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

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

(11) **1-0033884**

(51)[7] **C07D 401/14**; A61P 35/00; C07D 215/60; C07F 7/18; C07D 401/12; A61K 31/4709; C07D 221/18

(13) **B**

(21) 1-2018-01473
(22) 09/09/2016
(86) PCT/US2016/050925 09/09/2016
(87) WO 2017/044730 16/03/2017
(30) 62/216,045 09/09/2015 US; 62/244,933 22/10/2015 US
(45) 25/11/2022 416
(43) 25/12/2018 369A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) JIA, Zhongjiang (US); CAO, Ganfeng (CN); LIN, Qiyan (CN); PAN, Yongchun (US); QIAO, Lei (US); SHARIEF, Vaqar (US); SHI, ChongSheng Eric (US); XIA, Michael (US); ZHENG, Changsheng (US); ZHOU, Jiacheng (US); LI, Qun (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ PIM KINAZA, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ, HỢP CHẤT TRUNG GIAN ĐỂ ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dạng muối của chất ức chế Pim kinaza N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, bao gồm phương pháp điều chế chúng, và các hợp chất trung gian để điều chế chúng, trong đó hợp chất này là hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến Pim kinaza như bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối của chất ức chế Pim kinaza N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, bao gồm phương pháp điều chế chúng, và các hợp chất trung gian để điều chế chúng, trong đó hợp chất này là hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến Pim kinaza như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự biểu hiện quá mức của Pim kinaza được phát hiện ở nhiều bệnh ung thư huyết học và ung thư rắn khác nhau. Sự biểu hiện quá mức của các thành viên khác nhau trong họ đã được lưu ý ở bệnh đa u tủy xương, AML, bệnh ung thư tuyến tụy và tế bào gan. Claudio et al., Blood 2002, 100, 2175-86; Amson et al., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1989, 86, 8857-61; Mizuki et al., Blood, 2003, 101, 3164-73; Li et al., Canc. Res., 2006, 66, 6741-7; Fujii et al., Int. J. Canc., 2005, 114, 209-18. Sự biểu hiện quá mức của Pim1 liên quan đến tiên lượng xấu ở u lympho tế bào vỏ, bệnh ung thư thực quản và đầu và cổ. Hsi et al., Leuk. Lymph., 2008, 49, 2081-90; Liu et al., J. Surg. Oncol., 2010,102, 683-88; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36. Sự biểu hiện quá mức của Pim2 liên quan đến diễn biến lâm sàng hung hăng ở tập hợp con của các bệnh nhân DLBCL. Gomez-Abad et al., Blood, 2011, 118, 5517-27. Sự biểu hiện quá mức thường được thấy trong đó Myc được biểu hiện quá mức và Pim kinaza có thể có sự đề kháng với các hóa chất trị liệu truyền thống và phóng xạ. Chen et al., Blood, 2009, 114, 4150-57; Isaac et al., Drug Resis. Updates, 2011, 14, 203-11; Hsu et al., Cancer Lett., 2012, 319, 214; Peltola et al., Neoplasia, 2009, 11, 629-36. Do đó, các số liệu này chỉ ra rằng sự ức chế Pim kinaza sẽ là hữu ích để đem lại tác dụng điều trị ở các bệnh nhân ung thư.

Chất ức chế Pim kinaza đã được mô tả trong, ví dụ, công bố sáng chế Mỹ số 2014/0200216, 2014/0200227, và 2015/0057265. Cụ thể, hợp chất ức chế Pim N-{4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bao gồm cả chất đồng phân không đối quang 7R và 7S) được mô tả trong công bố sáng chế Mỹ số 2014/0200227. Do đó, các dạng mới của phân tử ức chế Pim là cần thiết để giúp bào chế

dược phẩm hữu hiệu và các dạng liều với các đặc tính thích hợp liên quan đến, ví dụ, tạo điều kiện thuận lợi cho việc sản xuất thuốc an toàn, hữu hiệu, chất lượng cao. Sáng chế được mô tả ở đây nhằm vào mục đích này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất muối của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến dạng kết tinh của muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến muối của axit di-clohydric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến muối của axit mono-clohydric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến muối của axit maleic, muối của axit adipic, muối của axit bromhydric, muối của axit (R)-(-)-mandelic, muối của axit salixylic, muối của axit benzoic, muối của axit pyroglutamic, muối của axit metansulfonic, muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic, muối của axit fumaric, muối của axit sulfuric, muối của axit L-tartric, và muối của axit D-tartric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

