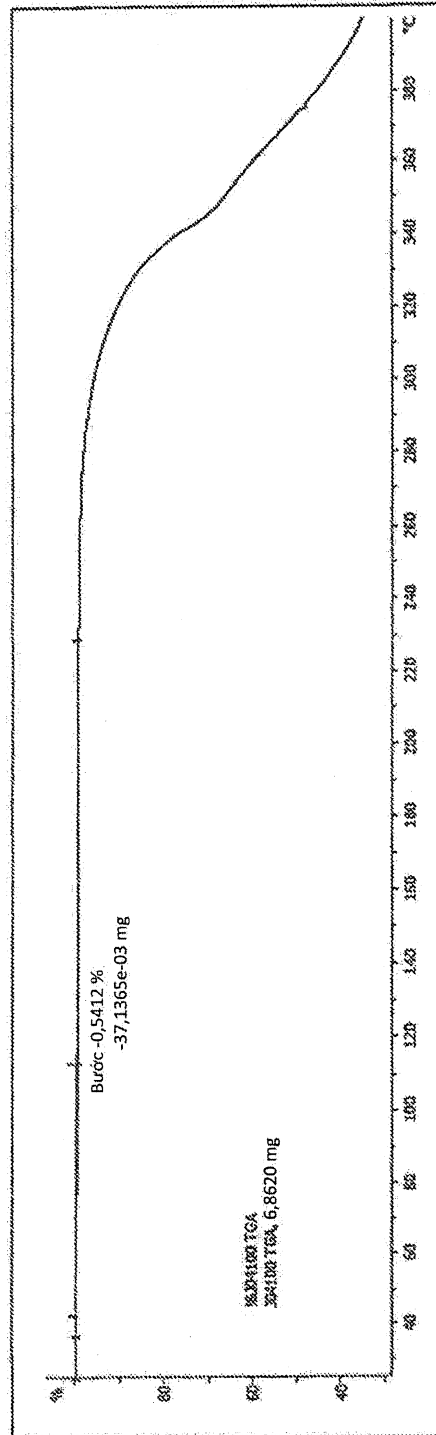
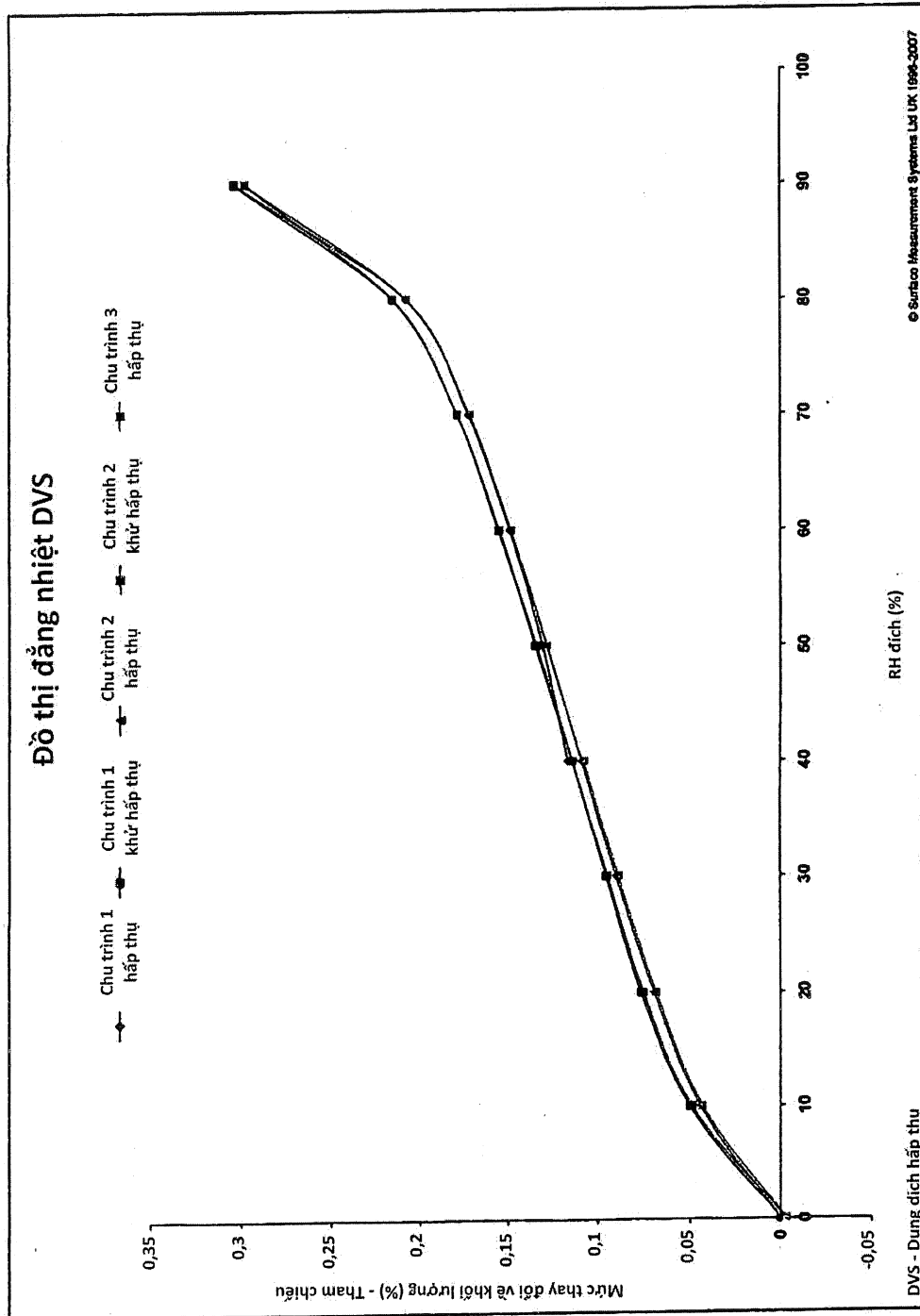


