



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



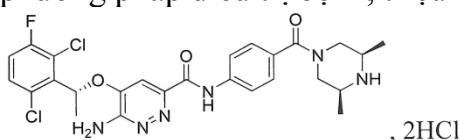
1-0033659

(51)⁷ C07D 403/10; A61P 25/00; A61P 3/00; (13) B
C07D 403/12; A61P 9/00; A61K 31/501;
A61P 35/00

(21) 1-2018-05961 (22) 01/06/2017
(86) PCT/CN2017/086760 01/06/2017 (87) WO/2017/206924 07/12/2017
(30) PCT/CN2016/084300 01/06/2016 CN
(45) 25/10/2022 415 (43) 25/03/2019 372A
(73) XCOVERY HOLDINGS, INC. (US)
Suite 202N, 11780 U.S. Highway One, Palm Beach Gardens, Florida 33408, United States of America
(72) LIANG, Congxin (US); MA, Yongbin (CN); HE, Wei (CN).
(74) Công ty Luật TNHH ADMC (ADMC)

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT {5- [(1R)-1-(2,6-DICLO-3-FLOPHENYL)ETOXY]-6-AMINOPYRIDAZIN-3-YL}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-DIMETYLPIPERAZINYL) CARBONYL]PHENYL} CARBOXAMIT HYDROCLORUA, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẠNG TINH THỂ NÀY

(57) Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức công thức (I) ({5-[(1R)-1-(2,6-diclo-3-flophenyl)etoxyl]-6-aminopyridazin-3-yl}-N-{4-[(3S,5R)-3,5-dimethylpiperazinyl)carbonyl]phenyl}carboxamit hydroclorua) và hydrat hoặc solvat của hợp chất này ở dạng tinh thể. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất và hợp chất ở dạng tinh thể, hợp chất trung gian liên quan, dược phẩm chứa hợp chất, việc ứng dụng hợp chất hoặc hợp chất ở dạng tinh thể để bào chế dược phẩm để điều trị bệnh, triệu chứng, hoặc rối loạn, và phương pháp điều trị bệnh, triệu chứng, hoặc rối loạn này.



Công thức I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể mới của hợp chất {5-[(1R)-1-(2,6-diclo-3-flophenyl)etoxy]-6-aminopyridazin-3-yl}-N-{4-[[((3S,5R)-3,5-dimethylpiperaziny)carbonyl]phenyl}carboxamit hydroclorua và hydrat hoặc solvat của nó. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất này và các dạng tinh thể và các hợp chất trung gian có liên quan, được phẩm chứa hợp chất được mô tả, và việc sử dụng chúng để ức chế hoạt tính của protein kinaza (PK). Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp sử dụng ít nhất một trong số các hợp chất hoặc dạng tinh thể và được phẩm được mô tả trên đây để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng có liên quan đến sự điều biến protein kinaza.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Protein kinaza là các enzym xúc tác sự phosphoryl hóa protein, trong hầu hết các trường hợp, sự phosphoryl hóa xảy ra trên các gốc serin (ser), threonin (thr) và tyrosin (tyr) của protein. Nhiều khía cạnh của cuộc sống tế bào (như sinh trưởng tế bào, biệt hóa, tăng sinh, chu kỳ và sự sống sót của tế bào) phụ thuộc vào hoạt tính của các protein kinaza. Hơn nữa, hoạt tính bất thường của protein kinaza có liên quan đến nhiều rối loạn như bệnh ung thư và viêm.

Cho đến nay đã phát hiện trên 500 loại protein kinaza. Chúng có thể được chia thành năm loại theo loại gốc axit amin mà protein nền của chúng được phosphoryl hóa: ① serin/threonin (Ser/Thr) protein kinaza: hydroxyl của protein được phosphoryl hóa; ② tyrosin (Tyr) protein kinaza: hydroxyl phenol của protein đóng vai trò gốc nhận phospho; ③ histidin protein kinaza: nhóm bazơ của histidin, arginin hoặc lysin của protein được phosphoryl hóa; ④ tryptophan protein kinaza: các gốc tryptophan của protein đóng vai trò gốc nhận phospho; ⑤ aspartyl/glutamyl protein kinaza: nhóm axyl của protein đóng vai trò nhóm nhận phosphat.

Protein tyrosin kinaza (PTK), hiện đã phát hiện trên 100 thành viên thuộc họ này, đóng vai trò quan trọng trong điều hòa sự biệt hóa, sinh trưởng và hoạt hóa tế bào. PTK có thể được chia thành hai loại, loại thụ thể và loại không thụ thể theo cấu trúc của nó, loại thụ thể được biết dưới dạng PTK xuyên màng, loại không thụ thể được biết dưới dạng PTK nội bào.

Sự xuất hiện và phát triển các khối u ở người phụ thuộc vào sự hoạt hóa hàng loạt gen gây ung thư và sự bất hoạt các gen kìm hãm khối u. Theo nghiên cứu về các khối u biểu mô, đã phát hiện rằng protein xuyên màng của tyrosin kinaza thụ thể (RTK) đóng vai trò cơ bản trong điều hòa sự sinh trưởng, biệt hóa và sự sống sót của tế bào, và đóng vai trò sống còn trong sự xuất hiện và phát triển các khối u.

Phân họ tiền gen gây ung thư MET trong số các RTK có 2 thành viên, MET và RON (receptor d'origine nantis).

Tiền gen gây ung thư C-Met mã hóa tyrosin kinaza thụ thể Met. Thụ thể Met, một phức mạch kép được glycosyl hóa 190 KDa, gồm một chuỗi α 50 KDa được kết nối disulfua với chuỗi β 145 KDa. Chuỗi α được phát hiện ngoại bào, trong khi chuỗi β bao gồm vùng xuyên màng và bào tương. Met đóng vào trò trong sinh khối u và di căn, và Met được biến đổi, sinh khối u và di căn bằng sự biểu hiện yếu tố sinh trưởng tế bào gan phổi tử của nó (HGF). (Jefferson, M. et al, Oncogene 1996, 13, 853-856; Michieli, P. et al, Oncogene 1999, 18, 5221-5231). C-Met được biểu hiện quá mức trong tỷ lệ phần trăm đáng kể bệnh ung thư ở người và được khuếch đại trong quá trình chuyển tiếp từ các khối u nguyên phát đến di căn. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy mối liên kết giữa sự biểu hiện C-Met và/hoặc HGF/SF với sự tiến triển nhiều loại bệnh ung thư khác nhau. Ngoài ra, sự biểu hiện qua mức C-Met hoặc HGF đã thể hiện là có liên quan đến tiên lượng xấu và tiên lượng bệnh ở nhiều loại bệnh ung thư chính ở người (bao gồm ung thư phổi, ung thư gan, ung thư dạ dày và ung thư vú). C-Met cũng trực tiếp liên quan đến các bệnh ung thư mà chưa được điều trị thành công, như ung thư tuyến tụy, u nguyên bào thần kinh và caxinom tế bào gan.

Các dạng tương đồng của RON bao gồm Stk (chuột nhắt) và Sea (gà). Phổi tử của nó là một protein kích thích đại thực bào (macrophage stimulating protein - MSP), một protein trong huyết thanh, tương đồng với HGF. Gen RON nằm trên nhiễm sắc

thể 3p21 của người, bao gồm 20 exon và 19 intron. Protein RON thuần thực là một heterodime gồm các tiểu đơn vị α và β với phân tử lượng khoảng 185 KDa. Sản phẩm gen RON có thể được phát hiện ở nhiều mô bình thường khác nhau của người. RON được biểu hiện trong các tế bào biểu mô người, bạch cầu hạt, đại thực bào đơn nhân, tế bào nhân không lồ, huỷ cốt bào, lớp mầm hạch hạnh nhân, các tế bào ruột non, đại tràng, thận, phổi và tủy xương. Trong những năm gần đây, các nghiên cứu đã thể hiện rằng ở nhiều dòng tế bào khối u nguyên phát và khối u ở người bao gồm hệ tiêu hóa, hệ bài tiết, phổi và vú, sự biểu hiện RON bị thay đổi đáng kể về chất và lượng. Hoạt tính gây ung thư của RON có liên quan đến hoạt tính của các kinaza, và hoạt tính kinaza RON có thể được điều chỉnh tăng đáng kể bởi sự biểu hiện quá mức, đột biến và các cơ chế phân cắt dẫn đến sự biến thể ác tính, sự sinh trưởng và di chuyển của các tế bào. RON cũng có thể hoạt động độc lập hoặc kết hợp với các yếu tố khác để gây ra sự xâm lấn của khối u và di căn (International Journal of Pathology and Clinical Medic, 2005, 25(5):441-443).

CSF1R (thụ thể yếu tố 1 kích thích kết cụm), còn gọi là C-fms, là một tyrosin kinaza thụ thể xuyên màng chuỗi đơn và là thành viên thuộc họ RTK mà chứa các motif globulin miễn dịch (Ig). CSF1R được biểu hiện chủ yếu trên các dòng tế bào đơn nhân cũng như các tế bào thuộc ống sinh sản của phụ nữ và nhau thai. Cũng đã phát hiện rằng CSF1R được biểu hiện ở các tế bào Langerhans, phân nhóm của các tế bào cơ trơn, tế bào B và tế bào thần kinh đệm ở da. Tác dụng sinh học chính của sự tải nạp tín hiệu CSF1R thu được từ sự biệt hóa, tăng sinh, di chuyển và sống sót của các tiền đại thực bào và huỷ cốt bào trong các dòng bạch cầu đơn nhân to.

Axl thuộc phân họ tyrosin kinaza thụ thể mà cũng bao gồm Tyro 3 và Mer. Sự biểu hiện quá mức Axl đã được báo cáo ở nhiều bệnh ung ở người và có liên quan đến sự nhiễm khuẩn và di căn ở bệnh ung phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư vú, ung thư dạ dày, caxinom tế bào thận và u nguyên bào thần kinh đệm. Các nghiên cứu gần đây đã thể hiện rằng sự biểu hiện quá mức Axl thông qua "công tắc tyrosin kinaza" gây ra sự kháng imatinib ở khối u mô đệm dạ dày ruột. Sự biểu hiện Axl do các thuốc hóa liệu pháp gây ra và sự biểu hiện quá mức Axl dẫn đến tính kháng ở bệnh bạch cầu tủy cấp, điều này cho thấy rằng Axl có thể có liên quan đến sự điều hòa nhiều khía cạnh

sinh khối u khác nhau. (Oncogene, 2009, 28:3442).

EphA2 thuộc phân nhóm lớn nhất EPH của các RTK của tyrosin kinaza thụ thể, và các nghiên cứu đã chứng tỏ rằng EphA2 có liên quan đến sự điều biến hàng loạt tình trạng bệnh lý, bao gồm các khối u (Pasquale EB. Eph receptors and ephrins in cancer: bidirectional signaling and beyond. Nat Rev Cancer 2010;10:165–80). Gần đây, các nghiên cứu đã chứng tỏ rằng sự phong bế EphA2 có thể khắc phục được tính kháng mắc phải đối với các chất ức chế EGFR kinaza ở bệnh ung thư phổi (Amato et al. Cancer Res 2016; 76(2); 305–18).

ROS1 là thành viên thuộc họ thụ thể insulin. Gần đây, sự sắp xếp lại ROS1 được phát hiện ở một số ít bệnh nhân mắc bệnh ung thư phổi. Và kazolinib, dưới dạng chất ức chế ROS1, rất hữu hiệu trong điều trị cho các bệnh nhân này (Bergethon et al. J. Clin. Oncol. 2012; 30(8), 863).

Sự sắp xếp lại NTRK1 với tính sinh khối u và tính nhạy thuốc cũng được phát hiện ở bệnh ung thư phổi (Vaishnavi et al. Nature Medicine 2013; 19(11), 1469). Gen NTRK1 mã hóa protein thụ thể yếu tố sinh trưởng dây thần kinh ái lực cao (TRKA).

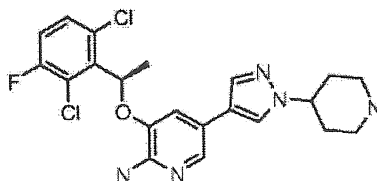
Kinaza bạch huyết bào tủy ghép (Anaplastic lymphoma kinase - ALK) thuộc siêu họ RTK. Do nhiễm sắc thể t2 lệch vị, các protein dung hợp ALK hoạt động cơ định gây ung thư được biểu hiện trong u lympho tế bào lớn tủy ghép (anaplastic large cell lymphoma - ALCL) và khối u nguyên bào sợi cơ viêm (inflammatory myofibroblastic tumor - IMT). ALK hiện đã được xem là tiền gen gây ung thư ở tỷ lệ nhỏ bệnh ung thư phổi thư phổi tế bào không nhỏ và u tế bào thần kinh. (Choi et al, Cancer Res 2008;68:(13); Webb et al, Expert Rev. Anticancer Ther. 2009; 9(3),331-356).

Gần đây, lớp phụ ALK mới được phát hiện là được biểu hiện ở 11% số u sắc tố và các loại ung thư đơn phát khác ở người, nhưng không có ở các mô bình thường (Wiesner et al. Nature 2015; 526, 453). Sản phẩm phiên mã ALK mới bắt đầu sự khởi đầu phiên mã thay thế (alternative transcription initiation - ATI) của intron trong ALK 19, gọi là ALK^{ATI}.

ALK cũng liên quan đến các bệnh ở hệ thần kinh. ALK đã thể hiện là điều hòa chức năng của vỏ não trước và hồi hải mã trong não người trưởng thành, và ALK được nhận dạng là đích mới đối với các triệu chứng tâm thần (như tâm thần phân liệt,

trầm cảm và nghiện dược chất (cocain)).

Crizotinib đã được báo cáo là chất ức chế hiệu quả tyrosin kinaza thụ thể HGF (C-Met) và ALK (WO2004076412; WO2006021881; WO2006021886).



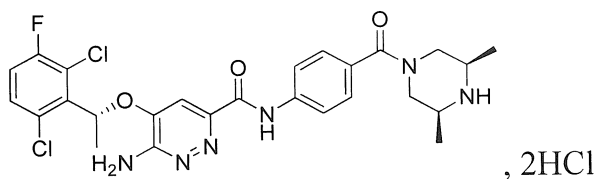
Crizotinib

Theo thử nghiệm lâm sàng pha I của crizotinib, 64% đạt tỷ lệ đáp ứng mục tiêu (ORR) và 90% đạt mức kiểm soát bệnh (J Clin Oncology 2010; 28: 7S, Suppl; abstr3). Không may là đáp ứng mạnh với crizotinib chỉ là tạm thời. Hầu hết các bệnh nhân phát triển tính kháng và bệnh tiến triển sau 6-18 tháng điều trị. Cụ thể, tỷ lệ đáng kể bệnh nhân mắc di căn não không điều trị được bằng crizotinib.

Các công bố đơn sáng chế trước đây (WO2009/154769A1, WO2012/048259A2, CN103298806B) mô tả các hợp chất pyridazin carboxyamid được thể dưới dạng chất ức chế protein kinaza, hầu hết trong số đó ức chế hiệu quả c-Met và ALK với $IC_{50} < 100$ nM. Do vẫn còn những nhu cầu chưa được đáp ứng về lựa chọn điều trị đối với các bệnh qua trung gian kinaza, các tác giả sáng chế tiếp tục sàng lọc dạng đa hình của các hợp chất pyridazin carboxamid được thể để đáp ứng các nhu cầu y tế của bệnh nhân.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất {5-[(1R)-1-(2,6-diclo-3-flophenyl)etoxy]-6-aminopyridazin-3-yl}-N-{4-[[((3S,5R)-3,5-dimetylpipezaziny)carbonyl]phenyl} carboxamid hydroclorua có công thức I:



Công thức I

Sáng chế cũng đề cập đến nhiều dạng tinh thể gần như tinh khiết của hợp chất có

công thức I, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

Theo sáng chế, các dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của chúng tồn tại ở một hoặc nhiều dạng tinh thể.

Đầu tiên, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó và mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có đỉnh đặc trưng các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$ và $19,3 \pm 0,2^\circ$. Để thuận tiện, dạng này theo sáng chế được gọi là dạng tinh thể A.

Thứ hai, sáng chế còn đề xuất các phương án ưu tiên của dạng tinh thể A trên đây:

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $19,3 \pm 0,2^\circ$ và $20,3 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $19,3 \pm 0,2^\circ$, $20,3 \pm 0,2^\circ$, $25,5 \pm 0,2^\circ$ và $30,7 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, dạng tinh thể A nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 1.

