



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

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

(11)



1-0033385

(51)⁸ A61K 31/403; C07D 209/52; A61K
45/06

(13) B

(21) 1-2017-05372

(22) 17/06/2016

(86) PCT/US2016/038256 17/06/2016

(87) WO 2016/205762 A1 22/12/2016

(30) 62/181,174 17/06/2015 US

(45) 26/09/2022 414

(43) 25/06/2018 363A

(73) OTSUKA AMERICA PHARMACEUTICAL, INC. (US)

2440 Research Blvd., Rockville, Maryland 20850, United States of America

(72) MCKINNEY, Anthony, Alexander (US); BYMASTER, Franklin (US); PISKORSKI, Walter (US); FLEITZ, Fred J. (US); YANG, Yonglai (CN); ENGERS, David A. (US); SMOLENSKAYA, Valeriya (US); KUSUKUNTALA, Venkat (US).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT (1R,5S)-1-(NAPHTALEN-2-YL)-3-AZABIXYCLO[3.1.0]HEXAN
HYDROCLORUA Ở DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể và dược phẩm chứa nó.

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề cập đến (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể và được phẩm chứa nó.

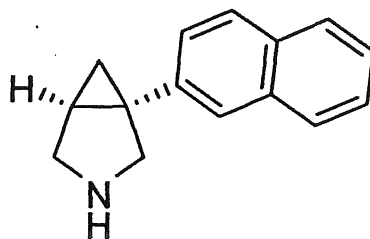
TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan, còn được biết là (+)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan, là một hợp chất hữu ích để làm chất ức chế tái hấp thu ba thành phần (triple reuptake inhibitor - TRI) không cân bằng, hiệu lực lớn nhất đối với sự tái hấp thu norepinephrin (NE), một phần sáu hiệu lực đối với sự tái hấp thu dopamin (DA), và một phần mười bốn sự tái hấp thu serotonin (5-HT). Hợp chất này và việc sử dụng chúng được bộc lộ chi tiết hơn trong Công Bố Sáng Chế Mỹ số 2007/0082940, toàn bộ nội dung của đơn này được đưa vào đây để tham khảo.

Các thành phần dược tính có thể tồn tại ở các dạng vật lý khác nhau (ví dụ, thể lỏng hoặc thể rắn trong các tinh thể, vô định hình, hydrat, hoặc solvat khác nhau), mà có thể biến đổi khả năng xử lý, tính ổn định, tính hòa tan, tính sinh khả dụng, dược động học (hấp thu, phân tán, chuyển hóa, bài tiết, hoặc tương tự), và/hoặc đương lượng sinh học của thành phần dược tính và được phẩm chứa chúng. Hợp chất có tồn tại ở dạng đa hình cụ thể hay không là điều không dự đoán được. Điều quan trọng trong sự phát triển dược phẩm là tạo ra và xác định các dạng vật lý có lợi (ví dụ, bazơ tự do, hoặc muối ở dạng rắn, dạng lỏng, dạng tinh thể, dạng hydrat, solvat, hoặc vô định hình) của các thành phần dược tính. Do đó, vẫn có cần có các dạng đa hình cụ thể của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan, còn được biết là (+)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan ("Hợp chất") được thể hiện bằng Công thức I dưới đây:



Công thức I

Các tác giả sáng chế đã phát hiện các dạng vô định hình cụ thể của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric. Các dạng vô định hình cụ thể này có biên dạng độ ổn định và độ hòa tan khác nhau và đặc biệt có lợi trong việc điều chế chế phẩm kiểu Galen của nhiều thuộc nhiều loại khác nhau và đa dạng, đặc biệt là Dạng Tinh Thể A như được mô tả dưới đây. Do đó, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể, ví dụ,:

1.1 Dạng Tinh Thể A của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) ("Dạng Tinh Thể A").

1.2 Công thức 1.1 trong đó Dạng Tinh Thể A thuộc về nhóm đối xứng không gian $P2_12_12_1$ và có các thông số tế bào đơn vị sau đây:

$$a = 5,7779(2) \text{ \AA}, b = 8,6633(2) \text{ \AA}, c = 25,7280(8) \text{ \AA}, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ.$$

1.3 Công thức 1.1 trong đó Dạng Tinh Thể A thuộc về nhóm đối xứng không gian $P2_12_12_1$ và có dạng kết hợp bất kỳ của các thông số tế bào đơn vị sau đây:

$$a = 5-7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 6 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,6-5,9 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,7-5,8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,78, \text{ ví dụ, } 5,778 \text{ \AA};$$

$$b = 8-10 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 9 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 8,5-8,8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 8,6-8,7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 8,7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 8,66 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 8,663 \text{ \AA};$$

$$c = 25-27 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 26 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 25,6-25,9 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 25,7-25,8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 25,7-25,8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 25,73 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 25,728 \text{ \AA}; \text{ và}$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ.$$

1.4 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.3 trong đó Dạng Tinh Thể A có thể tích được tính là $V = 1287,83(7) \text{ \AA}^3$.

- 1.5 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.4 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể A thu được với tinh thể có kích thước xấp xỉ 0,38 mm x 0,30 mm x 0,18 mm, ví dụ, đĩa không màu có kích thước xấp xỉ 0,38 mm x 0,30 mm x 0,18 mm.
- 1.6 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.5 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể A thu được với bức xạ Mo K α , ví dụ, bức xạ Mo K α có $\lambda = 0,71073$ Å.
- 1.7 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.6 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể A thu được ở 150 K.
- 1.8 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.7 trong đó Dạng Tinh Thể A có cấu trúc tinh thể đơn lẻ được thể hiện bằng hình vẽ ORTEP của Hình 18.
- 1.9 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.8 trong đó Dạng Tinh Thể A có mẫu XRPD được tính như thể hiện trên Hình 23.
- 1.10 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.9 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 15,4, 16,6, 17,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.11 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.10 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 15,4, 16,6, 17,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.12 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.11 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng là 15,4, 16,6, 17,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.13 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.12 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 15,42, 16,55, 17,15, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.14 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.13 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 15,42, 16,55, 17,15, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α .
- 1.15 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.14 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng là 15,42, 16,55, 17,15, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.16 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.15 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng A dưới đây:

Bảng A.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
15,42 $\pm$ 0,20	5,741 $\pm$ 0,074	26
16,55 $\pm$ 0,20	5,352 $\pm$ 0,064	40
17,15 $\pm$ 0,20	5,167 $\pm$ 0,060	29
18,50 $\pm$ 0,20	4,792 $\pm$ 0,051	100
19,45 $\pm$ 0,20	4,560 $\pm$ 0,046	38
20,46 $\pm$ 0,20	4,338 $\pm$ 0,042	43
20,68 $\pm$ 0,20	4,291 $\pm$ 0,041	80
22,90 $\pm$ 0,20	3,880 $\pm$ 0,033	22
25,69 $\pm$ 0,20	3,466 $\pm$ 0,027	70

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.17 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.16 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng A của công thức 1.16, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.18 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.17 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng như được nêu trong Bảng A của công thức 1.16, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.19 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.18 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ ít nhất mười, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 12,3, 13,8, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.20 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.19 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 12,3, 13,8, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.21 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.20 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 12,3, 13,8, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.22 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.21 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ ít nhất mười, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 12,26, 13,78, 15,42, 16,55, 17,15, 18,19, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.23 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.22 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 12,26, 13,78, 15,42, 16,55, 17,15, 18,19, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.24 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.23 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XPRD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 12,26, 13,78, 15,42, 16,55, 17,15, 18,19, 18,50, 19,45, 20,46, 20,68, 22,90, và 25,69, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.25 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.24 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng B dưới đây:

Bảng B.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
12,26 $\pm$ 0,20	7,211 $\pm$ 0,117	22
13,78 $\pm$ 0,20	6,421 $\pm$ 0,093	36
15,42 $\pm$ 0,20	5,741 $\pm$ 0,074	26
16,55 $\pm$ 0,20	5,352 $\pm$ 0,064	40
17,15 $\pm$ 0,20	5,167 $\pm$ 0,060	29
18,19 $\pm$ 0,20	4,873 $\pm$ 0,053	100
18,50 $\pm$ 0,20	4,792 $\pm$ 0,051	100
19,45 $\pm$ 0,20	4,560 $\pm$ 0,046	38
20,46 $\pm$ 0,20	4,338 $\pm$ 0,042	43
20,68 $\pm$ 0,20	4,291 $\pm$ 0,041	80
22,90 $\pm$ 0,20	3,880 $\pm$ 0,033	22
25,69 $\pm$ 0,20	3,466 $\pm$ 0,027	70

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.26 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.25 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng B của công thức 1.25, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.27 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.26 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu như được nêu trong Bảng B của công thức 1.25, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.28 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.27 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,9, 12,3, 13,8, 14,5, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,1, 20,5, 20,7, 21,0, 21,5, 22,9, 24,7, 25,2, 25,4, 25,7, 26,4, 27,5, và 27,8, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng

chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.29 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.28 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD bao gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:

6,9, 12,3, 13,8, 14,5, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,1, 20,5, 20,7, 21,0,

21,5,

22,9, 24,7, 25,2, 25,4, 25,7, 26,4, 27,5, và 27,8,

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.30 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.29 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,87, 12,26, 13,78, 14,49, 15,42, 16,55, 17,15, 18,19, 18,50, 19,45, 20,06, 20,46, 20,68, 20,96, 21,54, 22,90, 24,69, 25,17, 25,44, 25,69, 26,36, 27,52, và 27,76, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.31 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.30 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD bao gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:

6,87, 12,26, 13,78, 14,49, 15,42, 16,55, 17,15, 18,19, 18,50, 19,45, 20,06,

20,46, 20,68, 20,96, 21,54, 22,90, 24,69, 25,17, 25,44, 25,69, 26,36, 27,52, và 27,76,

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.32 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.31 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng C dưới đây:

Bảng C.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,87 $\pm$ 0,20	12,859 $\pm$ 0,374	6
12,26 $\pm$ 0,20	7,211 $\pm$ 0,117	22
13,78 $\pm$ 0,20	6,421 $\pm$ 0,093	36
14,49 $\pm$ 0,20	6,106 $\pm$ 0,084	6
15,42 $\pm$ 0,20	5,741 $\pm$ 0,074	26
16,55 $\pm$ 0,20	5,352 $\pm$ 0,064	40
17,15 $\pm$ 0,20	5,167 $\pm$ 0,060	29
18,19 $\pm$ 0,20	4,873 $\pm$ 0,053	100
18,50 $\pm$ 0,20	4,792 $\pm$ 0,051	100
19,45 $\pm$ 0,20	4,560 $\pm$ 0,046	38
20,06 $\pm$ 0,20	4,422 $\pm$ 0,044	9
20,46 $\pm$ 0,20	4,338 $\pm$ 0,042	43
20,68 $\pm$ 0,20	4,291 $\pm$ 0,041	80
20,96 $\pm$ 0,20	4,236 $\pm$ 0,040	11
21,54 $\pm$ 0,20	4,123 $\pm$ 0,038	10
22,90 $\pm$ 0,20	3,880 $\pm$ 0,033	22
24,69 $\pm$ 0,20	3,602 $\pm$ 0,029	3
25,17 $\pm$ 0,20	3,535 $\pm$ 0,028	14
25,44 $\pm$ 0,20	3,499 $\pm$ 0,027	13
25,69 $\pm$ 0,20	3,466 $\pm$ 0,027	70
26,36 $\pm$ 0,20	3,378 $\pm$ 0,025	13
27,52 $\pm$ 0,20	3,239 $\pm$ 0,023	23
27,76 $\pm$ 0,20	3,211 $\pm$ 0,023	7

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.33 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.32 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng C của công thức 1.32, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của

bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.34 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.33 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 5,7, 5,4, 5,2, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9, và 3,5.
- 1.35 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.34 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 5,7, 5,4, 5,2, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9, và 3,5.
- 1.36 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.35 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 5,74, 5,35, 5,17, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88, và 3,47.
- 1.37 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.36 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 5,74, 5,35, 5,17, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88, và 3,47.
- 1.38 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.37 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 5,741, 5,352, 5,167, 4,792, 4,560, 4,338, 4,291, 3,880, và 3,466.
- 1.39 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.38 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 5,741, 5,352, 5,167, 4,792, 4,560, 4,338, 4,291, 3,880, và 3,466.
- 1.40 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.39 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng A của công thức 1.16.
- 1.41 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.40 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng A của công thức 1.16.

- 1.42 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.41 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 7,2, 6,4, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9, và 3,5.
- 1.43 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.42 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 7,2, 6,4, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9, và 3,5.
- 1.44 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.43 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 7,21, 6,42, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88, và 3,47.
- 1.45 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.44 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 7,21, 6,42, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88, và 3,47.
- 1.46 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.45 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 7,211, 6,421, 5,741, 5,352, 5,167, 4,873, 4,792, 4,560, 4,338, 4,291, 3,880, và 3,466.
- 1.47 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.46 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 7,211, 6,421, 5,741, 5,352, 5,167, 4,873, 4,792, 4,560, 4,338, 4,291, 3,880, và 3,466.
- 1.48 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.47 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng B của công thức 1.25.
- 1.49 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.48 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng B của công thức 1.25.

- 1.50 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.49 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,9, 7,2, 6,4, 6,1, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9, 3,6, 3,5, 3,4, và 3,2.
- 1.51 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.50 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,9, 7,2, 6,4, 6,1, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9, 3,6, 3,5, 3,4, và 3,2.
- 1.52 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.51 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,86, 7,21, 6,42, 6,11, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,42, 4,34, 4,29, 4,24, 4,12, 3,88, 3,60, 3,54, 3,50, 3,47, 3,38, 3,24, và 3,21.
- 1.53 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.52 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,86, 7,21, 6,42, 6,11, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,42, 4,34, 4,29, 4,24, 4,12, 3,88, 3,60, 3,54, 3,50, 3,47, 3,38, 3,24, và 3,21.
- 1.54 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.53 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,859, 7,211, 6,421, 6,106, 5,741, 5,352, 5,167, 4,873, 4,792, 4,560, 4,422, 4,338, 4,291, 4,236, 4,123, 3,880, 3,602, 3,535, 3,499, 3,466, 3,378, 3,239, và 3,211.
- 1.55 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.54 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,859, 7,211, 6,421, 6,106, 5,741, 5,352, 5,167, 4,873, 4,792, 4,560, 4,422, 4,338, 4,291, 4,236, 4,123, 3,880, 3,602, 3,535, 3,499, 3,466, 3,378, 3,239, và 3,211.

- 1.56 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.55 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười hai, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng C của công thức 1.32.
- 1.57 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.56 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng C của công thức 1.32.
- 1.58 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.57 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 1, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, Cu $K\alpha$ $\rho\alpha\delta\iota\alpha\tau\iota\omicron\nu$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.59 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.58 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 1, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, Cu $K\alpha$ $\rho\alpha\delta\iota\alpha\tau\iota\omicron\nu$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.60 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.59 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD), ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, có chứa ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 1.
- 1.61 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.60 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, mẫu XRPD độ phân giải cao

được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, bao gồm ít nhất chín đỉnh, ví dụ, ít nhất mười đỉnh, ví dụ, ít nhất mười hai đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 1.

- 1.62 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.61 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD), ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 1.
- 1.63 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.62 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD), ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên Hình 1.
- 1.64 Any of formulae 1.1-1.63 wherein the Crystalline Form A exhibits an XRPD pattern comprising characteristic peaks of the XRPD pattern shown in any of Figures 1, 35, 37, and 47, e.g., Figure 1, e.g., Figure 35, e.g., Figure 37, e.g., Figure 47, wherein the XRPD is measured using Cu radiation, e.g., Cu K α radiation, e.g., wherein the XRPD is measured using radiation of wavelength 1.54059 Å.
- 1.65 Any of formulae 1.1-1.64 wherein the Crystalline Form A exhibits an XRPD pattern comprising representative peaks of the XRPD pattern shown in any of Figures 1, 35, 37, and 47, e.g., Figure 1, e.g., Figure 35, e.g., Figure 37, e.g., Figure 47, wherein the XRPD is measured using Cu radiation, e.g., Cu K α radiation, e.g., wherein the XRPD is measured using radiation of wavelength 1.54059 Å.

- 1.66 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.65 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu XRPD độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 1, 35, 37, và 47, ví dụ, Hình 1, ví dụ, Hình 35, ví dụ, Hình 37, ví dụ, Hình 47.
- 1.67 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.66 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu XRPD độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, bao gồm ít nhất chín đỉnh, ví dụ, ít nhất mười đỉnh, ví dụ, ít nhất mười hai đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 1, 35, 37, và 47, ví dụ, Hình 1, ví dụ, Hình 35, ví dụ, Hình 37, ví dụ, Hình 47.
- 1.68 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.67 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 1, 35, 37, và 47, ví dụ, Hình 1, ví dụ, Hình 35, ví dụ, Hình 37, ví dụ, Hình 47.
- 1.69 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.68 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 1, 35, 37, và 47, ví dụ, Hình 1, ví dụ, Hình 35, ví dụ, Hình 37, ví dụ, Hình 47.

- 1.70 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.69 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt giữa 245°C và 249°C, ví dụ, giữa 245°C và 248°C, ví dụ, trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa nhiều, ví dụ, ba, điểm thu nhiệt giữa 245°C và 249°C, ví dụ, giữa 245°C và 248°C, ví dụ, trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 247°C với khởi đầu ở 245 °C, vai thu nhiệt ở 248 °C, và đỉnh thu nhiệt ở 248 °C.
- 1.71 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.70 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 247°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 247°C với khởi đầu ở 245 °C.
- 1.72 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.71 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 248°C.
- 1.73 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.72 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) như được thể hiện trên Hình 2.
- 1.74 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.73 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) gồm sự mất 0,4% theo khối lượng lên đến 200°C.
- 1.75 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.74 có biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) bao gồm nhiệt độ phân hủy bắt đầu tại 276°C.
- 1.76 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.75 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) như được thể hiện trên Hình 2.

- 1.77 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.76 trong đó Dạng Tinh Thể A thể hiện đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp hơi động lực như được thể hiện trên Hình 3, ví dụ, đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp hơi động lực trong đó Dạng Tinh Thể A cho thấy:

sự mất khối lượng 0,03% khi cân bằng ở RH 5%;

sự tăng khối lượng 0,10% RH từ 5% đến 95%; và

sự mất khối lượng 0,10% RH từ 95% đến 5%.

- 1.78 Dạng Tinh Thể B của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) ("Dạng Tinh Thể B").

- 1.79 Công thức 1.78 trong đó Dạng Tinh Thể B thuộc về nhóm đối xứng không gian $P2_12_12_1$ và có các thông số tế bào đơn vị sau đây:

$$a = 5,9055(2) \text{ \AA}, b = 7,4645(3) \text{ \AA}, c = 29,1139(13) \text{ \AA}, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ.$$

- 1.80 Công thức 1.78 trong đó Dạng Tinh Thể B thuộc về nhóm đối xứng không gian $P2_12_12_1$ và có dạng kết hợp bất kỳ của các thông số tế bào đơn vị sau đây:

$$a = 5-7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 6 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,7-6,1 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,8-6,0 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 5,9 \text{ \AA}, \text{ ví dụ,}$$

5,91, ví dụ,

$$5,906 \text{ \AA};$$

$$b = 6-8 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 7,3-7,7 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 7,4-7,6 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 7,5 \text{ \AA}, \text{ ví dụ,}$$

7,46 \text{ \AA}, ví dụ,

$$7,465 \text{ \AA};$$

$$c = 28-30 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 29 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 28,9-29,3 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 29,0-29,2 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 29,1 \text{ \AA},$$

ví dụ,

$$29,11 \text{ \AA}, \text{ ví dụ, } 29,114 \text{ \AA}; \text{ và}$$

$$\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ.$$

- 1.81 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.80 trong đó Dạng Tinh Thể B có thể tích được tính là $V = 1283,39(9) \text{ \AA}^3$.

- 1.82 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.81 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể B thu được với tinh thể có kích thước xấp xỉ 0,31 mm x 0,21 mm x 0,09 mm, ví dụ, đĩa không màu có kích thước xấp xỉ 0,31 mm x 0,21 mm x 0,09 mm.
- 1.83 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.82 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể B thu được với bức xạ Cu K α , ví dụ, bức xạ Cu K α có $\lambda = 1,54178$ Å.
- 1.84 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.83 trong đó cấu trúc tinh thể của Dạng Tinh Thể B thu được ở 100(2) K.
- 1.85 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.84 trong đó Dạng Tinh Thể B có cấu trúc tinh thể đơn lẻ được thể hiện bằng hình vẽ elipxoit thay thế nguyên tử trên Hình 24.
- 1.86 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.85 trong đó Dạng Tinh Thể B có mẫu XRPD được tính như được thể hiện trên Hình 32.
- 1.87 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.86 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,0, 17,4, 18,9, 19,2, và 24,4, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.88 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.87 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 6,0, 17,4, 18,9, 19,2, và 24,4, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.89 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.88 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng là 6,0, 17,4, 18,9, 19,2, và 24,4, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.90 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.89 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,04, 17,41, 18,94, 19,19, và 24,39, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.91 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.90 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 6,04, 17,41, 18,94, 19,19, và 24,39, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.92 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.91 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng là 6,04, 17,41, 18,94, 19,19, và 24,39, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.93 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.92 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng D dưới đây:

Bảng D.

$^{\circ}2\theta$	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,04 $\pm$ 0,20	14,620 $\pm$ 0,484	13
17,41 $\pm$ 0,20	5,089 $\pm$ 0,058	14
18,94 $\pm$ 0,20	4,681 $\pm$ 0,049	79
19,19 $\pm$ 0,20	4,622 $\pm$ 0,048	100
24,39 $\pm$ 0,20	3,646 $\pm$ 0,029	23

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.94 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.93 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng D của công thức 1.93, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.95 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.94 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD having các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng như được nêu trong Bảng D của công thức 1.93, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.96 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.95 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,0, 13,2, 17,4, 18,9, 19,2, 23,6, 23,8, 24,4, và 28,2, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.97 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.96 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 6,0, 13,2, 17,4, 18,9, 19,2, 23,6, 23,8, 24,4, và 28,2, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.98 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.97 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 6,0, 13,2, 17,4, 18,9, 19,2, 23,6, 23,8, 24,4, và 28,2, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.99 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.98 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,04, 13,21, 17,41, 18,94, 19,19, 23,59, 23,79, 24,39, và

28,15, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.100 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.99 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 6,04, 13,21, 17,41, 18,94, 19,19, 23,59, 23,79, 24,39, và 28,15, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.101 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.100 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 6,04, 13,21, 17,41, 18,94, 19,19, 23,59, 23,79, 24,39, và 28,15, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.102 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.101 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng E dưới đây:

Bảng E.

2θ			Khoảng cách d (Å)			Cường độ %
6,04	$\pm$	0,20	14,620	$\pm$	0,484	13
13,21	$\pm$	0,20	6,699	$\pm$	0,101	21
17,41	$\pm$	0,20	5,089	$\pm$	0,058	14
18,94	$\pm$	0,20	4,681	$\pm$	0,049	79
19,19	$\pm$	0,20	4,622	$\pm$	0,048	100
23,59	$\pm$	0,20	3,769	$\pm$	0,032	16
23,79	$\pm$	0,20	3,737	$\pm$	0,031	43
24,39	$\pm$	0,20	3,646	$\pm$	0,029	23
28,15	$\pm$	0,20	3,168	$\pm$	0,022	24

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.103 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.102 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng E của công thức 1.102, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.104 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.103 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu như được nêu trong Bảng E của công thức 1.102, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.105 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.104 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,0, 12,1, 13,2, 14,9, 15,1, 16,0, 16,9, 17,4, 18,2, 18,9, 19,2, 19,9, 21,1, 21,3, 21,7, 22,6, 23,6, 23,8, 24,4, 25,3, 26,1, 26,6, 27,2, 28,2, 28,7, và 29,5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.106 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.105 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có chứa các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:
 6,0, 12,1, 13,2, 14,9, 15,1, 16,0, 16,9, 17,4, 18,2, 18,9, 19,2, 19,9, 21,1, 21,3, 21,7,
 22,6, 23,6, 23,8, 24,4, 25,3, 26,1, 26,6, 27,2, 28,2, 28,7, và 29,5,
 trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.107 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.106 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,04, 12,12, 13,21, 14,86, 15,13, 16,02, 16,90, 17,41, 18,23, 18,94, 19,19, 19,91, 21,05, 21,27, 21,74, 22,55, 23,59, 23,79, 24,39, 25,34, 26,06, 26,61, 27,15, 28,15, 28,66, và 29,47, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.108 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.107 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có chứa các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:

6,04, 12,12, 13,21, 14,86, 15,13, 16,02, 16,90, 17,41, 18,23, 18,94, 19,19, 19,91, 21,05, 21,27, 21,74, 22,55, 23,59, 23,79, 24,39, 25,34, 26,06, 26,61, 27,15, 28,15, 28,66, và 29,47,

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.109 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.108 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi năm, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng F dưới đây:

Bảng F.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,04 $\pm$ 0,20	14,620 $\pm$ 0,484	13
12,12 $\pm$ 0,20	7,296 $\pm$ 0,120	6
13,21 $\pm$ 0,20	6,699 $\pm$ 0,101	21
14,86 $\pm$ 0,20	5,958 $\pm$ 0,080	8
15,13 $\pm$ 0,20	5,853 $\pm$ 0,077	5
16,02 $\pm$ 0,20	5,529 $\pm$ 0,069	1
16,90 $\pm$ 0,20	5,242 $\pm$ 0,062	4
17,41 $\pm$ 0,20	5,089 $\pm$ 0,058	14
18,23 $\pm$ 0,20	4,861 $\pm$ 0,053	10
18,94 $\pm$ 0,20	4,681 $\pm$ 0,049	79
19,19 $\pm$ 0,20	4,622 $\pm$ 0,048	100
19,91 $\pm$ 0,20	4,457 $\pm$ 0,044	4
21,05 $\pm$ 0,20	4,217 $\pm$ 0,040	11
21,27 $\pm$ 0,20	4,173 $\pm$ 0,039	2
21,74 $\pm$ 0,20	4,085 $\pm$ 0,037	4
22,55 $\pm$ 0,20	3,939 $\pm$ 0,034	6
23,59 $\pm$ 0,20	3,769 $\pm$ 0,032	16
23,79 $\pm$ 0,20	3,737 $\pm$ 0,031	43
24,39 $\pm$ 0,20	3,646 $\pm$ 0,029	23
25,34 $\pm$ 0,20	3,512 $\pm$ 0,027	1
26,06 $\pm$ 0,20	3,416 $\pm$ 0,026	2
26,61 $\pm$ 0,20	3,347 $\pm$ 0,025	1
27,15 $\pm$ 0,20	3,282 $\pm$ 0,024	2
28,15 $\pm$ 0,20	3,168 $\pm$ 0,022	24
28,66 $\pm$ 0,20	3,112 $\pm$ 0,021	13
29,47 $\pm$ 0,20	3,028 $\pm$ 0,020	13

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.110 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.109 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng F của công thức 1.109, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.111 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.110 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,6, 5,1, 4,7, 4,6, và 3,6.
- 1.112 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.111 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,6, 5,1, 4,7, 4,6, và 3,6.
- 1.113 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.112 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,62, 5,09, 4,68, 4,62, và 3,65.
- 1.114 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.113 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,62, 5,09, 4,68, 4,62, và 3,65.
- 1.115 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.114 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,620, 5,089, 4,681, 4,622, và 3,646.
- 1.116 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.115 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,620, 5,089, 4,681, 4,622, và 3,646.
- 1.117 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.116 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng D của công thức 1.93.
- 1.118 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.117 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng D của công thức 1.93.
- 1.119 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.118 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,6, 6,7, 5,1, 4,7, 4,6, 3,8, 3,7, 3,6, và 3,2.

- 1.120 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.119 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,6, 6,7, 5,1, 4,7, 4,6, 3,8, 3,7, 3,6, và 3,2.
- 1.121 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.120 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,62, 6,70, 5,09, 4,68, 4,62, 3,77, 3,74, 3,65, và 3,17.
- 1.122 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.121 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,62, 6,70, 5,09, 4,68, 4,62, 3,77, 3,74, 3,65, và 3,17.
- 1.123 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.122 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,620, 6,699, 5,089, 4,681, 4,622, 3,769, 3,737, 3,646, và 3,168.
- 1.124 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.123 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,620, 6,699, 5,089, 4,681, 4,622, 3,769, 3,737, 3,646, và 3,168.
- 1.125 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.124 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng E của công thức 1.102.
- 1.126 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.125 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng E của công thức 1.102.
- 1.127 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.126 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,6, 7,3, 6,7, 6,0, 5,9, 5,5, 5,2, 5,1, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,2, 4,1, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, và 3,0.

- 1.128 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.127 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,6, 7,3, 6,7, 6,0, 5,9, 5,5, 5,2, 5,1, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,2, 4,1, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, và 3,0.
- 1.129 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.128 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,62, 7,30, 6,70, 5,96, 5,85, 5,53, 5,24, 5,09, 4,86, 4,68, 4,62, 4,46, 4,22, 4,17, 4,09, 3,94, 3,77, 3,74, 3,65, 3,51, 3,42, 3,35, 3,28, 3,17, 3,11, và 3,03.
- 1.130 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.129 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,62, 7,30, 6,70, 5,96, 5,85, 5,53, 5,24, 5,09, 4,86, 4,68, 4,62, 4,46, 4,22, 4,17, 4,09, 3,94, 3,77, 3,74, 3,65, 3,51, 3,42, 3,35, 3,28, 3,17, 3,11, và 3,03.
- 1.131 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.130 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 14,620, 7,296, 6,699, 5,958, 5,853, 5,529, 5,242, 5,089, 4,861, 4,681, 4,622, 4,457, 4,217, 4,173, 4,085, 3,939, 3,769, 3,737, 3,646, 3,512, 3,416, 3,347, 3,282, 3,168, 3,112, và 3,028.
- 1.132 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.131 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 14,620, 7,296, 6,699, 5,958, 5,853, 5,529, 5,242, 5,089, 4,861, 4,681, 4,622, 4,457, 4,217, 4,173, 4,085, 3,939, 3,769, 3,737, 3,646, 3,512, 3,416, 3,347, 3,282, 3,168, 3,112, và 3,028.
- 1.133 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.132 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD chứa ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất

hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng F của công thức 1.109.

- 1.134 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.133 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng F của công thức 1.109.
- 1.135 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.134 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å.
- 1.136 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.135 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å.
- 1.137 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.136 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 5.
- 1.138 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.137 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm ít nhất năm đỉnh, ví dụ, ít nhất chín đỉnh, ví dụ, ít nhất mười đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 5.

- 1.139 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.138 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 5.
- 1.140 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.139 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, như được thể hiện trên Hình 5.
- 1.141 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.140 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, ví dụ, trong đó mẫu XRPD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).
- 1.142 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.141 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, ví dụ, trong đó mẫu XRPD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).
- 1.143 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.142 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm

đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 7, ví dụ, trong đó mẫu XPRD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).

- 1.144 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.143 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, bao gồm ít nhất năm đỉnh, ví dụ, ít nhất chín đỉnh, ví dụ, ít nhất mười đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 7, ví dụ, trong đó mẫu XPRD chứa các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).
- 1.145 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.144 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 7, ví dụ, trong đó mẫu XPRD chứa các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).
- 1.146 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.145 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên Hình 7, ví dụ, trong đó mẫu XPRD chứa các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B).

- 1.147 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.146 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.148 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.147 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.149 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.148 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48.
- 1.150 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.149 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, bao gồm ít nhất năm, ví dụ, ít nhất chín, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm giá trị, được chọn từ các giá trị được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48.

- 1.151 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.150 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48.
- 1.152 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.151 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD), ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 7, 40, và 48, ví dụ, Hình 7, ví dụ, Hình 40, ví dụ, Hình 48.
- 1.153 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.152 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt giữa 247°C và 248°C.
- 1.154 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.153 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 247°C.
- 1.155 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.154 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 248°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 248°C với khởi đầu ở 246°C.
- 1.156 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.155 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 251°C.
- 1.157 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.156 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 264°C.

- 1.158 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.157 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 141°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 141°C với khởi đầu giữa 137°C và 138°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 141°C với khởi đầu ở 137°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 141°C với khởi đầu ở 138°C.
- 1.159 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.158 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) như được thể hiện trên Hình 8.
- 1.160 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.159 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) bao gồm sự mất khối lượng 0,2% lên đến 200°C.
- 1.161 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.160 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) bao gồm nhiệt độ phân hủy bắt đầu tại 281°C.
- 1.162 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.161 trong đó Dạng Tinh Thể B thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) như được thể hiện trên Hình 8.
- 1.163 Dạng Tinh Thể C của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) ("Dạng Tinh Thể C").
- 1.164 Công thức 1.163 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD chứa giá trị 2-teta (°) là 17,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.165 Công thức 1.163 hoặc 1.164 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có giá trị 2-teta (°) đặc trưng là 17,7, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.166 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.165 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD chứa giá trị 2-teta (°) là 17,74, trong đó XRPD được đo

bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.167 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.166 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng là 17,74, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.168 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.167 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD chứa giá trị 2-teta ($^{\circ}$) trong Bảng G dưới đây:

Bảng G.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
17,74 $\pm$ 0,20	4,994 $\pm$ 0,056	100

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.169 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.168 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có giá trị 2-teta ($^{\circ}$) đặc trưng như được nêu trong Bảng G của công thức 1.168, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.170 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.169 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 7,0, 13,2, 14,4, 17,7, 18,0, 19,9, 21,3, 22,6, 23,7, và 26,5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.171 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.170 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 7,0, 13,2, 14,4, 17,7, 18,0, 19,9, 21,3, 22,6, 23,7, và 26,5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.172 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.171 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 7,0, 13,2, 14,4, 17,7, 18,0, 19,9, 21,3, 22,6, 23,7, và 26,5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.173 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.172 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,97, 13,24, 14,39, 17,74, 17,98, 18,03, 19,85, 21,32, 22,60, 23,68, và 26,52, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.174 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.173 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) là 6,97, 13,24, 14,39, 17,74, 17,98, 18,03, 19,85, 21,32, 22,60, 23,68, và 26,52, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.175 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.174 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu bằng 6,97, 13,24, 14,39, 17,74, 17,98, 18,03, 19,85, 21,32, 22,60, 23,68, và 26,52, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.176 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.175 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng H dưới đây:

Bảng H.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,97 $\pm$ 0,20	12,677 $\pm$ 0,363	15
13,24 $\pm$ 0,20	6,683 $\pm$ 0,101	13
14,39 $\pm$ 0,20	6,150 $\pm$ 0,085	21
17,74 $\pm$ 0,20	4,994 $\pm$ 0,056	100
17,98 $\pm$ 0,20	4,929 $\pm$ 0,054	27
18,03 $\pm$ 0,20	4,915 $\pm$ 0,054	24
19,85 $\pm$ 0,20	4,470 $\pm$ 0,045	47
21,32 $\pm$ 0,20	4,164 $\pm$ 0,039	23
22,60 $\pm$ 0,20	3,931 $\pm$ 0,034	95
23,68 $\pm$ 0,20	3,754 $\pm$ 0,031	25
26,52 $\pm$ 0,20	3,359 $\pm$ 0,025	34

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.177 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.176 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng H của công thức 1.176, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.178 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.177 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) tiêu biểu như được nêu trong Bảng H của công thức 1.176, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.179 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.178 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 7,0, 13,2, 13,7, 14,0, 14,4, 16,3, 17,7, 18,0, 18,3, 19,9, 21,1, 21,3, 22,6, 23,4, 23,7, 23,9, 26,0, 26,5, 26,7, 26,9, 27,4, 28,0, 28,2, 29,1, và 29,5, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.180 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.179 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có chứa các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:
7,0, 13,2, 13,7, 14,0, 14,4, 16,3, 17,7, 18,0, 18,3, 19,9, 21,1, 21,3, 22,6, 23,4, 23,7, 23,9, 26,0, 26,5, 26,7, 26,9, 27,4, 28,0, 28,2, 29,1, và 29,5,
trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.181 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.180 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ nhóm gồm có 6,97, 13,24, 13,68, 13,97, 14,39, 16,29, 17,74, 17,98, 18,03, 18,30, 19,85, 21,06, 21,32, 22,60, 23,35, 23,68, 23,94, 25,99, 26,52, 26,66, 26,90, 27,40, 27,99, 28,19, 29,06, và 29,52, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.182 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.181 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có chứa các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) sau đây:

6,97, 13,24, 13,68, 13,97, 14,39, 16,29, 17,74, 17,98, 18,03, 18,30, 19,85, 21,06, 21,32, 22,60, 23,35, 23,68, 23,94, 25,99, 26,52, 26,66, 26,90, 27,40, 27,99, 28,19, 29,06, và 29,52,

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

1.183 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.182 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng I dưới đây:

Bảng I.

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,97 $\pm$ 0,20	12,677 $\pm$ 0,363	15
13,24 $\pm$ 0,20	6,683 $\pm$ 0,101	13
13,68 $\pm$ 0,20	6,469 $\pm$ 0,094	2
13,97 $\pm$ 0,20	6,333 $\pm$ 0,090	3
14,39 $\pm$ 0,20	6,150 $\pm$ 0,085	21
16,29 $\pm$ 0,20	5,435 $\pm$ 0,066	6
17,74 $\pm$ 0,20	4,994 $\pm$ 0,056	100
17,98 $\pm$ 0,20	4,929 $\pm$ 0,054	27
18,03 $\pm$ 0,20	4,915 $\pm$ 0,054	24
18,30 $\pm$ 0,20	4,843 $\pm$ 0,052	13
19,85 $\pm$ 0,20	4,470 $\pm$ 0,045	47
21,06 $\pm$ 0,20	4,214 $\pm$ 0,040	6
21,32 $\pm$ 0,20	4,164 $\pm$ 0,039	23
22,60 $\pm$ 0,20	3,931 $\pm$ 0,034	95
23,35 $\pm$ 0,20	3,806 $\pm$ 0,032	14
23,68 $\pm$ 0,20	3,754 $\pm$ 0,031	25
23,94 $\pm$ 0,20	3,714 $\pm$ 0,031	13
25,99 $\pm$ 0,20	3,426 $\pm$ 0,026	14
26,52 $\pm$ 0,20	3,359 $\pm$ 0,025	34
26,66 $\pm$ 0,20	3,340 $\pm$ 0,025	16
26,90 $\pm$ 0,20	3,311 $\pm$ 0,024	14
27,40 $\pm$ 0,20	3,252 $\pm$ 0,023	6
27,99 $\pm$ 0,20	3,185 $\pm$ 0,022	6
28,19 $\pm$ 0,20	3,163 $\pm$ 0,022	3
29,06 $\pm$ 0,20	3,070 $\pm$ 0,021	5
29,52 $\pm$ 0,20	3,024 $\pm$ 0,020	7

trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu

$K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.184 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.183 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) được nêu trong Bảng I của công thức 1.183, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.185 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.184 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm giá trị khoảng cách d (Å) bằng 5,0.
- 1.186 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.185 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm giá trị khoảng cách d (Å) bằng 4,99.
- 1.187 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.186 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm giá trị khoảng cách d (Å) bằng 4,994.
- 1.188 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.187 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm giá trị khoảng cách d (Å) trong Bảng G của công thức 1.168.
- 1.189 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.188 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,7, 6,7, 6,2, 5,0, 4,9, 4,5, 4,2, 3,9, 3,8, và 3,4.
- 1.190 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.189 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,7, 6,7, 6,2, 5,0, 4,9, 4,5, 4,2, 3,9, 3,8, và 3,4.
- 1.191 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.190 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,68, 6,68, 6,15, 4,99, 4,93, 4,92, 4,47, 4,16, 3,93, 3,75, và 3,36.

- 1.192 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.191 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,68, 6,68, 6,15, 4,99, 4,93, 4,92, 4,47, 4,16, 3,93, 3,75, và 3,36.
- 1.193 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.192 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,677, 6,683, 6,150, 4,994, 4,929, 4,915, 4,470, 4,164, 3,931, 3,754, và 3,359.
- 1.194 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.193 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,677, 6,683, 6,150, 4,994, 4,929, 4,915, 4,470, 4,164, 3,931, 3,754, và 3,359.
- 1.195 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.194 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng H của công thức 1.176.
- 1.196 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.195 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng H của công thức 1.176.
- 1.197 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.196 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,7, 6,7, 6,5, 6,3, 6,2, 5,4, 5,0, 4,9, 4,8, 4,5, 4,2, 3,9, 3,8, 3,7, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, và 3,0.
- 1.198 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.197 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,7, 6,7, 6,5, 6,3, 6,2, 5,4, 5,0, 4,9, 4,8, 4,5, 4,2, 3,9, 3,8, 3,7, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1, và 3,0.
- 1.199 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.198 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ

nhóm gồm có 12,68, 6,68, 6,47, 6,33, 6,15, 5,44, 4,99, 4,93, 4,92, 4,84, 4,47, 4,21, 4,16, 3,93, 3,81, 3,75, 3,71, 3,43, 3,36, 3,34, 3,31, 3,25, 3,19, 3,16, 3,07, và 3,02.

- 1.200 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.199 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,68, 6,68, 6,47, 6,33, 6,15, 5,44, 4,99, 4,93, 4,92, 4,84, 4,47, 4,21, 4,16, 3,93, 3,81, 3,75, 3,71, 3,43, 3,36, 3,34, 3,31, 3,25, 3,19, 3,16, 3,07, và 3,02.
- 1.201 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.200 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ nhóm gồm có 12,677, 6,683, 6,469, 6,333, 6,150, 5,435, 4,994, 4,929, 4,915, 4,843, 4,470, 4,214, 4,164, 3,931, 3,806, 3,754, 3,714, 3,426, 3,359, 3,340, 3,311, 3,252, 3,185, 3,163, 3,070, và 3,024.
- 1.202 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.201 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) bằng 12,677, 6,683, 6,469, 6,333, 6,150, 5,435, 4,994, 4,929, 4,915, 4,843, 4,470, 4,214, 4,164, 3,931, 3,806, 3,754, 3,714, 3,426, 3,359, 3,340, 3,311, 3,252, 3,185, 3,163, 3,070, và 3,024.
- 1.203 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.202 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD gồm ít nhất một, ví dụ, ít nhất ba, ví dụ, ít nhất năm, ví dụ, ít nhất mười, ví dụ, ít nhất mười một, ví dụ, ít nhất mười lăm, ví dụ, ít nhất hai mươi, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm, giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các giá trị được nêu trong Bảng I của công thức 1.183.
- 1.204 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.203 có mẫu XRPD gồm các giá trị khoảng cách d (Å) được nêu trong Bảng I của công thức 1.183.
- 1.205 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.204 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 9, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ

Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å.

- 1.206 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.205 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 9, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å.
- 1.207 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.206 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 9.
- 1.208 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.207 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ít nhất một đỉnh, ví dụ, ít nhất năm đỉnh, ví dụ, ít nhất mười một đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 9.
- 1.209 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.208 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 9.
- 1.210 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.209 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu $K\alpha$, ví dụ, trong đó

XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, như được thể hiện trên Hình 9.

- 1.211 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.210 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 11, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, ví dụ, trong đó mẫu XRPD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).
- 1.212 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.211 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 11, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, ví dụ, trong đó mẫu XRPD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).
- 1.213 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.212 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α radiation, ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 11, ví dụ, trong đó mẫu XRPD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).
- 1.214 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.213 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ

có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ít nhất một đỉnh, ví dụ, ít nhất năm đỉnh, ví dụ, ít nhất mười một đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 11, ví dụ, trong đó mẫu XPRD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).

- 1.215 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.214 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 11, ví dụ, trong đó mẫu XPRD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).
- 1.216 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.215 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên Hình 11, ví dụ, trong đó mẫu XPRD cũng gồm các đỉnh của Dạng Tinh Thể A (ví dụ, hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C).
- 1.217 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.216 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh đặc trưng của mẫu XPRD như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ, Hình 43, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.
- 1.218 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.217 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD có chứa các đỉnh tiêu biểu của mẫu XPRD như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ,

Hình 43, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å.

- 1.219 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.218 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ, Hình 43.
- 1.220 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.219 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X có độ phân giải cao được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, gồm ít nhất một đỉnh, ví dụ, ít nhất năm đỉnh, ví dụ, ít nhất mười đỉnh, ví dụ, ít nhất mười một đỉnh, ví dụ, ít nhất mười lăm đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi đỉnh, ví dụ, ít nhất hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ, Hình 43.
- 1.221 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.220 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, về cơ bản như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ, Hình 43.
- 1.222 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.221 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện mẫu XRPD, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng

dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,54059 Å, như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình 11 và 43, ví dụ, Hình 11, ví dụ, Hình 43.

- 1.223 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.222 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt giữa 247°C và 248°C, ví dụ, giữa 247°C và 248°C với khởi đầu ở 246°C.
- 1.224 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.223 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 247°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 247°C với khởi đầu ở 246°C.
- 1.225 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.224 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 248°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 248°C với khởi đầu ở 246°C.
- 1.226 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.225 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 122°C, ví dụ, đỉnh thu nhiệt ở 122°C với khởi đầu ở 112°C.
- 1.227 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.226 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) chứa đỉnh thu nhiệt ở 271°C.
- 1.228 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.227 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) như được thể hiện trên Hình 12.
- 1.229 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.228 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) gồm sự mất khối lượng 1,3% lên đến 200°C.

- 1.230 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.229 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) bao gồm nhiệt độ phân hủy bắt đầu tại 266°C.
- 1.231 Công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.230 trong đó Dạng Tinh Thể C thể hiện biểu đồ nhiệt phân tích nhiệt trọng (thermogravimetric analysis - TGA) như được thể hiện trên Hình 12.
- 1.232 Dạng Tinh Thể Của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua như được mô tả và/hoặc được tạo ra như trong ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ.
- 1.233 Dạng Tinh Thể Của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua có nhiều xạ bột tia X và/hoặc cấu trúc tinh thể tia X như được minh họa trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình vẽ.
- 1.234 Dạng Tinh Thể Có công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.233 trong đó mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng nguồn đồng, ví dụ, cực dương đồng.
- 1.235 Sự kết hợp của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.234 và công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.25, ví dụ, sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A và Dạng Tinh Thể B; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể B, và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể B và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể B và Dạng Tinh Thể D; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể E và Dạng Tinh Thể F.
- 1.236 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.234, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 15 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn

nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng vô định hình.

- 1.237 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.234, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng tinh thể khác bất kỳ.
- 1.238 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.234, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng vô định hình và dạng tinh thể khác bất kỳ.
- 1.239 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.238 khi được tạo ra bởi quá trình bất kỳ trong các quá trình được mô tả trong công thức 4.1-4.20 hoặc được mô tả tương tự trong ví dụ bất kỳ trong các ví dụ hoặc có nhiều xạ bột tia X hoặc cấu trúc tinh thể tia X như được minh họa trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình vẽ.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề xuất muối xitrat của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề xuất muối phosphat của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng tinh thể như được tạo ra hoặc được mô tả trong ví dụ bất kỳ trong các ví dụ hoặc có nhiều xạ bột tia X như được minh họa trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình vẽ, ví dụ,:

- 2.1 Dạng Tinh Thể D.
- 2.2 Công thức 2.1 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 15.
- 2.3 Công thức 2.1 hoặc 2.2 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 15.
- 2.4 Công thức bất kỳ của các công thức 2.1-2.3 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 15.
- 2.5 Công thức bất kỳ của các công thức 2.1-2.4 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, chứa mười đỉnh, theo một số phương án hai mươi đỉnh, theo một số phương án hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 15.
- 2.6 Công thức bất kỳ của các công thức 2.1-2.5 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó

XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 15.

- 2.7 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.6 trong đó Dạng Tinh Thể D thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, như được thể hiện trên Hình 15.
- 2.8 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.7 trong đó Dạng Tinh Thể D là muối xitrat của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.
- 2.9 Dạng Tinh Thể E.
- 2.10 Công thức 2.9 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XPRD được thể hiện trên Hình 16.
- 2.11 Công thức 2.9 hoặc 2.10 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XPRD được thể hiện trong Hình 16.
- 2.12 Công thức bất kỳ của các công thức 2.9-2.11 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 16.
- 2.13 Công thức bất kỳ của các công thức 2.9-2.12 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó

XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, chứa mười đỉnh, theo một số phương án hai mươi đỉnh, theo một số phương án hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 16.

- 2.14 Công thức bất kỳ của các công thức 2.9-2.13 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 16.
- 2.15 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.9-2.14 trong đó Dạng Tinh Thể E thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, như được thể hiện trên Hình 16.
- 2.16 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.9-2.15 trong đó Dạng Tinh Thể E là muối phosphat của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.
- 2.17 Dạng Tinh Thể F.
- 2.18 Công thức 2.17 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh đặc trưng của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 17.
- 2.19 Công thức 2.17 hoặc 2.18 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, bao gồm các đỉnh tiêu biểu của mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 17.
- 2.20 Công thức bất kỳ của các công thức 2.17-2.19 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiễu xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó

XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, gồm ba đỉnh, theo một số phương án, năm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 17.

- 2.21 Công thức bất kỳ của các công thức 2.17-2.20 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, chứa mười đỉnh, theo một số phương án hai mươi đỉnh, theo một số phương án hai mươi lăm đỉnh, được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Hình 17.
- 2.22 Công thức bất kỳ của các công thức 2.17-2.21 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, về cơ bản như được thể hiện trên Hình 17.
- 2.23 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.17-2.22 trong đó Dạng Tinh Thể F thể hiện mẫu nhiều xạ bột tia X, ví dụ, mẫu nhiều xạ bột tia X được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu, ví dụ, bức xạ Cu K α , ví dụ, trong đó XRPD được đo bằng cách sử dụng bức xạ có chiều dài bước sóng 1,541871 Å, như được thể hiện trên Hình 17.
- 2.24 Công thức bất kỳ trong số các công thức 2.17-2.23 trong đó Dạng Tinh Thể F là muối phosphat của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan.
- 2.25 Dạng Tinh Thể Của công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.24 trong đó mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng nguồn đồng, ví dụ, cực dương đồng.
- 2.26 Sự kết hợp của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.234 và công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.25, ví dụ, sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A và Dạng Tinh Thể B; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể B, và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của

Dạng Tinh Thể B và Dạng Tinh Thể C; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể B và Dạng Tinh Thể D; sự kết hợp của Dạng Tinh Thể E và Dạng Tinh Thể F.

- 2.27 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.25, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 15 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng vô định hình.
- 2.28 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.25, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng tinh thể khác bất kỳ.
- 2.29 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.25, trong đó Dạng Tinh Thể đã nêu không chứa hoặc về cơ bản không chứa dạng khác bất kỳ, ví dụ, nhỏ hơn 20 % theo khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, tốt hơn là nhỏ hơn 3 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 0,1 % theo khối lượng, tốt nhất là nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng, của dạng vô định hình và dạng tinh thể khác bất kỳ.
- 2.30 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.29 khi được tạo ra bởi quá trình bất kỳ trong các quá trình được mô tả trong công thức 4.1-4.20 hoặc được mô tả tương tự trong ví dụ bất kỳ trong các ví dụ hoặc có nhiều xạ bột tia X hoặc cấu trúc tinh thể tia X như được minh họa trên hình vẽ bất kỳ trong số các Hình vẽ.

Sự chuyển tiếp pha của chất rắn có thể là thuận nghịch hoặc bất thuận nghịch về mặt nhiệt động học. Các Dạng Tinh thể mà biến đổi thuận nghịch ở nhiệt độ chuyển tiếp nhất định (T_i) là các dạng đa hình hổ biến. Nếu các dạng tinh thể không có khả năng chuyển đổi qua lại ở điều kiện này, hệ thống này là đơn biến (một dạng cân bằng nhiệt động).

Các Dạng Tinh Thể A, B, và C là các dạng hổ biến khan của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua. Dạng Tinh Thể C là pha rắn ổn định dưới nhiệt độ chuyển tiếp $T_{i,C \rightarrow B}$, Dạng Tinh Thể B là pha rắn ổn định giữa $T_{i,C \rightarrow B}$ và $T_{i,B \rightarrow A}$, và Dạng Tinh Thể A là pha rắn ổn định bên trên $T_{i,B \rightarrow A}$. $T_{i,C \rightarrow B}$ được mong đợi dưới 2 °C. $T_{i,C \rightarrow A}$ sẽ ở giữa 2 °C và nhiệt độ môi trường xung quanh, và $T_{i,B \rightarrow A}$ giữa 37 và 54 °C.

Do sự ràng buộc động lực, sự chuyển đổi nhiệt động lực của Dạng Tinh Thể A thành Dạng Tinh Thể B bị cản trở. Do đó, ngạc nhiên là, Dạng Tinh Thể A dường như là đủ ổn định về mặt động lực để vẫn ở trạng thái rắn ở các điều kiện nhiệt độ mà nó dựa trên về mặt nhiệt động lực.

Khuấy trộn Dạng Tinh Thể A dưới dạng dịch sền sệt trong 16 ngày trong điclorometan ở nhiệt độ môi trường xung quanh (xem Ví dụ 6a) không gây ra sự chuyển đổi dạng qua trung gian dung môi thành Dạng Tinh Thể B, dạng ổn định hơn ở nhiệt độ đó. Điều này chỉ ra rằng hàng rào năng lượng tự do tới hạn đối với sự tạo nhân không vượt qua được khi không có mặt mầm của dạng đa hình ổn định hơn trong khung thời gian được đánh giá.

Khi bộc lộ ra với các điều kiện áp lực tăng trong hai tuần, các Dạng Tinh Thể A và B vẫn không đổi ở 30 °C/RH 56% hoặc 40 °C /RH 75% (Ví dụ 11). Ngược lại, Dạng Tinh Thể C chuyển đổi thành hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B trong vòng hai tuần ở 40 °C /RH 75% (Ví dụ 11). Do đó, không giống Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể C biến đổi ở điều kiện trong đó nó dựa trên.

Đối với Dạng Tinh Thể A, trong sự vắng mặt của mầm của dạng đa hình ổn định hơn, hàng rào năng lượng tự do tới hạn đối với sự tạo nhân của Dạng Tinh Thể B không bị vượt qua ở trạng thái rắn hoặc trong các thí nghiệm chuyển đổi qua trung gian dung môi trong thời gian được đánh giá.

Do đó, Dạng Tinh Thể A có thể được tổng hợp trên quy mô lớn một cách dễ dàng, nhưng, ngạc nhiên là, cũng tồn tại ở trạng thái rắn thậm chí ở điều kiện trong đó nó nura bền về mặt nhiệt động lực.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế đề xuất:

- 3.1. Dược phẩm chứa dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, và chất mang hoặc chất pha loãng dược dụng.
- 3.2. Dược phẩm theo công thức 3.1, trong đó dược phẩm được giải phóng kéo dài.
- 3.3. Dược phẩm theo công thức 3.1 hoặc 3.2, chứa từ 1 mg đến 1800 mg, ví dụ, từ 10 mg đến 1800 mg, ví dụ, từ 25 mg đến 1800 mg, ví dụ, từ 10 mg đến 1600 mg, ví dụ, từ 10 mg đến 1200 mg, ví dụ, từ 50 mg đến 1200 mg, ví dụ, từ 50 mg đến 1000 mg, ví dụ, từ 75 mg đến 1000 mg, ví dụ, từ 75 mg đến 800 mg, ví dụ, từ 75 mg đến 500 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 750 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 500 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 400 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 300 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 200 mg, của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.
- 3.4. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.3 chứa từ 75 mg đến 1000 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 600 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 400 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 200 mg, của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.

- 3.5. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.3 chứa từ 50 mg đến 600 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 600 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 400 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 200 mg, của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.
- 3.6. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.3 chứa từ 5 mg đến 500 mg, ví dụ, từ 5 mg đến 10 mg, ví dụ, từ 10 mg đến 25 mg, ví dụ, 30 mg đến 50 mg, ví dụ, từ 10 mg đến 300 mg, ví dụ, từ 25 mg đến 300 mg, ví dụ, từ 50 mg đến 100 mg, ví dụ, từ 100 mg đến 250 mg, ví dụ, 250 mg đến 500 mg, của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.
- 3.7. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.3 để dùng từ 0,5 mg/kg đến 20 mg/kg mỗi ngày, ví dụ, từ 1 mg/kg đến 15 mg/kg mỗi ngày, ví dụ, từ 1 mg/kg đến 10 mg/kg mỗi ngày, ví dụ, từ 2 mg/kg đến 20 mg/kg mỗi ngày, ví dụ, từ 2 mg/kg đến 10 mg/kg mỗi ngày, ví dụ, từ 3 mg/kg đến 15 mg/kg mỗi ngày, của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.
- 3.8. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.7 chứa nhỏ hơn 50% khối lượng/khối lượng của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế, ví dụ, nhỏ hơn 40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, nhỏ hơn 30% khối lượng/khối lượng, nhỏ hơn 20 % khối lượng/khối lượng, ví dụ, 1-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 5-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 10-

- 30% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 15-25% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 15-20% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 17% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 25% khối lượng/khối lượng, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.
- 3.9. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.8 trong đó chất mang hoặc chất pha loãng được đựng chứa hydroxypropyl methylxenluloza.
- 3.10. Dược phẩm có công thức 3.9, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất 10% khối lượng/khối lượng hydroxypropyl methylxenluloza, ví dụ, 10-50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 10-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 37% khối lượng/khối lượng.
- 3.11. Dược phẩm có công thức 3.9 hoặc 3.10, trong đó mức độ thế metoxy của hydroxypropyl methylxenluloza là 19-24%.
- 3.12. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.9-3.11, trong đó mức độ thế hydroxypropoxy của hydroxypropyl methylxenluloza là 4-12%.
- 3.13. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.9-3.12, trong đó hydroxypropyl methylxenluloza là hypromelloza 2208.
- 3.14. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.9-3.13, trong đó hydroxypropyl methylxenluloza có độ nhớt danh nghĩa là 4.000 mPA•□σ.
- 3.15. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.9-3.13, trong đó hydroxypropyl methylxenluloza có độ nhớt từ 2.000-6.000 mPA•□σ, ví dụ, từ 2.600 đến 5.000 mPA•□σ, ví dụ, từ 2.663 đến 4.970 mPA•□σ.
- 3.16. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.9-3.15, trong đó chất mang hoặc chất pha loãng được đựng chứa alpha-lactoza monohydrat.
- 3.17. Dược phẩm có công thức 3.16, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất 10% khối lượng/khối lượng của alpha-lactoza monohydrat, ví dụ, 10-80% khối

lượng/khối lượng, ví dụ, 20-70% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-60% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-30% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30-70% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30-60% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30-50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30%-40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 37% khối lượng/khối lượng.