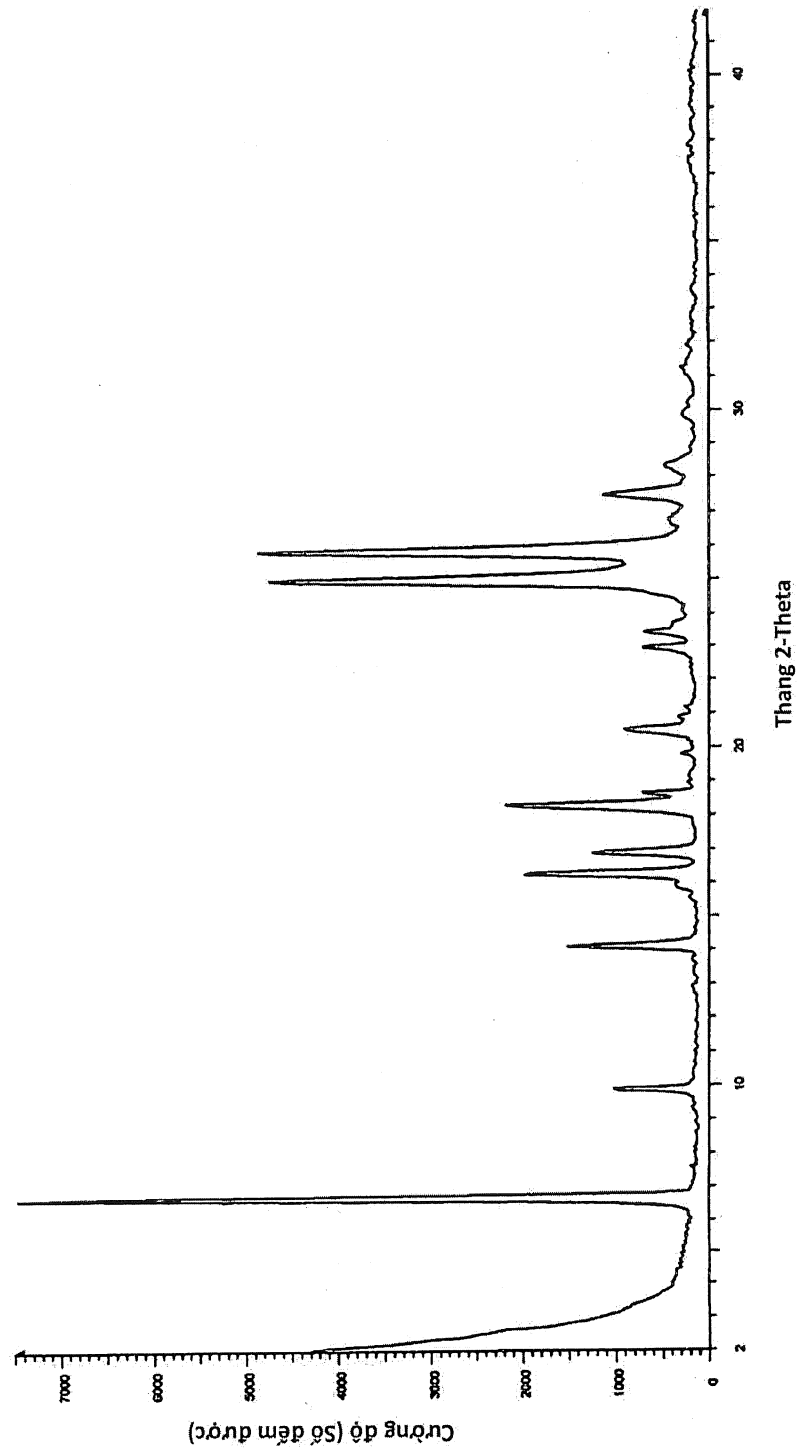
FIG. 15



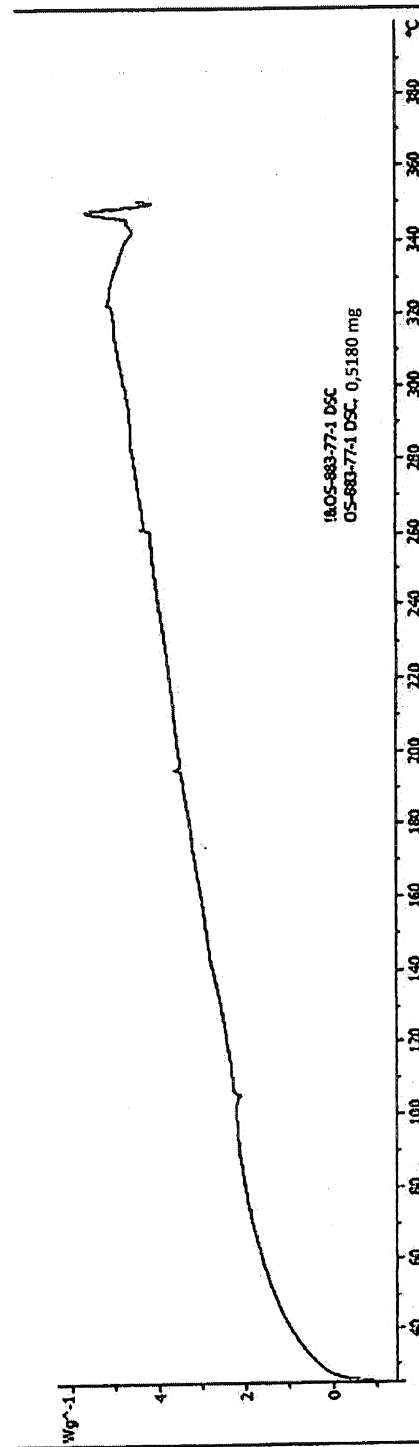
HÌNH 16



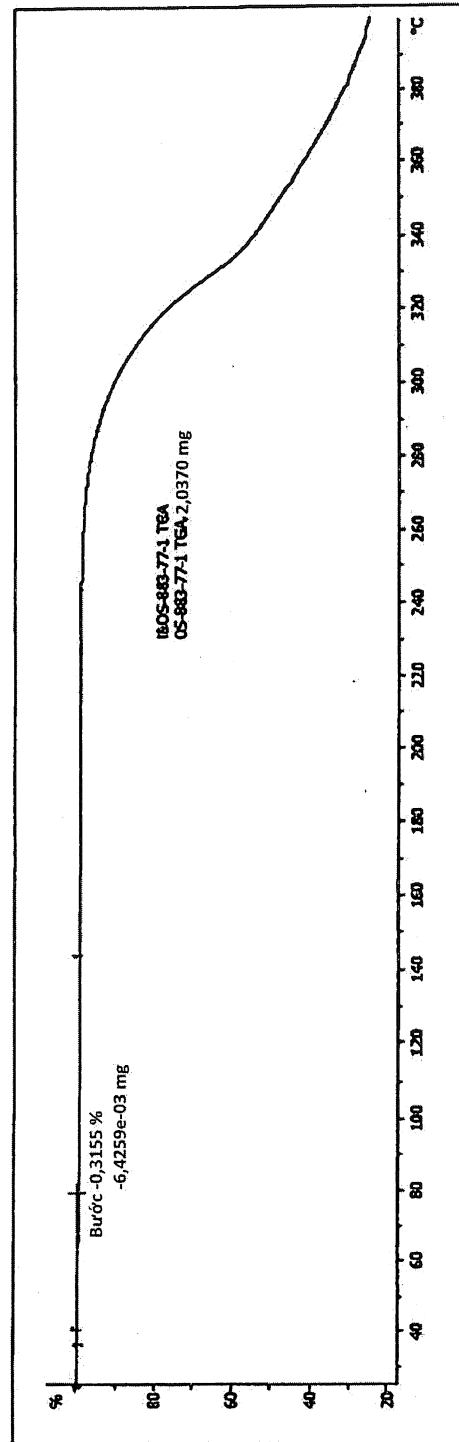
HÌNH 17



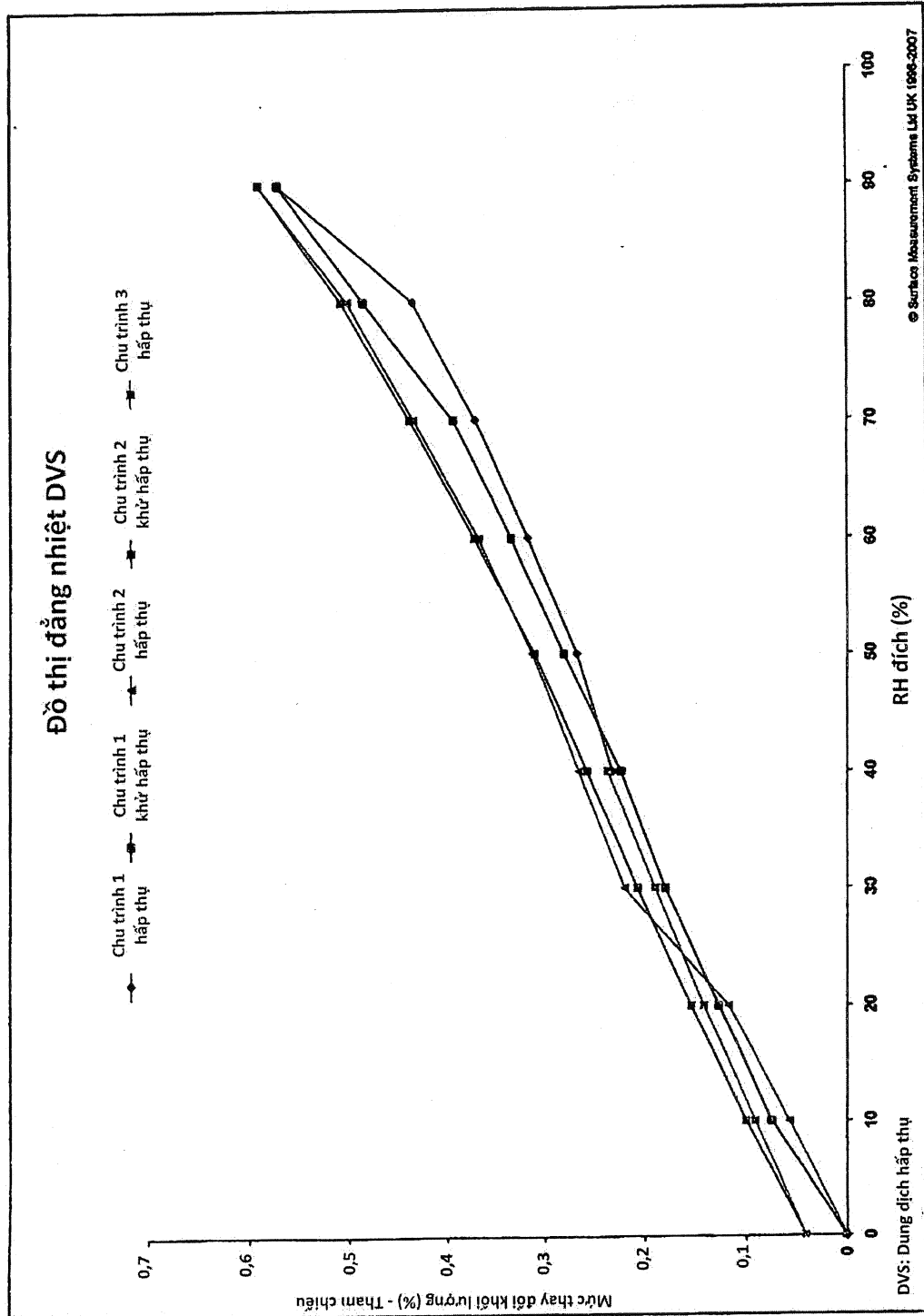
HÌNH 18



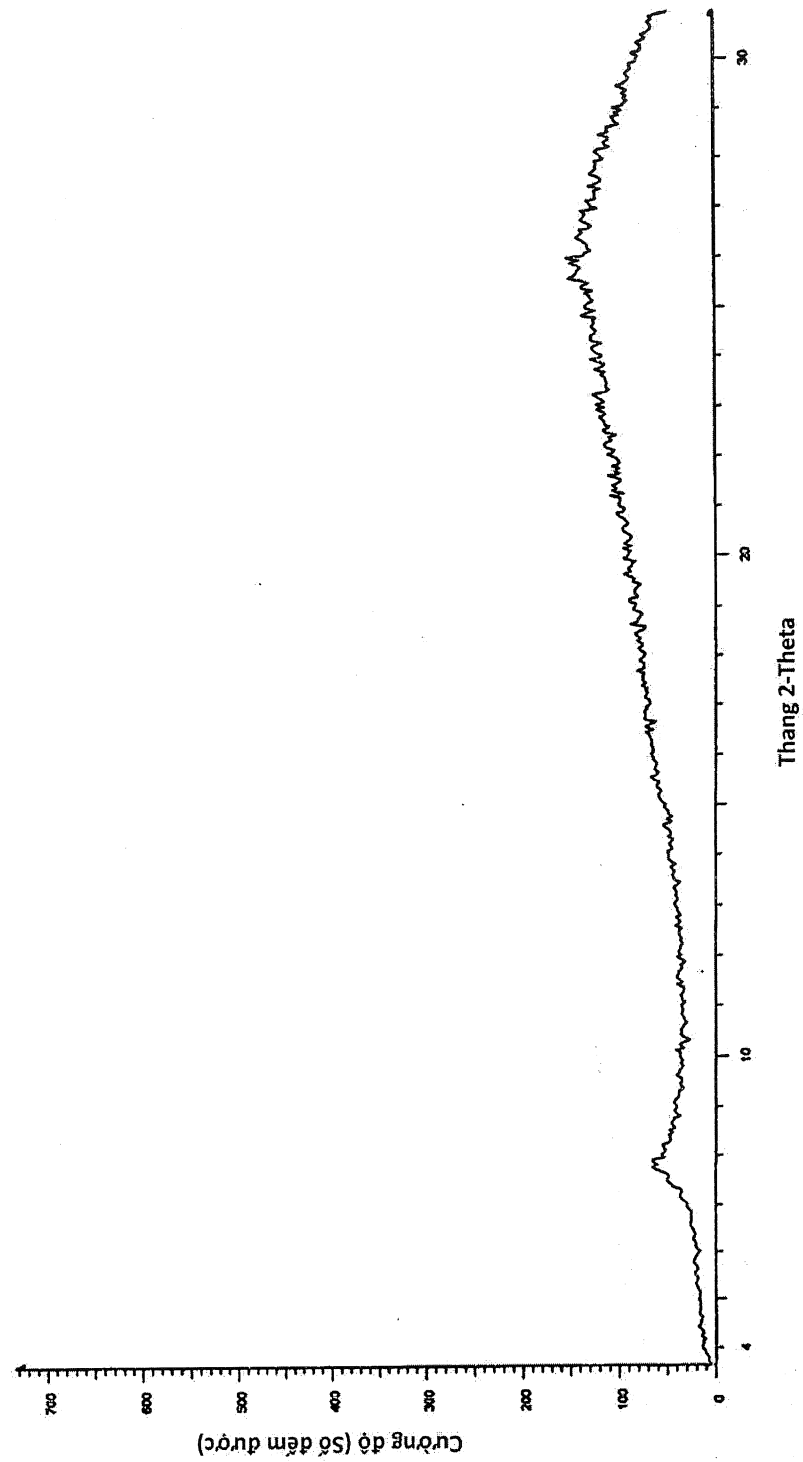
HÌNH 19



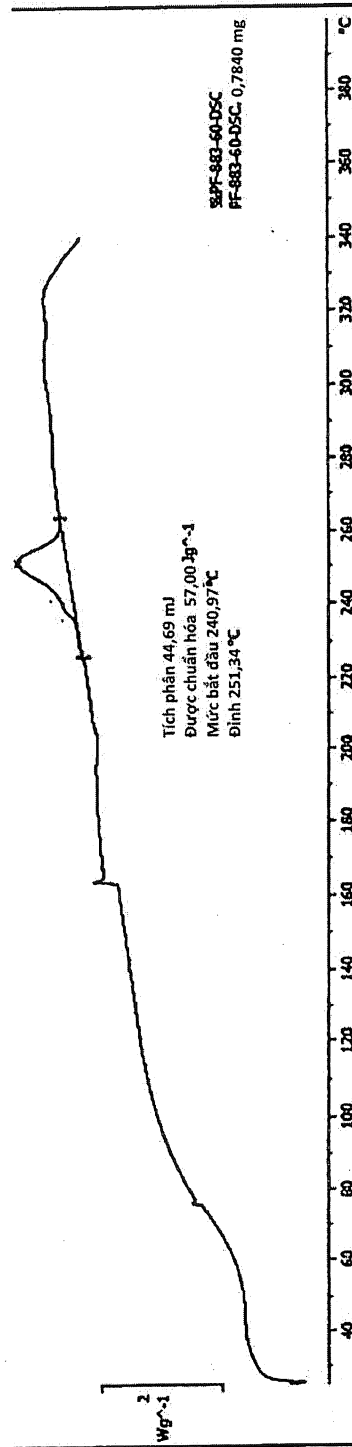
HÌNH 20



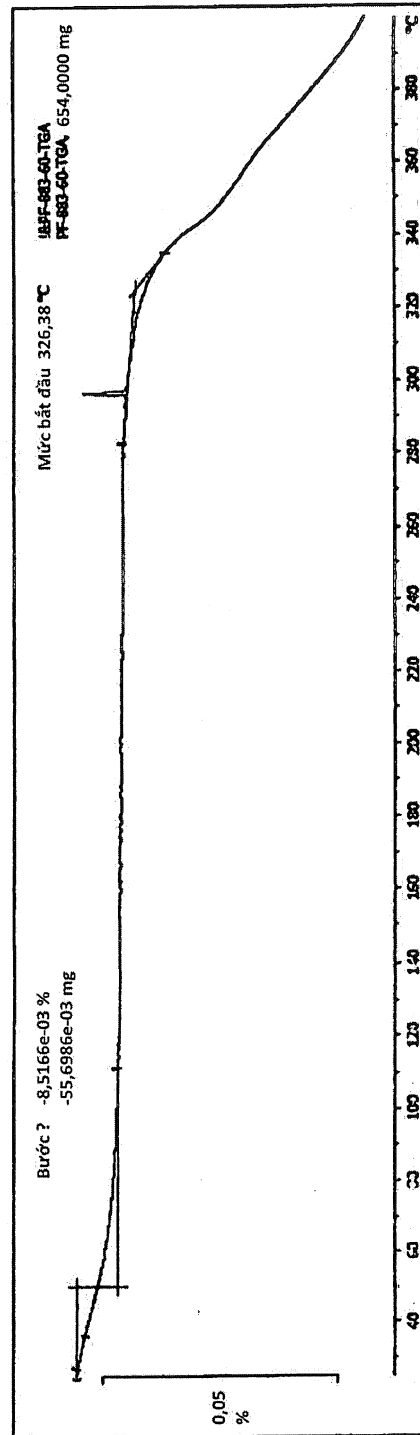
HÌNH 21