Sáng chế tổng kết mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể A như được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

2θ ($^\circ$)	Cường độ (I%)
$4,9 \pm 0,2$	13,7
$10,0 \pm 0,2$	100
$14,7 \pm 0,2$	17,7
$16,9 \pm 0,2$	20,3
$19,3 \pm 0,2$	63
$20,3 \pm 0,2$	22,4
$25,5 \pm 0,2$	10,8
$30,7 \pm 0,2$	14,9

Tốt hơn, dạng tinh thể A có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể A có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể A có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể A có độ tinh khiết $\geq 99,5\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể A là dihydrat.

Sáng chế còn đề xuất dạng tinh thể khác của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó và mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có đỉnh đặc trưng các góc nhiễu xạ 2θ là $10,5\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$ và $21,1\pm 0,2^\circ$. Để thuận tiện, dạng này theo sáng chế được gọi là dạng tinh thể B.

Sáng chế cũng đề xuất các phương án ưu tiên của dạng tinh thể B trên đây:

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể B trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $10,5\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$, $23,9\pm 0,2^\circ$ và $25,5\pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể B trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $10,5\pm 0,2^\circ$, $17,4\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$, $21,5\pm 0,2^\circ$, $23,9\pm 0,2^\circ$, $25,2\pm 0,2^\circ$ và $25,5\pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, dạng tinh thể B nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 2.

Sáng chế tổng kết mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể B như được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

2θ ($^\circ$)	Cường độ (I%)
$10,5\pm 0,2^\circ$	100
$17,4\pm 0,2^\circ$	56,1
$19,7\pm 0,2^\circ$	26,4
$21,1\pm 0,2^\circ$	33,4
$21,5\pm 0,2^\circ$	23,6
$23,9\pm 0,2^\circ$	26,6
$25,2\pm 0,2^\circ$	25,8
$25,5\pm 0,2^\circ$	28,8

Tốt hơn, dạng tinh thể B có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể B có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể B có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể B có độ tinh khiết $\geq 99,5\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể B là trihydrat.

Sáng chế cũng đề xuất dạng tinh thể khác của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó và mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có đỉnh đặc trưng các góc nhiễu xạ 2θ là $10,2 \pm 0,2^\circ$, $20,6 \pm 0,2^\circ$ và $21,8 \pm 0,2^\circ$. Để thuận tiện, dạng này theo sáng chế được gọi là dạng tinh thể C.

Thứ hai, sáng chế còn đề xuất các phương án ưu tiên của dạng tinh thể C trên đây:

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $10,2 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,6 \pm 0,2^\circ$, $21,8 \pm 0,2^\circ$ và $24,5 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $8,7 \pm 0,2^\circ$, $10,2 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $19,4 \pm 0,2^\circ$, $20,6 \pm 0,2^\circ$, $21,8 \pm 0,2^\circ$, $24,5 \pm 0,2^\circ$ và $25,9 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, dạng tinh thể C nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 3.

Sáng chế tổng kết mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể C như được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

2θ ($^\circ$)	Cường độ (I%)
$8,7 \pm 0,2$	23,1
$10,2 \pm 0,2$	100
$14,7 \pm 0,2$	26,1
$19,4 \pm 0,2$	29,4
$20,6 \pm 0,2$	46,9
$21,8 \pm 0,2$	33,9
$24,5 \pm 0,2$	23,4
$25,9 \pm 0,2$	23,2

Tốt hơn, dạng tinh thể C có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể C có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể C có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể C có độ tinh khiết $\geq 99,5\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể C là hợp chất dung môi metanol.

Sáng chế cũng đề xuất dạng tinh thể khác của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó và mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có đỉnh đặc trưng các góc nhiễu xạ 2θ là $9,2 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$ và $18,5 \pm 0,2^\circ$. Để thuận tiện, dạng này theo sáng chế được gọi là dạng tinh thể D.

Thứ hai, sáng chế còn đề xuất các phương án ưu tiên của dạng tinh thể D trên đây:

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể D trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,5 \pm 0,2^\circ$, $9,2 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,5 \pm 0,2^\circ$ và $20,1 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể D trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,5 \pm 0,2^\circ$, $9,2 \pm 0,2^\circ$, $18,0 \pm 0,2^\circ$, $18,5 \pm 0,2^\circ$, $19,5 \pm 0,2^\circ$, $20,1 \pm 0,2^\circ$, $22,3 \pm 0,2^\circ$ và $23,1 \pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, dạng tinh thể D nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 4.

Sáng chế tổng kết mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể D như được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

2θ ($^\circ$)	Cường độ (I%)
$4,5 \pm 0,2$	21,9
$9,2 \pm 0,2$	100
$18,0 \pm 0,2$	54,5
$18,5 \pm 0,2$	23,4
$19,5 \pm 0,2$	13,2
$20,1 \pm 0,2$	13,1
$22,3 \pm 0,2$	11,8
$23,1 \pm 0,2$	11,9

Tốt hơn, dạng tinh thể D có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể D có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể D có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể D có độ tinh khiết $\geq 99,5\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể D là hợp chất dung môi dimethyl sulfoxit.

Sáng chế còn đề xuất dạng tinh thể khác của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó và mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có đỉnh đặc trưng các góc nhiễu xạ 2θ là $4,8\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$ và $25,8\pm 0,2^\circ$. Để thuận tiện, dạng này theo sáng chế được gọi là dạng tinh thể E.

Thứ hai, sáng chế còn đề xuất các phương án ưu tiên của dạng tinh thể E trên đây:

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể E trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,8\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $16,3\pm 0,2^\circ$, $18,1\pm 0,2^\circ$, $20,8\pm 0,2^\circ$ và $25,8\pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể E trên đây có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,8\pm 0,2^\circ$, $9,6\pm 0,2^\circ$, $16,3\pm 0,2^\circ$, $18,1\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,8\pm 0,2^\circ$, $25,8\pm 0,2^\circ$ và $26,7\pm 0,2^\circ$.

Tốt hơn, dạng tinh thể E nêu trên có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 5.

Sáng chế tổng kết mẫu nhiễu xạ bột tia X đối với dạng tinh thể E như được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

2θ ($^\circ$)	Cường độ (I%)
$4,8\pm 0,2$	47,1
$9,6\pm 0,2$	100
$16,3\pm 0,2$	34,1
$18,1\pm 0,2$	28,3
$19,3\pm 0,2$	24,9
$20,8\pm 0,2$	26,8
$25,8\pm 0,2$	41,6
$26,7\pm 0,2$	20,9

Tốt hơn, dạng tinh thể E có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể E có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể E có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể E có độ tinh khiết $\geq 99,5\%$.

Tốt hơn, dạng tinh thể E là dihydrat.

Sáng chế cũng đề xuất các dạng vô định hình của các hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của chúng, với mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như được thể hiện trên Fig. 6.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B trên đây.

Sáng chế cũng đề xuất phương án ưu tiên về các dược phẩm nêu trên:

Tốt hơn, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B trong đó, và tá dược, chất phụ trợ hoặc chất mang dược dụng.

Tốt hơn, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể A và dạng tinh thể B trong đó, và tá dược, chất phụ trợ hoặc chất mang dược dụng.

Tốt hơn, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B theo sáng chế kết hợp với ít nhất một thành phần hữu hiệu khác.

Tốt hơn, dược phẩm chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể A và dạng tinh thể B theo sáng chế kết hợp với ít nhất một thành phần hữu hiệu khác.

Tốt hơn, dược phẩm ở dạng bào chế để dùng qua đường miệng.

Tốt hơn, dược phẩm ở dạng viên nén hoặc viên nang.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 20 mg đến 150 mg dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B và được bào chế với tổng lượng khoảng từ 50 mg đến 500 mg với ít nhất một tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất mang.

Tốt hơn, tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất mang trong dược phẩm là xenluloza vi tinh thể, manitol, crospovidon, croscarmelloza natri, tinh bột natri carboxymetyl, povidon, hydroxypropyl xenluloza và/hoặc axit stearic.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 0,01% khối lượng đến 99% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 0,01% khối lượng đến 99% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 0,1% khối lượng đến 70% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 0,1% khối lượng đến 70% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 70% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 70% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 50% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 50% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 30% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 1% khối lượng đến 30% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B.

Tốt hơn, dược phẩm chứa từ 10% khối lượng đến 30% khối lượng dạng tinh thể A và dạng tinh thể B.

Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B để điều chế thuốc để điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở bệnh nhân, trong đó trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này qua trung gian c-Met, RON, Axl, CSF1R, EphA2, ROS1 hoặc protein dung hợp ROS1, TRKA hoặc protein dung hợp TRKA, TRKB, TRKC, ALK, ALK^{AT1} hoặc protein dung hợp ALK.

Sáng chế cũng đề xuất phương án ưu tiên về việc sử dụng trên đây dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B:

Tốt hơn, protein dung hợp ALK là EML4-ALK hoặc NPM-ALK kinaza.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư và/hoặc bệnh tăng sinh.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư phổi, u hắc tố, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy,

bệnh ung thư não, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư da, bệnh ung thư xương, u thần kinh đệm, u lympho, u nguyên bào thần kinh, caxinom tế bào gan, caxinom tế bào thận dạng nhú và/hoặc caxinom tế bào vảy ở đầu và cổ.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) kháng điều trị crizotinib.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý u hắc tố.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh thần kinh, bệnh tâm thần, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường và/hoặc bệnh tim mạch.

Tốt hơn, bệnh tâm thần là tâm thần phân liệt, trầm cảm và/hoặc nghiện hoặc lạm dụng dược chất.

Tốt hơn, tình trạng nghiện hoặc lạm dụng dược chất là nghiện hoặc lạm dụng cocain, thuốc lá hoặc rượu.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bằng cách cho bệnh nhân sử dụng dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề xuất các phương án ưu tiên về phương pháp điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý cho bệnh nhân được mô tả trên đây bằng cách sử dụng dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B:

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là qua trung gian c-Met, RON, Axl, CSF1R, EphA2, ROS1 hoặc protein dung hợp ROS1, TRKA hoặc protein dung hợp TRKA, TRKB, TRKC, ALK, ALK^{ATL} hoặc protein dung hợp ALK.

Tốt hơn, protein dung hợp ALK là EML4-ALK hoặc NPM-ALK kinaza.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư và/hoặc bệnh tăng sinh.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư phổi, u hắc tố, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư não, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư da, bệnh ung thư xương, u thần kinh đệm, u lympho, u nguyên bào thần kinh, caxinom tế bào gan, caxinom tế bào thận dạng nhú và/hoặc caxinom tế bào vảy ở

đầu và cổ.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) kháng điều trị crizotinib.

Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý u hắc tố.

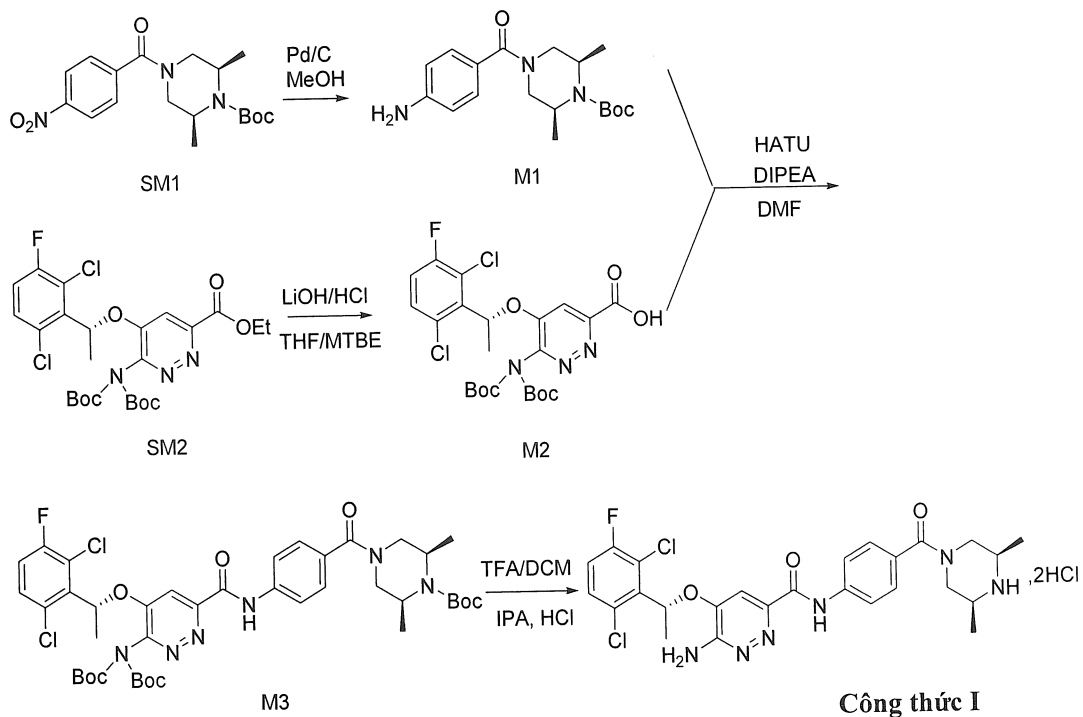
Tốt hơn, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh thần kinh, bệnh tâm thần, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường và/hoặc bệnh tim mạch.

Tốt hơn, bệnh tâm thần là tâm thần phân liệt, trầm cảm và/hoặc nghiện hoặc lạm dụng dược chất.

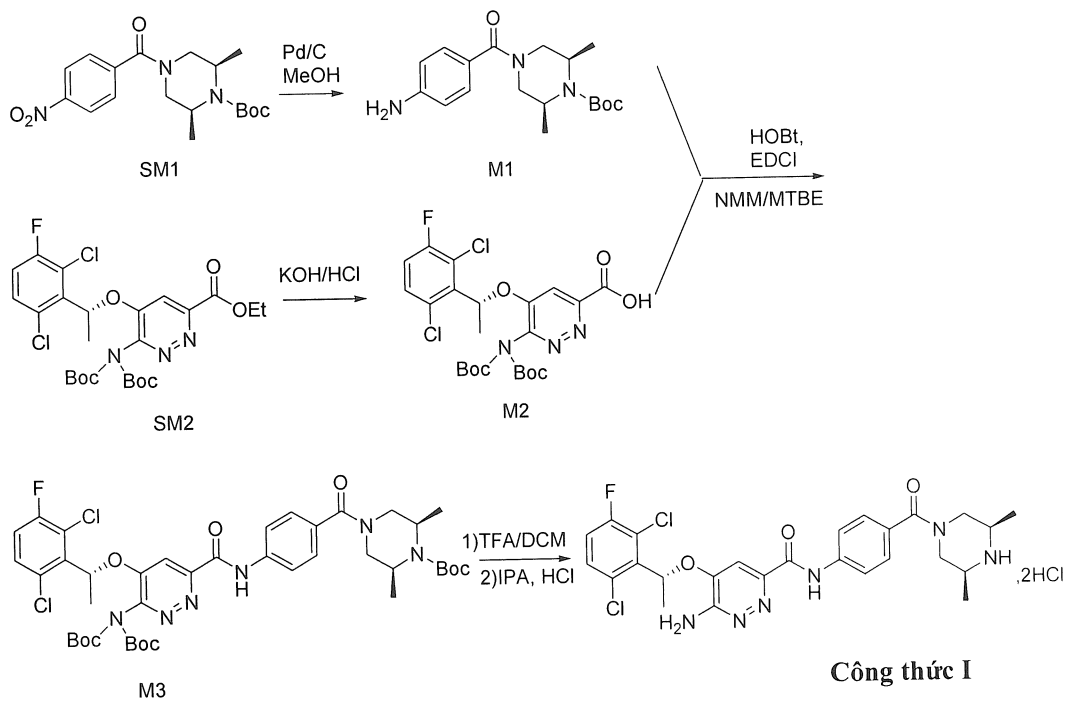
Tốt hơn, nghiện hoặc lạm dụng dược chất là nghiện hoặc lạm dụng cocain, thuốc lá hoặc rượu.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức I, như sau:

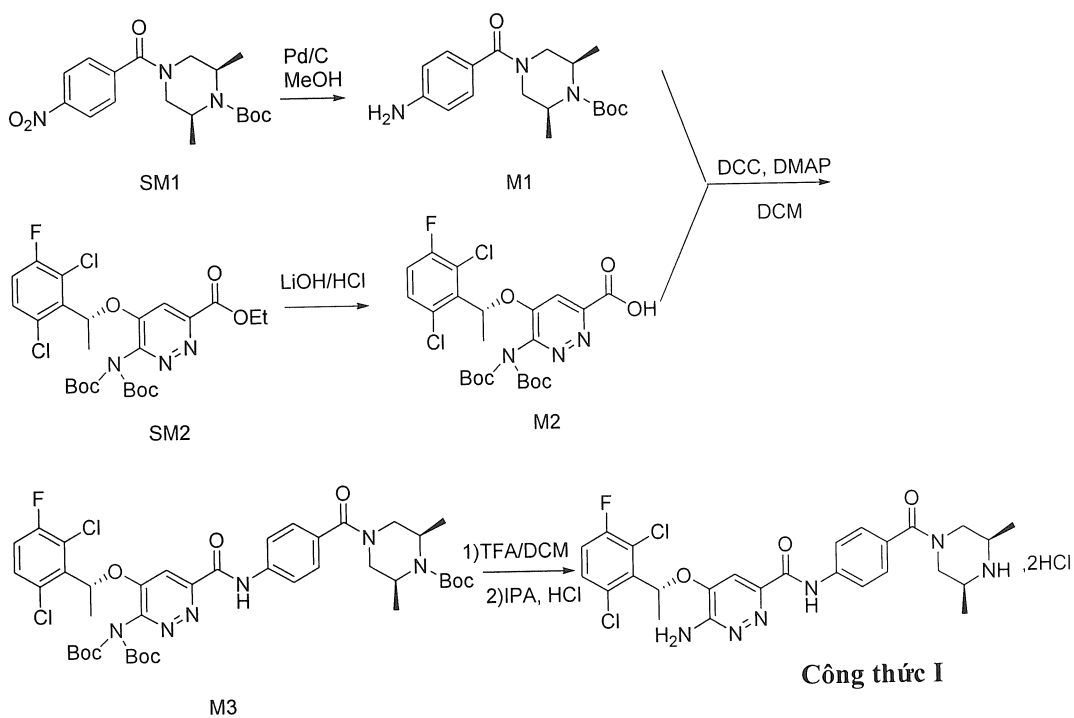
Phương pháp 1:



Phương pháp 2:

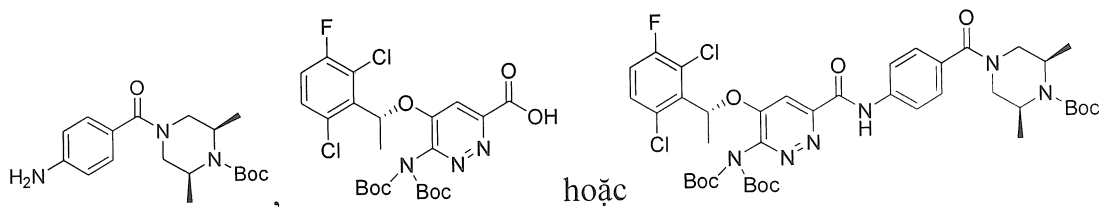


Phương pháp 3:



Sáng chế cũng đề xuất các hợp chất trung gian để điều chế hợp chất có công thức

I, như sau:



Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế dạng tinh thể A và dạng tinh thể B của các hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của chúng.