Sáng chế còn đề cập đến dạng kết tinh của các muối được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa muối hoặc dạng kết tinh được mô tả ở đây, và ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bằng cách sử dụng muối và các dạng kết tinh được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối và các dạng kết tinh được mô tả ở đây.

Sáng chế còn đề cập đến các hợp chất trung gian hữu ích để điều chế muối và các dạng tinh thể được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1.

Fig.2 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1.

Fig.3 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1.

Fig.4 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1.

Fig.5 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1.

Fig.6 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của dạng rắn của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1.

Fig.7 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng II của hợp chất 1.

Fig.8 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng II của hợp chất 1.

Fig.9 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng II của hợp chất 1.

Fig.10 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng III của hợp chất 1.

Fig.11 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng III của hợp chất 1.

Fig.12 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng III của hợp chất 1.

Fig.13 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng IV của hợp chất 1.

Fig.14 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng IV của hợp chất 1.

Fig.15 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng IV của hợp chất 1.

Fig.16 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng V của hợp chất 1.

Fig.17 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng V của hợp chất 1.

Fig.18 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng V của hợp chất 1.

Fig.19 thể hiện mẫu XRPD của muối của axit phosphoric dạng VI của hợp chất 1.

Fig.20 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối của axit phosphoric dạng VI của hợp chất 1.

Fig.21 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối của axit phosphoric dạng VI của hợp chất 1.

Fig.22 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1.

Fig.23 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1.

Fig.24 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1.

Fig.25 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1.

Fig.26 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của dạng rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1.

Fig.27 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1.

Fig.28 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1.

Fig.29 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của dạng rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1.

Fig.30 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1.

Fig.31 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1.

Fig.32 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của dạng rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1.

Fig.33 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit R-(-)-mandelic của hợp chất 1.

Fig.34 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit R-(-)-mandelic của hợp chất 1.

Fig.35 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của dạng rắn của muối của axit R-(-)-mandelic của hợp chất 1.

Fig.36 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1.

Fig.37 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của dạng rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1.

Fig.38 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit benzoic của hợp chất 1.

Fig.39 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1.

Fig.40 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1.

Fig.41 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit metansulfonic của hợp chất 1.

Fig.42 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1.

Fig.43 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit fumaric của hợp chất 1.

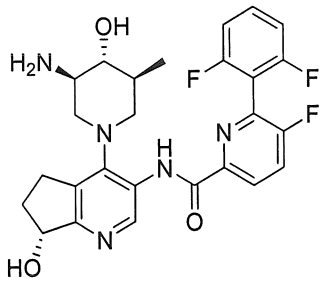
Fig.44 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit sulfuric của hợp chất 1.

Fig.45 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit L-tartric của hợp chất 1.

Fig.46 thể hiện mẫu XRPD của dạng rắn của muối của axit D-tartric của hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến, không kể những vấn đề khác, muối của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (Hợp chất 1), cấu trúc của hợp chất này được thể hiện dưới đây.



Hợp chất 1

Hợp chất 1 và muối của nó là chất ức chế Pim kinaza hữu ích để điều trị bệnh trong đó, ví dụ, một hoặc nhiều Pim kinaza (ví dụ, Pim 1, Pim2, và/hoặc Pim 3) được điều hòa ngược. Theo một vài phương án, muối của hợp chất 1 được đề xuất ở đây là dạng rắn. Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến dạng rắn chứa muối được đề xuất ở đây. Theo một vài phương án, dạng rắn này là dạng kết tinh.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit phosphoric của hợp chất 1, như dạng muối của axit monophosphoric. Dạng muối của axit monophosphoric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit phosphoric của hợp chất 1," "axit phosphoric của hợp chất 1," hoặc "phosphat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit phosphat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit clohydric của hợp chất 1, như dạng muối của axit di-clohydric. Dạng muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit di-clohydric của hợp chất 1," "axit di-clohydric của hợp chất 1," hoặc "dihydroclorua của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit dihydroclorua.