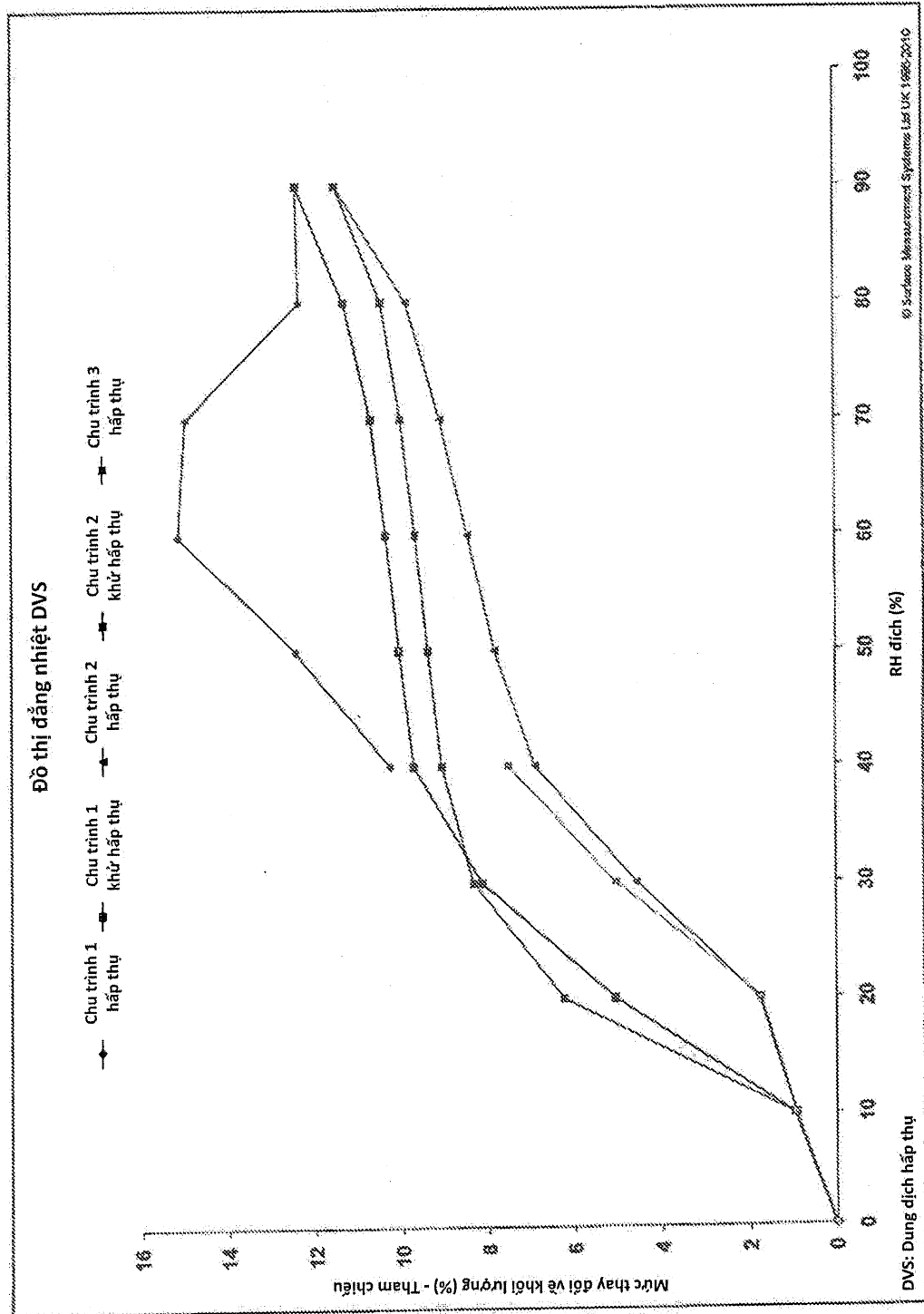
HÌNH 22



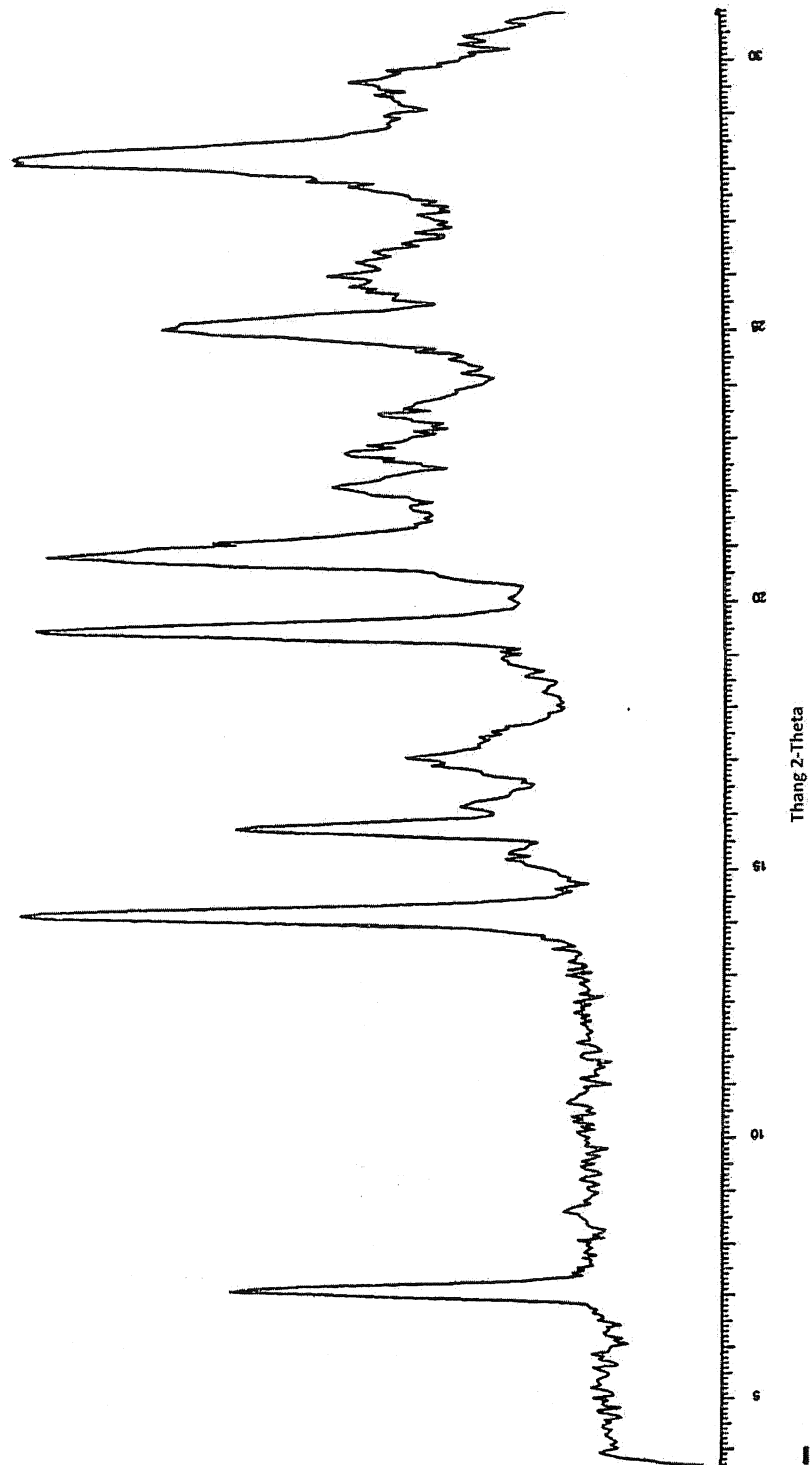
HÌNH 23



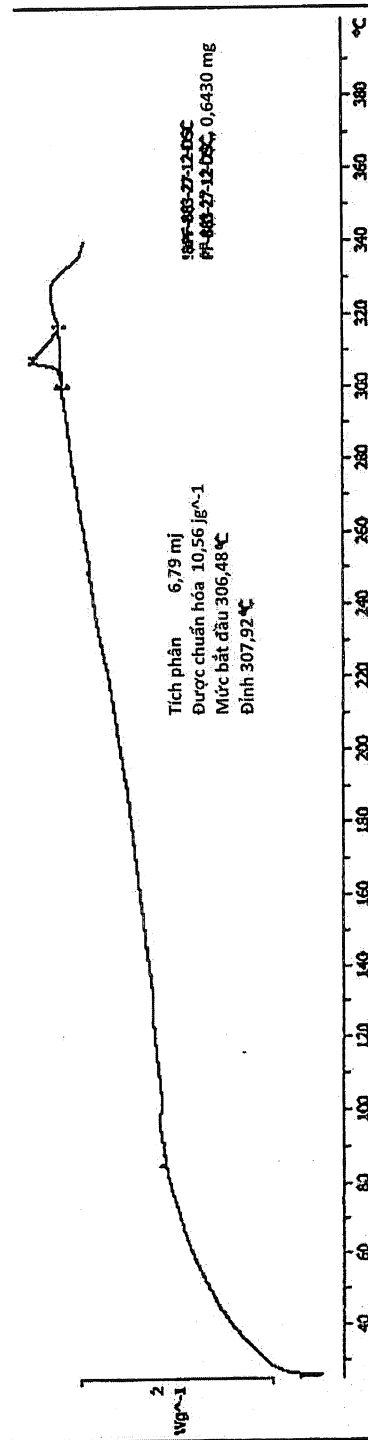
HÌNH 24



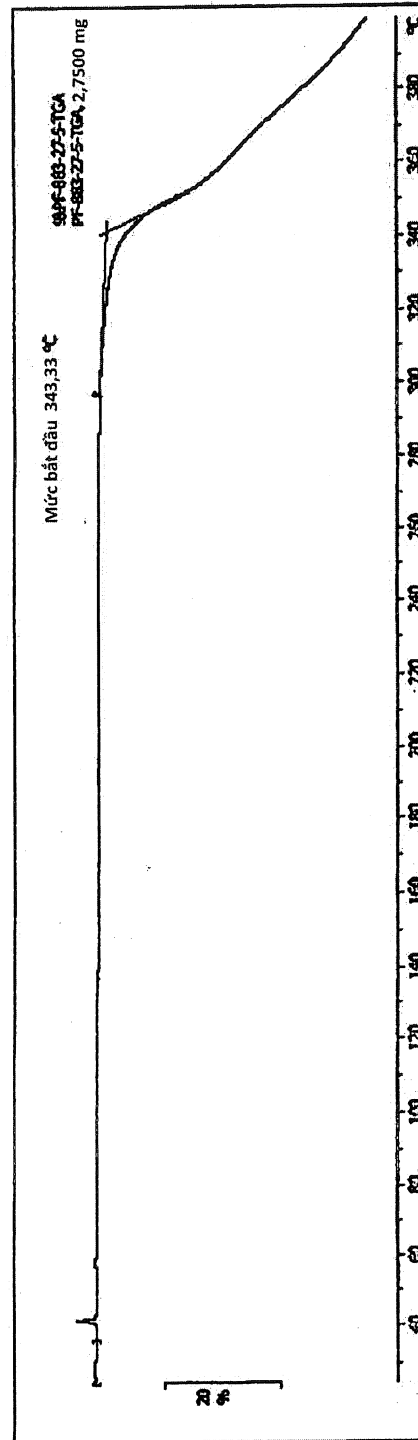
HÌNH 25



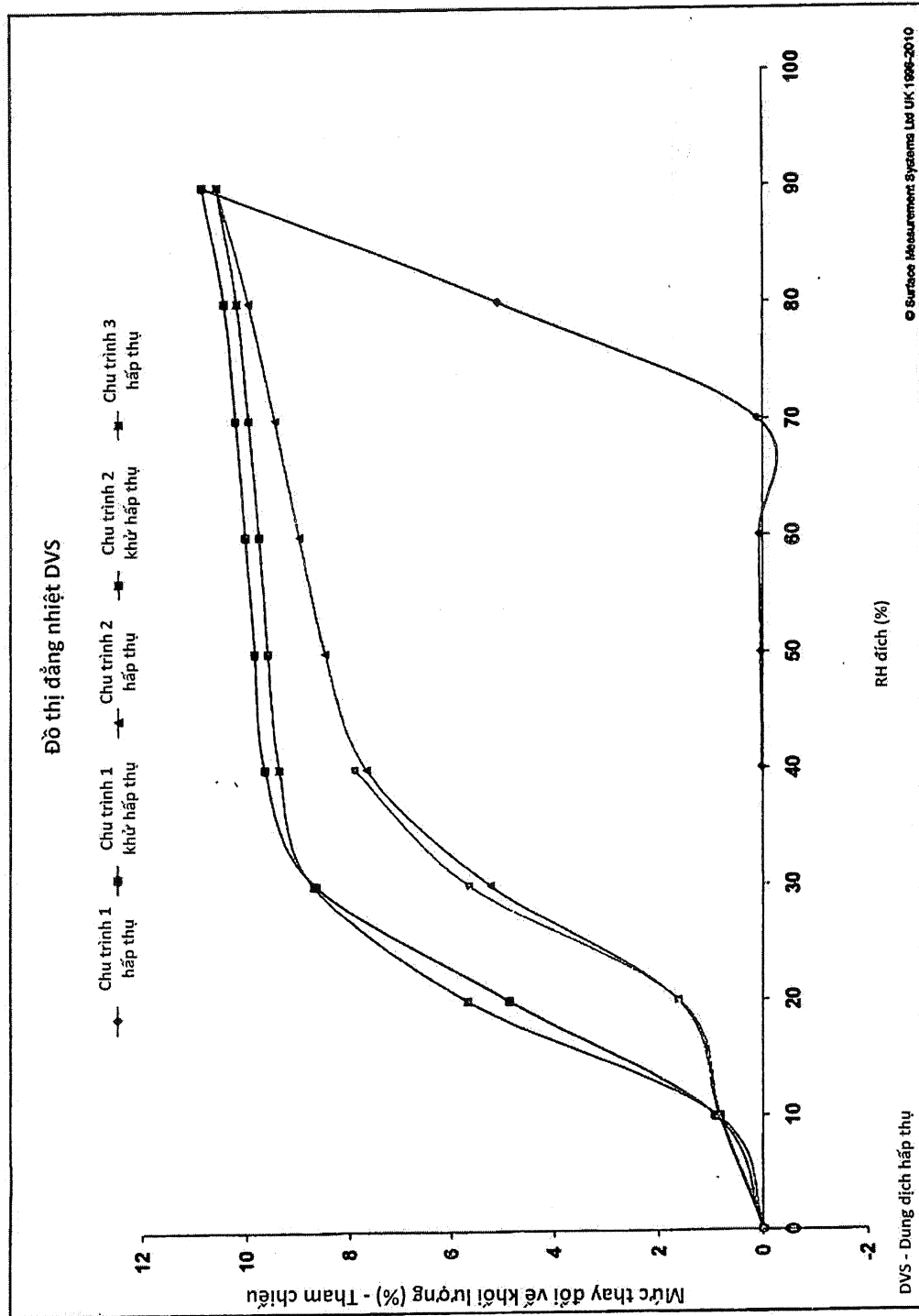
HÌNH 26



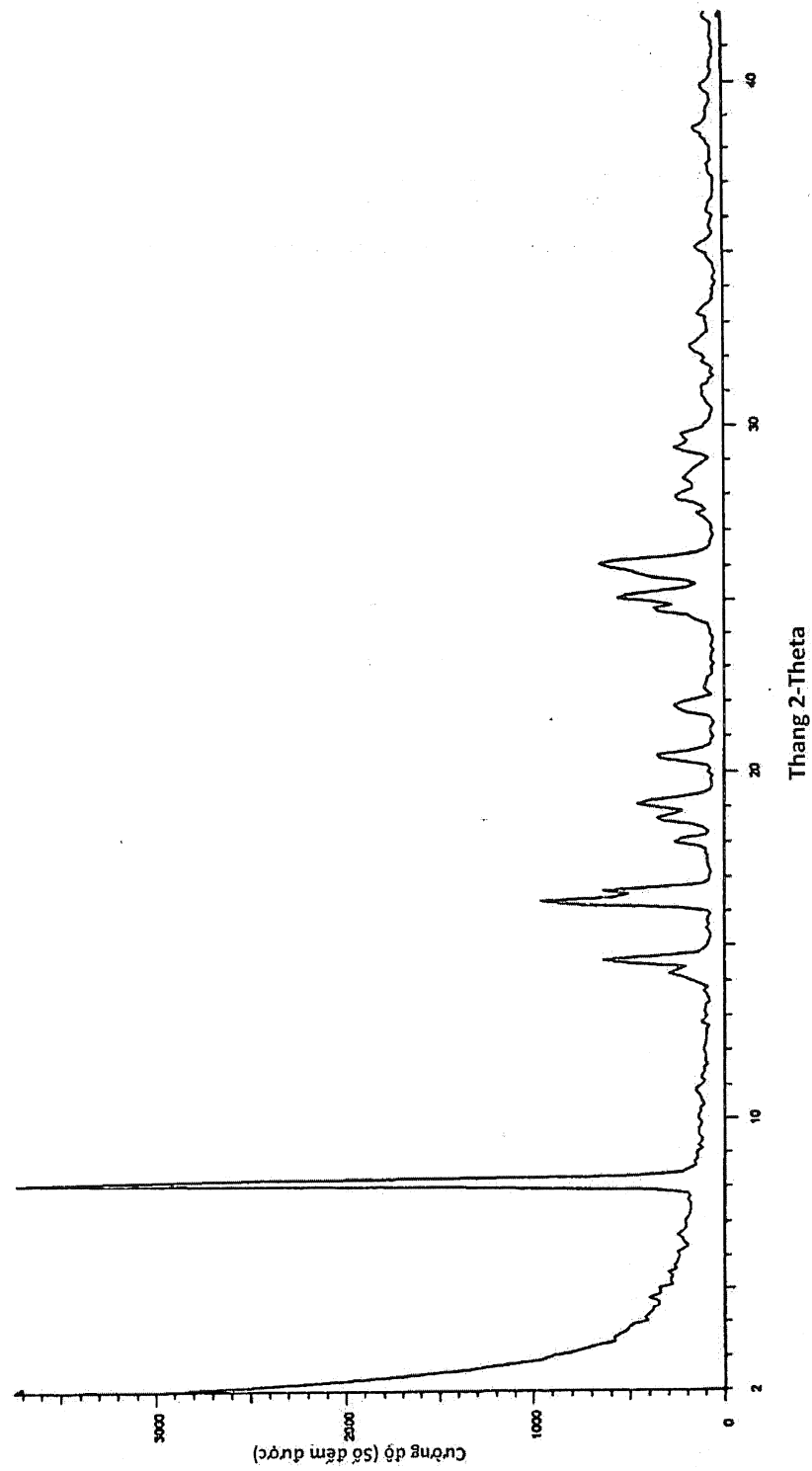
HÌNH 27



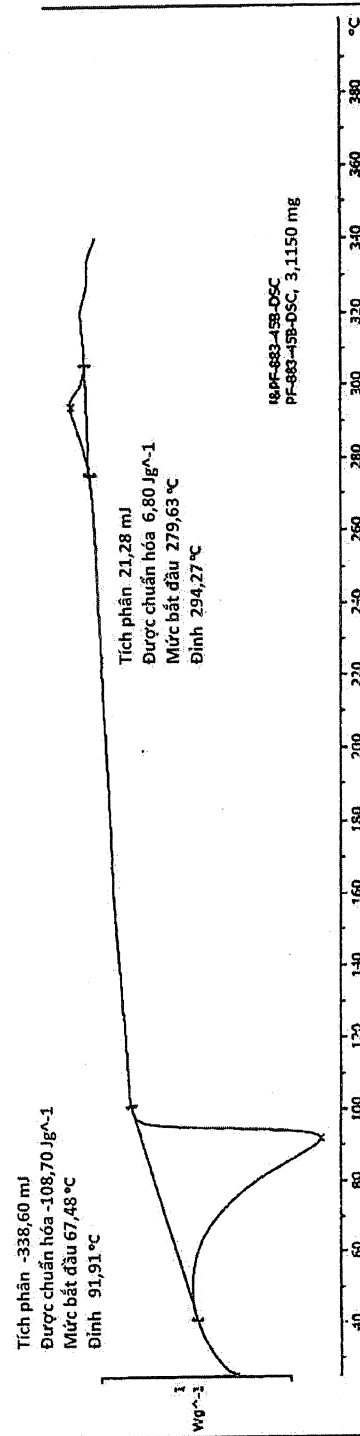
HÌNH 28