Trong đó, dạng tinh thể A được điều chế như sau:

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đặt trong ống ly tâm, và bảo quản trong môi trường etanol hoặc axetonitril kín khí trong 6 - 10 ngày ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng tinh thể A; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào etanol, khuấy ở 4°C đến 25°C, và lọc để tạo ra dạng tinh thể A; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào etanol ở 4°C đến 25°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được bổ sung n-heptan có khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn tinh thể, sau đó lọc để thu được dạng tinh thể A; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào metyl tert-butyl ete/etanol hoặc n-heptan/etanol ở 55°C đến 70°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; và dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được khuấy ở -20°C đến khi quan sát thấy chất rắn, và lọc để thu được dạng tinh thể A; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào rượu sec butylic, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, lọc, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ từ 35°C đến 50 °C để làm bay hơi dung môi, tạo ra dạng tinh thể A; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào metanol, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc, sau đó dịch lọc được bổ sung carboxymetyl xenluloza, và cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể A.

Trong đó phương pháp điều chế dạng tinh thể B là như sau:

dạng tinh thể A được bổ sung vào metanol, etanol hoặc nước, hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, lọc, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng (20°C) đến 40°C để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào metanol/nước, metanol/axeton, metanol/etyl axetat, metanol/metyl tert-butyl ete, metanol/tetrahydrofuran, metanol/diclometan, etanol/nước, etanol/butanon, etanol/isopropyl axetat, etanol/n-heptan, trifloetanol/nước, trifloetanol/etyl axetat, trifloetanol/tetrahydrofuran, nước/metanol, nước/etanol, nước/trifloetanol, nước/isopropanol, nước/axeton, nước/tetrahydrofuran hoặc nước/axetonitril, hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, sau đó dung dịch này được lọc và cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng (20°C) đến 40°C để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể B ; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào rượu bậc thấp, nước, nitrometan, butanon, etyl ete, etyl axetat, tetrahydrofuran, toluen hoặc n-heptan để tạo ra huyền phù ; sau đó huyền phù này được khuấy trong 4 đến 5 ngày ở nhiệt độ trong phòng đến 40°C, và ly tâm để thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào lớp nước-etyl axetat bão hòa, lớp etyl axetat bão hòa trong nước, etanol/dietyl ete, toluen/axetonitril, butanon/etanol hoặc toluen/isopropyl ete để tạo ra huyền phù; sau đó huyền phù này được khuấy ở 4°C đến 40°C trong 4 - 5 ngày và ly tâm để thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào metanol, axeton/nước (3:1 thể tích/thể tích) hoặc axetonitril/nước (3:2 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; sau đó dung dịch này được bổ sung hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, povidon K30, polyalylamin hydroclorua, carboxymethylxenluloza hoặc rượu polyvinyllic, cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào rượu bậc thấp hoặc nước ở 60°C -70°C, hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, và khuấy ở 4°C đến khi quan sát thấy tinh thể, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào axeton/trifloetanol, axeton/nước, dioxan/nước, axetonitril/nước hoặc metyl t-butyl ete/n-propanol ở 55°C đến 70 °C, hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; và dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc, sau đó dịch lọc được khuấy ở -20°C đến khi quan sát thấy tinh thể, sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào nitrometan/metanol, axetonitril/metanol,

butanon/etanol, etyl axetat/etanol, 1,4-dioxan/etanol hoặc tetrahydrofuran/nước ở 60°C đến 70°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt, lọc và cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào metanol, etanol, nước, trifloetanol, n-propanol hoặc dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ trong phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; dung dịch này được dịch lọc, và dịch lọc được bổ sung từng giọt axeton, etyl axetat, metyl t-butyl ete, isopropyl ete, isopropyl axetat, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, n-heptan, diclometan hoặc cloroform đến khi quan sát thấy lượng lớn tinh thể, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào metanol hoặc etanol ở nhiệt độ trong phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; và sau đó dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được bổ sung diclometan hoặc tetrahydrofuran có khuấy, và cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể B; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đưa vào các ống ly tâm, và sau đó các ống ly tâm này được đặt trong môi trường n-butanol, nước, nitrometan, etyl axetat, metyl tert-butyl ete, tetrahydrofuran, metylen clorua, cloroform hoặc toluen để khuếch tán, để tạo ra dạng tinh thể B; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào n-propanol, nước, butanon, etyl axetat, tetrahydrofuran, diclometan, etanol, isopropanol, n-butanol, axeton, etyl ete, isopropyl axetat, 1,4-dioxan, axetonitril, cloroform, sec-butanol, nitrometan hoặc toluen, khuấy ở 4°C đến 40°C trong 30 phút, sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể B; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào isopropyl ete/metanol, etyl axetat/metanol, 1,4-dioxan/metanol, butanon/etanol, axetonitril/etanol, n-heptan/etanol, nitrometan/trifloetanol, ete/trifloetanol, tetrahydrofuran/trifloetanol, axeton/nước, tetrahydrofuran/nước, axetonitril/nước, metyl tert-butyl ete/isopropanol, isopropyl axetat/ n-propanol, metylxyclohexan/n-butanol, axeton/dimetyl sulfoxit, etyl axetat/dimetyl sulfoxit, axetonitril/dimetyl sulfoxit, metyl tert-butyl ete/cloroform hoặc toluen/etyl axetat để

tạo ra huyền phù, khuấy ở 4°C đến 40°C, sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể B; hoặc,

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đặt ở nhiệt độ trong phòng với độ ẩm 85% RH trong 10 ngày để thu được dạng tinh thể B; hoặc,

dạng tinh thể A được bổ sung vào nước hoặc metanol, và hòa tan để thu được dung dịch trong suốt; dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được làm bay hơi kiểu quay đến khô ở 40°C – 60°C, thu được dạng tinh thể B.

Các dạng tinh thể theo sáng chế gần như tinh khiết.

Thuật ngữ “gần như tinh khiết” như được sử dụng ở đây chỉ ít nhất 85% khối lượng, tốt hơn là ít nhất 95% khối lượng, tốt hơn nữa là ít nhất 99 % khối lượng, tốt nhất là ít nhất 99,5 % khối lượng của hợp chất có công thức I tồn tại ở dạng tinh thể theo sáng chế. Đặc biệt là ở dạng tinh thể A và/hoặc dạng tinh thể B.

Đối với các dạng tinh thể nêu trên, chỉ tổng kết các đỉnh chính. Các đỉnh chính là lặp lại và nằm trong giới hạn sai số ($\pm 0,2$).

Theo sáng chế, “mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện như trên Fig. 1” hoặc “mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện như trên Fig. 2”, chỉ mẫu nhiễu xạ bột tia X mà thể hiện các đỉnh chính như trên Fig. 1 hoặc Fig. 2, trong đó các đỉnh chính chỉ các đỉnh với cường độ tương đối lớn hơn 10%, tốt hơn là lớn hơn 30%, so với đỉnh cao nhất (với cường độ tương đối của nó được đặt là 100%) trong Fig. 1 hoặc Fig. 2.

Theo sáng chế, “được bổ sung vào metanol/axeton” trong phương pháp điều chế dạng tinh thể A hoặc dạng tinh thể B nghĩa là trong phương pháp này metanol được bổ sung vào trước, và sau đó axeton được bổ sung vào. Tương tự, “etanol/nước” nghĩa là etanol được bổ sung vào trước, và sau đó nước được bổ sung vào; và “trifloetanol/etyl axetat” nghĩa là trifloetanol được bổ sung vào trước và sau đó etyl axetat được bổ sung vào. Theo cách tương tự, ví dụ, “dung môi 1/dung môi 2” nghĩa là dung môi 1 được bổ sung vào trước và sau đó dung môi 2 được bổ sung vào; và “dung môi 2/dung môi 1” nghĩa là dung môi 2 được bổ sung vào trước và sau đó dung môi 1 được bổ sung vào.

Theo sáng chế, thuật ngữ “lượng hữu hiệu điều trị” chỉ lượng hợp chất mà khi được sử dụng cho đối tượng để điều trị bệnh, hoặc ít nhất một trong số các triệu chứng lâm sàng của bệnh hoặc rối loạn, đủ để tác động điều trị đối với bệnh, rối loạn, hoặc

triệu chứng này. "Lượng hữu hiệu điều trị" có thể thay đổi theo hợp chất, bệnh, rối loạn, và/hoặc triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn, mức độ nghiêm trọng của bệnh, rối loạn, và/hoặc triệu chứng bệnh hoặc rối loạn, độ tuổi của đối tượng cần điều trị, và/hoặc thể trọng của đối tượng cần điều trị. Lượng thích hợp trong trường hợp bất kỳ có thể được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này biết rõ hoặc có thể được xác định bằng các thử nghiệm thông thường. Trong trường hợp điều trị phối hợp, "lượng hữu hiệu điều trị" chỉ tổng lượng các đối tượng phối hợp để điều trị hiệu quả bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý.

Tất cả các dạng bào chế của dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường trong lĩnh vực dược. Ví dụ, thành phần hoạt tính. Có thể được trộn với một hoặc nhiều tá dược, sau đó tạo ra dạng bào chế mong muốn.

"Chất mang dược dụng" chỉ các chất mang dược thông thường thích hợp cho dạng bào chế mong muốn, chẳng hạn: chất pha loãng, tá dược như nước, các dung môi hữu cơ khác nhau, v.v.; chất độn như tinh bột, sacaroza, v.v.; chất kết dính như các dẫn xuất xenluloza, alginat, gelatin và polyvinylpyrrolidon (PVP); chất làm ẩm như glyxerol; chất gây rã như aga, canxi cacbonat và natri bicacbonat; chất tăng cường hấp thụ như hợp chất amoni bậc bốn; chất hoạt động bề mặt như hexadecanol; chất mang hấp thụ như cao lanh và đất sét xà phòng (soap clay); chất làm trơn như talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol, v.v. Ngoài ra, dược phẩm này còn chứa các tá dược dược dụng khác như chất phân tán, chất ổn định, chất làm đặc, chất tạo phức, chất đệm, chất tăng cường tính thấm, polyme, chất thơm, chất tạo ngọt, và chất tạo màu. Tốt hơn, tá dược thích hợp cho dạng bào chế mong muốn và đường dùng.

Thuật ngữ "bệnh" hoặc "rối loạn" hoặc "tình trạng bệnh lý" chỉ bệnh, tình trạng không thoải mái, chứng bệnh, triệu chứng hoặc chỉ định.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I.

Fig. 2: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức I.

Fig. 3: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể C của hợp chất có công thức I.

Fig. 4: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức I.

Fig. 5: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể E của hợp chất có công thức I.

Fig. 6: Mẫu nhiễu xạ bột tia X của mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I.

Fig. 7: Kiểu hấp phụ nước động lực của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I.

Fig. 8: Kiểu hấp phụ nước động lực của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức I.

Fig. 9: Kiểu hấp phụ nước động lực của mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I.

Fig. 10: Phân tích nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I.

Fig. 11: Phân tích nhiệt lượng quét vi sai của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức I.

Fig. 12: Phân tích nhiệt lượng quét vi sai của mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I.

Bảng 6 tổng kết thiết bị và các phương pháp phát hiện đối với mẫu nhiễu xạ bột tia X được thể hiện trên các Fig. từ Fig. 1 đến Fig. 6.

Bảng 7 tổng kết thiết bị và các phương pháp phát hiện đối với kiểu hấp phụ nước động lực được thể hiện trên các Fig. từ Fig. 7 đến Fig. 9.

Bảng 8 tổng kết thiết bị và các phương pháp phát hiện đối với phép phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thể hiện trên các Fig. từ Fig. 10 đến Fig. 12.

Bảng 6

Tên thiết bị			Nhiễu xạ kế bột tia X (XRD) & Hot stage XRD
Thiết bị			Nhiễu xạ kế Bruker D8 Advance
Mô tả kỹ thuật			Bức xạ K α (40 Kv, 40 Ma) bước sóng đích đồng: 1,54nm, góc kế θ -2 θ , đơn sắc kế Mo, bộ phát hiện Lynxeye
Chất hiệu chuẩn			Al ₂ O ₃
Phần mềm tiếp nhận			Diffra Plus XRD Commander
Phần mềm phân tích			MDI Jade 6
Các thông số trong phương	Mô tả đĩa mẫu không phản xạ	Đường kính 24,6 mm x độ dày 1,0 mm	
	Đĩa mẫu ở trạng thái	Đĩa đồng	

pháp	nóng nhiệt độ thay đổi	
	Góc phát hiện	3-40°2 θ /3-30°2 θ (Hot stageXRD)
	Độ dài bước	0,02°2 θ
	Tốc độ	0,2 giây/bước
	Khối lượng mẫu được phát hiện	>2 mg

Bảng 7

Tên thiết bị	Độ hấp thụ hơi động lực (Dynamic Vapor Sorption - DVS)	
Thiết bị	TA Instruments Q5000TGA	
Phần mềm kiểm soát	Thermal Advantage	
Phần mềm phân tích	Universal Analysis	
Đĩa mẫu	Chén platin	
Khối lượng mẫu được phát hiện	1-10 mg	
Khí bảo vệ	Nito	
Tốc độ dòng khí	10mL/phút	
Phương pháp phát hiện	Cân bằng ở 20°C; độ ẩm 0%; đẳng nhiệt trong 180 phút; bỏ qua lần đẳng nhiệt tiếp theo nếu trọng lượng (%) < 0,0100 trong 15,00 phút; thay đổi độ ẩm mỗi bước 10% 120 phút một bước đến 80,00%; bỏ qua lần đẳng nhiệt tiếp theo nếu trọng lượng (%) < 0,0100 trong 15,00 phút; thay đổi độ ẩm mỗi bước 10% 120 phút một bước đến 0,00%	
Chuẩn đánh giá	không hút ẩm	Không quá 0,2%
	Hút ẩm vừa phải	Trên 0,2%, nhưng không quá 2,0%
	Hút ẩm	Trên 2%, nhưng không quá 15%
	Siêu hút ẩm	Trên 15%

Bảng 8

Tên thiết bị	Thiết bị quét phân tích nhiệt lượng vi sai (DSC)
Thiết bị	TA Instruments Q200 DSC
Phần mềm kiểm soát	Thermal Advantage
Phần mềm phân tích	Universal Analysis
Đĩa mẫu	Chén nhôm (bịt kín và đục lỗ)
Khối lượng mẫu được phát hiện	0,5-5 mg
Khí bảo vệ	Nitơ
Tốc độ dòng khí	40mL/phút
Phương pháp phát hiện chung	Cân bằng ở 20°C; thay đổi 10°C/phút đến 250/300°C

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa, nhưng không bị giới hạn, bởi các ví dụ sau mà minh họa sáng chế. Trong các ví dụ theo sáng chế, các kỹ thuật hoặc phương pháp, trừ khi được chỉ định khác, là các kỹ thuật hoặc phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Các chữ viết tắt:

Boc: Butoxycarbonyl;

DCC: Dixyclohexylcarbodiimit;

DCM: diclometan;

DIPEA: Diisopropyletylamin;

DMAP: 4-diMetylaminopyridin;

DMF: N,N-Dimetylformamit;

EDCI: 1-etyl- (3-dimetylaminopropyl) carbodiimit hydroclorua;

HATU: 2-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat;

HOBt: 1-Hydroxybenzotriazol;

IPA: Rượu isopropylic;

MeOH: metanol;

MTBE: metyl tert-butyl ete;

NMM: N-metylmorpholin;

N: mol/L;

TFA: Trifloaxetat;

THF: Tetrahydrofuran.