Theo một vài phương án, muối của axit clohydric của hợp chất 1 là muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1. Dạng muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1," "axit mono-clohydric của hợp chất 1," hoặc "monohydroclorua của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit mono-hydroclorua.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit maleic (cis-butendioic) của hợp chất 1. Dạng muối của axit maleic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit maleic của hợp chất 1," "axit maleic của hợp chất 1," hoặc "maleat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit maleat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit adipic của hợp chất 1. Dạng muối của axit adipic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit adipic của hợp chất 1," "axit adipic của hợp chất 1," hoặc "adipat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối

này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit adipat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit bromhydric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit bromhydric của hợp chất 1 là dạng muối của axit di-bromhydric. Theo một vài phương án, muối của axit bromhydric của hợp chất 1 là dạng muối của axit mono-bromhydric. Dạng muối của axit bromhydric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit bromhydric của hợp chất 1," "axit bromhydric của hợp chất 1," hoặc "hydrobromua của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit hydrobromua.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 là muối của axit mono-(R)-(-)-mandelic. Theo một vài phương án, muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 là muối của axit di-(R)-(-)-mandelic. Dạng muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit mandelic của hợp chất 1," "axit mandelic của hợp chất 1," hoặc "mandelat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit mandelat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit salixylic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit salixylic của hợp chất 1 là muối của axit mono-salixylic. Theo một vài phương án, muối của axit salixylic của hợp chất 1 là muối của axit di-salixylic. Dạng muối của axit salixylic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit salixylic của hợp chất 1," "axit salixylic của hợp chất 1," hoặc "salixylat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit salixylat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit benzoic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit benzoic của hợp chất 1 là muối của axit mono-benzoic. Theo một vài phương án, muối của axit benzoic của hợp chất 1 là muối của axit di-benzoic. Dạng muối của axit benzoic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit benzoic của hợp chất 1," "axit benzoic của hợp chất 1," hoặc "benzoat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit benzoat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 là muối của axit mono-benzensulfonic. Theo một vài phương án, muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 là muối của axit di-benzensulfonic. Dạng muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1," "axit benzensulfonic của hợp chất 1," hoặc "besylat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit besylat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 là muối của axit mono-L-pyroglutamic. Theo một vài phương án, muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 là muối của axit di-L-pyroglutamic. Dạng muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1," "axit L-pyroglutamic của hợp chất 1," hoặc "L-pyroglutamat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit L-pyroglutamat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit metansulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 là dạng muối của axit mono-metansulfonic. Theo một vài phương án, muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 là dạng muối của axit di-metansulfonic. Dạng muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit metansulfonic của hợp chất 1," "axit metansulfonic của hợp chất 1," hoặc "mesylat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit mesylat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 là muối của axit mono-(1S)-(+)-10-camphorsulfonic. Theo một vài phương án, muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 là muối của axit (1S)-(+)-10-di-camphorsulfonic. Dạng muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1," "axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1," hoặc "camsylat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit camsylat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit fumaric (trans-butendioic) của hợp chất 1. Dạng muối của axit fumaric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit fumaric của hợp chất 1," "axit fumaric của hợp chất 1," hoặc "fumarat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit fumarat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit sulfuric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit sulfuric của hợp chất 1 là dạng muối của axit mono-sulfuric. Dạng muối của axit sulfuric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit sulfuric của hợp chất 1," "axit sulfuric của hợp chất 1," hoặc "sulfat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit sulfat.

Theo một vài phương án, muối của sáng chế là muối của axit tartric của hợp chất 1, như dạng muối của axit L-tartric. Dạng muối của axit L-tartric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit L-tartric của hợp chất 1," "axit L-tartric của hợp chất 1," hoặc "L-tartrat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit L-tartrat.