- 3.18. Dược phẩm có công thức 3.16 hoặc 3.17, trong đó dược phẩm này chứa alpha-lactosa monohydrat được nghiền.
- 3.19. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.18, trong đó dược phẩm này chứa hỗn hợp đồng xử lý của hydroxypropyl methylxenluloza và alpha-lactosa monohydrat (ví dụ, Retalac®).
- 3.20. Dược phẩm có công thức 3.19, trong đó hỗn hợp chứa các phần bằng nhau của hydroxypropyl methylxenluloza và alpha-lactosa monohydrat.
- 3.21. Dược phẩm có công thức 3.19 hoặc 3.20, trong đó hỗn hợp chứa các hạt của hydroxypropyl methylxenluloza và alpha-lactosa monohydrat với d_{50} (đường kính trung bình) trong phạm vi 100 μm đến 200 μm , ví dụ, 125 μm .
- 3.22. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.19-3.21, trong đó hỗn hợp chứa các hạt của hydroxypropyl methylxenluloza và alpha-lactosa monohydrat trong đó phân bố kích thước hạt là như sau:

$$< 63 \mu\text{m} \leq 25\%$$

$$< 100 \mu\text{m}: 35\%$$

$$< 250 \mu\text{m} \geq 80\%.$$

- 3.23. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.19-3.22, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất 20% khối lượng/khối lượng hỗn hợp, ví dụ, ít nhất 30% khối lượng/khối lượng, ví dụ, ít nhất 40% khối lượng/khối lượng, ví dụ, ít nhất 50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, ít nhất 60% khối lượng/khối lượng, ví dụ, ít nhất 70% khối lượng/khối lượng, ví dụ, ít nhất 80% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 20-90% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 30-80% khối lượng/khối lượng,

ví dụ, 40-80% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 50-80% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 60-80% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 70-80% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 75% khối lượng/khối lượng.

- 3.24. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.23, trong đó chất mang hoặc chất pha loãng được dụng bao gồm chất bôi trơn, ví dụ, magie stearat.
- 3.25. Dược phẩm có công thức 3.24, trong đó chất bôi trơn là một hoặc nhiều glyxeryl behenat, magie stearat, tan, và natri stearyl fumarat, ví dụ, magie stearat.
- 3.26. Dược phẩm có công thức 3.24 hoặc 3.25, trong đó dược phẩm này chứa nhỏ hơn 10% khối lượng/khối lượng của chất bôi trơn, ví dụ, nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, nhỏ hơn 3% khối lượng/khối lượng, nhỏ hơn 1% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,1 đến 1% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,1 đến 0,8% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,5% khối lượng/khối lượng.
- 3.27. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.24-3.26, trong đó dược phẩm này chứa nhỏ hơn 10% khối lượng/khối lượng của magie stearat, ví dụ, nhỏ hơn 5% khối lượng/khối lượng, nhỏ hơn 3% khối lượng/khối lượng, nhỏ hơn 1% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,1 đến 1% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,1 đến 0,8% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 0,5% khối lượng/khối lượng.
- 3.28. Dược phẩm có công thức bất kỳ trong các công thức 3.1-3.27, trong đó chất mang hoặc chất pha loãng được dụng bao gồm một hoặc nhiều chất pha loãng, chất phân rã, chất kết dính và tác nhân giải phóng được cải biến.
- 3.29. Dược phẩm có công thức 3.28, trong đó chất pha loãng là một hoặc nhiều mannitol (ví dụ, Pearlitol 300 DC), xenluloza vi tinh thể (ví dụ, Avicel pH 102), và tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ (ví dụ, Starch 1500).
- 3.30. Dược phẩm có công thức 3.29, trong đó chất phân rã là một hoặc cả hai crospovidon (ví dụ, Polyplasdon XL-10) và natri tinh bột glycolat (ví dụ, Explotab).

- 3.31. Dược phẩm có công thức 3.28, trong đó chất kết dính là polyvinylpyrrolidon (ví dụ, Povidon K29/32).
- 3.32. Dược phẩm có công thức 3.28, trong đó tác nhân giải phóng được cải biến là một hoặc nhiều hydroxypropyl xenluloza (ví dụ, Klucel EXF, Klucel MXF, và/hoặc Klucel HXF) và hydroxypropyl metylxenluloza (ví dụ, Methocel K100M, Methocel K4M PREM, Methocel K15M PREM CR).
- 3.33. Dược phẩm có công thức 3.28 hoặc 3.32, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất 5% khối lượng/khối lượng tác nhân giải phóng được cải biến, ví dụ, 5-60% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 10-50% khối lượng/khối lượng, ví dụ, 10-40% khối lượng/khối lượng.
- 3.34. Dược phẩm có công thức 3.32 hoặc 3.33, trong đó tác nhân giải phóng được cải biến là hydroxypropyl metylxenluloza.
- 3.35. Sáng chế cũng mô tả phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn và/hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng đi kèm của rối loạn bất kỳ có thể điều trị được bằng việc ức chế sự tái hấp thu của nhiều amin có nguồn gốc sinh vật có liên quan về mặt nguyên nhân với rối loạn CNS được nhắm đích, trong đó các amin có nguồn gốc sinh vật được nhắm đích đối với sự ức chế tái hấp thu được chọn từ norepinephrin, và/hoặc serotonin, và/hoặc dopamin, theo phương án cụ thể, phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn bất kỳ trong các rối loạn sau:
 - (i) rối loạn tăng động giảm chú ý (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD, cả ở trẻ em và người lớn) và các rối loạn hành vi liên quan, cũng như là các dạng và các triệu chứng của sự lạm dụng rượu, lạm dụng thuốc, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, các rối loạn học tập, các vấn đề về đọc, nghiện cờ bạc, các triệu chứng hưng cảm, các hoảng loạn tấn công, ám ảnh, cơn hoảng loạn, rối loạn thách thức chống đối, rối loạn cư xử, rối loạn hành vi gây rối, các vấn đề học tập ở trường học, hút thuốc, các hành vi tình dục bất thường, các hành vi phân liệt, rối loạn bản thể, trầm cảm (bao gồm nhưng không giới hạn ở rối loạn trầm cảm nặng, định

kỳ; rối loạn loạn dysthymia; rối loạn trầm cảm không được xác định khác (not otherwise specified - NOS); rối loạn trầm cảm nặng, giai đoạn đơn; trầm cảm liên quan đến rối loạn lưỡng cực, bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần hoặc Parkinson; trầm cảm sau sinh; và rối loạn bị ảnh hưởng bởi mùa), các rối loạn giấc ngủ, lo âu toàn thể, nói lắp, và các rối loạn tic (chẳng hạn như hội chứng Tourette);

- (ii) ADHD, lạm dụng chất gây nghiện, trầm cảm, các rối loạn lo âu (bao gồm nhưng không giới hạn ở rối loạn hoảng loạn, lo âu toàn thể, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn hậu chấn thương tâm lý, và rối loạn lo âu xã hội), tự kỷ, chấn thương sọ não, suy giảm nhận thức, tâm thần phân liệt (đặc biệt đối với nhận thức), béo phì, các rối loạn đau mãn tính, rối loạn nhân cách, và suy giảm nhận thức nhẹ;
- (iii) lo âu, rối loạn hoảng loạn, rối loạn hậu chấn thương tâm lý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, tâm thần phân liệt và các rối loạn đồng minh, béo phì, các rối loạn tic, nghiện, bệnh Parkinson, và đau mãn tính;
- (iv) các rối loạn lạm dụng chất gây nghiện (bao gồm nhưng không giới hạn ở các rối loạn liên quan đến rượu, các rối loạn liên quan đến nicotin, các rối loạn liên quan đến amphetamin, các rối loạn liên quan đến cần sa, các rối loạn liên quan đến cocain, các rối loạn do sử dụng thuốc gây ảo giác, các rối loạn liên quan đến thuốc hít, và các rối loạn liên quan đến opioit);
- (v) các rối loạn nhận thức, rối loạn lưỡng cực, chứng chán ăn tâm thần, chứng ăn ói, rối loạn xyclothymic, hội chứng mệt mỏi mãn tính, đau cơ tâm lý cấp tính hoặc mãn tính và các rối loạn cơ thể hóa khác (bao gồm rối loạn bản thể, rối loạn chuyển đổi, rối loạn đau, bệnh thần kinh hoang tưởng, rối loạn mặc cảm ngoại hình, rối loạn cơ thể hóa không được phân biệt, cơ thể hóa

NOS), chúng không kiểm chế được (tức là, chúng không kiểm chế được căng thẳng, chúng không kiểm chế được căng thẳng thật sự, và chúng không kiểm chế được hỗn hợp), các rối loạn hít, chúng điên, đau nửa đầu migraine, đau dây thần kinh ngoại biên;

- (vi) các rối loạn nghiện (bao gồm nhưng không giới hạn ở các rối loạn ăn uống, các rối loạn kiểm soát xúc động, các rối loạn liên quan đến rượu, các rối loạn liên quan đến nicotin, các rối loạn liên quan đến amphetamin, các rối loạn liên quan đến cần sa, các rối loạn liên quan đến cocain, các rối loạn sử dụng thuốc gây ảo giác, các rối loạn liên quan đến thuốc hít, các rối loạn liên quan đến opioit);
- (vii) rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- (viii) rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder - ASD), ví dụ, ở bệnh nhân mắc rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- (ix) ADHD ở bệnh nhân mắc rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- (x) ADHD và trầm cảm dạng phối hợp;
- (xi) ADHD và chứng lạm dụng chất gây nghiện dạng phối hợp;
- (xii) ADHD và lo âu dạng phối hợp;

bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30, hoặc được phẩm theo công thức bất kỳ trong số các công thức 3.1-3.34.

- 3.36. Dược phẩm theo công thức bất kỳ trong số các công thức 3.1-3.34 để sử dụng làm thuốc, ví dụ, để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn bất kỳ được mô tả trong công thức 3.35.
- 3.37. Dạng Tinh Thể A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn bất kỳ được mô tả trong công thức 3.35, hoặc để sử dụng trong sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa rối loạn bất kỳ được mô tả trong công thức 3.35.

Theo khía cạnh thứ sáu, sáng chế đề xuất hợp chất ở Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30 khi được tạo ra bởi quy trình bất kỳ trong các quy trình được mô tả sau đây:

- 4.1 Bỏ sung nước vào Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua);
- gia nhiệt để hòa tan toàn bộ chất rắn, ví dụ, gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong giữa 30-40°C, ví dụ, 34°C;
- bỏ sung dung môi hữu cơ, ví dụ, tetrahydrofuran và/hoặc isopropylaxetat;
- tách riêng lớp nước;
- bỏ sung bazơ, ví dụ, amoniac trong nước, vào lớp nước;
- bỏ sung dung môi hữu cơ, ví dụ, isopropylaxetat;
- khuấy trộn, ví dụ, trong tối thiểu là 15 phút;
- để lắng các lớp, ví dụ, trong tối thiểu là 30 phút;
- tách các lớp hữu cơ;
- làm khô các lớp hữu cơ, ví dụ, bằng magie sulphat;
- lọc;
- rửa bánh lọc bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, isopropylaxetat;

cô dịch lọc và rửa;

bổ sung rượu isopropyl;

khuấy ở nhiệt độ trong phòng để hòa tan toàn bộ chất rắn;

bổ sung axit clohydric, ví dụ, HCl trong isopropanol, để tạo thành chất rắn, ví dụ, bổ sung HCl trong 10 phút, ví dụ, bổ sung HCl trong isopropanol trong 10 phút;

bổ sung thêm axit clohydric, ví dụ, HCl trong isopropanol, ví dụ, bổ sung HCl bổ sung trong 55 phút, ví dụ, bổ sung HCl trong isopropanol trong 55 phút;

khuấy dịch sền sệt, ví dụ, khuấy dịch sền sệt trong 35 phút;

bổ sung thêm axit clohydric, ví dụ, HCl trong isopropanol, ví dụ, bổ sung HCl bổ sung trong 10 phút, ví dụ, bổ sung HCl trong isopropanol trong 10 phút;

khuấy dịch sền sệt, ví dụ, khuấy dịch sền sệt trong 30 phút;

lọc;

rửa bánh lọc bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, rượu isopropyl; và

làm khô bánh lọc.

- 4.2 Lưu giữ Dạng Tinh Thể A ở 40°C/RH 75%, ví dụ, lưu giữ Dạng Tinh Thể A ở 40°C/RH 75% trong 7 ngày; và

phân lập các tinh thể.

- 4.3 Điều chế dung dịch của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, trong cloroform, điclorometan, hexafloroisopropylalcohol, metanol, và/hoặc 2,2,2,-trifloroetanol (TFE);

nghiền bằng siêu âm;

đạt được sự hòa tan hoàn toàn như được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt;

lọc;

làm bay hơi ở điều kiện môi trường xung quanh, ví dụ, trong lọ được bọc bằng lá nhôm được đục lỗ; và

phân lập các tinh thể.

- 4.4 Điều chế dung dịch của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, trong cloroform, điclorometan, etanol, và/hoặc metanol;

lọc;

pha trộn với dung môi đối kháng, ví dụ, toluen, heptan, axetonitril, metyl etyl xeton, axeton, hexan, tetrahydrofuran, dioxan, etyl axetat, và/hoặc ete isopropyl; và

phân lập các tinh thể.

- 4.5 Bọc lọ (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, với hơi, ví dụ, hơi dung môi hữu cơ, ví dụ, hơi điclorometan và/hoặc etanol; và

phân lập các tinh thể.

- 4.6 Điều chế dung dịch huyền phù của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, trong điclorometan, etanol, rượu isopropyl, 1-propanol, và/hoặc nước;

khuấy trộn ở nhiệt độ môi trường xung quanh hoặc nhiệt độ cao; và

phân lập các tinh thể, ví dụ, bằng cách lọc chân không.

- 4.7 Điều chế dung dịch của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ở nhiệt độ cao trong dung môi hữu cơ, ví dụ, điclorometan, etanol, rượu isopropyl, và/hoặc 1-propanol;

lọc, ví dụ, qua bộ lọc ni lông 0,2 μm , bên trong lọ âm;

làm nguội;

tùy ý làm nguội thêm bằng cách đặt trong tủ lạnh và/hoặc tủ đông; và

phân lập các tinh thể.

- 4.8 Điều chế dung dịch của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ở nhiệt độ cao trong dung môi hữu cơ, ví dụ, điclorometan, etanol, rượu isopropyl, và/hoặc 1-propanol;
lọc, ví dụ, qua bộ lọc ni lông 0,2 μm , bên trong bình đã được làm nguội;
làm nguội dưới 0°C, ví dụ, đặt trong bể -78°C, ví dụ, bể rượu isopropyl/đá khô;
tùy ý làm nguội thêm bằng cách đặt trong tủ đông; và
phân lập các tinh thể.
- 4.9 Điều chế dung dịch của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A trong dung môi hữu cơ, ví dụ, etanol, rượu isopropyl, metanol, axeton, toluen, 1-propanol, nước, và/hoặc đioxan;
nghiền bằng siêu âm;
đạt được sự hòa tan hoàn toàn như được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt;
lọc, ví dụ, qua bộ lọc ni lông 0,2 μm ;
làm bay hơi ở nhiệt độ môi trường xung quanh; và
phân lập các tinh thể.
- 4.10 Điều chế dung dịch hoặc huyền phù của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A trong dung môi hữu cơ, ví dụ, điclorometan, etanol, rượu isopropyl, và/hoặc 1-propanol;
làm nguội, ví dụ, trong tủ đông; và
phân lập các tinh thể.
- 4.11 Điều chế dung dịch hoặc huyền phù của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, ví dụ, Dạng Tinh Thể A trong dung môi hữu cơ, ví dụ, rượu hexafloroisopropyl và/hoặc 2,2,2-trifloroetanol;
lọc, ví dụ, qua bộ lọc ni lông 0,2 μm ;

bổ sung dung môi đối kháng, ví dụ, dung môi đối kháng hữu cơ, ví dụ, ete isopropyl, tetrahydrofuran, axetonitril, etyl axetat, và/hoặc metyl etyl xeton, cho tới khi kết tủa; và

phân lập các tinh thể, ví dụ, bằng cách lọc chân không.

- 4.12 Hòa tan (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan trong dung môi hữu cơ, ví dụ, isopropanol;

bổ sung HCl, ví dụ, HCl trong isopropanol; và

lọc tùy ý.

- 4.13 Cây mầm dung dịch hoặc dịch sền sệt bằng tinh thể ở các dạng mong muốn, ví dụ, cây mầm dung dịch hoặc dịch sền sệt với Dạng Tinh Thể A, ví dụ, cây mầm khi nhiệt độ của dung dịch hoặc dịch sền sệt ở trên nhiệt độ trong phòng, ví dụ, 65°C.

- 4.14 Hòa tan dung dịch của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua trong dung môi hữu cơ, ví dụ, etanol, trong khi gia nhiệt, ví dụ, đến 70°C;

một cách tùy ý lọc, ví dụ, qua bộ lọc cacbon được bao nang;

một cách tùy ý cô, ví dụ, đến 5 tổng thể tích (tương quan với đầu vào (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua);

một cách tùy ý gia nhiệt lại để hòa tan lại chất rắn bất kỳ;

một cách tùy ý làm nguội, ví dụ, làm nguội đến 65°C;

cây mầm dung dịch này;

một cách tùy ý khuấy để tạo thành tầng mầm;

một cách tùy ý làm nguội; và

một cách tùy ý lọc.

- 4.15 Hòa tan (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua trong nước, ví dụ, với nhiệt, ví dụ, gia nhiệt đến nhiệt độ bên trong giữa 30-40°C, ví dụ, 34°C;

rửa dung dịch nước;

bổ sung bazơ, ví dụ, amoniac;

chiết (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, isopropyl axetat;

một cách tùy ý làm khô, ví dụ, qua magie sulphat;

một cách tùy ý cô để thu được chất rắn;

một cách tùy ý bổ sung dung môi hữu cơ để hòa tan chất rắn, ví dụ, isopropanol; và

bổ sung HCl, ví dụ, HCl trong isopropanol;

một cách tùy ý lọc; và

một cách tùy ý rửa bằng dung môi hữu cơ, ví dụ, isopropanol.

- 4.16 Hòa tan dung dịch của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua trong dung môi hữu cơ, ví dụ, etanol, trong khi gia nhiệt, ví dụ, đến 70°C;

một cách tùy ý lọc, ví dụ, qua bộ lọc cacbon được bao nang;

cô, ví dụ, đến 5 tổng thể tích (tương quan với đầu vào (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua);

một cách tùy ý tạo hạt trước hoặc sau khi cô; và

một cách tùy ý lọc.

- 4.17 Hòa tan (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan trong dung môi hữu cơ;

bổ sung HCl, ví dụ, HCl trong isopropanol; và

một cách tùy ý lọc.

- 4.18 Quy trình bất kỳ trong các quy trình 4.1-4.17 bao gồm thêm bước phân lập Dạng Tinh thể, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công

thức 1.1-1.77, ví dụ Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162.

- 4.19 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30 khi được tạo ra theo ví dụ bất kỳ trong các Ví dụ 1-3, ví dụ, Ví dụ 1.
- 4.20 Dạng Tinh Thể theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30 khi được tạo ra bằng sự tổng hợp bất kỳ trong các cách tổng hợp được mô tả trong các Ví dụ, ví dụ, Ví dụ 1, ví dụ, Ví dụ 3, ví dụ, bất kỳ của các Ví dụ 6-13, ví dụ, Ví dụ 17, ví dụ, Ví dụ 18.

Theo khía cạnh thứ bảy, sáng chế đề xuất quy trình để tạo Dạng Tinh Thể A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, bằng quy trình bất kỳ được mô tả trong công thức bất kỳ của các công thức 4.1-4.20 hoặc được mô tả trong ví dụ bất kỳ trong số các ví dụ.

Theo khía cạnh thứ tám, sáng chế đề xuất quy trình để tạo Dược phẩm chứa dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, dược phẩm theo công thức bất kỳ của các công thức 3.1-3.34, trong đó quy trình này gồm các bước:

phân lập dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc 2.1-2.30, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, và

pha trộn Dạng Tinh thể đã được phân lập với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng.

MÔ TẢ VẮN TẮT CÁC HÌNH VẼ

Hình 1 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) độ phân giải cao của Dạng Tinh Thể A.

Hình 2 mô tả các biểu đồ nhiệt DSC và TGA của Dạng Tinh Thể A.

Hình 3 mô tả đường đẳng nhiệt hấp thu/giải hấp hơi động lực của Dạng Tinh Thể A.

Hình 4 mô tả sự gối lên nhau của các mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể B, và Dạng Tinh Thể C (từ trên xuống dưới):

Hình 4A minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X độ phân giải cao của Dạng Tinh Thể A;

Hình 4B minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể B; và

Hình 4C minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể C.

Hình 5 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể B.

Hình 6 minh họa dung dịch đánh chỉ số cho Dạng Tinh Thể B.

Hình 7 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) độ phân giải cao của Dạng Tinh Thể B.

Hình 8 mô tả các biểu đồ nhiệt DSC và TGA của Dạng Tinh Thể B.

Hình 9 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể C.

Hình 10 mô tả dung dịch đánh chỉ số cho Dạng Tinh Thể C.

Hình 11 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) độ phân giải cao của Dạng Tinh Thể C.

Hình 12 mô tả các biểu đồ nhiệt DSC và TGA của Dạng Tinh Thể C.

Hình 13 mô tả sự gối lên nhau của các mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể B, và Dạng Tinh Thể C (từ trên xuống dưới):

Hình 13A minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể B (làm nguội chậm trong IPA, kết tủa chất rắn trong tủ lạnh);

Hình 13B minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể C +

Dạng Tinh Thể B (làm nguội tinh thể chậm trong IPA, bằng mầm, chất rắn kết tủa trong tủ đông);

Hình 13C minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể C +

Dạng Tinh Thể A (làm nguội chậm trong IPA, chất rắn kết tủa trong tủ đông);

Hình 13D minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể B (làm nguội chậm trong IPA, chất rắn kết tủa trong tủ đông);

Hình 13E minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể B +

Dạng Tinh Thể A (làm nguội nhanh trong IPA, chất rắn kết tủa trong đá khô/IPA);

Hình 13F minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể A +

Dạng Tinh Thể C (làm nguội chậm trong IPA, chất rắn kết tủa trong tủ đông); và

Hình 13G minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể C, làm nguội chậm trong IPA.

Hình 14 mô tả sự gối lên nhau của các mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể D, Dạng E, và Dạng F (từ trên xuống dưới):

Hình 14D minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể D (khuấy 30 phút ở 70°C trong đệm pH 4,4);

Hình 14E minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể E (chứa các đỉnh của Dạng Tinh Thể F, dịch sên sệt ở 50°C trong đệm pH 6,0); và

Hình 14F minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X của Dạng Tinh Thể F (khuấy trong 30 phút ở 70°C trong đệm pH 8,1).

Hình 15 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể D.

Hình 16 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể E (chứa các đỉnh của Dạng Tinh Thể F).

Hình 17 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của Dạng Tinh Thể F.

Hình 18 mô tả hình vẽ ORTEP của Dạng Tinh Thể A. Các nguyên tử được thể hiện bằng elipxoit nhiệt dị hướng có khả năng xảy ra 50%.

Hình 19 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể A được nhìn xuống trục tinh thể a .

Hình 20 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể A được nhìn xuống trục tinh thể b .

Hình 21 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể A được nhìn xuống trục tinh thể c .

Hình 22 mô tả liên kết hydro trong Dạng Tinh Thể A.

Hình 23 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) được tính của Dạng Tinh Thể A.

Hình 24 mô tả hình vẽ elipxoit thay thế nguyên tử đối với Dạng Tinh Thể B (các nguyên tử được thể hiện bằng elipxoit nhiệt dị hướng có khả năng xảy ra 50%).

Hình 25 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể B được nhìn dọc theo trục tinh thể a .

Hình 26 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể B được nhìn dọc theo trục tinh thể b .

Hình 27 mô tả sơ đồ gói của Dạng Tinh Thể B được nhìn dọc theo trục tinh thể c .

Hình 28 mô tả liên kết hydro trong cấu trúc của Dạng Tinh Thể B.

Hình 29 mô tả các cấu dạng phân tử của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan trong các cấu trúc của các Dạng Tinh Thể A và B (bên trái: (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan trong cấu trúc của Dạng Tinh Thể A; bên phải: (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan trong cấu trúc của Dạng Tinh Thể B).

Hình 30 mô tả sơ đồ gói của các Dạng Tinh Thể A và B được nhìn dọc theo trục tinh thể a (bên trái: gói của Dạng Tinh Thể A; bên phải: gói của Dạng Tinh Thể B).

Hình 31 mô tả liên kết hydro trong các cấu trúc của các Dạng Tinh Thể A và B (bên trái: liên kết hydro trong cấu trúc của Dạng Tinh Thể A; bên phải: liên kết hydro trong cấu trúc của Dạng B).

Hình 32 minh họa mẫu nhiễu xạ bột tia X được tính của Dạng Tinh Thể B.

Hình 33 mô tả các mẫu XRPD được thử nghiệm và được tính của Dạng Tinh Thể B (phía trên: mẫu XRPD được thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng; ở giữa: mẫu XRPD được tính được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng; phía dưới: mẫu XRPD được tính ở 100 K).

Hình 34 mô tả các mẫu XRPD được thử nghiệm và được tính của Dạng Tinh Thể A (phía trên: mẫu XRPD được tính; phía dưới: mẫu XRPD được thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng).

Hình 35 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A.

Hình 36 mô tả sự so sánh mẫu XRPD của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua từ các Ví dụ 1 và 5 (phía trên: Ví dụ 5; phía dưới: Ví dụ 1) (các mẫu là phần bù dọc theo trục y để so sánh).

Hình 37 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 38 mô tả kết quả chỉ số đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 37 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 39 mô tả các đỉnh quan sát được đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 37 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 40 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể B.

Hình 41 mô tả kết quả chỉ số đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 40 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 42 mô tả các đỉnh quan sát được đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 40 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 43 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể C.

Hình 44 mô tả kết quả chỉ số đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 43 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 45 mô tả các đỉnh quan sát được đối với mẫu XRPD được mô tả trên Hình 43 được thu thập bằng bức xạ Cu K α .

Hình 46 mô tả các đồ thị nhiệt độ - năng lượng được đề xuất cho các Dạng Tinh Thể A, B, và C.

Hình 47 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A.

Hình 48 minh họa mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể B.

Hình 49 minh họa mẫu XRPD của hỗn hợp của Dạng Tinh Thể A và lượng nhỏ của Dạng Tinh Thể B.

Hình 50 mô tả các mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A trước và sau phân tích DVS (phía trên: trước, phía dưới: sau).

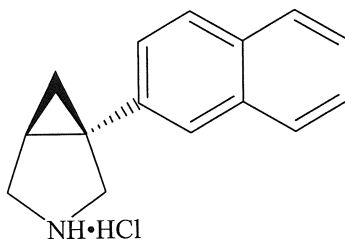
Các Hình 51-54 mô tả các mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A lộn xộn.

Hình 55 mô tả biểu đồ nhiệt DSC của Dạng Tinh Thể B.

Hình 56 minh họa mẫu XRPD của hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B.

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Như được mô tả trong bản mô tả này, thuật ngữ "Hợp chất" dùng để chỉ (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan, còn được biết là (+)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan. Thuật ngữ "Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric" dùng để chỉ (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua hoặc (+)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua có cấu trúc sau:



Hợp chất này không có hoặc về cơ bản không có đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ví dụ, chứa không lớn hơn 20% khối lượng/khối lượng (khối lượng/khối lượng) của đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng, ví dụ, không lớn hơn 10% khối lượng/khối lượng của đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng, ví dụ, không lớn hơn 5% khối lượng/khối lượng của đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng, ví dụ, không lớn hơn 2% khối lượng/khối lượng

của đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng, ví dụ, không lớn hơn 1% khối lượng/khối lượng của đồng phân đối ảnh (-) tương ứng, ở dạng tự do hoặc dạng muối được dụng.

"Dạng Tinh Thể A" dùng để chỉ dạng tinh thể của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

"Dạng Tinh Thể B" dùng để chỉ dạng tinh thể của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

"Dạng Tinh Thể C" dùng để chỉ dạng tinh thể của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 1.163-1.231 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

"Dạng Tinh Thể D" dùng để chỉ dạng tinh thể như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.8 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

"Dạng Tinh Thể E" dùng để chỉ dạng tinh thể như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 2.9-2.16 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

"Dạng Tinh Thể F" dùng để chỉ dạng tinh thể như được mô tả trong công thức bất kỳ trong số các công thức 2.17-2.24 hoặc như được mô tả trong các phần có liên quan của các Ví dụ dưới đây.

Sáng chế yêu cầu bảo hộ cho các hợp chất ở Dạng Tinh Thể từ A đến F và các dạng kết hợp của chúng như được mô tả trong bản mô tả này, ví dụ như trong công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc trong công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30. Các Dạng Tinh Thể này có thể được tạo ra và được xác định đặc điểm như được nêu trong phần Ví dụ dưới đây. Do đó, sáng chế đề xuất hợp chất ở dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F như được nêu trong công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239 hoặc trong công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30 hoặc như được mô tả trong phần Ví dụ dưới đây.

Thuật ngữ "về cơ bản không chứa" các dạng tinh thể khác dùng để chỉ nhỏ hơn 10 % theo khối lượng, theo một số phương án nhỏ hơn 5 % theo khối lượng, theo một số phương án nhỏ hơn 2 % theo khối lượng, theo một số phương án nữa nhỏ hơn 1 % theo khối lượng, theo một số phương án khác nhỏ hơn 0,1% theo khối lượng, theo một số phương án khác nữa nhỏ hơn 0,01 % theo khối lượng của các dạng khác hoặc các dạng tinh thể khác, ví dụ, vô định hình hoặc các dạng tinh thể khác.

Thuật ngữ "solvat" dùng để chỉ các sản phẩm cộng rắn kết tinh chứa các lượng hóa học lượng pháp hoặc không hóa học lượng pháp của dung môi được kết hợp bên trong cấu trúc tinh thể. Do đó, thuật ngữ dạng "không solvat" ở đây dùng để chỉ các dạng tinh thể không có hoặc về cơ bản không có các phân tử dung môi bên trong các cấu trúc tinh thể theo sáng chế. Tương tự, thuật ngữ dạng "không hydrat" ở đây dùng để chỉ các tinh thể muối không có hoặc về cơ bản không có các phân tử nước bên trong các cấu trúc tinh thể theo sáng chế.

Thuật ngữ dạng "vô định hình" dùng để chỉ chất rắn của sự sắp xếp lộn xộn của các phân tử không có mạng tinh thể có thể phân biệt.

Thuật ngữ "bệnh nhân" bao gồm con người và không phải người. Theo một phương án, bệnh nhân là người. Theo một phương án khác, bệnh nhân không phải là người.

Thuật ngữ "dung môi đối kháng" nghĩa là dung môi trong đó Hợp chất và/hoặc Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) có khả năng hòa tan thấp hoặc không hòa tan. Ví dụ, dung môi đối kháng bao gồm dung môi trong đó Hợp chất và/hoặc Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric có khả năng hòa tan nhỏ hơn 35 mg/ml, ví dụ, khả năng hòa tan từ 10-30 mg/ml, ví dụ, khả năng hòa tan từ 1-10 mg/ml, ví dụ, khả năng hòa tan nhỏ hơn 1 mg/ml.

Thuật ngữ "XRPD" nghĩa là nhiễu xạ bột tia X.

Nó được hiểu là mẫu nhiễu xạ bột tia X của mẫu cho trước có thể thay đổi (độ lệch chuẩn) tùy thuộc vào dụng cụ được sử dụng, thời gian và nhiệt độ của mẫu khi được đo, và các sai số thí nghiệm chuẩn. Do đó, các giá trị 2-teta, các giá trị khoảng cách d, các chiều cao và các độ lớn tương đối của các đỉnh sẽ có mức độ chấp nhận được về độ lệch. Ví dụ, các giá trị có thể có độ lệch chấp nhận được bằng ví dụ, khoảng 20%, 15%, 10%, 5%, 3%,

2% hoặc 1%. Theo phương án cụ thể, các giá trị 2-teta ($^{\circ}$) hoặc các giá trị khoảng cách d ($\text{\AA}$) của mẫu XRPD của các dạng tinh thể theo sáng chế có thể có độ lệch chấp nhận được bằng $\pm 0,2$ độ và/hoặc $\pm 0,2$ $\text{\AA}$. Hơn nữa, mẫu XRPD của các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được xác định bằng các đỉnh đặc trưng như được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, các Dạng Tinh Thể theo sáng chế có thể được xác định bằng, ví dụ, hai đỉnh đặc trưng, theo một số ví dụ, ba đỉnh đặc trưng, theo một ví dụ khác, năm đỉnh đặc trưng. Do đó, thuật ngữ "về cơ bản như" được nêu trong bảng cụ thể hoặc được minh họa hoặc được thể hiện trên hình vẽ cụ thể dùng để chỉ tinh thể bất kỳ mà có XRPD có các đỉnh chính hoặc đặc trưng như được nêu trong các bảng/các hình vẽ như được nhận ra bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Cũng cần hiểu rằng các biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai hoặc phân tích nhiệt trọng của mẫu sẵn có có thể khác nhau (độ lệch chuẩn) tùy thuộc vào dụng cụ được sử dụng, thời gian và nhiệt độ của mẫu khi được đo, và các sai số thí nghiệm chuẩn. Bản thân giá trị nhiệt độ có thể lệch $\pm 10^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là $\pm 5^{\circ}\text{C}$, tốt hơn là $\pm 3^{\circ}\text{C}$ nhiệt độ tham chiếu.

Trong hầu hết các trường hợp đối với các XRPD, các đỉnh trong phạm vi tối đa là 2θ bằng khoảng 30° được lựa chọn. Các thuật toán làm tròn được sử dụng để làm tròn mỗi đỉnh đến 2θ gần nhất $0,1^{\circ}$ hoặc $0,01^{\circ}$, phụ thuộc vào dụng cụ được sử dụng để thu thập số liệu và/hoặc độ phân giải đỉnh vốn có. Các biến đổi vị trí đỉnh được đưa ra trong khoảng $2\theta \pm 0,2^{\circ}$.

Chiều dài bước sóng được sử dụng để tính các giá trị khoảng cách d ($\text{\AA}$) ở đây là $1,5405929\text{\AA}$, chiều dài bước sóng Cu- $K_{\alpha 1}$ (*Phys. Rev.*, **A56** (6), 4554-4568 (1997)).

Theo hướng dẫn USP, các hydrat và solvat khác nhau có thể thể hiện các biến số đỉnh lớn hơn $2\theta \pm 0,2^{\circ}$.

"Các đỉnh nổi bật" là tập con của danh sách toàn bộ đỉnh được quan sát và được chọn từ các đỉnh được quan sát bằng cách xác định tốt hơn là các đỉnh không gối lên nhau, góc thấp, với độ lớn lớn.

Nếu có nhiều mẫu nhiễu xạ, thì các đánh giá phân tích thống kê hạt (particle statistics - PS) và/hoặc hướng được ưu tiên (preferred orientation - PO) là có thể có. Khả năng lặp lại trong số các mẫu XRPD từ nhiều mẫu được phân tích trên nhiễu xạ kế đơn lẻ

chỉ ra rằng các số liệu thống kê hạt là đầy đủ. Sự thống nhất của các độ lớn tương đối giữa các mẫu XRPD từ nhiều nhiều xạ kế chỉ ra các số liệu thống kê hướng tốt. Theo cách khác, mẫu XRPD được quan sát có thể được so sánh với mẫu XRPD được tính dựa trên cấu trúc tinh thể đơn lẻ, nếu có. Các mẫu tán xạ hai chiều sử dụng các bộ phát hiện vùng cũng có thể được sử dụng để đánh giá PS/PO. Khi các hiệu quả của cả PS và PO được xác định là không đáng kể, thì mẫu XRPD là tiêu biểu cho độ lớn trung bình của bột đối với mẫu và các đỉnh nổi bật có thể được xác định là "các đỉnh tiêu biểu". Nhìn chung, càng nhiều số liệu được thu thập để xác định các đỉnh tiêu biểu, càng đáng tin cậy hơn là có thể phân loại các đỉnh đó.

"Các đỉnh đặc trưng" ở mức độ mà chúng tồn tại, là tập con của các đỉnh tiêu biểu và được sử dụng để phân biệt dạng đa hình tinh thể này với dạng đa hình tinh thể khác (các dạng đa hình là các dạng tinh thể có cùng hợp phần hóa học). Các đỉnh đặc trưng được xác định bằng cách đánh giá việc các đỉnh tiêu biểu, nếu có, có mặt trong dạng đa hình tinh thể của hợp chất chống lại tất cả các dạng đa hình tinh thể khác của hợp chất đó trong $2\theta \pm 0,2^\circ$. Không phải tất cả các dạng đa hình tinh thể của hợp chất đều cần có ít nhất một đỉnh đặc trưng.

Quan sát được rằng trong các phản ứng để tạo Dạng Tinh Thể A, Dạng Tinh Thể B có thể cũng được tạo thành. Tuy nhiên, việc tổng hợp các sản phẩm có thể được kiểm soát bằng, Ví dụ, cấy mầm bằng Dạng Tinh Thể A.

Các Dạng Tinh Thể từ A đến F, ví dụ, các công thức 1.1-1.239, ví dụ, các công thức 2.1-2.30, và dạng kết hợp của chúng như được mô tả trong bản mô tả này hữu dụng làm chất ức chế tái hấp thu ba thành phần (triple reuptake inhibitor - TRI) không cân bằng, có hiệu lực nhất đối với sự tái hấp thu norepinephrin (NE), một phần sáu hiệu lực đối với sự tái hấp thu dopamin (DA) và một phần mười bốn đối với sự tái hấp thu serotonin (5-HT). Do đó, các Dạng Tinh Thể từ A đến F, ví dụ, các công thức 1.1-1.239, ví dụ, các công thức 2.1-2.30, và những sự kết hợp của chúng như được mô tả trong bản mô tả này hữu dụng để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn và/hoặc làm thuyên giảm các triệu chứng đi kèm của rối loạn bất kỳ có thể điều trị được bằng việc ức chế sự tái hấp thu của nhiều amin có nguồn gốc sinh vật có liên quan về mặt nguyên nhân với rối loạn CNS được nhắm đích, trong đó các amin có nguồn gốc sinh vật được nhắm đích đối với sự ức chế tái hấp thu được chọn từ

norepinephrin, và/hoặc serotonin, và/hoặc dopamin. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp để phòng ngừa hoặc điều trị rối loạn bất kỳ trong các rối loạn sau:

- rối loạn tăng động giảm chú ý (attention deficit hyperactivity disorder - ADHD) và các rối loạn hành vi liên quan, cũng như là các dạng và các triệu chứng của lạm dụng chất gây nghiện (lạm dụng rượu, lạm dụng thuốc), các hành vi ám ảnh cưỡng bức, các rối loạn học tập, các vấn đề về đọc, nghiện cờ bạc, các triệu chứng hưng cảm, các hoảng loạn tấn công, ám ảnh, hành vi giải quyết chống đối, rối loạn hành vi, các vấn đề học tập ở trường học, hút thuốc, các hành vi tình dục bất thường, các hành vi phân liệt, rối loạn bản thể, trầm cảm, các rối loạn giấc ngủ, lo âu toàn thể, nói lắp, và các rối loạn tic. Các rối loạn khác được bộc lộ trong Công Bố Bằng Sáng Chế Mỹ Số 2007/0082940, toàn bộ các nội dung của đơn này được đưa vào đây để tham khảo;
- trầm cảm, các rối loạn lo âu, tự kỷ, chấn thương sọ não, suy giảm nhận thức, và tâm thần phân liệt (đặc biệt đối với nhận thức), béo phì, các rối loạn đau mãn tính, rối loạn nhân cách, và suy giảm nhận thức nhẹ;
- rối loạn hoảng loạn, rối loạn hậu chấn thương tâm lý, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, tâm thần phân liệt và các rối loạn đồng minh, béo phì, các rối loạn tic, bệnh Parkinson;
- các rối loạn được bộc lộ trong WO 2013/019271, toàn bộ các nội dung của đơn này được đưa vào đây để tham khảo;
- rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy trong đó bệnh nhân là người chống lại giai đoạn điều trị trước đó đối với rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- rối loạn tăng động/giảm chú ý (ADHD) trong đó ADHD là bệnh xảy ra đồng thời với một hoặc cả hai bệnh lo âu và trầm cảm (ví dụ, trầm cảm), ví dụ, ở bệnh nhân mắc rối loạn liên quan đến nhiễm sắc thể X dễ gãy;
- rối loạn phổ tự kỷ (autism spectrum disorder - ASD);
- các rối loạn được bộc lộ trong Đơn Quốc Tế số PCT/US2014/069401, toàn bộ các nội dung của đơn này được đưa vào đây để tham khảo,

bao gồm bước dùng cho bệnh nhân cần chúng lượng hữu hiệu để điều trị của dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.239, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, ví dụ, Dạng Tinh Thể B, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.78-1.162, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 2.1-2.30.

Các rối loạn được đề cập để điều trị bằng cách các sử dụng các Dạng Tinh Thể theo sáng chế như được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các rối loạn trong Tham chiếu nhanh đối với Tiêu chí chẩn đoán từ Hướng dẫn phân tích và Chuẩn đoán các rối loạn tâm thần, Tái bản lần thứ tư (DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition), Hiệp hội Tâm thần Hoa Kỳ, Washington, D.C., 1994. Các rối loạn đích này, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Rối loạn tăng động/giảm chú ý, Dạng tăng động nổi trội; Rối loạn tăng động/giảm chú ý, Dạng tăng động nổi trội về tăng động và bốc đồng; Rối loạn tăng động/giảm chú ý, Dạng kết hợp; Rối loạn tăng động/giảm chú ý không được xác định khác (not otherwise specified - NOS); Rối loạn hành vi; Rối loạn thách thức chống đối; và Rối loạn hành vi gây rối không được xác định khác (not otherwise specified - NOS).

Các rối loạn trầm cảm có khả năng điều trị và/hoặc ngăn ngừa theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Rối loạn trầm cảm nặng, Định kỳ; Rối loạn loạn tính khí; Rối loạn trầm cảm không được xác định khác (not otherwise specified - NOS); và Rối loạn trầm cảm nặng, Giai đoạn đơn.

Các rối loạn nghiện có khả năng điều trị và/hoặc ngăn ngừa sử dụng các phương pháp và các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các rối loạn ăn uống, các rối loạn kiểm soát xúc động, các rối loạn liên quan đến rượu, các rối loạn liên quan đến nicotin, các rối loạn liên quan đến amphetamin, các rối loạn liên quan đến cần sa, các rối loạn liên quan đến cocain, các rối loạn sử dụng thuốc gây ảo giác, các rối loạn liên quan đến thuốc hít, và các rối loạn liên quan đến opioit.

Tốt hơn là, Dạng Tinh Thể theo sáng chế là Dạng Tinh Thể A.

Như được mô tả trong bản mô tả này, "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng hữu hiệu, khi được dùng cho bệnh nhân là người hoặc không phải người, để tạo lợi ích trị liệu như là sự cải thiện các triệu chứng. Liều lượng cụ thể của chất được dùng để thu được lợi ích điều trị sẽ, tất nhiên, được xác định theo hoàn cảnh cụ thể xung quanh trường hợp

này, bao gồm, ví dụ, chất cụ thể được dùng, đường dùng, tình trạng đang được điều trị, và cá nhân đang được điều trị.

Liều lượng hoặc phương pháp dùng liều lượng được bộc lộ ở đây không làm giới hạn sáng chế. Các liều lượng được sử dụng trong thực hành sáng chế sẽ phụ thuộc rất nhiều, ví dụ vào chế độ dùng và sự điều trị mong muốn. Nhìn chung, các kết quả khả quan, được đề cập thu được ở cung cấp đường miệng ở các liều lượng được đề nghị từ khoảng khoảng 0,01 đến 2,0 mg/kg. Liều lượng hàng ngày được đề cập cho đường miệng có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,75 mg đến 200 mg, thường được dùng một lần, hoặc theo các liều được chia ra từ 2 đến 4 lần, hàng ngày hoặc ở dạng giải phóng chậm. Các dạng liều lượng đơn vị để dùng theo đường miệng do đó ví dụ có thể chứa từ khoảng 0,2 mg đến 75 mg hoặc 150 mg, ví dụ từ khoảng 0,2 mg hoặc 2,0 mg hoặc 50 mg hoặc 75 mg hoặc 100 mg đến 200 mg hoặc 500 mg của bất kỳ của các Dạng Tinh Thể từ A đến F hoặc các dạng kết hợp của chúng, tốt hơn là Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, cùng với chất mang hoặc chất pha loãng được dùng của chúng.

Các Dạng Tinh Thể theo sáng chế có thể được dùng theo đường thích hợp, bao gồm đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, qua da, hoặc bằng cách xông, bao gồm bằng cách giải phóng chậm, mặc dù rất nhiều phương pháp, thiết bị và đường dùng đã biết khác có thể được sử dụng. Theo một số phương án, được cung cấp là dược phẩm giải phóng chậm, ví dụ, dược phẩm giải phóng chậm qua đường miệng, chứa dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể theo sáng chế, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77, trong khoảng thời gian phân phối chậm xấp xỉ 6 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 8 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 12 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 18 giờ hoặc lâu hơn, ví dụ, 24 giờ hoặc lâu hơn. Theo một số phương án, được dùng là dược phẩm giải phóng trung bình, ví dụ, dược phẩm giải phóng trung bình qua đường miệng, chứa dạng bất kỳ trong số các Dạng Tinh Thể theo sáng chế, ví dụ, Dạng Tinh Thể A, ví dụ, công thức bất kỳ trong số các công thức 1.1-1.77.

Chế phẩm và liều lượng khác được cung cấp trong Đơn Quốc Tế Số PCT/US2014/069401 và Đơn Quốc Tế Số PCT/US2014/069416, toàn bộ các nội dung của đơn này được đưa vào đây để tham khảo.

(1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan ở dạng muối cộng axit clohydric có thể được điều chế như được mô tả trong Công Bố Bằng Sáng Chế Mỹ số 2007/0082940 hoặc Công Bố Đơn Quốc Tế Số WO 2013/019271, cả hai nội dung của các đơn này được đưa vào đây để tham khảo.

Mặc dù cả Công Bố Bằng Sáng Chế Mỹ số 2007/0082940 và Công Bố Quốc Tế Số WO 2013/019271 mô tả sự tổng hợp của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua, chúng đều không đề cập đến bất kỳ dạng tinh thể cụ thể nào của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua.

Phần sau đây minh họa các phương pháp tạo ra và xác định đặc điểm các Dạng Tinh Thể từ A đến F theo sáng chế. Cả hai kỹ thuật nhiệt động học và kết tinh động học được sử dụng. Các kỹ thuật này được mô tả chi tiết hơn dưới đây.

Sự kết tủa dung môi đối kháng: Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi và được lọc qua bộ lọc ni lông 0,2 µm vào trong lọ. Dung môi đối kháng được bổ sung cho tới khi quan sát thấy kết tủa. Chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc chân không và phân tích.

Làm lạnh cấp tốc (CC): Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi ở nhiệt độ cao và được lọc ấm qua bộ lọc ni lông 0,2 µm vào trong lọ được làm nguội trước. Lọ này được đặt trong bể làm nguội (đá khô + isopropanol). Các mẫu được đặt trong tủ đông nếu không quan sát thấy chất rắn để kết tủa ngay lập tức. Chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc chân không và phân tích.

Bay hơi nhanh (Fast Evaporation - FE): Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi và được nghiền bằng siêu âm giữa các lần bổ sung phần phân ước để hỗ trợ sự hòa tan. Khi hỗn hợp đạt được sự hòa tan hoàn toàn, như được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt, dung dịch được lọc qua bộ lọc ni lông 0,2 µm. Dung dịch đã được lọc được cho bay hơi ở môi trường xung quanh trong lọ đậy nắp. Các dung dịch được cho bay hơi đến khô trừ khi được chỉ định là làm bay hơi một phần. Chất rắn được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Làm đông khô (Lyophilization): Các dung dịch được điều chế trong đioxan: nước 1:1 hoặc nước, được lọc qua bộ lọc ni lông 0,2 µm, và kết đông trong lọ hoặc bình thót cổ

được ngâm trong bể đá khô và isopropanol. Lọ hoặc bình thót cổ chứa mẫu kết đông được gắn vào thiết bị làm đông khô Flexi-Dry và được làm khô trong khoảng thời gian được đo. Sau khi làm khô, chất rắn được phân lập và bảo quản trong tủ đông qua chất hút ẩm đến khi sử dụng.

Nghiền: Mẫu chất rắn được đặt bên trong lọ nghiền bằng thép không gỉ với bóng nghiền. Mẫu sau đó được nghiền ở 30Hz trên bóng nghiền (Retsch Mixer Mill model MM200) trong một khoảng thời gian nhất định. Chất rắn được thu thập và được phân tích.

Ứng Suất Độ Ẩm Tương Đối: Chất rắn được bảo quản ở điều kiện xấp xỉ 40 °C/RH 75% trong khoảng thời gian được đo bằng cách đặt chất rắn trong lọ bên trong buồng nhiệt độ/độ ẩm kín ở điều kiện được kiểm soát. Các mẫu được phân tích sau khi chuyển ra khỏi môi trường ứng suất.

Bay hơi quay: Các dung dịch của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) trong HFIPA được điều chế. Chất rắn thu được bằng sự cô quay chân không của các dung môi trong điều kiện chân không, với lọ mẫu được ngâm trong bể nước nóng ở xấp xỉ 40 °C. Chất rắn sau đó được làm khô trong xấp xỉ 10 phút nữa dưới chân không ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Sau khi bay hơi, chất rắn này được bảo quản trong tủ đông qua chất hút ẩm tới khi sử dụng.

Làm nguội chậm (Slow Cooling - SC): Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi ở nhiệt độ cao. Các dung dịch này được lọc ẩm qua bộ lọc ni lông 0,2 µm bên trong lọ ẩm. Lọ này được đậy nắp và đặt trên đĩa nóng, và đĩa nóng này được tắt để cho mẫu nguội chậm đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Nếu không có chất rắn nào sau khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường xung quanh, mẫu này được đặt trong tủ lạnh và/hoặc tủ đông để làm nguội thêm. Chất rắn được thu bằng cách lọc chân không và được phân tích.

Bay hơi chậm (Slow Evaporation - SE): Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi và được nghiền bằng siêu âm để hỗ trợ trong hòa tan. Khi hỗn hợp đạt được sự hòa tan hoàn toàn, như được đánh giá bằng cách quan sát bằng mắt, dung dịch được lọc qua bộ lọc ni lông 0,2 µm. Dung dịch đã được lọc được để cho bay hơi ở điều kiện môi trường xung quanh trong lọ được bọc bằng lá nhôm được đục lỗ. Các dung dịch được cho bay hơi đến khô trừ khi được chỉ định là làm bay hơi một phần. Chất rắn tạo thành được phân lập và được phân tích.

Các thí nghiệm dịch sên sệt: Các huyền phù được điều chế bằng cách bổ sung đủ chất rắn vào trong dung môi nhất định sao cho có sự dư thừa chất rắn. Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong lọ kín ở nhiệt độ môi trường xung quanh hoặc nhiệt độ cao. Sau khoảng thời gian nhất định, chất rắn được phân lập bằng cách lọc chân không và được phân tích.

Khuếch tán hơi (Vapor Diffusion - VD): Các dung dịch được điều chế trong nhiều dung môi và được lọc qua bộ lọc ni lông 0,2 μm . Dung dịch được lọc được phân tán bên trong lọ 1-dram, mà sau đó được đặt bên trong lọ 20 ml chứa dung môi đối kháng. Lọ 1-dram này được đặt trong lọ 20 ml được đậy nắp để cho phép sự khuếch tán hơi xảy ra. Chất rắn thu được được phân lập và phân tích.

Ứng suất hơi (Vapor Stress - VS): Mẫu chất rắn được đặt bên trong lọ 1-dram. Lọ 1-dram này sau đó được đặt vào trong lọ 20 ml chứa dung môi. Lọ 20 ml này được đậy nắp và được đặt ở môi trường xung quanh trong khoảng thời gian được đo. Các mẫu được phân tích sau khi lấy ra khỏi môi trường ứng suất.

Sự gói lên nhau XRPD: Sự gói lên nhau của các mẫu XRPD được tạo ra bằng cách sử dụng Pattern Match 2.3.6.

Đánh chỉ số XRPD: Các mẫu XRPD độ phân giải cao của các Dạng Tinh Thể theo sáng chế được đánh chỉ số bằng cách sử dụng X'Pert High Score Plus (X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1)) hoặc phần mềm thích hợp. Đánh chỉ số và tinh chỉnh cấu trúc là các nghiên cứu máy tính.

Các kỹ thuật công cụ: Các nguyên liệu thử nghiệm trong nghiên cứu này được phân tích bằng cách sử dụng các kỹ thuật công cụ được mô tả dưới đây.

Đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC): DSC được tiến hành bằng cách sử dụng máy đo nhiệt lượng quét vi sai TA Instruments. Hiệu chỉnh nhiệt độ được tiến hành bằng cách sử dụng kim loại indium vết NIST. Mẫu này được đặt bên trong chảo DSC nhôm, được đậy nắp, và khối lượng được ghi chính xác. Chảo nhôm đã xác định khối lượng được tạo cấu hình dưới dạng chảo mẫu được đặt trên phía tham chiếu của tế bào. Các thông số thu thập dữ liệu và cấu hình chảo được thể hiện trên ảnh của mỗi biểu đồ nhiệt. Mã phương pháp trên biểu đồ nhiệt là từ viết tắt cho nhiệt độ bắt đầu và kết thúc cũng như là tốc độ gia nhiệt; ví dụ, -30-250-10 nghĩa là "từ -30 °C đến 250 °C, ở 10 °C/phút".

Bảng sau đây tổng hợp các từ viết tắt được sử dụng trong báo cáo này. Chào:

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

Từ viết tắt

Nghĩa

T0C Chảo xếp nếp Tzero (Tzero crimped pan)

HS Được đậy kín bằng nắp (Lid hermetically sealed)

HSLP Được đậy kín bằng nắp và được đục lỗ bằng tia laze (Lid hermetically sealed and perforated with a laser pinhole)

C Được đậy nắp (Lid crimped)

NC Không được đậy nắp (Lid not crimped)

Phân tích nhiệt trọng (Thermogravimetric Analysis - TGA): Các phân tích TG được tiến hành bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhiệt trọng TA Instruments. Sự hiệu chỉnh nhiệt độ được tiến hành bằng cách sử dụng niken và Alumel™. Mỗi mẫu được đặt trong một chảo nhôm. Mẫu được bịt kín, nắp được đậy, sau đó được chèn vào trong lò TG. Lò này được gia nhiệt dưới nitơ. Các thông số thu thập dữ liệu được thể hiện trên ảnh của mỗi biểu đồ nhiệt. Mã phương pháp trên biểu đồ nhiệt là từ viết tắt cho nhiệt độ bắt đầu và kết thúc cũng như là tốc độ gia nhiệt; ví dụ, 25-350-10 nghĩa là "từ 25 °C đến 350 °C, ở 10 °C/phút".

Nhiễu xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction - XRPD): Inel XRG-300. Các phân tích nhiễu xạ bột tia X được tiến hành trên nhiễu xạ kế Inel XRG-3000, được trang bị máy dò nhạy vị trí cong với khoảng giá trị 2θ bằng 120° . Số liệu thời gian thực được thu bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α ở độ phân giải 2θ 0,03 °. Hiệu điện thế và độ lớn dòng điện ống được đặt tương ứng là 40 kV và 30 mA. Các biểu đồ được thể hiện 2θ từ 2,5 đến 40° để làm thuận tiện cho sự so sánh mẫu trực tiếp. Các mẫu được điều chế để phân tích bằng cách đóng gói chúng trong các mao mạch thủy tinh có thành mỏng. Mỗi mao mạch được gắn lên trên đầu của giá kế mà được điều khiển để cho phép quay mao mạch trong khi thu dữ liệu. Sự hiệu chỉnh dụng cụ được tiến hành hàng ngày bằng cách sử dụng chuẩn tham chiếu silic. Các thông số quy trình và thu số liệu được thể hiện trên mỗi mẫu được tìm thấy trong phần dữ liệu.

Nhiều xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction - XRPD): Nhiều xạ kế Bruker D-8 Discover. Các mẫu XRPD được thu thập bằng nhiều xạ kế Bruker D-8 Discover và Hệ thống Dò nhiều xạ tổng diện tích của Bruker (Bruker's General Area Diffraction Detection System - GADDS, v. 4.1.20). Chùm tia tới của bức xạ của bức xạ Cu K α được tạo ra sử dụng ống lấy nét tốt (40 kV, 40 mA), gương Göbel, và ống trục chuẩn lỗ kép 0,5 mm. Mẫu được đóng gói giữa hai màng dày 3 micromet để tạo thành mẫu vật hình đĩa xách tay. Mẫu vật được tạo ra được đưa lên vật giữ được bảo vệ đến giai đoạn dịch và được phân tích trong hình học truyền. Chùm tia tới được quét và được phóng to để tối ưu hóa phân tích hướng. Ngừng chùm tia được sử dụng để tối thiểu hóa sự tán xạ không khí từ chùm tia tới ở các góc thấp. Các mẫu nhiều xạ được thu bằng cách sử dụng máy dò diện tích Hi-Star được đặt cách 15 cm từ mẫu và được xử lý bằng cách sử dụng GADDS. Trước khi phân tích, chuẩn silic được phân tích để xác minh vị trí đỉnh Si 111. Các thông số quy trình và thu số liệu được thể hiện trên mỗi mẫu được tìm thấy trong phần dữ liệu.

Nhiều xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction - XRPD): Nhiều xạ kế PANalytical X'Pert Pro. Các mẫu XRPD thu được bằng cách sử dụng nhiều xạ kế PANalytical X'Pert Pro. Mẫu vật này được phân tích bằng cách sử dụng bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn lấy nét dài Optix. Gương đa lớp thuộc loại hình elip được sử dụng để lấy nét tia X Cu K α của nguồn này qua mẫu và bên trên thiết bị dò. Mẫu được kẹp giữa các màng dày 3 micromet, được phân tích trên hình học truyền, và được quay song song với vector nhiều xạ để tối ưu hóa phân tích hướng. Ngừng chùm, sự mở rộng chống tán xạ ngắn, lưới dao chống tán xạ, và sự thanh lọc khí heli được sử dụng để giảm thiểu tối đa nền được sinh ra bởi sự tán xạ không khí. Các khe Soller được sử dụng cho các chùm tia tới và được nhiều xạ để giảm thiểu sự phân kỳ theo trục. Các mẫu nhiều xạ được thu sử dụng máy dò nhay vị trí quét (X'Celerator) được đặt cách 240 mm từ mẫu. Các thông số thu dữ liệu của mỗi mẫu nhiều xạ được thể hiện bên trên hình của mỗi biểu đồ trong phần số liệu. Trước khi phân tích, mẫu silic (vật liệu tham chiếu chuẩn NIST 640d) được phân tích để xác định vị trí của đỉnh silic 111.

Để đánh chỉ số, sự thỏa hiệp giữa các vị trí đỉnh được phép, được đánh dấu bằng các thanh, và các đỉnh được quan sát cho thấy sự xác định tế bào đơn vị nhất quán. Đánh chỉ số thành công của mẫu chỉ ra rằng mẫu này chủ yếu bao gồm pha tinh thể đơn. Các

nhóm đối xứng không gian phù hợp với ký hiệu tắt được chỉ định, các thông số tế bào đơn vị, và các định lượng thu được được lập bảng bên dưới hình này. Để xác nhận dung dịch đánh chỉ số tạm thời, mô típ đóng gói phân tử trong ô đơn vị tinh thể phải được xác định. Không thực hiện sự thử đóng gói phân tử nào.