Ví dụ 1: Tổng hợp các hợp chất có công thức I:

Tổng hợp hợp chất M1:

8,57 g (0,024 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất SM1 được hòa tan trong 85,7 mL metanol khan và 5% paladi trên cacbon (0,86 g) được bổ sung vào trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được thay hydro ba lần và được cho phản ứng trong khí quyển hydro trong 3 giờ. Khi phản ứng của các nguyên liệu thô hoàn thành, dịch lọc được thu gom bằng cách lọc, sau đó cô đặc đến rắn và làm khô trong chân không để tạo ra chất rắn màu trắng, là hợp chất M1 với hiệu suất 100% và độ tinh khiết 97,32%.

LC-MS[M+H⁺]: 334.

Tổng hợp hợp chất M2:

9,60 g (0,017 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất SM2 được hòa tan trong 53 mL THF, hỗn hợp phản ứng được làm mát đến -5 đến 5 °C. Dung dịch nước KOH 1N (1,40 g KOH và 25 mL nước) được bổ sung vào từng giọt và hỗn hợp này được ủ ở 1 đến 10 °C và khuấy trong 4 giờ. Dung dịch axit clohydric loãng 1N được bổ sung vào để điều chỉnh độ pH đến khoảng 5. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50 mL × 2) hai lần. Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan trong 1 giờ, tiếp theo lọc, và cô đặc trong chân không để thu được dầu nhớt, 23 mL diclometan được bổ sung vào để hòa tan dầu nhớt nêu trên, và sau đó cô đặc trong chân không để lại thu được dầu đặc. 69 mL diclometan được bổ sung vào để hòa tan lại dầu đặc và cô đặc trong chân không để thu được 9,10 g hợp chất trung gian M2 dưới dạng chất rắn màu vàng với hiệu suất 99,7%.

LC-MS[M+H⁺]: 546.

Tổng hợp hợp chất M2:

9,60 g (0,017 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất SM2 được hòa tan trong 53 mL THF và hỗn hợp phản ứng được làm mát đến 0-10°C. Dung dịch nước LiOH 1N (1,05 g LiOH + 25 mL nước) được bổ sung từng giọt. Sau 30 phút bổ sung, nhiệt độ tăng dần đến nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Phản ứng được hoàn thành và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong 100 mL nước, và 50 mL metyl tert-butyl ete được bổ sung vào, khuấy và tách. Dung dịch axit clohydric loãng 1N được bổ sung từng giọt vào pha nước để điều chỉnh độ pH đến khoảng 5. Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (50 mL×2) hai lần. Các pha hữu cơ được kết hợp và rửa bằng dung dịch nước muối bão hòa và làm khô bằng natri sulfat khan trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc và làm bay hơi trong chân không để thu được 8,58 g hợp chất trung gian M2 dưới dạng chất rắn màu vàng. Hiệu suất là 94%.

LC-MS[M+H⁺]: 546.

Tổng hợp hợp chất M3:

8,23 g (0,015 mol, 1,15 đương lượng) hợp chất M2 được hòa tan trong 66 mL diclometan và làm mát đến 10 đến 20 °C. 4,30 g (0,013 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất M1, 3,00 g (0,022 mol, 1,69 đương lượng) hydroxybenzotriazol (HOBt), 4,58 g (0,024 mol, 1,85 đương lượng) 1-etyl- (3- dimetylamino)propyl carbodiimide hydroclorua (EDCI) và 6,90 g (0,068 mol, 5,23 đương lượng) N-metylmorpholin (NMM) được lần lượt bổ sung vào. Hỗn hợp này được ủ và khuấy ở 20 đến 30 °C trong 16 giờ, 16 mL nước được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, khuấy trong 10-15 phút, phần lỏng được tách ra khi để yên, 16 mL axit clohydric loãng 1N được bổ sung vào lớp hữu cơ, khuấy trong 5 phút, phần lỏng được tách ra khi để yên; lớp hữu cơ được rửa bằng lần lượt 16 mL axit clohydric loãng 1N, 5 mL dung dịch nước KOH 1N và 30 mL nước muối bão hòa, và phần lỏng để yên tĩnh được tách ra. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, tiếp theo lọc và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được được rửa bằng metyl tert-butyl ete (20 mL+20 mL+6 mL) trong 3 lần, và việc lọc là để thu gom chất rắn, chất rắn này được làm khô để tạo ra 7,95 g chất rắn màu gần như vàng dưới dạng hợp chất M3 với hiệu suất 71,6%.

LC-MS[M+H⁺]: 861.

Tổng hợp hợp chất M3:

7,96 g (0,015 mol, 1,15 đương lượng) hợp chất M2 được hòa tan trong 40 mL DMF, bổ sung vào đó 5,23 g (0,014 mol, 1,08 đương lượng) HATU, 4,17 g (0,013 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất M1 và 2,17 mL diisopropyletyl amin. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 50 mL dung dịch nước natri cacbonat bão hòa được bổ sung vào hệ phản ứng, tiếp theo khuấy và lọc. Chất rắn thu được xối 60 mL nước và sau đó lọc. Chất rắn này được hòa tan trong 30 mL diclometan, rửa hai lần bằng nước, và pha hữu cơ được làm khô, lọc, cô đặc trong chân không và làm khô để thu được 10,03g hợp chất M3 dưới dạng chất rắn màu nâu với hiệu suất 93,2%.

LC-MS[M+H⁺]: 861.

Tổng hợp hợp chất M3:

9,77 g (0,018 mol, 1,20 đương lượng) hợp chất M2 được hòa tan trong 75 mL diclometan, bổ sung vào đó 6,21 g (0,030 mol, 2,00 đương lượng) dicyclohexylcarbodiimit, 0,96 g (0,0079 mol, 0,53 đương lượng) DMAP, và 5,00 g (0,015 mol, 1,00 đương lượng) hợp chất M1. Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. 20mL nước được bổ sung vào hệ phản ứng, khuấy và chất lỏng được tách khi đứng yên; 20 mL axit clohydric loãng 1N được bổ sung vào pha hữu cơ, khuấy trong 5 phút, chất lỏng này được tách khi để yên tĩnh. Lốp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 20 mL axit clohydric loãng, 6 mL dung dịch nước KOH 1N và 35 mL nước muối bão hòa, và chất lỏng để yên tĩnh được tách ra. Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc, và cô đặc trong chân không. Phần còn lại thu được rửa ba lần bằng cách bổ sung metyl tert-butyl ete (25 mL+25 mL+8 mL). Việc lọc là để thu gom chất rắn, và chất rắn này được làm khô để thu được 10,62 g chất rắn màu nâu dưới dạng hợp chất M3 với hiệu suất 82,3%.

LC-MS[M+H⁺]: 861.

Tổng hợp hợp chất có công thức I:

7,95 g (0,092 mol) hợp chất M3 được hòa tan trong 30 mL diclometan, dung dịch phản ứng được làm mát đến -5°C đến 5°C, bổ sung từng giọt vào đó 15 mL trifloaxetat có khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau khi hỗn hợp này được làm mát đến 10 đến 20 °C, bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng này 60 mL dung dịch nước kali

cacbonat bão hòa, tiếp theo khuấy và phân lớp tĩnh. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, tiếp theo lọc và cô đặc. Phần còn lại thu được hòa tan trong 41,2 g isopropanol, sau khi hỗn hợp này được làm mát đến 10 đến 20 °C, bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này 5 mL axit clohydric đặc có khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Việc lọc là để thu gom chất rắn, và chất rắn này được rửa bằng isopropanol, làm khô trong chân không để thu được 5,75 g hợp chất có công thức I.

LC-MS[M+H⁺]: 561.

¹H-NMR(300MHz,CDCl₃):δ=1,25-1,43(m,6H),1,91(d,3H),3,15-3,48(m,4H), 3,66-3,89(m,0,5H),4,55-4,78(m,0,5H),5,49(s,2H),6,26(q,1H),7,10(t,1H),7,33-7,44(m,4H),7,78(d,2H),9,93(s,1H).

Ví dụ 2: Phương pháp điều chế dạng tinh thể A

Phương pháp 1 điều chế dạng tinh thể A

Khoảng 5 đến 10 mg hợp chất vô định hình có công thức I được hòa tan vào sec-butanol để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, dung dịch này được cho tiếp xúc với nhiệt độ 40 °C để thu được dạng tinh thể A.

Phương pháp 2 điều chế dạng tinh thể A

Khoảng 10 mg hợp chất vô định hình có công thức I được hòa tan vào metanol để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, bổ sung vào đó 1 mg carboxymethyl xenluloza. Hỗn hợp này được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để thu được dạng tinh thể A.

Phương pháp 3 và 4 điều chế dạng tinh thể A

Ở nhiệt độ tương ứng, khoảng 10mg hợp chất vô định hình có công thức I được bổ sung vào dung môi 2, tiếp theo bổ sung vào dung môi 1 để thu được dung dịch trong suốt và sau đó lọc, khuấy ở nhiệt độ -20°C để kết tủa chất rắn. Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được dạng tinh thể A.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 3 điều chế dạng tinh thể A	55	10	Etanol	0,8	Metyl tert-butyl ete	1,0
Phương pháp 4 điều chế dạng tinh thể A	70	10	Etanol	0,8	N-heptan	0,8

Phương pháp 5 điều chế dạng tinh thể A

Ở nhiệt độ trong phòng, khoảng 10mg hợp chất vô định hình có công thức I được hòa tan vào etanol để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc. n-heptan được bổ sung từng giọt vào dung dịch này có khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn chất rắn, lọc và thu hồi dạng tinh thể A.

Phương pháp 6 và 7 điều chế dạng tinh thể A

Khoảng 10 mg hợp chất vô định hình có công thức I được đưa vào ống ly tâm 2,0 mL và cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng trong 6 ngày trong môi trường dung môi đóng kín tương ứng. Thu được dạng tinh thể A.

Số	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 6 điều chế dạng tinh thể A	10	Etanol	4,0
Phương pháp 7 điều chế dạng tinh thể A	10	Axetonitril	4,0

Phương pháp 8 điều chế dạng tinh thể A

Khoảng 15 mg hợp chất vô định hình có công thức I được bổ sung vào 0,2 mL etanol ở 4°C, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 30 phút và lọc để thu được dạng tinh thể A.

Ví dụ 3: Phương pháp điều chế dạng tinh thể B

Phương pháp thử nghiệm thứ nhất

Khoảng 5 đến 10 mg dạng tinh thể A được hòa tan vào dung môi thích hợp để thu được dung dịch trong suốt và sau đó lọc. Hỗn hợp này được cho tiếp xúc với nhiệt độ tương ứng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 1 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	5	Metanol	0,4
Phương pháp 2 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	5	Etanol	1,0
Phương pháp 3 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	5	Nước	0,1
Phương pháp 4 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Etanol	1,5
Phương pháp 5 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,4

Phương pháp thử nghiệm thứ hai

Khoảng 10 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi 1, tiếp theo bổ sung vào dung môi 2 để thu được dung dịch trong suốt và lọc, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ tương ứng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 6 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,4	Nước	0,1
Phương pháp 7 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,4	Axeton	0,4
Phương pháp 8 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,6	Etyl axetat	0,4
Phương pháp 9 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	1,0	Metyl tert-butyl ete	0,4
Phương pháp 10 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,6	Tetrahydrofuran	0,6
Phương pháp 11	Nhiệt độ	10	Metanol	0,4	Diclometan	0,4

điều chế dạng tinh thể B	độ trong phòng					
Phương pháp 12 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etanol	1,2	Nước	0,2
Phương pháp 13 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etanol	1,2	Butanon	0,4
Phương pháp 14 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etanol	1,2	Isopropyl axetat	0,4
Phương pháp 15 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etanol	1,2	n-heptan	0,4
Phương pháp 16 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Trifloeta nol	0,2	Nước	0,2
Phương pháp 17 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Trifloeta nol	0,2	Etyl axetat	0,2
Phương pháp 18 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Trifloeta nol	0,2	Tetrahydrof uran	0,4
Phương pháp 19 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Metanol	0,6
Phương pháp 20 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Etanol	0,6
Phương pháp 21 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Trifloetanol	0,4
Phương pháp 22 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Isopropanol	0,4
Phương pháp 23 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Axeton	1,0
Phương pháp 24 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Tetrahydrof uran	0,6
Phương pháp 25 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nước	0,2	Axetonitril	0,4

Phương pháp thử nghiệm thứ ba

Khoảng 15 đến 30 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi tương ứng để

tạo ra huyền phù, khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày, lọc để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 26 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Etanol	1,0
Phương pháp 27 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Isopropanol	2,0
Phương pháp 28 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Propanol	1,0
Phương pháp 29 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	30	Nước	0,4
Phương pháp 30 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Nitrometan	2,0
Phương pháp 31 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Butanon	2,0
Phương pháp 32 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Ete	2,0

Phương pháp thử nghiệm thứ tư

Khoảng 15 đến 20 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi tương ứng để tạo ra huyền phù, khuấy trong 5 ngày ở 40°C, lọc để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 33 điều chế dạng tinh thể B	40	20	Etanol	1,0
Phương pháp 34 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Etyl axetat	2,0
Phương pháp 35 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Tetrahydrofuran	2,0
Phương pháp 36 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Toluen	2,0

Phương pháp 37 điều chế dạng tinh thể B	40	15	n-heptan	2,0
---	----	----	----------	-----

Phương pháp thử nghiệm thứ năm

Khoảng 15 đến 40 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi 2 đầu tiên, sau đó bổ sung vào dung môi 1 để tạo ra huyền phù, và khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 4 ngày, lọc để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 38 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	20	Lớp etyl axetat bão hòa trong nước	2,0	không	không
Phương pháp 39 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	40	Lớp etyl axetat bão hòa trong nước	0,5	không	không
Phương pháp 40 điều chế dạng tinh thể B	4	15	Ete	1,0	Etanol	1,0
Phương pháp 41 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Axetonitril	1,0	Toluen	1,0
Phương pháp 42 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Etanol	0,5	Butanon	1,5
Phương pháp 43 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Isopropyl ete	1,0	Toluen	1,0

Phương pháp thử nghiệm thứ sáu

Khoảng 10 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi tương ứng trong đó, axeton: nước = 3:1 (tỷ lệ thể tích), axetonitril: nước = 3:2 (tỷ lệ thể tích) để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm, tiếp theo lọc, bổ sung vào đó 1mg polyme. Hỗn hợp này được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)	Polyme
Phương pháp 44 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,5	Hydroxypropyl xenluloza
Phương pháp 45 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Metanol	0,5	Etyl xenluloza
Phương pháp 46 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Hydroxypropyl xenluloza
Phương pháp 47 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Etyl xenluloza
Phương pháp 48 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Povidon K30
Phương pháp 49 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Polyalylamin hydroclorua
Phương pháp 50 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Carboxymetyl xenluloza
Phương pháp 51 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton-n ước	0,4	Rượu polyvinyllic
Phương pháp 52 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Hydroxypropyl xenluloza
Phương pháp 53 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Etyl xenluloza
Phương pháp 54 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Povidon K30
Phương pháp 55 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Polyalylamin hydroclorua
Phương pháp 56 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Carboxymetyl xenluloza
Phương pháp 57 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril-nước	0,5	Rượu polyvinyllic