Theo một vài phương án, muối của axit tartric của hợp chất 1 là muối của axit D-tartric của hợp chất 1. Dạng muối của axit D-tartric của hợp chất 1 được đề cập ở đây là "muối của axit D-tartric của hợp chất 1," "axit D-tartric của hợp chất 1," hoặc "D-tartrat của hợp chất 1." Tên gọi khác của muối này là N-{(R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopicolinamit D-tartrat.

Muối của sáng chế có thể được tách ở dạng một hoặc nhiều dạng rắn. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "dạng rắn" dùng để chỉ muối theo sáng chế ở trạng thái vô định hình hoặc trạng thái kết tinh ("dạng kết tinh" hoặc "chất rắn kết tinh"), mà theo đó muối theo sáng chế ở trạng thái kết tinh có thể tùy ý bao gồm dung môi hoặc nước trong mạng tinh thể, ví dụ, để tạo thành dạng kết tinh được solvat hóa hoặc hydrat hóa. Thuật ngữ "hydrat hóa," như được sử dụng ở đây, được hiểu là dạng kết tinh mà bao gồm các phân tử nước trong mạng tinh thể. Các dạng kết tinh "hydrat hóa" làm ví dụ bao gồm hemihydrat, monohydrat, dihydrat, và tương tự. Các dạng hydrat hóa khác như hydrat rãnh và tương tự cũng được bao gồm trong ý nghĩa của thuật ngữ này.

Các dạng kết tinh khác nhau của muối theo sáng chế được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD), phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC), và/hoặc phép phân tích nhiệt trọng lượng (thermogravimetric analysis: TGA). Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có các phản xạ (các đỉnh) thường được coi là dấu vân tay của dạng kết tinh cụ thể. Đã biết rằng cường độ tương đối của các đỉnh XRPD có thể thay đổi nhiều tùy thuộc vào, không kể những yếu tố khác, phương pháp điều chế mẫu, sự phân bố kích thước tinh thể, các bộ lọc khác nhau được sử dụng, quy trình lắp mẫu, và dụng cụ cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, các đỉnh mới có thể được quan sát hoặc các đỉnh đang tồn tại có thể biến mất tùy thuộc vào loại dụng cụ hoặc sự điều chỉnh (ví dụ, có sử dụng bộ lọc Ni hay không). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đỉnh" hoặc "đỉnh đặc trưng" dùng để chỉ một phản xạ có độ cao/cường độ tương đối ít nhất khoảng 3% độ cao/cường độ đỉnh tối đa. Ngoài ra, sự thay đổi dụng cụ và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến giá trị 2-theta. Do đó, sự thiết lập đỉnh, như các đỉnh được báo cáo ở đây, có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 0,2° (2-theta), và thuật ngữ "gần như" hoặc "khoảng" như được sử dụng trong ngữ cảnh XRPD ở đây được hiểu là dùng để chỉ các biến đổi nêu trên.

Theo cách như vậy, việc đọc nhiệt độ kết hợp với DSC, TGA, hoặc các thử nghiệm nhiệt khác có thể thay đổi khoảng ±3°C tùy thuộc vào dụng cụ, sự điều chỉnh cụ thể, chuẩn bị mẫu, v.v.. Do đó, dạng kết tinh được báo cáo ở đây có biểu đồ nhiệt DSC "gần như" được thể hiện trên hình vẽ bất kỳ trong số các hình vẽ được hiểu là đề xuất sự thay đổi như vậy.

Các muối và hợp chất được mô tả ở đây có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử tồn tại trong đó. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đoteri. Muối và hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các chất đồng vị của nguyên tử tồn tại trong các hợp chất trung gian hoặc hợp chất cuối cùng. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng nguyên tử số nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các chất đồng vị của hydro bao gồm triti và đoteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo của hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng chất đồng vị của các nguyên tử có nhiều trong tự nhiên hoặc không có trong tự nhiên. Theo một vài phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong hợp chất của phần mô tả này có thể được thay thế hoặc được thế bằng đoteri. Theo một vài phương án, hợp chất này bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đoteri. Theo một vài phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử đoteri. Phương pháp tổng hợp để bao gồm các chất đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một vài phương án, hợp chất theo sáng chế, hoặc muối của chúng, gần như được tách. Thuật ngữ "gần như được tách" được hiểu là hợp chất hoặc muối được tách ít nhất một phần hoặc gần như được tách khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu hợp chất theo sáng chế. Tách cơ bản có thể bao gồm chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng của hợp chất hoặc muối theo sáng chế.

Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây dùng để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều mà, nằm trong phạm vi của sự đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của con người và động vật mà không có tính độc quá mức, sự kích thích, đáp ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý.

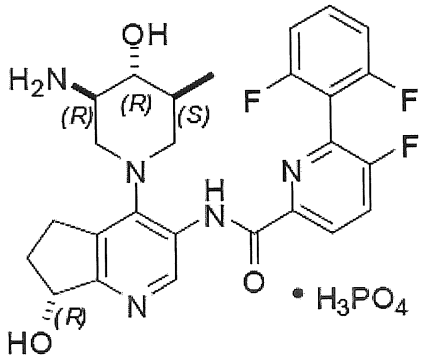
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điểm nóng chảy" dùng để chỉ sự kiện thu nhiệt hoặc sự kiện tỏa nhiệt được quan sát ở ví dụ, thử nghiệm DSC. Sự kiện thu nhiệt là quá trình hoặc phản ứng trong đó mẫu hấp thụ năng lượng từ xung quanh nó ở dạng, ví dụ, nhiệt như trong thử nghiệm DSC. Sự kiện tỏa nhiệt là quá trình hoặc phản ứng trong đó mẫu giải phóng năng lượng. Quá trình hấp thụ và giải phóng nhiệt có thể được phát hiện bằng DSC. Theo một vài phương án, thuật ngữ "điểm nóng chảy" được sử dụng để mô tả sự kiện thu nhiệt chính được nhận thấy trên biểu đồ nhiệt DSC cụ thể.

Thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và thường dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, tức là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ từ khoảng 20°C đến 30°C.

Thuật ngữ "nhiệt độ cao" như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực này, và thường dùng để chỉ nhiệt độ, ví dụ, nhiệt độ phản ứng, tức là lớn hơn nhiệt độ trong phòng, ví dụ, lớn hơn 30°C.

Muối của axit phosphoric

Sáng chế đề cập đến, không kể những muối khác, muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, như muối được thể hiện dưới đây.



Muối của axit phosphoric của hợp chất 1

Muối của axit phosphoric của hợp chất 1 có thể được điều chế ở dạng chất rắn vô định hình, ở dạng chất rắn kết tinh, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng I, được mô tả dưới đây trong các ví dụ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng I có đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 4,6 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 4,6 hoặc khoảng 9,4 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng I có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, ở khoảng 4,6, khoảng 9,4, hoặc khoảng 13,1 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,1, khoảng 16,2, khoảng 17,4, khoảng 17,9, khoảng 18,8, khoảng 19,4, khoảng 21,1, khoảng 23,0, và khoảng 24,8 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có ba hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,1, khoảng 16,2, khoảng 17,4, khoảng 17,9, khoảng 18,8, khoảng 19,4, khoảng 21,1, khoảng 23,0, khoảng 24,8, và khoảng 25,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có bốn hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,1, khoảng 16,2, khoảng 17,4, khoảng 17,9, khoảng 18,8, khoảng 19,4, khoảng 21,1, khoảng 23,0, khoảng 24,8, khoảng 25,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.1. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có điểm nóng chảy khoảng 250°C. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 198°C hoặc khoảng 250°C. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.2. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của dạng I có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.3.

Ưu điểm của muối của axit phosphoric bao gồm độ kết tinh cao, điểm nóng chảy cao, dạng kết tinh ổn định (ví dụ, Dạng I), và đặc tính không hút ẩm, mỗi ưu điểm của nó tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế, khả năng tái sản xuất, quy mô lớn, sản xuất, và bào chế hợp chất dược.