Các chữ viết tắt:

axetonitril (ACN)

sự lưỡng chiết quang (B)

nước muối (dung dịch bão hòa trong nước của natri clorua)

tỉ trọng (d)

điclorometan (DCM)

đương lượng (eq)

etanol (EtOH)

ethyl axetat (EtOAc)

sự tắt (E)

khối lượng theo công thức (FW)

gam (g)

giờ (h, hrs)

hexafloroisopropanol (HFIPA)

sắc ký lỏng hiệu năng (áp suất) cao (HPLC)

isopropanol (IPA)

isopropyl axetat (IPAc)

isopropyl ete (IPE)

kilogam (kg)

lít (l)

metanol (MeOH)

metyl etyl keton (MEK)

phút (min)

mili lít (ml)

độ mol của dung dịch (mol/l) (M)

khối lượng phân tử (MW)

mol (mol)

nhiệt độ trong phòng (RT)

bão hòa (sat)

natri hexametyldisilylazan (NaHMDS)

nguyên liệu bắt đầu (SM)

tetrahydrofuran (THF)

2,2,2,-trifloroetanol (TFE)

so với (vs)

khối lượng (wt)

Ví dụ 1 – Điều chế Dạng Tinh Thể A

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
2-naphtylaxetonitril	167,21	Không có	1,0 đương lượng mol (SM)	1500 g/8,97 mol
(S)-(+)-epiclorohydrin	92,52	3,12	1,30 đương lượng mol	1081 g/11,67 mol
tetrahydrofuran	72,11	0,889	6,0 ml/g SM	9,0 l
2 M natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF	2,0 M	0,916	2 đương lượng mol	9,0 l/18,6 mol

2 M natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF	2,0 M	0,916	0,067 đương lượng mol	0,30 l/0,60 mol
boran-đimetylsulfit	10,0 M	0,80	2,5 đương lượng mol	2,25 L
boran-đimetylsulfit	10,0 M	0,80	0,39 đương lượng mol	0,35 L
tách				
2 M HCl (trong nước)	2 M	Không có	11,5 ml/g SM	17,3 L
isopropyl axetat	102,13	0,872	4 ml/g SM	6,0 L
nước	18,02	1,00	5 ml/g SM	7,5 L
amoniac (trong nước)	Không có	0,889	1,5 ml/g SM	2,25 L
isopropyl axetat	102,13	0,872	5 ml/g SM	7,5 L
isopropyl axetat	102,13	0,872	5 ml/g SM	7,5 L
natri phosphat đibazơ trong nước 5%	Không có	Không có	4 ml/g SM	6,0 L
nước muối bão hòa	Không có	Không có	4 ml/g SM	6,0 L
isopropyl axetat	102,13	0,872	10 ml/g SM	15 L
axit para-toluensulfonic- monohydrat	190,22	Không có	0,93 đương lượng mol	1586 g/8,34 mol
isopropyl axetat	102,13	0,872	2 ml/g SM	3,0 L
isopropyl axetat	102,13	0,872	2 ml/g SM	3,0 L

Nạp 2-naphtylaxetonitril (1500 g, 8,97 mol, SM) vào bình đáy tròn 3 cổ dung tích 50 l được trang bị máy khuấy tầng trên, phễu bổ sung, cặp nhiệt kế, thùng làm nguội, cửa cấp nitơ và ống làm khô. Nạp tetrahydrofuran (6,0 l, 4 ml/g, SM) vào bình phản ứng. Khuấy ở

nhệt độ trong phòng tới khi toàn bộ 2-naphtylaxetonitril được hòa tan. Nạp (S)-(+)-epiclorohydrin (1081 g, 11,67 mol, 1,30 đương lượng mol) vào bình phản ứng. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ bên trong bằng -28°C . Sử dụng thùng đá khô/axeton để làm nguội. Đá khô được bổ sung vào thùng liên tục để giữ cho thùng làm nguội ở nhiệt độ giữa -35 và -25°C trong suốt quá trình bổ sung natri bis(trimetylsilyl)amit. Nạp dung dịch của natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF (9,0 l, 18,0 mol, 2 đương lượng mol) vào phễu bổ sung và bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng được làm lạnh ở tốc độ để nhiệt độ bên trong duy trì ở nhỏ hơn -14°C . Việc bổ sung này cần 1 giờ 40 phút. Trong khi bổ sung nhiệt độ bên trong nhìn chung ở giữa -20 và -17°C . Sau khi hoàn thành việc bổ sung, dung dịch thu được được khuấy ở giữa -21 và -16°C trong 2 giờ 30 phút. Theo dõi phản ứng bằng HPLC. Duy trì nhiệt độ từ -20 đến -15°C của hỗn hợp phản ứng trong khi phân tích mẫu bằng HPLC.

Phân tích HPLC trong 2 giờ 30 phút chỉ ra phản ứng chưa hoàn thành. Bổ sung thêm natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF (0,30 l, 0,60 mol, 0,067 đương lượng mol) trong 10 phút qua phễu bổ sung, giữ nhiệt độ bên trong của hỗn hợp phản ứng nhỏ hơn -15°C . Khuấy 15 phút tại thời điểm đó phân tích HPLC chỉ ra phản ứng hoàn thành. Nạp phức hợp boran-đimetylsulfit (2,25 l, 22,5 mol, 2,5 đương lượng mol) qua phễu bổ sung ở tốc độ để mà nhiệt độ bên trong của hỗn hợp phản ứng duy trì dưới 0°C . Việc bổ sung này cần 40 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung boran gia nhiệt chậm hỗn hợp phản ứng đến 40°C . Khi đạt được nhiệt độ bên trong của 40°C thì ngừng gia nhiệt. Sự tỏa nhiệt ổn định chậm qua xấp xỉ hai giờ được quan sát mà dẫn đến nhiệt độ bên trong tối đa là 49°C . Đến khi hoàn thành sự tỏa nhiệt tăng nhiệt độ bên trong đến 60°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở 60°C . Theo dõi phản ứng bằng HPLC. Duy trì nhiệt độ 60°C của hỗn hợp phản ứng khi phân tích mẫu bằng HPLC.

Nạp thêm boran-đimetylsulfit (0,35 l, 0,70 mol, 0,39 đương lượng mol) vào hỗn hợp phản ứng qua phễu bổ sung. Khuấy hỗn hợp phản ứng 3 giờ 30 phút ở 60°C . Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng.

Nạp vào trong bình đáy tròn ba cổ, 50 l thứ hai được trang bị dụng cụ khuấy qua đầu, cặp nhiệt kế, bể làm nguội, và cửa cấp nitơ HCl 2M trong nước (17,3 l, 11,5 ml/g SM, được tạo ra từ 2,9 l HCl đặc và 14,4 l nước). Làm nguội dung dịch HCl/nước đến 3°C . Chuyển

chậm hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng chứa xyclopropyl amin vào dung dịch HCl được làm lạnh ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong tối đa của hỗn hợp làm nguội là 23 °C. Việc làm nguội cần 2 giờ 50 phút. Khi làm nguội phản ứng hoàn thành, gia nhiệt hỗn hợp hai pha đến 50 °C. Khuấy trong một giờ ở 50 °C. Làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bổ sung isopropylaxetat (6,0 l, 4 ml/g SM). Bổ sung nước (7,5 l, 5 ml/g SM). Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Loại bỏ lớp hữu cơ (phía trên). Bổ sung amoniac trong nước (2,25 l, 1,5 ml/g SM) vào lớp nước. Bổ sung isopropylaxetat (7,5 l, 5 ml/g). Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Tách các lớp. Sản phẩm ở trong lớp hữu cơ (phía trên). Bổ sung isopropylaxetat (7,5 l, 5 ml/g SM) vào lớp nước. Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Tách các lớp. Sản phẩm ở trong lớp hữu cơ (phía trên). Kết hợp hai dịch chiết isopropylaxetat. Bổ sung natri phosphat đibazơ trong nước 5% (6,0 l, 4 ml/g SM) vào dịch chiết đã được kết hợp. Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Tách các lớp và loại bỏ lớp nước (phía dưới). Bổ sung nước muối bão hòa (6,0 l, 4 ml/g SM) vào dịch chiết đã được kết hợp. Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Tách các lớp và loại bỏ lớp nước (phía dưới). Cô lớp hữu cơ cuối cùng trong bình Buchi 20 l đã được cân trong chân không. Thu được tổng số 1967,6 g chất rắn màu nâu vàng nhạt. Chuyển chất rắn vào bình đáy tròn ba cổ 50 l được trang bị máy khuấy tăng trên, cấp nhiệt kế, lò sưởi gia nhiệt, cửa cấp nitơ và ống làm khô. Bổ sung isopropyl axetat (15 l, 10 ml/g SM). Gia nhiệt hỗn hợp đến 50 °C. Bổ sung p-toluen axit sulfonic monohydrat (1586 g, 8,34 mol, 0,93 đương lượng mol) vào các phần trong 30 phút giữ nhiệt độ nhỏ hơn 60 °C. Đến khi hoàn thành việc bổ sung ngừng gia nhiệt và để hỗn hợp nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thu được chất rắn bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng isopropyl axetat (3 l, 2 ml/g SM). Rửa bánh lọc lần hai bằng isopropyl axetat (3 l, 2 ml/g SM). Làm khô bánh lọc đến khối lượng không đổi trong phễu lọc bằng cách hút không khí qua bánh bằng cách sử dụng chân không. Sau giai đoạn làm khô ban đầu bánh lọc được phá vỡ bằng thìa và bánh này được khuấy cách quãng để thúc đẩy việc làm khô. Thu được 2049 g chất rắn màu trắng. Phân tích HPLC: 98,2% đối với đỉnh chính và tỉ lệ cis:trans là 98,5:1,5.

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
muối naphtylxyclopropylamin-tosylat	399,51	Không có	1,0 đương lượng mol	2037,9 g/5,10 mol
isopropylaxetat	102,13	0,872	6,5 ml/g SM	13,2 L
thionyl clorua	118,97	1,638	1,2 đương lượng	445 ml/6,13 mol
NaOH 5 M	5,0 M	Không có	6,0 đương lượng mol	6,1 l/30,5 mol
Tách				
1 M NaOH	1,0 M	Không có	1 ml/g SM	2,1 L
isopropyl axetat (chiết ngược trở lại)	102,13	0,872	3,75 ml/g SM	7,6 L
nước muối bão hòa	Không có	Không có	2 ml/g SM	4,1 L
magie sulfat	Không có	Không có	Không có	Không có
isopropylaxetat (rửa)	102,13	0,872	0,5 ml/g SM	1,0 L
isopropylaxetat (pha loãng)	102,13	0,872	3,5 ml/g SM	7,2 L
hydro clorua trong rượu isopropyl	5,7 M	Không có	1,0 đương lượng	0,90 L
isopropylaxetat (rửa)	102,13	0,872	1,13 ml/g SM	2,3 L
isopropylaxetat (rửa)	102,13	0,872	1,13 ml/g SM	2,3 L
rượu isopropyl	60,1	0,786	7,45 ml/g SM	34,6 L

rượu isopropyl	60,1	0,786	1,5 ml/g SM	6,9 L
rượu isopropyl	60,1	0,786	1,5 ml/g SM	6,9 L

Lưu ý: Sự bổ sung NaOH 5 M vào hỗn hợp phản ứng là tỏa nhiệt và đòi hỏi làm nguội tích cực.

Nạp 2039,7 g (5,10 mol, 1,0 đương lượng mol) của muối naphthylxyclopropylamin-tosylat thu được ở trên vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 50 l được lắp với máy khuấy lớp trên, cặp nhiệt, phễu bổ sung, cửa cấp nitơ, ống sấy và bể nước nhiệt độ trong phòng. Nạp 13,2 l isopropyl axetat (IPAc, 13,2 l, 6,5 ml/g SM) vào bình thót cổ phản ứng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra dịch sền sệt màu trắng. Bổ sung 445 ml thionyl clorua (6,13 mol, 1,2 đương lượng mol) qua phễu bổ sung giữ nhiệt độ thấp hơn 25 °C. Việc bổ sung cần 1 giờ 5 phút. Khuấy dịch sền sệt đặc ở nhiệt độ môi trường trong tối thiểu là hai giờ. Theo dõi phản ứng bằng HPLC. Duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khi phân tích mẫu bằng HPLC. Bổ sung 5M NaOH (6,1 l, 30,5 mol, 6,0 đương lượng mol) qua phễu bổ sung có sử dụng bể nước đá/nước để giữ nhiệt độ ở thấp hơn 30 °C. Việc bổ sung cần 1 giờ 40 phút. Theo dõi phản ứng bằng HPLC. Duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong khi phân tích mẫu bằng HPLC. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 25 °C trong thời gian 1 giờ 5 phút sau đó để cho các lớp lắng xuống. Tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ (phía trên) bằng NaOH 1M (2,1 l, 1 ml/g SM). Kết hợp hai lớp nước. Chiết ngược trở lại lớp nước kết hợp bằng isopropylaxetat (7,6 l, 3,75 ml/g SM). Kết hợp lớp hữu cơ đã được rửa và dịch chiết ngược trở lại. Tủa các lớp hữu cơ đã kết hợp bằng nước muối bão hòa (4,1 l, 2 ml/g SM). Làm khô các lớp hữu cơ trên magie sulfat dạng hạt. Lọc để loại bỏ chất rắn. Rửa bánh lọc bằng isopropylaxetat (1 l, 0,5 ml/g SM). Cô dịch lọc và rửa đã kết hợp trong bình thót cổ Buchi Rotavap dung tích 20 l đến tổng thể tích bằng 4,2 l. Chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 22 l được lắp với máy khuấy lớp trên, phễu bổ sung, cặp nhiệt, bể làm lạnh, cửa cấp nitơ, và ống sấy. Pha loãng bằng isopropylaxetat (7,2 l, tổng thể tích của dung dịch = 11,4 l, 5,6 ml/g SM). Bổ sung hydro clorua trong rượu isopropyl (5,7 M, 0,90 l, 5,13 mol, 1,0 đương lượng mol) qua phễu bổ sung trong thời gian 50 phút ở tốc độ sao cho nhiệt độ bên trong vẫn dưới 30 °C. Khuấy dịch sền sệt trong thời gian 45 phút ở nhiệt độ trong phòng. Lọc để thu lấy chất rắn. Rửa bánh lọc bằng isopropylaxetat (2,3 l, 1,13 ml/g SM). Rửa bánh lọc lần thứ hai bằng isopropylaxetat (2,3 l, 1,13 ml/g SM). Làm khô một

phần bánh lọc bằng cách hút không khí qua bánh bằng chân không. Thử nghiệm HPLC của bánh ướt cho thấy độ tinh khiết 96,3 phần trăm diện tích và EE bằng 89,5%.

Kết hợp bánh ướt từ thí nghiệm này và từ mẻ khác trong bình thốt cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 50 l được lắp với máy khuấy lớp trên, mặt lò sưởi gia nhiệt, cấp nhiệt, thiết bị làm ngưng tụ, cửa cấp nitơ, và ống sấy. Bổ sung rượu isopropyl (34,6 l, 7,45 ml/g SM). Gia nhiệt dịch sền sệt đến hồi lưu. Duy trì dòng hồi lưu trong thời gian ba giờ. Ngừng gia nhiệt và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc để thu lấy chất rắn. Rửa bánh lọc bằng rượu isopropyl (6,9 l, 1,5 ml/g SM). Rửa bánh lọc lần thứ hai bằng rượu isopropyl (6,9 l, 1,5 ml/g SM). Làm khô bánh lọc đến khối lượng không đổi bằng cách hút không khí qua bánh bằng cách sử dụng chân không. Thu được 2009 g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu vàng. HPLC: > 99,5%. HPLC không đối xứng: 95,4%.

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua	245,74	Không có	1,0	2009 g
etanol (công nghiệp đặc biệt)	46,07	0,789	10,7 ml/g	21,5 L
Tách				
etanol (SI), rửa	46,07	0,789	2,14 ml/g	4,3 L

Lưu ý: Lượng tối thiểu của etanol cần để hòa tan hoàn toàn nguyên liệu bắt đầu cần được sử dụng.

Nạp (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua vào bình thốt cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 50 l được lắp với máy khuấy lớp trên, cấp nhiệt, thiết bị làm ngưng tụ, mặt lò sưởi gia nhiệt, cửa cấp nitơ và ống sấy. Bổ sung etanol (20 l, ml/g SM). Gia nhiệt dịch sền sệt có khuấy đến 77 °C. Bổ sung thêm etanol trong các phần phân ước 0,5 l và đưa hỗn hợp trở lại dòng hồi lưu đến khi toàn bộ chất rắn hòa tan. Hoàn thành việc hòa tan sau khi bổ sung 1,5 l etanol nữa, tổng cộng là 21,5 l. Ngừng gia nhiệt và để cho dung dịch nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Lọc để thu lấy chất rắn. Rửa bánh lọc bằng

etanol (4,3 l, 2,14 ml/g SM). Làm khô bánh lọc đến khối lượng không đổi bằng cách hút không khí qua bánh lọc bằng cách sử dụng chân không. Thu được 1435 g chất rắn màu nâu vàng nhạt. Hiệu suất = 74%. HPLC: 99,5%. HPLC không đối xứng: 99,9%.

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (SM)	245,74	Không có	1,0 đương lượng mol	1406 g/5,72 mol
nước	18,02	1,0	10 ml/g SM	14,0
tetrahydrofuran	72,11	0,889	2 ml/g SM	2,8 l
isopropylaxetat	102,13	0,872	2 ml/g SM	2,8 l
Tách				
amoniac (trong nước)	15,0 M	0,90	3,0 đương lượng mol	1,14 l/17,1 mol
isopropyl axetat	102,13	0,872	10 ml/g SM	14,0 l
magie sulfat	Không có	Không có	Không có	Không có
isopropyl axetat (rửa)	102,13	0,872	1,42 ml/g SM	2,0 L
rượu isopropyl	60,1	0,786	10 ml/g SM	14,0 L
hydro clorua trong rượu isopropyl	5,7 M	Không có	0,84 đương lượng mol	845 ml
hydro clorua trong rượu isopropyl	5,6 M	Không có	0,11 đương lượng mol	110 ml

hydro clorua trong rượu isopropyl	5,6 M	Không có	0,06 đương lượng mol	60 ml
rượu isopropyl (rửa lần một)	60,1	0,786	2,0 ml/g SM	2,8 L
rượu isopropyl (rửa lần hai)	60,1	0,786	2,0 ml/g SM	2,8 L

Nạp Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) (1406 g, 5,72 mol, 1,0 đương lượng mol) (hợp chất thu được từ bước trên và mẻ khác) vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 22 l được lắp với máy khuấy lớp trên, mặt lò sưởi gia nhiệt, cặp nhiệt, và cửa cấp nitơ. Bổ sung nước (14 l, 10 ml/g SM). Gia nhiệt dịch sên sệt đến nhiệt độ bên trong bằng 34°C để hòa tan toàn bộ chất rắn. Chuyển vào phễu tách lớn. Bổ sung tetrahydrofuran (2,8 l, 2 ml/g SM). Bổ sung isopropylaxetat (2,8 l, 2 ml/g SM). Ngừng khuấy và để cho các lớp tách ra. Loại bỏ lớp hữu cơ (phía trên). Sản phẩm ở trong lớp (nước) phía dưới đây. Bổ sung amoniac trong nước (1,14 l, 17,1 mol, 3,0 đương lượng mol) vào lớp nước (phía dưới). Bổ sung isopropylaxetat (14,0 l, 10 ml/g SM). Khuấy trộn hỗn hợp trong tối thiểu là 15 phút. Ngừng khuấy trộn và để cho các lớp lắng xuống trong tối thiểu là 30 phút. Tách các lớp. Sản phẩm ở trong lớp hữu cơ (phía trên). Bổ sung magie sulfat dạng hạt vào lớp hữu cơ. Lọc để loại bỏ chất rắn. Rửa bánh lọc bằng isopropylaxetat (1 l). Rửa bánh lọc lần thứ hai bằng isopropylaxetat (1 l). Cô dịch lọc và rửa đã kết hợp trong bình thót cổ Buchi Rotavap dung tích 20 l để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Nạp chất rắn vào bình thót cổ đáy tròn dung tích 22 l được lắp với máy khuấy lớp trên, cặp nhiệt, phễu bổ sung, cửa cấp nitơ và ống sấy. Bổ sung rượu isopropyl (14 l, 10 ml/g SM). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng để hòa tan toàn bộ chất rắn. Nạp 5,7 N HCl trong IPA (175 ml, 1,0 mol, 0,17 đương lượng mol) qua phễu bổ sung trong thời gian 10 phút để tạo thành chất rắn màu trắng. Khuấy dịch sên sệt loãng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Nạp 5,7 N HCl trong IPA (670 ml, 3,82 mol, 0,67 đương lượng mol) sau đó là 5,6 N HCl trong IPA (110 ml, 0,62 mol, 0,11 đương lượng mol) qua phễu bổ sung trong thời gian 55 phút. Khuấy dịch sên sệt trong thời gian 35 phút sau đó thử nghiệm dịch mẹ về sự mất đi. Bổ sung 5,6 N HCl trong IPA (60 ml, 0,34 mol, 0,06 đương lượng mol) trong thời gian 10 phút qua phễu bổ sung. Khuấy dịch sên sệt trong thời gian 30 phút sau đó thử nghiệm dịch mẹ về sự mất đi. Lọc để thu lấy chất rắn. Rửa bánh lọc bằng rượu isopropyl (2,8 l, 2 ml/g SM). Rửa bánh lọc lần thứ hai bằng rượu isopropyl (2,8 l, 2 ml/g

SM). Làm khô bánh lọc đến khối lượng không đổi bằng cách hút không khí qua bánh lọc bằng cách sử dụng chân không. Thu được 1277 g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. HPLC: 99,9%.

Hợp chất thu được thể hiện mẫu XRPD tinh thể (Hình 1), và được chỉ định là Dạng Tinh Thể A. Mẫu XRPD được thu gom bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiễu xạ phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu $K\alpha$ qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640d) được phân tích để xác nhận vị trí đỉnh Si 111. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dây 3 μm và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dùng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhảy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Mẫu XRPD thí nghiệm được thu gom theo đặc điểm kỹ thuật cGMP. Mẫu XRPD thu được được thể hiện trên Hình 1 (Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2 θ 1,01-40,00 °, Kích Thước Bước: 2 θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 1939 giây, Tốc Độ Quét: 1,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền).

Kết quả phân tích nhiệt được thể hiện trên Hình 2 (DSC, Kích Thước: 1,7800 mg, Phương Pháp: (-30)-300-10, T0C; TGA, Kích Thước: 6,8320 mg, Phương Pháp: 00-350-10). Bằng TGA, Dạng Tinh Thể A thể hiện sự mất khối lượng xấp xỉ 0,4% lên đến 200 °C. Sự thay đổi khối lượng đột ngột trong TGA ở xấp xỉ 276 °C phù hợp với sự phân hủy. Biểu đồ nhiệt DSC (Hình 2) cho thấy nhiều lần thu nhiệt ở giữa xấp xỉ 245 và 248 °C cùng lúc với sự thay đổi khối lượng đột ngột bằng TGA, gợi ý các sự kiện gổ lên nhau xảy ra trong quá trình gia nhiệt.

Dữ liệu đặc trưng đối với Dạng Tinh Thể 1 được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây:

Bảng 1.

Phân tích	Kết quả
DSC ^a	247 °C (thu nhiệt, đỉnh; 245 °C bắt đầu); 248 °C (thu nhiệt, vai); 248 °C (thu nhiệt, đỉnh)
TGA ^a	sự mất khối lượng 0,4 % lên đến 200 °C 276 °C (bắt đầu, phân hủy)

a. Nhiệt độ được làm tròn thành °C gần nhất; giá trị mất khối lượng được làm tròn đến một chữ số thập phân.

Dựa trên dữ liệu hấp thụ/giải hấp hơi động lực thu được (Hình 3), Dạng Tinh Thể A thu được là nguyên liệu không hút ẩm. Khi làm cân bằng ban đầu ở RH 5%, Dạng Tinh Thể A cho thấy sự mất khối lượng bằng 0,03%; sự tăng khối lượng bằng 0,10% quan sát thấy ở RH từ 5% đến 95%. Trong bước giải hấp RH từ 95% đến 5%, Dạng Tinh Thể A thể hiện sự mất khối lượng xấp xỉ 0,10%.

Nguyên liệu sau cân bằng ẩm tương tự với nguyên liệu bắt đầu bằng XRPD (Hình 50).

Các thông số thu dữ liệu đối với đường đẳng nhiệt hấp thụ/giải hấp hơi động lực:

	Lưu ý		Nằm trong khoảng từ 5% đến 95%		
	Làm khô		25°C ở số gia 10 %		
	Thời Gian Cân Bằng Lớn Nhất		OFF		
			180	phút	
	Tiêu Chuẩn Cân Bằng			% theo khối lượng	
			0,0100	theo	5,00 phút

	Các Bước T-RH		25, 5; 25, 15; 25, 25; 25, 35; 25, 45; 25, 55; 25, 65; 25, 75; 25, 85; 25, 95; 25, 85; 25, 75; 25, 65; 25, 55; 25, 45; 25, 35; 25, 25; 25, 15; 25, 5			
	Khoảng Cách Thời Gian Ghi Dữ Liệu		2,00	phút hoặc	0,0100	% theo khối lượng
Thời Gian Của Bước	Thời Gian Trôi Qua	Khối Lượng	Khối Lượng	Nhiệt Độ Mẫu	RH Mẫu	
phút	phút	mg	% chg	độ C	%	
không có	0,1	11,532	0,000	25,20	1,70	
13,1	13,2	11,528	-0,034	25,18	5,06	
11,5	24,7	11,529	-0,025	25,19	15,24	
13,0	37,7	11,529	-0,024	25,22	24,81	
13,0	50,7	11,530	-0,019	25,21	34,82	
17,0	67,7	11,530	-0,016	25,21	44,81	
25,0	92,7	11,531	-0,012	25,20	54,86	
28,3	121,0	11,532	-0,005	25,20	64,82	
12,8	133,8	11,533	0,005	25,20	74,66	
13,0	146,8	11,535	0,024	25,19	84,55	
13,3	160,0	11,540	0,068	25,19	94,54	
10,8	170,8	11,536	0,037	25,18	85,08	
11,0	181,8	11,534	0,019	25,18	75,28	
13,0	194,8	11,532	0,003	25,18	64,96	

13,0	207,8	11,531	-0,007	25,18	55,08	
13,0	220,8	11,531	-0,013	25,18	45,09	
13,0	233,8	11,530	-0,016	25,18	35,13	
13,0	246,8	11,530	-0,021	25,17	25,12	
21,0	267,8	11,529	-0,025	25,17	15,20	
10,0	277,8	11,528	-0,032	25,17	4,95	

Ví dụ 2 – Điều chế Tinh thể thuộc Dạng A

Dung dịch của Hợp chất ở dạng muối cộng axit clohydric ((1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) được điều chế bằng cách sử dụng 98,5 mg hợp chất từ Ví dụ 1 trong 2 ml metanol và được lọc qua bộ lọc nilông 0,2 μm . Phần phân ước 0,5 ml của dung dịch đã được lọc được phân tán vào lọ hở 1-dram, mà sau đó được đặt vào bên trong lọ 20 ml chứa 3 ml dung môi đối kháng etyl axetat. Lọ 1-dram được để mở nắp và lọ 20 ml được đậy nắp để cho xảy ra sự khuếch tán hơi. Tinh thể đơn lẻ được phát triển trong lọ 1-dram sau xấp xỉ 7 ngày.

Thu Thập Dữ Liệu: Đĩa không màu của $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClN}$ [Cl , $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}$] có kích thước xấp xỉ là $0,38 \times 0,30 \times 0,18$ mm, được đặt trên sợi theo hướng ngẫu nhiên. Đánh giá sơ bộ và thu thập dữ liệu được thực hiện với bức xạ Mo $K\alpha$ ($\lambda = 0,71073$ Å) trên nhiễu xạ kế Nonius Kappa CCD được lắp với máy đơn sắc chùm tia tới, tinh thể graphit. Sự tinh chỉnh được thực hiện bằng cách sử dụng SHELX97 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.*, **2008**, *A64*, 112). Hằng số tế bào và nền định hướng đối với sự thu thập dữ liệu thu được từ sự tinh chỉnh bình phương tối thiểu bằng cách sử dụng các góc lệch của 5812 phản xạ trong nằm trong khoảng $1^\circ < \theta < 27^\circ$. Độ khảm đã tinh chỉnh từ DENZO/SCALEPACK là $0,38^\circ$ cho thấy chất lượng tinh thể tốt (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, *276*, 307). Nhóm đối xứng không gian được xác định bằng chương trình XPREP (Bruker, XPREP in SHELXTL v. 6.12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USA, 2002). Từ sự có mặt có tính hệ thống của các điều kiện sau đây: $h00$ $h = 2n$; $0k0$ $k = 2n$; $00l$ $l = 2n$, và từ sự tinh chỉnh bình phương tối thiểu tiếp theo, nhóm đối xứng không gian được xác định là $P2_12_12_1$ (số 19). Dữ liệu được thu thập vào giá trị 2θ lớn nhất bằng $55,71^\circ$, ở nhiệt độ bằng 150 ± 1 K.

Rút Gọn Dữ Liệu: Khung được tích hợp với DENZO-SMN (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307). Tổng số 5812 phản xạ được thu gom, trong đó 2930 là duy nhất. Hiệu chỉnh Lorentz và phân cực được áp dụng cho dữ liệu. Hệ số hấp thụ tuyến tính là $0,273 \text{ mm}^{-1}$ đối với bức xạ Mo $K\alpha$. Hiệu chỉnh độ hấp thụ theo kinh nghiệm bằng cách sử dụng SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307) được áp dụng. Hệ số truyền nằm trong khoảng từ 0,953 đến 0,953. Độ lớn của các phản xạ tương đương được tính trung bình. Yếu tố thỏa hiệp cho việc tính trung bình là 2,9% dựa trên độ lớn.

Tìm Ra và Tinh Chính Cấu Trúc: Cấu trúc được tìm ra bằng phương pháp trực tiếp có sử dụng SIR2004 (Burla, M.C., Caliandro, R., Camalli, M., Carrozzini, B., Cascarano, G.L., De Caro, L., Giacovazzo, C., Polidori, G., and Spagna, R., *J. Appl. Cryst.* **2005**, 38, 381). Các nguyên tử còn lại được định vị trong các phương pháp tổng hợp Fourier khác nhau tiếp theo. Các nguyên tử hydro được bao gồm trong sự tinh chỉnh nhưng bị cản trở chèn lên nguyên tử mà chúng liên kết với. Cấu trúc được tinh chỉnh trong bình phương tối thiểu ma trận đủ hạng bằng cách tối giản phương trình:

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

Khối lượng w được xác định dưới dạng $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0384P)^2 + (0,2436P)]$, trong đó $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

Các yếu tố tán xạ được lấy từ "Bảng Tinh Thể Học Quốc Tế" (International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, The Netherlands, **1992**, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4). Trong 2930 phản xạ được dùng trong sự tinh chỉnh, chỉ có phản xạ với $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ được sử dụng trong việc tính R . Tổng số 2678 phản xạ được sử dụng trong phép tính này. Chu kỳ cuối cùng của sự tinh chỉnh bao gồm 162 biến số và đồng quy (độ dịch chuyển thông số lớn nhất là $< 0,01$ lần độ lệch chuẩn ước tính của nó) với các yếu tố thỏa hiệp không có trọng số và có trọng số của:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,033$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,080$$

Độ lệch chuẩn của quan sát của khối lượng riêng (sự phù hợp) là 1,066. Đỉnh cao

nhất trong sai phân Fourier cuối cùng có chiều cao bằng $0,19 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Đỉnh âm nhỏ nhất có chiều cao bằng $-0,24 \text{ e}/\text{\AA}^3$. Yếu tố Flack để xác định cấu trúc tuyệt đối (Flack, H. D. *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876) tinh chỉnh về $-0,02(6)$.

Mẫu Nhiễu Xạ Bột Tia X (XRPD) Tính Được: Mẫu XRPD tính được được tạo ra đối với bức xạ Cu bằng cách sử dụng PowderCell 2.3 (PowderCell for Windows Version 2.3 Kraus, W.; Nolze, G. Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin Germany, EU, **1999**) và tọa độ nguyên tử, nhóm đối xứng không gian, và thông số tế bào đơn vị từ dữ liệu tinh thể đơn lẻ. Vì dữ liệu tinh thể đơn lẻ thu được ở nhiệt độ thấp (150 K), sự dịch chuyển đỉnh có thể rõ rệt ở giữa mẫu tính được từ dữ liệu nhiệt độ thấp và mẫu nhiễu xạ bột ở nhiệt độ trong phòng thí nghiệm, cụ thể là ở các góc nhiễu xạ cao.

Sơ Đồ ORTEP và Sơ Đồ Đóng Gói: Sơ Đồ ORTEP được tạo ra bằng cách sử dụng chương trình ORTEP III (Johnson, C. K. ORTEPIII, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. **1996**. OPTeP-3 for Windows V1.05, Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.* **1997**, *30*, 565) trong gói phần mềm PLATON (Spek, A. I. *PLATON. Molecular Graphics Program*. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **2008**. Spek, A. I., *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7). Các nguyên tử được thể hiện bằng elipsoit nhiệt dị hướng có khả năng xảy ra 50%. Sơ đồ đóng gói được chuẩn bị bằng cách sử dụng phần mềm mô hình hóa CAMERON (Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Pearce, I. J. CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, Oxford, **1996**). Đánh giá về các tâm bất đối xứng được thực hiện bằng gói phần mềm PLATON (Spek, A. I. *PLATON. Molecular Graphics Program*. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, **2008**. Spek, A. I., *J. Appl. Cryst.* **2003**, *36*, 7). Cấu hình tuyệt đối được đánh giá bằng cách sử dụng đặc tả quy tắc bất đối xứng phân tử (Cahn, R.S.; Ingold, C; Prelog, V. *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1966**, *5*, 385; Prelog, V. G. Helmchen *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1982**, *21*, 567). Các hình vẽ khác được tạo ra bằng gói trực quan hóa Mercury 2.4 (Macrae, C. F. Edgington, P. R. McCabe, P. Pidcock, E. Shields, G. P. Taylor, R. Towler M. and van de Streek, J.; *J. Appl. Cryst.*, **2006**, *39*, 453-457). Liên kết hydro được thể hiện dưới dạng đường nét đứt.

Kết quả: Các thông số tế bào trực giao và thể tích tính được là: $a = 5,7779(2) \text{ \AA}$, $b = 8,6633(2) \text{ \AA}$, $c = 25,7280(8) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$, $V = 1287,83(7) \text{ \AA}^3$. Khối lượng theo công thức của đơn vị không đối xứng trong cấu trúc tinh thể là $245,75 \text{ g mol}^{-1}$ với $Z = 4$, dẫn đến

tỉ trọng tính được bằng $1,267 \text{ g cm}^{-3}$. Nhóm đối xứng không gian được xác định là $P2_12_12_1$. Tóm tắt của các thông số dữ liệu tinh thể và sự thu thập dữ liệu tinh thể học được cung cấp trong Bảng 2 dưới đây.

Giá trị R là 0,033 (3,3%).

Hình vẽ ORTEP của Dạng Tinh Thể A được thể hiện trên Hình 18.

Đơn vị không đối xứng, được thể hiện trên Hình 18, chứa phân tử (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan được proton hóa và đối ion clorua. Proton được định vị trong bản đồ sai phân và được để cho tinh chỉnh tự do trên nitơ, cho thấy sự tạo thành muối.

Sơ đồ đóng gói nhìn dọc theo các trục tinh thể học a , b , và c lần lượt được thể hiện trên các Hình 19-21. Liên kết hydro xảy ra giữa các nguyên tử clo và nitơ, và cấu trúc gồm có chuỗi liên kết hydro một chiều vô hạn dọc theo trục tinh thể a , được thể hiện trên Hình 22.

Cấu trúc tuyệt đối có thể được xác định thông qua phân tích tán xạ tia X dị thường bằng tinh thể. Thông số đã tinh chỉnh x , đã biết dưới dạng thông số Flack (Flack, H.D.; Bernardinelli, G., *Acta Cryst.*, **1999**, *A55*, 908; Flack, H.D.; Bernardinelli, G., *J. Appl. Cryst.*, **2000**, *33*, 1143), mã hóa độ đối xứng của hai thành phần trong cặp nghịch đảo. Cấu trúc chứa phân số $1-x$ của mô hình được tinh chỉnh, và x của nghịch đảo của nó. Với điều kiện là thu được độ bất định tiêu chuẩn thấp, thông số Flack cần phải gần với 0 nếu cấu trúc đã tìm ra là đúng, và gần với 1 nếu mô hình nghịch đảo là đúng. Thông số Flack đo được đối với cấu trúc của Dạng Tinh Thể A được thể hiện trên Hình 18 là -0,02 với độ bất định tiêu chuẩn bằng 0,06.

Sau khi cấu trúc được tìm ra chất lượng của dữ liệu có thể được đánh giá về khả năng phân biệt nghịch đảo của nó, mà được thực hiện bằng cách kiểm tra của độ bất định tiêu chuẩn của thông số Flack. Đối với Dạng Tinh Thể A, độ bất định tiêu chuẩn, (u), bằng 0,06, mà chỉ ra khả năng phân biệt nghịch đảo mạnh. Hợp chất là tinh khiết về đồng phân đối ảnh và cấu trúc tuyệt đối có thể được chỉ định trực tiếp từ cấu trúc tinh thể.

Sự tinh chỉnh của thông số Flack (x) (Flack, H.D. *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876) không dẫn đến sự trình bày định lượng về sự chỉ định cấu trúc tuyệt đối. Tuy nhiên, cách tiếp cận

áp dụng thống kê Bayesian cho sai phân Bijvoet có thể tạo ra dãy khả năng cho giả thuyết vi phân của cấu trúc tuyệt đối (Hooft, R.W., *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 96-103; Bijvoet, J.M.; Peederman, A.F.; van Bommel, A.J., *Nature* **1951**, *168*, 271). Phân tích này cung cấp thông số tương đương Flack (Hooft) ngoài các khả năng cấu trúc tuyệt đối là đúng, không đúng hoặc cặp triệt quang. Đối với bộ dữ liệu hiện nay thông số tương đương Flack (Hooft) được xác định là -0,01(3), khả năng xảy ra của việc cấu trúc là đúng là 1,000, khả năng xảy ra của việc cấu trúc là không đúng là 0,000 và khả năng xảy ra của việc nguyên liệu này là cặp triệt quang là $0,4^{-59}$.

Cấu trúc chứa hai tâm bất đối xứng nằm ở C11 và C15 (xem Hình 18, hình vẽ ORTEP), mà lần lượt được chỉ định là cấu hình *R* và *S*.

Hình 23 cho thấy mẫu nhiễu xạ bột tia X tính được của Dạng Tinh Thể A, được tạo ra từ dữ liệu tinh thể đơn lẻ.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X theo thí nghiệm của Dạng Tinh Thể A được thể hiện trong Hình 1.

XRPD theo thí nghiệm của Dạng Tinh Thể A từ Hình 1 được chồng lên mẫu tính được trên Hình 34.

Sự chênh lệch độ lớn giữa mẫu nhiễu xạ bột tia X tính được và theo thí nghiệm thường là do sự định hướng được ưu tiên. Sự định hướng được ưu tiên là khuynh hướng để tinh thể sắp xếp thẳng hàng bản thân với mức độ trật tự nào đó. Sự định hướng được ưu tiên này của mẫu có thể ảnh hưởng đáng kể đến độ lớn đỉnh, chứ không phải vị trí đỉnh, trong mẫu nhiễu xạ bột theo thí nghiệm. Ngoài ra, sự dịch chuyển nào đó ở vị trí đỉnh giữa mẫu nhiễu xạ bột tính được và theo thí nghiệm có thể được kỳ vọng vì mẫu bột theo thí nghiệm được thu gom ở nhiệt độ môi trường và dữ liệu tinh thể đơn lẻ được thu gom ở 150 K. Nhiệt độ thấp được sử dụng trong phân tích tinh thể đơn lẻ để cải thiện chất lượng của cấu trúc nhưng có thể thu nhỏ tinh thể dẫn đến sự thay đổi trong thông số tế bào đơn vị, mà được phản ánh trong mẫu nhiễu xạ bột tính được. Các dịch chuyển này đặc biệt rõ rệt ở các góc nhiễu xạ cao.

Bảng về các thông số vị trí và độ lệch chuẩn ước tính của chúng (Bảng 3), hệ số yếu tố nhiệt độ dị hướng (Bảng 4), khoảng cách liên kết (Bảng 5), góc liên kết (Bảng 6), liên kết và góc hydro (Bảng 7) và góc xoắn (Bảng 8) được cung cấp dưới đây.

Bảng 2. Các thông số Dữ Liệu Tinh Thể và sự thu thập dữ liệu đối với (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua Dạng A (Dạng Tinh Thể A)

công thức	$C_{15}H_{16}ClN$
khối lượng theo công thức	245,75
nhóm đối xứng không gian	$P2_12_12_1$ (số 19)
a , Å	5,7779(2)
b , Å	8,6633(2)
c , Å	25,7280(8)
V , Å ³	1287,83(7)
Z	4
d_{calc} , g cm ⁻³	1,267
kích thước tinh thể, mm	0,38 x 0,30 x 0,18
nhiệt độ, K	150
bức xạ (chiều dài bước sóng, Å)	Mo K_{α} (0,71073)
máy đơn sắc	graphit
hệ số hấp thụ tuyến tính, mm ⁻¹	0,273
hiệu chỉnh độ hấp thụ được áp dụng	theo lý thuyết ^a
hệ số truyền: nhỏ nhất, lớn nhất	0,953, 0,953
nhiều xạ kế	Nonius Kappa CCD
khoảng h , k , l	từ -7 đến 7 từ -11 đến 11 từ -33 đến 33
khoảng 2θ , độ	1,58-55,71

độ khảm, độ	0,38
chương trình được sử dụng	SHELXTL
F_{000}	520,0
cân	
$1/[\sigma^2(F_o^2)+(0,0384P)^2+0,2436P]$ trong đó $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
dữ liệu thu được	5812
dữ liệu duy nhất	2930
R_{int}	0,029
dữ liệu được dùng trong tinh chỉnh	2930
điểm cắt được dùng trong phép tính yếu tố R	$F_o^2 > 2,0\sigma(F_o^2)$
dữ liệu với $I > 2,0\sigma(I)$	2678
số lượng biến	162
sự dịch chuyển/esd lớn nhất trong chu kỳ cuối cùng	0,00
$R(F_o)$	0,033
$R_w(F_o^2)$	0,080
sự phù hợp	1,066
xác định cấu trúc tuyệt đối	thông số Flack ^b (- 0,02(6))
	thông số Hooft ^c (- 0,01(3))
	độ bao phủ Friedel 90%

^a Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307.

^b Flack, H. D. *Acta Cryst.*, **1983** A39, 876.

^c Hooft, R.W.W., Straver, L.H., and Spek, A.L. *J. Appl. Cryst.*, **2008**, 41, 96-103.

Bảng 3. Các thông số Vị Trí Và Độ Lệch Chuẩn Ước Tính Của Chúng Đối Với Dạng Tinh Thể A

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(Å²)</u>
C11	-0,21843(7)	1,09587(4)	0,483829(15)	0,02856(9)
N13	0,2878(3)	1,04618(14)	0,53004(5)	0,0234(3)
C1	0,4183(3)	0,93704(19)	0,70605(6)	0,0294(4)
C2	0,2847(3)	0,88296(17)	0,66572(6)	0,0268(4)
C3	0,0828(3)	0,7983(2)	0,67700(7)	0,0380(5)
C4	0,0151(3)	0,7719(3)	0,72723(8)	0,0426(6)
C5	0,1497(3)	0,8274(2)	0,76923(7)	0,0340(5)
C6	0,0855(4)	0,8007(3)	0,82173(8)	0,0465(6)
C7	0,2208(4)	0,8543(2)	0,86149(7)	0,0483(6)
C8	0,4249(4)	0,9340(2)	0,85125(7)	0,0447(6)
C9	0,4915(4)	0,9627(2)	0,80087(7)	0,0391(5)
C10	0,3549(3)	0,9099(2)	0,75855(6)	0,0294(4)
C11	0,3521(3)	0,91598(19)	0,61066(6)	0,0261(4)
C12	0,2704(3)	1,06743(16)	0,58785(5)	0,0270(4)
C14	0,2577(3)	0,87808(16)	0,51906(6)	0,0282(4)
C15	0,3409(3)	0,7984(2)	0,56741(7)	0,0314(5)
C16	0,5712(3)	0,8497(2)	0,58846(7)	0,0352(5)
H131	0,436(4)	1,082(2)	0,5177(8)	0,036(5)*
H132	0,168(4)	1,105(2)	0,5138(7)	0,039(5)*
H1	0,555	0,993	0,699	0,035

H3	-0,008	0,759	0,649	0,046
H4	-0,123	0,716	0,734	0,051
H6	-0,052	0,745	0,829	0,056
H7	0,175	0,837	0,896	0,058
H8	0,519	0,969	0,879	0,054
H9	0,630	1,018	0,794	0,047
H15	0,285	0,692	0,575	0,038
H12A	0,109	1,089	0,598	0,032
H12B	0,370	1,154	0,600	0,032
H14A	0,351	0,847	0,489	0,034
H14B	0,093	0,853	0,512	0,034
H16A	0,659	0,776	0,610	0,042
H16B	0,667	0,918	0,566	0,042

Các nguyên tử đánh dấu sao được tinh chỉnh đẳng hướng

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

Các nguyên tử hydro được bao gồm trong phép tính các yếu tố cấu trúc nhưng không được tinh chỉnh

Bảng 4. Hệ Số Tểu Tổ Nhiệt Độ Dị Hướng – Dùng Cho Dạng Tinh Thể A

Tên	<u>U(1,1)</u>	<u>U(2,2)</u>	<u>U(3,3)</u>	<u>U(1,2)</u>	<u>U(1,3)</u>	<u>U(2,3)</u>
<u>Cl1</u>	<u>0,02543(19)</u>	<u>0,02561(17)</u>	<u>0,03463(19)</u>	<u>0,00075(15)</u>	<u>0,00262(16)</u>	<u>0,00196(16)</u>
<u>N13</u>	<u>0,0268(7)</u>	<u>0,0213(6)</u>	<u>0,0222(6)</u>	<u>0,0008(6)</u>	<u>-0,0013(6)</u>	<u>-0,0002(5)</u>

<u>C1</u>	<u>0,0292(9)</u>	<u>0,0301(9)</u>	<u>0,0290(8)</u>	<u>-0,0056(7)</u>	<u>0,0005(7)</u>	<u>0,0014(7)</u>
<u>C2</u>	<u>0,0258(8)</u>	<u>0,0290(8)</u>	<u>0,0256(7)</u>	<u>0,0017(7)</u>	<u>-0,0019(6)</u>	<u>0,0053(6)</u>
<u>C3</u>	<u>0,0278(9)</u>	<u>0,0550(12)</u>	<u>0,0313(9)</u>	<u>-0,0099(9)</u>	<u>-0,0063(8)</u>	<u>0,0089(8)</u>
<u>C4</u>	<u>0,0286(10)</u>	<u>0,0605(13)</u>	<u>0,0388(11)</u>	<u>-0,0118(10)</u>	<u>-0,0015(8)</u>	<u>0,0154(10)</u>
<u>C5</u>	<u>0,0326(10)</u>	<u>0,0394(10)</u>	<u>0,0301(8)</u>	<u>0,0019(8)</u>	<u>0,0016(7)</u>	<u>0,0094(8)</u>
<u>C6</u>	<u>0,0458(12)</u>	<u>0,0584(13)</u>	<u>0,0354(10)</u>	<u>-0,0020(11)</u>	<u>0,0068(10)</u>	<u>0,0160(9)</u>
<u>C7</u>	<u>0,0664(14)</u>	<u>0,0518(11)</u>	<u>0,0266(8)</u>	<u>0,0055(12)</u>	<u>0,0037(10)</u>	<u>0,0084(8)</u>
<u>C8</u>	<u>0,0628(14)</u>	<u>0,0437(12)</u>	<u>0,0276(9)</u>	<u>0,0012(10)</u>	<u>-0,0062(9)</u>	<u>-0,0020(8)</u>
<u>C9</u>	<u>0,0479(12)</u>	<u>0,0386(10)</u>	<u>0,0309(10)</u>	<u>-0,0053(9)</u>	<u>-0,0015(8)</u>	<u>-0,0037(8)</u>
<u>C10</u>	<u>0,0334(9)</u>	<u>0,0282(8)</u>	<u>0,0265(8)</u>	<u>0,0020(7)</u>	<u>-0,0002(6)</u>	<u>0,0017(7)</u>
<u>C11</u>	<u>0,0252(8)</u>	<u>0,0282(8)</u>	<u>0,0249(7)</u>	<u>-0,0008(7)</u>	<u>-0,0014(6)</u>	<u>0,0018(7)</u>
<u>C12</u>	<u>0,0352(9)</u>	<u>0,0244(7)</u>	<u>0,0215(7)</u>	<u>-0,0015(7)</u>	<u>0,0001(7)</u>	<u>-0,0019(5)</u>
<u>C14</u>	<u>0,0343(8)</u>	<u>0,0221(7)</u>	<u>0,0283(7)</u>	<u>0,0013(6)</u>	<u>-0,0041(7)</u>	<u>-0,0040(6)</u>
<u>C15</u>	<u>0,0393(11)</u>	<u>0,0245(8)</u>	<u>0,0303(8)</u>	<u>0,0047(7)</u>	<u>-0,0011(7)</u>	<u>0,0004(7)</u>
<u>C16</u>	<u>0,0308(9)</u>	<u>0,0452(10)</u>	<u>0,0297(8)</u>	<u>0,0105(8)</u>	<u>0,0006(7)</u>	<u>0,0081(8)</u>

Dạng của yếu tố nhiệt độ dị hướng là:

$$\exp[-2\pi h^2 a^{*2} U(1,1) + k^2 b^{*2} U(2,2) + l^2 c^{*2} U(3,3) + 2hka^* b^* U(1,2) + 2hla^* c^* U(1,3) + 2klb^* c^* U(2,3)]$$

trong đó a^* , b^* , và c^* là các hằng số mạng tương hỗ.

Bảng 5. Khoảng Cách Liên Kết Theo Angstrom Đối Với Dạng Tinh Thể A

<u>Nguyên tử 1</u>	<u>Nguyên tử 2</u>	<u>Khoảng cách</u>	<u>Nguyên tử 1</u>	<u>Nguyên tử 2</u>	<u>Khoảng cách</u>
<u>N13</u>	<u>C14</u>	<u>1,4936(18)</u>	<u>C7</u>	<u>H7</u>	<u>0,950</u>

<u>N13</u>	<u>C12</u>	<u>1,5023(18)</u>	<u>C8</u>	<u>C9</u>	<u>1,375(3)</u>
<u>N13</u>	<u>H131</u>	<u>0,96(2)</u>	<u>C8</u>	<u>H8</u>	<u>0,950</u>
<u>N13</u>	<u>H132</u>	<u>0,96(2)</u>	<u>C9</u>	<u>C10</u>	<u>1,420(3)</u>
<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>1,376(2)</u>	<u>C9</u>	<u>H9</u>	<u>0,950</u>
<u>C1</u>	<u>C10</u>	<u>1,419(2)</u>	<u>C11</u>	<u>C16</u>	<u>1,503(2)</u>
<u>C1</u>	<u>H1</u>	<u>0,950</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>1,510(2)</u>
<u>C2</u>	<u>C3</u>	<u>1,408(2)</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	<u>1,513(2)</u>
<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>1,497(2)</u>	<u>C12</u>	<u>H12A</u>	<u>0,990</u>
<u>C3</u>	<u>C4</u>	<u>1,370(3)</u>	<u>C12</u>	<u>H12B</u>	<u>0,990</u>
<u>C3</u>	<u>H3</u>	<u>0,950</u>	<u>C14</u>	<u>C15</u>	<u>1,501(2)</u>
<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>1,415(3)</u>	<u>C14</u>	<u>H14A</u>	<u>0,990</u>
<u>C4</u>	<u>H4</u>	<u>0,950</u>	<u>C14</u>	<u>H14B</u>	<u>0,990</u>
<u>C5</u>	<u>C10</u>	<u>1,412(3)</u>	<u>C15</u>	<u>C16</u>	<u>1,504(3)</u>
<u>C5</u>	<u>C6</u>	<u>1,420(3)</u>	<u>C15</u>	<u>H15</u>	<u>1,000</u>
<u>C6</u>	<u>C7</u>	<u>1,369(3)</u>	<u>C16</u>	<u>H16A</u>	<u>0,990</u>
<u>C6</u>	<u>H6</u>	<u>0,950</u>	<u>C16</u>	<u>H16B</u>	<u>0,990</u>
<u>C7</u>	<u>C8</u>	<u>1,391(3)</u>			

Số trong ngoặc là độ lệch chuẩn ước lượng trong các chữ số có nghĩa tối thiểu.

Bảng 6. Góc Liên Kết Theo Độ Đối Với Dạng Tinh Thể A

<u>Nguyên</u> <u>tử 1</u>	<u>Nguyên</u> <u>tử 2</u>	<u>Nguyên</u> <u>tử 3</u>	<u>Góc</u>	<u>Nguyên tử 1</u>	<u>Nguyên</u> <u>tử 2</u>	<u>Nguyên</u> <u>tử 3</u>	<u>Góc</u>
------------------------------	------------------------------	------------------------------	------------	--------------------	------------------------------	------------------------------	------------

C14	N13	C12	107,39(11)	C5	C10	C1	119,08(16)
C14	N13	H131	110,6(12)	C5	C10	C9	118,71(16)
C12	N13	H131	110,3(12)	C1	C10	C9	122,21(17)
C14	N13	H132	110,8(13)	C2	C11	C16	120,40(14)
C12	N13	H132	108,7(12)	C2	C11	C15	123,87(14)
H131	N13	H132	109,2(16)	C16	C11	C15	59,90(12)
C2	C1	C10	121,10(16)	C2	C11	C12	116,85(14)
C2	C1	H1	119,50	C16	C11	C12	116,53(15)
C10	C1	H1	119,50	C15	C11	C12	106,60(13)
C1	C2	C3	119,14(15)	N13	C12	C11	104,89(12)
C1	C2	C11	120,17(15)	N13	C12	H12A	110,80
C3	C2	C11	120,69(15)	C11	C12	H12A	110,80
C4	C3	C2	121,22(17)	N13	C12	H12B	110,80
C4	C3	H3	119,40	C11	C12	H12B	110,80
C2	C3	H3	119,40	H12A	C12	H12B	108,80
C3	C4	C5	120,43(18)	N13	C14	C15	104,74(12)
C3	C4	H4	119,80	N13	C14	H14A	110,80
C5	C4	H4	119,80	C15	C14	H14A	110,80
C10	C5	C4	119,01(16)	N13	C14	H14B	110,80
C10	C5	C6	119,16(17)	C15	C14	H14B	110,80
C4	C5	C6	121,82(18)	H14A	C14	H14B	108,90
C7	C6	C5	120,4(2)	C14	C15	C16	116,45(15)
C7	C6	H6	119,80	C14	C15	C11	108,31(14)
C5	C6	H6	119,80	C16	C15	C11	59,81(11)

C6	C7	C8	120,71(18)	C14	C15	H15	119,20
C6	C7	H7	119,60	C16	C15	H15	119,20
C8	C7	H7	119,60	C11	C15	H15	119,20
C9	C8	C7	120,36(19)	C11	C16	C15	60,29(12)
C9	C8	H8	119,80	C11	C16	H16A	117,70
C7	C8	H8	119,80	C15	C16	H16A	117,70
C8	C9	C10	120,6(2)	C11	C16	H16B	117,70
C8	C9	H9	119,70	C15	C16	H16B	117,70
C10	C9	H9	119,70	H16A	C16	H16B	114,90

Số trong ngoặc là độ lệch chuẩn ước lượng trong các chữ số có nghĩa tối thiểu.

Bảng 7. Khoảng Cách Liên Kết Hydro Theo Angstrom Và Góc Theo Độ Đối Với Dạng Tinh Thể A

<u>D</u>	<u>H</u>	<u>A</u>	<u>D-H</u>	<u>A-H</u>	<u>D-A</u>	<u>D-H-A</u>
N13	H131	C11	0,96 (2)	2,18(2) 3,121(2)	164,1 (15)	
N13	H132	C11	0,96 (2)	2,36(2) 3,187(2)	144,0 (15)	
N13	H132	C11	0,96 (2)	2,674 (18)	3,1217 (19)	109,2 (14)

Số trong ngoặc là độ lệch chuẩn ước lượng trong các chữ số có nghĩa tối thiểu.

Bảng 8. Góc Xoắn Theo Độ Đối Với Dạng Tinh Thể A

<u>Nguyên tử 1</u>	<u>Nguyên tử 2</u>	<u>Nguyên tử 3</u>	<u>Nguyên tử 4</u>	<u>Góc</u>
<u>C14</u>	<u>N13</u>	<u>C12</u>	<u>C11</u>	28,20 (0,18)
<u>C12</u>	<u>N13</u>	<u>C14</u>	<u>C15</u>	-27,51 (0,18)
<u>C10</u>	<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C3</u>	-0,50 (0,25)
<u>C10</u>	<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	178,63 (0,15)
<u>C2</u>	<u>C1</u>	<u>C10</u>	<u>C5</u>	-0,71 (0,25)
<u>C2</u>	<u>C1</u>	<u>C10</u>	<u>C9</u>	179,13 (0,16)
<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C3</u>	<u>C4</u>	1,39 (0,26)
<u>C11</u>	<u>C2</u>	<u>C3</u>	<u>C4</u>	-177,73 (0,18)
<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	-85,92 (0,20)
<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	137,54 (0,17)
<u>C1</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C16</u>	65,41 (0,21)
<u>C3</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	93,19 (0,19)
<u>C3</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	-43,34 (0,24)
<u>C3</u>	<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C16</u>	-115,47 (0,18)
<u>C2</u>	<u>C3</u>	<u>C4</u>	<u>C5</u>	-1,05 (0,30)
<u>C3</u>	<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>C6</u>	-179,38 (0,20)
<u>C3</u>	<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>C10</u>	-0,18 (0,30)
<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>C6</u>	<u>C7</u>	179,21 (0,21)
<u>C10</u>	<u>C5</u>	<u>C6</u>	<u>C7</u>	0,02 (0,46)
<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>C10</u>	<u>C1</u>	1,04 (0,26)
<u>C4</u>	<u>C5</u>	<u>C10</u>	<u>C9</u>	-178,80 (0,18)
<u>C6</u>	<u>C5</u>	<u>C10</u>	<u>C1</u>	-179,74 (0,18)
<u>C6</u>	<u>C5</u>	<u>C10</u>	<u>C9</u>	0,42 (0,27)

<u>C5</u>	<u>C6</u>	<u>C7</u>	<u>C8</u>	<u>-0,85 (0,33)</u>
<u>C6</u>	<u>C7</u>	<u>C8</u>	<u>C9</u>	<u>1,25 (0,30)</u>
<u>C7</u>	<u>C8</u>	<u>C9</u>	<u>C10</u>	<u>-0,80 (0,29)</u>
<u>C8</u>	<u>C9</u>	<u>C10</u>	<u>C1</u>	<u>-179,87 (0,17)</u>
<u>C8</u>	<u>C9</u>	<u>C10</u>	<u>C5</u>	<u>-0,03 (0,25)</u>
<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	<u>N13</u>	<u>-160,97 (0,14)</u>
<u>C15</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	<u>N13</u>	<u>-17,56 (0,17)</u>
<u>C16</u>	<u>C11</u>	<u>C12</u>	<u>N13</u>	<u>46,58 (0,18)</u>
<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>C14</u>	<u>141,11 (0,16)</u>
<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>C16</u>	<u>-108,36 (0,18)</u>
<u>C12</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>C14</u>	<u>0,94 (0,18)</u>
<u>C12</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>C16</u>	<u>111,47 (0,15)</u>
<u>C16</u>	<u>C11</u>	<u>C15</u>	<u>C14</u>	<u>-110,53 (0,16)</u>
<u>C2</u>	<u>C11</u>	<u>C16</u>	<u>C15</u>	<u>114,01 (0,17)</u>
<u>C12</u>	<u>C11</u>	<u>C16</u>	<u>C15</u>	<u>-94,57 (0,15)</u>
<u>N13</u>	<u>C14</u>	<u>C15</u>	<u>C11</u>	<u>16,15 (0,18)</u>
<u>N13</u>	<u>C14</u>	<u>C15</u>	<u>C16</u>	<u>-48,59 (0,19)</u>
<u>C14</u>	<u>C15</u>	<u>C16</u>	<u>C11</u>	<u>96,68 (0,16)</u>

Số trong ngoặc là độ lệch chuẩn ước lượng trong các chữ số có nghĩa tối thiểu.