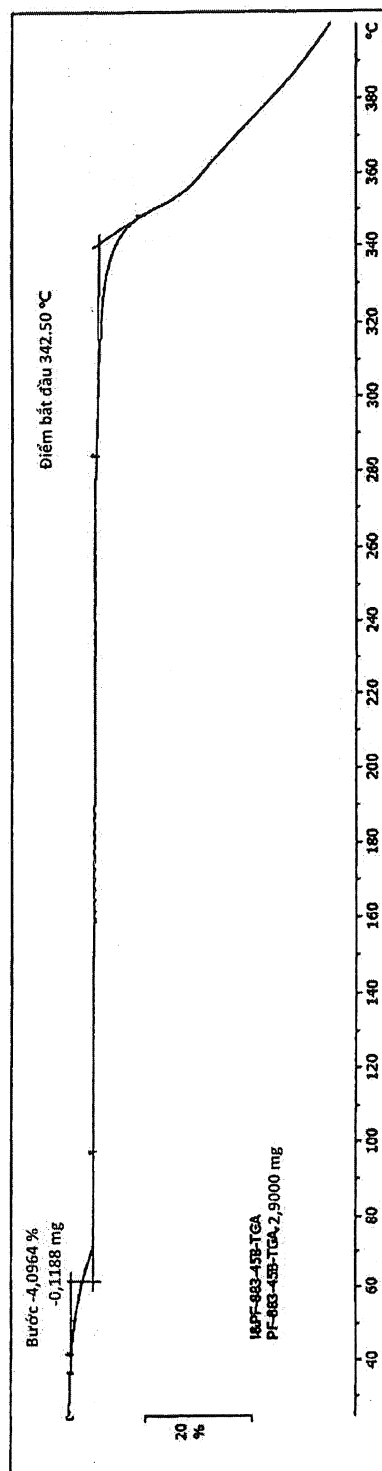
HÌNH 29



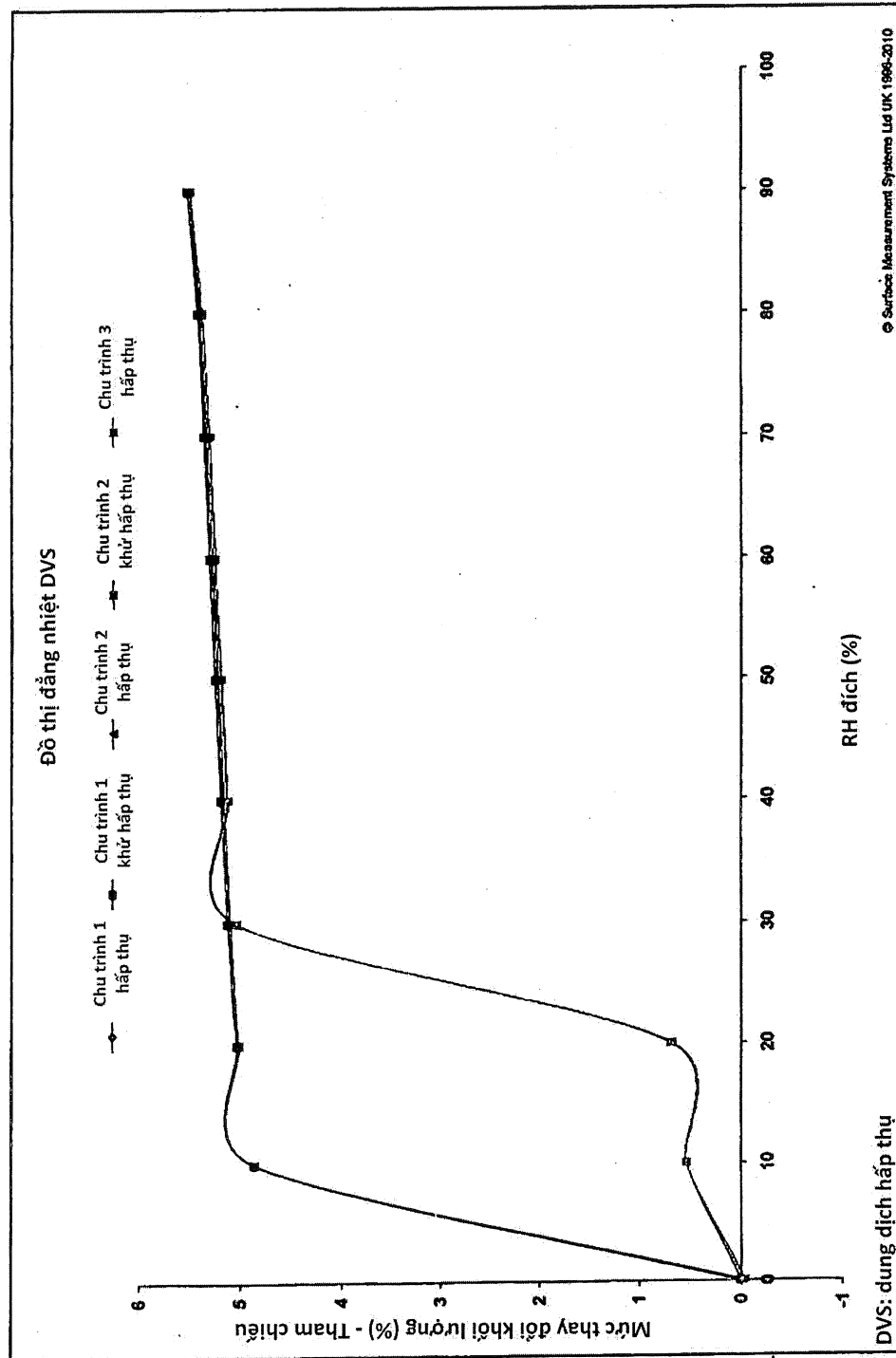
HÌNH 30



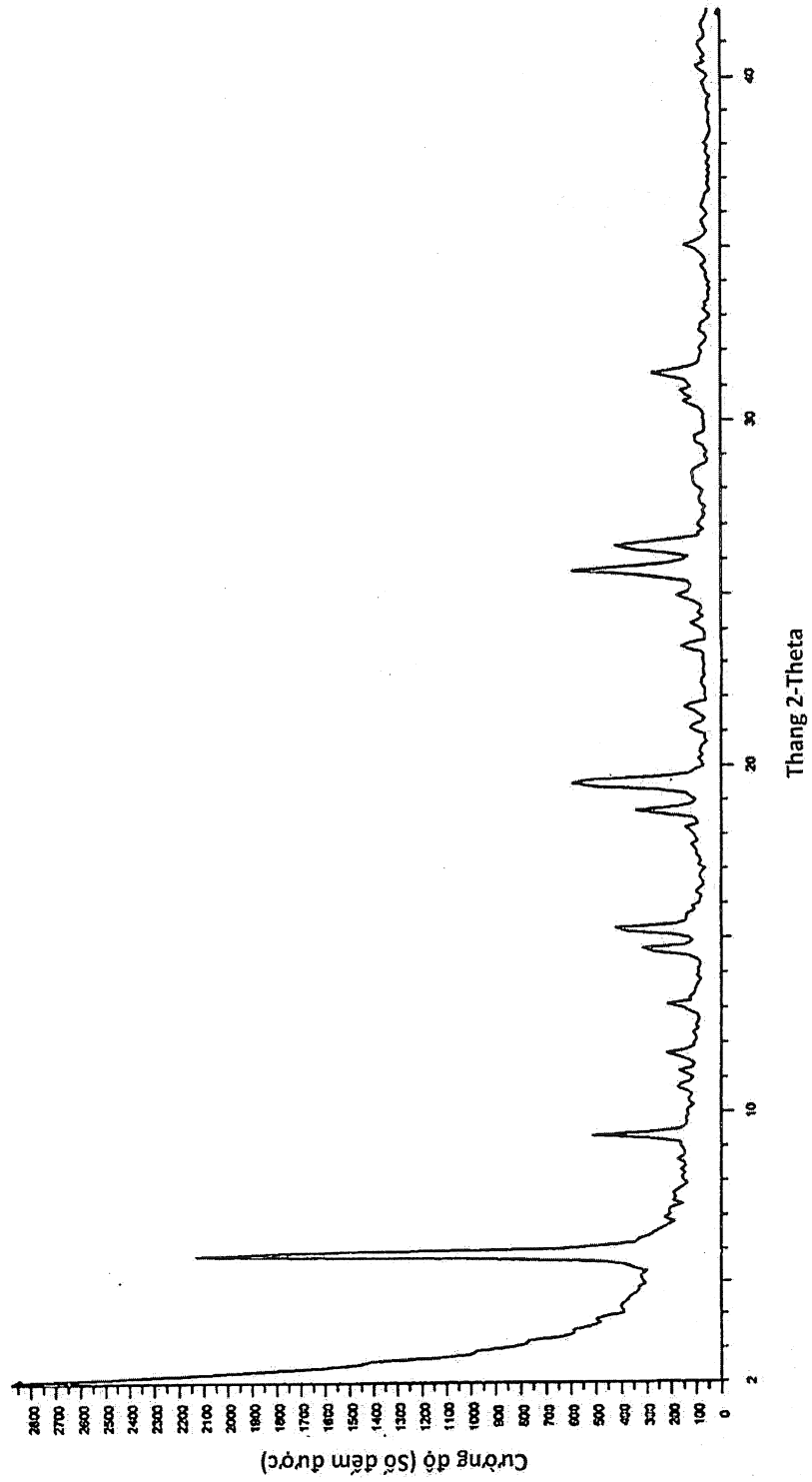
HÌNH 31



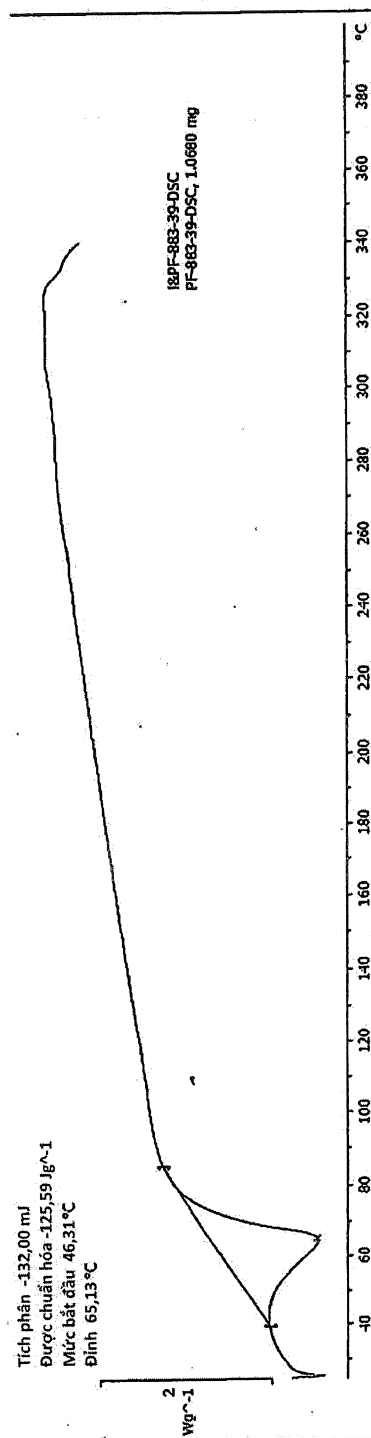
HÌNH 32



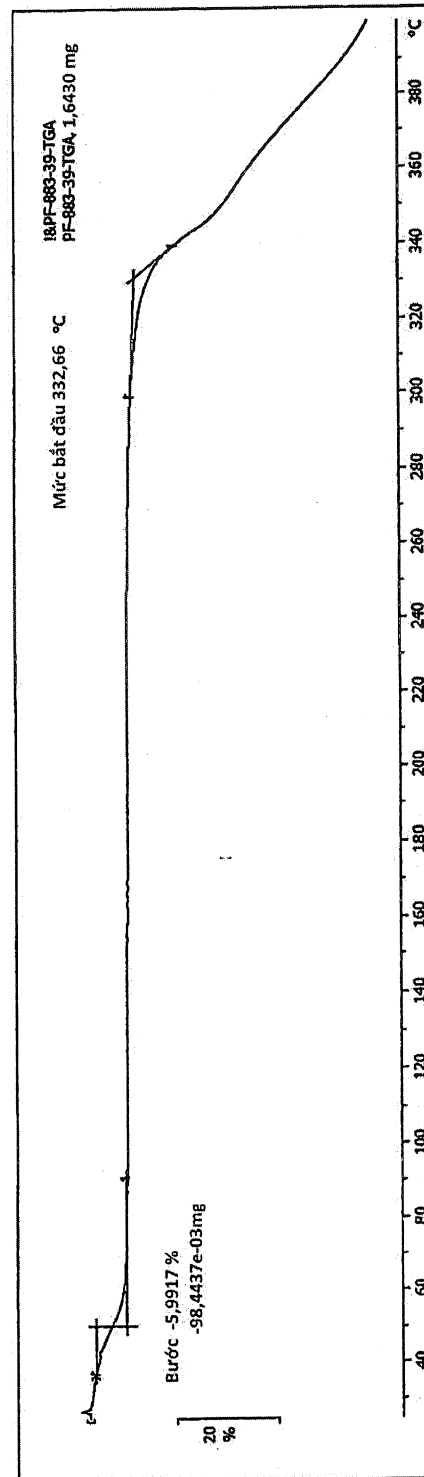
HÌNH 33



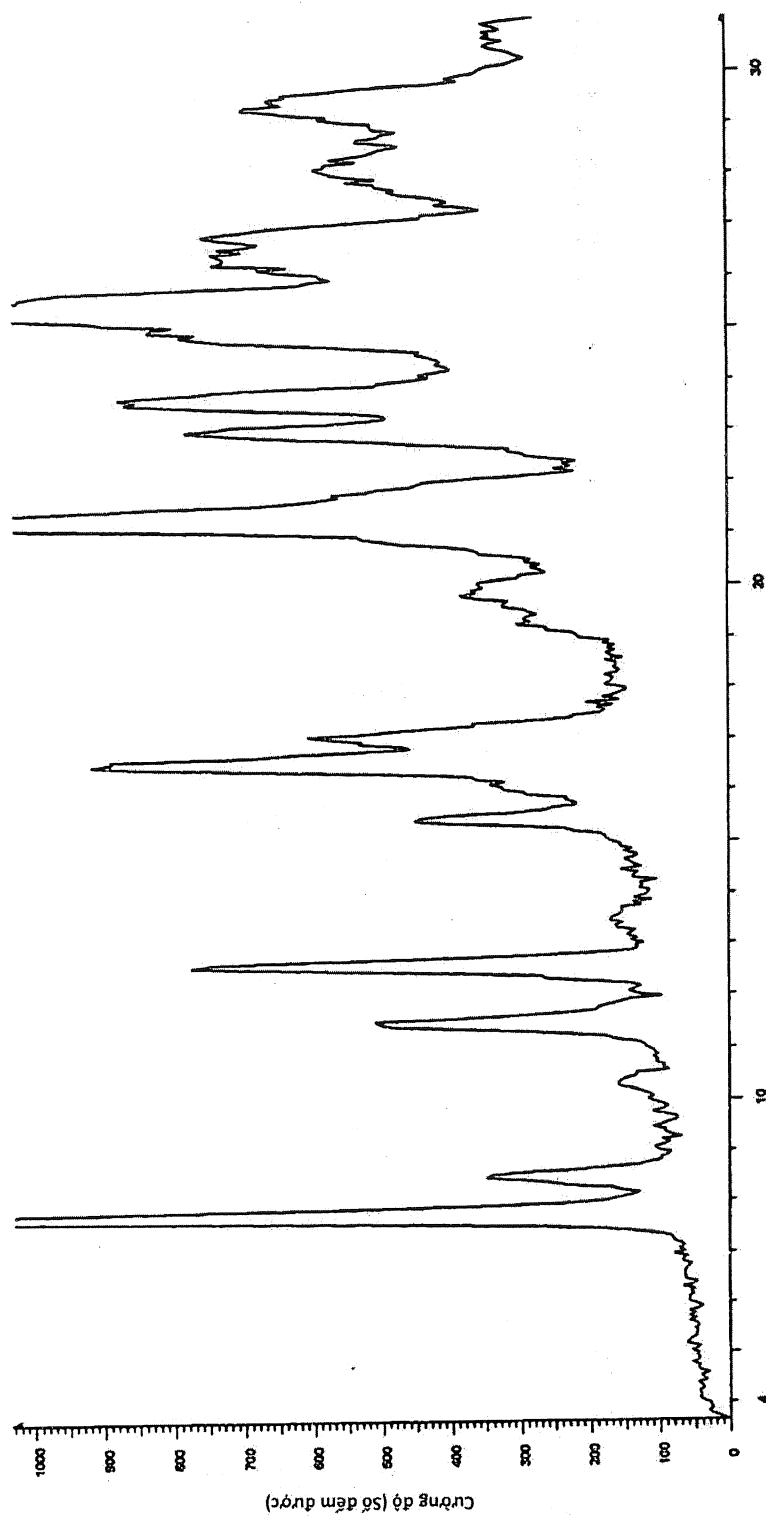
HÌNH 34



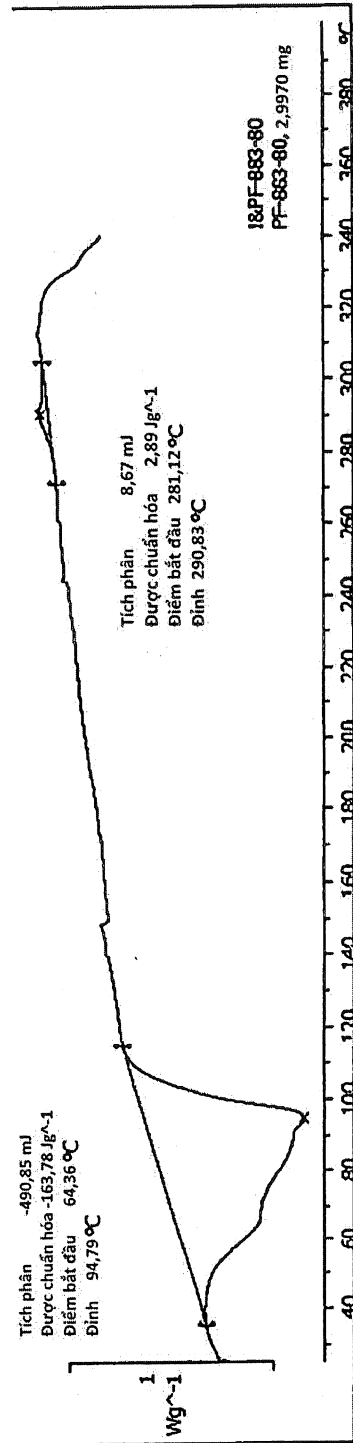
HÌNH 35