Phương pháp thử nghiệm thứ bảy

Khoảng 15 đến 50 mg dạng tinh thể A được hòa tan vào dung môi tương ứng ở nhiệt độ tương ứng để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, dịch lọc được đặt ở 4°C giữ cho khuấy đến khi quan sát thấy chất rắn và lọc để thu được dạng tinh thể B. Trong số chúng, không quan sát thấy dạng tinh thể trong isopropanol ở 4°C có khuấy, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 58 điều chế dạng tinh thể B	60	50	Metanol	1,0
Phương pháp 59 điều chế dạng tinh thể B	70	15	Etanol	1,2
Phương pháp 60 điều chế dạng tinh thể B	70	15	n-Propanol	1,4
Phương pháp 61 điều chế dạng tinh thể B	70	10	n-Butanol	2,0
Phương pháp 62 điều chế dạng tinh thể B	70	50	Nước	0,4
Phương pháp 63 điều chế dạng tinh thể B	70	10	Isopropanol	2,0

Phương pháp thử nghiệm thứ tám

Khoảng 10 đến 15 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi 2 đầu tiên, sau đó bổ sung vào dung môi 1 để thu được dung dịch trong suốt ở nhiệt độ tương ứng, tiếp theo lọc, sau đó dịch lọc được khuấy ở -20 °C đến khi quan sát thấy chất rắn, thu hồi dạng tinh thể B. Trong số chúng, không quan sát thấy dạng tinh thể khi khuấy bằng cách sử dụng phương pháp điều chế 69 đến 74 của dạng tinh thể B, dịch lọc được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Trọng lượng dạng tinh thể A (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 64 điều chế dạng tinh thể B	55	15	Triflo- etanol	0,1	Axeto n	0,3
Phương pháp 65 điều chế dạng tinh thể B	55	15	Nước	0,2	Axeto n	1,0
Phương pháp 66 điều chế dạng tinh thể B	70	15	Nước	0,3	Dioxa n	2,0
Phương pháp 67 điều chế dạng tinh thể B	70	15	Nước	0,3	Axeto nitril	3,0
Phương pháp 68 điều chế dạng tinh thể B	55	10	n-Prop anol	0,8	Metyl tert-bu tyl ete	0,7
Phương pháp 69 điều chế dạng tinh thể B	60	15	Metan ol	0,2	Nitro metan	1,0
Phương pháp 70 điều chế dạng tinh thể B	60	15	Metan ol	0,3	Axeto nitril	0,5
Phương pháp 71 điều chế dạng tinh thể B	70	10	Etanol	1,0	Butan on	0,5
Phương pháp 72 điều chế dạng tinh thể B	70	10	Etanol	1,6	Etyl axetat	0,5
Phương pháp 73 điều chế dạng tinh thể B	70	10	Etanol	1,0	1,4- dioxan	0,5
Phương pháp 74 điều chế dạng tinh thể B	70	15	Nước	0,3	Tetra hydrofu ran	2,0

Phương pháp thử nghiệm thứ chín

Khoảng 10 đến 15 mg dạng tinh thể A được bổ sung vào dung môi 1 để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm ở nhiệt độ trong phòng, sau đó lọc, và bổ sung từng giọt vào dung môi 2 có khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn chất rắn, và lọc để thu được dạng tinh thể B. Trong số chúng, không quan sát thấy chất rắn bằng các

phương pháp điều chế 89 và 90 của dạng tinh thể B, sau đó hỗn hợp này được cho tiếp xúc với nhiệt độ trong phòng để bay hơi để thu được dạng tinh thể B.

Số	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 75 điều chế dạng tinh thể B	15	Metanol	0,4	Axeton	5,0
Phương pháp 76 điều chế dạng tinh thể B	15	Metanol	0,4	Etyl axetat	3,6
Phương pháp 77 điều chế dạng tinh thể B	15	Metanol	0,4	Metyl tert-butyl ete	1,6
Phương pháp 78 điều chế dạng tinh thể B	10	Etanol	0,8	Isopropyl ete	3,0
Phương pháp 79 điều chế dạng tinh thể B	10	Etanol	0,8	Isopropyl axetat	5,0
Phương pháp 80 điều chế dạng tinh thể B	15	Triflo-etanol	0,2	Axeton	5,0
Phương pháp 81 điều chế dạng tinh thể B	15	Nước	0,4	Axeton	13,0
Phương pháp 82 điều chế dạng tinh thể B	15	Nước	0,4	Tetrahydrofuran	12,0
Phương pháp 83 điều chế dạng tinh thể B	15	Nước	0,4	1,4-dioxan	13,0
Phương pháp 84 điều chế dạng tinh thể B	15	Nước	0,4	Axetonitril	5,0
Phương pháp 85 điều chế dạng tinh thể B	10	n-Propanol	0,8	Isopropyl axetat	5,0
Phương pháp 86 điều chế dạng tinh thể B	10	n-Propanol	0,8	n-heptan	12,0
Phương pháp 87 điều chế dạng tinh thể B	15	Dimethyl sulfoxit	0,2	Dicloroetan	5,0
Phương pháp 88 điều chế dạng tinh thể B	15	Metanol	0,2	Cloroform	5,0
Phương pháp 89 điều chế dạng tinh thể B	15	Metanol	0,4	Dicloroetan	5,0
Phương pháp 90 điều chế dạng tinh thể B	10	Etanol	0,8	Tetrahydrofuran	5,0

Phương pháp thử nghiệm thứ mười

Khoảng 10 mg mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đặt trong ống ly tâm 2,0 mL. Sau đó, ống ly tâm này được đặt trong môi trường dung môi tương ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 6 ngày để thu được dạng tinh thể B.

Số	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 91 điều chế dạng tinh thể B	10	n-Butanol	4,0
Phương pháp 92 điều chế dạng tinh thể B	10	Nước	4,0
Phương pháp 93 điều chế dạng tinh thể B	10	Nitrometan	4,0
Phương pháp 94 điều chế dạng tinh thể B	10	Etyl axetat	4,0
Phương pháp 95 điều chế dạng tinh thể B	10	Metyl tert-butyl ete	4,0
Phương pháp 96 điều chế dạng tinh thể B	10	Tetrahydrofuran	4,0
Phương pháp 97 điều chế dạng tinh thể B	10	Diclometan	4,0
Phương pháp 98 điều chế dạng tinh thể B	10	Cloroform	4,0
Phương pháp 99 điều chế dạng tinh thể B	10	Toluen	4,0

Phương pháp thử nghiệm thứ mười một

Khoảng 15 đến 30 mg mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào dung môi tương ứng ở nhiệt độ tương ứng, và khuấy trong 30 phút, tiếp theo lọc để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi	Dung môi (thể tích, mL)
Phương pháp 100 điều chế dạng tinh thể B	4	15	n-Propanol	0,2
Phương pháp 101 điều chế dạng tinh thể B	4	30	Nước	0,1
Phương pháp 102 điều chế dạng tinh thể B	4	10	Butanon	0,4

Phương pháp 103 điều chế dạng tinh thể B	4	10	Etyl axetat	0,4
Phương pháp 104 điều chế dạng tinh thể B	4	10	Tetrahydrofuran	0,4
Phương pháp 105 điều chế dạng tinh thể B	4	10	Diclometan	0,4
Phương pháp 106 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Etanol	0,2
Phương pháp 107 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Isopropanol	0,2
Phương pháp 108 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	n-Butanol	0,2
Phương pháp 109 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	30	Nước	0,1
Phương pháp 110 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axeton	0,4
Phương pháp 111 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Ete	0,4
Phương pháp 112 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Isopropyl axetat	0,4
Phương pháp 113 điều chế dạng tinh thể B8	Nhiệt độ trong phòng	10	1,4-dioxan	0,4
Phương pháp 114 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Axetonitril	0,4
Phương pháp 115 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Cloroform	0,4
Phương pháp 116 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Sec-butanol	0,4
Phương pháp 117 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Nitrometan	0,4
Phương pháp 118 điều chế dạng tinh	40	10	Etyl axetat	0,4

thể B				
Phương pháp 119 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Tetrahydrofuran	0,4
Phương pháp 120 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Axetonitril	0,4
Phương pháp 121 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Toluen	0,4

Phương pháp thử nghiệm thứ mười hai

Khoảng 15 đến 30 mg mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào dung môi 2 trước, và sau đó bổ sung vào dung môi 1 để thu được huyền phù, khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ tương ứng, lọc để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (thể tích, mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (thể tích, mL)
Phương pháp 122 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Metanol	0,2	Isoprop yl ete	0,6
Phương pháp 123 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Metanol	0,1	Etyl axetat	0,6
Phương pháp 124 điều chế dạng tinh thể B	4	15	Metanol	0,05	1,4-diox an	1,0
Phương pháp 125 điều chế dạng tinh thể B	4	10	Etanol	0,1	Butanon	1,0
Phương pháp 126 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etanol	0,2	Axetoni tril	3,0
Phương pháp 127 điều chế dạng tinh thể B	40	10	Etanol	0,2	n-hepta n	0,8
Phương pháp 128 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Trifloet anol	0,05	Nitrome tan	0,6
Phương pháp 129 điều chế dạng tinh thể B	4	15	Trifloet anol	0,1	Ete	0,8

Phương pháp 130 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Trifloet anol	0,05	Tetrahy drofura n	0,8
Phương pháp 131 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Nước	0,05	Axeton	1,0
Phương pháp 132 điều chế dạng tinh thể B	4	15	Nước	0,05	Tetrahy drofura n	1,0
Phương pháp 133 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Nước	0,05	Axetoni tril	1,0
Phương pháp 134 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Isoprop anol	0,2	Metyl tert-but yl ete	0,6
Phương pháp 135 điều chế dạng tinh thể B	4	10	n-Propa nol	0,2	Isoprop yl axetat	0,6
Phương pháp 136 điều chế dạng tinh thể B	40	10	n-Butan ol	0,2	Metyl xyclohe xan	0,8
Phương pháp 137 điều chế dạng tinh thể B	4	15	Dimetyl sulfoxit	0,1	Axeton	1,6
Phương pháp 138 điều chế dạng tinh thể B	40	15	Dimetyl sulfoxit	0,05	Etyl axetat	1,0
Phương pháp 139 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	15	Dimetyl sulfoxit	0,05	Axetoni tril	1,0
Phương pháp 140 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Clorofo rm	0,4	Metyl tert-but yl ete	0,4
Phương pháp 141 điều chế dạng tinh thể B	Nhiệt độ trong phòng	10	Etyl axetat	0,4	Toluen	0,4

Phương pháp thử nghiệm mười ba Phương pháp 142 điều chế dạng tinh thể B

Khoảng 10 mg mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đặt trong khí quyển có độ ẩm 85% RH trong 10 ngày ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng tinh thể B.

Phương pháp thử nghiệm thứ mười bốn

Lượng thích hợp mẫu được bổ sung vào dung môi tương ứng, để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm, tiếp theo lọc, sau đó dịch lọc được làm khô nhanh

bằng cách quay ở nhiệt độ bể nước tương ứng để thu được dạng tinh thể B.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi	Dung môi 1 (thể tích, mL)
Phương pháp 143 điều chế dạng tinh thể B	60	15	Nước	0,4
Phương pháp 144 điều chế dạng tinh thể B	40	1000	Metanol	40,0

Ví dụ 4: Phương pháp điều chế dạng tinh thể C

Phương pháp 1 điều chế dạng tinh thể C:

100 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 2,8 mL isopropyl ete, tiếp theo bổ sung vào 2,8 mL metanol để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ trong phòng và lọc trong chân không để thu được 73 mg dạng tinh thể C.

Phương pháp 2 điều chế dạng tinh thể C:

100 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 1,0 mL isopropyl ete, tiếp theo bổ sung vào 3,0 mL metanol để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày và lọc trong chân không để thu được 63 mg dạng tinh thể C.

Phương pháp 3 và 4 điều chế dạng tinh thể C:

Khoảng 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào dung môi 2, tiếp theo hòa tan vào dung môi 1 để thu được dung dịch trong suốt, lọc và khuấy ở -20°C đến khi quan sát thấy chất rắn, thu hồi dạng tinh thể C.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
Phương pháp điều chế 3	60	15	Metanol	1,1	Isopropyl ete	0,5
Phương pháp điều chế 4	60	15	Metanol	0,6	Isopropyl axetat	0,5

Phương pháp 5 điều chế dạng tinh thể C:

Khoảng 10 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được đưa vào ống ly

tâm 2,0 mL, và cho tiếp xúc với 4 mL metanol trong môi trường dung môi kín trong 6 ngày ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng tinh thể C.

Ví dụ 5: Phương pháp điều chế dạng tinh thể D

Phương pháp 1 điều chế dạng tinh thể D:

100 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 2,0 mL etyl axetat, sau đó bổ sung vào 1,0 mL dimetyl sulfoxit để tạo ra huyền phù. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày để thu được dạng tinh thể D.

Phương pháp 2 điều chế dạng tinh thể D:

Khoảng 5 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào 0,1 mL dimetylsulfoxit để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, và cho tiếp xúc với 40°C để bay hơi để thu được dạng tinh thể.

Phương pháp 3 điều chế dạng tinh thể D:

Khoảng 20 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào dung môi 2, sau đó bổ sung vào dung môi 1 để tạo ra huyền phù. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương ứng trong 4 ngày để thu được dạng tinh thể D.

Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
40	20	Etyl axetat	1,0	Dimetyl sulfoxit	0,5

Phương pháp 4 và 5 điều chế dạng tinh thể D:

Khoảng 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào dung môi 1 để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo lọc, và sau đó dung môi 2 được bổ sung từng giọt vào dung dịch này có khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn chất rắn, thu hồi dạng tinh thể D.

Số	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
Phương pháp điều chế 4	15	Dimetyl sulfoxit	0,2	Axeton	3,0
Phương pháp điều chế 5	15	Dimetyl sulfoxit	0,2	Etyl axetat	5,0

Ví dụ 6: Phương pháp điều chế dạng tinh thể E

Khoảng 20 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được đặt trong thiết bị tạo độ ẩm 85% trong 26 ngày ở nhiệt độ trong phòng để thu được dạng tinh thể E.

Ví dụ 7: Phương pháp điều chế dạng vô định hình**Phương pháp 1 điều chế dạng vô định hình**

200 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 0,6 mL trifloetanol để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm, tiếp theo lọc, và dịch lọc được làm khô nhanh bằng cách quay trong chân không ở 40°C để thu được dạng vô định hình.

Phương pháp 2 điều chế dạng vô định hình

200 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 7,0 mL metanol để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm, tiếp theo lọc, và làm khô nhanh bằng cách quay trong chân không 40°C để thu được dạng vô định hình.

Phương pháp 3-5 điều chế dạng vô định hình:

5 đến 10 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào dung môi tương ứng để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, và cho tiếp xúc với nhiệt độ tương ứng để bay hơi để thu được dạng vô định hình.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi	Dung môi (mL)
Phương pháp điều chế 3	Nhiệt độ trong phòng	5	Trifloetanol	0,4
Phương pháp điều chế 4	40	5	n-Propanol	1,0
Phương pháp điều chế 5	40	10	Trifloetanol	0,4

Phương pháp 6-9 điều chế dạng vô định hình:

Khoảng 10 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào dung môi tương ứng để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, và cho tiếp xúc với nhiệt độ tương ứng để bay hơi để thu được dạng vô định hình.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
Phương pháp điều chế 6	Nhiệt độ trong phòng	10	Triflo-etanol	0,2	Axetonitril	0,2
Phương pháp điều chế 7	60	10	n-Propanol	1,0	Toluen	0,4
Phương pháp điều chế 8	60	10	Sec-butanol	2,0	1,4-dioxan	0,4
Phương pháp điều chế 9	60	10	n-Butanol	2,0	n-heptan	0,6

Phương pháp 10 điều chế dạng vô định hình

Khoảng 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 2,0 mL n-heptan, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày để thu được dạng vô định hình.

Phương pháp 11-12 điều chế dạng vô định hình:

Khoảng 10 đến 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào dung môi tương ứng để thu được dung dịch trong suốt ở nhiệt độ tương ứng, tiếp theo lọc, và khuấy ở -20°C đến khi quan sát thấy chất rắn, thu hồi dạng vô định hình.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
Phương pháp điều chế 11	70	15	Trifloetanol	0,1	Axetonitri 1	2,0
Phương pháp điều chế 12	70	10	Sec-butanol	2,0	n-heptan	0,8

Phương pháp 13 điều chế dạng vô định hình

Khoảng 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được bổ sung vào 0,2 mL trifloetanol để thu được dung dịch trong suốt bằng cách siêu âm ở nhiệt độ trong phòng, tiếp theo lọc, 1,0 mL isopropyl ete được bổ sung từng giọt vào dung dịch này có khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn chất rắn, thu hồi dạng vô định hình.

Phương pháp 14-17 điều chế dạng vô định hình:

Khoảng 10 đến 15 mg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I được hòa tan vào dung môi tương ứng để thu được dung dịch trong suốt, tiếp theo lọc, và dịch lọc được làm khô nhanh bằng cách quay ở nhiệt độ tương ứng để thu được dạng vô định hình.