Ví dụ 3 – Điều Chế Dạng Tinh Thể Từ A Đến F

Dạng Tinh Thể từ Dạng A đến Dạng F được điều chế như sau bằng cách sử dụng Dạng Tinh Thể A thu được từ Ví dụ 1 ở trên. Nhiều kỹ thuật tinh thể hóa được sử dụng, bao gồm sự bay hơi, làm lạnh, kết tủa dung môi/dung môi đối kháng, dịch sền sệt, ứng suất hơi, và khuếch tán hơi, như mô tả ở trên. Kết quả được thể hiện trong Bảng 9 dưới đây:

Bảng 9.

Dung môi	Phương pháp ^a	Quan sát	XRPD Kết quả
-	40 °C/RH 75%/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
cloroform	SE	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A
cloroform/ heptan	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A
cloroform/ toluen	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
DCM	SE	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A + B
	VS/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
	dịch sền sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	B (đối với XRPD xem các Hình 4B, 5, 6, và 7; đối với DSC và TGA xem Hình 8)
	SC (40 °C đến RT, tủ lạnh/2 ngày, tủ đông/8 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	B
	CC (40 °C đến nước đá khô/IPA)	dung dịch dạng sữa	B

	tủ đông/9 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, hình kim, B/E	
DCM/ACN	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, hình kim, B/E	A
DCM/MEK	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, hình kim, B/E	A
EtOH	FE	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A + B
	VS/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
	dịch sên sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
	SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/2 ngày, tủ đông/8 ngày)	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A + đỉnh C yếu
	CC (70 °C đến nước đá khô/IPA)	dung dịch dạng sữa	C + đỉnh A yếu
	tủ đông/2 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	(~18,5, 20,7, 25,7 °20)
EtOH/axeton	VD/RT/9 ngày	không có chất rắn	-
	bổ sung axeton	không có chất rắn	
EtOH/hexan	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
EtOH/THF	VD/RT/9 ngày	không có chất rắn	-
HFIPA	SE	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A + đỉnh B yếu

HFIPA/IPE	kết tủa AS	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A + đỉnh yếu (~18,9 °2θ)
HFIPA/THF	kết tủa AS	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
IPA	FE	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
	dịch sền sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
	SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/2 ngày, tủ đông/7 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	C (đối với XRPD xem các Hình 4C, 9, và 13G; đối với DSC và TGA xem Hình 12) ^b
	CC (70 °C đến nước đá khô/IPA)	dung dịch dạng sữa	C + đỉnh A yếu có thể có

	tủ đông/2 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	(20 ~25,7 °) (sau 22 ngày lưu trữ bên ngoài: C + đỉnh A yếu có thể có (20 ~12,3, 15,4, 16,6, 20,7, 25,7 °, đối với XRPD xem các Hình 10 và 11) ^c
MeOH	SE	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
MeOH: axeton (1:5)	FE	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
MeOH/đioxan	VD/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, hình kim, B/E	A
MeOH/EtOAc	VD/RT/7 ngày	đĩa, tinh thể đơn lẻ	-
MeOH/EtOAc	VD/RT/7 ngày	đĩa	-
MeOH/IPE	VD/RT/7 ngày	đĩa rất mỏng, tinh thể đơn lẻ có thể có	A
MeOH: toluen (1:5)	FE	chất rắn màu trắng nhờ, hình kim, B/E	A

1-propanol	FE	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
	dịch sên sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A
1-propanol	SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/2 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	B
	CC (70 °C đến nước đá khô/IPA)	dung dịch dạng sữa	
	tủ đông/2 ngày	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	B + các đỉnh A và C yếu (~17,8, 18,5, 20,7 °2θ)
TFE	SE	chất rắn màu da cam nhạt, không đều, B/E	A + đỉnh B yếu
TFE/ACN	kết tủa AS	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A
TFE/EtOAc	kết tủa AS	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A
TFE/MEK	kết tủa AS	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E	A
nước	FE	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	B
	dịch sên sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	B
đioxan: nước (1:1)	FE	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E	A

a. Nhiệt độ, thời gian, và giá trị RH được báo cáo là giá trị xấp xỉ.

b. Thang khoảng 25 mg. Nồng độ của dung dịch IPA: 10 mg/ml.

c. Thang khoảng 27 mg. Nồng độ của dung dịch IPA: 10 mg/ml.

Dạng Tinh Thể B – Như tóm tắt ở trên, Dạng Tinh Thể B thu được từ sự bay hơi và dịch sền sệt trong nước, vữa, làm lạnh chậm và cấp tốc trong DCM, cũng như là làm lạnh chậm trong 1-propanol. Ngoài ra, nguyên liệu thể hiện mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể A với các đỉnh Dạng Tinh Thể B thu được từ sự bay hơi trong DCM, etanol, HFIPA, và TFE. Nguyên liệu thể hiện mẫu XRPD của Dạng Tinh Thể B với các đỉnh Dạng Tinh Thể A và Dạng Tinh Thể C yếu quan sát thấy từ thí nghiệm làm lạnh cấp tốc trong 1-propanol.

Dạng Tinh Thể B được đánh chỉ số từ mẫu XRPD có độ phân giải cao bằng cách sử dụng X'Pert High Score Plus (X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1)) (Hình 6, mẫu XRPD có độ phân giải cao cũng được thể hiện trên Hình 7). Mẫu này dường như thể hiện hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể B và A. Sự thỏa hiệp giữa các vị trí đỉnh được phép, được đánh dấu bằng thanh đôi với dạng hiện tại và các đỉnh quan sát thấy chỉ ra sự xác định tế bào đơn vị thống nhất. Các đỉnh ở hai teta $18,5^\circ$, $20,7^\circ$, $25,7^\circ$, và $27,5^\circ$ không thống nhất với dung dịch đánh chỉ số của Dạng Tinh Thể B và có khả năng là từ Dạng Tinh Thể A. Nhóm đối xứng không gian thống nhất với ký hiệu tắt được chỉ định, thông số tế bào đơn vị, và lượng suy ra được lập bảng bên dưới hình vẽ. Để xác nhận dung dịch đánh chỉ số tạm thời, mô típ đóng gói phân tử trong tế bào đơn vị tinh thể phải được xác định. Không thực hiện sự thử đóng gói phân tử nào. Dạng Tinh Thể B được đánh chỉ số với thể tích tương tự cho mỗi đơn vị công thức so với Dạng Tinh Thể A, gợi ý Dạng Tinh Thể B là Dạng Tinh Thể không solvat hóa.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 4B và 5: INEL XRG-3000, Ống tia X: 1,54187100 Å, Điện áp: 40 (kV), Ampe: 30 (mA), Thời Gian Thu: 300 giây, Mao quản quay, Kích Thước Bước: 2θ xấp xỉ $0,03^\circ$.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 6 và 7: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ $1,00$ - $39,99^\circ$, Kích Thước Bước: 2θ $0,017^\circ$, Thời Gian Thu Gom: 1939 giây, Tốc Độ Quét: $1,2^\circ/\text{phút}$, Khe: DS: $1/2^\circ$, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Dữ liệu đặc trưng đối với Dạng Tinh Thể B được tóm tắt trong Bảng 10 dưới đây:

Bảng 10.

Phân tích	Kết quả
XRPD	B (đối với XRPD xem các Hình 4B và 5)
	đỉnh B + đỉnh A yếu có thể có ^b (2 θ ~18,5, 20,7, 25,7, 27,5 °) (đối với XRPD xem các Hình 6 và 7)
DSC ^a	141 °C (thu nhiệt, đỉnh; 137 °C bắt đầu); 248 °C (thu nhiệt, đỉnh; 246 °C bắt đầu); 251 °C (thu nhiệt, đỉnh); 264 °C (thu nhiệt, đỉnh) (đối với DSC xem Hình 8)
TGA ^a	sự mất khối lượng 0,2 % lên đến 200 °C 281 °C (bắt đầu, phân hủy) (đối với TGA xem Hình 8)

a. Nhiệt độ được làm tròn thành °C gần nhất; giá trị mất khối lượng được làm tròn đến một chữ số thập phân.

b. XRPD có độ phân giải cao.

Kết quả phân tích nhiệt đối với Dạng Tinh Thể B được thể hiện trên Hình 8 (DSC, Kích Thước: 1,2600 mg, Phương Pháp: (-30)-300-10, T0C; TGA, Kích Thước: 9,4320 mg, Phương Pháp: 00-350-10). Bảng TGA, Dạng Tinh Thể B thể hiện sự mất khối lượng nhỏ bằng xấp xỉ 0,2% từ nhiệt độ môi trường đến 200 °C, có thể là do lượng vết của dung môi. Sự thay đổi đột ngột trong độ dốc của biểu đồ nhiệt TGA ở xấp xỉ 281 °C phù hợp với sự phân hủy. Bảng DSC, sự thu nhiệt rộng quan sát thấy ở xấp xỉ 141 °C (đỉnh) được nghi ngờ là góp phần vào sự thay đổi dạng rắn hoặc có thể là sự mất hơi khi gia nhiệt. Dạng Tinh Thể B cho thấy sự thu nhiệt ở xấp xỉ 248 °C (đỉnh), tương tự với động thái nhiệt quan sát thấy

đối với Dạng Tinh Thể A, sau đó là hai sự thu nhiệt rộng ở xấp xỉ 251 và 264 °C. Dựa trên dữ liệu thu được, Dạng Tinh Thể B là nguyên liệu kết tinh, không solvat hóa.

Dạng Tinh Thể C – Dạng Tinh Thể C có thể được tạo ra bằng cách làm lạnh chậm trong isopropanol. Nguyên liệu thể hiện mẫu XRPD của đỉnh Dạng Tinh Thể A với đỉnh Dạng Tinh Thể C yếu thu được từ thí nghiệm làm lạnh chậm trong etanol; trong khi thí nghiệm làm lạnh cấp tốc trong etanol và isopropanol tạo ra mẫu XRPD đỉnh Dạng Tinh Thể C với đỉnh Dạng Tinh Thể A yếu.

Sáu lần thử quy mô lớn được tiến hành để điều chế Dạng Tinh Thể C bằng cách làm lạnh trong isopropanol trên thang xấp xỉ 50-150 mg (Bảng 11) và chất rắn được thử nghiệm bằng XRPD. Ở nhiệt độ tủ lạnh, chất rắn kết tủa mang lại Dạng B. Cây bằng Dạng C sau khi làm lạnh trong tủ lạnh (không quan sát thấy chất rắn) và trước khi đặt trong tủ đông mang lại mẫu XRPD của đỉnh Dạng C với đỉnh Dạng B. Kết tủa ở nhiệt độ tủ đông thu được chất rắn với mẫu XRPD có đỉnh Dạng C với đỉnh Dạng A. Dung dịch đặt trong tủ đông sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng với nồng độ thấp hơn (7 mg/ml so với 10 mg/ml) tạo ra Dạng B. Bằng cách làm lạnh cấp tốc (dung dịch ở nhiệt độ môi trường được đặt vào nước đá khô/isopropanol), chất rắn được tạo ra là hỗn hợp của Dạng B và Dạng A. Lần thử cuối cùng trên thang xấp xỉ 50-mg tạo ra hỗn hợp của Dạng A và Dạng C. Kết quả khác nhau của các thí nghiệm này gợi ý các yếu tố có thể có ảnh hưởng đến sự tinh thể hóa của Dạng C trên quy mô lớn hơn (ví dụ, nồng độ, nhiệt độ, thời gian làm lạnh, và cây), và sự tinh thể hóa cạnh tranh của Dạng A và Dạng B mà có thể ổn định hơn trong các điều kiện thí nghiệm được sử dụng. Lưu ý rằng Dạng C vẫn không thay đổi theo XRPD sau 22 ngày lưu trữ bên ngoài.

Các thông số thu Dữ Liệu XRPD đối với các Hình 13A, C, và F: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 717 giây, Tốc Độ Quét: 3,3°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với Hình 13B: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc Độ Quét:

3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với Hình 13D: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 718 giây, Tốc Độ Quét: 3,3°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với Hình 13E: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54060 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc Độ Quét: 3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Bảng 11.

Nguyên liệu được thử	Dung môi	Phương pháp ^a	Quan sát	Kết Quả XRPD
C	IPA	SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/2 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, hình kim, B/E ^b	B (đối với XRPD xem Hình 13A)
		SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/4 giờ, tủ đông/3 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, không đều & hình kim, B/E ^{c,d}	C + B (đối với XRPD xem Hình 13B)

		SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/4 giờ, tủ đông/2 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, không đều & hình kim, B/E ^c	C + A (đối với XRPD xem Hình 13C)
		SC (70 °C đến RT, tủ đông/7 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E ^c	B (đối với XRPD xem Hình 13D)
		CC (70 °C đến nước đá khô/IPA/4 giờ)	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E ^c	B + A (đối với XRPD xem Hình 13E)
		SC (70 °C đến RT, tủ lạnh/4 giờ, tủ đông/3 ngày)	chất rắn màu trắng nhò, không đều, B/E ^c	A + C (đối với XRPD xem Hình 13F)

a. Nhiệt độ và thời gian được báo cáo là giá trị xấp xỉ.

b. Nồng độ của dung dịch IPA: 11 mg/ml.

c. Nồng độ của dung dịch IPA: 10 mg/ml.

d. Được cấy bằng Dạng Tinh Thể C (đối với XRPD của mẫu xem các Hình 4C và 9) trước khi di chuyển vào tủ đông.

e. Nồng độ của dung dịch IPA: 7 mg/ml.

Dạng C được đánh chỉ số từ mẫu XRPD có độ phân giải cao (Hình 10) bằng cách sử dụng phần mềm phù hợp. Mẫu này dường như thể hiện hỗn hợp của Dạng C và Dạng A. Sự thỏa hiệp giữa các vị trí đỉnh được phép, được đánh dấu bằng thanh đối với dạng hiện tại và các đỉnh quan sát thấy chỉ ra sự xác định tế bào đơn vị thống nhất. Các đỉnh ở hai teta $12,3^\circ$, $15,4^\circ$, $16,6^\circ$, $20,7^\circ$, và $25,7^\circ$ không thống nhất với dung dịch đánh chỉ số thuộc Dạng C và có khả năng là từ Dạng A. Nhóm đối xứng không gian thống nhất với ký hiệu tắt được chỉ định, thông số tế bào đơn vị, và lượng suy ra được lập bảng bên dưới hình vẽ. Để xác nhận dung dịch đánh chỉ số tạm thời, mô típ đóng gói phân tử trong tế bào đơn vị tinh thể phải được xác định. Không thực hiện sự thử đóng gói phân tử nào. Dạng C được đánh chỉ số với thể tích tương tự cho mỗi đơn vị công thức so với Dạng A, gợi ý Dạng C là dạng tinh thể không solvat hóa.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 4C, 9, và 13G: INEL XRG-3000, Ống tia X: 1,54187100 Å, Điện áp: 40 (kV), Ampe: 30 (mA), Thời Gian Thu: 300 giây, Mao quản quay, Kích Thước Bước: 2θ xấp xỉ $0,03^\circ$.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 10 và 11: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99°, Kích Thước Bước: 2θ 0,017°, Thời Gian Thu Gm: 720 giây, Tốc Độ Quét: 3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Dữ liệu đặc trưng đối với Dạng C được tóm tắt trong Bảng 12 dưới đây:

Bảng 12.

Phân tích	Kết quả
XRPD	C (đối với XRPD xem các Hình 4C, 9, và 13G)

DSC ^a	122 °C (thu nhiệt, đỉnh; 112 °C bắt đầu); 248 °C (thu nhiệt, đỉnh; 246 °C bắt đầu; ΔH : 88 J/g); 271 °C (thu nhiệt, đỉnh) (đối với DSC xem Hình 12)
TGA ^a	sự mất khối lượng 1,3 % lên đến 200 °C 266 °C (bắt đầu, phân hủy) (đối với TGA xem Hình 12)
XRPD	C + đỉnh A yếu có thể có (2 θ ~25,7 °)
	C + đỉnh A yếu có thể có ^b (đối với XRPD xem các Hình 10 và 11) (2 θ ~12,3, 15,4, 16,6, 20,7, 25,7 °)

a. Nhiệt độ được làm tròn thành °C gần nhất; giá trị mất khối lượng được làm tròn đến một chữ số thập phân; giá trị ΔH được báo cáo được làm tròn đến số nguyên gần nhất.

b. XRPD có độ phân giải cao, được phân tích lại sau 22 ngày lưu trữ bên ngoài.

Kết quả phân tích nhiệt đối với Dạng C được thể hiện trên Hình 12 (DSC, Kích Thước: 1,0100 mg, Phương Pháp: (-30)-300-10, T0C; TGA, Kích Thước: 2,2300 mg, Phương Pháp: 00-350-10). Bảng TGA, Dạng C thể hiện sự mất khối lượng bằng xấp xỉ 1,3% từ nhiệt độ môi trường đến 200 °C, có thể là do sự mất hơi khi gia nhiệt. Sự thay đổi đột ngột trong độ dốc của biểu đồ nhiệt TGA ở xấp xỉ 266 °C phù hợp với sự phân hủy. Bảng DSC, sự thu nhiệt nhỏ rộng quan sát thấy ở xấp xỉ 122 °C (đỉnh) được nghi ngờ là góp phần vào sự thay đổi dạng rắn hoặc có thể là sự mất hơi khi gia nhiệt. Dạng C cho thấy sự thu nhiệt ở xấp xỉ 248 °C (đỉnh), tương tự với động thái nhiệt quan sát thấy đối với Dạng A, sau đó là sự thu nhiệt rộng ở xấp xỉ 271 °C.

Dựa trên dữ liệu thu được, Dạng C là nguyên liệu kết tinh, không solvat hóa.

Các Dạng Tinh Thể D, E, và F – Dạng Tinh Thể A được hòa tan trong môi trường đệm được điều chỉnh độ pH. Chất rắn không hòa tan hoặc chất kết tủa quan sát thấy được phân tích bằng XRPD. Một số thí nghiệm được tiến hành ở nhiệt độ tăng để làm tăng độ hòa tan, chất rắn không hòa tan are cũng được phân tích bằng XRPD. Các Dạng Tinh Thể D, E, và F thu được được tạo ra trong các thí nghiệm này như được tóm tắt trong Bảng 13 dưới đây.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 14D-F: INEL XRG-3000, Ống tia X: 1,54187100 Å, Điện áp: 40 (kV), Ampe: 30 (mA), Thời Gian Thu: 300 giây, Mao quản quay, Kích Thước Bước: 2θ xấp xỉ 0,03 °.

Bảng 13.

Đệm pH	Phương pháp^a	Quan sát	XRPD Kết quả
Độ pH 2,0 (50 mM KCl/HCl)	dịch sền sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
	SC (70 °C đến RT)	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	A
độ pH 4,4 (50 mM axit xitric/natri xitrat)	sự kết tủa tự phát	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	D
	dịch sền sệt/RT/7 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	đỉnh B + đỉnh D yếu
	khuấy ở nhiệt độ 70 °C/30 phút	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	D (đối với XRPD xem Hình 14D)

độ pH 6,0 (50 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$)	dịch sền sệt/50 °C/3 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	E (chứa các đỉnh của F) (đối với XRPD xem Hình 14E)
độ pH 8,1 (50 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$)	khuấy ở nhiệt độ 70 °C/30 phút	chất rắn màu trắng nhờ, không đều, B/E	F (đối với XRPD xem Hình 14F)

a. Thời gian và nhiệt độ được báo cáo là giá trị xấp xỉ.

– đệm pH 2,0 (50 mM KCl/HCl): Dạng Tinh Thể A được thu hồi từ bước làm lạnh chậm (xấp xỉ 70 °C đến nhiệt độ môi trường) và dịch sền sệt ở nhiệt độ trong phòng.

– đệm pH 4,4 (50 mM axit xitric/natri xitrat): Dạng Tinh Thể D thu được từ sự kết tủa tự phát ở nhiệt độ trong phòng và sau khi khuấy huyền phù ở xấp xỉ 70 °C; dịch sền sệt ở nhiệt độ trong phòng tạo ra Dạng Tinh Thể B với đỉnh Dạng Tinh Thể D yếu bằng XRPD.

– đệm pH 6,0 (50 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$): Dạng Tinh Thể E với các đỉnh cũng phát hiện thấy trong Dạng Tinh Thể F bằng XRPD được quan sát thấy từ dịch sền sệt ở xấp xỉ 50 °C.

– đệm pH 8,1 (50 mM $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$): Dạng Tinh Thể F thu được từ sự khuấy huyền phù ở xấp xỉ 70 °C.

Các Dạng Tinh Thể D, E, và F được xác định đặc điểm bằng XRPD như được thể hiện trên Hình 14.

Ví dụ 4 – Vô định hình

Các lần thử để điều chế (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua vô định hình được thực hiện bằng cách nghiền, làm khô lạnh, và sự bay hơi quay (Bảng 14). Nguyên liệu Dạng Tinh Thể A lộn xộn có thể có được thu hồi từ tất cả các lần thử được dùng trong nghiên cứu này.

Các thông số thu dữ liệu XRPD đối với các Hình 52-55: Bruker Discovery D8, Ống tia X: Cu (1,54059 Å), Khoảng Quét: 2 θ 2,14-37,02 °, Kích Thước Bước: 2 θ 0,04 °, Thời Gian Thu: 900 giây.

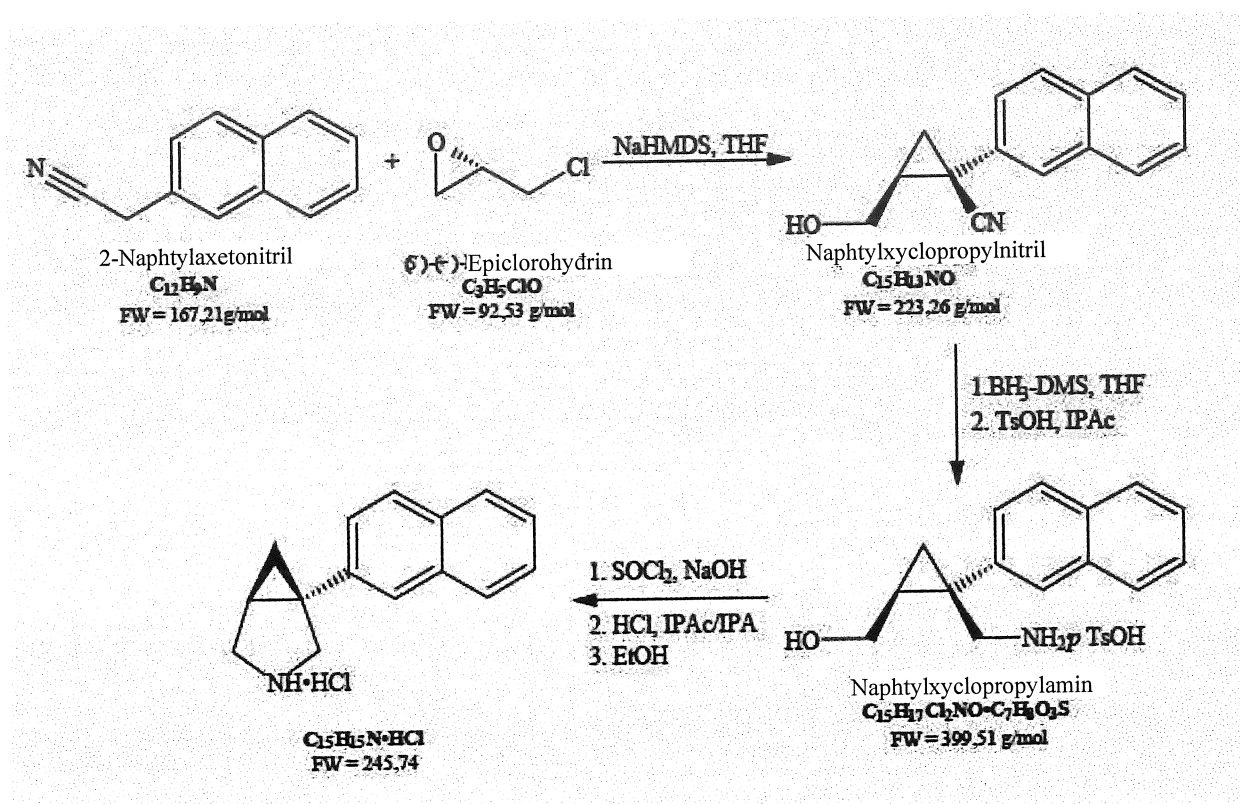
Bảng 14.

Các điều kiện ^a	Quan sát	Phân tích	Kết quả
làm đông khô trong đioxan: nước (1:1)/3 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, kết tụ, số B	XRPD	A lộn xộn (đối với XRPD xem Hình 51)
làm đông khô trong nước/3 ngày	chất rắn màu trắng nhờ, kết tụ, số B	XRPD	A lộn xộn (đối với XRPD xem Hình 52)
nghiền/30 Hz, 4 x 10 phút	chất rắn màu trắng nhờ, kết tụ, số B	XRPD	A lộn xộn (đối với XRPD xem Hình 53)

sự bay hơi quay trong HFIPA	chất rắn màu trắng nhờ, kết tụ, số B	XRPD	A lộn xộn (đối với XRPD xem Hình 54)
-----------------------------------	--	------	--

a. Thời gian được báo cáo là giá trị xấp xỉ.

Ví dụ 5 – Điều chế Dạng Tinh Thể A



Các chất phản ứng có sẵn trên thị trường được sử dụng như nhận được trừ khi có chỉ dẫn khác. Các phản ứng đòi hỏi khí quyển trơ được thực hiện dưới nitơ trừ khi có chỉ dẫn khác.

Bước 1 và 2:

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				

2-naphtylaxetonitril	167,21	Không có	1,0 đương lượng mol (SM)	4500 g/26,91 mol
(S)-(+)-epiclorohyđrin	92,52	3,12	1,30 đương lượng mol	3200 g/34,58 mol
tetrahyđrofuran	72,11	0,889	6,0 ml/g SM	32 l
2 M natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF	2,0 M	0,916	2 đương lượng mol	24700 g/5308 mol
boran-đimetylsulfit	10,0 M	0,80	2,5 đương lượng mol	6500 g/67 mol
Tách				
HCl 2M (trong nước)	2 M	Không có	11,5 ml/g SM	57000 ml
isopropyl axetat	102,13	0,872	4 ml/g SM	nhu yêu cầu
nước	18,02	1,00	5 ml/g SM	nhu yêu cầu
amoniac (trong nước)	Không có	0,889	1,5 ml/g SM	6300 ml
natri phosphat đibazơ trong nước 5%	Không có	Không có	4 ml/g SM	18000 ml
axit para-toluensulfonic monohyđrat	190,22	Không có	0,93 đương lượng mol.	49000 g/8,34 mol

2-naphtylaxetonitril (4500 g) được hòa tan trong THF (32 l), 3,2 kg (S)-(+)-epiclorohyđrin được bổ sung và dung dịch được làm lạnh xuống -16 °C. Sau đó, dung dịch 2,0 M của natri hexametyldisilylazan trong tetrahyđrofuran (THF) (24,7 kg) được bổ sung, giữ nhiệt độ bên trong dưới -10 °C. Việc bổ sung này cần 2 giờ 45 phút để hoàn thành. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng trong sáu giờ nữa ở xấp xỉ -15 °C sau đó phân tích mẫu bằng HPLC. Trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 0 °C, boran-đimetylsulfit (6,5 kg) được bổ sung trong thời gian 36 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung boran, gia nhiệt từ từ hỗn hợp phản ứng lên 60 °C để khử nitril thành amin. Trong quá trình gia nhiệt này, thấy có sự

tỏa nhiệt mà bắt đầu ở 45 °C. sau khi gia nhiệt ở 60 °C trong thời gian hai giờ phân tích mẫu của hỗn hợp phản ứng bằng HPLC. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng xuống 24 °C và chuyển vào dung dịch của HCl 2M trong thời gian 1 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp hai pha này lên 50 °C và khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ này sau đó là làm lạnh xuống 29 °C. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được làm dừng được đo và được phát hiện là 5. HCl 2M thêm nữa được bổ sung, hỗn hợp được gia nhiệt lên 50 °C và khuấy trong thời gian một giờ, sau đó được làm lạnh xuống 25 °C. Độ pH được đo và được phát hiện là 1. Các phản ứng phụ sau phản ứng chính tiếp tục bằng sự bổ sung isopropyl axetat (IPAc), khuấy, tách lớp, và loại bỏ lớp hữu cơ. Bổ sung amoniac trong nước vào lớp nước và độ pH được đo, mà cho thấy độ pH bằng 8. Bổ sung thêm amoniac và độ pH được đo lại và được phát hiện là bằng 8,5. Sau đó phản ứng phụ tiếp tục bằng cách chiết bằng hai lần chiết bằng lớp nước với IPAc. Sau đó rửa dịch chiết hữu cơ kết hợp bằng natri phosphat đibazơ trong nước 5% sau đó là rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ thu được được cô một phần để làm khô đồng sôi sau đó là pha loãng với IPAc. Axit p-toluensulfonic hydrat (4,9 kg) sau đó được bổ sung từng phần vào chất kết tủa sản phẩm mong muốn dưới dạng muối pTsOH của nó, mà được phân lập bằng cách lọc. Rửa bánh lọc bằng IPAc và sau đó làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra 5785 g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất: 54%. HPLC: 98,2%.

Bước 3 và 4:

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
muối 2-naphtylxyclopropylamin-tosylat	399,51	Không có	1,0 đương lượng mol	5785 g/145,18 mol
isopropylaxetat	102,13	0,872	nhu yêu cầu	176 L
thionyl clorua	118,97	1,638	1,2 đương lượng	2,1 Kg/17,65 mol
NaOH 5 M	5,0 M	Không có	6,0 đương lượng mol.	16,7 Kg

Tách				
magie sulfat	Không có	Không có	0,5 g/g	2,9 Kg
hydro clorua trong rượu isopropyl	5,7 M	Không có	1,0 đương lượng mol.	0,90 l
rượu isopropyl	60,1	0,786	1,5 ml/g	như yêu cầu
rượu etyl 200 (công nghiệp đặc biệt bị biến tính)	80,25	0,786	1,5 ml/g	như yêu cầu

Bước 3:

Muối amin-pTsOH (5785 g) thu được từ Bước 2 được tạo huyền phù trong IPAc (176 l) để tạo ra dịch sền sệt. Sau đó bổ sung thionyl clorua (2,1 kg) trong thời gian một giờ. Khi hoàn thành việc bổ sung thionyl clorua hỗn hợp phản ứng được khuấy một giờ nữa và mẫu được phân tích bằng HPLC. Natri hydroxit trong nước (5M, 6 mol đương lượng) được bổ sung trong thời gian một giờ sau đó là bốn giờ khuấy thêm. Các lớp được để cho lắng xuống và độ pH của lớp nước được phát hiện là 9. Các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa bằng NaOH 1M trong nước. Lớp nước được kết hợp và chiết ngược trở lại bằng IPAc và lớp hữu cơ ban đầu và dịch chiết ngược trở lại được kết hợp. Các lớp hữu cơ đã được kết hợp này được rửa bằng HCl 0,5M để chiết (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan vào lớp nước. Lớp nước axit được rửa bằng hỗn hợp 1:1 của IPAc và THF để loại bỏ màu. Lớp nước được bazơ hóa bằng amoniac trong nước sau đó là chiết bằng IPAc. Sau khi tách lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô một phần. Sau khi cô, hydro clorua trong rượu isopropyl (IPA) (1,0 đương lượng mol của HCl, 0,90 l) được bổ sung để tạo thành muối thô, mà được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng IPAc và sau đó làm khô một phần. Bánh ướt được hồi lưu trong IPAc. Muối thô được hồi lưu trong IPA và chất rắn được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng IPA, và sau đó làm khô. Tỷ lệ phần trăm diện tích HPLC > 99,5 và độ tinh khiết tỷ lệ phần trăm diện tích bất đối xứng 97,7 %. 1759 g sản phẩm mong muốn.

Bước 4:

(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua thô (1753 g) thu được từ Bước 3 được hòa tan trong 20 thể tích của etanol nóng (70 °C) và sau đó được lọc qua bộ lọc nội dòng dưới dạng lọc hoàn thiện. Bình hòa tan và bộ lọc nội dòng và đường truyền sau đó được súc rửa bằng lượng bổ sung của etanol nóng (61 °C) và dịch súc rửa được kết hợp với dịch lọc. Dịch lọc và rửa đã kết hợp được cô một phần trong chân không đến xấp xỉ 11,5 tổng thể tích (tương quan với đầu vào (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua thô) và sau đó được gia nhiệt lại để tái hòa tan chất rắn. Dung dịch được làm nguội xuống 65 °C và tinh thể mầm được bổ sung dưới dạng dịch sên sệt trong etanol. Sau khi khuấy ở nhiệt độ xấp xỉ 65 °C để phát triển lớp mầm, dịch sên sệt được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Thu được chất rắn được phân lập bằng cách lọc, rửa bánh lọc bằng etanol, và chất rắn đã rửa được làm khô. Thu được tổng số 1064 g sản phẩm màu nâu vàng. >99,5 % đối với cả HPLC không đối xứng và đối xứng.

Bước 5:

(1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua (1064 g) thu được từ Bước 4 được hòa tan trong 10,7 l nước trong khi làm ấm lên 35 °C. Ngay khi toàn bộ chất rắn hòa tan, dung dịch trong nước được rửa bằng THF:IPAc 1:1 để loại bỏ hầu hết màu. Sau khi rửa, bổ sung amoniac trong nước vào lớp nước và (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan được chiết vào IPAc. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat và sau đó cô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn được hòa tan trong IPA và chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 22 l thông qua lọc nội tuyến. Sau đó bổ sung hydro clorua đã lọc trong IPA để tái tạo thành muối, mà được phân lập thông qua lọc. Rửa bánh lọc bằng IPA và sau đó làm khô để tạo ra 926 g (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ nhẹ.

XRPD của sản phẩm được thể hiện trên Hình 35 và phù hợp với Dạng Tinh Thể A. Mẫu XRPD được thu gom bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiều lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640d) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên

Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dừng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhạy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 717 giây, Tốc Độ Quét: 3,3°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Hình 36 gởi lên mẫu XRPD từ Hình 1 và Hình 35. Có một số sai phân trong độ lớn đỉnh tương đối mà có khả năng là do sự định hướng được ưu tiên (PO). PO là khuynh hướng đối với tinh thể, thường là hình đĩa hoặc hình kim, để xếp lên nhau với mức độ trật tự nào đó. PO có thể ảnh hưởng đến độ lớn đỉnh, chứ không phải vị trí đỉnh, trong các mẫu XRPD.

XRPD của sản phẩm sau khi lưu trữ trong thời gian dài được thể hiện trên Hình 37 và phù hợp với Dạng Tinh Thể A. Mẫu XRPD là thu được bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiễu lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640e) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dừng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhạy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 719 giây, Tốc Độ Quét: 3,3°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Một mẫu PANalytical được phân tích đối với Dạng Tinh Thể A, và sự định hướng được ưu tiên và hiệu quả thống kê hạt được đánh giá thông qua sự so sánh với mẫu XRPD khác nữa được phân tích bằng cách sử dụng hình học thay thế ngoài mẫu XRPD tính được từ phân tích tinh thể đơn lẻ. Kết quả đánh chỉ số đối với XRPD được thể hiện trên Hình 37 thu được với bức xạ Cu K α được thể hiện trên Hình 38. Mẫu XRPD được đánh chỉ số bằng cách sử dụng X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1). Quan sát thấy các đỉnh được thể hiện trên Hình 39 và được liệt kê trong Bảng C trong công thức 1.32 ở trên, các đỉnh đại diện được liệt kê trong Bảng B trong công thức 1.25 ở trên, và các đỉnh đặc trưng được liệt kê trong Bảng A trong công thức 1.16 ở trên.

Ví dụ 6 – Điều chế Dạng Tinh Thể B

Ví dụ 6a

558,9 mg Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 ở trên được tạo dịch sền sệt trong 5 ml điclorometan. Chế phẩm được khuấy (300 vòng/phút) trong lọ kín ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 ngày. Chất rắn màu trắng được phân lập bằng cách lọc chân không, được súc rửa bằng 1 ml điclorometan, và làm khô nhanh dưới nito. Sản phẩm là Dạng Tinh Thể A. Mẫu XRPD của sản phẩm là ở trên Hình 47. Mẫu XRPD là thu được bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiễu xạ phân cấp gián lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640e) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dùng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhảy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2 θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2 θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc

Độ Quét: 3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây,
 Phương Thức: Truyền.

Ví dụ 6b

34,3 mg Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 6a được cho tiếp xúc với 1 ml nước. Mẫu được nghiền bằng siêu âm đến khi chất rắn hòa tan. Mẫu được đậy nắp và để ở nhiệt độ môi trường đến khi quan sát thấy sự tạo nhân, trong một ngày. Các dạng đơn lẻ được phân lập từ mẫu dạng khối để phân tích.

Thu Thập Dữ Liệu: Đĩa không màu của $C_{15}H_{16}ClN$ [$C_{15}H_{16}N$, Cl], có kích thước xấp xỉ là $0,31 \times 0,21 \times 0,09$ mm, được đặt trên vòng ni lông theo hướng ngẫu nhiên. Đánh giá sơ bộ và thu thập dữ liệu được thực hiện bằng bức xạ Cu K α ($\lambda = 1,54178$ Å) trên nhiễu xạ kế Rigaku Rapid II được lắp với mắt đồng tiêu. Sự tinh chỉnh được thực hiện bằng cách sử dụng SHELX2014 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3-8). Hằng số tế bào và nền định hướng đối với sự thu thập dữ liệu thu được từ sự tinh chỉnh bình phương tối thiểu bằng cách sử dụng các góc lệch của 22958 sự phản xạ trong nằm trong khoảng từ $2^\circ < \theta < 26^\circ$. Từ sự có mặt có tính hệ thống của các điều kiện sau đây: $h00$ $h = 2n$; $0k0$ $k = 2n$; $00l$ $l = 2n$, và từ sự tinh chỉnh bình phương tối thiểu tiếp theo, nhóm đối xứng không gian được xác định là $P2_12_12_1$ (số 19). Dữ liệu được thu thập vào góc nhiễu xạ lớn nhất (2θ) bằng $144,79^\circ$, ở nhiệt độ bằng 100 K.

Rút Gọn Dữ Liệu: Khung được tích hợp với HKL3000 (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307). Tổng số 22958 phản xạ được thu gom, trong đó 2415 là duy nhất. Hiệu chỉnh Lorentz và phân cực được áp dụng cho dữ liệu. Hệ số hấp thụ tuyến tính là $2,422 \text{ mm}^{-1}$ đối với bức xạ Cu K α . Hiệu chỉnh độ hấp thụ theo kinh nghiệm bằng cách sử dụng SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* **1997**, 276, 307) được áp dụng. Hệ số truyền nằm trong khoảng từ 0,753 đến 0,976. Sự hiệu chỉnh tắt thứ hai được áp dụng (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, C71, 3-8). Hệ số cuối cùng, được tinh chỉnh trong bình phương tối thiểu, là 0,0055(8) (theo đơn vị tuyệt đối). Độ lớn của các phản xạ tương đương được tính trung bình. Yếu tố thỏa hiệp cho việc tính trung bình là 4,95% dựa trên độ lớn.

Tìm Ra và Tinh Chính Cấu Trúc: Cấu trúc được tìm ra bằng phương pháp trực tiếp có sử dụng SHELXS-97 (Sheldrick, G. M. *Acta Cryst.* **2015**, *C71*, 3-8). Các nguyên tử còn lại được định vị trong các phương pháp tổng hợp Fourier khác nhau tiếp theo. Các nguyên tử hydro được bao gồm trong sự tinh chỉnh nhưng bị cản trở chèn lên nguyên tử mà chúng liên kết với. Cấu trúc được tinh chỉnh trong bình phương tối thiểu ma trận đủ hạng bằng cách tối giản phương trình:

$$\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2$$

Khối lượng w được xác định dưới dạng $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0437P)^2 + (2,1802P)]$, trong đó $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$. Các yếu tố tán xạ được lấy từ "Bảng Tinh Thể Học Quốc Tế" (International Tables for Crystallography, Vol. C, Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, the Netherlands, **1992**, Tables 4.2.6.8 and 6.1.1.4). Trong 2415 sự phản xạ được dùng trong sự tinh chỉnh, chỉ có phản xạ với $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ được sử dụng trong việc tính số dư khớp, R . Tổng số 2372 phản xạ được sử dụng trong phép tính này. Chu kỳ cuối cùng của sự tinh chỉnh bao gồm 155 biến số và đồng quy với các yếu tố thỏa hiệp không có trọng số và có trọng số của:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,0453$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,1224$$

Độ lệch chuẩn của quan sát của khối lượng riêng (sự phù hợp) là 1,150. Đỉnh cao nhất trong sai phân Fourier cuối cùng có chiều cao bằng 0,318 e/Å³. Đỉnh âm nhỏ nhất có chiều cao bằng -0,313 e/Å³.

Mẫu Nhiễu Xạ Bột Tia X (XRPD) Tính Được: Mẫu XRPD tính được được tạo ra đối với bức xạ Cu bằng cách sử dụng Mercury (Macrae, C.F.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M.; and van de Streek, J., *J. Appl. Cryst.*, **2006**, *39*, 453-457) và tọa độ nguyên tử, nhóm đối xứng không gian, và thông số tế bào đơn vị từ cấu trúc tinh thể đơn lẻ. Vì dữ liệu tinh thể đơn lẻ thu được ở nhiệt độ thấp (100 K), sự dịch chuyển đỉnh có thể rõ rệt ở giữa mẫu tính được từ dữ liệu nhiệt độ thấp và mẫu nhiễu xạ bột ở nhiệt độ trong phòng thí nghiệm, cụ thể là ở các góc nhiễu xạ cao. Mẫu

XRPD tính được được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng thông số tế bào đơn vị thu được từ trước từ việc đánh chỉ số XRPD.

Elipsoit Thay Thế Nguyên Tử Và Sơ đồ Đóng Gói: Sơ đồ elipsoit thay thế nguyên tử được chuẩn bị bằng cách sử dụng Mercury (Macrae, C.F.; Edgington, P.R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G.P.; Taylor, R.; Towler, M.; and van de Streek, J., *J. Appl. Cryst.*, **2006**, 39, 453-457). Các nguyên tử được thể hiện bằng elipsoit nhiệt độ hướng có khả năng xảy ra 50%. Sơ đồ đóng gói và các hình vẽ khác được chuẩn bị bằng cách sử dụng Mercury. Liên kết hydro được thể hiện dưới dạng đường nét đứt. Đánh giá về các tâm bất đối xứng được thực hiện bằng PLATON (Spek, A.L. PLATON. Molecular Graphics Program. Utrecht University, Utrecht, The Netherlands, 2008. Spek, A.L., *J. Appl. Cryst.* **2003**, 36, 7). Cấu hình tuyệt đối được đánh giá bằng cách sử dụng đặc tả quy tắc bất đối xứng phân tử (Cahn, R.S.; Ingold, C; Prelog, V. *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1966**, 5, 385 và Prelog, V., Helmchen, G. *Angew. Chem. Intern. Ed. Eng.*, **1982**, 21, 567).

Kết quả: Các thông số tế bào trực giao và thể tích tính được là: $a = 5,9055(2)$ Å, $b = 7,4645(3)$ Å, $c = 29,1139(13)$ Å ($\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$), $V = 1283,39(9)$ Å³. Khối lượng theo công thức của đơn vị không đối xứng ở Dạng Tinh Thể B là 245,74 g mol⁻¹ với $Z = 4$, dẫn đến tỉ trọng tính được bằng 1,272 g cm⁻³. Nhóm đối xứng không gian được xác định là $P2_12_12_1$ (số 19). Tóm tắt của các thông số dữ liệu tinh thể và sự thu thập dữ liệu tinh thể học được cung cấp trong Bảng 15 dưới đây. Các thông số nhóm đối xứng không gian và tế bào đơn vị thống nhất với các thông số thu được đối với Dạng B bằng việc đánh chỉ số XRPD.

Giá trị R là 0,0453 (4,53%).

Hình vẽ elipsoit thay thế nguyên tử của Dạng Tinh Thể B được thể hiện trên Hình 24.

Đơn vị không đối xứng được thể hiện trên Hình 24 chứa một phân tử (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan được proton hóa và một đối ion clorua.

Sơ đồ hợp lại nhìn dọc theo các trục tinh thể học a , b , và c lần lượt được thể hiện trên các Hình 25-27. Liên kết hydro xảy ra từ amin vào clorua, tạo thành chuỗi xoắn liên kết hydro một chiều dọc theo trục a , được thể hiện trên Hình 28.

Cấu dạng phân tử của phân tử (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexans trong cấu trúc của Dạng Tinh Thể B được so sánh với cấu dạng phân tử quan sát thấy trong

cấu trúc của Dạng Tinh Thể A trên Hình 29, và sự xếp chồng của hai dạng nhìn dọc theo trục a được so sánh trên Hình 30. Liên kết hydro trong cấu trúc của các Dạng Tinh Thể A và B được thể hiện trên Hình 31. Các phân tử liên kề được nối thông qua ion clorua trong liên kết hydro Dạng Tinh Thể A tạo thành chuỗi thẳng xuôi theo trục a . Các nhóm amin của các phân tử liên kề quá xa nhau trong sự xếp chồng Dạng Tinh Thể B để được nối theo phương thức tương tự, và thay vì thế liên kết hydro ở Dạng Tinh Thể B tạo thành chuỗi xoắn.

Cấu trúc tuyệt đối có thể được xác định thông qua phân tích tán xạ tia X dị thường bằng tinh thể. Thông số đã tinh chỉnh x , đã biết dưới dạng thông số Flack (Flack, H.D.; Bernardinelli, G., *Acta Cryst.* **1999**, *A55*, 908; Flack, H.D., Bernardinelli, G., *J. Appl. Cryst.* **2000**, *33*, 1143; Flack, H.D., *Acta Cryst.* **1983**, *A39*, 876; Parsons, S.; Flack, H.D.; Wagner, T., *Acta Cryst.* **2013**, *B69*, 249-259), mã hóa độ dôi tương đối của hai thành phần trong cặp nghịch đảo. Cấu trúc chứa phân số $1-x$ của mô hình được tinh chỉnh, và x của nghịch đảo của nó. Với điều kiện là thu được độ bất định tiêu chuẩn thấp, thông số Flack cần phải gần với 0 nếu cấu trúc đã tìm ra là đúng, và gần với 1 nếu mô hình nghịch đảo là đúng. Thông số Flack đo được đối với cấu trúc của Dạng Tinh Thể B được thể hiện trên Hình 24 là 0,010 với độ bất định tiêu chuẩn bằng 0,010, mà chỉ ra khả năng phân biệt nghịch đảo mạnh. Hợp chất là tinh khiết về đồng phân đối ảnh và cấu hình tuyệt đối có thể được chỉ định trực tiếp từ cấu trúc tinh thể.

Sự tinh chỉnh của thông số Flack (x) không dẫn đến sự trình bày định lượng về sự chỉ định cấu trúc tuyệt đối. Tuy nhiên, cách tiếp cận áp dụng thống kê Bayesian cho sai phân Bijvoet có thể tạo ra dãy khả năng cho giả thuyết vi phân của cấu trúc tuyệt đối (Hooft, R.W.W.; Straver, L.H.; and Spek, A.L., *J. Appl. Cryst.*, **2008**, *41*, 96-103 và Bijvoet, J.M.; Peerdeman, A.F.; van Bommel, A.J., *Nature*, **1951**, *168*, 271). Phân tích này cung cấp thông số tương đương Flack (Hooft) ngoài các khả năng cấu trúc tuyệt đối là đúng, không đúng hoặc cặp triệt quang. Đối với bộ dữ liệu hiện nay thông số tương đương Flack (Hooft) được xác định là $-0,001(7)$, khả năng xảy ra của việc cấu trúc là đúng là 1,000, khả năng xảy ra của việc cấu trúc là không đúng là 0,000 và khả năng xảy ra của việc nguyên liệu này là cặp triệt quang là 0,000.

Cấu trúc này chứa hai tâm bất đối xứng nằm ở C2 và C3 (tham chiếu đến Hình 24), mà lần lượt liên kết trong cấu hình S và R .

Hình 32 cho thấy mẫu XRPD tính được bằng Dạng Tinh Thể B, được tạo ra từ cấu trúc tinh thể đơn lẻ.

Mẫu XRPD thí nghiệm của Dạng Tinh Thể B được thể hiện trên Hình 33 (giống như mẫu XRPD trên Hình 40, Ví dụ 8), gồ lên mẫu tính được này và mẫu tính được mà đã được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng. Tất cả các đỉnh trong các mẫu thí nghiệm được thể hiện trong mẫu XRPD tính được, cho thấy pha đơn lẻ.

Sự chênh lệch độ lớn giữa mẫu nhiễu xạ bột tính được và theo thí nghiệm thường là do sự định hướng được ưu tiên. Sự định hướng được ưu tiên là khuynh hướng để tinh thể sắp xếp thẳng hàng bản thân với mức độ trật tự nào đó. Sự định hướng được ưu tiên này của mẫu có thể ảnh hưởng đáng kể đến độ lớn đỉnh, chứ không phải vị trí đỉnh, trong mẫu nhiễu xạ bột theo thí nghiệm. Ngoài ra, sự dịch chuyển nào đó ở vị trí đỉnh giữa mẫu nhiễu xạ bột tính được và theo thí nghiệm có thể được kỳ vọng vì mẫu bột theo thí nghiệm được thu gom ở nhiệt độ môi trường và dữ liệu tinh thể đơn lẻ được thu gom ở 100 K. Nhiệt độ thấp được sử dụng trong phân tích tinh thể đơn lẻ để cải thiện chất lượng của cấu trúc nhưng có thể thu nhỏ tinh thể dẫn đến sự thay đổi trong thông số tế bào đơn vị, mà được phản ánh trong mẫu nhiễu xạ bột tính được. Các dịch chuyển này đặc biệt rõ rệt ở các góc nhiễu xạ cao. Mẫu XRPD tính được được điều chỉnh đến nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng tế bào đơn vị thu được từ trước từ việc đánh chỉ số XRPD.

Bảng 15. Các thông số dữ liệu tinh thể và sự thu thập dữ liệu đối với (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua Dạng B (Dạng Tinh Thể B)

Công thức theo lý thuyết	$C_{15}H_{16}ClN$	
Khối lượng theo công thức	245,74	
Nhiệt độ	100(2) K	
Chiều Dài Bước Sóng	1,54178 Å	
hệ thống tinh thể	Hệ trực giao	
Nhóm đối xứng không gian	$P2_12_12_1$	
Kích thước tế bào đơn vị	$a = 5,9055(2)$ Å	$\alpha = 90^\circ$.
	$b = 7,4645(3)$ Å	$\beta = 90^\circ$.

	$c = 29,1139(13) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$.
Thể tích	1283,39(9) $\text{\AA}^3$	
Z	4	
Tỉ trọng (tính được)	1,272 Mg/m^3	
Hệ số hấp thụ	2,422 mm^{-1}	
F(000)	520	
Kích thước tinh thể	0,310 x 0,210 x 0,090 mm^3	
Khoảng teta đối với sự thu thập dữ liệu	từ 6,080 đến 72,393°.	
Khoảng chỉ số	$-7 \leq h \leq 7$, $-8 \leq k \leq 8$, $-35 \leq l \leq 35$	
Sự phản xạ thu được	22958	
Sự phản xạ độc lập	2415 [$R(\text{int}) = 0,0495$]	
Tính đầy đủ đến teta = 67,679°	98,5 %	
Hiệu chỉnh độ hấp thụ	Bán lý thuyết từ các đương lượng	
Truyền lớn nhất và nhỏ nhất	0,976 và 0,753	
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương tối thiểu ma trận đủ hạng trên F^2	
Dữ liệu / ràng buộc / các thông số	2415 / 0 / 155	
Sự phù hợp trên F^2	1,150	
Các chỉ số R cuối cùng [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0,0453$, $wR2 = 0,1224$	
Các chỉ số R (tất cả dữ liệu)	$R1 = 0,0464$, $wR2 = 0,1240$	

Thông số cấu trúc tuyệt đối	Thông số Flack: 0,010 (10)
	Thông số Hooft: -0,001 (7)
Hệ số tắt	0,0055(8)
Đỉnh và lỗ sai phân lớn nhất	0,318 và -0,313 e.Å ⁻³

Ví dụ 7 – Điều chế Dạng Tinh Thể B

470,9 mg Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 ở trên được trộn với 5 ml nước trong lọ thủy tinh 20 ml. Dịch sền sệt được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 ngày bằng thanh khuấy để cho sự chuyển hóa xảy ra. Thu được chất rắn bằng cách lọc chân không và làm khô nhanh dưới nitơ.

Ví dụ 8 –Điều chế Dạng Tinh Thể B

1 g sản phẩm từ Ví dụ 16 dưới được khuấy trong 5 ml Công Nghiệp Đặc Biệt 200 (etanol bị biến tính) trong cuối tuần ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được lọc và được súc rửa bằng 2 ml công nghiệp đặc biệt 200 (etanol bị biến tính) và sau đó là isopropyl axetat (2 x 3 ml). Hút khô chất rắn trong 2 giờ và sau đó làm khô ở nhiệt độ 40 °C trong 6 giờ để tạo ra 0,81 g sản phẩm.

XRPD cho thấy sản phẩm là Dạng Tinh Thể B (Hình 40 và cũng được thể hiện dưới dạng mẫu XRPD phía trên trên Hình 33). Mẫu XRPD được thu gom bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiễu xạ phân cấp gián lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640d) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dừng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhảy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét:

1,01-39,98 °2 θ , Kích Thước Bước: 2 θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc Độ Quét: 3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Một mẫu PANalytical được phân tích đối với nguyên liệu này, và sự định hướng được ưu tiên và hiệu quả thống kê hạt được đánh giá thông qua sự so sánh với mẫu XRPD khác nữa được phân tích bằng cách sử dụng hình học thay thế ngoài mẫu XRPD tính được từ phân tích tinh thể đơn lẻ. Kết quả đánh chỉ số đối với XRPD được thể hiện trên Hình 40 thu được với bức xạ Cu K α được thể hiện trên Hình 41. Mẫu XRPD được đánh chỉ số bằng cách sử dụng X'Pert High Score Plus 2.2a (2.2.1). Quan sát thấy các đỉnh được thể hiện trên Hình 42 và được liệt kê trong Bảng F trong công thức 1.109, các đỉnh đại diện được liệt kê trong Bảng E trong công thức 1.102, và các đỉnh đặc trưng được liệt kê trong Bảng D trong công thức 1.93.

Ví dụ 9 – Dạng Tinh Thể C

Dung dịch chứa 458,2 mg Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 và 40 ml IPA được tạo ra ở nhiệt độ tăng. Dịch nóng này được lọc bằng bộ lọc nilông 0,2- μ m vào lọ sạch và đặt vào tủ đông. Sau hai ngày, chất rắn được thu hồi bằng cách lọc chân không và làm khô nhanh dưới nitơ. Chất rắn được xác định dưới dạng hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và C. Dịch sền sệt được tạo ra với 42,2 mg hỗn hợp và 0,8 ml dung dịch DCM bão hòa. (Dung dịch bão hòa được tạo ra với 65,4 mg Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 trong 5 ml DCM ở nhiệt độ môi trường. Chất rắn dư được lọc từ dung dịch ngay tiếp theo bằng bộ lọc nilông 0,2- μ m.) Dịch sền sệt được khuấy, 100 vòng/phút, với quả cầu mã não ở nhiệt độ 2 °C trong thời gian 3 tuần để cho sự chuyển hóa xảy ra. Chất rắn được phân lập từ huyền phù thu được thông qua lọc trong chân không được lưu trữ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -25 đến -10 °C.

XRPD của sản phẩm được thể hiện trên Hình 43. Mẫu XRPD được thu gom bằng nhiều xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiều lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640d) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu

được kẹp giữa màng dày 3 μm và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dùng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhạy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu ($1,54059 \text{ \AA}$), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ 1,00-39,99 $^\circ$, Kích Thước Bước: 2θ 0,017 $^\circ$, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc Độ Quét: 3,2 $^\circ$ /phút, Khe: DS: 1/2 $^\circ$, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Một mẫu PANalytical được phân tích đối với nguyên liệu này, và sự định hướng được ưu tiên và hiệu quả thống kê hạt được đánh giá thông qua sự so sánh với mẫu XRPD khác nữa được phân tích bằng cách sử dụng hình học thay thế. Kết quả đánh chỉ số đối với mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 43 thu được với bức xạ Cu K α được thể hiện trên Hình 44. Mẫu XRPD được đánh chỉ số bằng cách sử dụng phần mềm phù hợp (Bảng Sáng Chế Mỹ Số 8,576,985). Quan sát thấy các đỉnh được thể hiện trên Hình 45 và được liệt kê trong Bảng I trong công thức 1.183, các đỉnh đại diện được liệt kê trong Bảng H trong công thức 1.176, và các đỉnh đặc trưng được liệt kê trong Bảng G trong công thức 1.168.

Ví dụ 10 – Thí Nghiệm Dịch Sền Sệt Chuyển Đổi Qua Lại.

Biểu Đồ Năng Lượng - Nhiệt Độ là sự phân giải đồ thị bán định lượng của phương trình Gibbs – Helmholtz, trong đó các đường đẳng áp entanpy (H) và năng lượng tự do (G) đối với mỗi dạng được minh họa dưới dạng hàm của nhiệt độ. Đồ thị này giả định rằng các đường đẳng áp năng lượng tự do giao nhau nhiều nhất là một lần và, thứ hai là, các đường đẳng áp entanpy của các dạng đa hình không giao nhau. Điểm nóng chảy của dạng đa hình được xác định là nhiệt độ tại đó đường đẳng áp năng lượng tự do của dạng đa hình giao với đường đẳng áp năng lượng tự do của dịch lỏng. Nhiệt độ chuyển tiếp được xác định là nhiệt độ tại đó đường đẳng áp năng lượng tự do của một dạng đa hình giao với đường đẳng áp năng lượng tự do của dạng đa hình thứ hai. Do đó, ở T_i cả hai dạng đa hình có năng lượng tự do bằng nhau, và do vậy cân bằng với nhau.