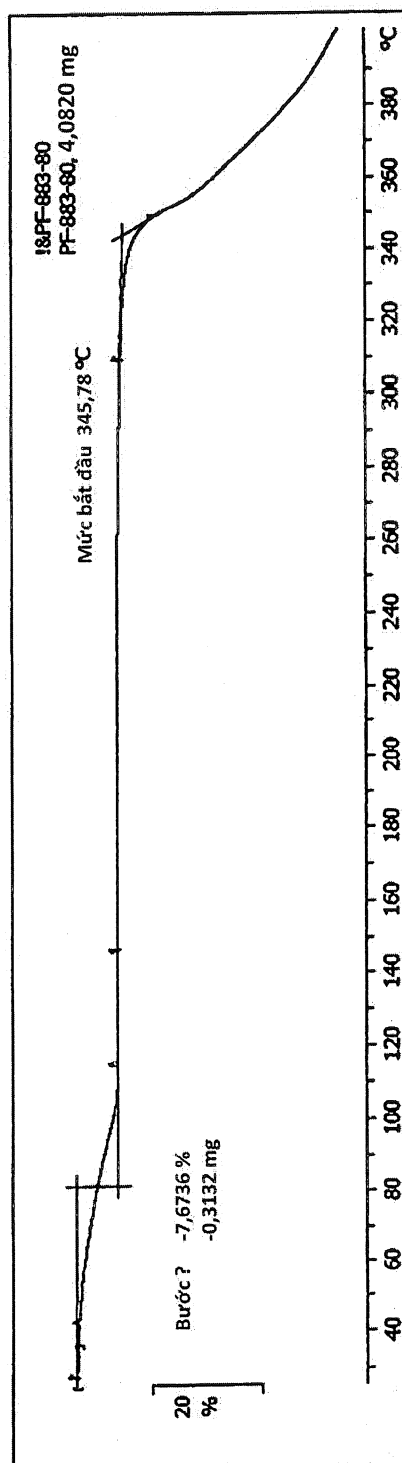
HÌNH 36



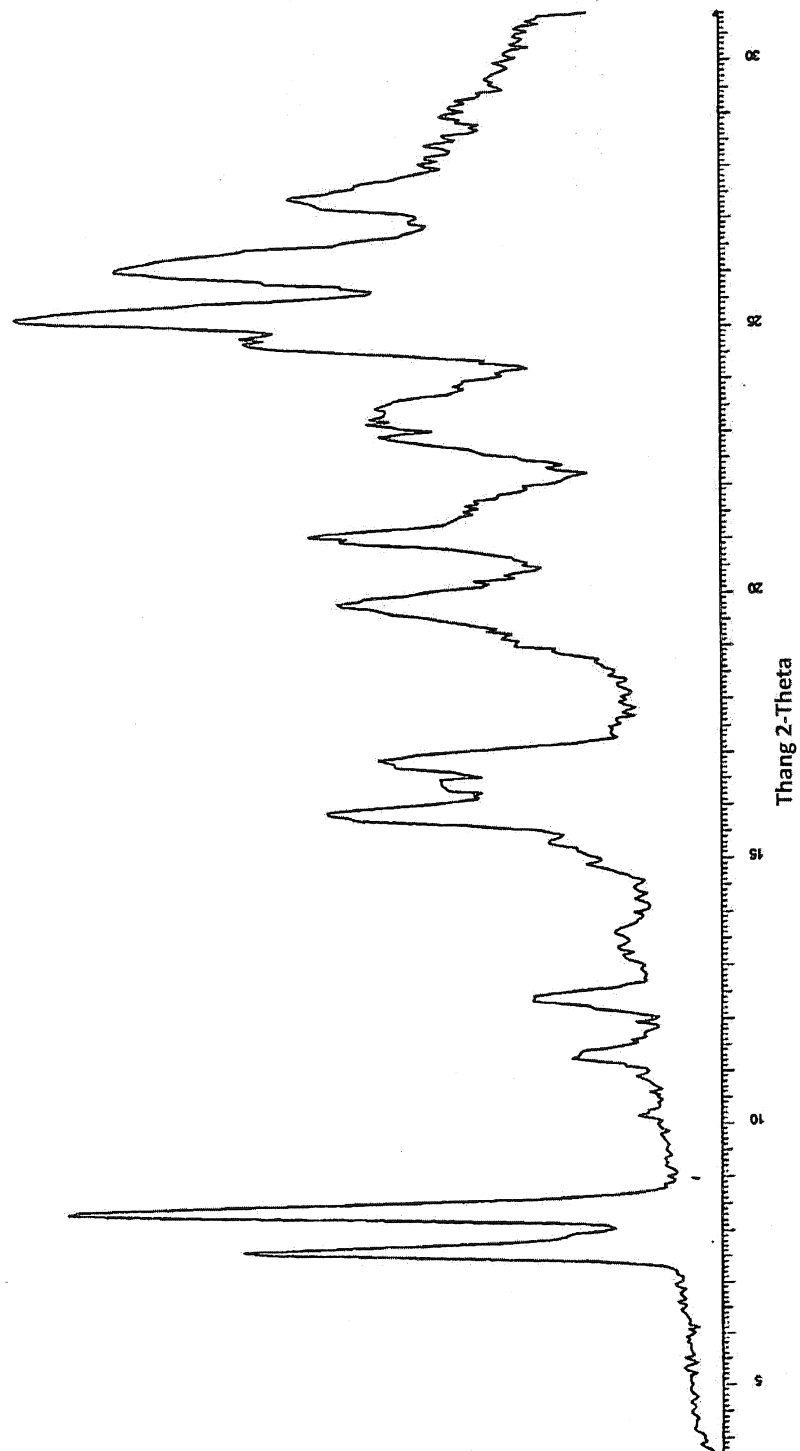
HÌNH 37



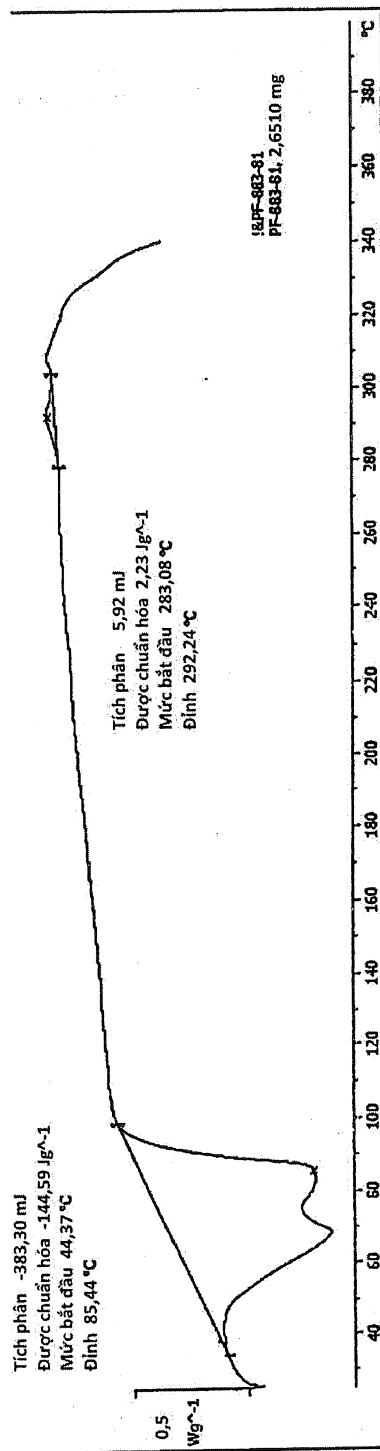
HÌNH 38



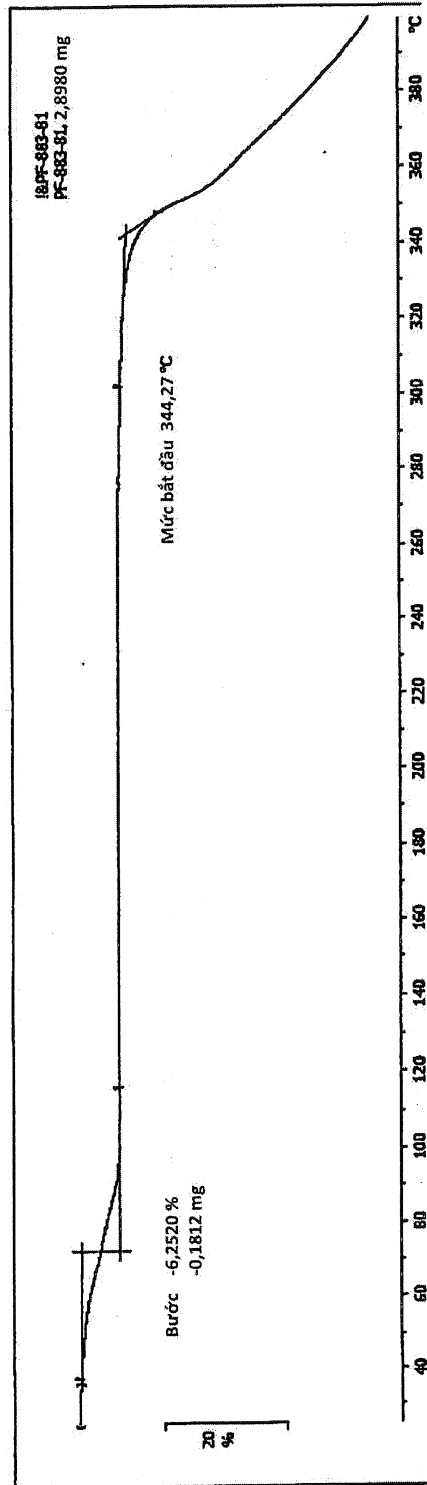
HÌNH 39



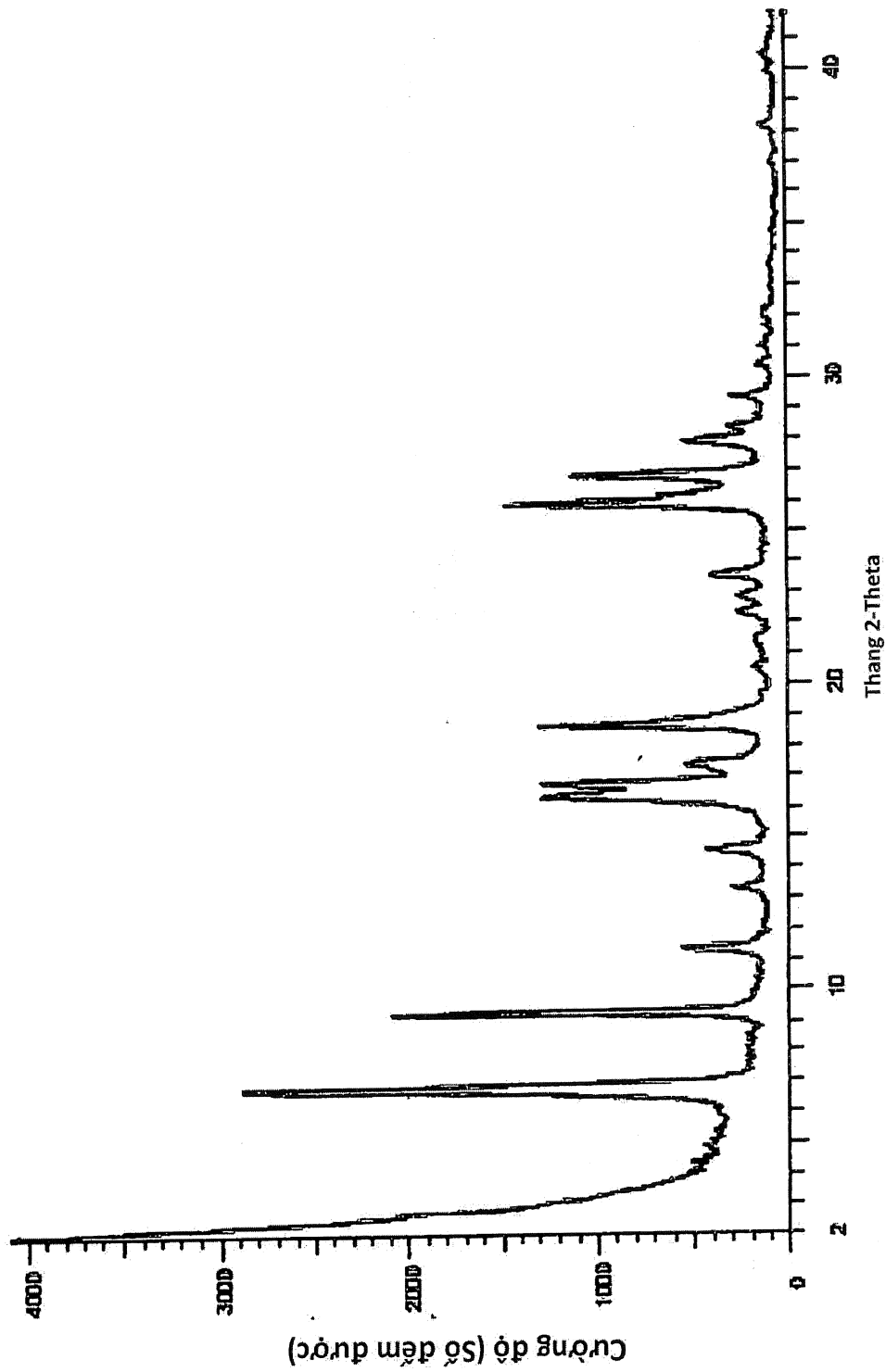
HÌNH 40



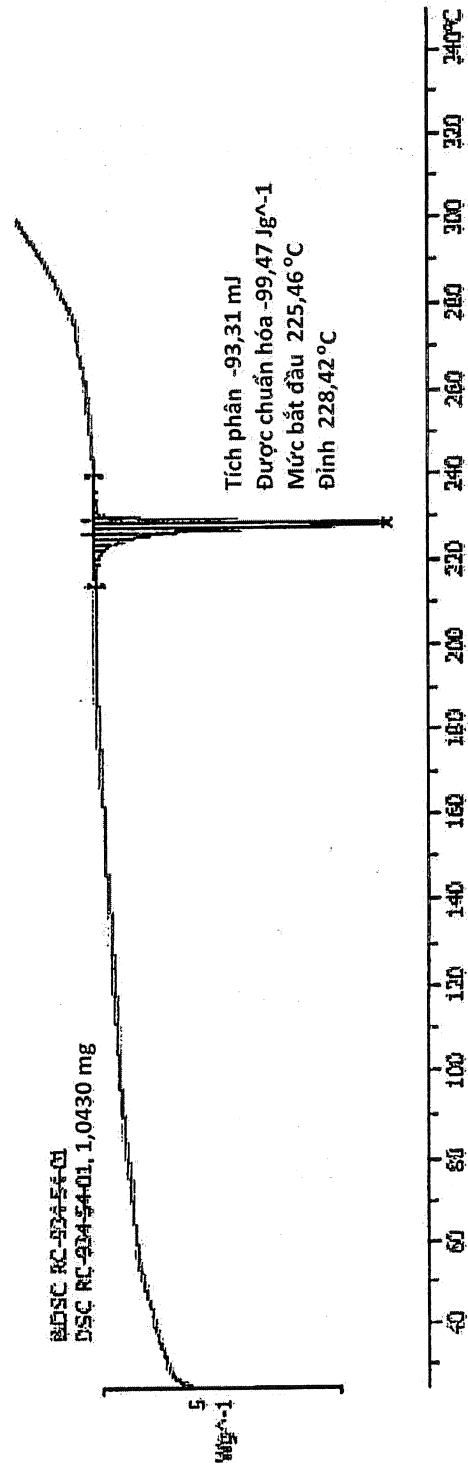
HÌNH 41



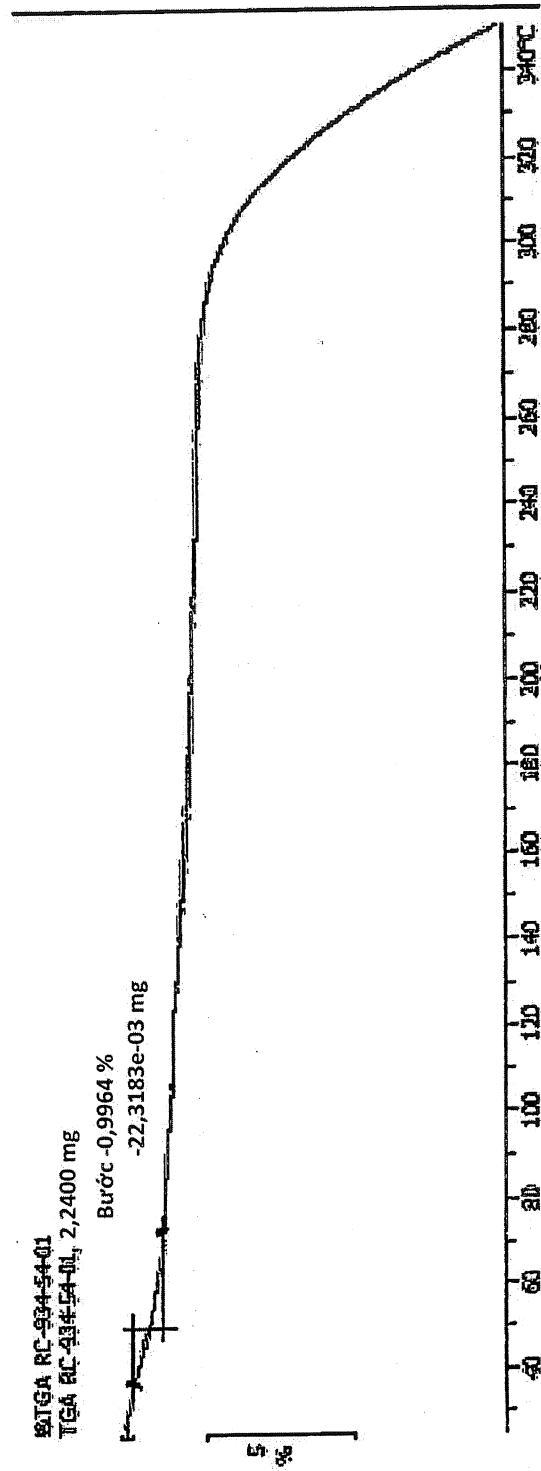
HÌNH 42