Số	Nhiệt độ (°C)	Khối lượng mẫu (mg)	Dung môi 1	Dung môi 1 (mL)	Dung môi 2	Dung môi 2 (mL)
Phương pháp điều chế 14	40	10	Etanol	1,0	Không áp dụng	Không áp dụng
Phương pháp điều chế 15	40	15	Metanol	0,4	Diclometan	0,4
Phương pháp điều chế 16	40	10	Etanol	1,5	Cloroform	0,5
Phương pháp điều chế 17	40	15	Triflo-etanol	0,2	Axetonitril	0,4

Ví dụ 8: Độ ổn định của dạng tinh thể

Mẫu dạng tinh thể A và B lần lượt được đặt ở 80°C trong 24 giờ, 25°C-60% RH trong 10 ngày và 40°C-75% RH trong 10 ngày, không có thay đổi vào về dạng tinh thể.

Dạng tinh thể C hầu như được chuyển hoàn toàn thành dạng tinh thể A trong điều kiện được làm khô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Hầu hết dạng tinh thể D được chuyển thành dạng tinh thể B trong điều kiện được làm khô ở nhiệt độ trong phòng hoặc được làm khô trong chân không ở nhiệt độ trong phòng, dạng này không thể tồn tại ổn định.

Hầu hết dạng tinh thể E được chuyển thành dạng tinh thể A trong điều kiện được đặt trong bình hút ẩm trong 2 ngày, dạng này không ổn định.

Ví dụ 9: Thử nghiệm độ hấp thụ hơi động lực (DVS)

Dạng tinh thể A: Có sự thay đổi khoảng 2,3% khối lượng trong khoảng độ ẩm 0% đến 80% RH. Hydrat của dạng tinh thể A loại bỏ khoảng 1,5% hơi ẩm trong giai đoạn

làm khô ở độ ẩm 0% RH, và hấp thụ khoảng 2,3% hơi ẩm ở khoảng độ ẩm 0% RH - 80% RH. Ở giai đoạn giải hấp, 1,5% hơi ẩm có thể được loại bỏ trong điều kiện độ ẩm 30% RH và mức độ thay đổi trọng lượng là nhỏ hơn 2% trong khoảng 30-80% RH.

Dạng tinh thể B: Có sự thay đổi khoảng 2,3% khối lượng trong khoảng độ ẩm 0% đến 80% RH. Hydrat của dạng tinh thể B có thể loại bỏ khoảng 4% hơi ẩm ở độ ẩm 10% RH, và hấp thụ khoảng 4% hơi ẩm trong điều kiện độ ẩm 10% RH ở giai đoạn hấp phụ và mức độ thay đổi trọng lượng là nhỏ hơn 2% trong khoảng 10-80% RH.

Dạng vô định hình: Có sự thay đổi khoảng 15,7% khối lượng trong khoảng độ ẩm 0-80% RH, siêu hút ẩm.

Ví dụ 10: Xác định độ hòa tan

Độ hòa tan của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I trong nước là từ 20 đến 100 mg/mL ở nhiệt độ trong phòng, và độ hòa tan của dạng vô định hình bazơ tự do của hợp chất có công thức I trong nước là nhỏ hơn 1 mg/mL.

Ví dụ 11. Bào chế viên nang

Theo một phương án rõ ràng về dược phẩm dùng qua đường miệng, khoảng 20 đến 150 mg các dạng đa hình được mô tả trong ví dụ 1 và/hoặc ví dụ 2 được bào chế với xenluloza vi tinh thể nghiền mịn và/hoặc axit stearic để thu được tổng lượng khoảng 50 mg đến 500 mg để nạp vào viên nang loại 0.

Ví dụ 12. Bào chế viên nén hoặc viên nang

Theo một phương án rõ ràng về dược phẩm dùng qua đường miệng, khoảng 20 đến 150 mg các dạng đa hình được mô tả trong ví dụ 1 và/hoặc ví dụ 2 được bào chế với hai hoặc nhiều tá dược sau đây: xenluloza vi tinh thể nghiền mịn, manitol, crospovidon, croscarmelloza natri, natri tinh bột glycolat, povidon, hydroxypropylxenluloza và/hoặc axit stearic để phân phối tổng lượng khoảng 50 mg đến 500 mg của viên nén hoặc viên nang.

Ví dụ 13: Dữ liệu dược động học

6 chuột cống SD cái được chia thành hai nhóm, ba chuột mỗi nhóm. 50 mg/kg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I và dạng vô định hình bazơ tự do của hợp

chất có công thức I được lần lượt sử dụng qua ống thông dạ dày với liều đơn cho từng chuột cống SD cái; mẫu máu được thu thập qua tĩnh mạch cảnh tại thời gian đã định, và huyết tương từ các mẫu này được tách ra và bảo quản trong tủ lạnh ở -80°C .

Đối với huyết thanh từ các mẫu nêu trên, protein được kết tủa bằng axetonitril, dịch nổi được pha loãng 3 lần bằng nước, sau đó lấy 5 μL dung dịch để thử nghiệm LC-MS/MS, và dữ liệu được thể hiện trên bảng 9:

Bảng 9

Hợp chất	Phương pháp sử dụng	Liều dùng (mg/kg)	$T_{\max}$ (giờ)	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{\text{cuối}}$ (giờ*ng/mL)
Dạng vô định hình bazơ tự do của hợp chất có công thức I	Đường miệng	50	4,67	890	8165
Dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I	Đường miệng	50	2,67	1440	11551

50 mg/kg dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I và dạng vô định hình bazơ tự do của hợp chất có công thức I được cho sử dụng qua đường miệng ở chuột cống, $T_{\max}$ lần lượt là 2,67 và 4,67 giờ, $C_{\max}$ lần lượt là 1440 và 890 ng/mL, và $AUC_{\text{cuối}}$ lần lượt là 11551 và 8165 giờ*ng/mL.

Các kết quả này cho thấy rằng dạng tinh thể A của hợp chất có công thức I thể hiện mức độ hấp thụ in vivo cao hơn so với dạng vô định hình bazơ tự do của hợp chất có công thức I.

Ví dụ 14: Hoạt tính kinaza sinh hóa của hợp chất có công thức I.

Hoạt tính kinaza sinh hóa của hợp chất có công thức I được thử nghiệm bởi Reaction Biology Corp tại Malvern, Pa., Mỹ. Quy tắc thử nghiệm được mô tả trong *Nat Biotechnol.* **2011**; 29(11):1039-45 của Anastassiadis và các đồng tác giả. Đã phát hiện rằng hợp chất có công thức I có thể ức chế tiềm năng các kinaza sau:

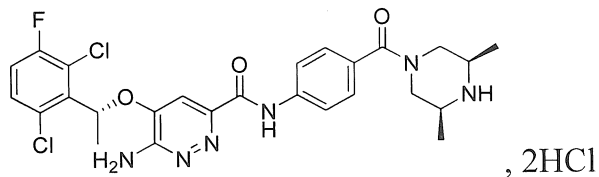
Kinaza	IC_{50} (nM)	Kinaza	IC_{50} (nM)
ALK	0,16	c-MET	9,59
ALK (C1156Y)	0,28	EPHA1	6,22
ALK (F1174L)	0,16	EPHA2	1,14

ALK (F1174L)-EML4	0,53		EPHB1·	8,59
ALK (F1174L)-NPM1	0,47		CSF1R (FMS)	13,44
ALK (F1174S)	0,17		NEK1·	6,08
ALK (G1202R)	3,83		ROS/ROS1	1,41
ALK (G1269A)	1,14		ROS1-GOPC·	0,98
ALK (G1269S)	1,39		TRKA	8,00
ALK (L1152R)	0,58		TRKA-TFG (TRK-T3)	0,46
ALK (L1196M)	0,32		TRKA-TPM3·	0,62
ALK (R1275Q)	1,06		TRKA-TPR	1,22
ALK (S1206R)	0,17		TRKB	3,39
ALK (T1151-L1152insT)	0,26		TRKC	0,46
ALK (T1151M)	0,13		ALK-TFG	0,73
ALK-NPM1·	0,68		ALK-TPM3·	0,21

Mặc dù sáng chế đã được mô tả đầy đủ với các phương án ưu tiên của nó có tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo, cần lưu ý rằng các thay đổi và cải biến khác nhau sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các thay đổi và cải biến như vậy được hiểu là thuộc phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó,



Công thức I,

trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$ và $19,3 \pm 0,2^\circ$.

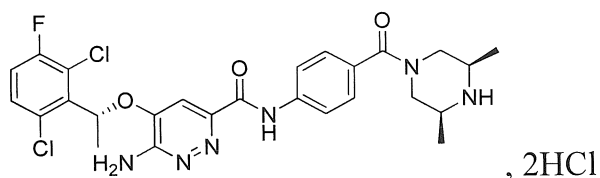
2. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $19,3 \pm 0,2^\circ$ và $20,3 \pm 0,2^\circ$.

3. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9 \pm 0,2^\circ$, $10,0 \pm 0,2^\circ$, $14,7 \pm 0,2^\circ$, $16,9 \pm 0,2^\circ$, $19,3 \pm 0,2^\circ$, $20,3 \pm 0,2^\circ$, $25,5 \pm 0,2^\circ$ và $30,7 \pm 0,2^\circ$.

4. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như mẫu được thể hiện trong Fig. 1.

5. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 1, trong đó dạng tinh thể này là dihydrat.

6. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó,



Công thức I,

trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc

nhiều xạ 2θ là $10,5\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$ và $21,1\pm0,2^\circ$.

7. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 6, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $10,5\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$, $19,7\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$, $23,9\pm0,2^\circ$ và $25,5\pm0,2^\circ$.

8. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 6, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể này có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $10,5\pm0,2^\circ$, $17,4\pm0,2^\circ$, $19,7\pm0,2^\circ$, $21,1\pm0,2^\circ$, $21,5\pm0,2^\circ$, $23,9\pm0,2^\circ$, $25,2\pm0,2^\circ$ và $25,5\pm0,2^\circ$.

9. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 6, trong đó mẫu nhiễu xạ bột tia X gần như mẫu được thể hiện trong Fig. 2.

10. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 6, trong đó dạng tinh thể này là trihydrat.

11. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể này có độ tinh khiết $\geq 85\%$.

12. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể này có độ tinh khiết $\geq 95\%$.

13. Dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 3, trong đó dạng tinh thể này có độ tinh khiết $\geq 99\%$.

14. Dược phẩm, chứa lượng hữu hiệu điều trị của dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 3, và tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất mang dược dụng, và tùy ý ít nhất một thành phần hoạt tính khác.

15. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này ở dạng chế phẩm dùng qua đường miệng.

16. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén hoặc viên nang.

17. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó 20 mg đến 150 mg của dạng tinh thể này được bào chế với ít nhất một tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất mang đến tổng lượng

khoảng 50 mg đến 500 mg.

18. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó tá dược, chất phụ trợ và/hoặc chất mang là xenluloza vi tinh thể, manitol, crospovidon, croscarmelloza natri xenluloza, tinh bột natri glycolat, povidon, hydroxypropyl xenluloza và/hoặc axit stearic.

19. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 0,01% đến 99% khối lượng.

20. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 0,1% đến 70% khối lượng.

21. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 1% đến 70% khối lượng.

22. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 1% đến 50% khối lượng.

23. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 1% đến 30% khối lượng.

24. Dược phẩm theo điểm 14, trong đó dược phẩm này chứa dạng tinh thể này với lượng 10% đến 30% khối lượng.

25. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 3, bao gồm các bước sau đây:

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đưa vào các ống ly tâm, và bảo quản trọng khí quyển etanol hoặc axetonitril kín khí trong 6 đến 10 ngày ở nhiệt độ phòng để thu được dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào etanol, khuấy ở 4°C đến 25°C, và lọc để tạo ra dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào etanol ở 4°C đến 25°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong; dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được bổ sung n-heptan trong điều kiện khuấy đến khi quan sát thấy lượng lớn tinh thể, sau đó lọc để thu được dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào metyl tert-butyl ete/etanol hoặc n-heptan/etanol ở 55°C đến 70°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong; và dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được khuấy ở -20°C đến khi quan sát thấy chất rắn, và lọc để thu được dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào metanol, và hòa tan để thu được dung dịch trong, lọc, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ 35°C đến 50°C để làm bay hơi dung môi, tạo ra dạng tinh thể này; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào metanol, và hòa tan để thu được dung dịch trong; dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được bổ sung carboxymetyl xenluloza, và cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này.

26. Phương pháp điều chế dạng tinh thể của hợp chất có công thức I, hydrat và/hoặc solvat của nó theo điểm 8, bao gồm các bước sau:

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $30,7\pm0,2^\circ$ được bổ sung vào metanol, etanol hoặc nước, hòa tan để thu được dung dịch trong, lọc, sau đó cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng (20°C) đến 40°C để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $30,7\pm0,2^\circ$ được bổ sung vào metanol/nước, metanol/axeton, metanol/etyl axetat, metanol/metyl tert-butyl ete, metanol/tetrahydrofuran, metanol/diclotetan, etanol/nước, etanol/butanon, etanol/isopropyl axetat, etanol/n-heptan, trifloetanol/nước, trifloetanol/etyl axetat, trifloetanol/tetrahydrofuran, nước/metanol, nước/etanol, nước/trifloetanol, nước/isopropanol, nước/axeton, nước/tetrahydrofuran, hoặc nước/axetonitril, hòa tan để thu được dung dịch trong; sau đó dung dịch này được lọc và cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng (20°C) đến 40°C để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các

đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $25,5\pm 0,2^\circ$ và $30,7\pm 0,2^\circ$ được bổ sung vào rượu bậc thấp, nước, nitrometan, butanon, dietyl ete, etyl axetat, tetrahydrofuran, toluen hoặc n-heptan để tạo ra huyền phù; sau đó huyền phù này được khuấy trong 4 đến 5 ngày ở nhiệt độ phòng đến 40°C , và ly tâm để thu được dạng tinh thể; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $25,5\pm 0,2^\circ$ và $30,7\pm 0,2^\circ$, được bổ sung vào lớp etyl axetat bão hòa nước, lớp nước bão hòa etyl axetat, etanol/dietyl ete, toluen/axetonitril, butanon/etanol hoặc toluen/isopropyl ete để tạo ra huyền phù; sau đó huyền phù này được khuấy ở 4°C đến 40°C trong 4 đến 5 ngày và ly tâm để thu được dạng tinh thể; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $25,5\pm 0,2^\circ$ và $30,7\pm 0,2^\circ$, được bổ sung vào metanol, axeton/nước (3:1 thể tích/thể tích), hoặc axetonitril/nước (3:2 thể tích/thể tích) ở nhiệt độ phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong; sau đó dung dịch này được bổ sung hydroxypropylxenluloza, etylxenluloza, povidon K30, polyalylamin hydroclorua, carboxymetyl xenluloza, hoặc rượu polyvinyllic, cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $25,5\pm 0,2^\circ$ và $30,7\pm 0,2^\circ$, được bổ sung vào rượu bậc thấp hoặc nước ở 60°C đến 70°C , hòa tan để thu được dung dịch trong, và khuấy ở 4°C đến khi quan sát thấy các tinh thể, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^\circ$, $10,0\pm 0,2^\circ$, $14,7\pm 0,2^\circ$, $16,9\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $20,3\pm 0,2^\circ$, $25,5\pm 0,2^\circ$ và $30,7\pm 0,2^\circ$, được bổ sung vào axeton/trifloetanol, axeton/nước, dioxan/nước, axetonitril/nước hoặc metyl tert-butyl ete/n-propanol ở