Sơ Đồ Năng Lượng – Nhiệt Độ được đề xuất đối với các Dạng Tinh Thể A, B, và C được thể hiện trên Hình 46. Trong sơ đồ này, các đường đẳng áp entanpy (H) và năng lượng tự do (G) đối với mỗi dạng được minh họa dưới dạng hàm của nhiệt độ (T). Các chữ cái A, B, C, và L lần lượt dùng để chỉ các Dạng Tinh Thể A, B, C, và pha lỏng. Các chữ cái f, t, và m lần lượt dùng để chỉ sự dung hợp, điểm chuyển tiếp, và điểm nóng chảy. Đồ thị này giả định rằng các đường đẳng áp năng lượng tự do giao nhau nhiều nhất là một lần và, thứ hai là, các đường đẳng áp entanpy của các dạng đa hình không giao nhau. Điểm nóng chảy của dạng đa hình được xác định là nhiệt độ tại đó đường đẳng áp năng lượng tự do của dạng đa hình giao với đường đẳng áp năng lượng tự do của dịch lỏng. Nhiệt độ chuyển tiếp được xác định là nhiệt độ tại đó đường đẳng áp năng lượng tự do của một dạng đa hình giao với đường đẳng áp năng lượng tự do của dạng đa hình thứ hai. Do đó, ở T_i cả hai dạng đa hình có năng lượng tự do bằng nhau, và do vậy cân bằng với nhau. Dạng Tinh Thể C là pha rắn ổn định dưới $T_{i,C \rightarrow B}$ (vì năng lượng tự do của Dạng Tinh Thể C thấp hơn năng lượng tự do của Dạng Tinh Thể B), Dạng Tinh Thể B là pha rắn ổn định ở giữa $T_{i,C \rightarrow B}$ và $T_{i,B \rightarrow A}$, và Dạng Tinh Thể A là pha rắn ổn định ở trên $T_{i,B \rightarrow A}$. Dạng đa hình năng lượng thấp sẽ có tính khó giữ, áp suất hơi, hoạt tính nhiệt động lực, độ hòa tan, tốc độ phân ly cho mỗi đơn vị diện tích bề mặt, và tốc độ phản ứng thấp hơn tương quan với các dạng đa hình khác.

Thí nghiệm chuyển đổi qua lại được thực hiện để thử nghiệm mối quan hệ nhiệt động lực giả định giữa các nguyên liệu được minh họa bằng Sơ Đồ Năng Lượng – Nhiệt Độ ở trên. Thí nghiệm chuyển đổi qua lại hoặc dịch sền sệt cạnh tranh là quy trình qua trung gian dung dịch mà tạo ra con đường cho tinh thể ít hòa tan hơn (ổn định hơn) phát triển khi tiêu thụ dạng tinh thể hòa tan hơn (Bernstein, J. *Polymorphism in Molecular Crystals*. Clarendon Press, Oxford, **2006**; Brittain, H.G., *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*. Marcel Dekker, Inc., New York, **1999**). Ngoài sự tạo thành solvat hoặc sự thoái hóa, dạng đa hình ổn định hơn thu được từ thí nghiệm chuyển đổi qua lại là độc lập với dung môi được dùng vì dạng đa hình ổn định về mặt nhiệt động lực hơn có năng lượng thấp hơn và do đó độ hòa tan thấp hơn. Sự lựa chọn dung môi ảnh hưởng đến động lực của sự chuyển đổi dạng đa hình và không phải là mối quan hệ nhiệt động lực giữa các dạng đa hình (Gu, C.H., Young, V. Jr., Grant, D.J., *J. Pharm. Sci.* **2001**, 90 (11), 1878-1890).

Thí nghiệm dịch sền sệt chuyển đổi qua lại nhị phân giữa các Dạng Tinh Thể A, B, và C trong các hệ dung môi khác nhau ở nhiệt độ bao trùm từ xấp xỉ 2 đến 67 °C được tóm tắt trong Bảng 16 dưới đây. Dung dịch bão hòa được tạo ra và sau đó được bổ sung vào hỗn hợp được tạo thành từ các lượng gần như tương đương của hai dạng đa hình. Các mẫu được tạo thành dịch sền sệt trong thời gian từ qua đêm đến ba tuần và chất rắn được thu lấy và được phân tích bằng XRPD. Kết quả của nghiên cứu chuyển đổi qua lại chỉ ra rằng độ ổn định nhiệt động lực tương đối của các Dạng Tinh Thể hổ biến A, B, và C được minh họa chính xác bằng Sơ Đồ Năng Lượng – Nhiệt Độ được đề xuất. Ngoài ra, $T_{i,C \rightarrow B}$ được kỳ vọng là dưới 2 °C (không được xác định), $T_{i,C \rightarrow A}$ sẽ ở giữa 2 °C và nhiệt độ môi trường, và $T_{i,B \rightarrow A}$ sẽ ở giữa 37 và 54 °C.

Bảng 16. Dịch Sền Sệt Chuyển Đổi Qua Lại Nhị Phân Giữa Các Dạng Tinh Thể A, B, và C

Các Dạng Tinh Thể	Kết quả	Nhiệt độ ¹	Khoảng thời gian ¹	Dung môi (thể tích/thể tích)
B + A	B	2 °C	3 tuần	DCM
	B	2 °C	3 tuần	EtOH
B + C	B	2 °C	3 tuần	DCM
	B	2 °C	3 tuần	EtOH
C + A	C	2 °C	3 tuần	DCM
	C + A↓ ²	2 °C	3 tuần	EtOH

B + A	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	DCM
	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	EtOH
	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	ACN/H ₂ O 10:1

B + C	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	DCM
	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	EtOH
	B	nhiệt độ môi trường	2 tuần	ACN/H ₂ O 10:1
A + C	A	nhiệt độ môi trường	2 tuần	DCM
	A	nhiệt độ môi trường	2 tuần	EtOH
	B ³	nhiệt độ môi trường	2 tuần	ACN/H ₂ O 10:1

B + A	B	37 °C	4 ngày	DCM
-------	---	-------	--------	-----

A + B	A	54 °C	3 ngày	EtOH
-------	---	-------	--------	------

A + B	A + B↓ ²	67 °C	qua đêm	EtOH
	A	67 °C	4 ngày	EtOH
B + C	A ³ + B	67 °C	qua đêm	EtOH
A + C	A	67 °C	qua đêm	EtOH

¹ Khoảng thời gian và nhiệt độ là giá trị xấp xỉ.

² Mũi tên chỉ xuống chỉ ra độ lớn đỉnh của pha kết tinh kết hợp có sự tương quan giảm với độ lớn đỉnh của hỗn hợp bắt đầu. Thời gian của thí nghiệm không đủ để đạt được sự cân bằng; tuy nhiên, sự kết thúc của phần ưu thế có thể được tạo ra dựa trên hỗn hợp thu được.

³ Quy trình chuyển đổi qua lại qua trung gian dung dịch tạo ra con đường để tinh thể ít hòa tan hơn (ổn định hơn tương quan với tinh thể khác) phát triển khi tiêu thụ dạng tinh thể hòa tan hơn. Tuy nhiên, khi không dạng nào tham gia vào dịch sền sệt cạnh tranh nhị phân là dạng ổn định nhiệt động lực *nhất*, khả năng xảy ra của tinh thể ổn định nhất phát triển khi tiêu thụ hai dạng tinh thể hòa tan hơn khác cũng có thể cho kết quả. Sự chuyển đổi dạng đa hình qua trung gian dung môi được kiểm soát bằng tốc độ tạo nhân của nó, mà thường là cao hơn trong dung môi tạo ra độ hòa tan cao hơn. Ngoài độ hòa tan, độ mạnh của tương tác dung môi-chất tan cũng quan trọng. Mức độ khuấy trộn và nhiệt độ cũng làm thay đổi tốc độ chuyển đổi dạng đa hình bằng cách ảnh hưởng đến động lực tinh thể hóa của dạng đa hình ổn định hơn.

Dạng Tinh Thể B thể hiện độ hòa tan biểu kiến thấp hơn so với Dạng Tinh Thể A trong cả metanol và nước (Bảng 17 dưới đây). Phân tích đo nhiệt lượng dung dịch (SolCal) cũng được thực hiện để xác định nhiệt lượng của dung dịch trong metanol ở 25 °C và xác nhận dạng ổn định ở nhiệt độ này (xem Ví dụ 15). Dựa trên dữ liệu SolCal, sự hòa tan của cả hai Dạng Tinh Thể A và B trong metanol là biến cố thu nhiệt với nhiệt lượng trung bình của dung dịch lần lượt là 48,618 và 64,567 J/g, cho thấy rằng Dạng Tinh Thể B ổn định hơn so với Tinh thể A ở 25 °C.

Thí nghiệm: Độ hòa tan xấp xỉ

Mẫu đã cân được xử lý bằng các phân phân ước của dung môi thử nghiệm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được nghiền bằng siêu âm ở giữa các lần bổ sung để làm thuận lợi cho sự hòa tan. Sự hòa tan hoàn toàn của nguyên liệu thử nghiệm được xác định bằng cách quan sát bằng mắt. Độ hòa tan được ước tính dựa trên tổng lượng dung môi được dùng để tạo ra sự hòa tan hoàn toàn. Độ hòa tan thực sự có thể lớn hơn so với giá trị tính được vì việc sử dụng của các phân phân ước dung môi quá lớn hoặc do tốc độ hòa tan quá chậm.

Bảng 17. Độ Hòa Tan Xấp Xỉ Của Các Dạng Tinh Thể A Và B

Dạng Tinh Thể	Dung môi	Độ hòa tan (mg/ml)
A	MeOH	74
B	MeOH	63

A	H ₂ O	34 ¹
B	H ₂ O	21 ²

¹ Sự tạo nhân quan sát thấy sau một ngày. Tinh thể đơn lẻ của Dạng Tinh Thể B được phân lập.

² Sự tạo nhân có độ mịn không đều không quan sát thấy sự lưỡng chiết quang sau 7 ngày.

Ví dụ 11 – Các Điều Kiện Ứng Suất Gia Tăng

Các Dạng Tinh Thể A, B, và C được cho tiếp xúc với các điều kiện ứng suất gia tăng trong thời gian hai tuần (Bảng 18 dưới đây). Dựa trên XRPD, các Dạng Tinh Thể A và B vẫn không thay đổi ở 30 °C/RH 56% hoặc 40 °C/RH 75% trong khung thời gian được đánh giá. Tuy nhiên, Dạng Tinh Thể C chuyển đổi thành hỗn hợp của các Dạng Tinh Thể A và B trong hai tuần ở 40 °C/RH 75%. Dạng Tinh Thể C là nửa bền ở điều kiện này. Đối với Dạng Tinh Thể A, trong sự vắng mặt của mầm của dạng đa hình ổn định hơn, hàng rào năng lượng tự do tới hạn đối với sự tạo nhân của Dạng Tinh Thể B không bị vượt qua ở trạng thái rắn hoặc trong các thí nghiệm chuyển đổi dạng qua trung gian dung môi trong khung thời gian được đánh giá.

Bảng 18. Đánh Giá Độ Ổn Định Gia Tăng Của Dạng Tinh Thể

Dạng Tinh Thể	Điều kiện	Thời gian	Kết quả (Dạng Tinh Thể)
A	mẫu nguồn	-	A
	mẫu phụ được lưu trữ trong tủ đông	T không	-
	30 °C/RH 60%	2 tuần	A
	40 °C/RH 75%	2 tuần	A
B	mẫu nguồn	-	B

	mẫu phụ được lưu trữ trong tủ đông	T không	-
	30 °C/RH 60%	2 tuần	B
	40 °C/RH 75%	2 tuần	B

C	mẫu nguồn	-	C
	mẫu phụ được lưu trữ trong tủ đông	T không	-
	40 °C/RH 75%	2 tuần	A+B

$T_{l,B \rightarrow A}$ là ở giữa 37 và 54 °C. Hỗn hợp của các Dạng A và B (sự kết hợp của các phần 1 và 2 từ Ví dụ 17), chuyển đổi hoàn toàn để tạo thành A khi bộc lộ với 230 °C (Bảng 19 dưới đây).

Thí nghiệm: Ứng Suất Độ Ẩm Tương Đối

Các bình độ ẩm tương đối sau đây (dung dịch muối bão hòa được sử dụng để tạo ra độ ẩm tương đối mong muốn) được sử dụng: RH 75% (NaCl) và 56 %RH (NaBr) (Nyqvist, H., *Int. J. Pharm. Tech. & Prod. Mfr.* **1983**, 4 (2), 47-48).

Bảng 19. Độ Ổn Định Vật Lý Của Hỗn Hợp Của Các Dạng A và B

Phương pháp ¹	Quan sát ²	Kết quả
bộc lộ ra với 230 °C, giấy pH ẩm được giữ ở khoảng không trên đầu ở trên mẫu	quan sát thấy sự thăng hoa; không thấy có sự thay đổi pH, gợi ý rằng không có sự mất đi của HCl khi gia nhiệt; độ mịn và cánh lớn, B	A

¹ Thời gian và nhiệt độ là giá trị xấp xỉ.

² B = khúc xạ kép khi quan sát bằng kính hiển vi ánh sáng phân cực

³ Mũi tên chỉ lên chỉ ra độ lớn đỉnh của pha kết tinh kết hợp có sự tương quan tăng với độ lớn đỉnh của hỗn hợp bắt đầu.

Ví dụ 12 – Điều chế Dạng Tinh Thể B

Phần của Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 ở trên được tạo dịch sền sệt với nước ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 16 ngày. Dạng Tinh Thể B được phân lập. XRPD của sản phẩm là ở trên Hình 48. Mẫu XRPD là thu được bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiều lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640e) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dừng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhảy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2 θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2 θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 716 giây, Tốc Độ Quét: 3,3°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Ví dụ 13 – XRPD của hỗn hợp của Dạng Tinh Thể A Và Lượng Nhỏ Của Dạng Tinh Thể B

Mẫu XRPD của hỗn hợp của Dạng Tinh Thể A và lượng nhỏ của sản phẩm Dạng Tinh Thể B là ở trên Hình 49 (Ví dụ 17 đối với sự tổng hợp). Mẫu XRPD là thu được bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiều lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu K α qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640e) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μ m và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài

chống tán xạ ngấn, dừng chùm, và cạnh dao chống tán xạ được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện nhạy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b. Các thông số thu dữ liệu là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu ($1,54059 \text{ \AA}$), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2θ $1,00$ - $39,99^\circ$, Kích Thước Bước: 2θ $0,017^\circ$, Thời Gian Thu Gom: 720 giây, Tốc Độ Quét: $3,2^\circ/\text{phút}$, Khe: DS: $1/2^\circ$, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Ví dụ 14 – Phân Tích Đo Nhiệt Lượng Dung Dịch (SolCal) Của Các Dạng Tinh Thể A và B

Phân tích đo nhiệt lượng dung dịch đối với mỗi dạng được đo trong ba bản sao trong metanol và dữ liệu được tóm tắt trong Bảng 21. Đối với mỗi thử nghiệm, hai nhiệt lượng của dung dịch thu được – một được tính bằng cách sử dụng sự định cỡ trước khi phân tích mẫu và một được tính bằng cách sử dụng sự định cỡ sau khi phân tích mẫu. Các giá trị trung bình từ hai sự định cỡ cũng được cung cấp trong bảng. Dung dịch trong được quan sát thấy sau mỗi thử nghiệm.

Sự hòa tan của cả hai Dạng Tinh Thể A và B trong metanol là biến cố thu nhiệt với nhiệt lượng trung bình của dung dịch lần lượt là $48,618$ và $64,567 \text{ J/g}$. Độ lệch chuẩn đối với mỗi tập hợp lần lượt là $0,457$ và $0,344 \text{ J/g}$.

Dạng Tinh Thể B có nhiệt lượng cao hơn của giá trị dung dịch so với Dạng A, cho thấy Dạng Tinh Thể B là ổn định hơn so với A ở 25°C . Entanpy của sự chuyển tiếp tính được từ dữ liệu SolCal từ Dạng B để tạo thành A bằng khoảng $15,9 \text{ J/g}$. Sự khác biệt ở nhiệt lượng của sự dung hợp trong sự chuyển tiếp trạng thái rắn trong DSC của Dạng Tinh Thể B là $15,9 \text{ J/g}$ (xem các Hình 8 và 55), mà ở trong sự thỏa hiệp tốt với kết quả SolCal.

Phép đo nhiệt lượng dung dịch được thực hiện bằng cách sử dụng Máy Đo Nhiệt Lượng Dung Dịch Chính Xác Thermometric 2225, là máy đo nhiệt lượng bán đoạn nhiệt. Phần mềm Hệ Thống Đo Nhiệt Lượng Dung Dịch v.1.2 được sử dụng. Các mẫu được cân vào ampun ép vỡ bằng thủy tinh và được bịt kín bằng cách sử dụng nút cao su silic và sáp nóng. Các thí nghiệm được thực hiện trong 100 ml metanol ở 25°C . Phép đo nhiệt lượng

của dung dịch của mẫu đều diễn ra trước và sau đó là sự định cỡ bằng cách sử dụng bộ gia nhiệt bên trong. Nhiệt lượng của dung dịch được tính bằng cách sử dụng động lực của mô hình định cỡ.

Bảng 21. Nhiệt Lượng Của Dung Dịch Của Các Dạng Tinh Thể A Và B Trong Metanol

Mẫu	Bản sao	ΔH_1 , J/g ^(a)	ΔH_2 , J/g ^(b)	ΔH_{trung} bình, J/g	Quan sát ^(c)
Dạng Tinh Thể A	1 (52,540 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	46,050	50,168	48,109	dung dịch trong
	2 (55,427 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	48,293	49,217	48,755	dung dịch trong
	3 (49,393 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	48,077	49,905	48,991	dung dịch trong
	trung bình, J/g	48,618			--
	độ lệch chuẩn	0,457			--
Dạng Tinh Thể B	1 (56,730 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	64,004	64,985	64,495	dung dịch trong
	2 (49,276 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	63,471	65,057	64,264	dung dịch trong
	3 (51,723 mg Dạng Tinh Thể A, máy khuấy 500 vòng/phút)	64,461	65,421	64,941	dung dịch trong
	trung bình, J/g	64,567			--
	độ lệch chuẩn	0,344			--

(a): Được tính bằng cách sử dụng sự định cỡ trước khi phá vỡ lọ mẫu.

(b): Được tính bằng cách sử dụng sự định cỡ sau khi phá vỡ lọ mẫu.

(c): Các quan sát được thực hiện vào lúc thử nghiệm hoàn thành.

Ví dụ 15 – Soi Kính Hiển Vi Bàn Soi Nóng (HSM) Của Dạng Tinh Thể A Từ Ví Dụ 1

Soi kính hiển vi bàn soi nóng được thực hiện bằng cách sử dụng giai đoạn nóng Linkam (kiểu FTIR 600) đặt trên kính hiển vi Leica DM LP. Các mẫu được quan sát bằng cách sử dụng vật kính (obj.) 20x. Các mẫu được đặt trên lá kính dày, và sau đó lá kính dày thứ hai được đặt lên mẫu. Mỗi mẫu được quan sát bằng mắt khi bàn soi được gia nhiệt. Ảnh được chụp bằng cách sử dụng máy ảnh kỹ thuật số màu SPOT Insight™ với phần mềm SPOT v. 4.5.9. Bàn soi nóng được định cỡ bằng cách sử dụng tiêu chuẩn điểm nóng chảy USP.

Bằng HSM Dạng Tinh Thể A, ở giữa 182 và 239 °C, các hạt nhỏ nhất bay hơi và hơi thu được tái kết tinh thành tinh thể lớn hơn. Sự ngưng tụ và nóng chảy được quan sát ở giữa 239 và 247 °C; hình kim đường như nóng chảy cuối cùng thống nhất với nhiều lần thu nhiệt quan sát thấy Bằng DSC. Hai chế phẩm được sử dụng để phân tích. Đối với chế phẩm thứ nhất, sự mất màu (sự phân hủy) được quan sát thấy sau khi nóng chảy. Đối với chế phẩm thứ hai, làm lạnh nay dẫn đến sự tái kết tinh của dịch nóng chảy.

Ví dụ 16 – Điều Chế Hỗn Hợp Của Các Dạng Tinh Thể A Và B

Các chất phản ứng có sẵn trên thị trường được sử dụng như nhận được trừ khi có chỉ dẫn khác. Các phản ứng đòi hỏi khí quyển trơ được thực hiện dưới nitơ trừ khi có chỉ dẫn khác.

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
2-naphtylaxetonitril	167,21	Không có	1,0 đương lượng mol (SM)	50 Kg/299,03 mol
(S)-(+)-epiclorohydrin	92,52	3,12	1,12 đương lượng mol	31,0 Kg/334,9 mol
tetrahydrofuran	72,11	0,889	5,0 ml/g SM	250 l
2 M natri bis(trimetylsilyl)amit trong THF	2,0 M	0,916	2 đương lượng mol	299 l/598,0 mol

boran-đimetylsulfit	10,0 M	0,80	2,5 đương lượng mol	89,7 l/897,0 mol
Tách				
HCl 2M (trong nước)	2 M	Không có	11,5 ml/g SM	650 l
isopropyl axetat	102,13	0,872	4 ml/g SM	nhu yêu cầu
nước	18,02	1,00	5 ml/g SM	nhu yêu cầu
amoniac (trong nước)	Không có	0,889	2,0 ml/g SM	100 l
metylen clorua	60	1,325	4 x 5 ml/g SM	nhu yêu cầu
2-metyltetrahydrofuran	86,13	0,86	12,6 ml/g SM	nhu yêu cầu
axit para-toluensulfonic monohydrat	190,22	Không có	0,953 đương lượng mol.	54,2 Kg/284,9 mol

Bước 1 và bước 2

2-naphtylaxetonitril (50 Kg) được hòa tan trong THF (250 l), 32 kg (S)-(+)-epiclorohydrin được bổ sung và dung dịch được làm lạnh xuống -10 °C. Dung dịch 2,0 M của natri hexametyldisilylazan trong THF (299 l) sau đó được bổ sung giữ nhiệt độ bên trong dưới -10 °C. Việc bổ sung này cần 14 giờ, 14 phút để hoàn thành. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng bốn giờ nữa ở xấp xỉ -10 °C, sau đó phân tích mẫu của hỗn hợp phản ứng bằng HPLC. Trong khi giữ nhiệt độ bên trong thấp hơn 0 °C, boran đimetylsulfit (71 kg) được bổ sung trong thời gian bốn giờ và 33 phút. Sau khi hoàn thành việc bổ sung boran gia nhiệt từ từ hỗn hợp phản ứng lên 60 °C để khử nitril thành amin. Trong quá trình gia nhiệt này, thấy có sự tỏa nhiệt, mà bắt đầu ở 45 °C. Sau khi gia nhiệt ở 60 °C trong 14 giờ và 46 phút, phân tích mẫu của hỗn hợp phản ứng bằng HPLC.

Sau đó hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 24 °C và chuyển vào dung dịch của HCl 2M trong 2 giờ và 28 phút và bình phản ứng được súc rửa bằng THF (22,3 Kg) và được chuyển vào hỗn hợp phản ứng chứa HCl. Hỗn hợp hai pha được gia nhiệt lên từ 45 °C đến 55 °C và khuấy trong thời gian 1 giờ 48 phút ở nhiệt độ này sau đó là làm lạnh xuống 30 °C. Độ pH của hỗn hợp phản ứng đã được làm dừng được đo và được phát hiện bằng 1. Các

phản ứng phụ sau phản ứng chính tiếp tục bằng sự bổ sung IPAc, khuấy, và tách các lớp. Nạp dung dịch HCl 1 M vào lớp hữu cơ, khuấy, tách các lớp, và loại bỏ lớp hữu cơ. Bổ sung amoniac trong nước vào lớp nước đã được kết hợp và độ pH được đo mà cho thấy độ pH bằng 9. Sau đó phản ứng phụ tiếp tục bằng cách chiết bằng hai lần chiết bằng lớp nước với IPAc. Dịch chiết hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng dung dịch natri clorua 5%. Lớp hữu cơ thu được được cô một phần để làm khô đồng sôi và đồng bay hơi với metylen clorua bốn lần và sau đó pha loãng bằng metylen clorua và chuyển hỗn hợp phản ứng qua bộ lọc nội dòng để đến bình phản ứng khô, sạch và pha loãng bằng IPAc. Sau đó axit p-toluensulfonic hydrat (54 Kg) được bổ sung từng phần để làm kết tủa sản phẩm mong muốn dưới dạng muối pTsOH của nó và huyền phù phản ứng được khuấy trong ba giờ ở nhiệt độ từ 10 °C đến 15 °C và sản phẩm được phân lập bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng 2-metyltetrahydrofuran và sau đó là IPAc sau đó hút làm khô trong hai giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng cách khuấy với 2-metyltetrahydrofuran trong 11 giờ 36 phút ở nhiệt độ từ 10 °C đến 15 °C và sản phẩm được phân lập bằng cách lọc. Chất rắn đã được lọc được rửa bằng 2-metyltetrahydrofuran và sau đó làm khô đến khối lượng không đổi để tạo ra 73,8 Kg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng. Hiệu suất = 73,8 Kg (62%). HPLC = 96,8%.

Bước 3 và bước 4

Hợp chất	MW (g/mol)	d (g/ml)	Đương lượng	Amt/mol
Phản ứng				
muối 2-naphtylxyclopropylamin-tosylat	399,51	Không có	1,0 đương lượng mol	73,8 Kg/184,7 mol
2-metyltetrahydrofuran	86,13	0,86	10 ml/g SM	nhu yêu cầu
isopropylaxetat	102,13	0,872	nhu yêu cầu	nhu yêu cầu
thionyl clorua	118,97	1,638	1,2 eq	26,4 Kg/221,9 mol

natri hydroxit, 50% trong nước	40	1,548	11 đương lượng mol	165,3 Kg
Tách				
nước	18,02	1,00	10 ml/g SM	như yêu cầu
magie sulfat	Không có	Không có	0,5 g/g	36,5 Kg
hydro clorua trong rượu isopropyl	5,7 M	NA	1,0 đương lượng mol	33,6 l
Rượu etyl 200 (công nghiệp đặc biệt bị biến tính)	80,25	0,786	14 ml/g SM	như yêu cầu

Muối amin-pTsOH (73,8 Kg) thu được từ Bước 2 ở trên được tạo huyền phù trong 2-metyltetrahydrofuran (738 l) để tạo ra dịch sền sệt. Sau đó thionyl clorua (26,4 kg) được bổ sung trong thời gian ba giờ. Khi hoàn thành việc bổ sung thionyl clorua, hỗn hợp phản ứng được khuấy ba giờ nữa. Natri hydroxit trong nước (5M, 10 mol đương lượng) được bổ sung trong thời gian ba giờ sau đó là hai giờ khuấy thêm. Các lớp được để cho lắng xuống và độ pH của lớp nước được kiểm tra và phát hiện là bằng 9. Nước (2 ml/g, SM) được bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng, và các lớp được tách riêng và lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước. Lớp nước được kết hợp và chiết ngược trở lại bằng 2-metyltetrahydrofuran và lớp hữu cơ ban đầu và dịch chiết ngược trở lại được kết hợp. Các lớp hữu cơ đã được kết hợp này được rửa bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat, và cô một phần. Sau khi cô, hydro clorua trong IPA (1,0 đương lượng mol của HCl trong IPA) được bổ sung và được khuấy 2 giờ để tạo thành muối thô mà được phân lập bằng cách lọc, được rửa bằng 2-metyltetrahydrofuran và sau đó là IPAc và sau đó hút làm khô trên 2 giờ trong chân không.

Sản phẩm thô (82,6 Kg) thu được từ ở trên được hòa tan trong 14 thể tích của ethanol nóng (70 °C) và sau đó được lọc qua bộ lọc cacbon kết nang để cải thiện màu. Bình hòa tan và bộ lọc cacbon kết nang và đường truyền sau đó được súc rửa bằng lượng bổ sung của ethanol nóng (70 °C) và dịch súc rửa được kết hợp với dịch lọc. Dịch lọc và rửa đã kết hợp được cô một phần trong chân không đến xấp xỉ 5 tổng thể tích (tương quan với đầu vào sản

phẩm thô) và sau đó được khuấy trong hai giờ ở 0 °C. Chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc, bánh lọc được rửa bằng etanol lạnh (từ 0 °C đến 5 °C) và sau đó là IPAc và chất rắn đã rửa sau đó được làm khô để tạo ra 33,6 Kg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ nhạt. Hiệu suất = 33,6 Kg (hiệu suất 73%). AHPLC không đối xứng = 98%.

Sau đó nguyên liệu này được làm khô qua nón làm khô. Sau khi làm khô, nguyên liệu này được sàng.

Sau đó một phần của nguyên liệu (14 Kg) được hòa tan trong 15 thể tích của etanol nóng (70 °C) và được lọc qua bộ lọc cacbon kết nang để cải thiện màu. Bình hòa tan và bộ lọc cacbon kết nang và đường truyền sau đó được súc rửa bằng lượng bổ sung của etanol nóng (70 °C) và dịch súc rửa được kết hợp với dịch lọc. Dịch lọc và rửa đã kết hợp được cô một phần trong chân không đến xấp xỉ 8 tổng thể tích (tương quan với 14 kg bắt đầu của đầu vào (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua) và sau đó được khuấy trong hai giờ ở 18 °C. Chất rắn thu được được phân lập bằng cách lọc, bánh lọc được rửa bằng etanol lạnh (từ 5 °C đến 10 °C) và sau đó là IPAc và sau đó chất rắn đã rửa được làm khô để tạo ra 9,4 Kg (hiệu suất 67,1%) của (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua dưới dạng chất rắn màu trắng. AHPLC không đối xứng = 98%.

XRPD của sản phẩm được thể hiện trên Hình 56. XRPD phù hợp với Dạng Tinh Thể A với bằng chứng về các đỉnh có độ lớn thấp hơn ở 2θ 18,9°, 19,2°, 23,6°, 23,8°, 28,2°, và 28,7° cấu thành Dạng Tinh Thể B. Mẫu XRPD thu được bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD bằng cách sử dụng chùm tia tới của bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu cự tinh, dài Optix. Gương nhiều lớp phân cấp giảm lược được dùng để làm tụ tia X Cu Kα qua mẫu vật và lên trên bộ phát hiện. Trước khi phân tích, mẫu vật silic (NIST SRM 640e) được phân tích để xác nhận vị trí được quan sát thấy của đỉnh Si 111 phù hợp với vị trí đã được xác nhận bằng NIST. Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa màng dày 3 μm và được phân tích trên Hình học đường truyền. Sự kéo dài chống tán xạ ngắn, dùng chùm, cạnh dao chống tán xạ, được sử dụng để giảm thiểu nền được tạo ra bởi không khí. Khe Soller đối với chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ được sử dụng để giảm thiểu sự mở rộng từ sự phân kỳ theo trục. Mẫu nhiễu xạ được thu gom bằng cách sử dụng bộ phát hiện

nhảy vị trí quét (X'Celerator) nằm ở 240 mm từ mẫu vật và phần mềm dữ liệu Collector v. 2.2b.

Các thông số thu dữ liệu XRPD là: Ống tia X Panalytical X-Pert Pro MPD PW3040 Pro: Cu (1,54059 Å), Điện áp: 45 kV, Ampe: 40 mA, Khoảng Quét: 2 θ 1,00-39,99 °, Kích Thước Bước: 2 θ 0,017 °, Thời Gian Thu Gom: 721 giây, Tốc Độ Quét: 3,2°/phút, Khe: DS: 1/2°, SS: bằng không, Thời Gian Quay Vòng: 1,0 giây, Phương Thức: Truyền.

Ví dụ 17 – Điều Chế Hỗn Hợp Của Các Dạng Tinh Thể A Và B

Bổ sung 50 g sản phẩm từ Ví dụ 16 ở trên và EtOH công nghiệp đặc biệt (750 ml, 15 vol) vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 2 l có khuấy cơ học, thiết bị làm ngưng tụ, cửa cấp nitơ, cấp nhiệt, và áo gia nhiệt. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu (77°C). Chất rắn hòa tan tạo thành dung dịch trong ở 72°C. Dịch sền sệt than chì lỏng được bổ sung (5 g, 0,1 đương lượng trong 100 ml EtOH) và hỗn hợp được khuấy trong thời gian 1 giờ. Lọc và súc rửa bằng EtOH nóng (150 ml). Chi dịch lọc thành hai phần bằng nhau.

Phần 1

Cô xuống 10 thể tích (250 ml) ở 50°C. Lượng nhỏ của chất rắn bắt đầu kết tủa trong quá trình cô. Chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 500 ml có khuấy cơ học và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù tạo thành. Lọc và súc rửa bằng EtOH (50 ml, 2 vol) sau đó là IPAc (50 ml). Hút khô trên bộ lọc. Hiệu suất = 20,5 g (82%).

Phần 2

Cô xuống 7 thể tích (175 ml) ở 50°C. Lượng nhỏ của chất rắn bắt đầu kết tủa trong quá trình cô. Chuyển vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 500 ml có khuấy cơ học và để nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù tạo thành. Lọc và súc rửa bằng EtOH (50 ml, 2 vol) sau đó là IPAc (50 ml). Hút khô trên bộ lọc. Hiệu suất = 19,8 g (79,2%).

Sản phẩm từ hai phần được kết hợp và mẫu XRPD của các phần đã kết hợp ở trên Hình 49 (Ví dụ 13).

Ví dụ 18 – Điều chế Các Dạng Tinh Thể

Dạng Tinh Thể A từ Ví dụ 5 được dùng để tạo ra các dạng tinh thể sau đây.

Dung môi	Phương pháp ^a	Quan sát ^b	Kết quả
IPA	1. dung dịch bão hòa, nhiệt độ môi trường 2. làm lạnh trong tủ đông	1. - 2. độ mịn không đều, B	A+C
	1. dung dịch bão hòa, nhiệt độ môi trường 2. làm lạnh trong tủ đông	1. - 2. độ mịn, B	B+C

a. Thời gian và nhiệt độ là giá trị xấp xỉ.

b. B = khúc xạ kép khi quan sát thấy bằng kính hiển vi ánh sáng phân cực.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể A thuộc nhóm không gian $P2_12_12_1$ và có thông số tế bào đơn vị sau đây:
 $a = 5,7779(2) \text{ \AA}$, $b = 8,6633(2) \text{ \AA}$, $c = 25,7280(8) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$ hoặc hợp chất (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể B thuộc nhóm không gian $P2_12_12_1$ và có thông số tế bào đơn vị sau đây:
 $a = 5,9055(2) \text{ \AA}$, $b = 7,4645(3) \text{ \AA}$, $c = 29,1139(13) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$.
2. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể A này có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å chứa năm đỉnh được chọn từ các đỉnh được thể hiện trên Fig. 1.
3. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể A này có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 1.
4. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể A này có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å như được thể hiện trên Fig. 1.
5. Hợp chất (1R,5S)-1-(naphtalen-2-yl)-3-azabixyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể A, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị 2-theta ($^\circ$) là 15,4, 16,6, 17,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó mẫu XRPD này được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å.
6. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị 2-theta ($^\circ$) là 12,3, 13,8, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,5, 20,7, 22,9, và 25,7, trong đó mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å.
7. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị 2-theta ($^\circ$) sau đây:

6,9, 12,3, 13,8, 14,5, 15,4, 16,6, 17,2, 18,2, 18,5, 19,5, 20,1, 20,5, 20,7, 21,0, 21,5, 22,9, 24,7, 25,2, 25,4, 25,7, 26,4, 27,5 và 27,8,

trong đó mẫu XRPD được đo bằng cách sử dụng chùm tia tới bức xạ Cu K α của bước sóng 1,54059 Å.

8. Hợp chất (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể A, trong đó dạng tinh thể A này thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 5,7, 5,4, 5,2, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9 và 3,5.
9. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các bảng A, B và C dưới đây:

Bảng A

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
15,42 $\pm$ 0,20	5,741 $\pm$ 0,074	26
16,55 $\pm$ 0,20	5,352 $\pm$ 0,064	40
17,15 $\pm$ 0,20	5,167 $\pm$ 0,060	29
18,50 $\pm$ 0,20	4,792 $\pm$ 0,051	100
19,45 $\pm$ 0,20	4,560 $\pm$ 0,046	38
20,46 $\pm$ 0,20	4,338 $\pm$ 0,042	43
20,68 $\pm$ 0,20	4,291 $\pm$ 0,041	80
22,90 $\pm$ 0,20	3,880 $\pm$ 0,033	22
25,69 $\pm$ 0,20	3,466 $\pm$ 0,027	70

Bảng B

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
12,26 $\pm$ 0,20	7,211 $\pm$ 0,117	22
13,78 $\pm$ 0,20	6,421 $\pm$ 0,093	36
15,42 $\pm$ 0,20	5,741 $\pm$ 0,074	26
16,55 $\pm$ 0,20	5,352 $\pm$ 0,064	40
17,15 $\pm$ 0,20	5,167 $\pm$ 0,060	29
18,19 $\pm$ 0,20	4,873 $\pm$ 0,053	100
18,50 $\pm$ 0,20	4,792 $\pm$ 0,051	100
19,45 $\pm$ 0,20	4,560 $\pm$ 0,046	38
20,46 $\pm$ 0,20	4,338 $\pm$ 0,042	43
20,68 $\pm$ 0,20	4,291 $\pm$ 0,041	80
22,90 $\pm$ 0,20	3,880 $\pm$ 0,033	22
25,69 $\pm$ 0,20	3,466 $\pm$ 0,027	70

Bảng C

2θ		Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,87	$\pm 0,20$	12,859 $\pm 0,374$	6
12,26	$\pm 0,20$	7,211 $\pm 0,117$	22
13,78	$\pm 0,20$	6,421 $\pm 0,093$	36
14,49	$\pm 0,20$	6,106 $\pm 0,084$	6
15,42	$\pm 0,20$	5,741 $\pm 0,074$	26
16,55	$\pm 0,20$	5,352 $\pm 0,064$	40
17,15	$\pm 0,20$	5,167 $\pm 0,060$	29
18,19	$\pm 0,20$	4,873 $\pm 0,053$	100
18,50	$\pm 0,20$	4,792 $\pm 0,051$	100
19,45	$\pm 0,20$	4,560 $\pm 0,046$	38
20,06	$\pm 0,20$	4,422 $\pm 0,044$	9
20,46	$\pm 0,20$	4,338 $\pm 0,042$	43
20,68	$\pm 0,20$	4,291 $\pm 0,041$	80
20,96	$\pm 0,20$	4,236 $\pm 0,040$	11
21,54	$\pm 0,20$	4,123 $\pm 0,038$	10
22,90	$\pm 0,20$	3,880 $\pm 0,033$	22
24,69	$\pm 0,20$	3,602 $\pm 0,029$	3
25,17	$\pm 0,20$	3,535 $\pm 0,028$	14
25,44	$\pm 0,20$	3,499 $\pm 0,027$	13
25,69	$\pm 0,20$	3,466 $\pm 0,027$	70
26,36	$\pm 0,20$	3,378 $\pm 0,025$	13
27,52	$\pm 0,20$	3,239 $\pm 0,023$	23
27,76	$\pm 0,20$	3,211 $\pm 0,023$	7

10. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 7,2, 6,4, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,3, 3,9, và 3,5.
11. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 12,9, 7,2, 6,4, 6,1, 5,7, 5,4, 5,2, 4,9, 4,8, 4,6, 4,4, 4,3, 4,2, 4,1, 3,9, 3,6, 3,5, 3,4 và 3,2.
12. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng bức xạ của bước sóng 1,54059 Å về cơ bản như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ được chọn từ các Fig. 35, 37, và 47.
13. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng bức xạ của bước sóng 1,54059 Å như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ được chọn từ các Fig. 35, 37, và 47.

14. Hợp chất (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexan hydroclorua ở dạng tinh thể B, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 14,6, 5,1, 4,7, 4,6, và 3,6.
15. Hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) được chọn từ các bảng D, E và F dưới đây:

Bảng D

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,04 $\pm$ 0,20	14,620 $\pm$ 0,484	13
17,41 $\pm$ 0,20	5,089 $\pm$ 0,058	14
18,94 $\pm$ 0,20	4,681 $\pm$ 0,049	79
19,19 $\pm$ 0,20	4,622 $\pm$ 0,048	100
24,39 $\pm$ 0,20	3,646 $\pm$ 0,029	23

Bảng E

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,04 $\pm$ 0,20	14,620 $\pm$ 0,484	13
13,21 $\pm$ 0,20	6,699 $\pm$ 0,101	21
17,41 $\pm$ 0,20	5,089 $\pm$ 0,058	14
18,94 $\pm$ 0,20	4,681 $\pm$ 0,049	79
19,19 $\pm$ 0,20	4,622 $\pm$ 0,048	100
23,59 $\pm$ 0,20	3,769 $\pm$ 0,032	16
23,79 $\pm$ 0,20	3,737 $\pm$ 0,031	43
24,39 $\pm$ 0,20	3,646 $\pm$ 0,029	23
28,15 $\pm$ 0,20	3,168 $\pm$ 0,022	24

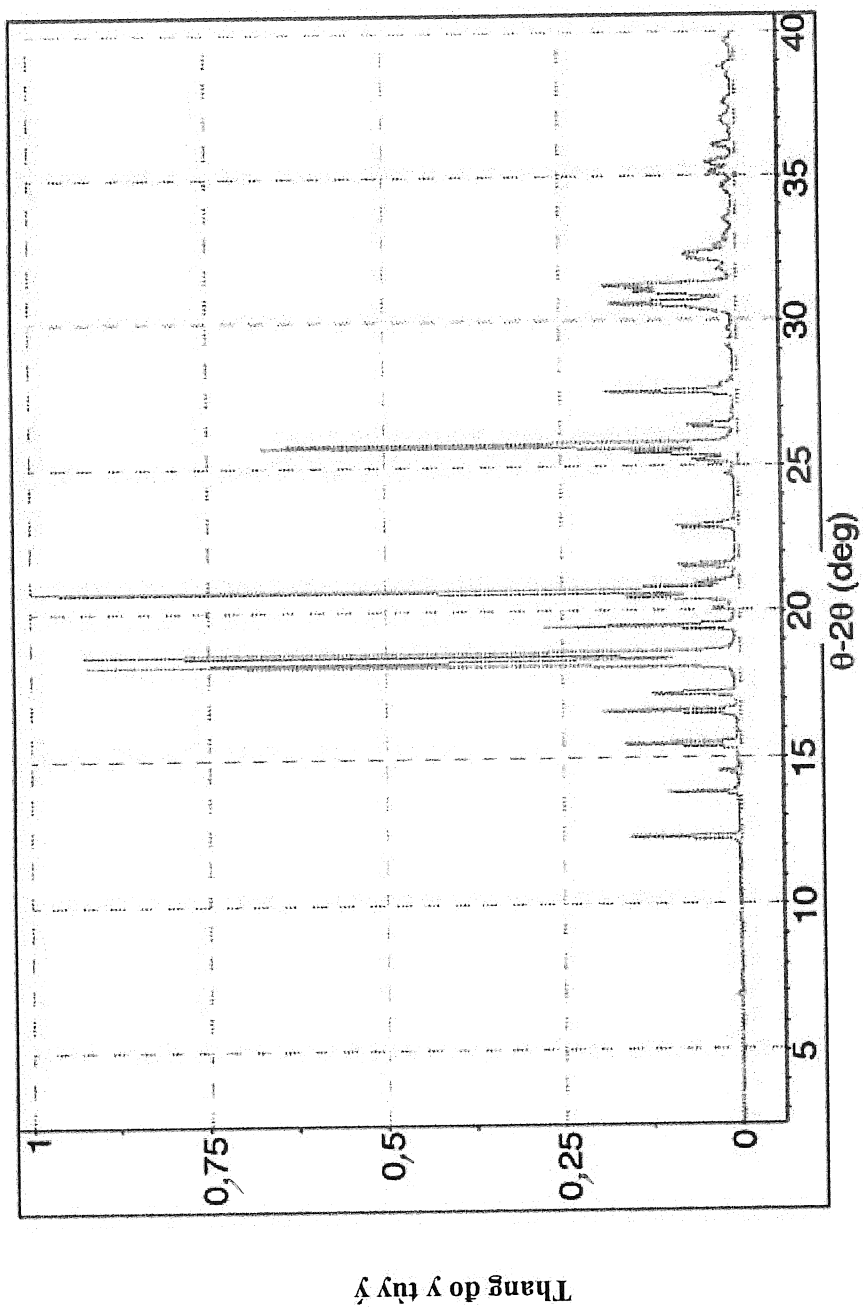
Bảng F

2θ	Khoảng cách d (Å)	Cường độ %
6,04 ± 0,20	14,620 ± 0,484	13
12,12 ± 0,20	7,296 ± 0,120	6
13,21 ± 0,20	6,699 ± 0,101	21
14,86 ± 0,20	5,958 ± 0,080	8
15,13 ± 0,20	5,853 ± 0,077	5
16,02 ± 0,20	5,529 ± 0,069	1
16,90 ± 0,20	5,242 ± 0,062	4
17,41 ± 0,20	5,089 ± 0,058	14
18,23 ± 0,20	4,861 ± 0,053	10
18,94 ± 0,20	4,681 ± 0,049	79
19,19 ± 0,20	4,622 ± 0,048	100
19,91 ± 0,20	4,457 ± 0,044	4
21,05 ± 0,20	4,217 ± 0,040	11
21,27 ± 0,20	4,173 ± 0,039	2
21,74 ± 0,20	4,085 ± 0,037	4
22,55 ± 0,20	3,939 ± 0,034	6
23,59 ± 0,20	3,769 ± 0,032	16
23,79 ± 0,20	3,737 ± 0,031	43
24,39 ± 0,20	3,646 ± 0,029	23
25,34 ± 0,20	3,512 ± 0,027	1
26,06 ± 0,20	3,416 ± 0,026	2
26,61 ± 0,20	3,347 ± 0,025	1
27,15 ± 0,20	3,282 ± 0,024	2
28,15 ± 0,20	3,168 ± 0,022	24
28,66 ± 0,20	3,112 ± 0,021	13
29,47 ± 0,20	3,028 ± 0,020	13

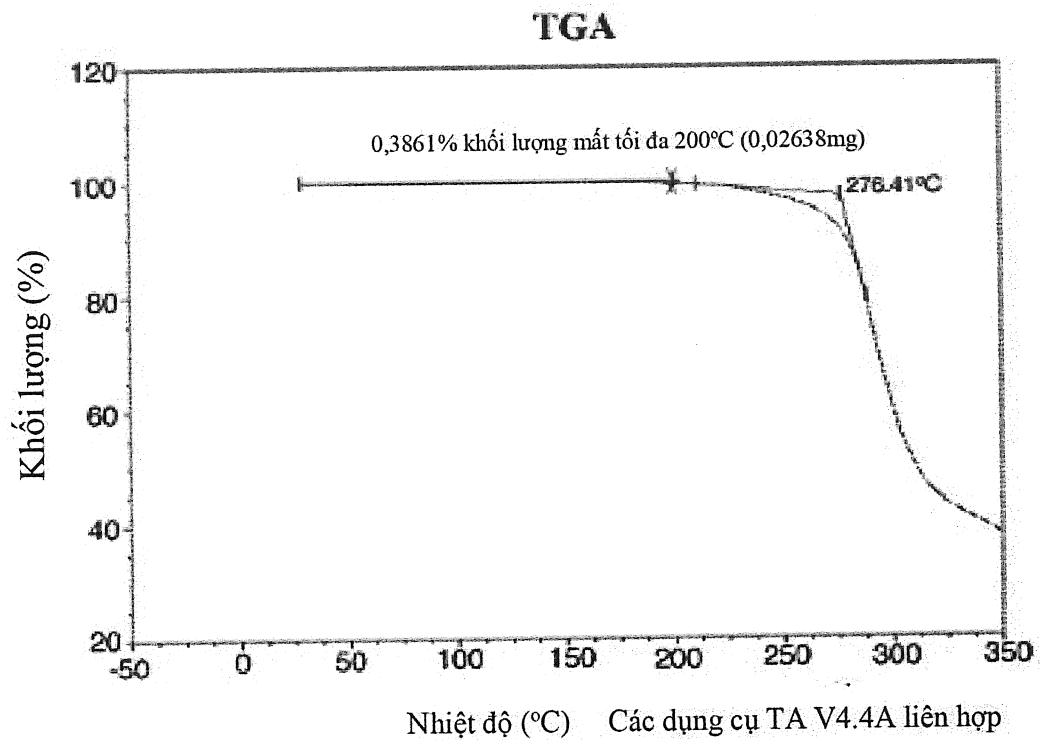
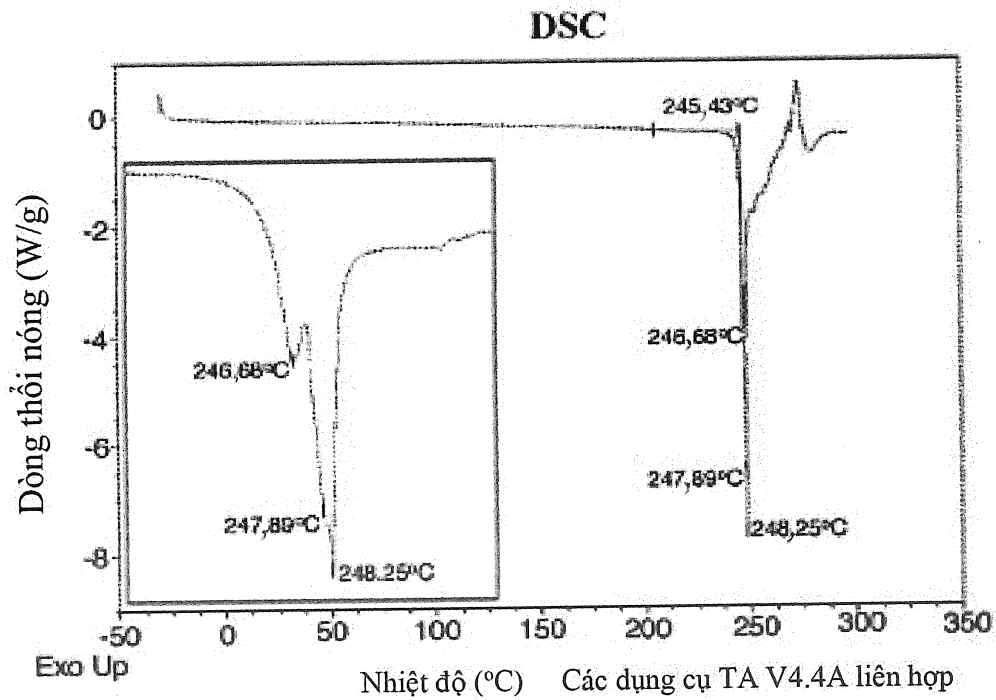
16. Hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 14,6, 6,7, 5,1, 4,7, 4,6, 3,8, 3,7, 3,6 và 3,2.
17. Hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 14,6, 7,3, 6,7, 6,0, 5,9, 5,5, 5,2, 5,1, 4,9, 4,7, 4,6, 4,5, 4,2, 4,1, 3,9, 3,8, 3,7, 3,6, 3,5, 3,4, 3,3, 3,2, 3,1 và 3,0.
18. Hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng bức xạ của bước sóng 1,54059 Å về cơ bản như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ được chọn từ các Fig. 40 và 48.

19. Hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm 14, trong đó dạng tinh thể B thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được đo bằng cách sử dụng bức xạ của bước sóng 1,54059 Å như được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ được chọn từ các Fig. 40 và 48.
20. Dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể A theo điểm 1 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
21. Dược phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể B theo điểm 14 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
22. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 5,74, 5,35, 5,17, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88 và 3,47.
23. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 7,21, 6,42, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,34, 4,29, 3,88 và 3,47.
24. Hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8, trong đó dạng tinh thể A thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa các giá trị khoảng cách d (Å) là 12,86, 7,21, 6,42, 6,11, 5,74, 5,35, 5,17, 4,87, 4,79, 4,56, 4,42, 4,34, 4,29, 4,24, 4,12, 3,88, 3,60, 3,54, 3,50, 3,47, 3,38, 3,24 và 3,21.
25. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 5 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
26. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 6 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
27. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 9 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
28. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 22 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.
29. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 23 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.

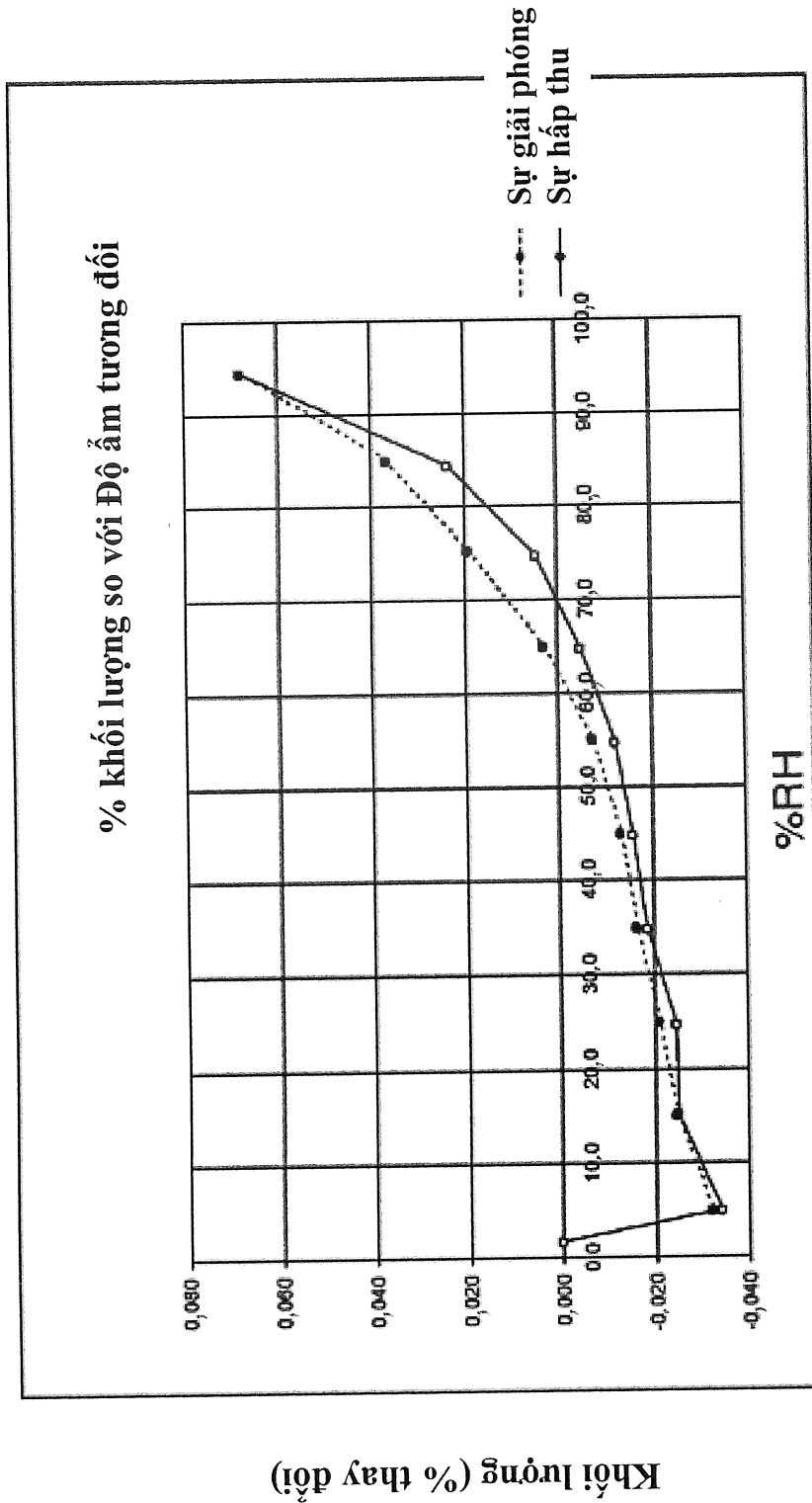
30. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm 8 và chất mang hoặc chất pha loãng được dụng.