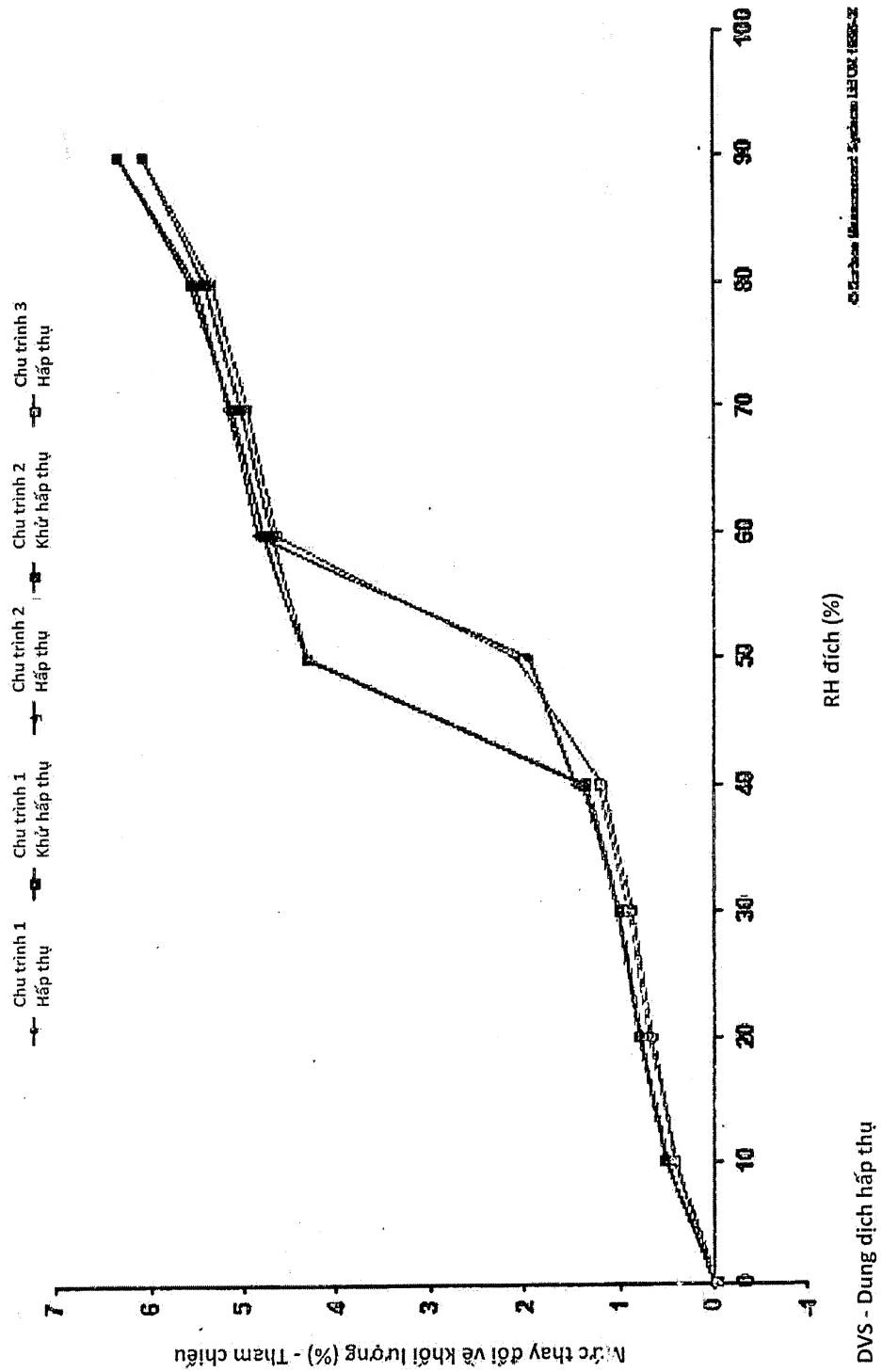
HÌNH 43



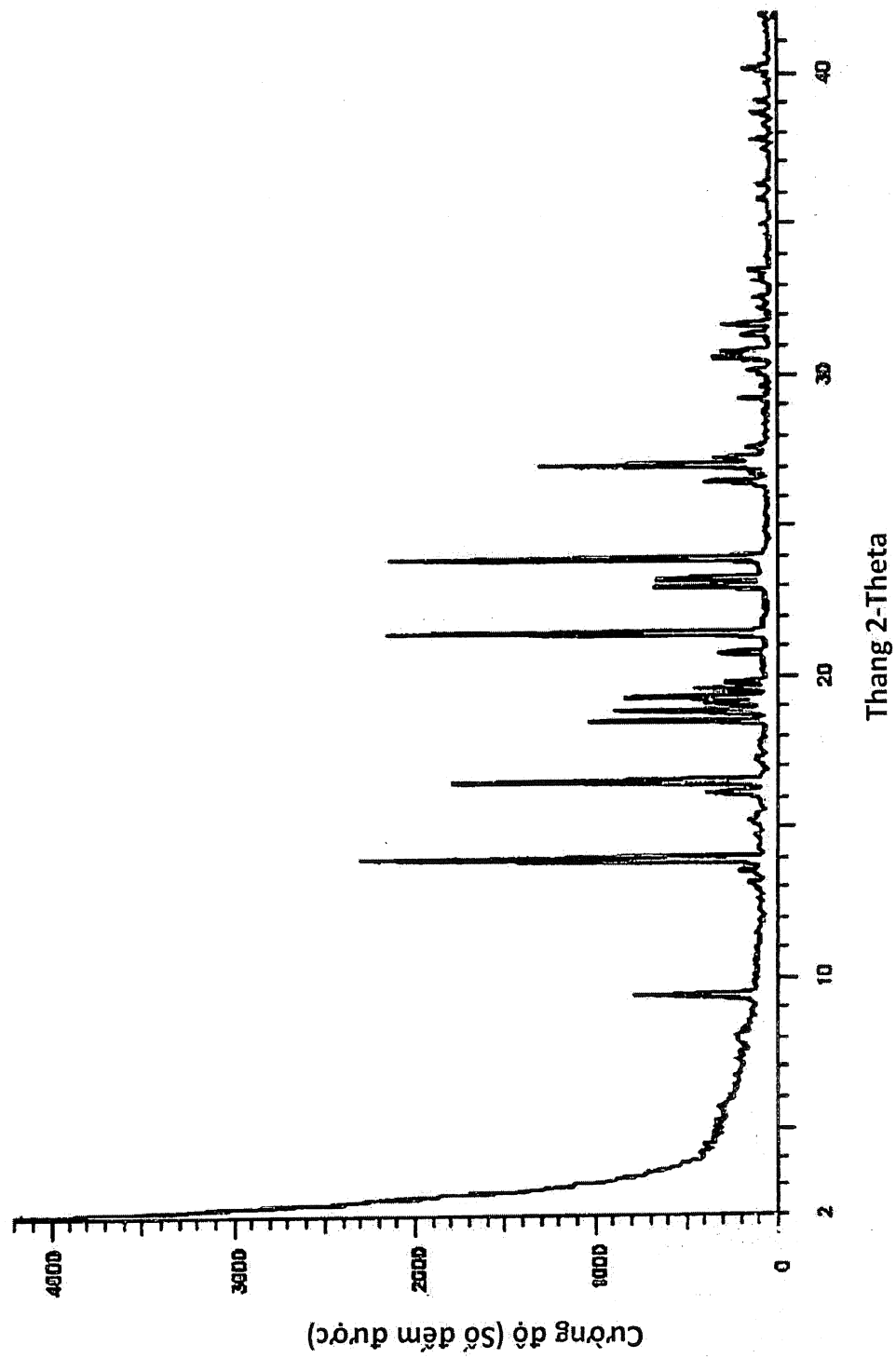
HÌNH 44



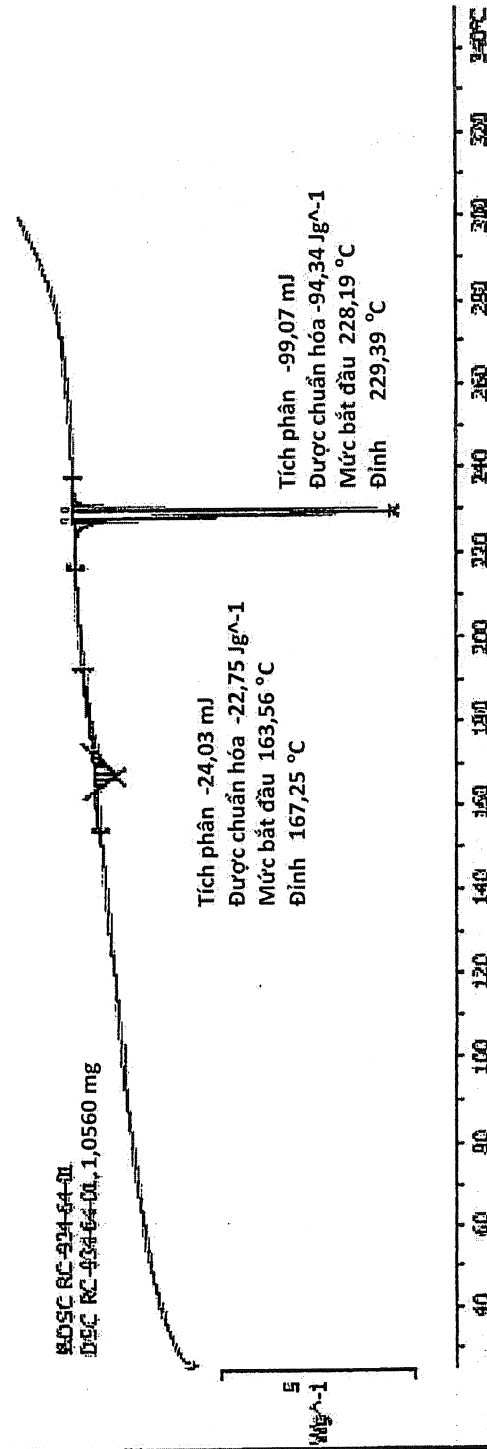
HÌNH 45



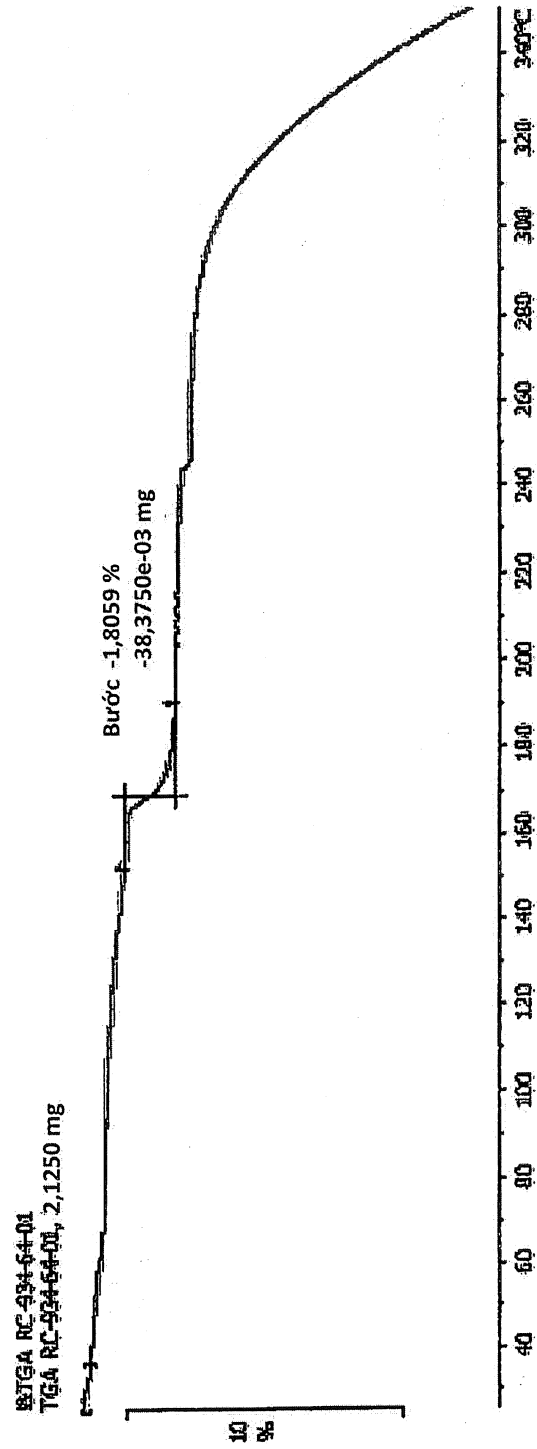
HÌNH 46



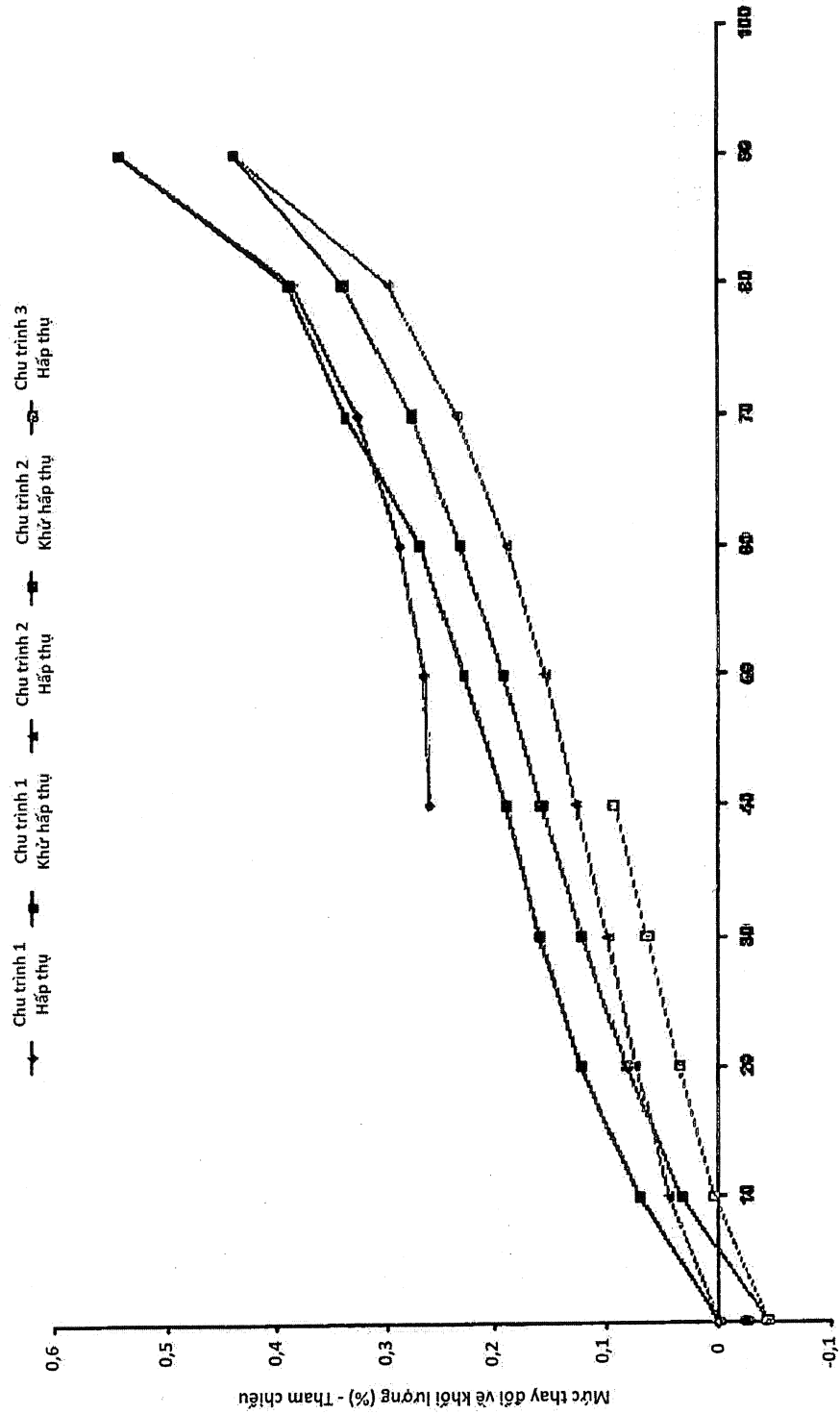
HÌNH 47



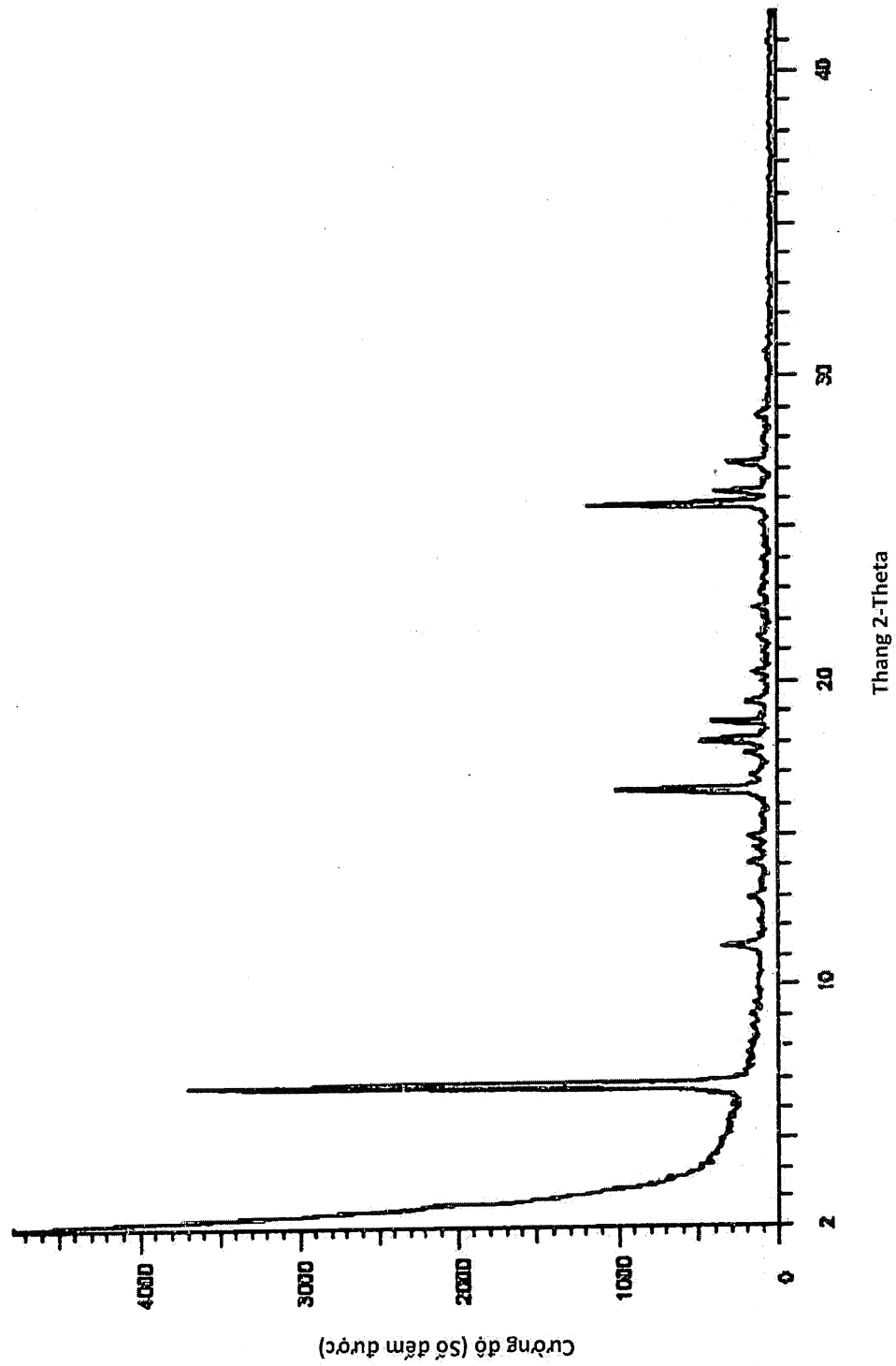
HÌNH 48



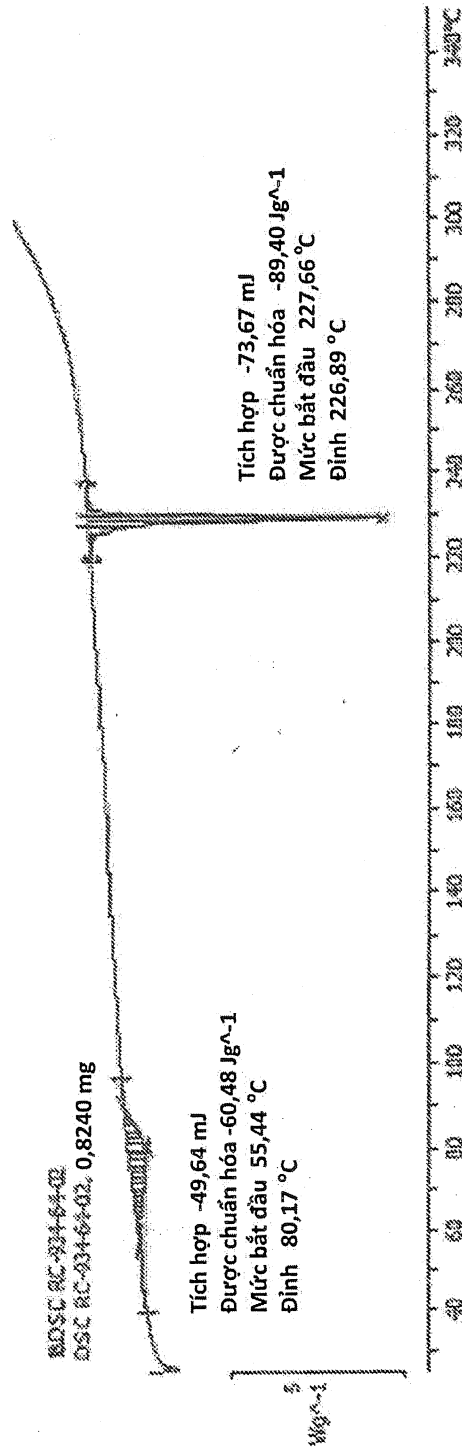
HÌNH 49