55°C đến 70°C, hòa tan để thu được dung dịch trong; và dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được khuấy ở -20°C khi quan sát thấy tinh thể, sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $30,7\pm0,2^\circ$, được bổ sung vào nitrometan/metanol, axetonitril/metanol, butanon/etanol, etyl axetat/etanol, 1,4-dioxan/etanol hoặc tetrahydrofuran/nước ở 60°C đến 70°C, và hòa tan để thu được dung dịch trong, lọc và cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $30,7\pm0,2^\circ$, được bổ sung vào metanol, etanol, nước, trifloetanol, n-propanol hoặc dimetyl sulfoxit ở nhiệt độ phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong; dung dịch này được lọc, và dịch lọc được bổ sung từng giọt axeton, etyl axetat, metyl tert-butyl ete, isopropyl ete, isopropyl axetat, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, axetonitril, n-heptan, metylen clorua hoặc cloroform đến khi quan sát thấy lượng lớn tinh thể, thu được dạng tinh thể này; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm0,2^\circ$, $10,0\pm0,2^\circ$, $14,7\pm0,2^\circ$, $16,9\pm0,2^\circ$, $19,3\pm0,2^\circ$, $20,3\pm0,2^\circ$, $25,5\pm0,2^\circ$ và $30,7\pm0,2^\circ$, được bổ sung vào metanol hoặc etanol ở nhiệt độ phòng, và hòa tan để thu được dung dịch trong; và dung dịch này được sau đó lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được bổ sung diclometan hoặc tetrahydrofuran, và cho tiếp xúc với nhiệt độ phòng để làm bay hơi dung môi, thu được dạng tinh thể này; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đưa vào các ống ly tâm, và sau đó các ống ly tâm được đặt trong khí quyển n-butanol, nước, nitrometan, etyl axetat, metyl tert-butyl ete, tetrahydrofuran, diclometan, cloroform và toluen để khuếch tán, để tạo ra dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào n-propanol, nước, butanon, etyl axetat, tetrahydrofuran, diclometan, etanol, isopropanol, n-butanol, axeton, ester, isopropyl axetat, 1,4-dioxan, axetonitril, cloroform, sec-butanol, nitrometan hoặc toluen, khuấy ở -4°C đến -40°C trong 30 phút, sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được bổ sung vào isopropyl ete/metanol, etyl axetat/metanol, 1,4-dioxan/metanol, butanon/etanol, axetonitril/etanol, n-heptan/trifloetanol, nitrometan/trifloetanol, ete/trifloetanol, tetrahydrofuran/trifloetanol, axeton/nước, tetrahydrofuran/nước, axetonitril/nước, metyl tert-butyl ete/isopropanol, isopropyl axetat/n-propanol, metylxyclohexan/n-butanol, axeton/dimetylsulfoxit, etyl axetat/dimetyl sulfoxit, axetonitril/dimetyl sulfoxit, metyl tert-butyl ete/cloroform, hoặc toluen/etyl axetat để tạo ra huyền phù, khuấy ở 4°C đến 40°C , sau đó lọc để tạo ra dạng tinh thể; hoặc

mẫu vô định hình của hợp chất có công thức I được đưa vào nhiệt độ phòng ở độ ẩm 85% RH để thu được dạng tinh thể; hoặc

dạng tinh thể của hợp chất có công thức I mà mẫu nhiễu xạ bột tia X của nó có các đỉnh đặc trưng ở các góc nhiễu xạ 2θ là $4,9\pm 0,2^{\circ}$, $10,0\pm 0,2^{\circ}$, $14,7\pm 0,2^{\circ}$, $16,9\pm 0,2^{\circ}$, $19,3\pm 0,2^{\circ}$, $20,3\pm 0,2^{\circ}$, $25,5\pm 0,2^{\circ}$ và $30,7\pm 0,2^{\circ}$, được hòa tan vào nước hoặc metanol để thu được dung dịch trong; dung dịch này được lọc để tạo ra dịch lọc; sau đó dịch lọc được làm bay hơi kiểu quay đến khô, thu được dạng tinh thể này.

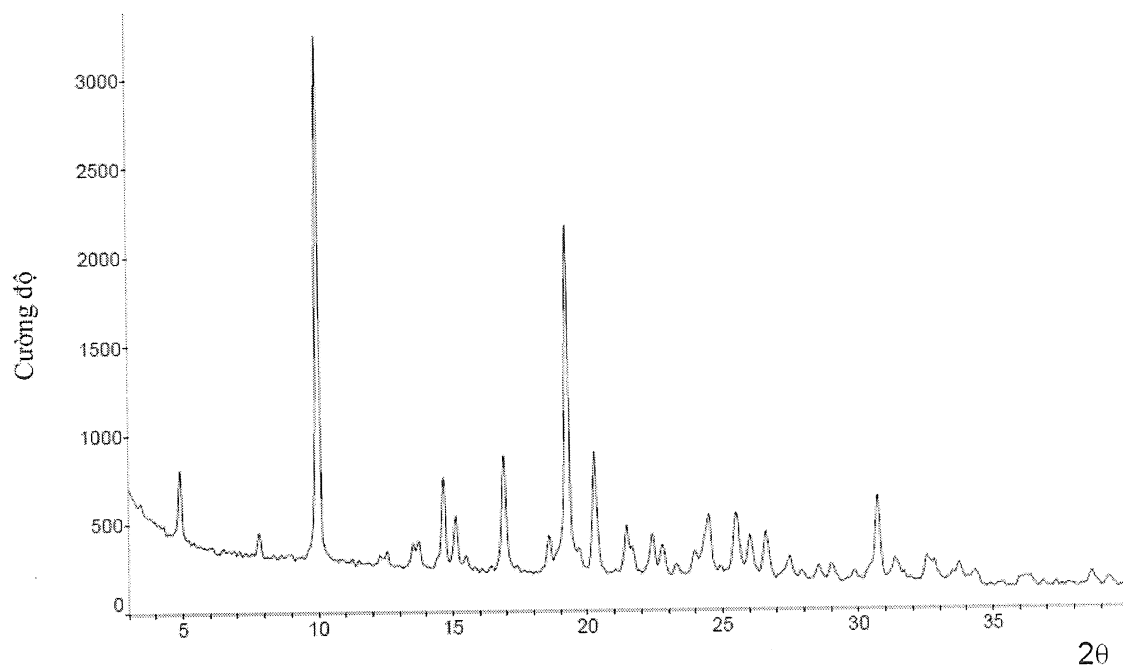


Fig. 1

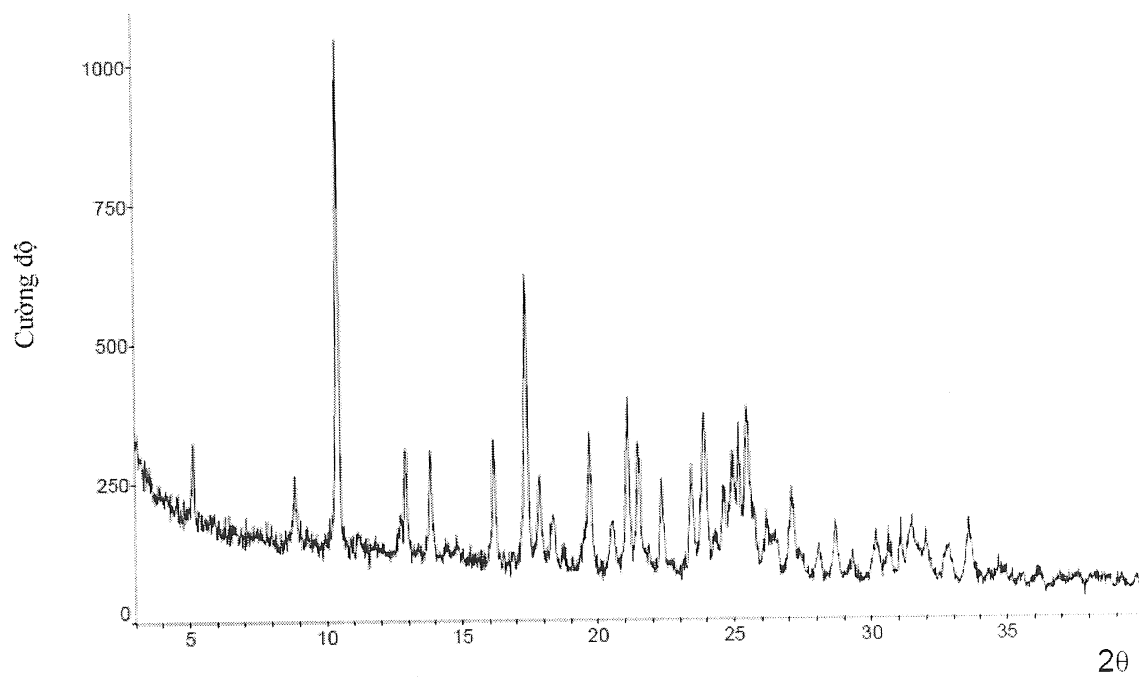
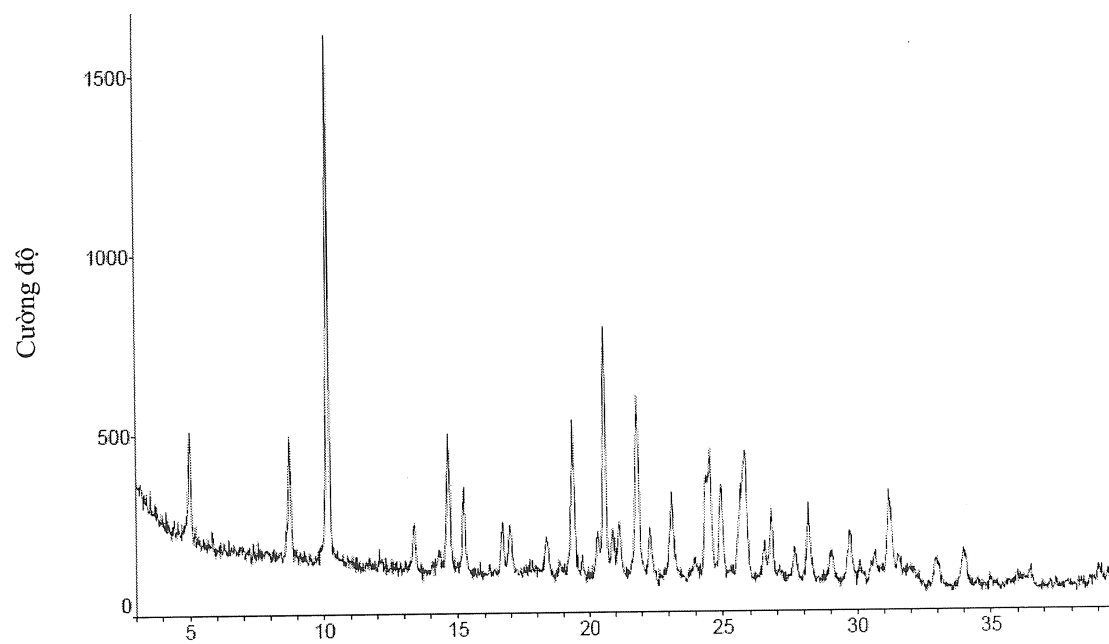
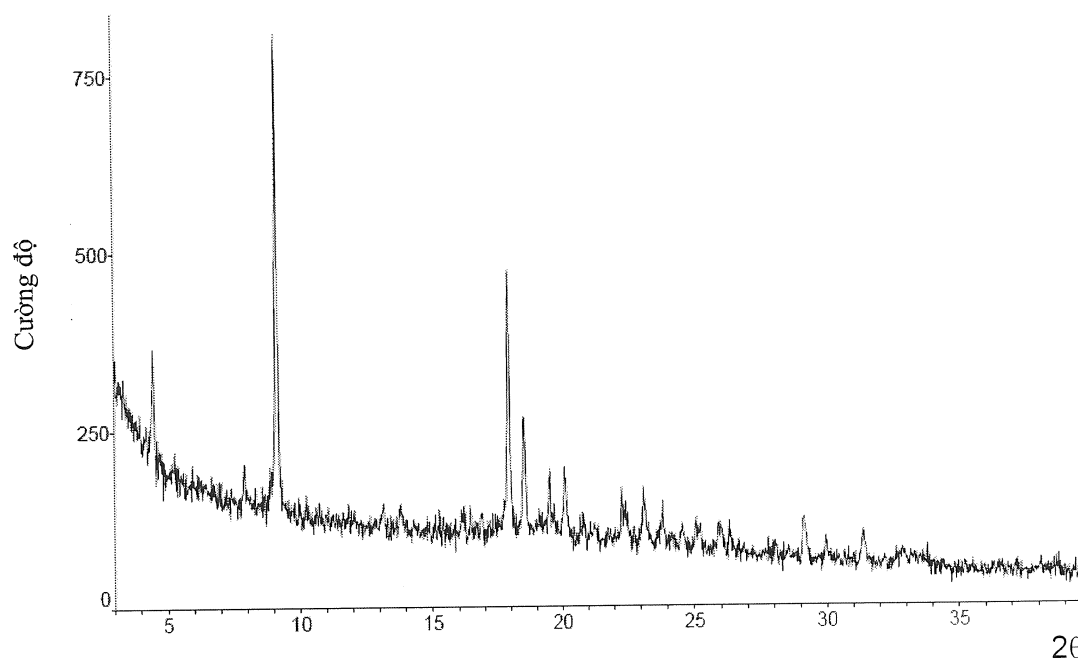