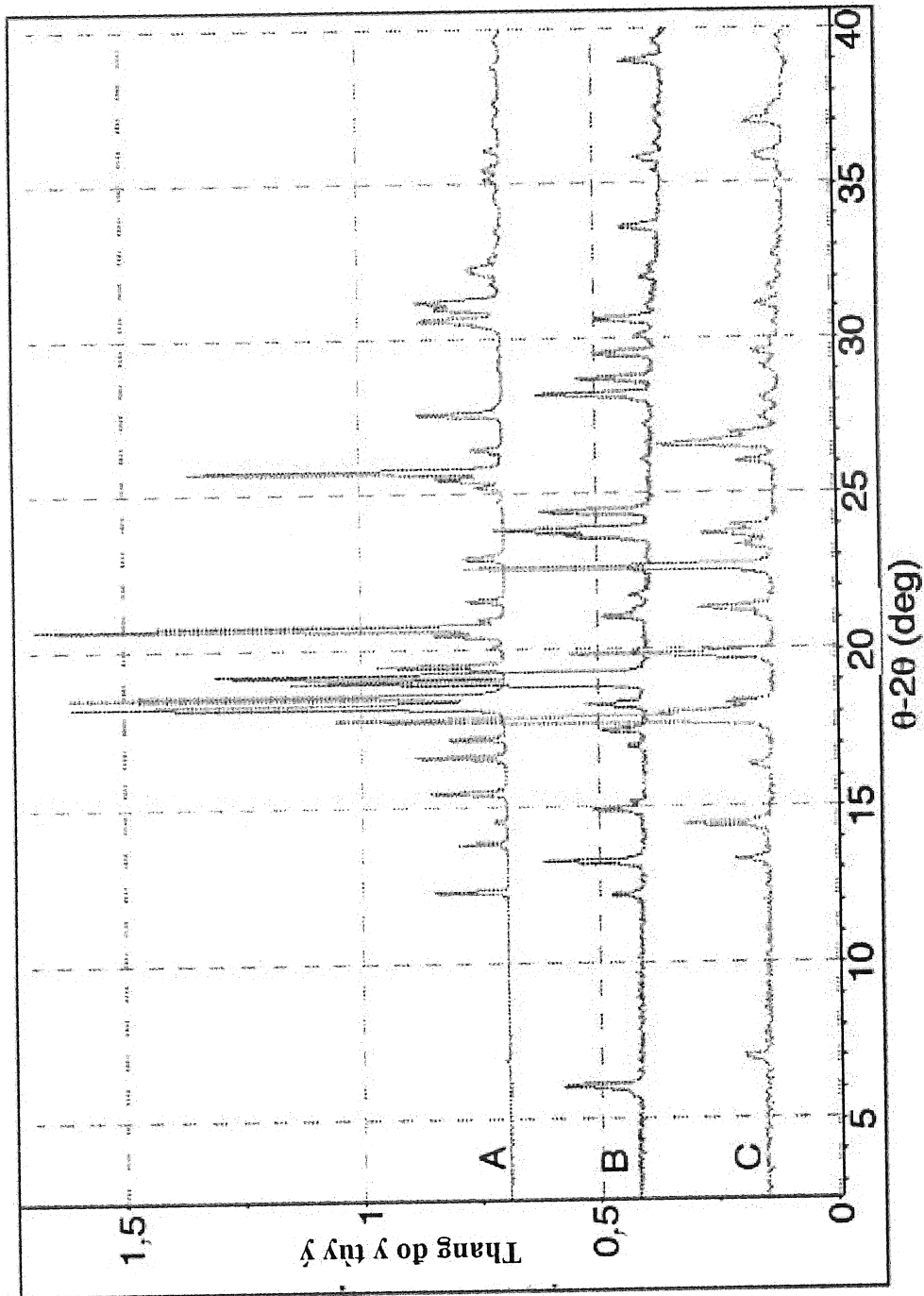
Hình 1: Mẫu XRPD độ phân giải cao của Dạng Tinh thể A



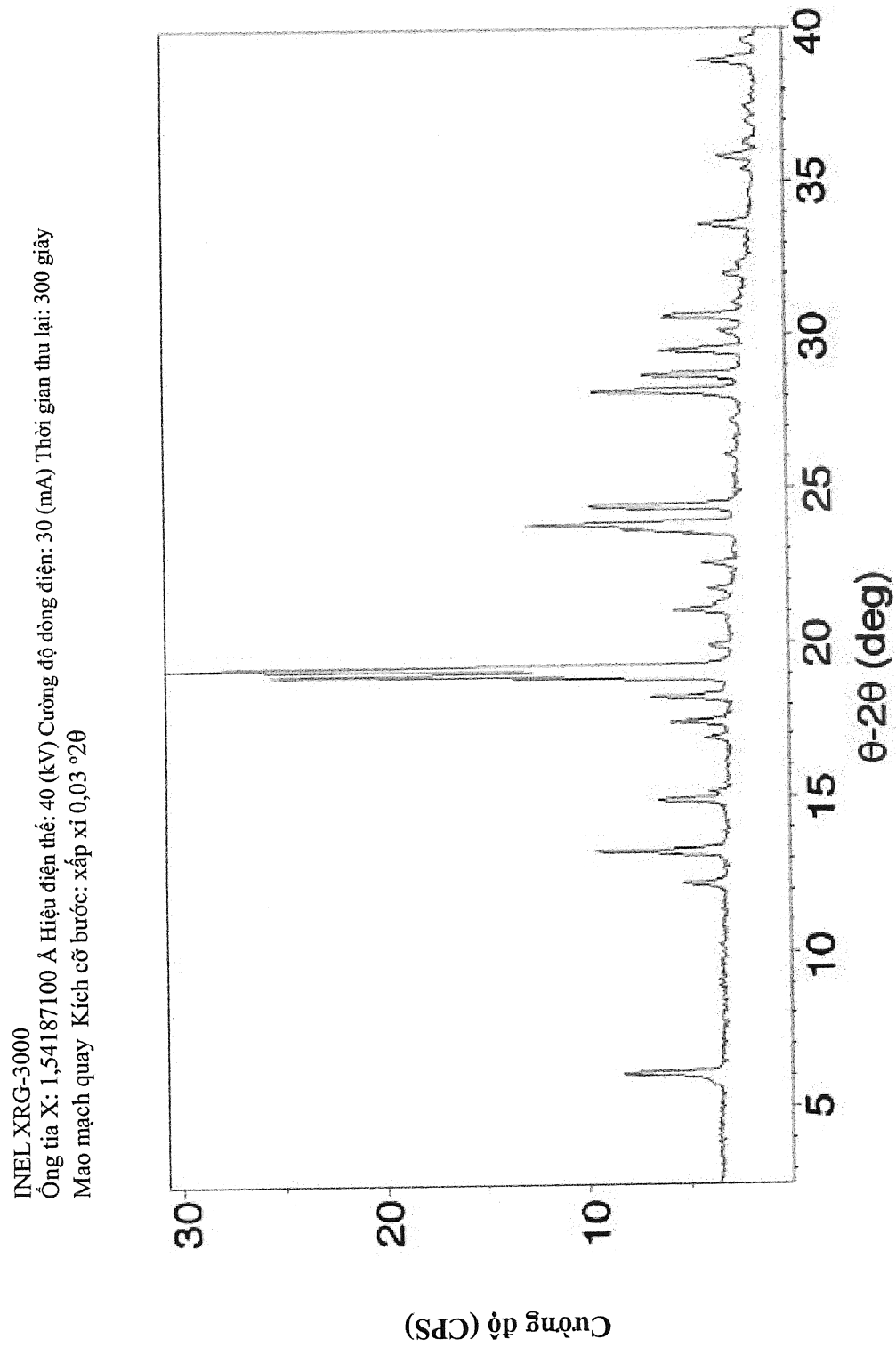
Hình 2: Các nhiệt đồ DSC và TGA của Dạng Tinh thể A



Hình 3: Đường đẳng nhiệt giải hấp thu/hấp thu hơi động của Dạng Tinh thể A
% khối lượng so với Độ ẩm tương đối

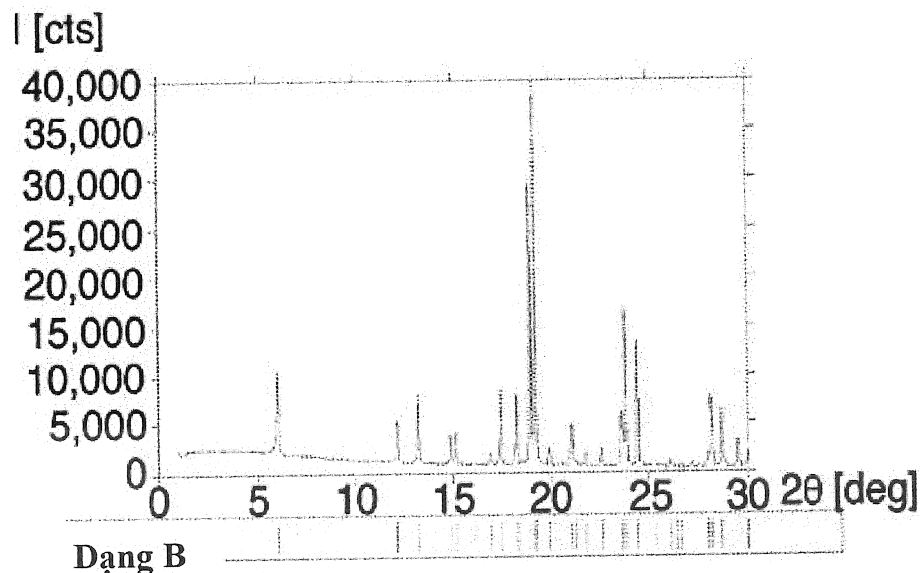


Hình 4: Lớp che phủ của các mẫu XRPD của Tinh thể Dạng A, Dạng B, và Dạng C (từ trên xuống dưới)
 Hình 4A - Dạng A; Hình 4B - Dạng B; Hình 4C - Dạng C



Hình 5: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể B

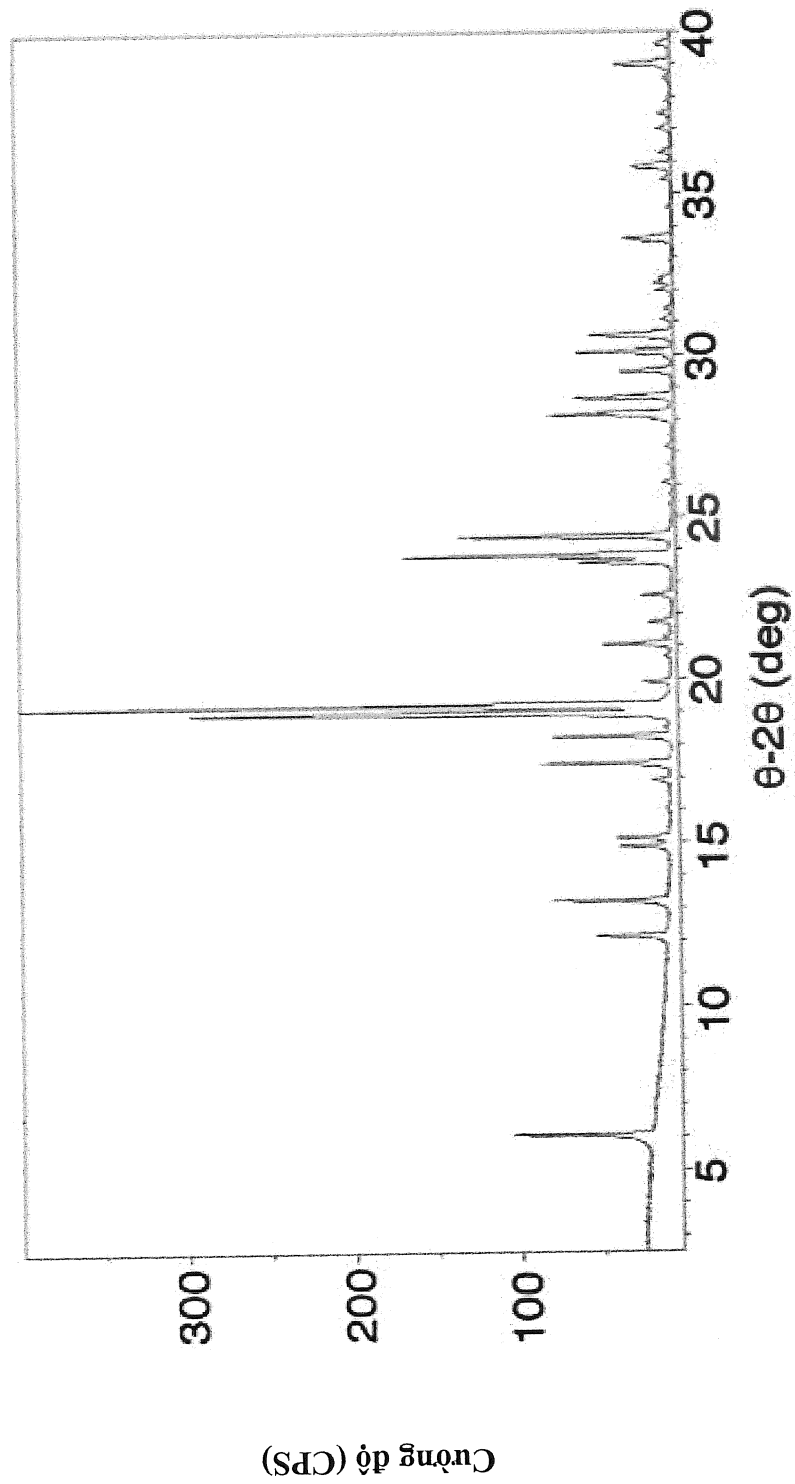
Xác định các kết quả cho XRPD được thu bằng bức xạ Cu-K α



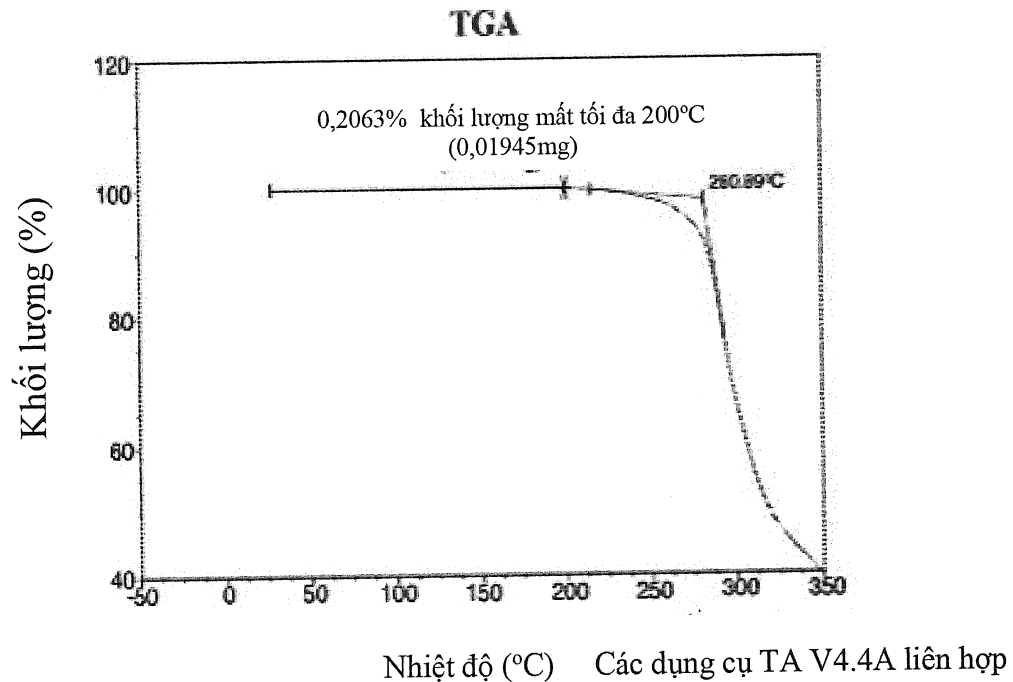
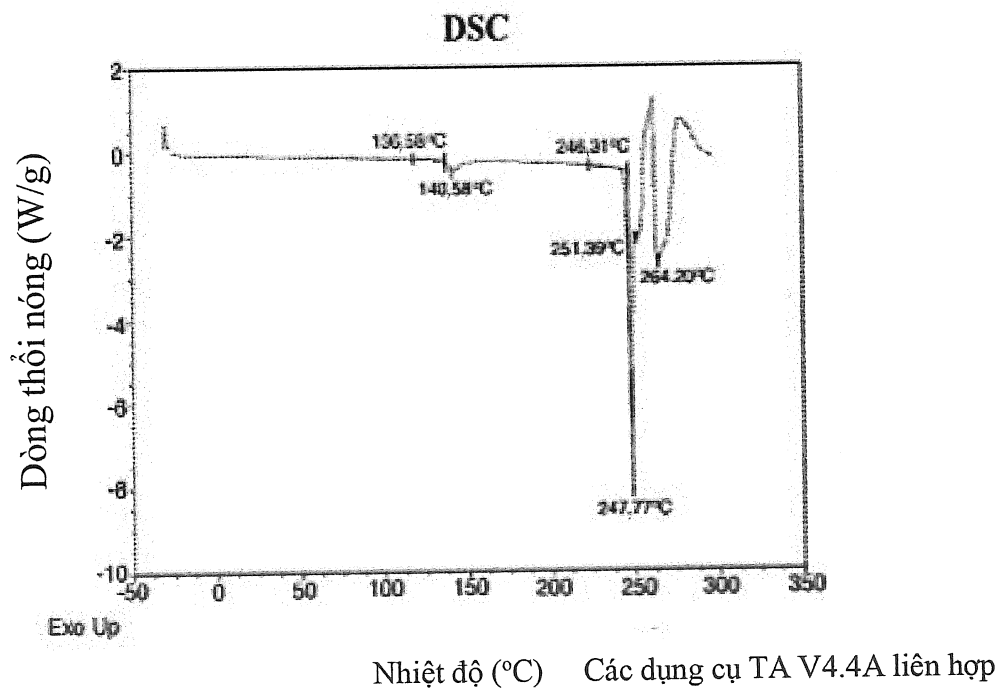
	Dạng B
Dạng Bravais	Hệ trục thoi sơ cấp
a (Å)	5,971
b (Å)	7,540
c (Å)	29,155
α (deg)	90
β (deg)	90
γ (deg)	90
Thể tích [Å ³ /tế bào]	1,3126
Các nội dung bất đối xứng?	Bất đối xứng
Các biểu tượng biến mất	P21 21 21
(Các) nhóm khoảng cách	P21 21 21 (19)
Nguồn	Đầu vào hướng dẫn

Hình 6: Xác định chỉ số Dung dịch cho Dạng Tinh thể B

X-Pert Pro MPD PW3040 Pro phân tích
 Ống tia X: Cu (1,54059 Å Hiệu điện thế: 45 (kV) Cường độ dòng điện: 40 (mA) Phạm vi quét: 1,00 – 39,99 2°θ Kích cỡ bước:
 xấp xỉ 0,017 °2θ
 Thời gian thu thập: 1939 giây Tốc độ quét: 1,2° /phút Trượt: DS: 1/2° SS: không Thời gian biến đổi: 1,0 giây Mô hình: truyền tải

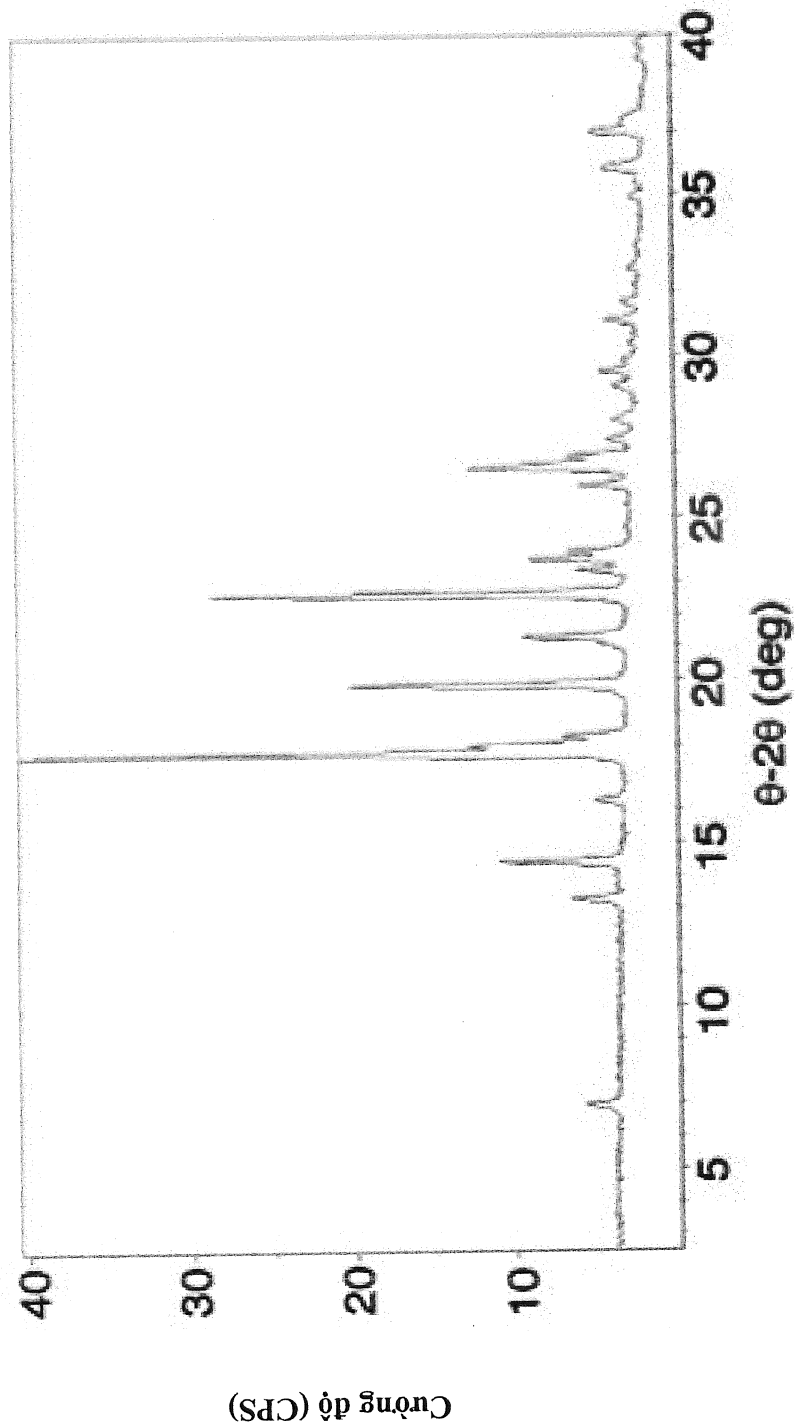


Hình 7: Mẫu XRPD độ phân giải cao của Dạng Tinh thể B

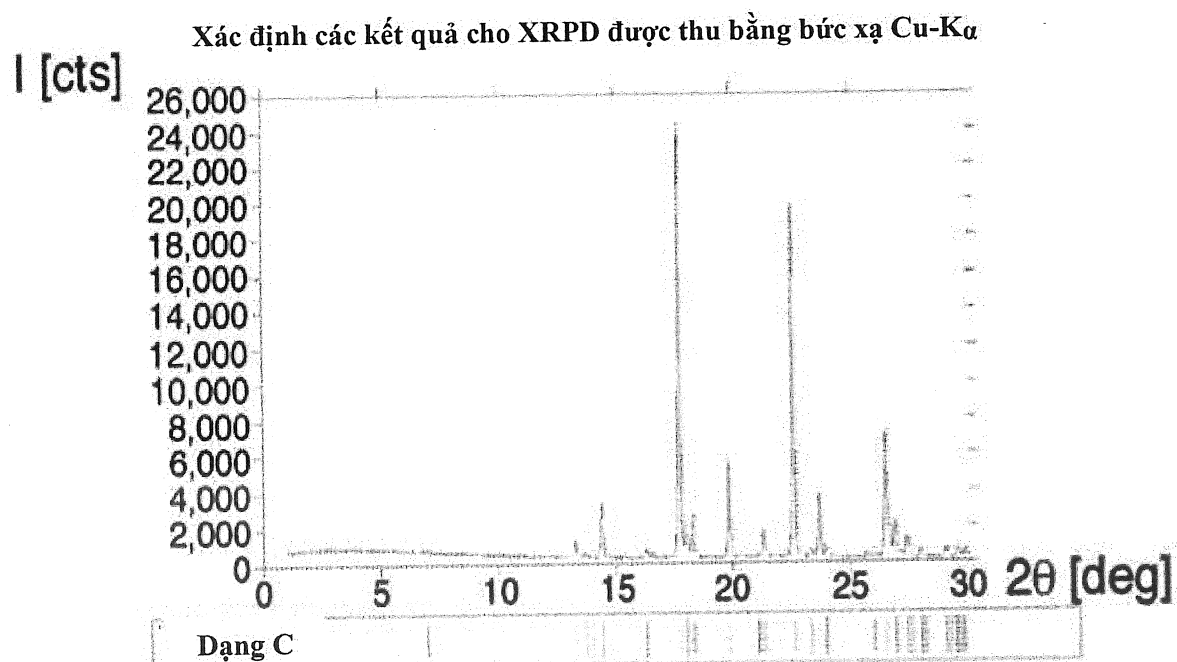


Hình 8: Các nhiệt đồ DSC và TGA của Dạng Tinh thể B.

INEL XRG-3000
Ống tia X: 1,54187100 Å Hiệu điện thế: 40 (kV) Cường độ dòng điện: 30 (mA) Thời gian thu lại: 300 giây
Mao mạch quay Kích cỡ bước: xấp xỉ 0,03 °2θ



Hình 9: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể C



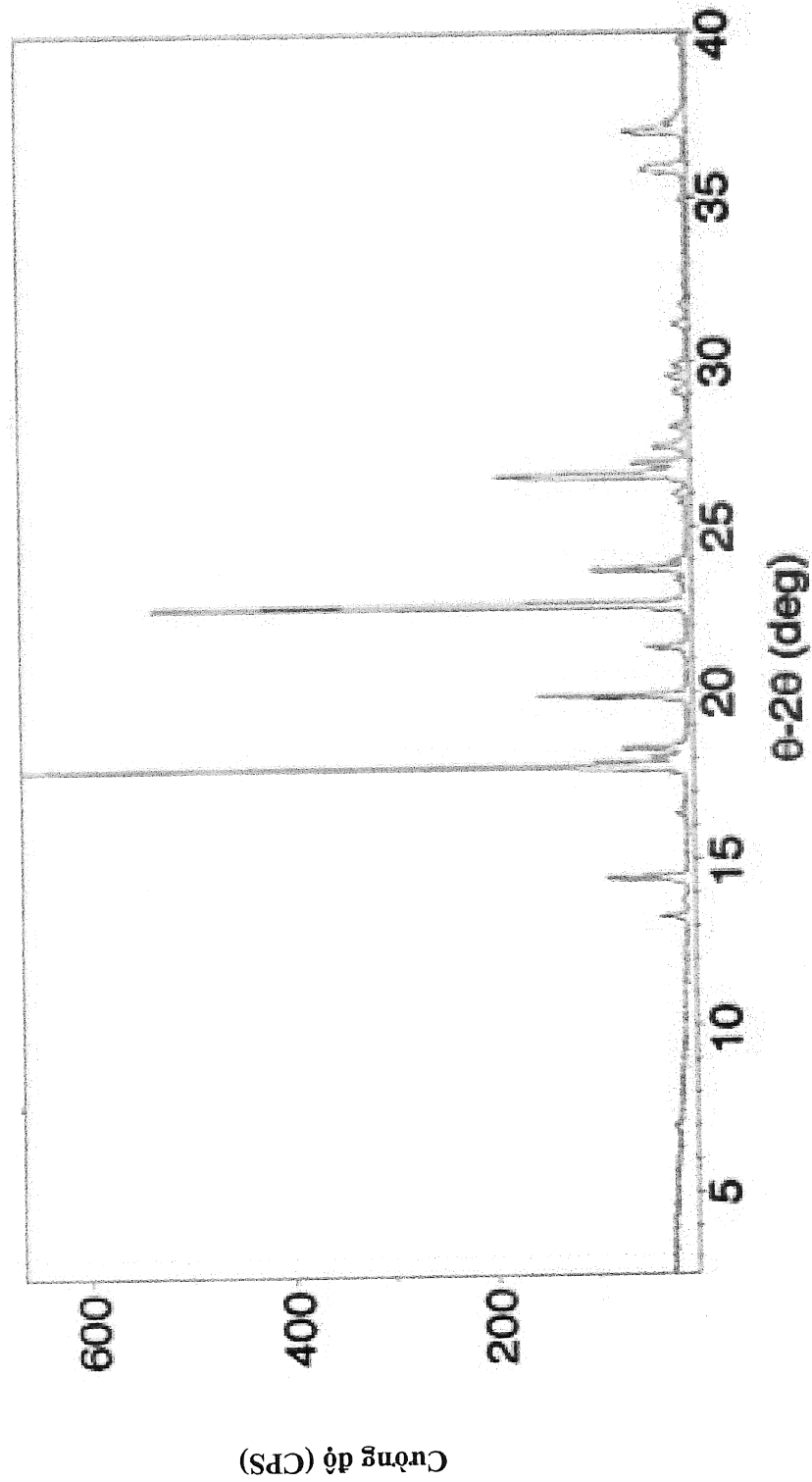
	Dạng C
Dạng Bravais	Hệ trục thoi sơ cấp
a (Å)	6,539
b (Å)	7,861
c (Å)	12,791
α (deg)	90
β (deg)	98,76
γ (deg)	90
Thể tích [Å ³ /tế bào]	649,9
Các nội dung bất đối xứng?	Bất đối xứng
Các biểu tượng biến mất	P1 21 1
(Các) nhóm khoảng cách	P 21 (4)

Nguồn

Đầu vào hướng dẫn

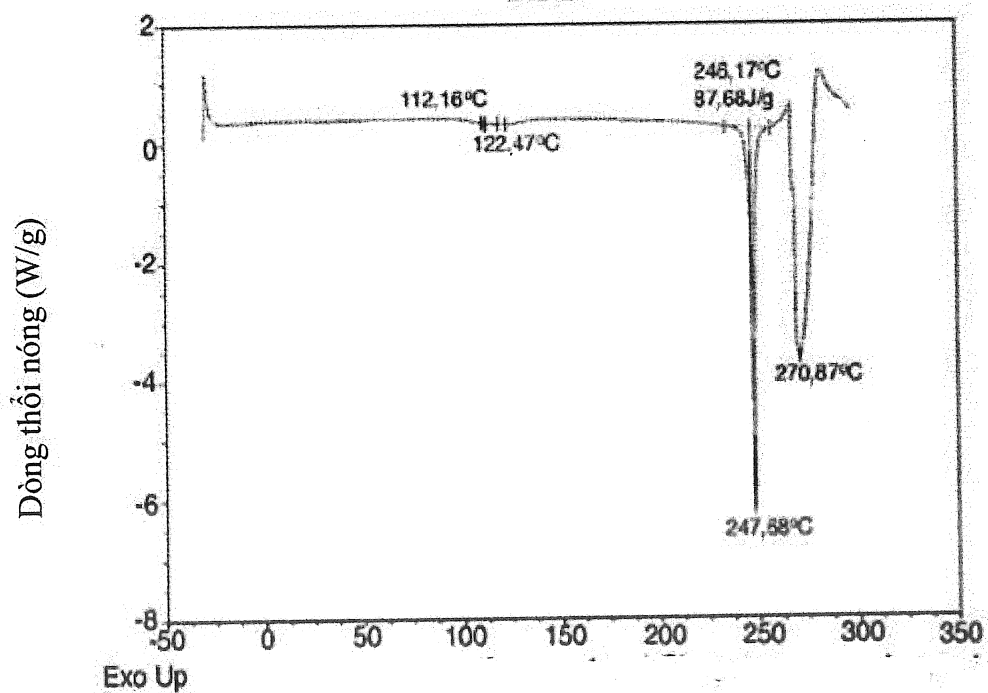
Hình 10: Xác định chỉ số dung dịch cho Dạng Tinh thể C

X-Pert Pro MPD PW3040 Pro phân tích
Ống tia X: Cu (1,54059 Å Hiệu điện thế: 45 (kV) Cường độ dòng điện: 40 (mA) Phạm vi quét: 1,00 – 39,99 °2θ Kịch thước bước:
0,017 °2θ
Thời gian thu thập: 720 giây Tốc độ quét: 3,2° /phút Trượt: DS: 1/2° SS: không Thời gian biến đổi: 1,0 giây Mô hình: Truyền tải

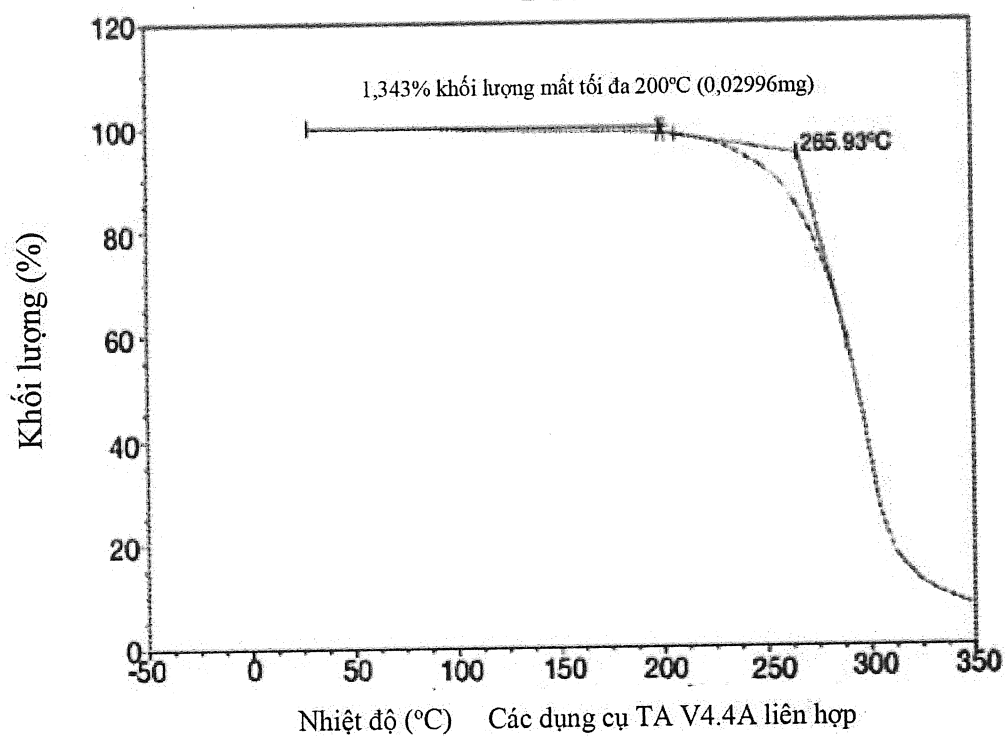


Hình 11: Mẫu XRPD độ phân giải cao của Dạng Tinh thể C

12/56

DSC

Các dụng cụ TA V4.4A liên hợp

TGA

Các dụng cụ TA V4.4A liên hợp

Hình 12: Các nhiệt độ DSC và TGA của Dạng Tinh thể C

Hình 13- Sự chồng lên nhau của các mẫu nhiễu xạ bột tia X của Tinh thể Dạng A, Dạng B, và Dạng C và những sự kết hợp của Tinh thể Dạng C + Tinh thể Dạng B, Tinh thể Dạng C + Tinh thể Dạng A, Tinh thể Dạng B + Tinh thể Dạng A, và Tinh thể Dạng A + Tinh thể Dạng C (từ trên xuống dưới):

Hình 13A - Tinh thể Dạng B, làm mát chậm trong IPA, kết tủa các chất rắn trong tủ lạnh

Hình 13B – Tinh thể Dạng C + Tinh thể Dạng B, làm mát tinh thể chậm trong IPA, với các hạt, chất rắn được kết tủa trong tủ đông

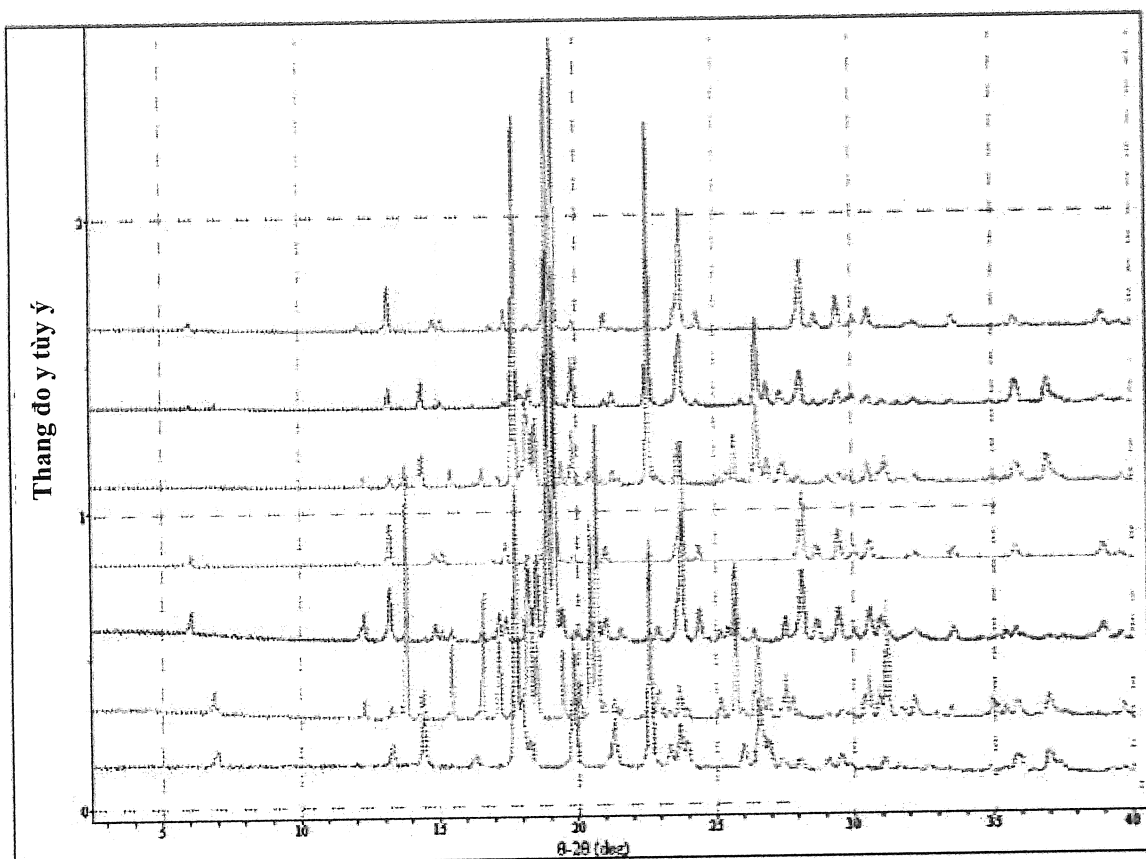
Hình 13C – Tinh thể Dạng C + Tinh thể Dạng A, làm mát chậm trong IPA, các chất rắn kết tủa trong tủ đông

Hình 13D – Tinh thể Dạng B, làm mát chậm trong IPA, các chất rắn kết tủa trong tủ đông

Hình 13E – Tinh thể Dạng B + Tinh thể Dạng A, làm mát nhanh trong IPA, các chất rắn kết tủa trong tủ đông

Hình 13F – Tinh thể Dạng A + Tinh thể Dạng C, làm mát chậm trong IPA, các chất rắn kết tủa trong tủ đông

Hình 13G – Dạng C, làm mát chậm trong IPA

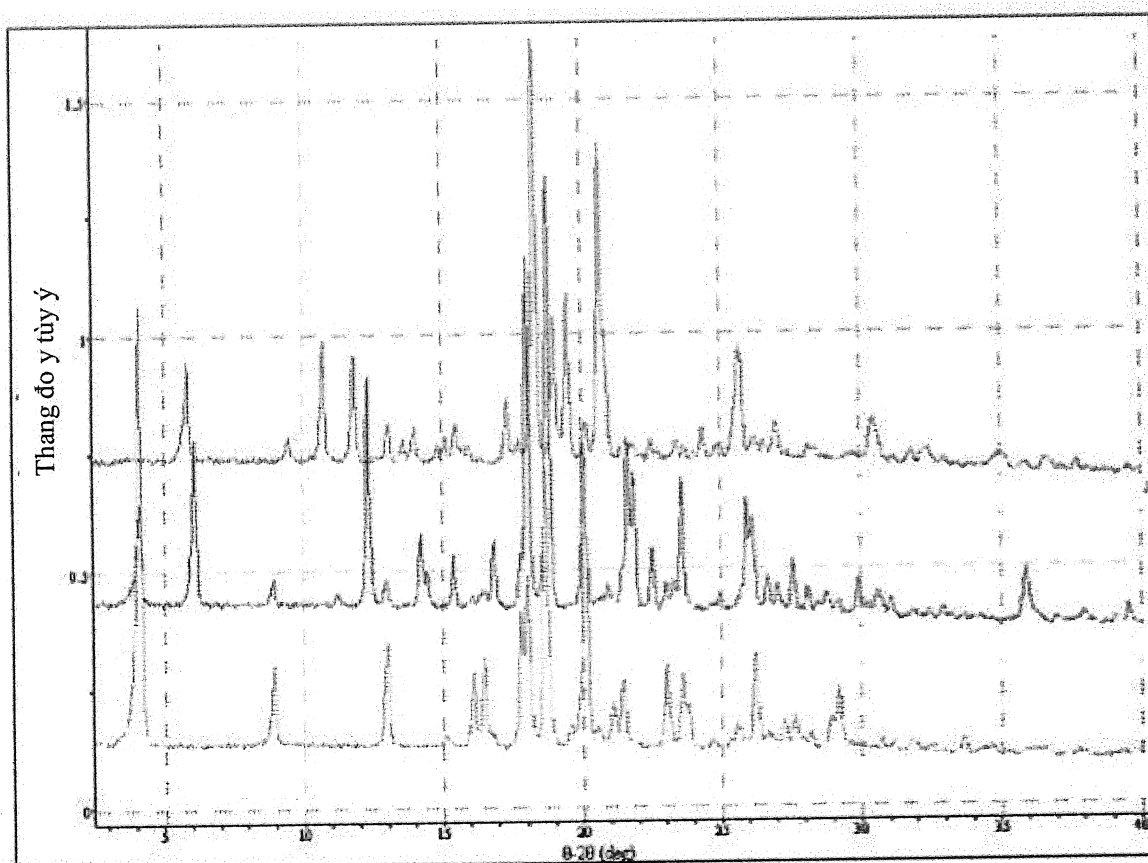


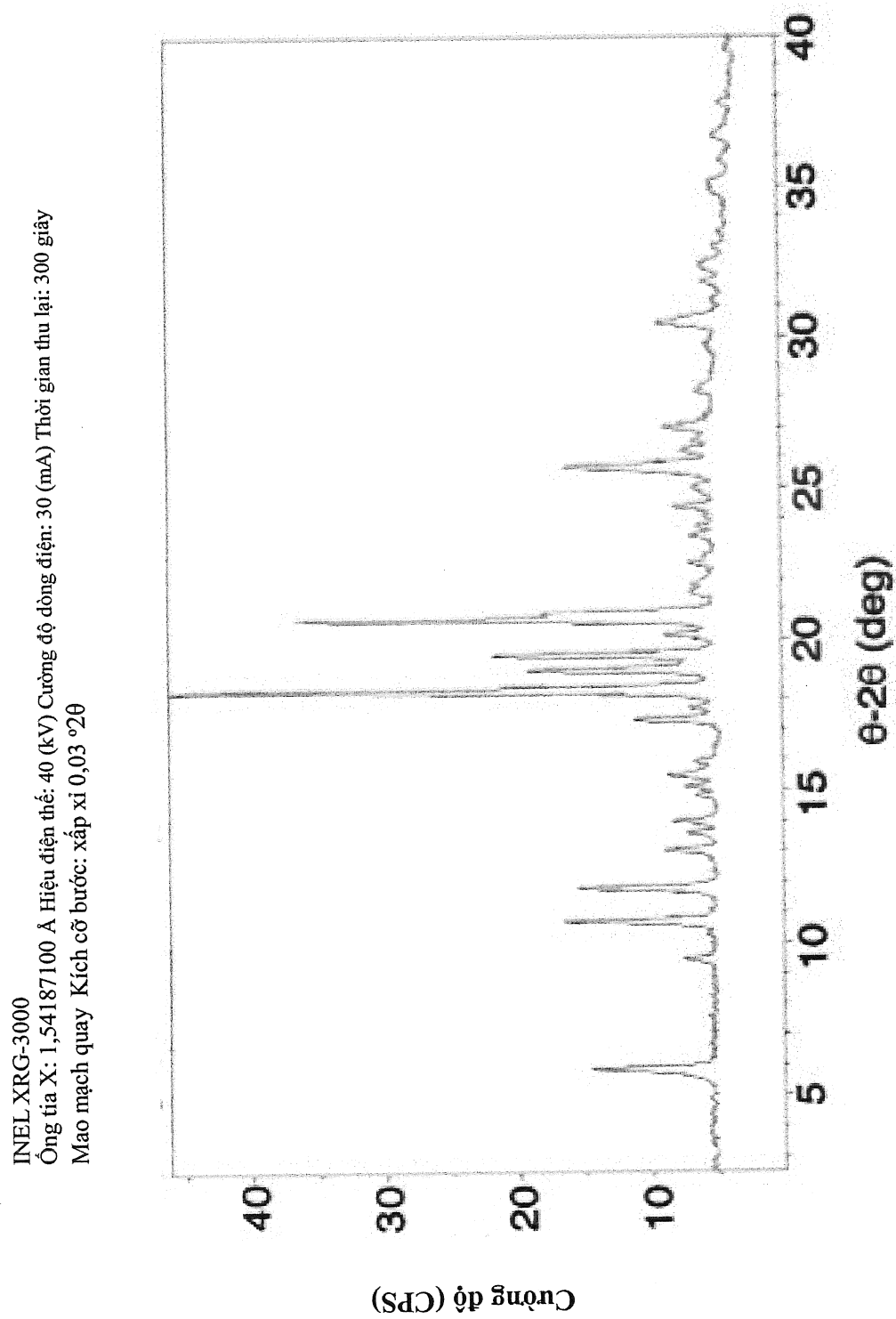
Hình 14- Sự chồng lên nhau của các mẫu nhiễu xạ bột tia X của Tinh thể Dạng D, Dạng E, và Dạng F (từ trên xuống dưới):

Hình 14D - Tinh thể Dạng D, khuấy trong 30 phút ở 70°C ở đệm pH 4,4

Hình 14E - Tinh thể Dạng E (chứa các đỉnh của Tinh thể dạng F), tạo sệt ở 50°C ở đệm pH 6,0

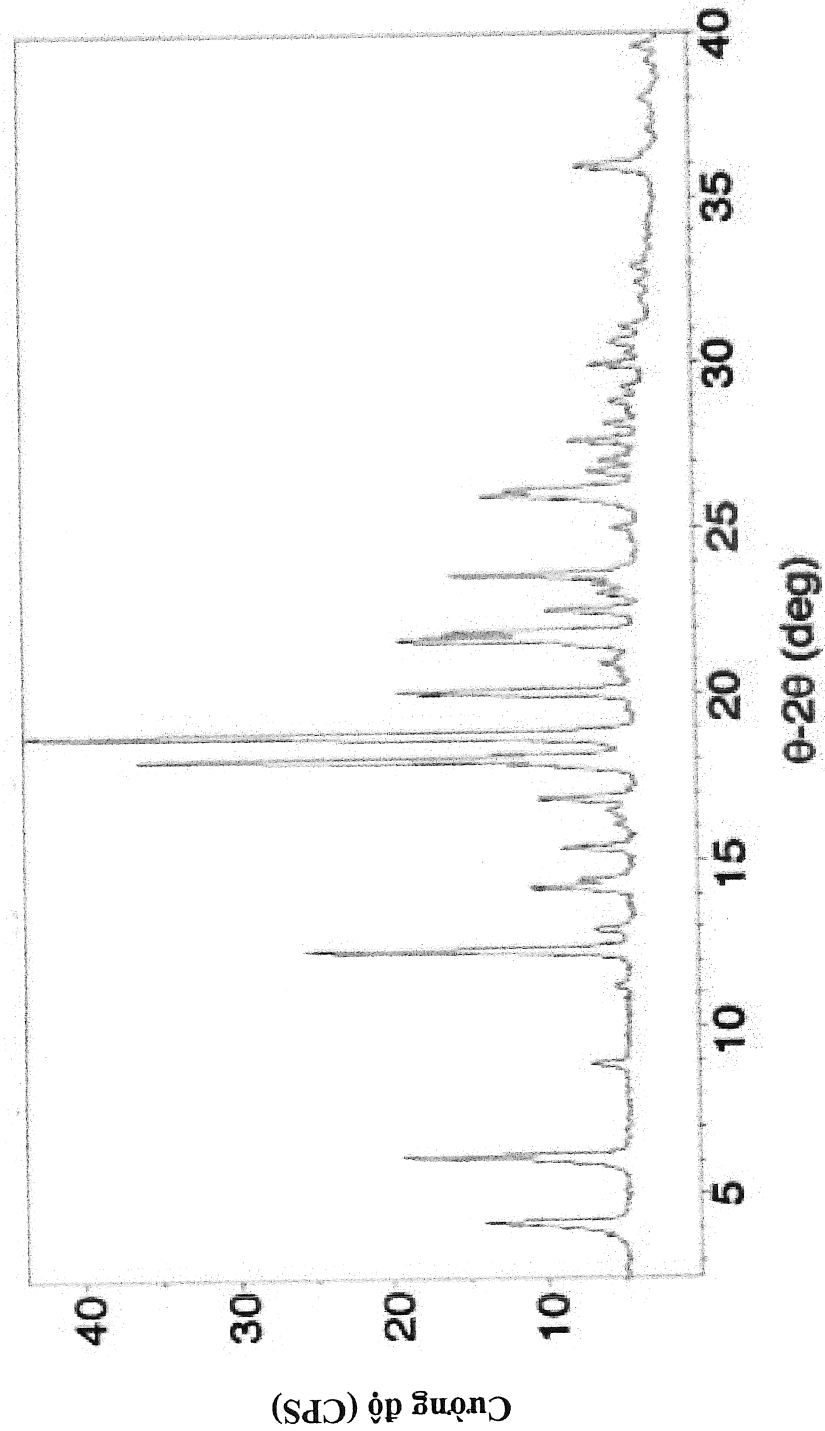
Hình 14F - Tinh thể Dạng F, khuấy trong 30 phút ở 70°C ở đệm pH 8,1



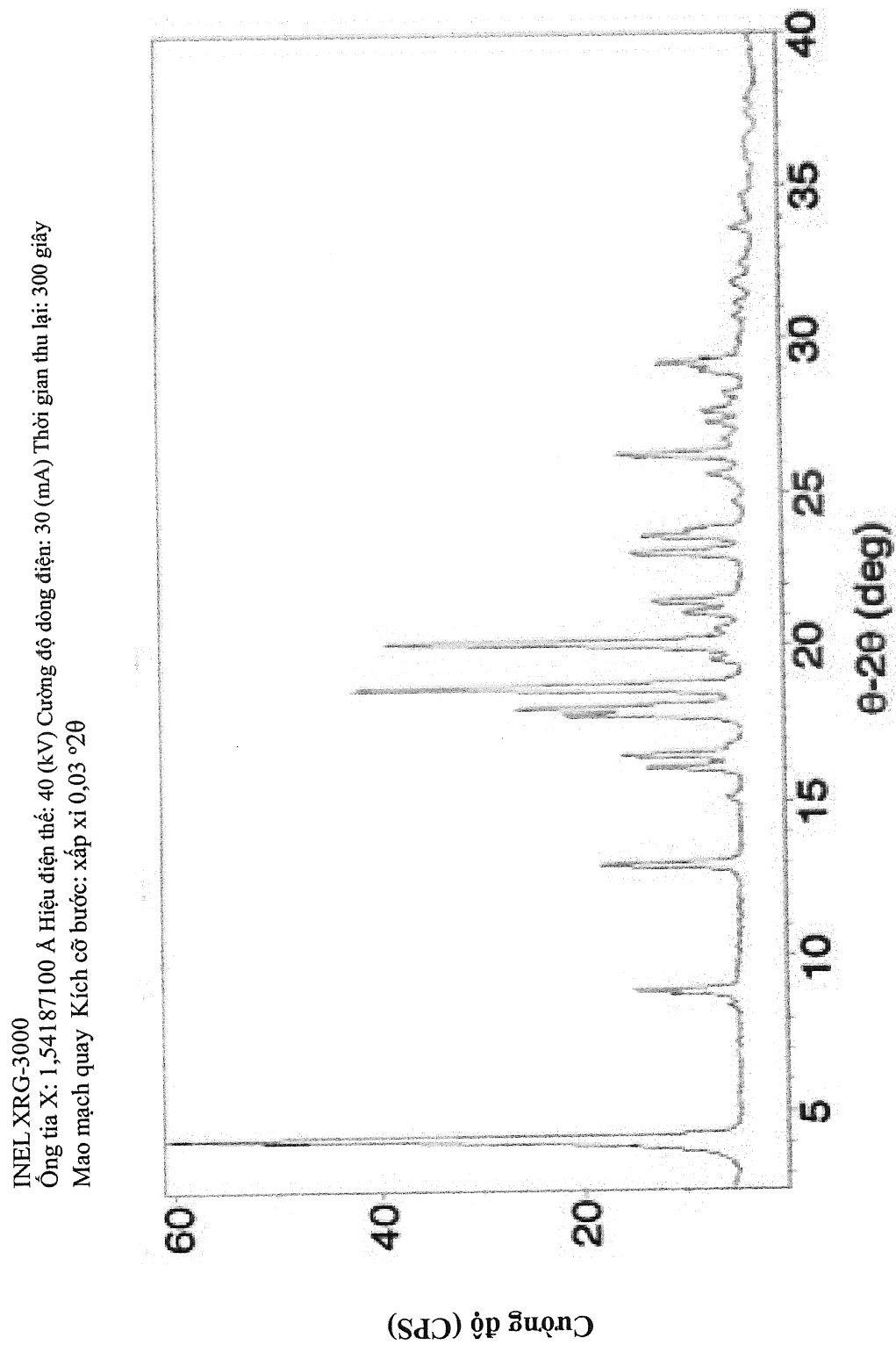


Hình 15: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể D

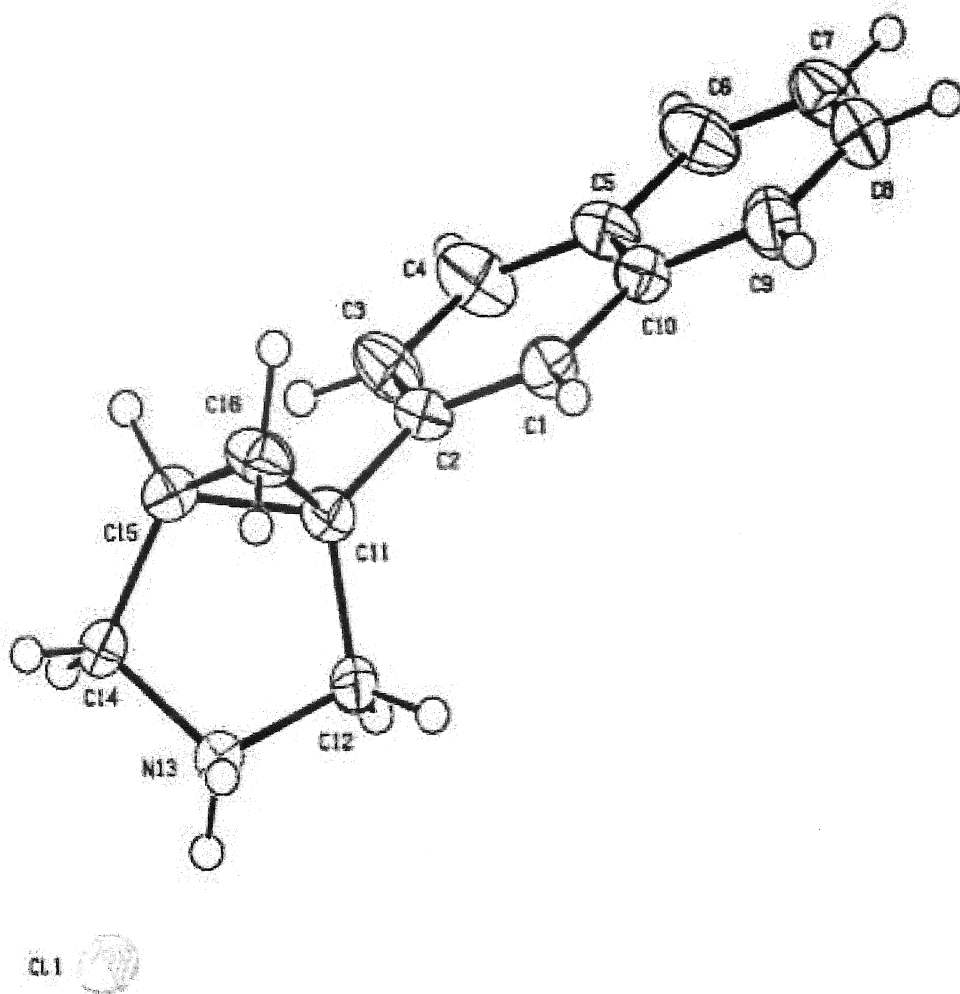
INEL XRG-3000
Ống tia X: 1,54187100 Å Hiệu điện thế: 40 (kV) Cường độ dòng điện: 30 (mA) Thời gian thu lại: 300 giây
Mao mạch quay Kích cỡ bước: xấp xỉ 0,03 °2θ



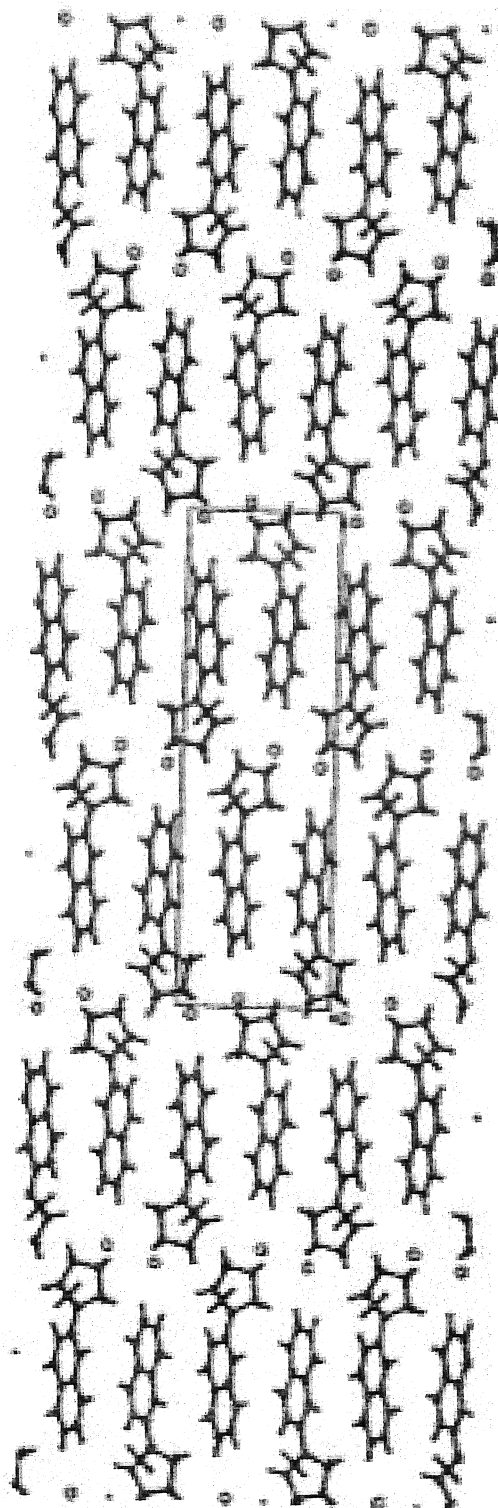
Hình 16: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể E (chứa các đỉnh của Dạng Tinh thể F)



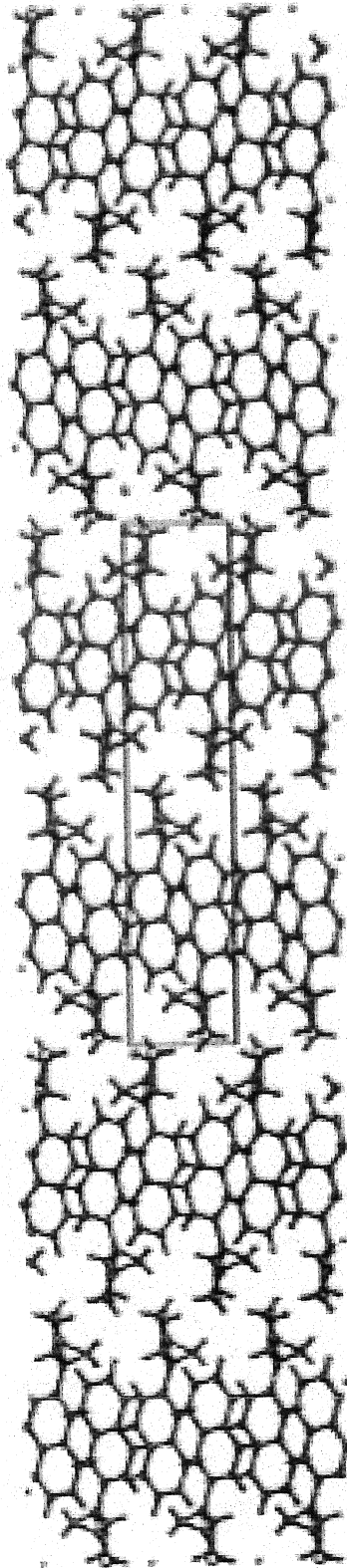
Hình 17: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể F