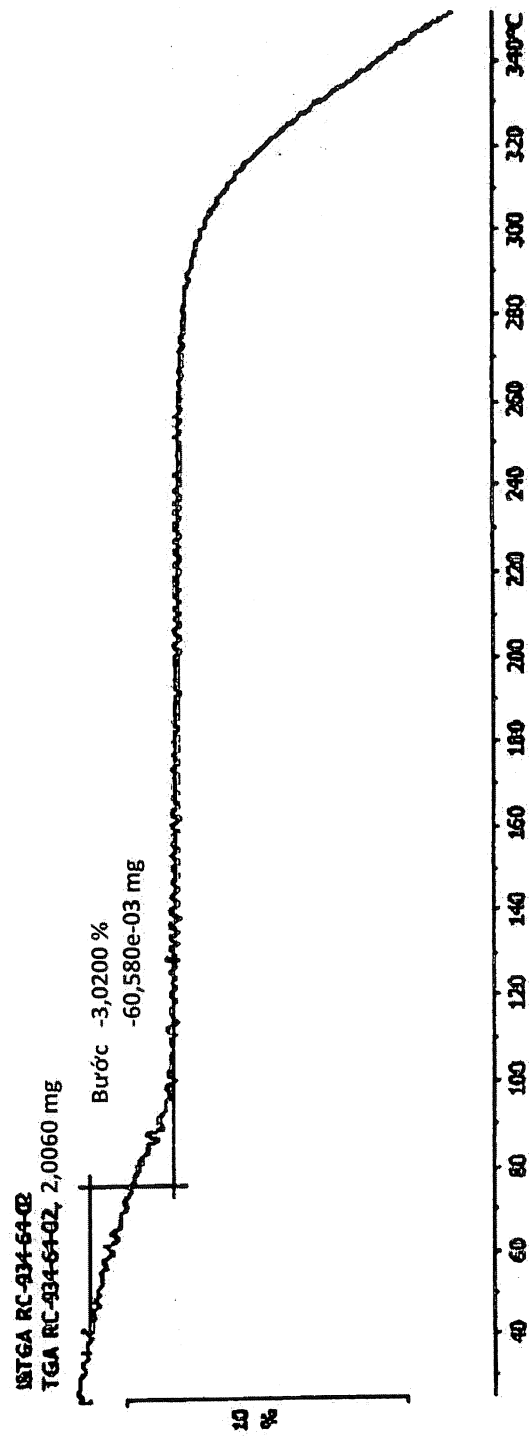
HÌNH 50



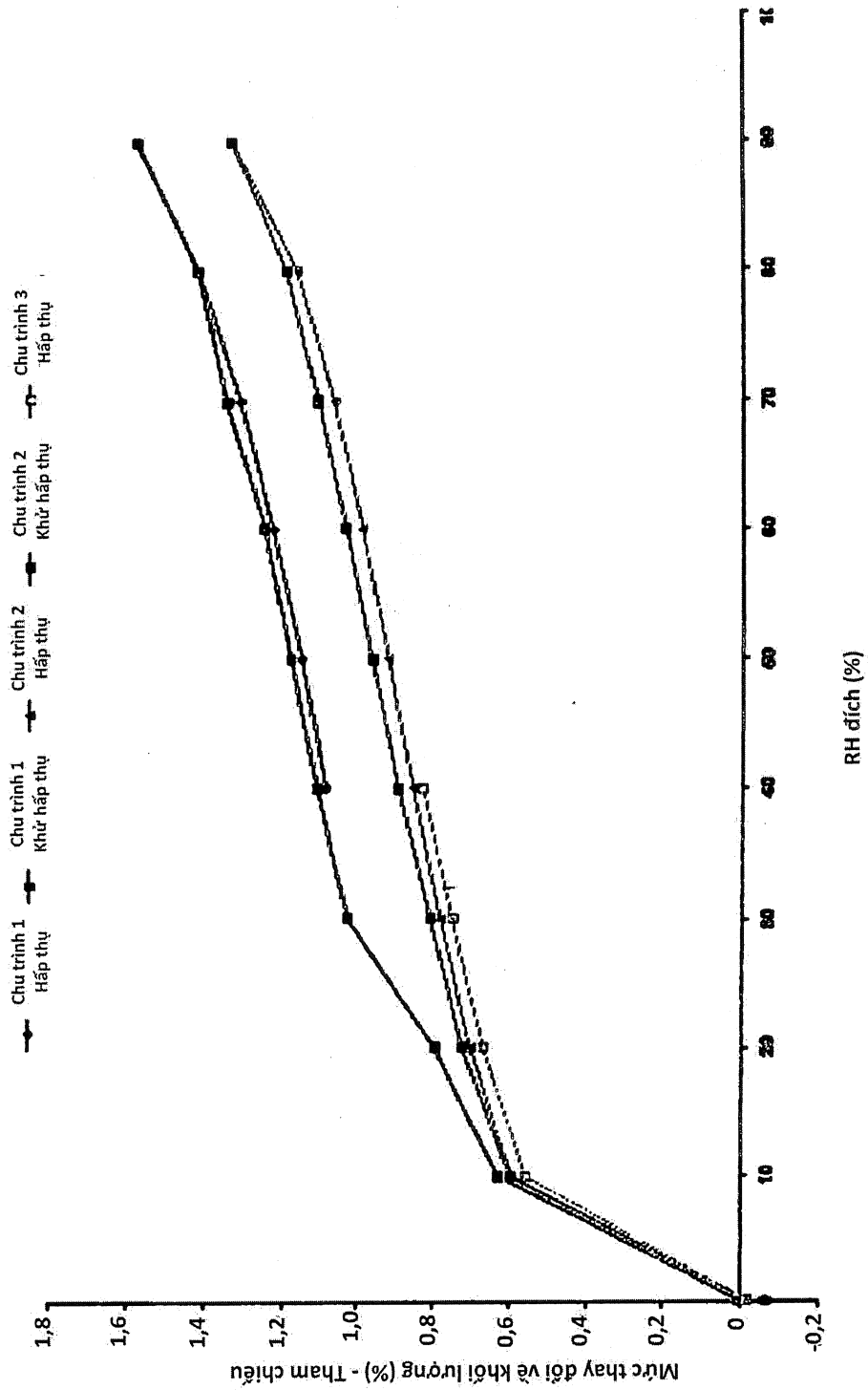
HÌNH 51



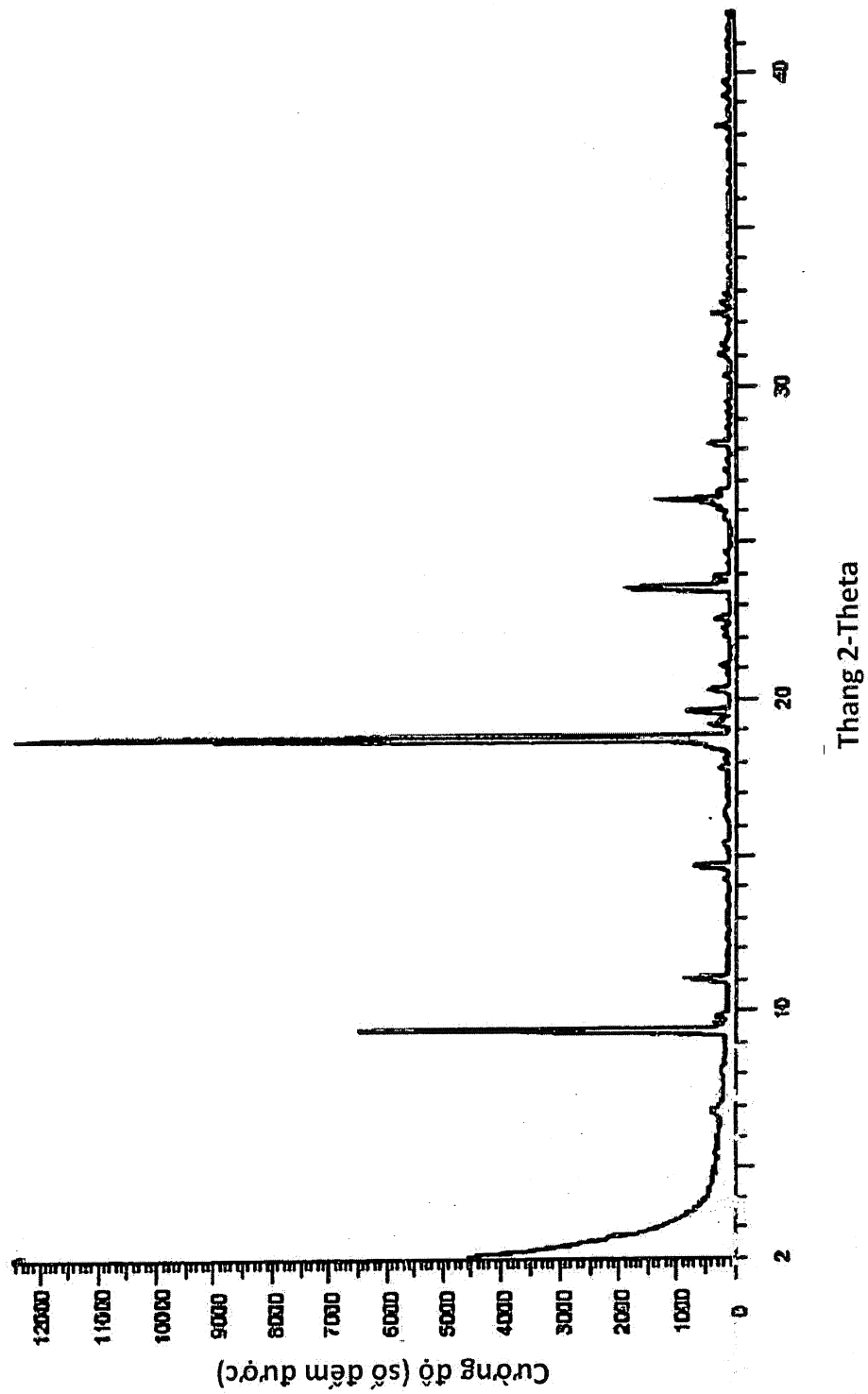
HÌNH 52



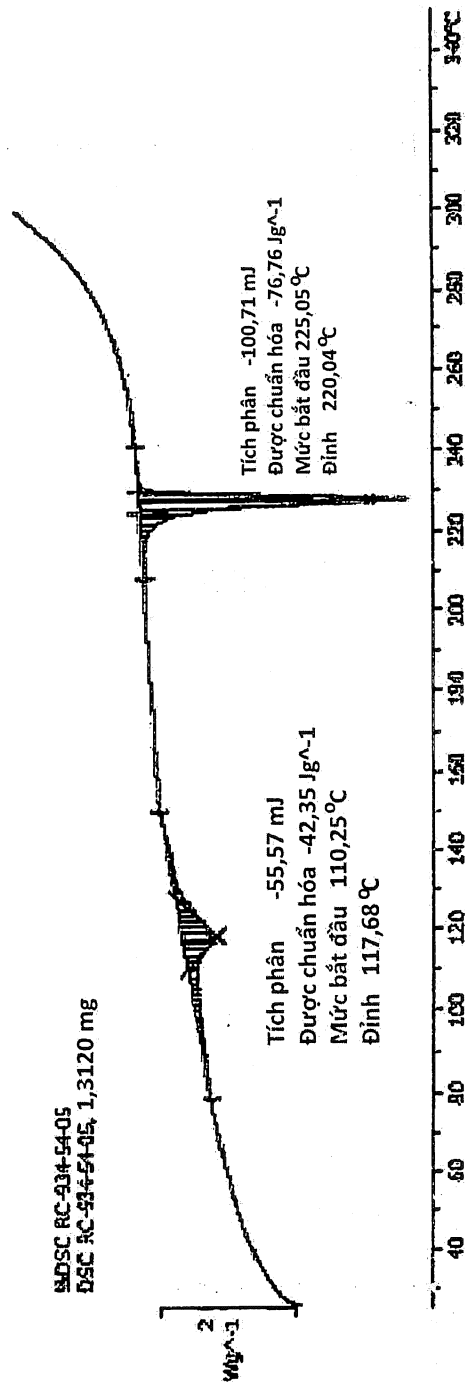
HÌNH 53



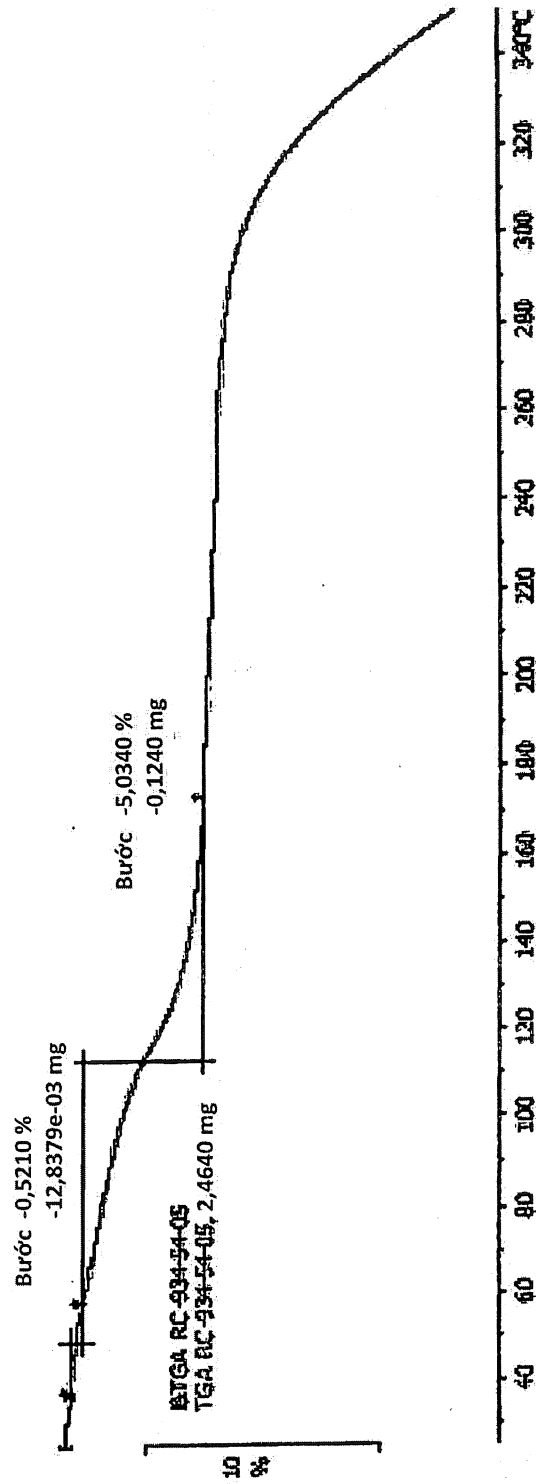
HÌNH 54



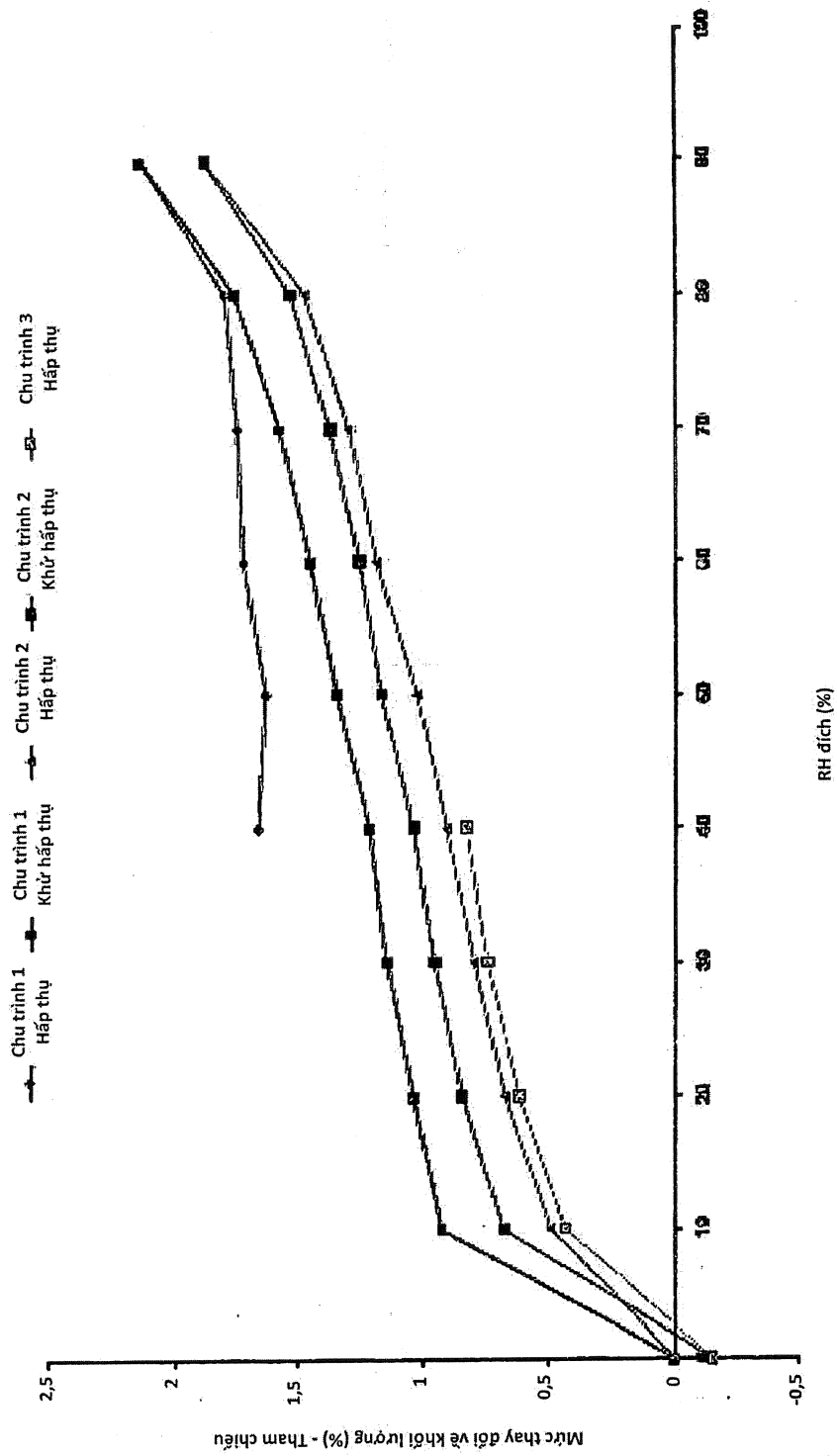
HÌNH 55



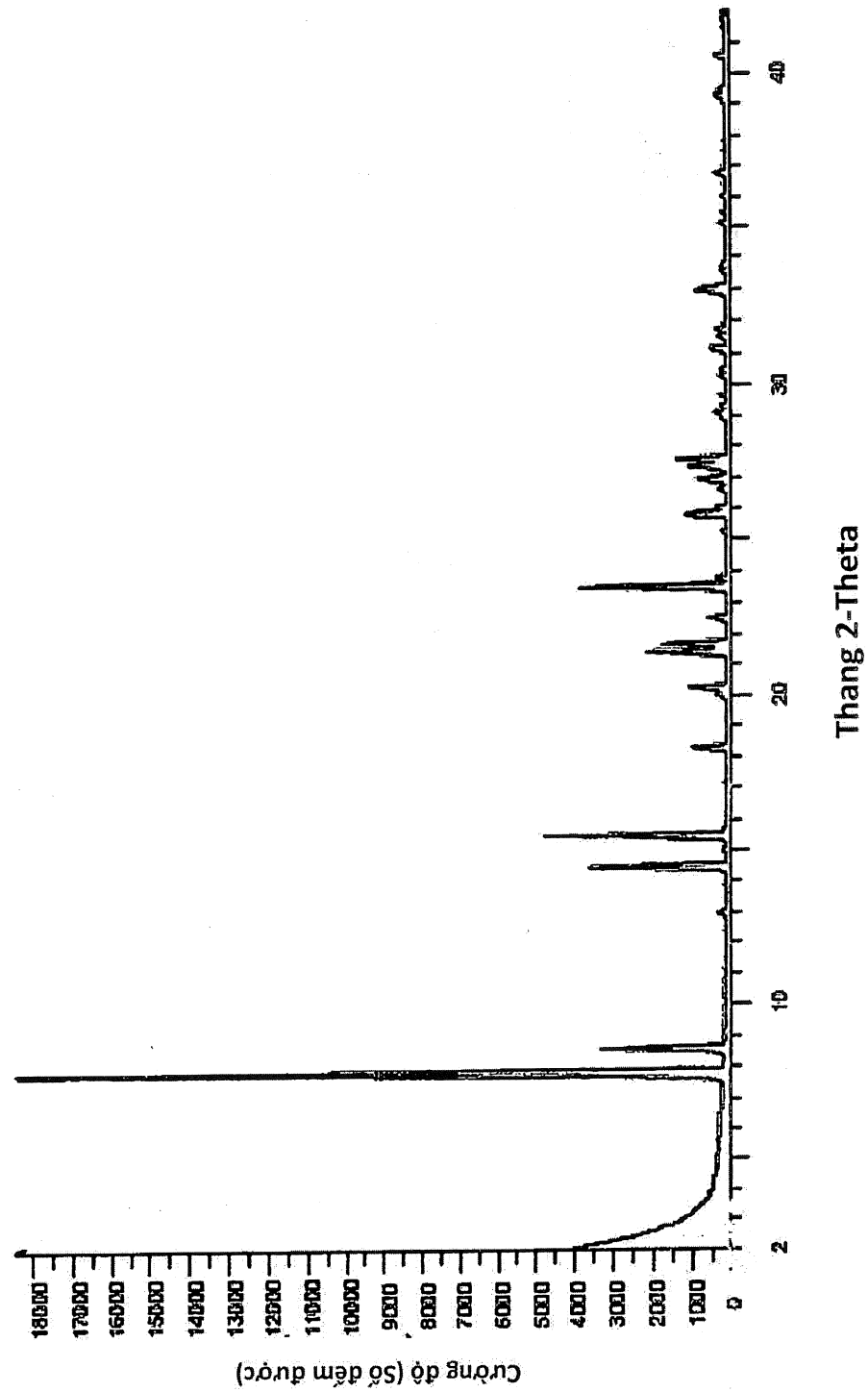
HÌNH 56