Fig. 2



20

Fig. 3



20

Fig. 4

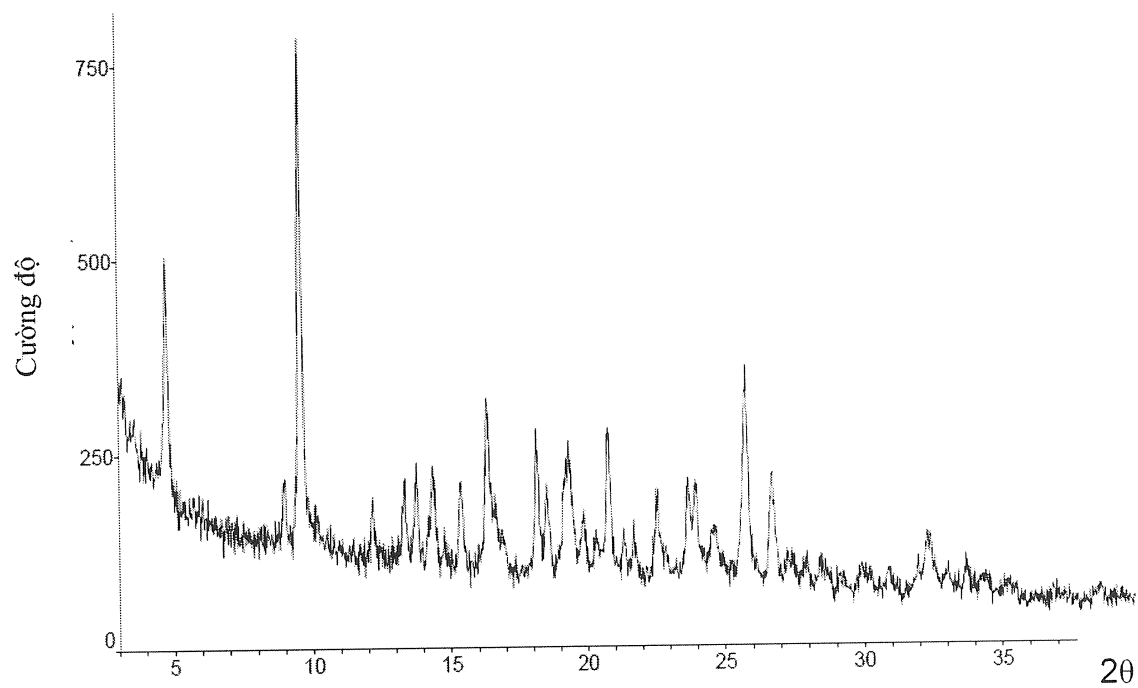


Fig. 5

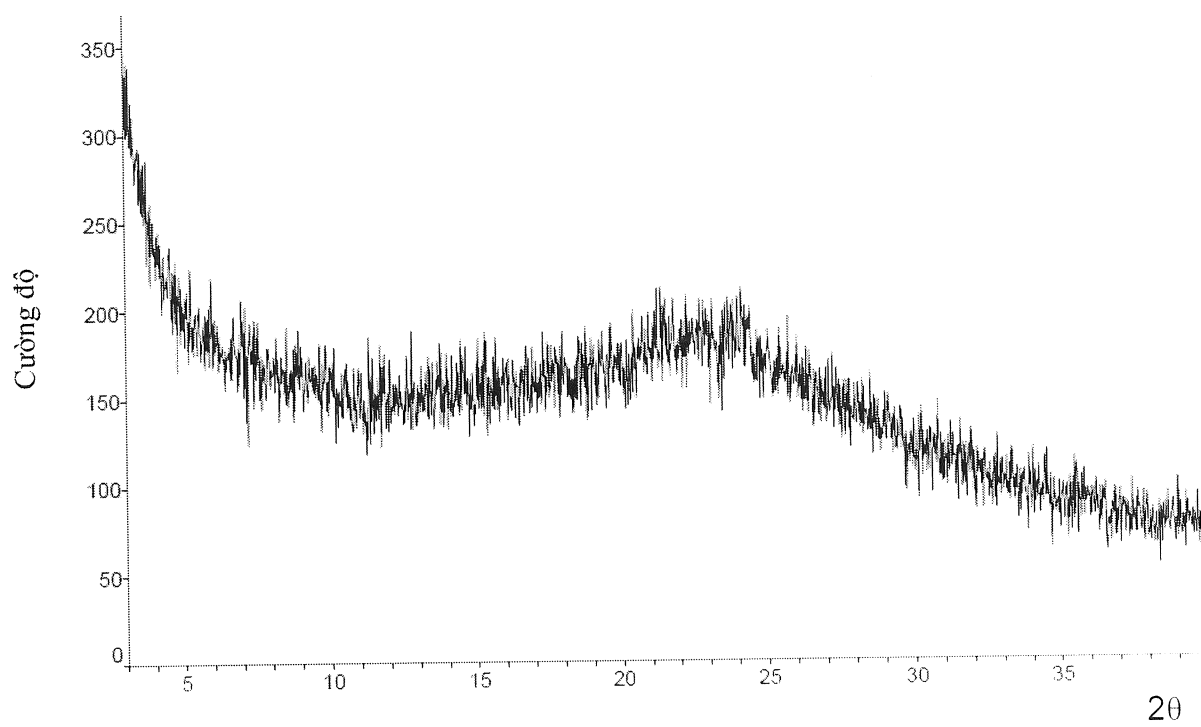


Fig. 6

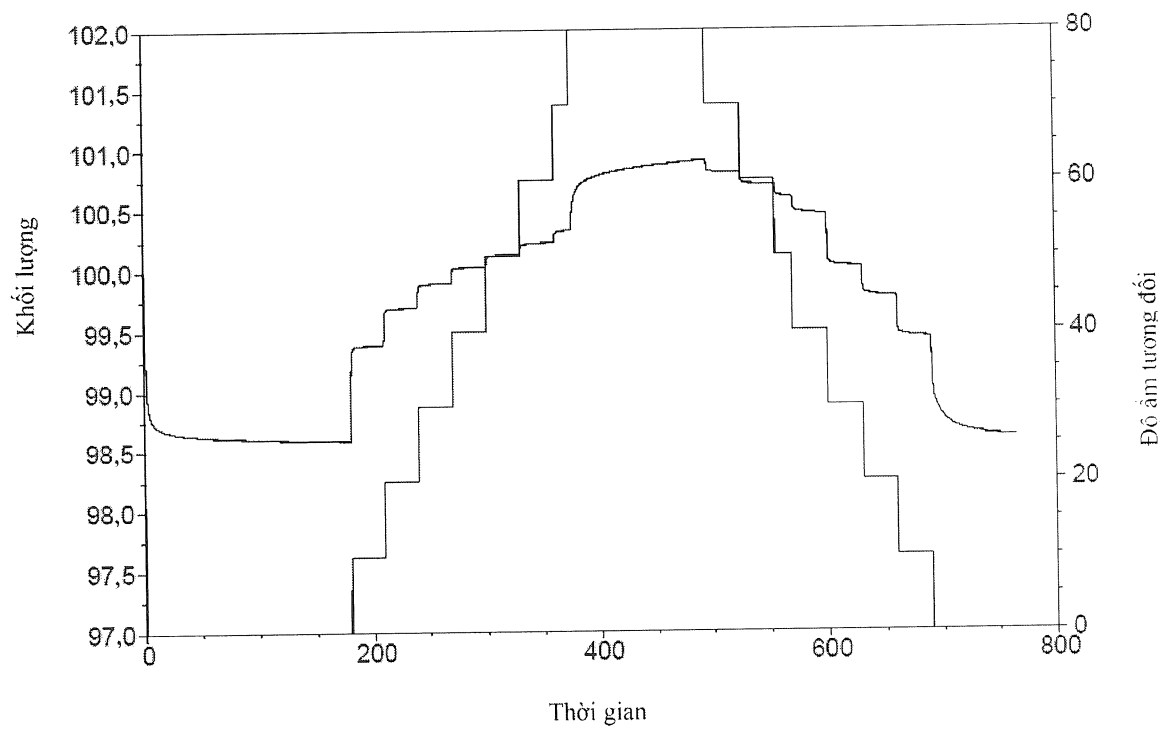


Fig. 7

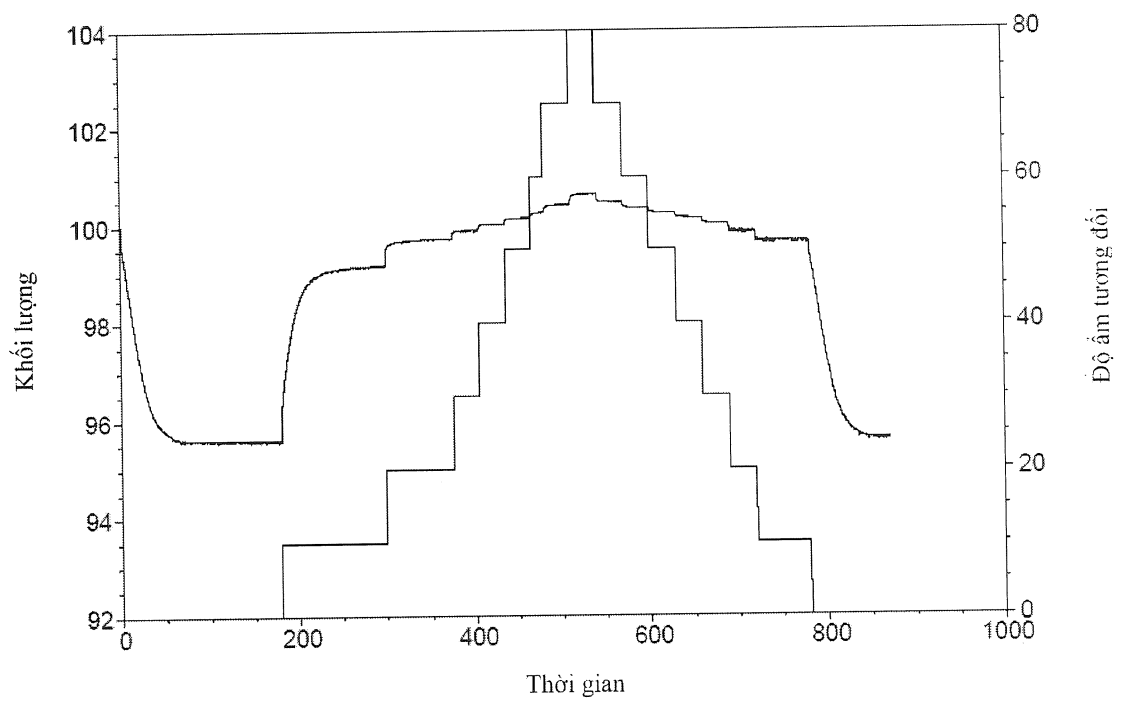


Fig. 8

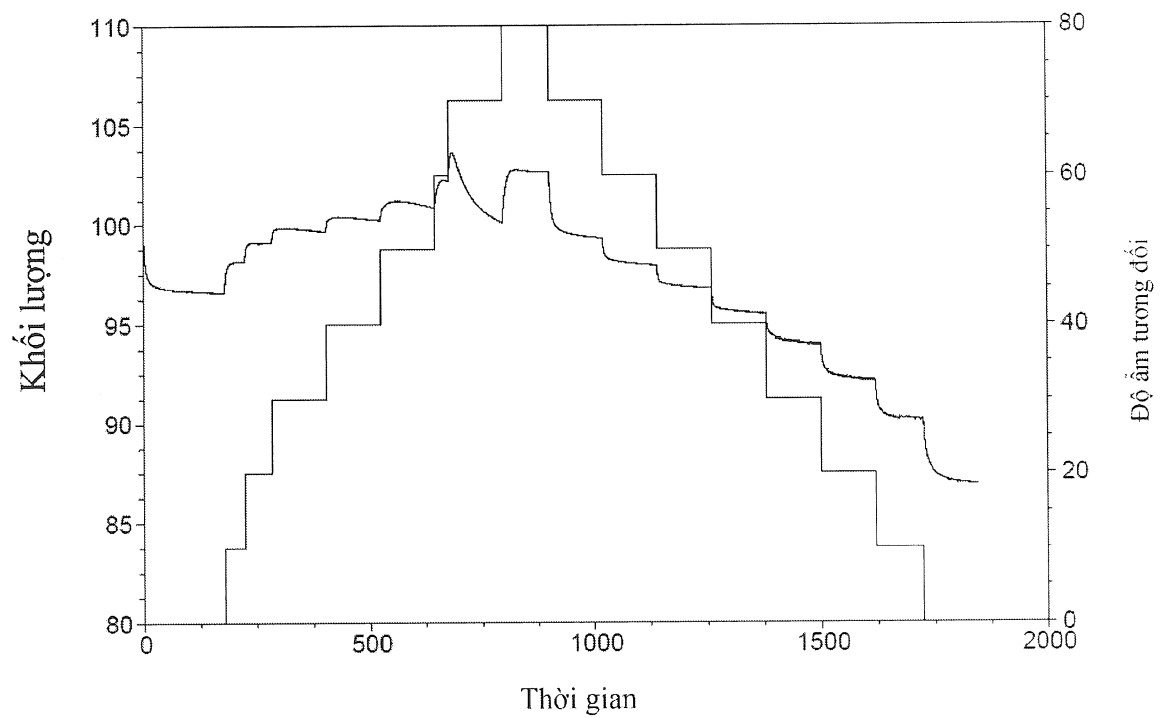


Fig. 9

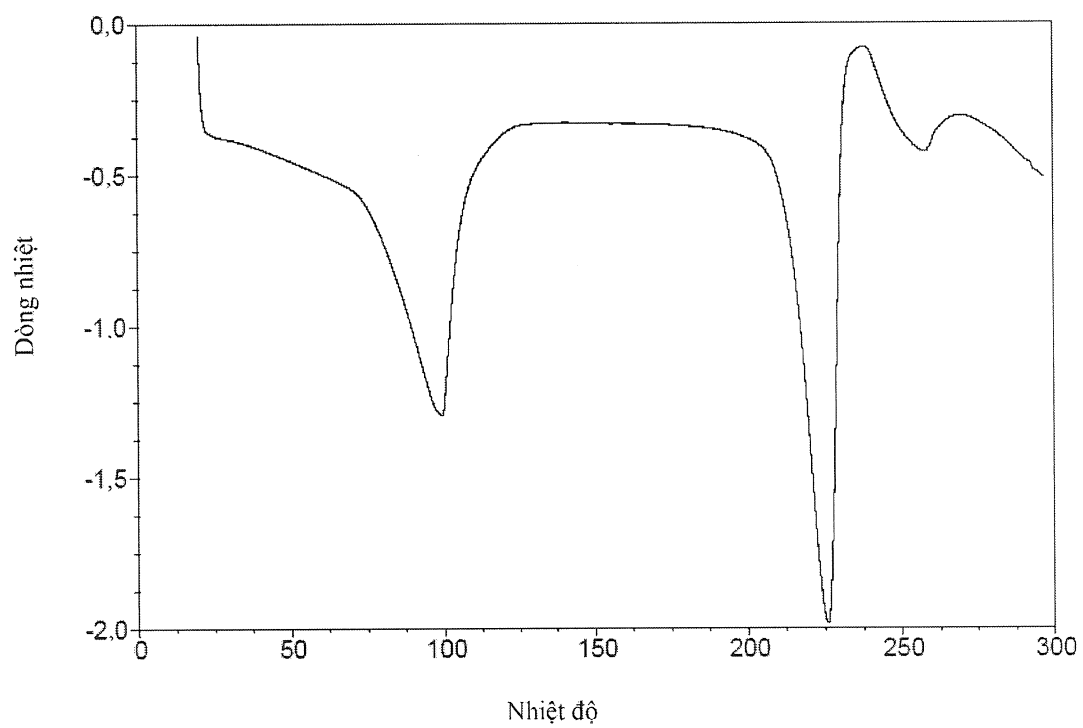


Fig. 10

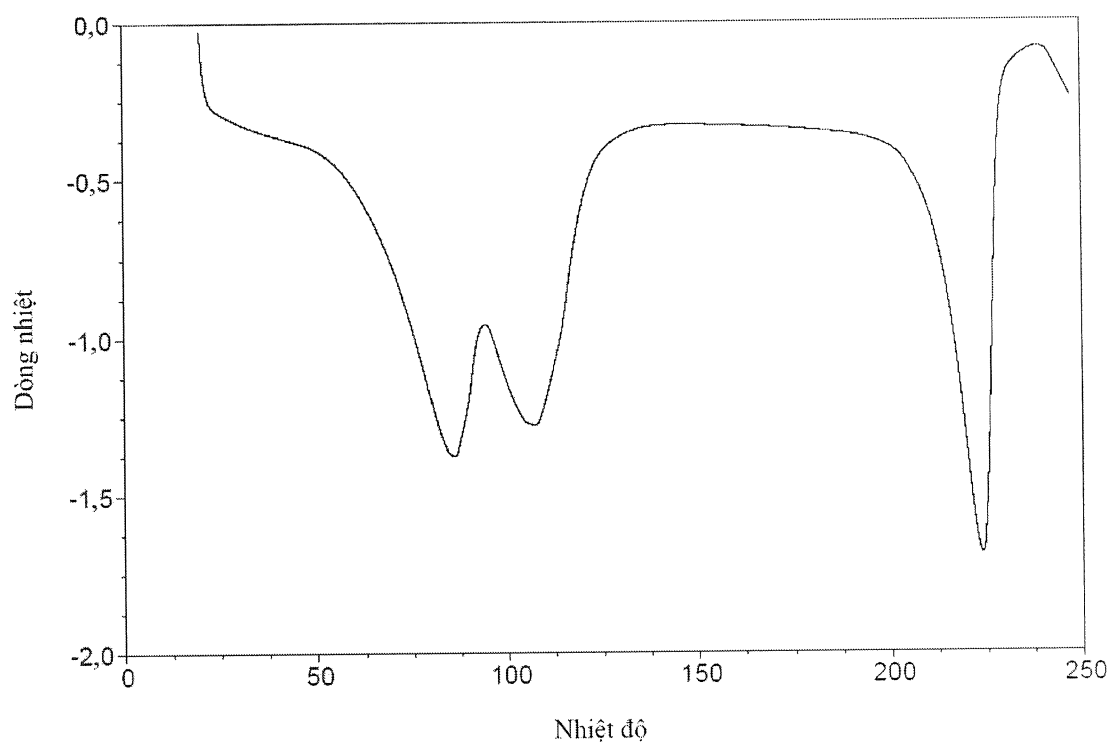


Fig. 11

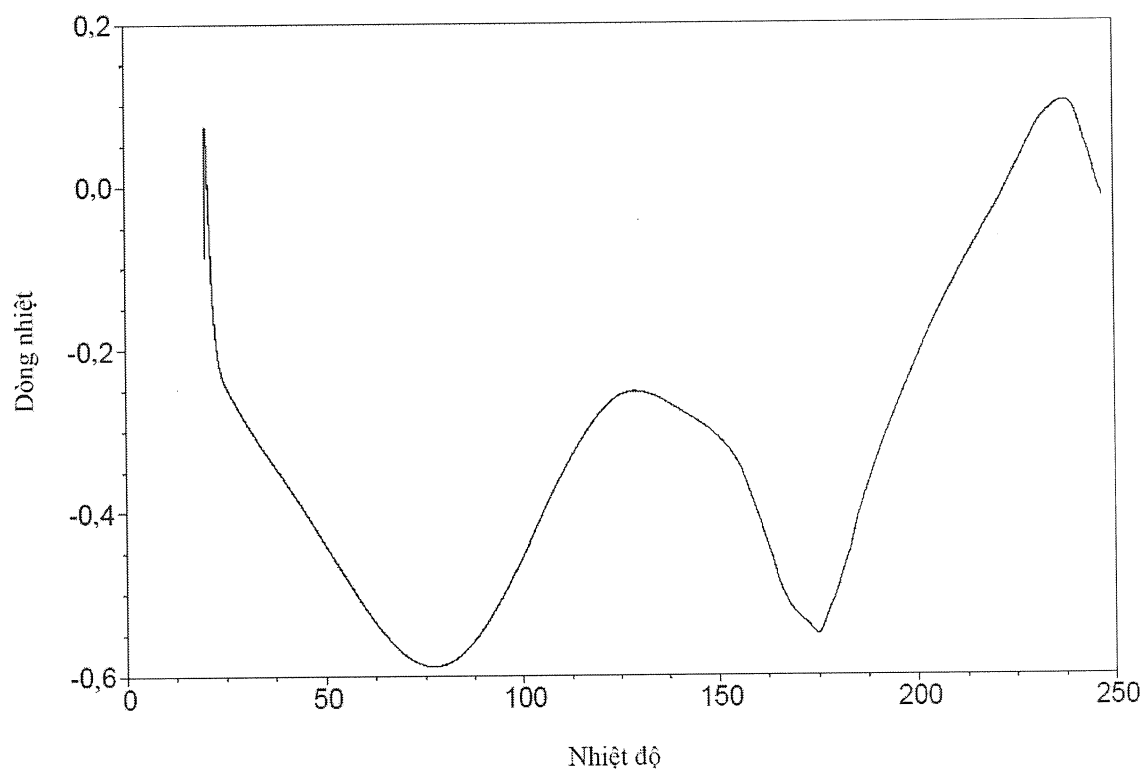


Fig. 12