Theo một vài phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn có Dạng II. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8, khoảng 21,7, khoảng 24,8, và khoảng 33,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có ít nhất 2 đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8, khoảng 21,7, khoảng 24,8, và khoảng 33,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có ít nhất 3 đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8, khoảng 21,7, khoảng 24,8, và khoảng 33,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.7. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có điểm nóng chảy khoảng 249°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 249°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.8. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng II có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.9.

Theo một vài phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn có Dạng III. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,3, khoảng 16,3, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 21,2, khoảng 22,5, khoảng 23,1, khoảng 24,9, và khoảng 26,7 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,3, khoảng 16,3, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 21,2, khoảng 22,5, khoảng 23,1, khoảng 24,9, và khoảng 26,7 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,3, khoảng 16,3, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 21,2, khoảng 22,5, khoảng 23,1, khoảng 24,9, và khoảng 26,7 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 22,5, và khoảng 23,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất hai đỉnh

XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 22,5, và khoảng 23,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 22,5, và khoảng 23,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.10. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có điểm nóng chảy khoảng 250°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 250°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.11. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng III có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.12.

Theo một vài phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn có Dạng IV. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 17,7, khoảng 18,6, khoảng 19,8, khoảng 21,4, và khoảng 23,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 17,7, khoảng 18,6, khoảng 19,8, khoảng 21,4, và khoảng 23,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 17,7, khoảng 18,6, khoảng 19,8, khoảng 21,4, và khoảng 23,3 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 18,6, khoảng 19,8, và khoảng 21,4 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 18,6, khoảng 19,8, và khoảng 21,4 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 18,6, khoảng 19,8, và khoảng 21,4 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.13. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có điểm nóng chảy khoảng 245°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có điểm nóng chảy khoảng 245°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.14. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng IV có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.15.

Theo một vài phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn có Dạng V. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng

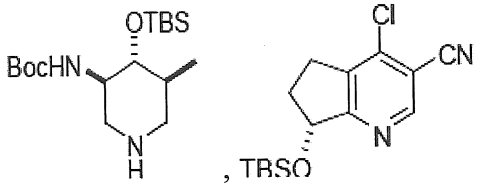
18,5, khoảng 19,8, khoảng 22,6, và khoảng 26,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, khoảng 19,8, khoảng 22,6, và khoảng 26,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, khoảng 19,8, khoảng 22,6, và khoảng 26,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, và khoảng 19,8 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, và khoảng 19,8 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, và khoảng 19,8 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.16. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 95°C hoặc khoảng 245°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.17. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng V có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.18.

Theo một vài phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn có Dạng VI. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, khoảng 10,7, khoảng 13,2, khoảng 17,3, và khoảng 19,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, khoảng 10,7, khoảng 13,2, khoảng 17,3, và khoảng 19,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, khoảng 10,7, khoảng 13,2, khoảng 17,3, và khoảng 19,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, và khoảng 10,7 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, và khoảng 10,7 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.19. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có điểm nóng chảy khoảng 86°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 86°C hoặc khoảng 221°C. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có biểu đồ nhiệt DSC gần như

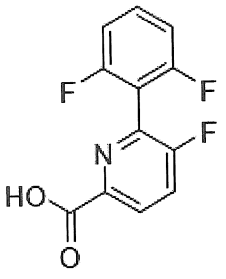
được thể hiện trên Fig.20. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh có Dạng VI có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.21.

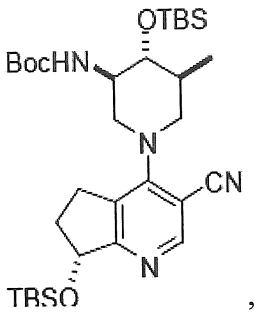
Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất hỗn hợp chất rắn kết tinh Dạng I và một hoặc nhiều dạng rắn được chọn từ vô định hình, Dạng II, Dạng III, Dạng IV, và Dạng V. Theo một vài phương án, hỗn hợp gồm chất rắn kết tinh Dạng I có nhiều hơn khoảng 50% , khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99% Dạng I.