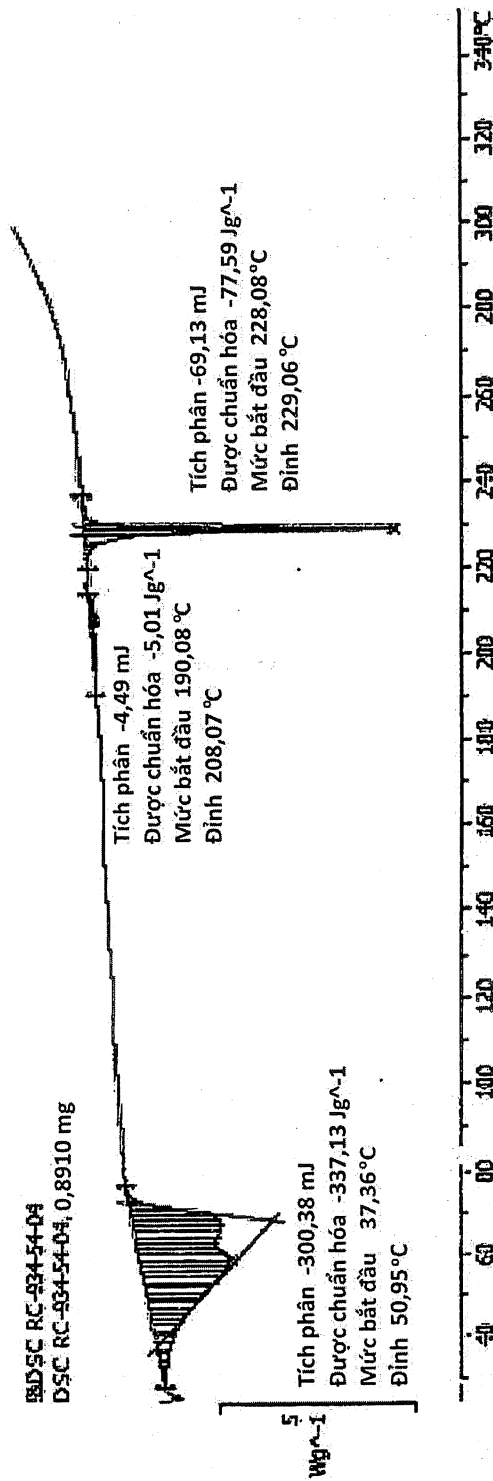
HÌNH 57

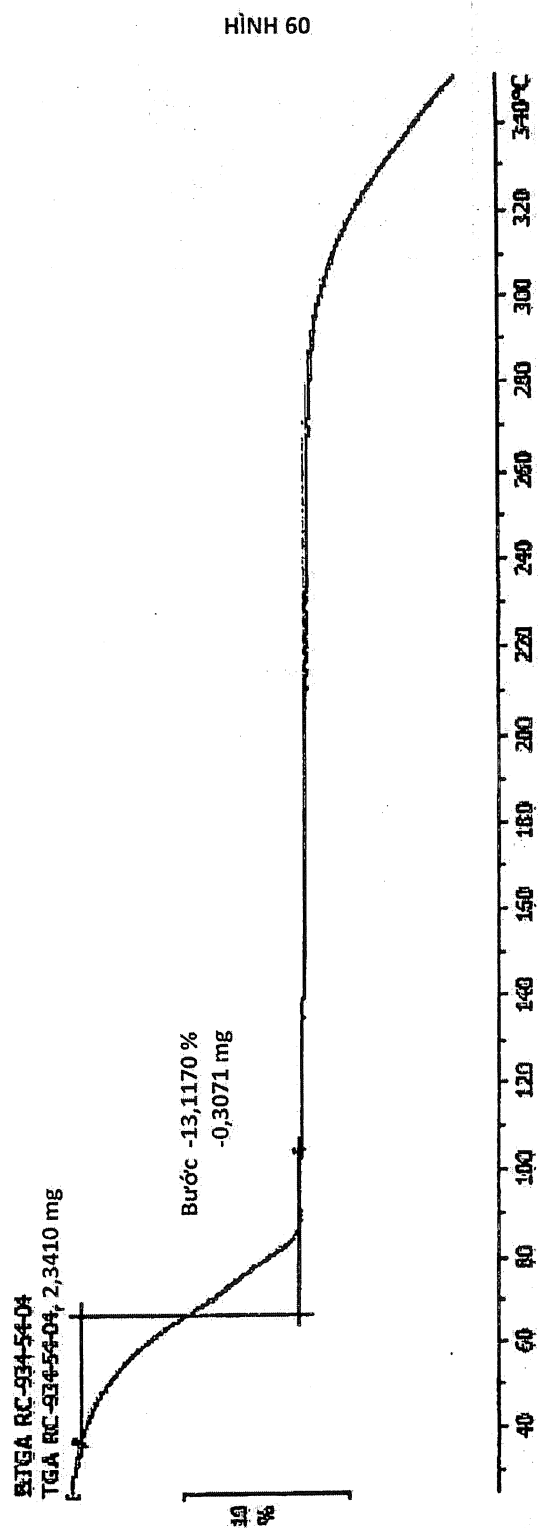


HÌNH 58

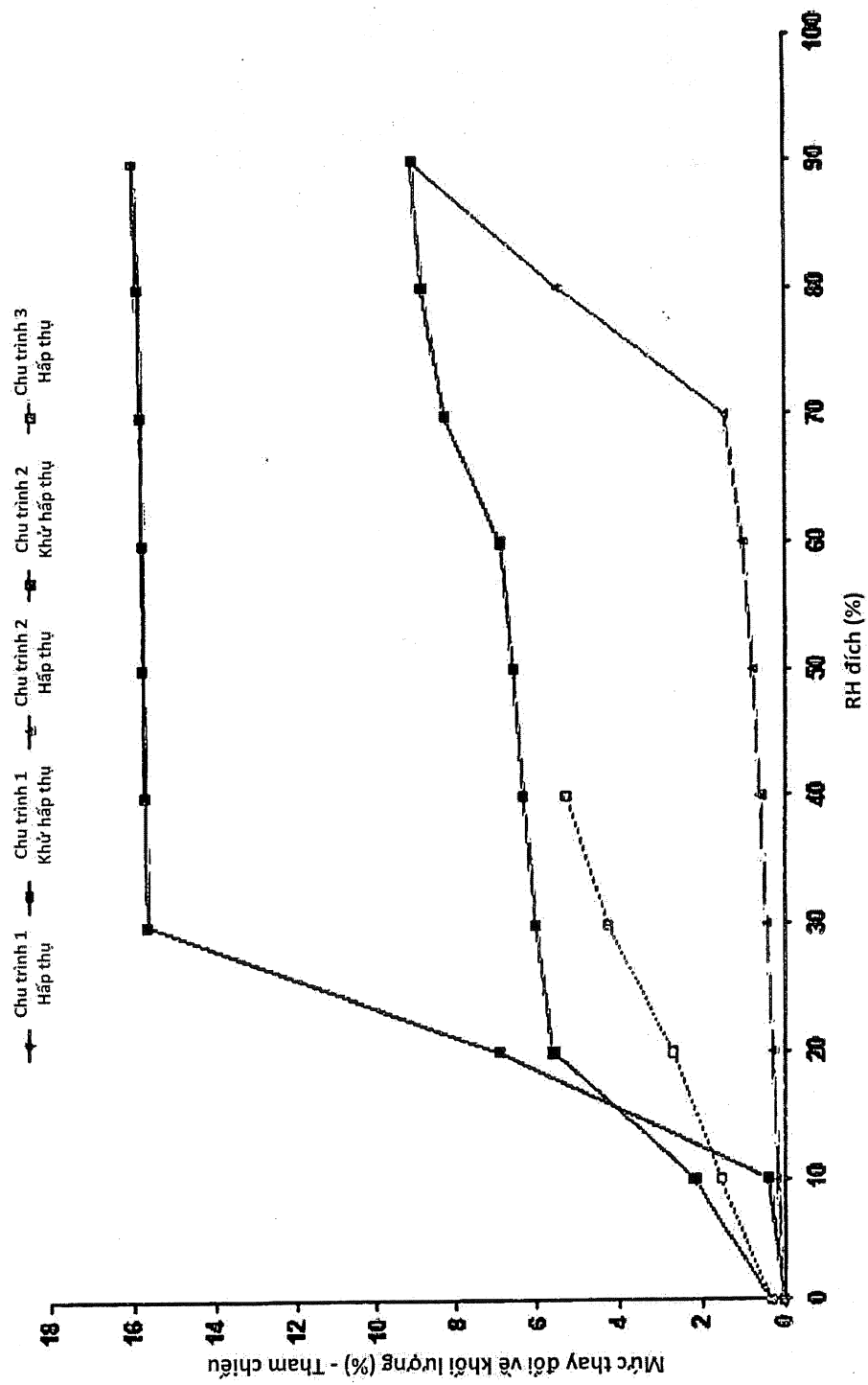


HÌNH 59

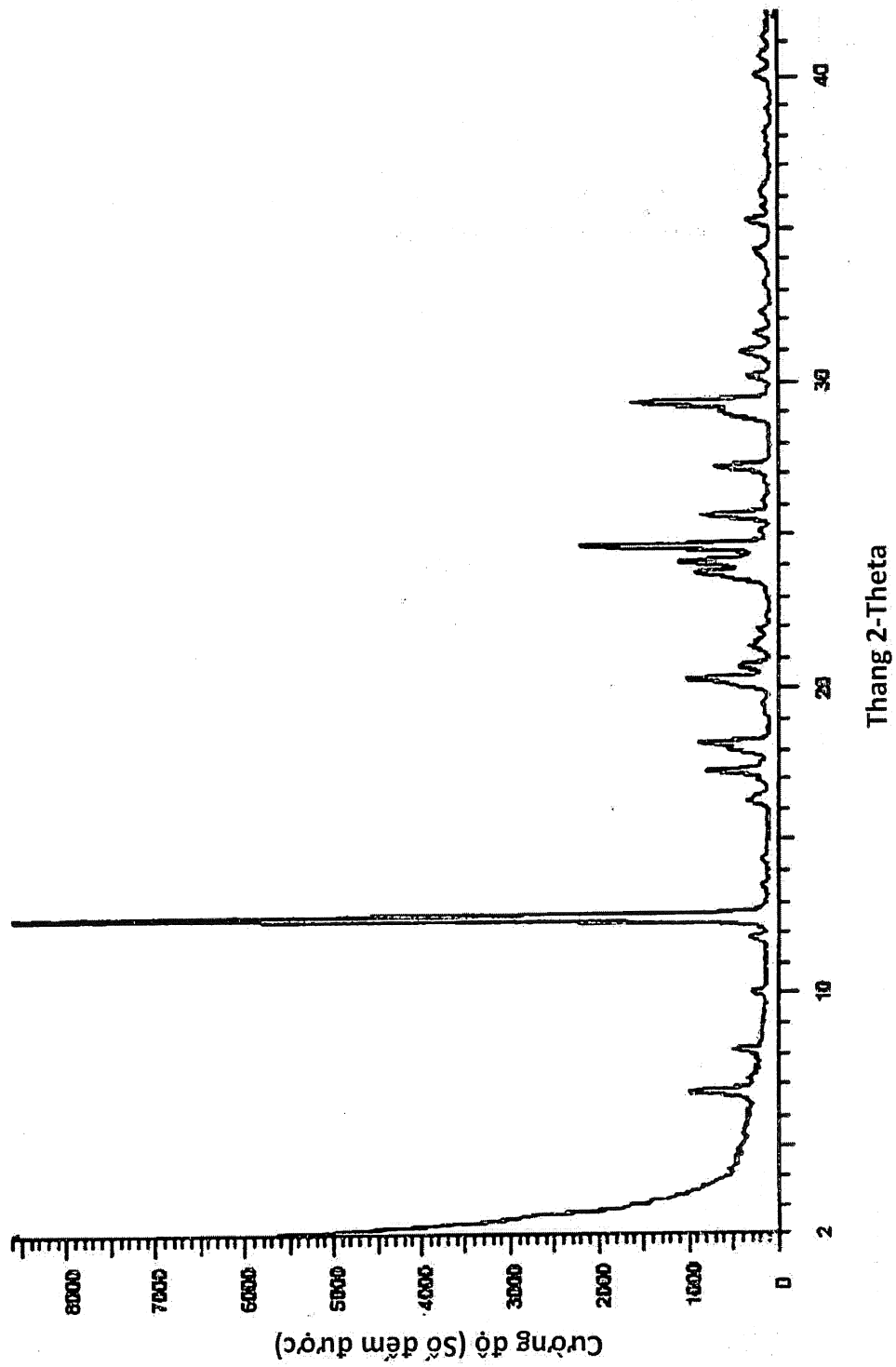




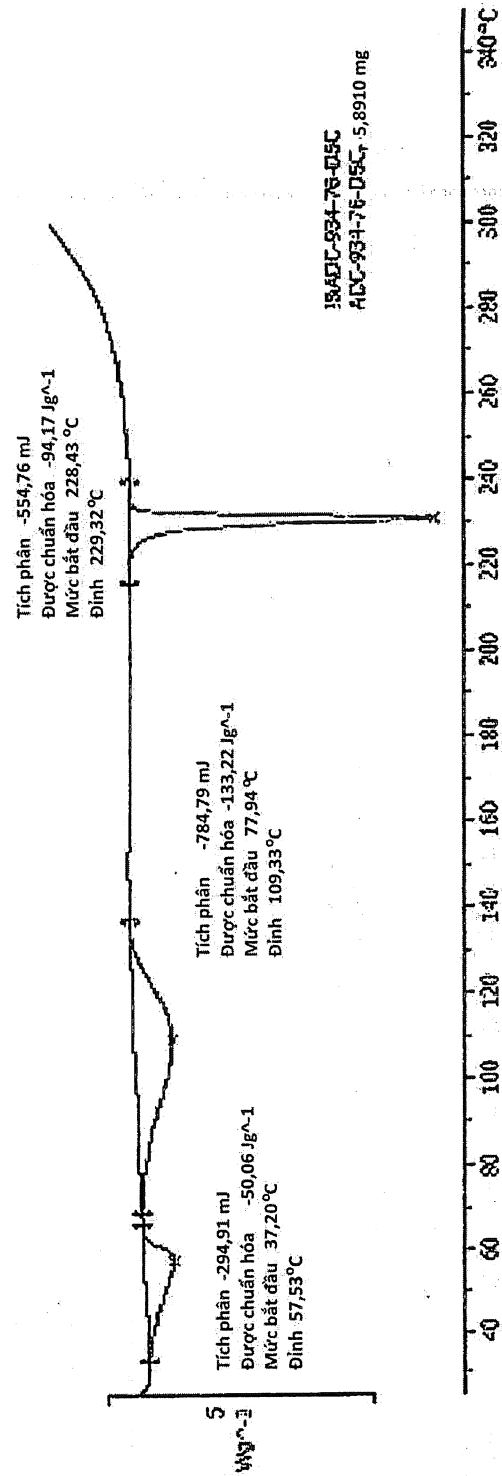
HÌNH 61



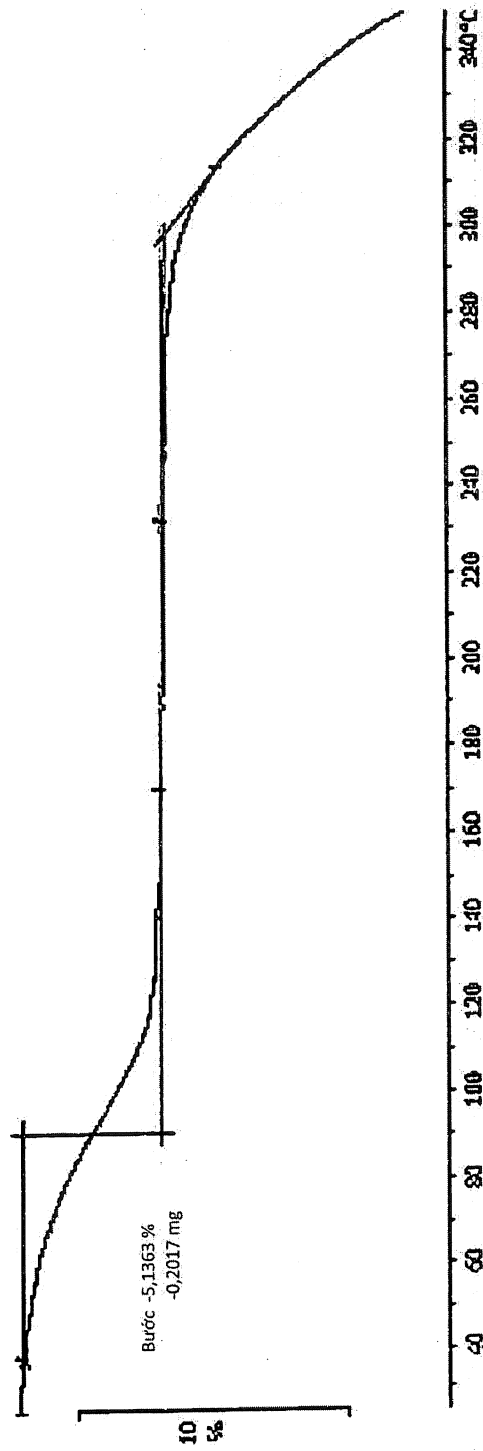
HÌNH 62



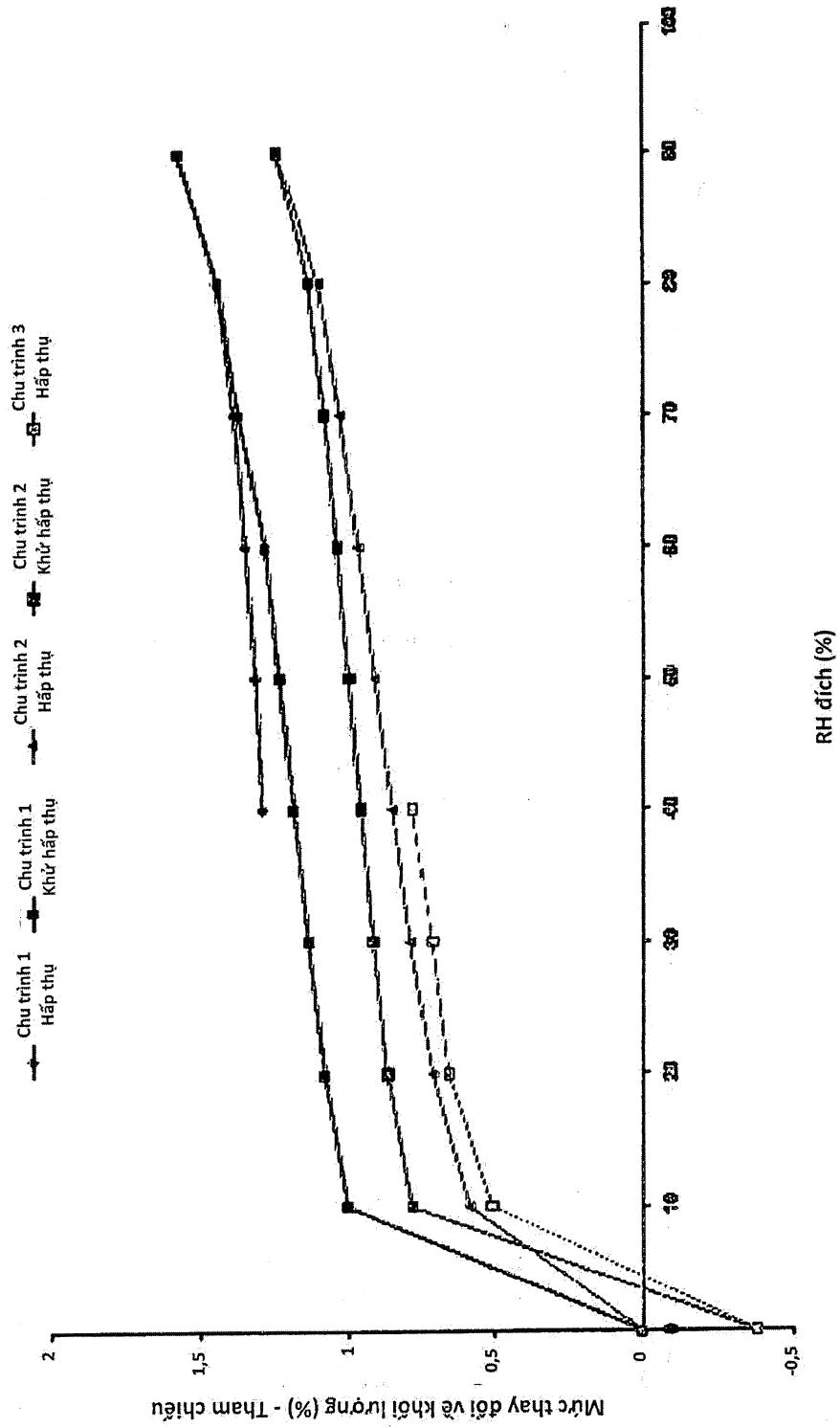
HÌNH 63



HÌNH 64



HÌNH 65



HÌNH 66