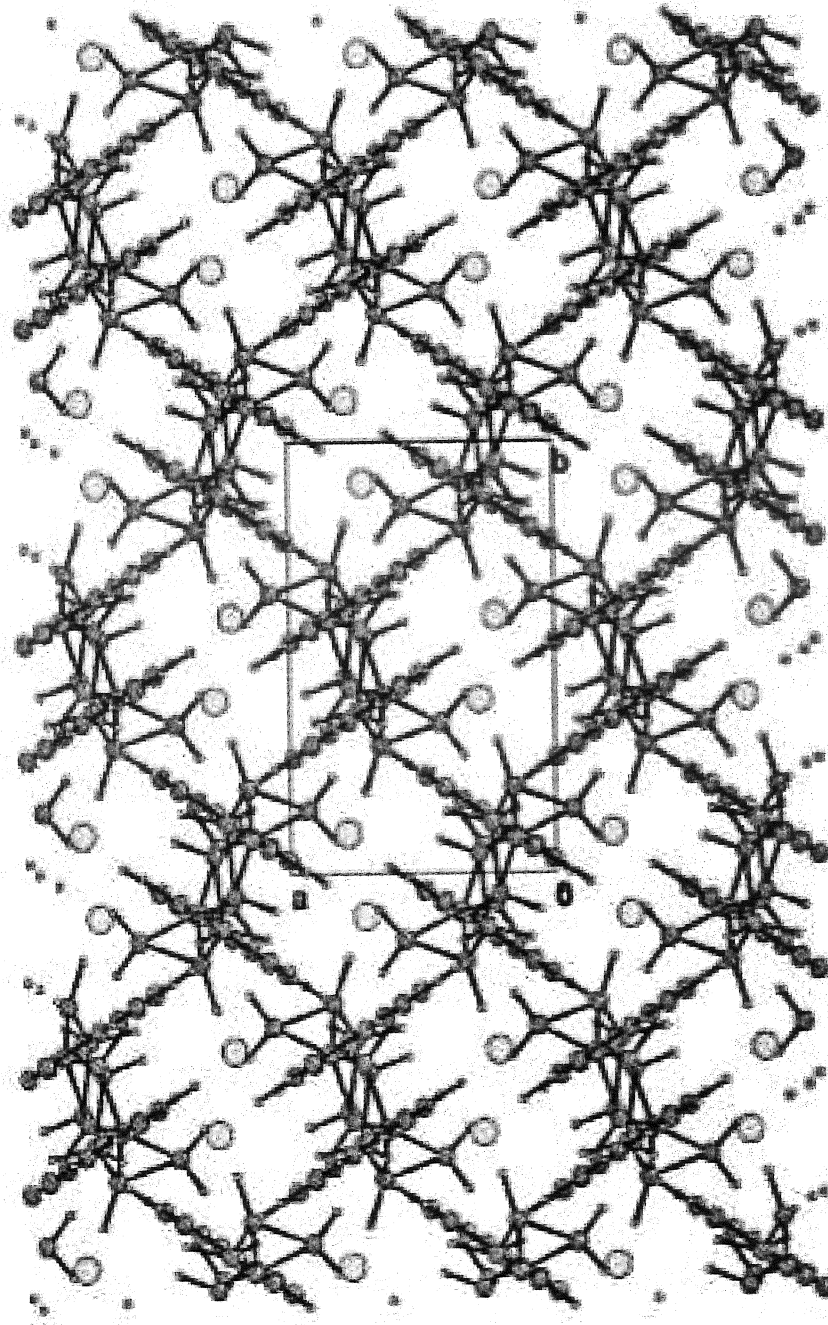
Hình 18: Hình vẽ ORTEP của Dạng Tinh thể A (các nguyên tử được thể hiện bằng 50% các elipxoit nhiệt độ hướng có khả năng xảy ra



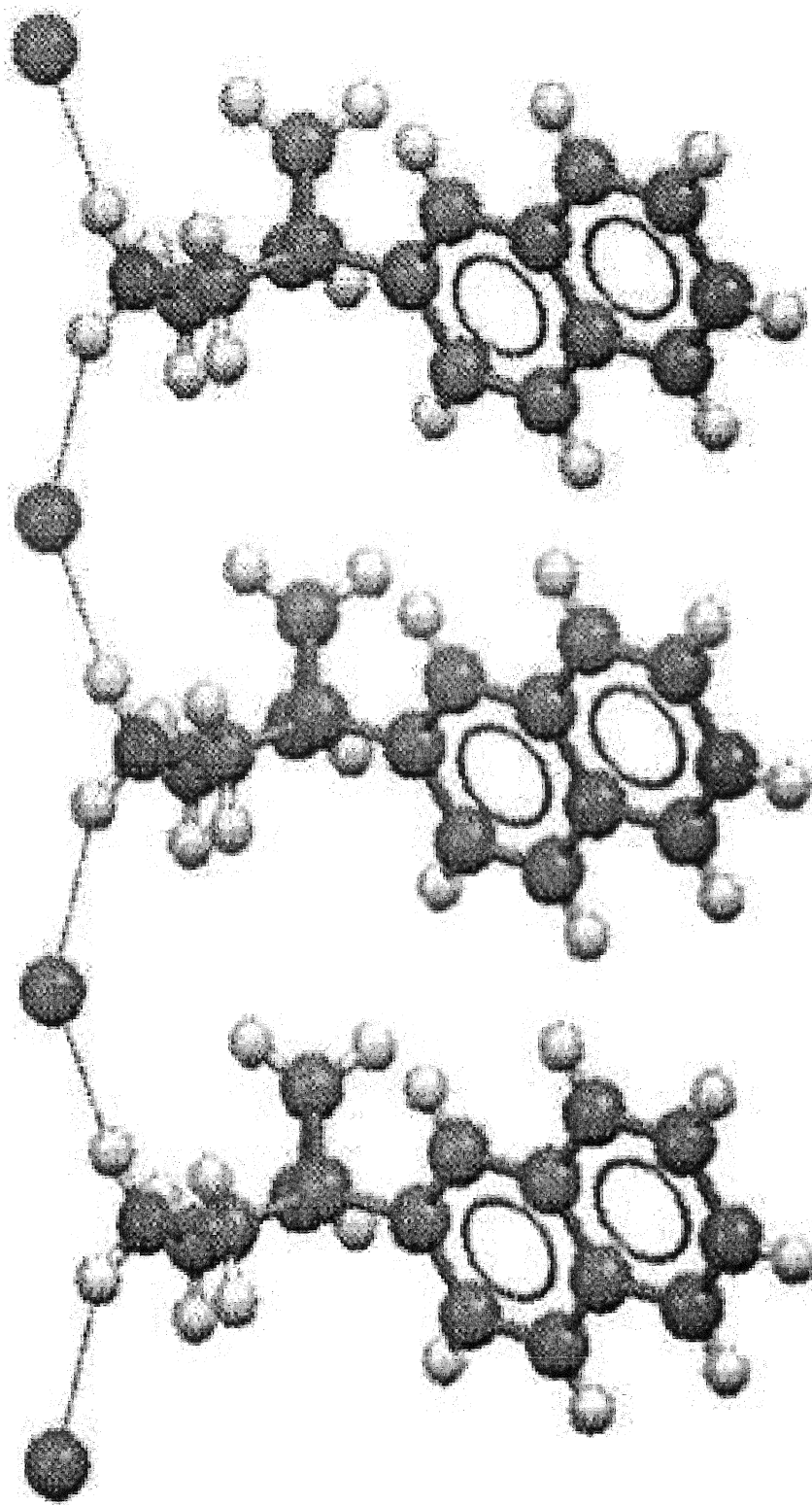
Hình 19: Sơ đồ gói của Dạng Tinh thể A được nhìn xuống trục tinh thể a



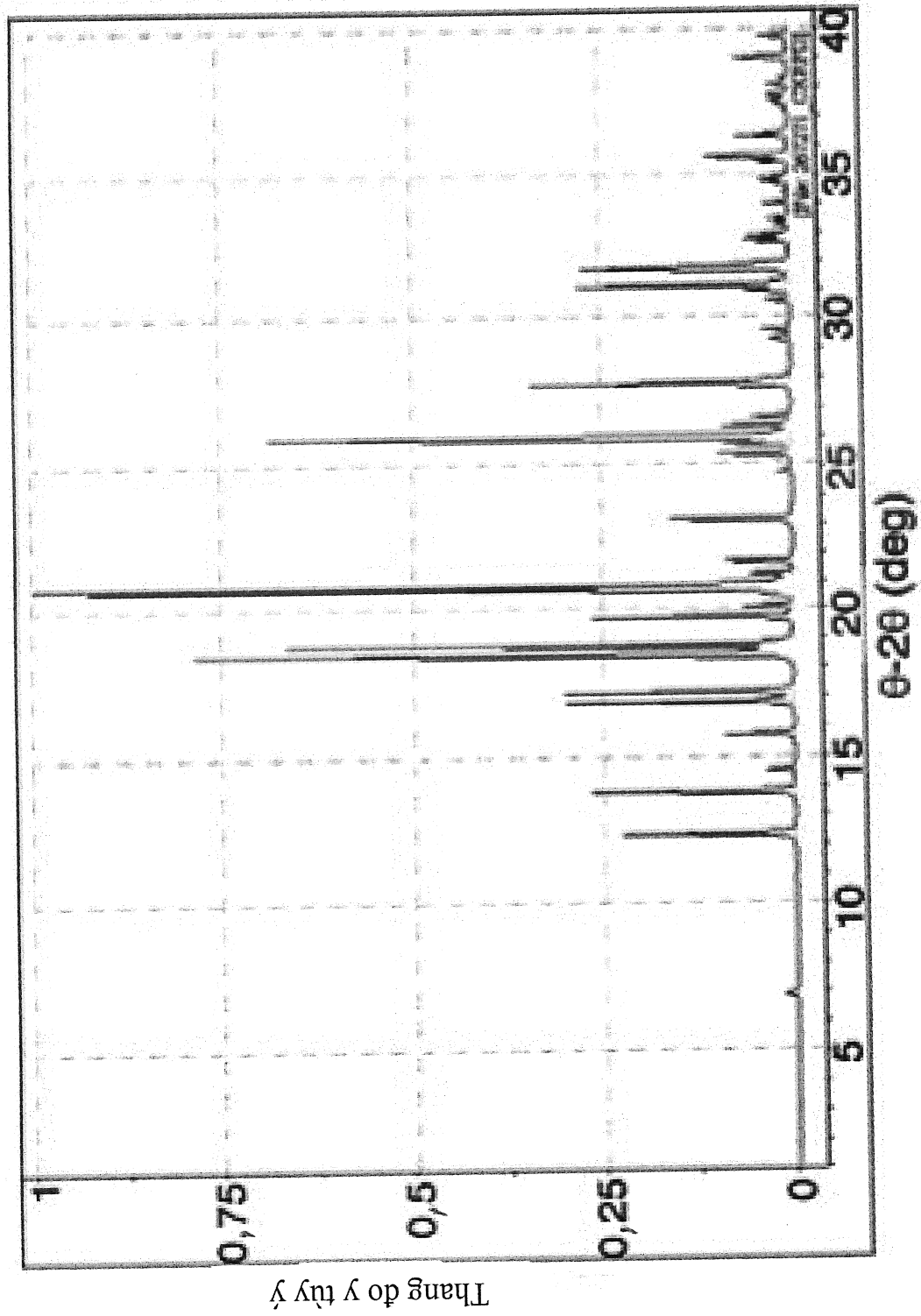
Hình 20: Sơ đồ gói của Dạng Tinh thể A được nhìn xuống trục tinh thể b



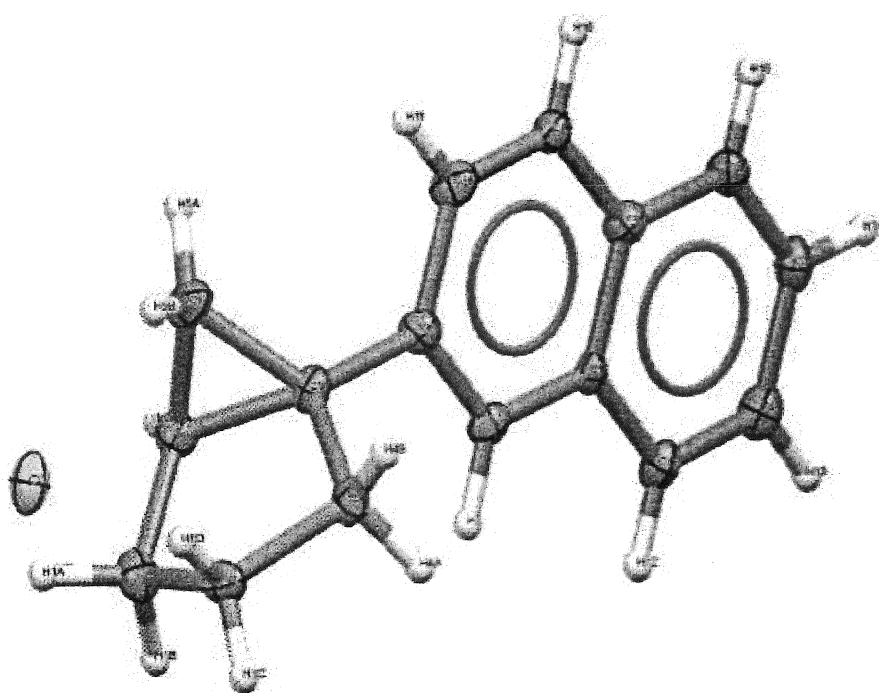
Hình 21: Sơ đồ gói của Dạng Tinh thể A được nhìn xuống trục tinh thể c



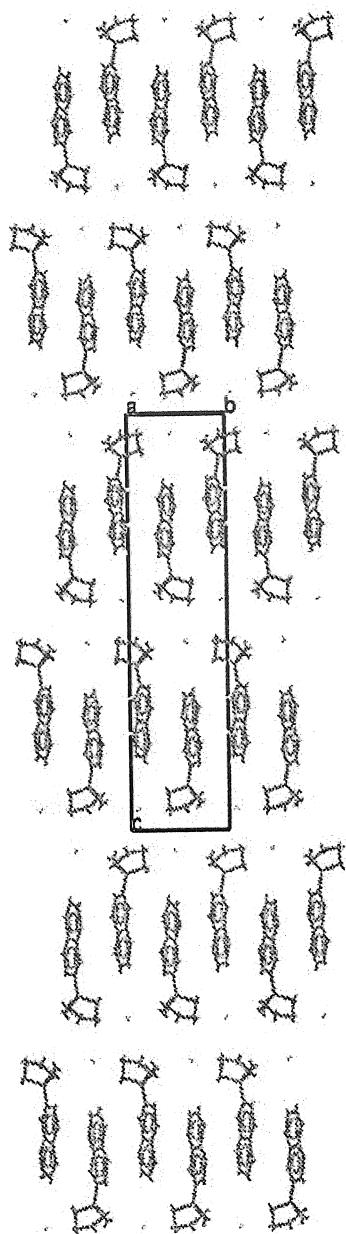
Hình 22: Liên kết hydro trong Dạng Tinh thể A



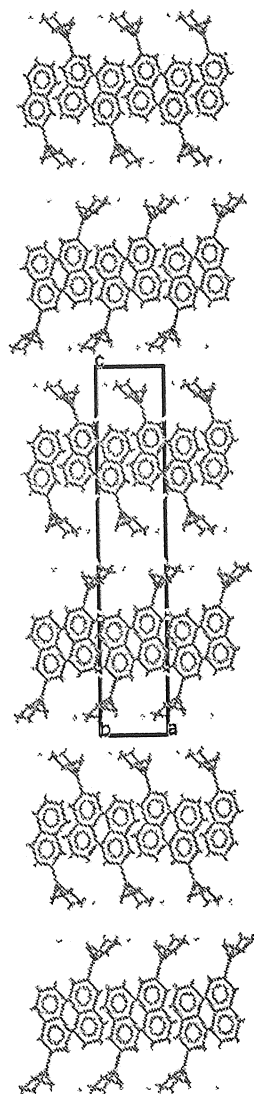
Hình 23: Mẫu XRPD được tính của Dạng Tinh thể A



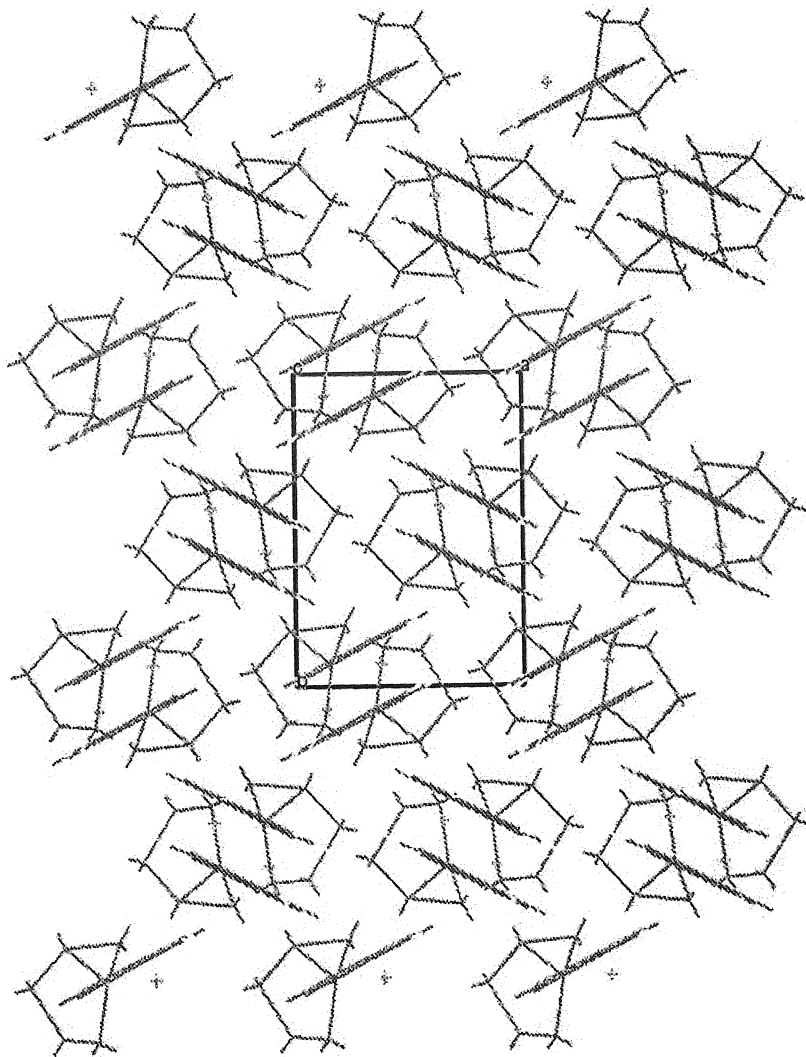
Hình 24: Hình vẽ elipxoit thay thế nguyên tử đối với Dạng Tinh thể B (các nguyên tử được thể hiện bằng 50% các elipxoit nhiệt dị hướng có khả năng xảy ra)



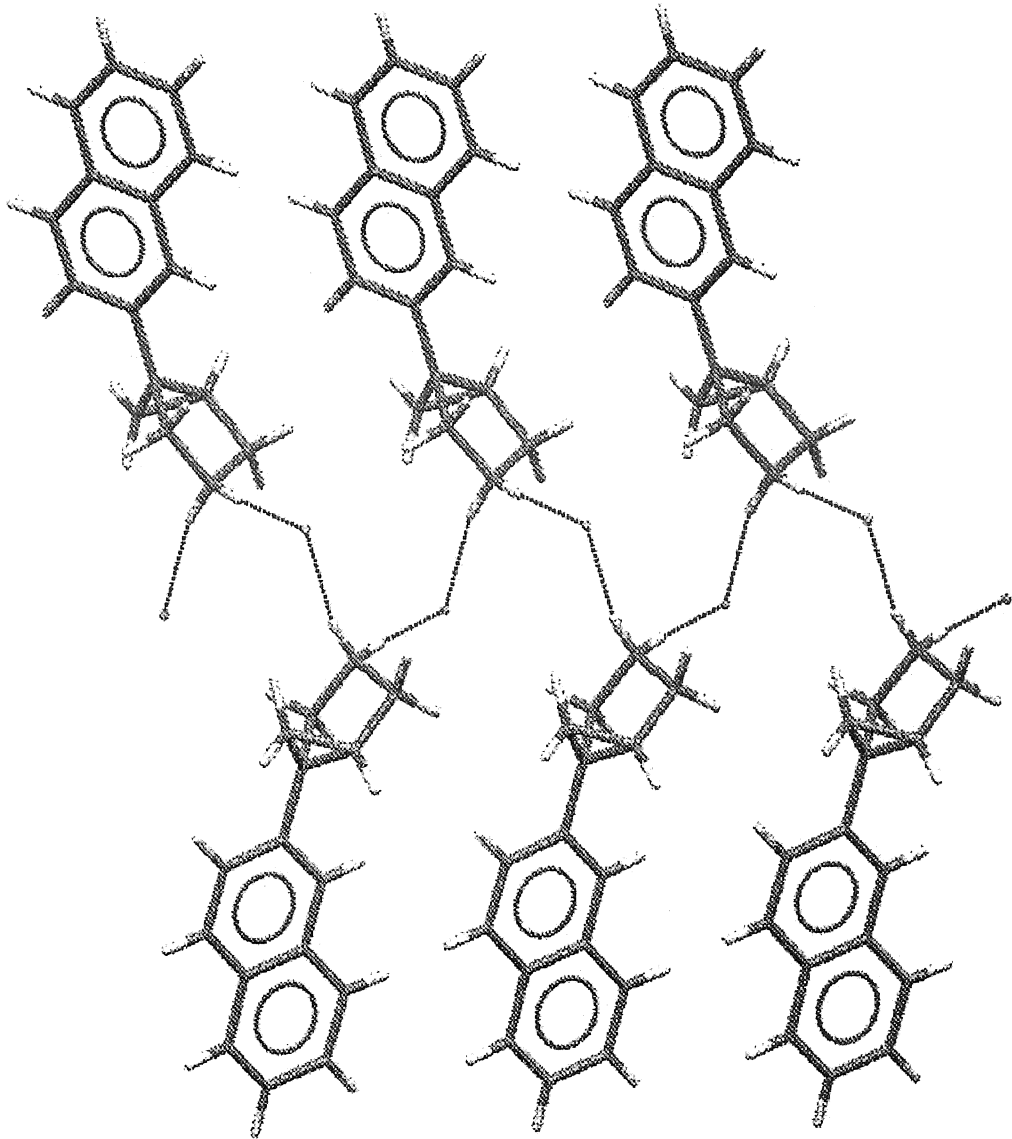
Hình 25- Đồ thị đóng gói của dạng tinh thể B được nhìn dọc theo trục a tinh thể



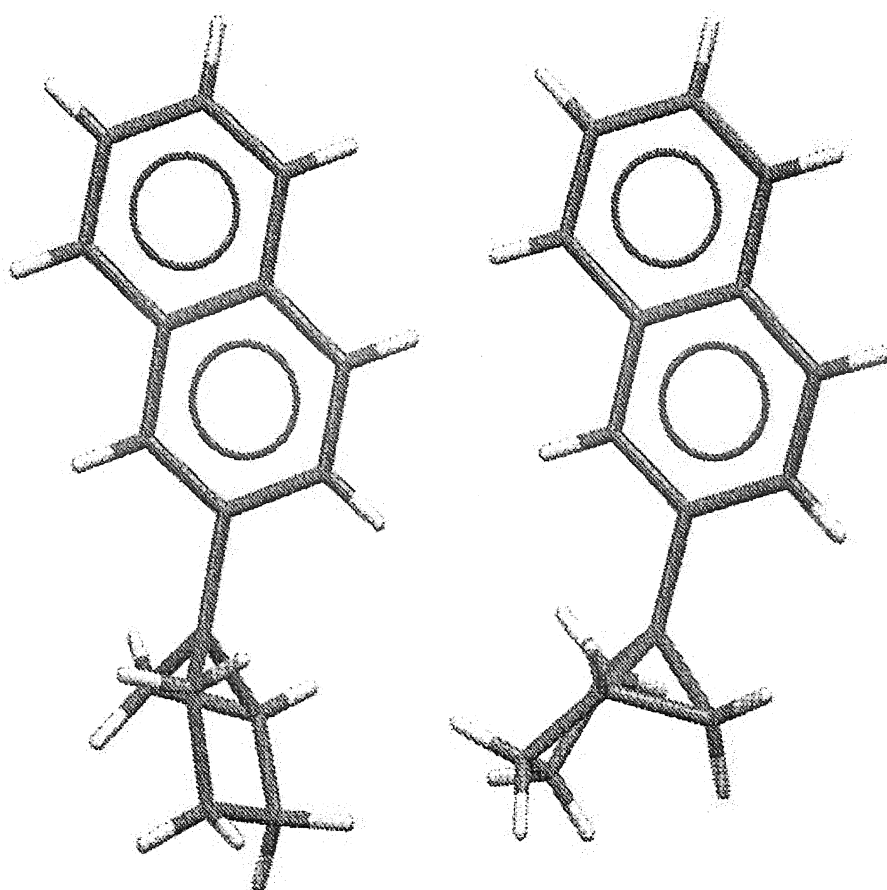
Hình 26- đồ thị đóng gói của dạng tinh thể B được nhìn dọc theo trục b tinh thể



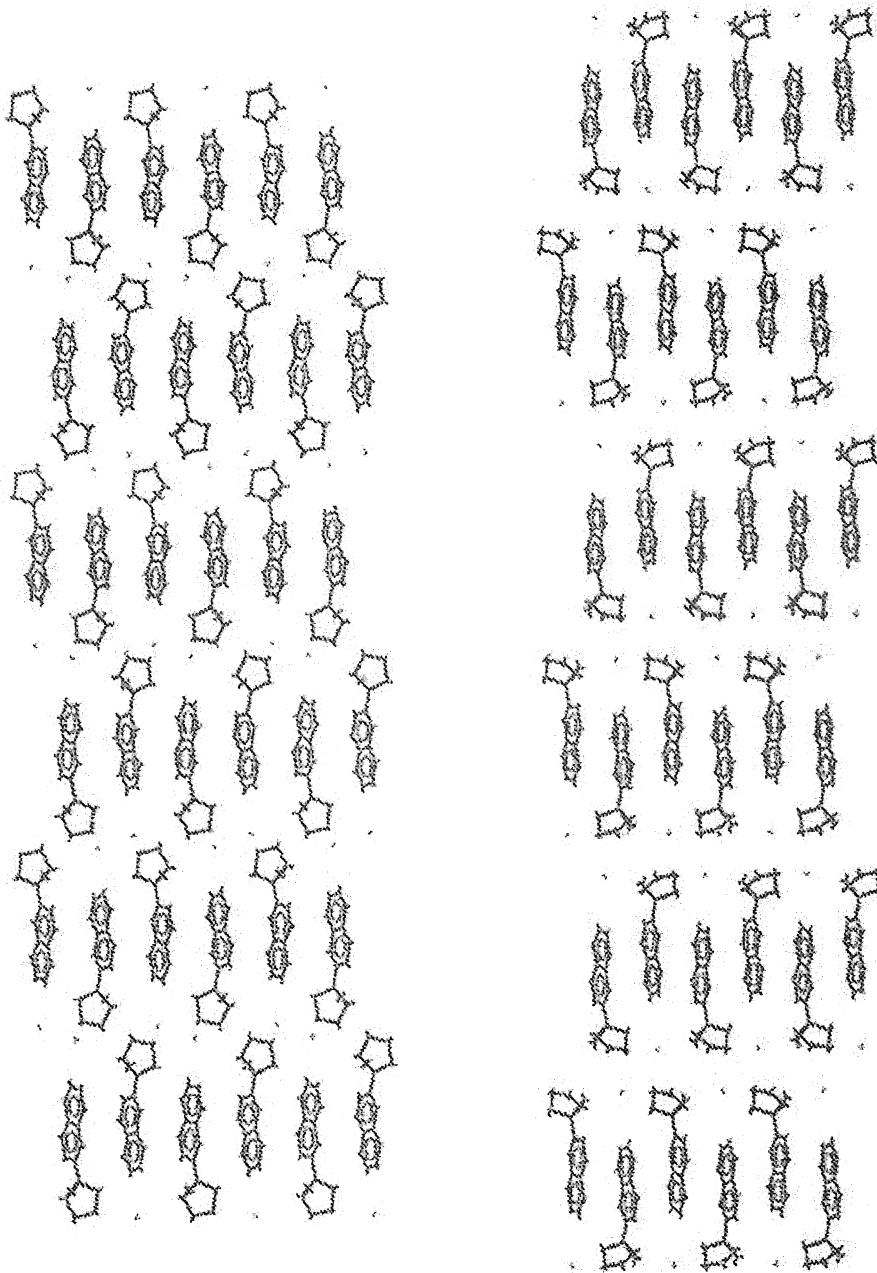
Hình 27- đồ thị đóng gói của dạng tinh thể B được nhìn dọc theo trục c tinh thể



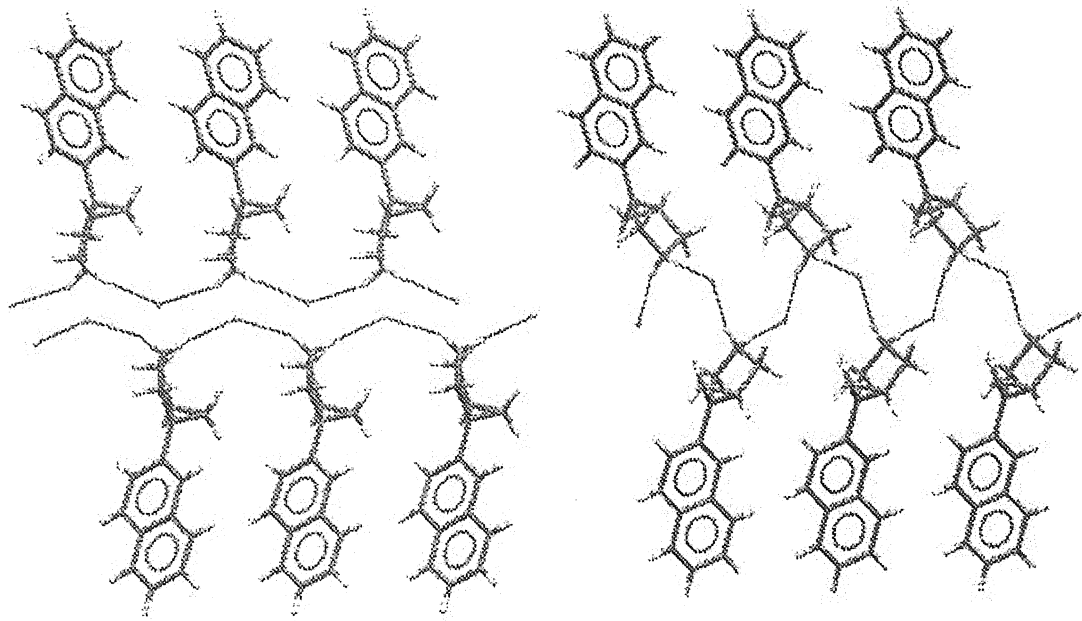
Hình 28- Liên kết hydro trong cấu trúc của dạng tinh thể B



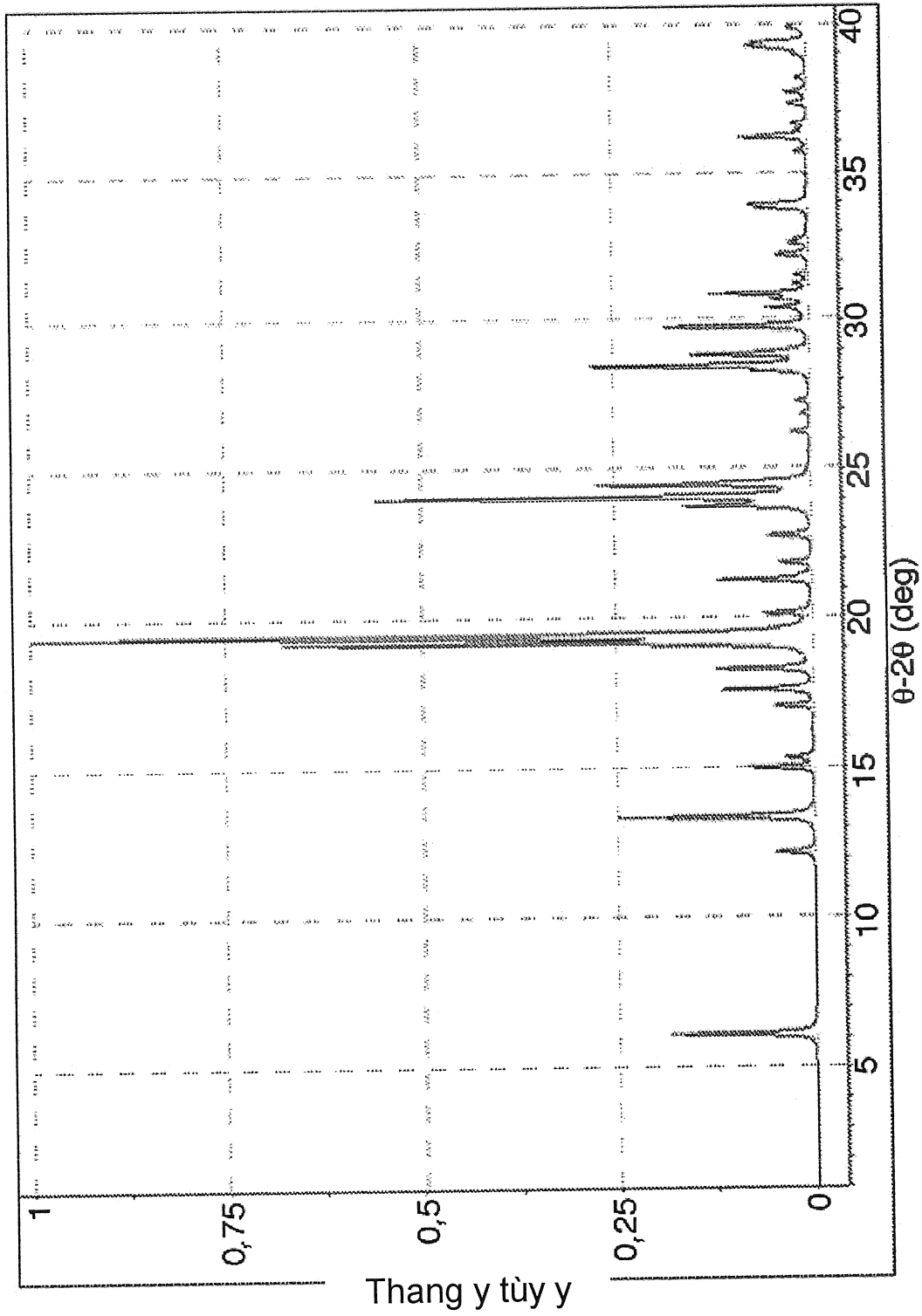
Hình 29 - Các tổ chức phân tử của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan trong các cấu trúc của các Dạng Tinh thể A và B (bên trái: (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan trong cấu trúc của Dạng Tinh thể A; bên phải: (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabixcyclo[3.1.0]hexan trong cấu trúc của Dạng Tinh thể B)



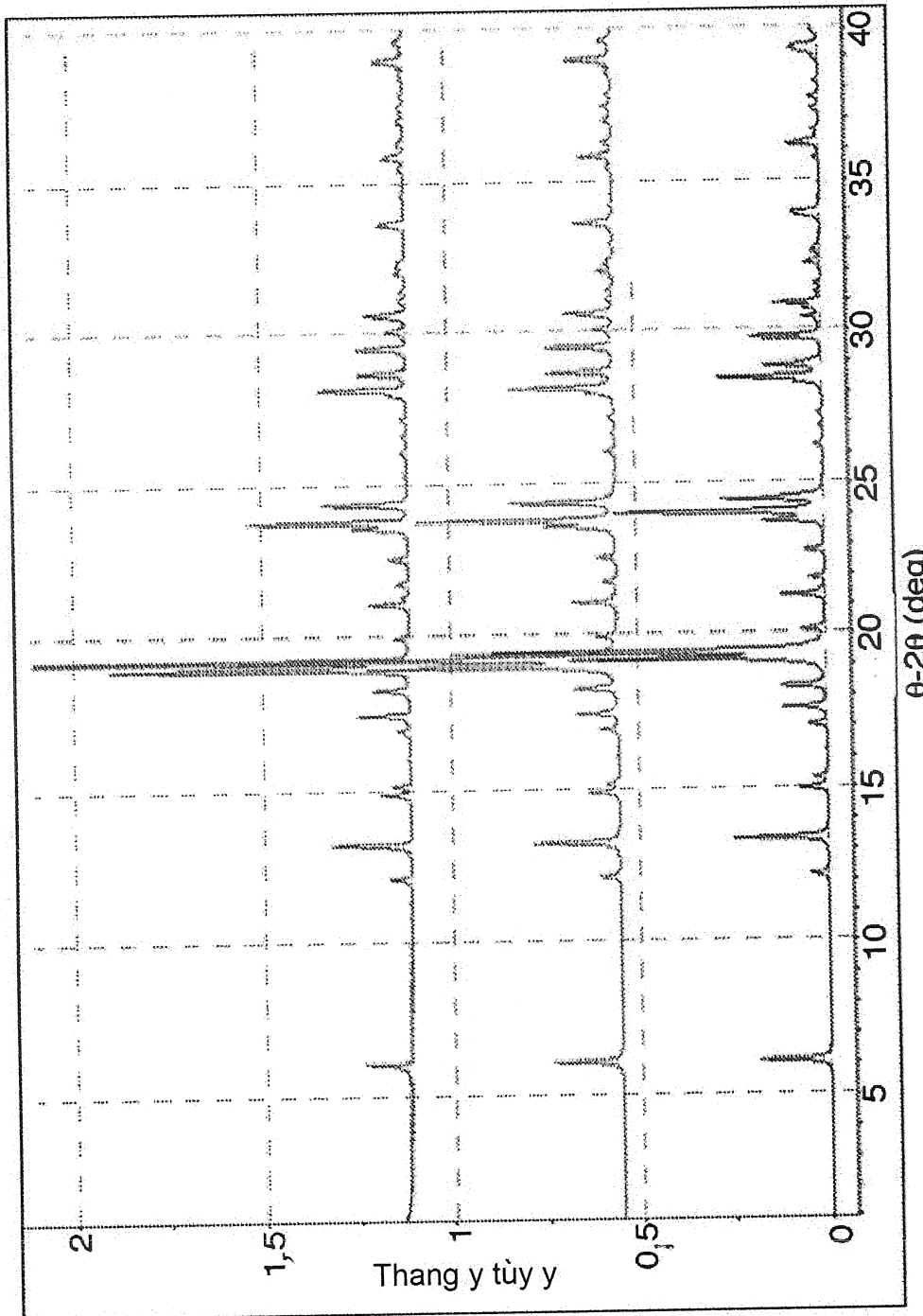
Hình 30- Sơ đồ gói của các Dạng Tinh thể A và B được nhìn dọc theo trục a tinh thể (bên trái: gói của Dạng Tinh thể A; bên phải: gói của Dạng Tinh thể B)



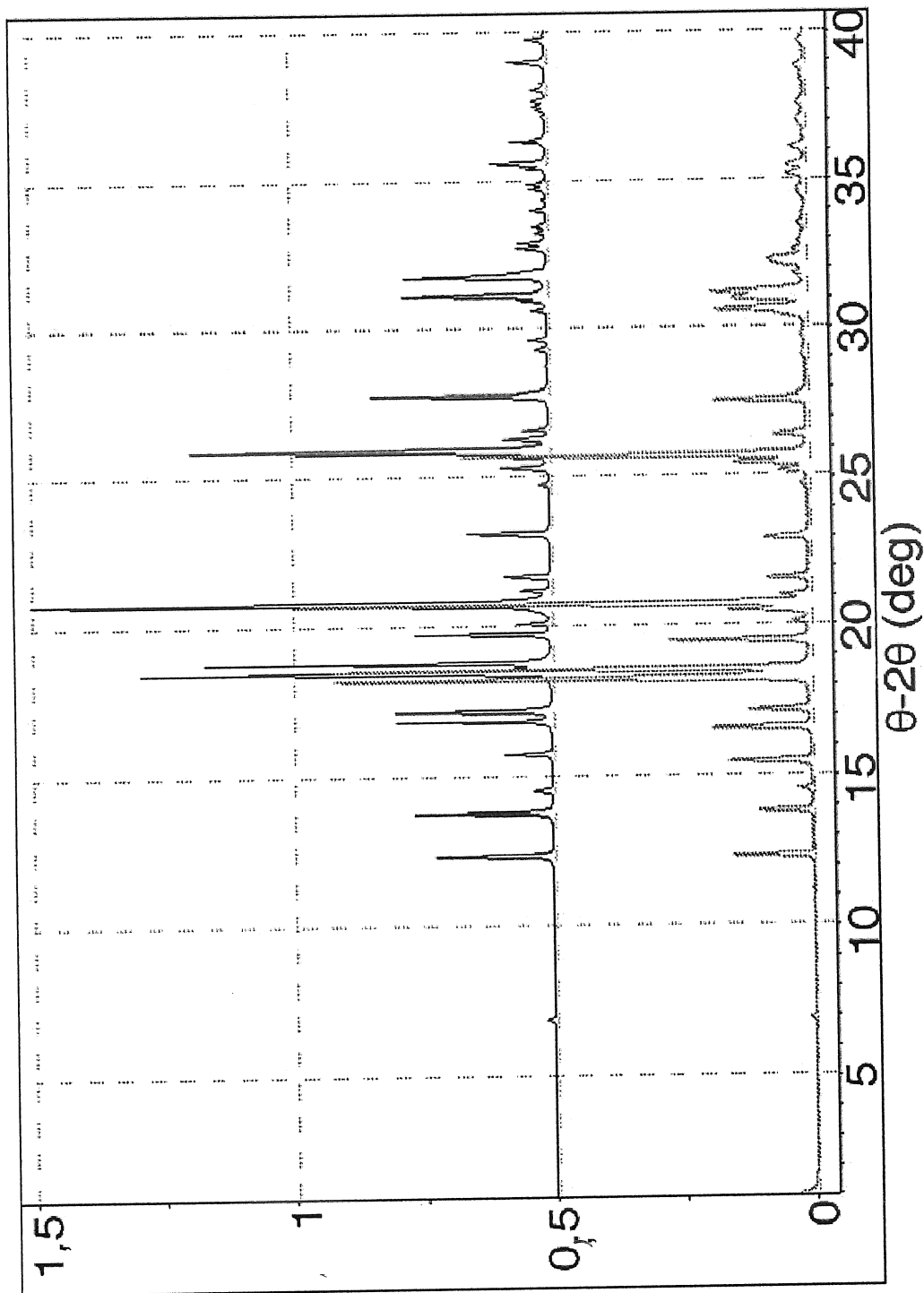
Hình 31: Liên kết hydro trong các cấu trúc của các Dạng Tinh thể A và B (bên trái: liên kết hydro trong cấu trúc của Dạng Tinh thể A; bên phải: liên kết hydro trong cấu trúc của Dạng B).



Hình 32 - Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X được tính toán của Dạng Tinh thể B

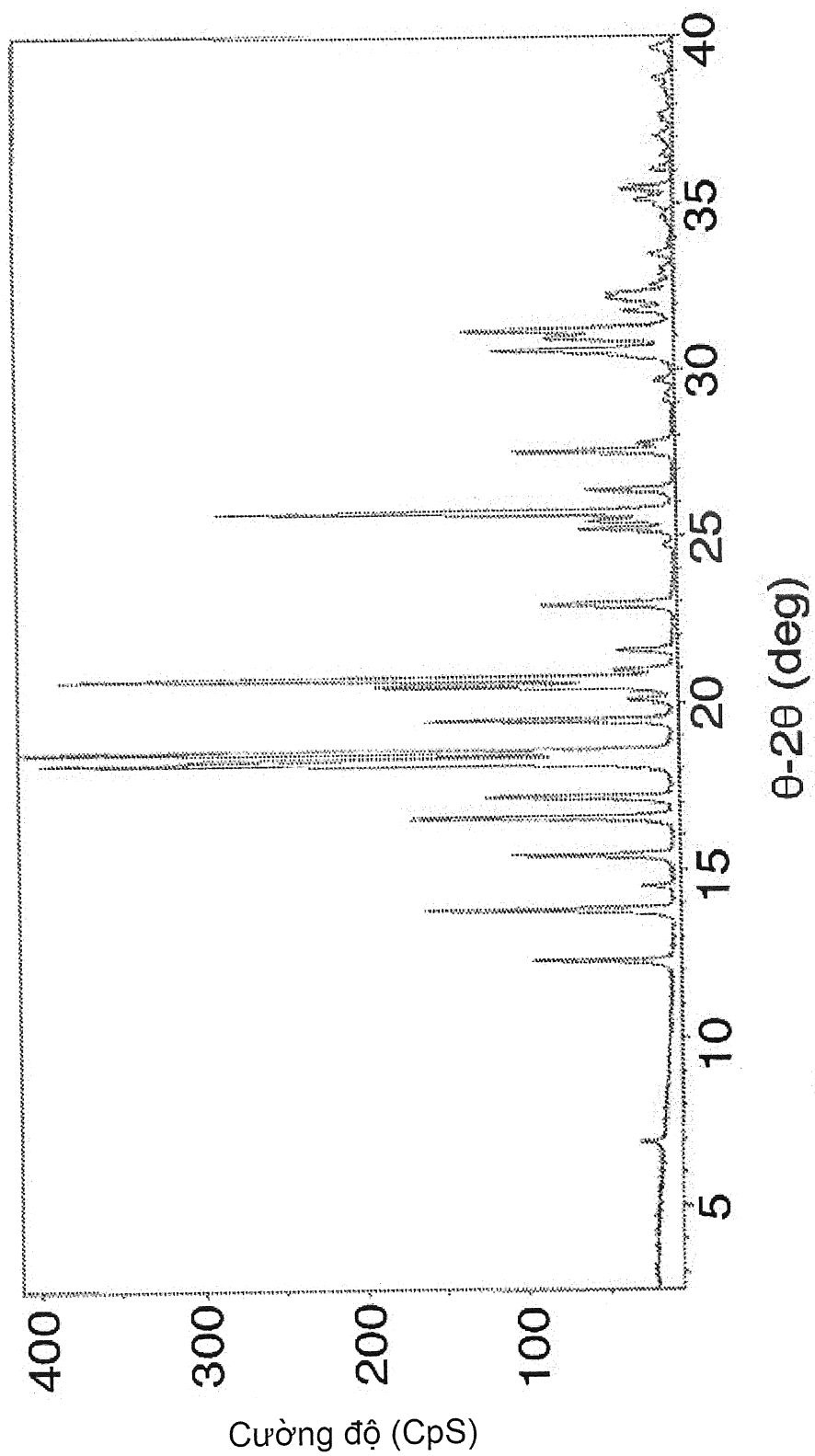


Hình 33: Các mẫu XRPD được thử nghiệm và được tính của Dạng Tinh thể B (phía trên: biểu đồ XRPD được thử nghiệm ở nhiệt độ phòng; ở giữa: mẫu XRPD được tính được điều chỉnh đến nhiệt độ phòng; phía dưới: mẫu XRPD được tính ở 100 K)

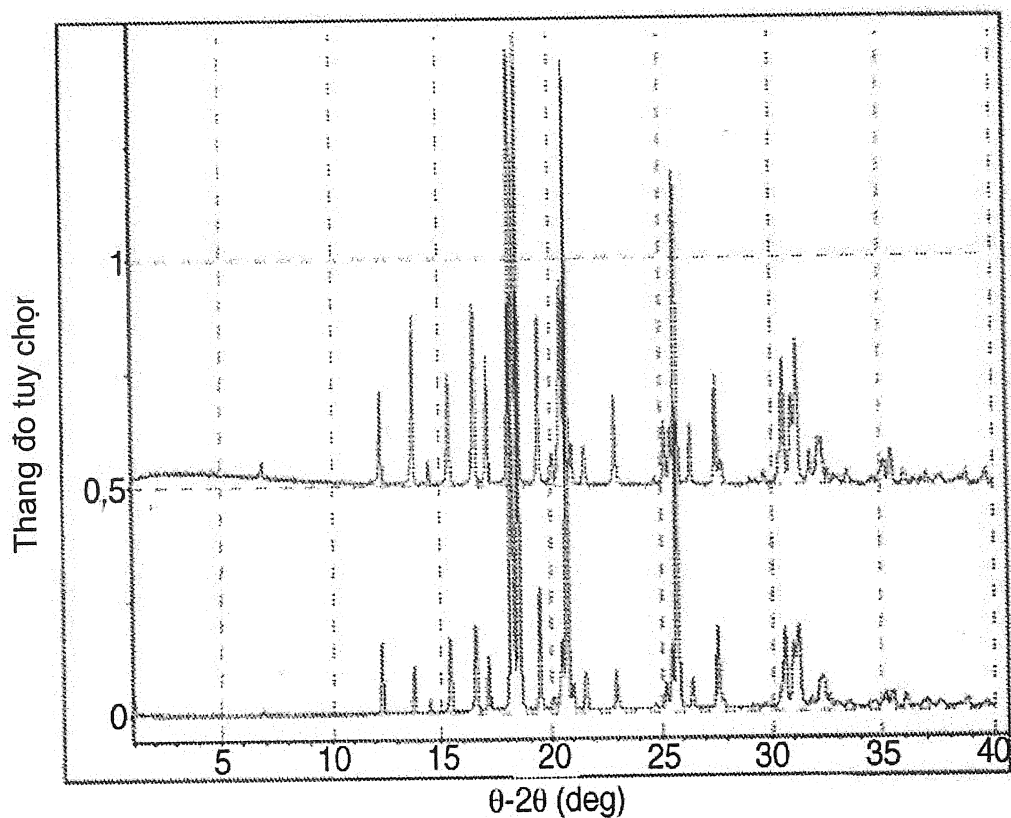


Thang y tùy y

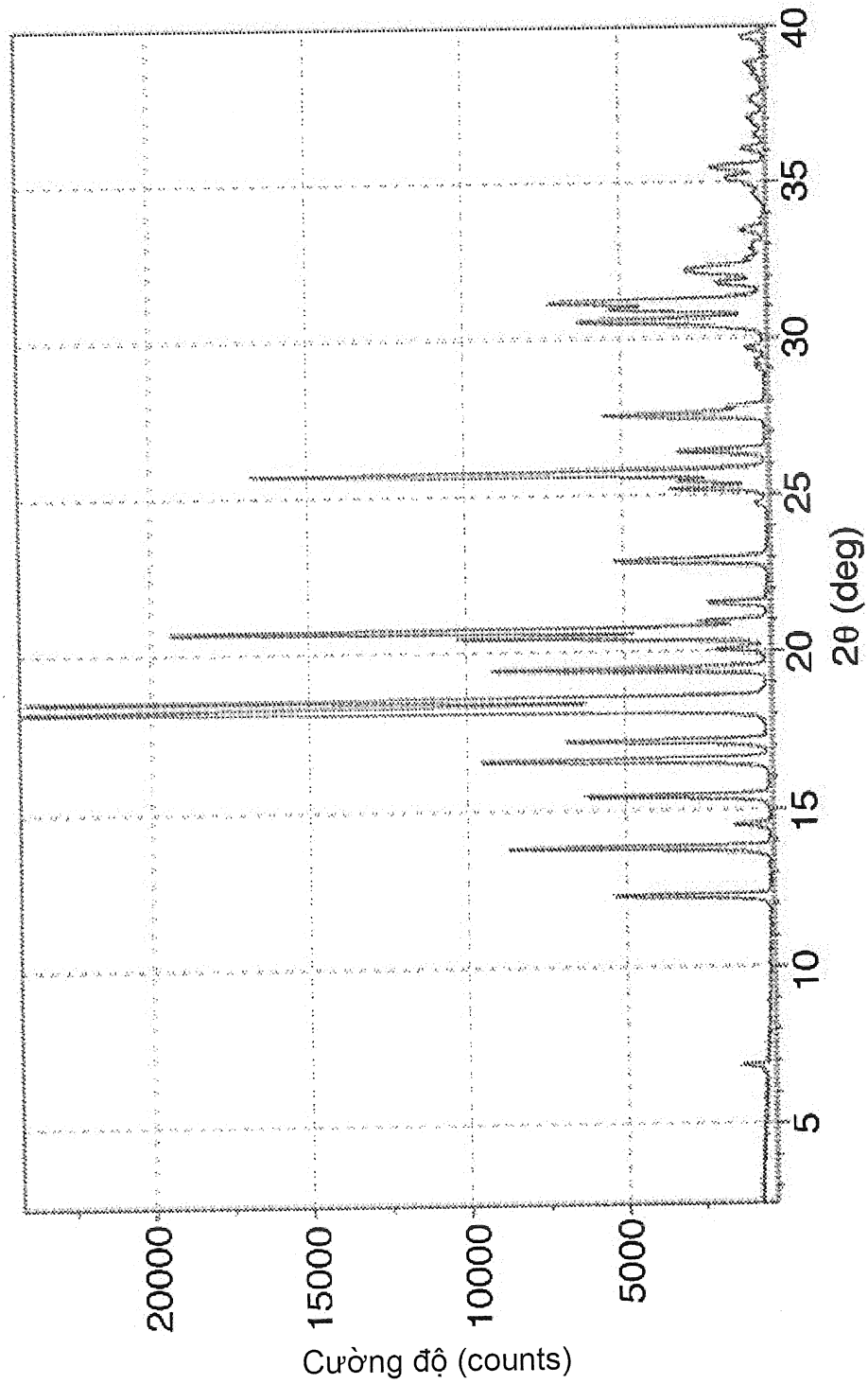
Hình 34: Các mẫu XRPD được thử nghiệm và tính toán của Dạng Tinh thể A (phía trên: mẫu XRPD được tính; phía dưới: mẫu XRPD được thử nghiệm ở nhiệt độ phòng)



Hình 35: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A

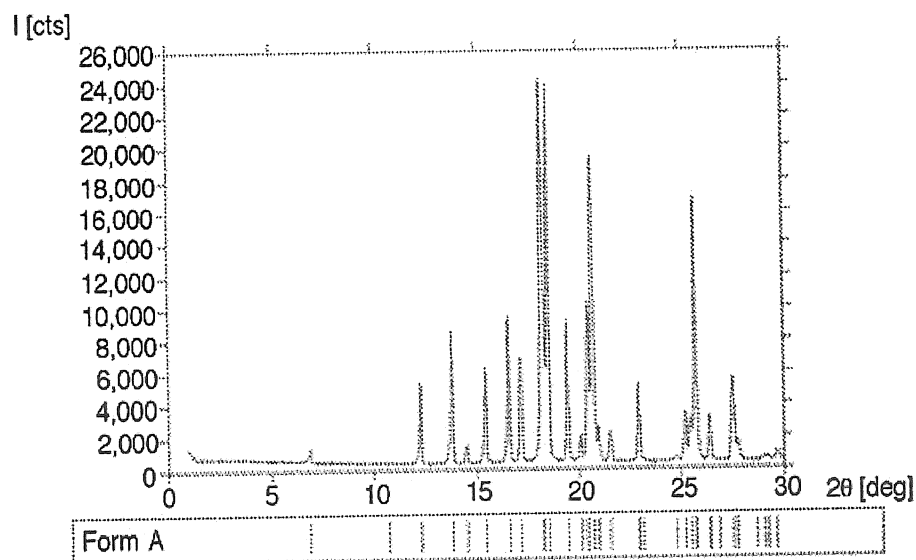


Hình 36: So sánh mẫu XRPD của (1R,5S)-1-(naphthalen-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexanhydrochlorua từ các Ví dụ 1 và 5 (phía trên: Ví dụ 5; phía dưới: Ví dụ 1) (các biểu đồ là phần bù dọc theo trục y đối với sự so sánh)



Hình 37: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A được thu thập bằng bức xạ Cu

38/56

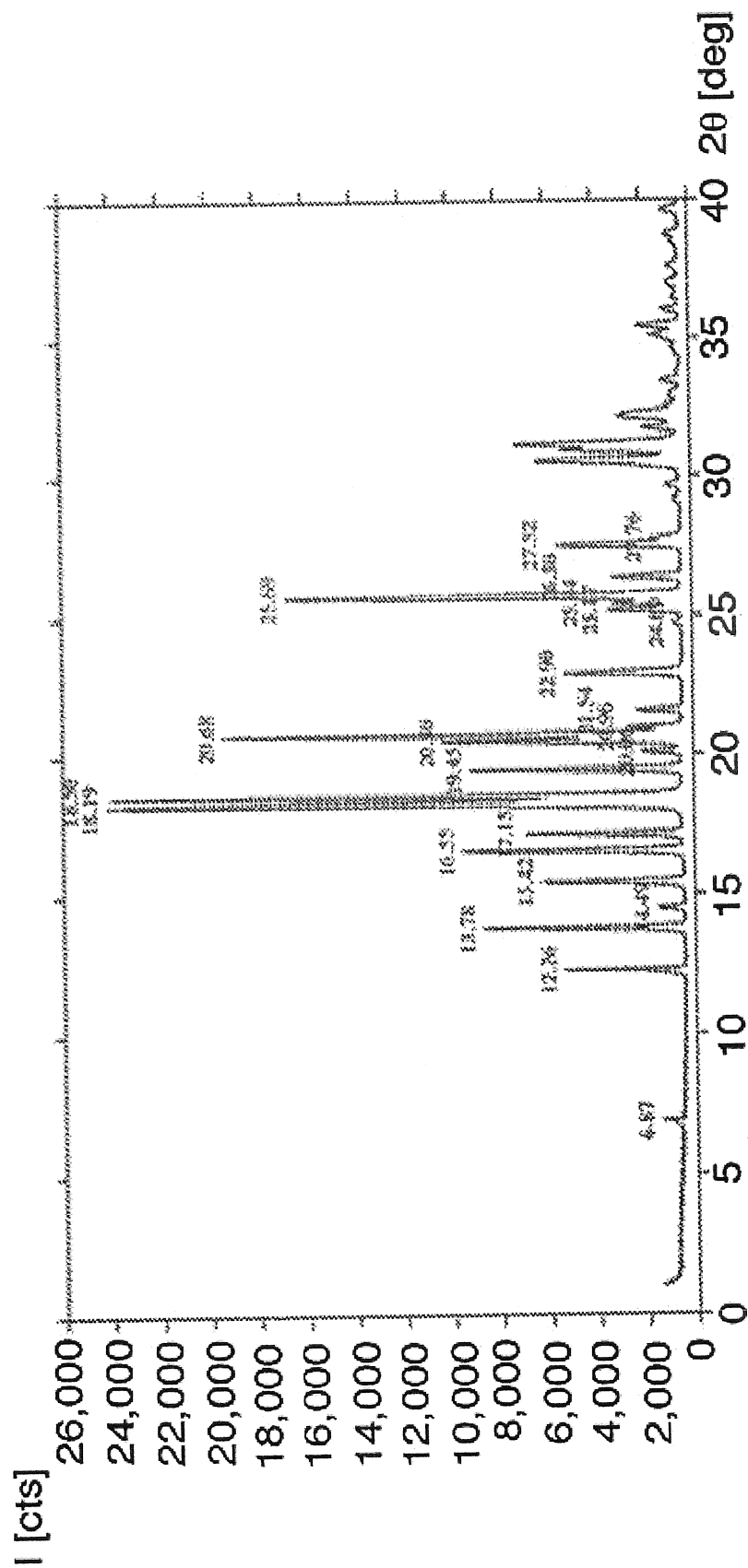


	Form A
Bravais Type	Primitive Orthorhombic
a [Å]	5.886
b [Å]	8.704
c [Å]	25.684
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	1,315.8
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Space Group(s)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