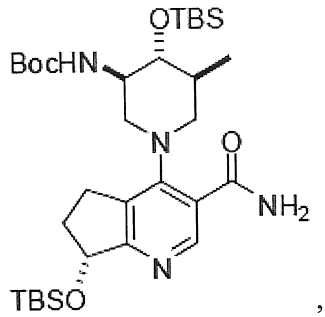
Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh Dạng I được điều chế với độ tinh khiết cao. Giá trị độ tinh khiết chỉ ra phần trăm lượng mẫu là Dạng I. Giá trị độ tinh khiết có thể được xác định, ví dụ, bằng phương pháp HPLC/UV. Theo một vài phương án, Dạng I có độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, lớn hơn khoảng 95%, lớn hơn khoảng 97%, lớn hơn khoảng 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một vài phương án, Dạng I gần như không có tạp chất, như các tạp chất hữu cơ, tạp chất vô cơ, và/hoặc dung môi dư. Ví dụ về các tạp chất hữu cơ bao gồm, ví dụ, nguyên liệu ban đầu và các hợp chất trung gian trong quy trình điều chế như

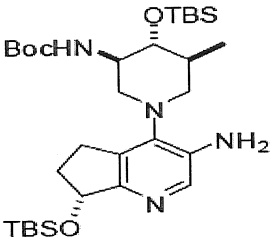


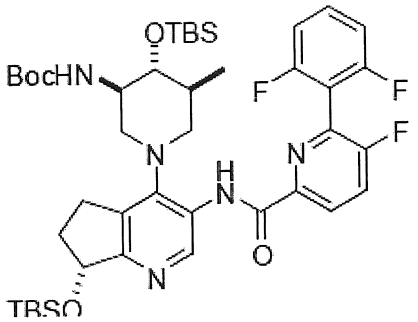
,

,


,


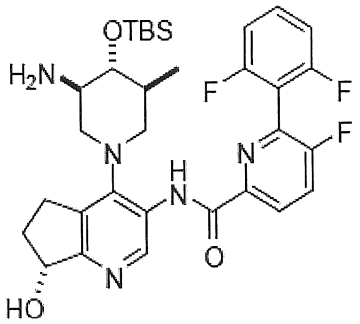
,


,


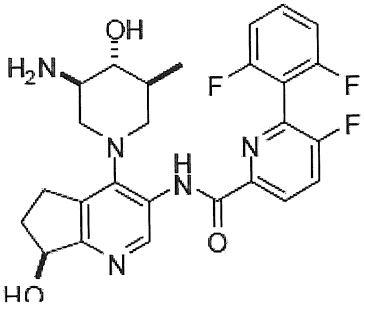
, và


.

Ví dụ về các tạp chất hữu cơ bao gồm, ví dụ, các tạp chất xử lý như



và



Ví dụ về tạp chất vô cơ bao gồm, ví dụ, kim loại nặng, paladi, và ruteni. Ví dụ về dung môi dư bao gồm, ví dụ, axetonitril, diclometan, N,N-dimetylformamit, 1,4-dioxan, n-heptan, metanol, và 2-propanol.

Muối của axit clohydric

Sáng chế còn đề xuất muối của axit di-clohydric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit di-clohydric có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.4. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit di-clohydric có điểm nóng chảy khoảng 213°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit di-clohydric có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 213°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit di-clohydric được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.5. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit di-clohydric được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.6.

Theo một vài phương án, muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 8,3, khoảng 18,9, và khoảng 25,0 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 8,3, khoảng 18,9, và khoảng 25,0 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit mono-clohydric có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.22. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit mono-clohydric có điểm nóng chảy khoảng 209°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit mono-clohydric có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 209°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit mono-clohydric được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.23.

Theo một vài phương án, muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,8, khoảng 8,8, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 17,4, khoảng 23,8, và khoảng 25,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,8, khoảng 8,8, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 17,4, khoảng 23,8, và khoảng 25,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 có ba hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,8, khoảng 8,8, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 17,4, khoảng 23,8, và khoảng 25,2 độ.