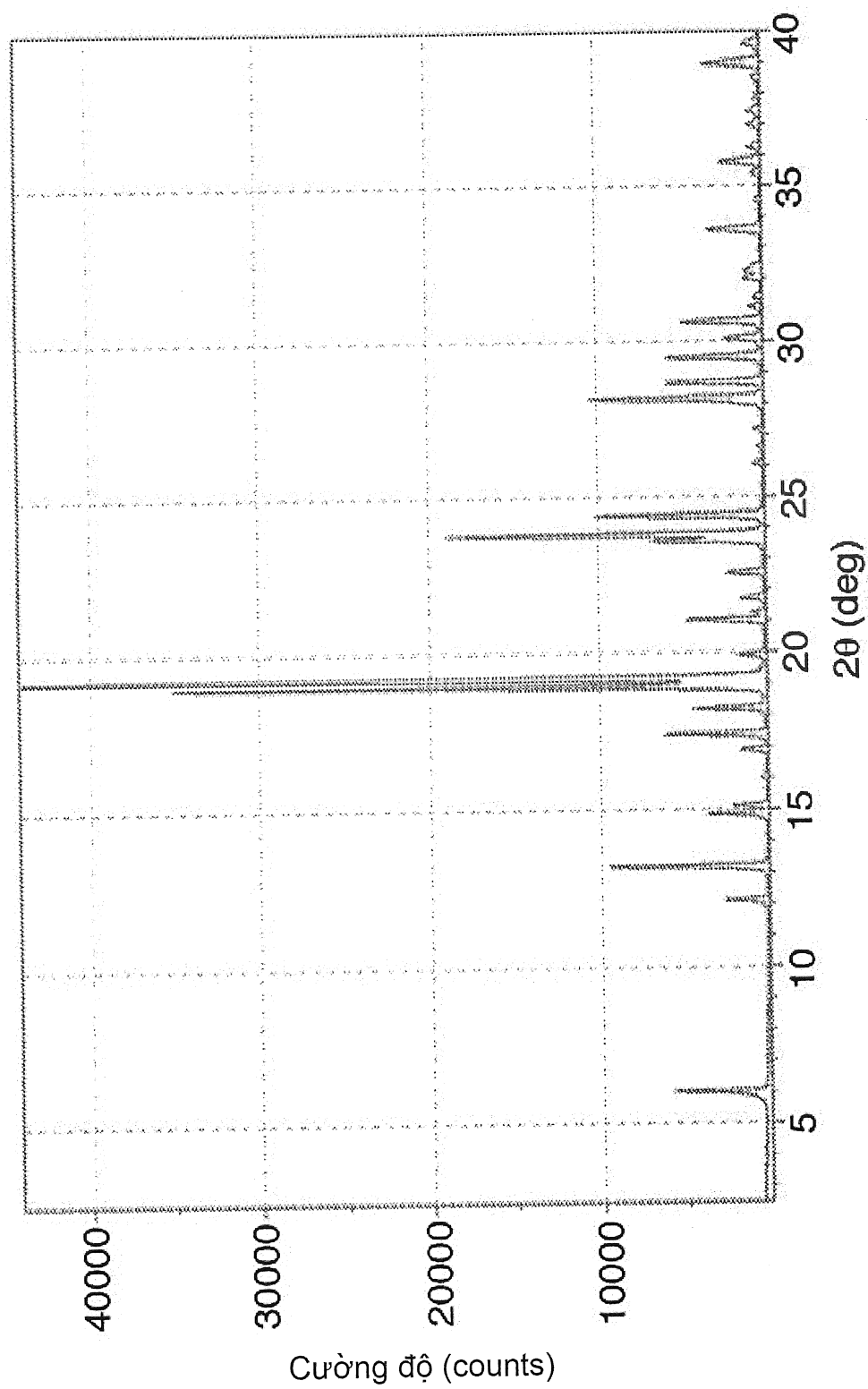
Nguồn

Đầu vào

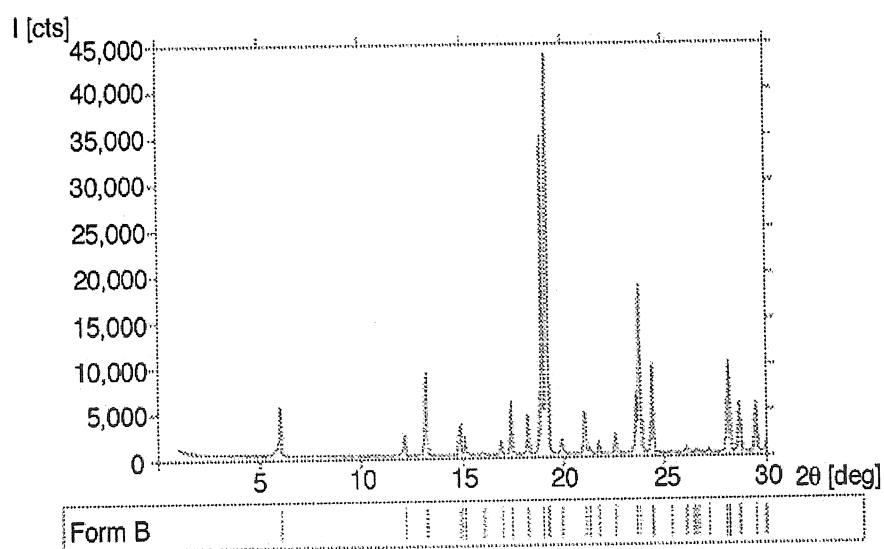
Hình 38: Kết quả chỉ số đo đối với mẫu XRPD được mô tả trong Hình 37 được thu thập bằng bức xạ Cu K α



Hình 39: Các đỉnh quan sát được đối với mẫu XPRD được mô tả trong Hình 37 được thu thập bằng bức xạ Cu K α



Hình 40: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể B

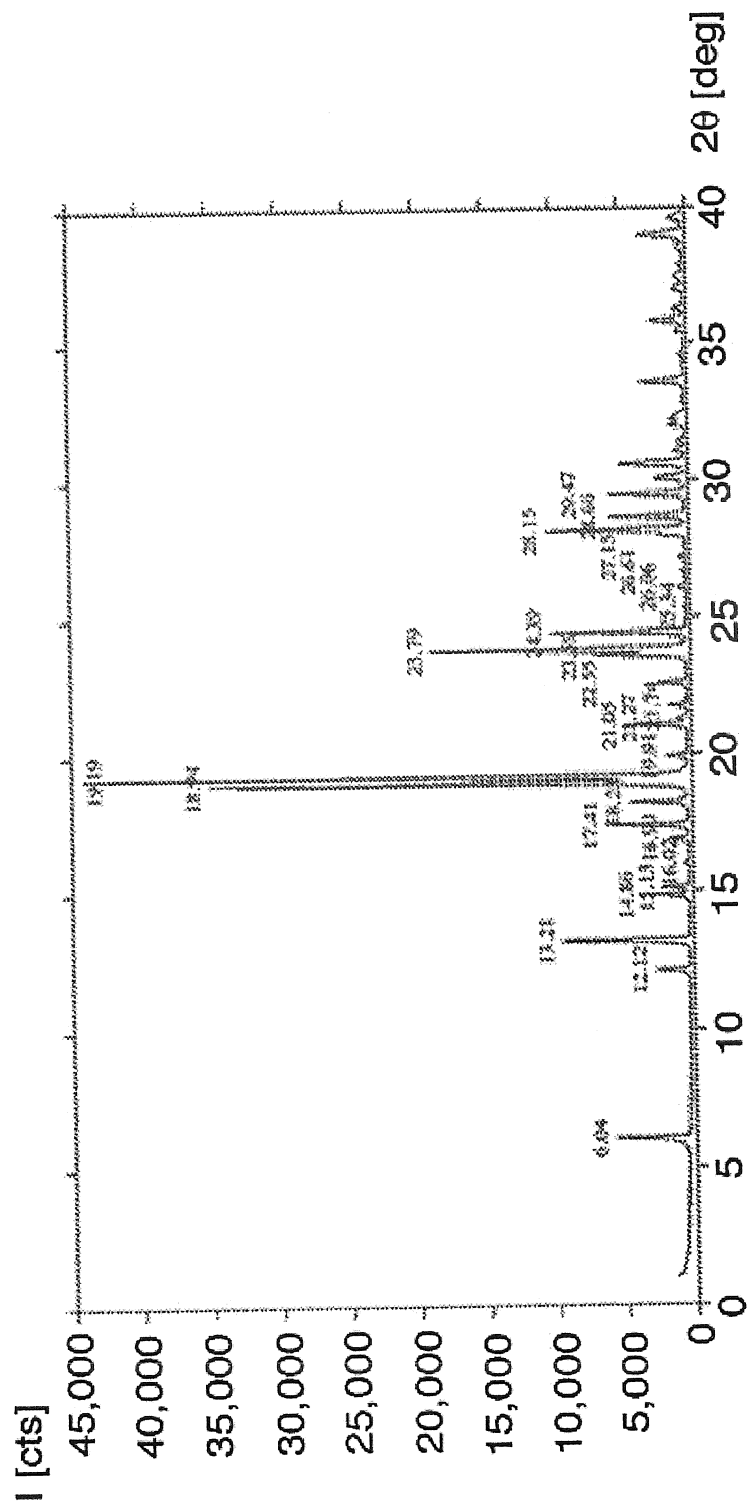


	Form B
Bravais Type	Primitive Orthorhombic
a [Å]	5.973
b [Å]	7.537
c [Å]	29.168
α [deg]	90
β [deg]	90
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	1,313.1
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Space Group(s)	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁ (19)

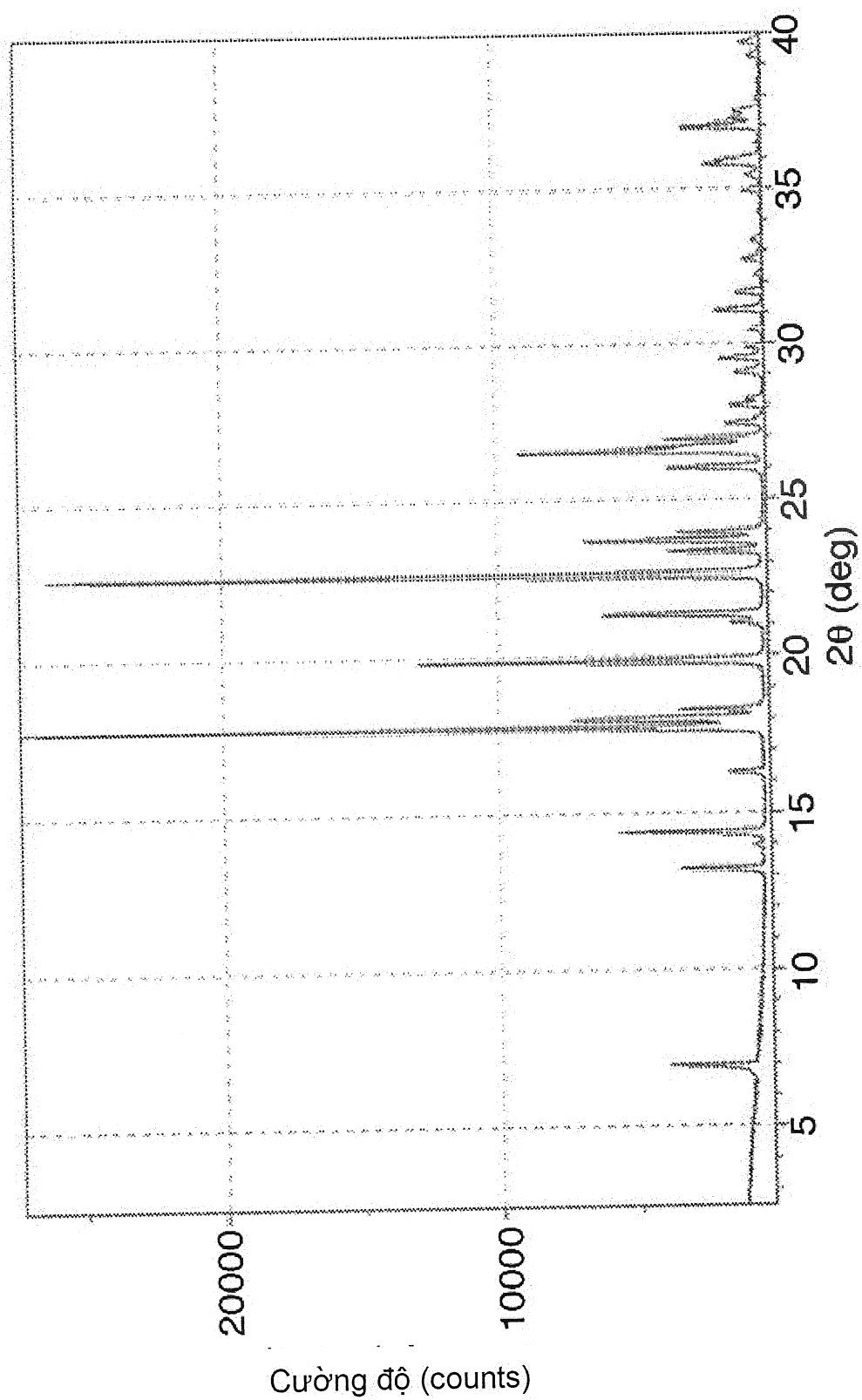
Nguồn

Đầu vào

Hình 41: Kết quả chỉ số đo đối với mẫu XRPD được mô tả trong Hình 40 được thu thập bằng bức xạ Cu K α

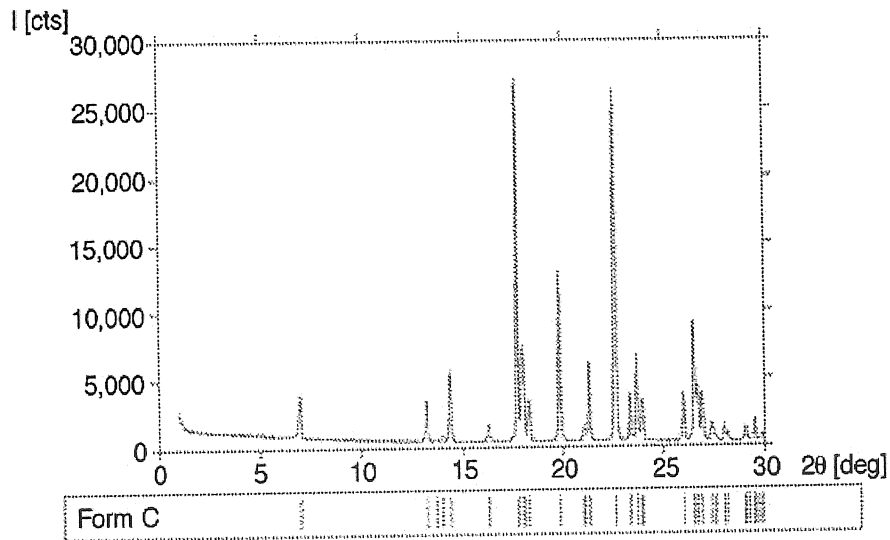


Hình 42: Các đỉnh quan sát được đối với mẫu XPRD được mô tả trong Hình 40 được thu thập bằng bảng bức xạ Cu K α



Hình 43: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể C

44/56

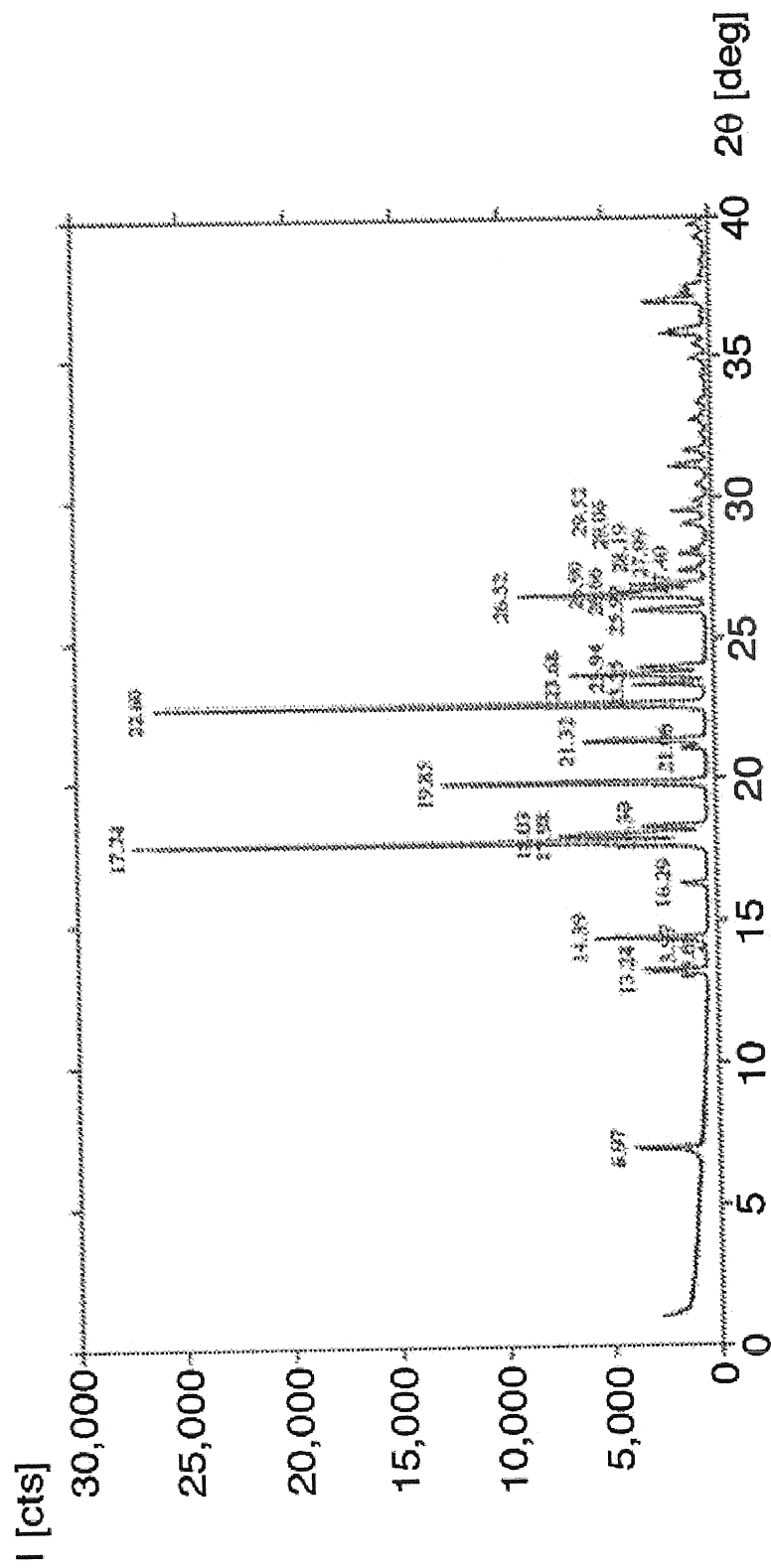


Form C	
Bravais Type	Primitive Monoclinic
a [Å]	6.541
b [Å]	7.863
c [Å]	12.809
α [deg]	90
β [deg]	98.70
γ [deg]	90
Volume [Å ³ /cell]	651.2
Chiral Contents?	Chiral
Extinction Symbol	P 1 2, 1
Space Group(s)	P2 ₁ (4)

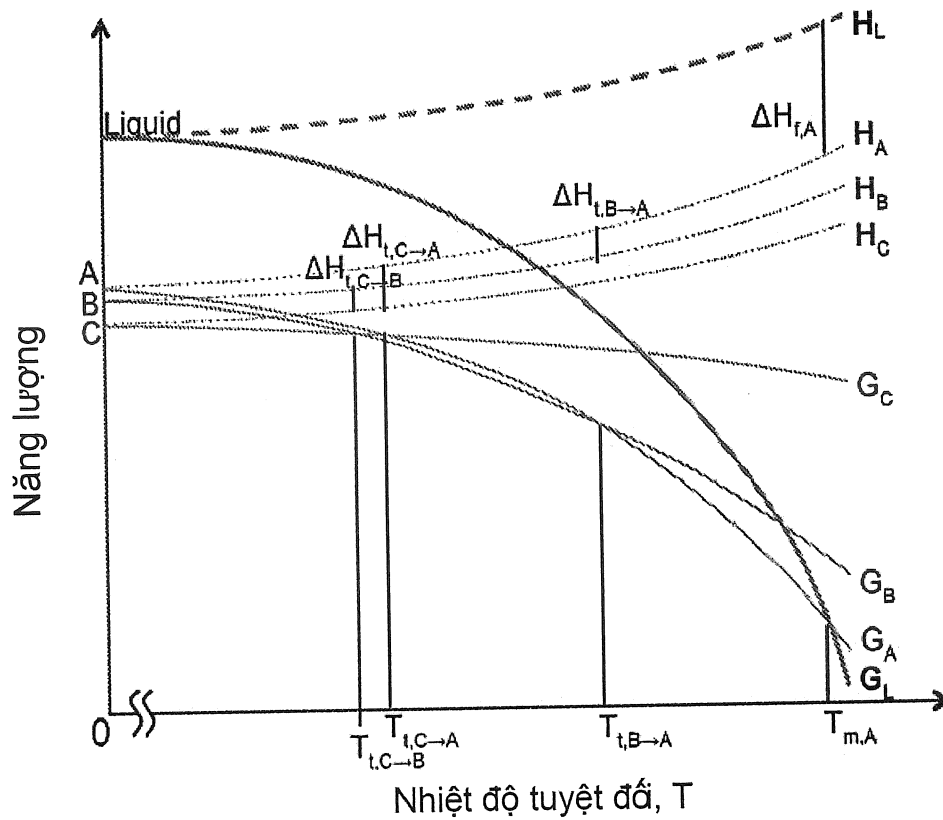
Nguồn

Thuật toán Triads™

Hình 44: Kết quả chỉ số đo đối với mẫu XRPD được mô tả trong Hình 43 được thu thập bằng bức xạ Cu Kα

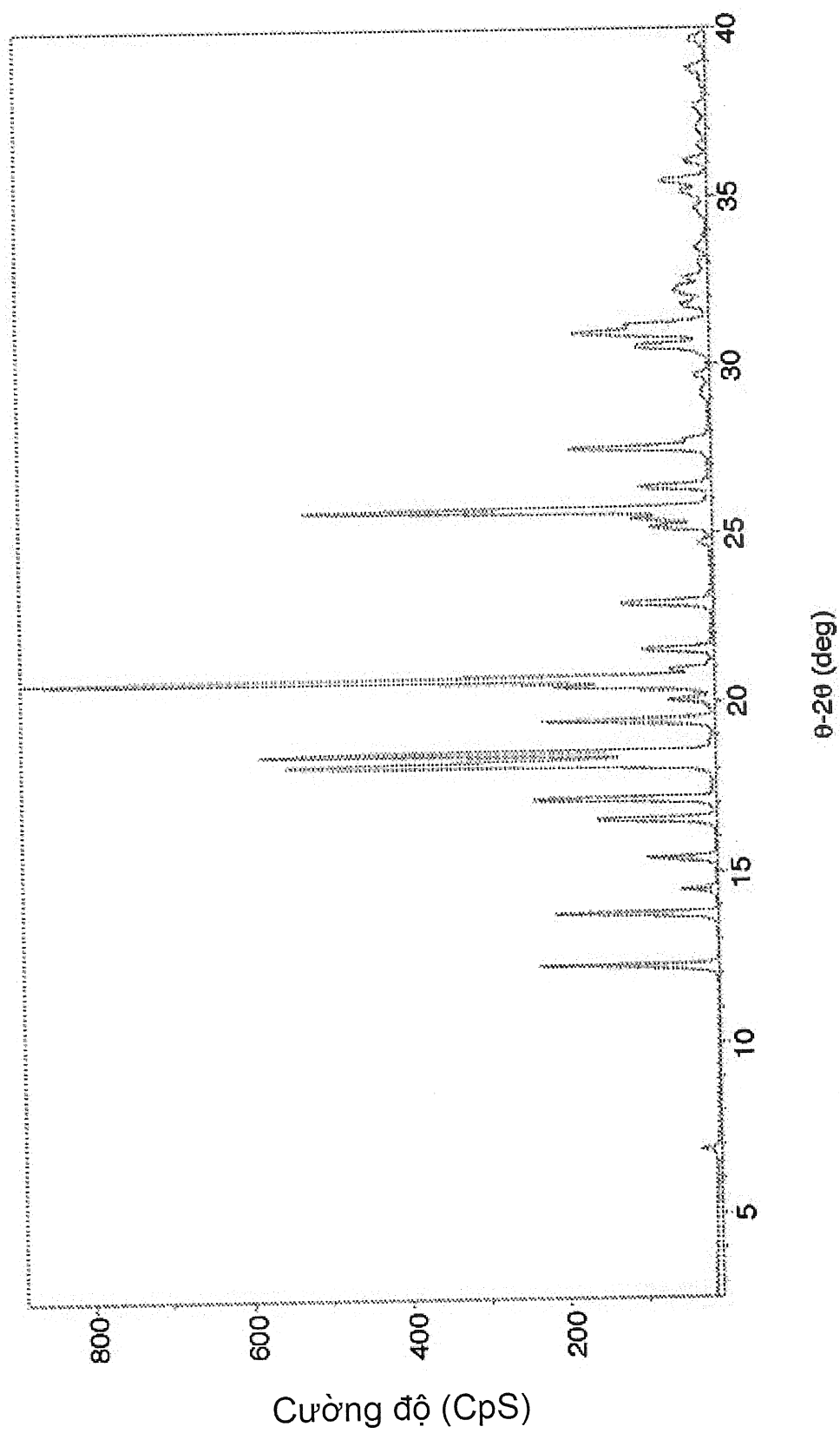


Hình 45: Các đỉnh quan sát được đối với mẫu XPRD được mô tả trong Hình 43 được thu thập bằng bức xạ Cu K α

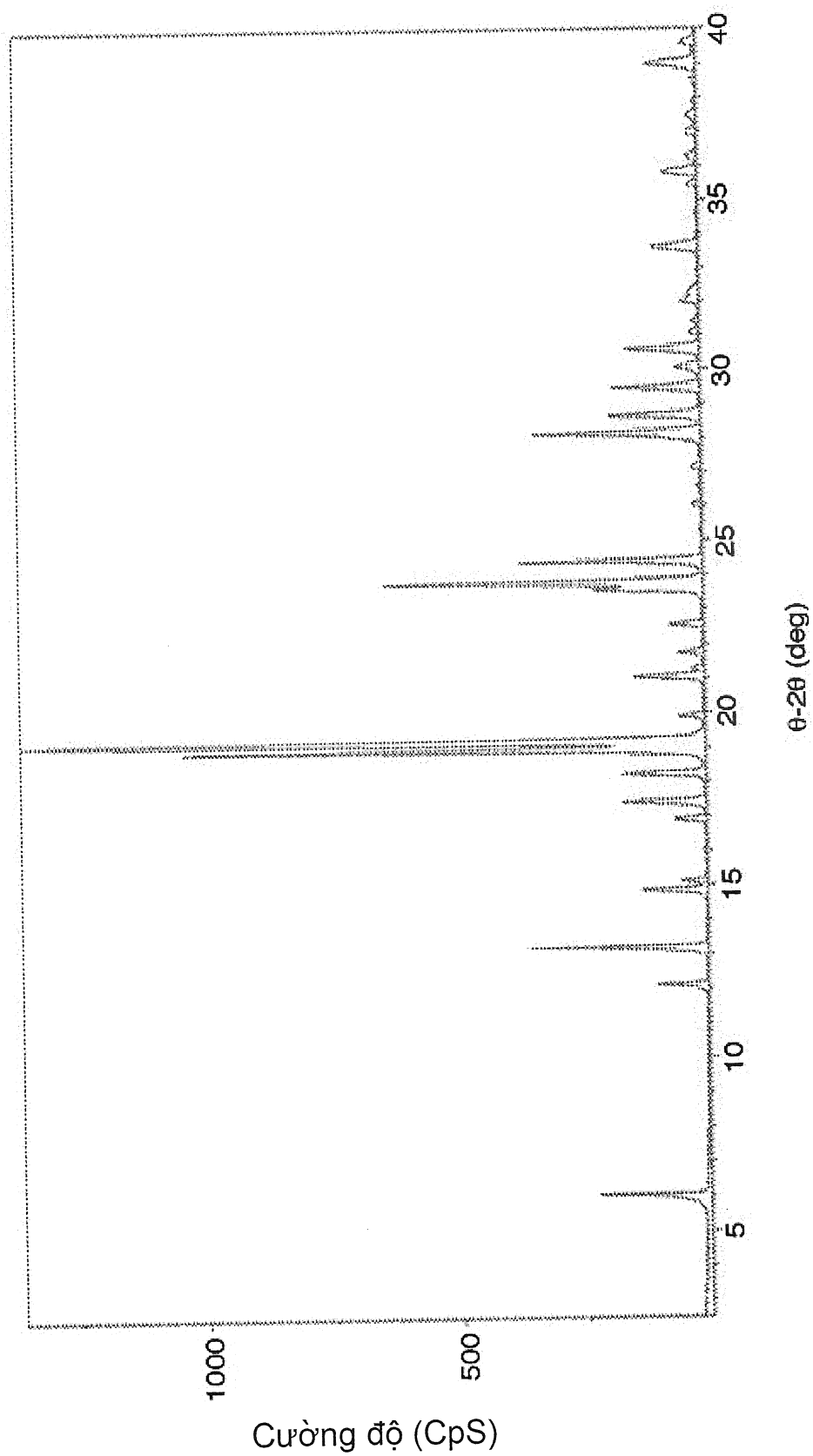


Hình 46: Các mảng nhiệt độ - năng lượng được đề xuất cho các Dạng Tinh thể A, B, và C

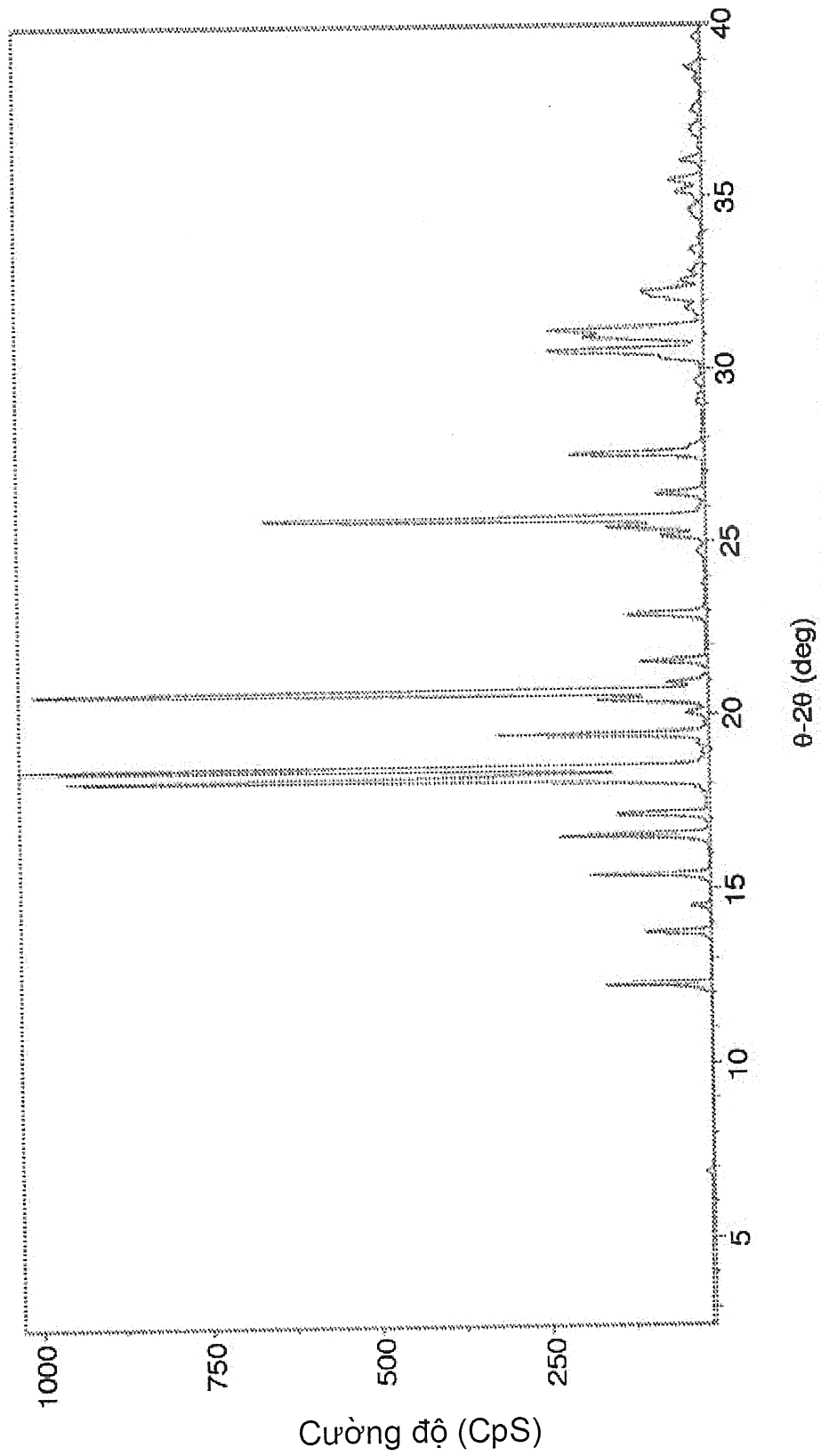
47/56



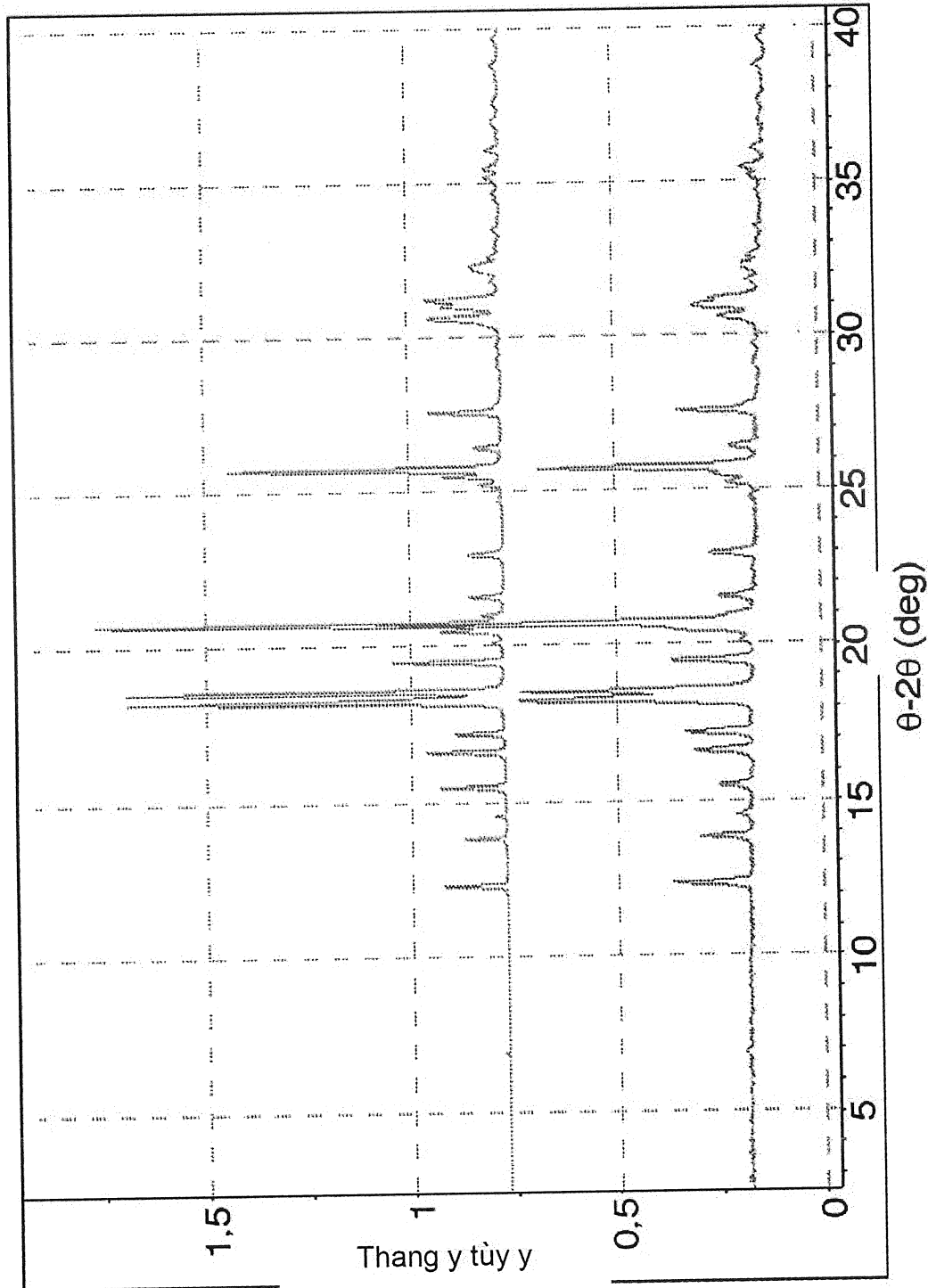
Hình 47: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A



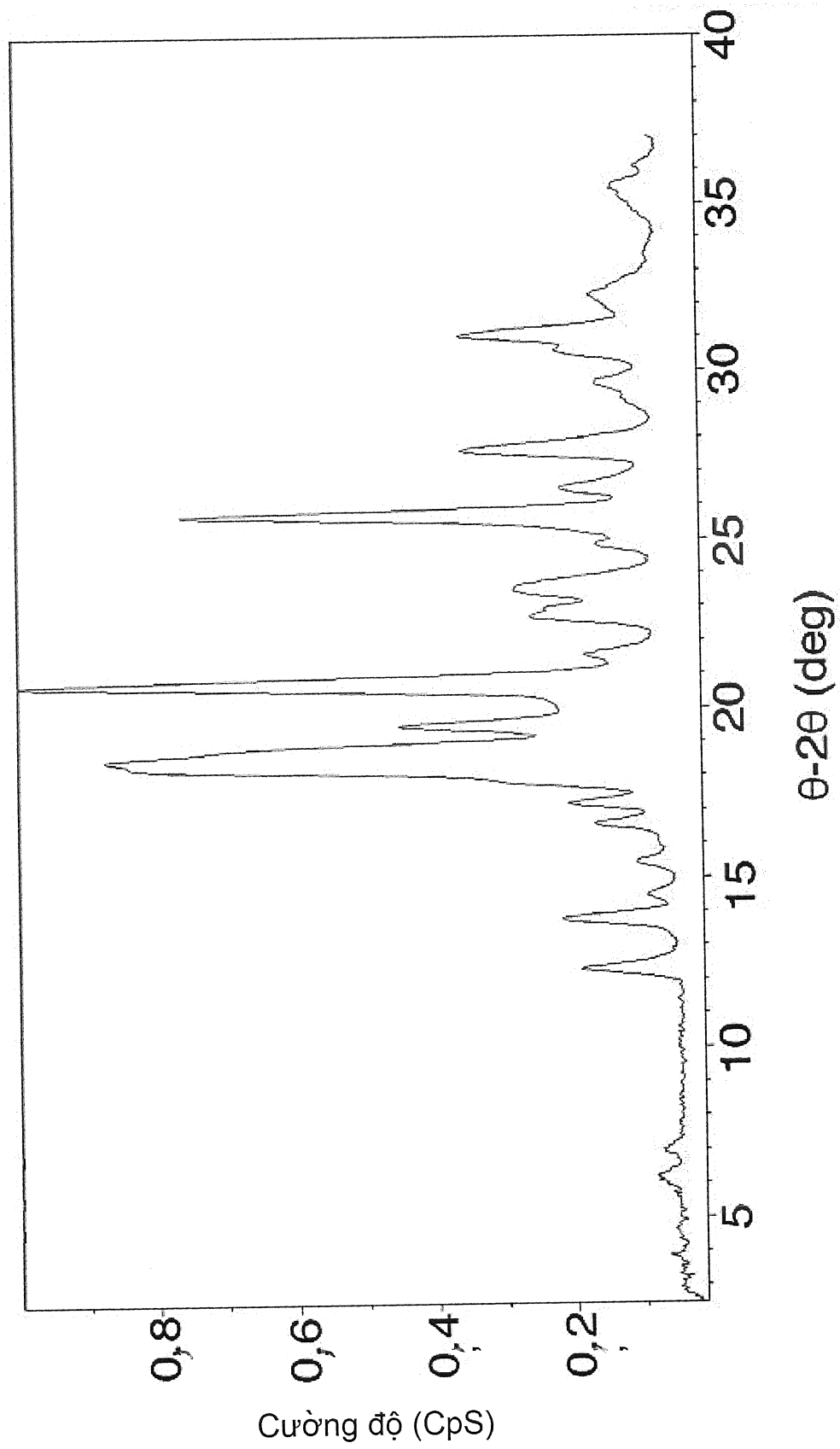
Hình 48: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể B



Hình 49: Mẫu XRPD của hỗn hợp của Dạng Tinh thể A và một lượng nhỏ của Dạng Tinh thể B

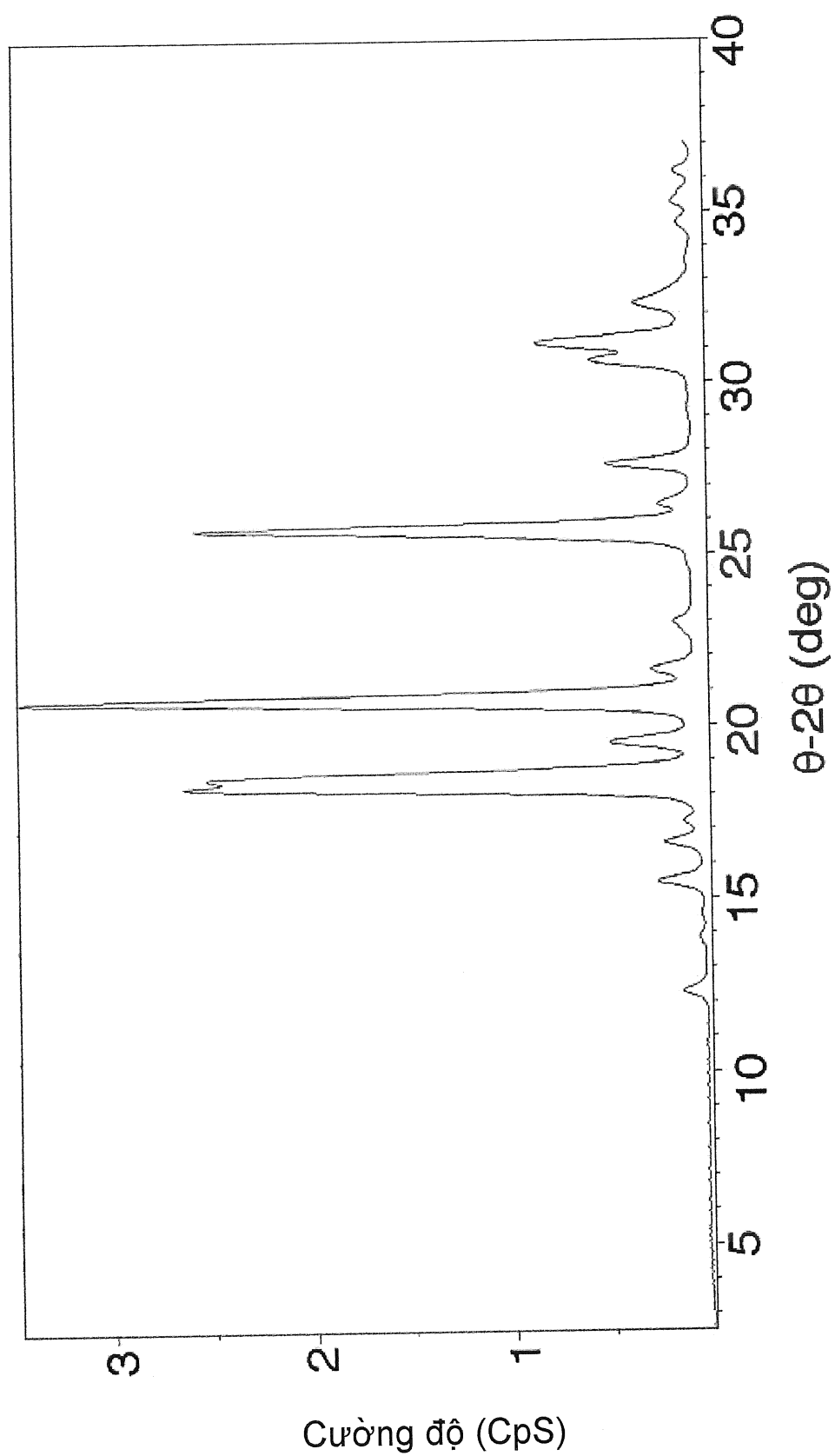


Hình 50: Các mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A trước và sau phân tích
DVS (phía trên: trước, phía dưới: sau)

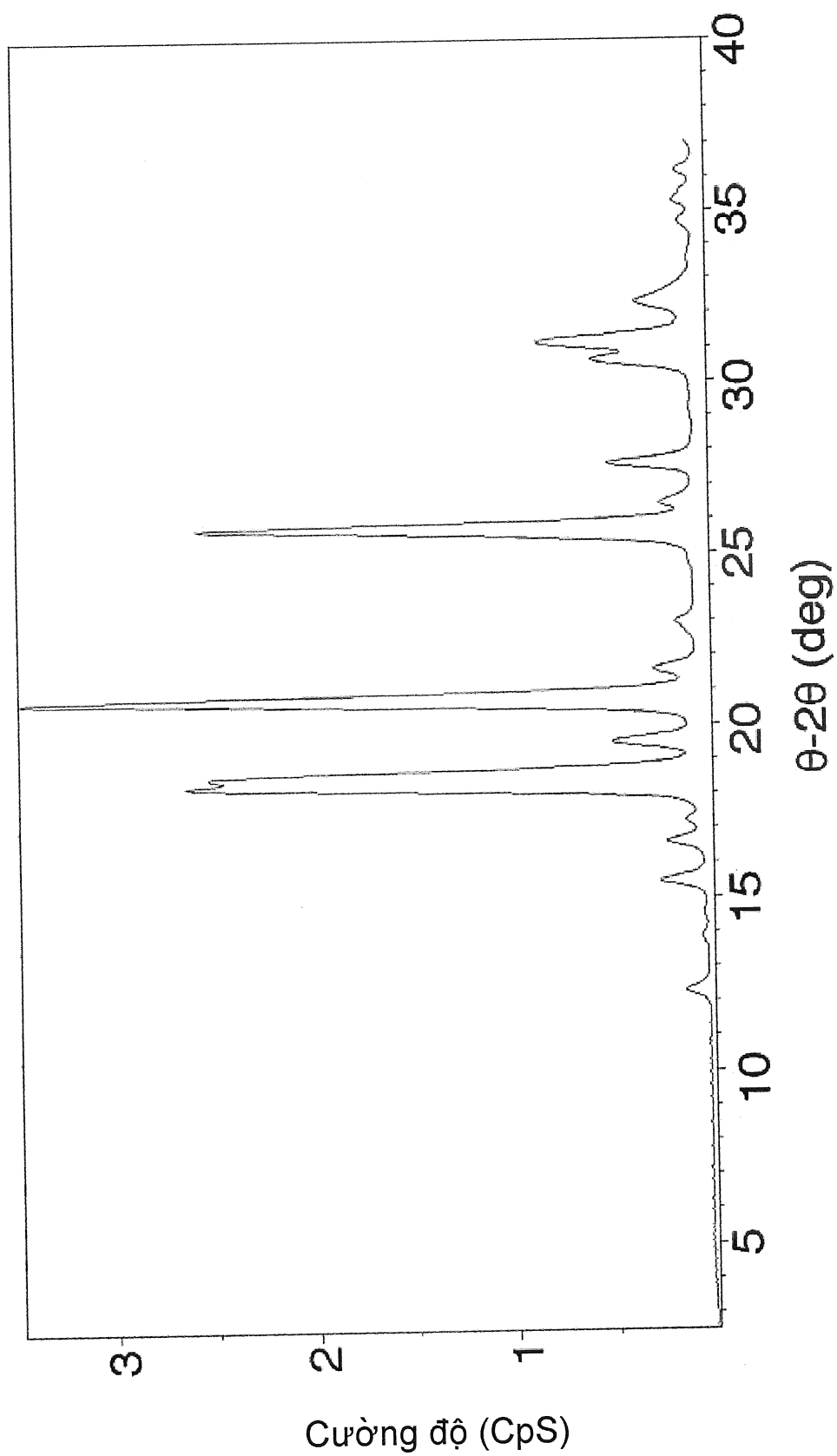


Hình 51: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A bị rối loạn

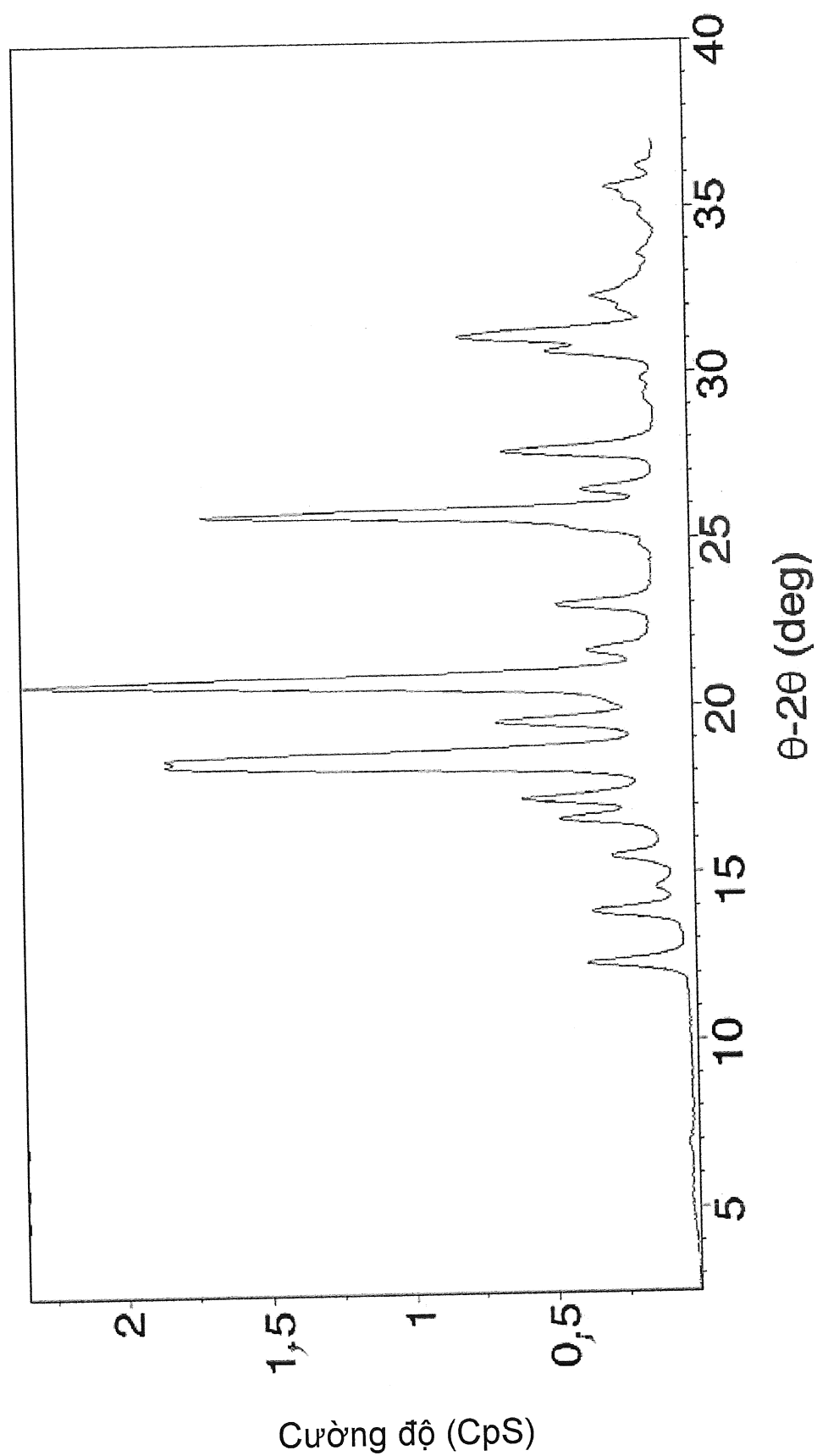
52/56



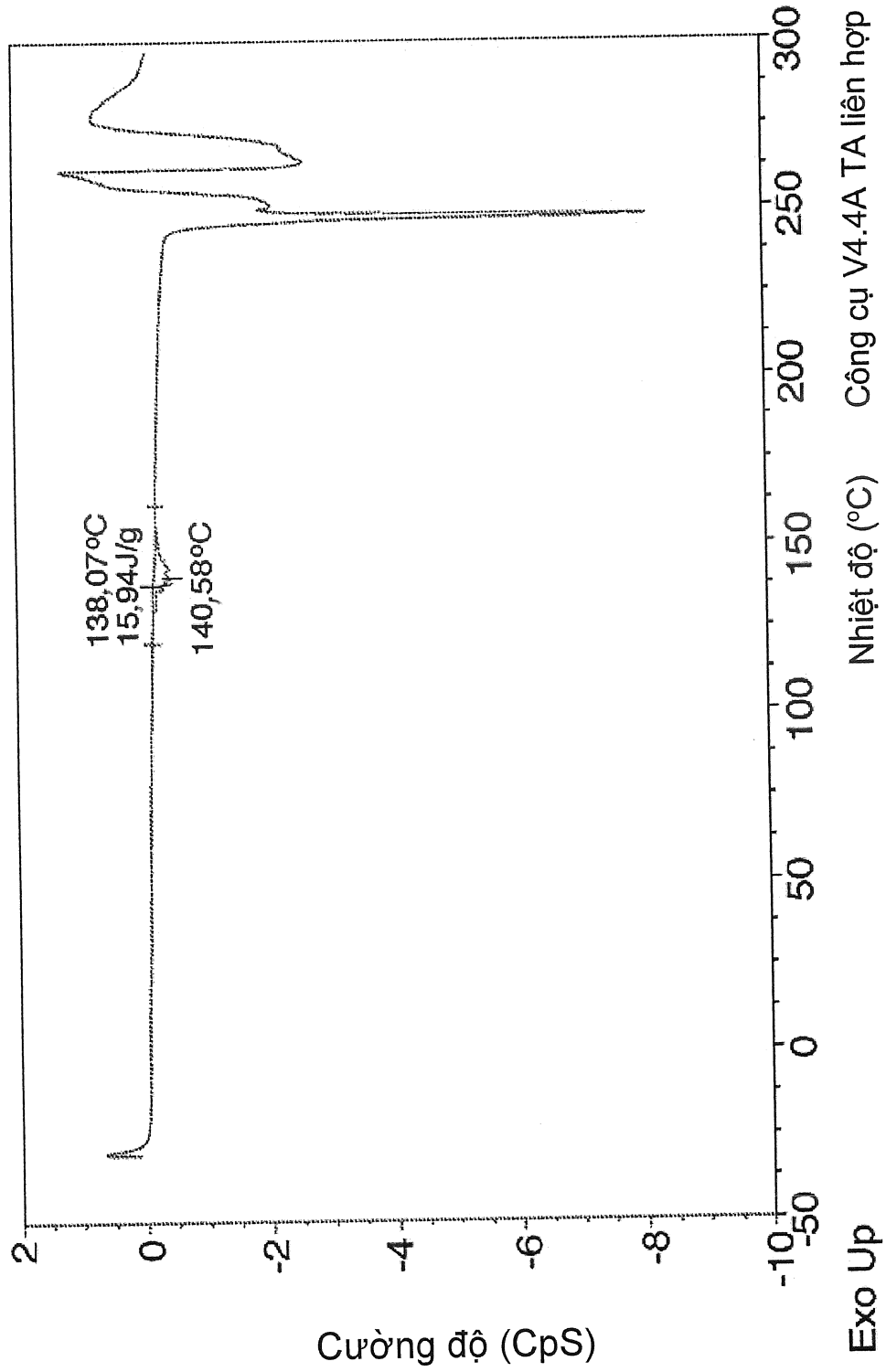
Hình 52: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A bị rối loạn



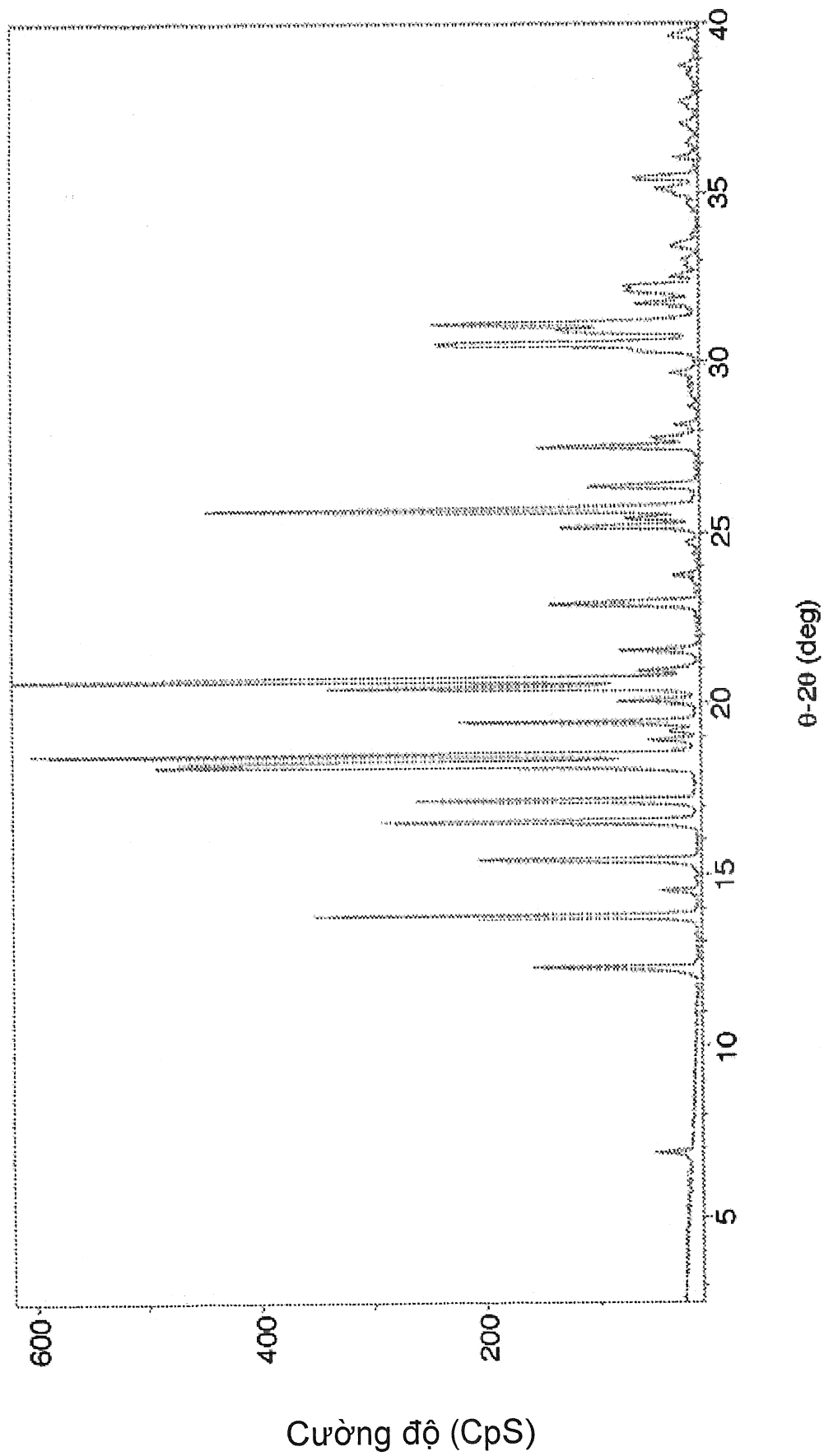
Hình 52: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A bị rối loạn



Hình 54: Mẫu XRPD của Dạng Tinh thể A bị rối loạn



Hình 55: Nhiệt đồ DSC của Dạng Tinh thể B



Hình 56 - Mẫu XRPD của hỗn hợp của các Dạng Tinh thể A và B