Muối của axit maleic

Sáng chế còn đề xuất muối của axit maleic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit maleic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.24. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit maleic có điểm nóng chảy khoảng 202°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit maleic có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 202°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit maleic có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.25. Theo một vài phương án, muối của axit maleic có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.26.

Theo một vài phương án, muối của axit maleic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,0, khoảng 9,5, khoảng 11,2, khoảng 14,8, khoảng 15,9, khoảng 18,5, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 21,3, khoảng 22,9, khoảng 24,8, khoảng 25,8, khoảng 27,6, và khoảng 30,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,0, khoảng 9,5, khoảng 11,2, khoảng 14,8, khoảng 15,9, khoảng 18,5, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 21,3, khoảng 22,9, khoảng 24,8, khoảng 25,8, khoảng 27,6, và khoảng 30,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit maleic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,0, khoảng 9,5, khoảng 11,2, khoảng 14,8, khoảng 15,9, khoảng 18,5, khoảng 19,5, khoảng 19,9, khoảng 21,3, khoảng 22,9, khoảng 24,8, khoảng 25,8, khoảng 27,6, và khoảng 30,9 độ.

Muối của axit adipic

Sáng chế còn đề xuất muối của axit adipic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit adipic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.27. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit adipic có điểm nóng chảy khoảng 182°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit adipic có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 150°C hoặc khoảng 182°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit adipic có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.28. Theo một vài phương án, muối của axit adipic có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.29.

Theo một vài phương án, muối của axit adipic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,3, khoảng 15,0, khoảng 16,2, khoảng 17,6, khoảng 18,7, khoảng 20,0, khoảng 22,1, khoảng 22,7, khoảng 24,3, khoảng 24,9, khoảng 27,1, và khoảng 28,7 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,3, khoảng 15,0, khoảng 16,2, khoảng 17,6, khoảng 18,7, khoảng 20,0, khoảng 22,1, khoảng 22,7, khoảng 24,3, khoảng 24,9, khoảng 27,1, và khoảng 28,7 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit adipic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 9,3, khoảng 15,0, khoảng 16,2, khoảng 17,6, khoảng 18,7, khoảng 20,0, khoảng 22,1, khoảng 22,7, khoảng 24,3, khoảng 24,9, khoảng 27,1, và khoảng 28,7 độ.

Muối của axit bromhydric

Sáng chế còn đề xuất muối của axit bromhydric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit bromhydric có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.32. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit bromhydric có điểm nóng chảy khoảng 247°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit bromhydric có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.33. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit bromhydric có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.34.

Theo một vài phương án, muối của axit bromhydric của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 9,5, khoảng 12,9, khoảng 16,6, khoảng 17,9, khoảng 19,5, khoảng 21,7, khoảng 22,5, khoảng 23,7, khoảng 24,3, khoảng 26,5, khoảng 27,5, và khoảng 28,3 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 9,5, khoảng 12,9, khoảng 16,6,

khoảng 17,9, khoảng 19,5, khoảng 21,7, khoảng 22,5, khoảng 23,7, khoảng 24,3, khoảng 26,5, khoảng 27,5, và khoảng 28,3 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit bromhydric của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 9,5, khoảng 12,9, khoảng 16,6, khoảng 17,9, khoảng 19,5, khoảng 21,7, khoảng 22,5, khoảng 23,7, khoảng 24,3, khoảng 26,5, khoảng 27,5, và khoảng 28,3 độ.

Muối của axit (R)-(-)-mandelic

Sáng chế còn đề xuất muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (R)-(-)-mandelic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.33. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (R)-(-)-mandelic có điểm nóng chảy khoảng 224°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (R)-(-)-mandelic có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 223°C hoặc khoảng 225°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (R)-(-)-mandelic có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.34. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (R)-(-)-mandelic có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.35.

Theo một vài phương án, muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh của muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,2, khoảng 13,8, khoảng 18,6, khoảng 20,6, khoảng 22,5, và khoảng 24,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh của muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,2, khoảng 13,8, khoảng 18,6, khoảng 20,6, khoảng 22,5, và khoảng 24,1 độ. Theo một vài phương án, chất rắn kết tinh của muối của axit (R)-(-)-mandelic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,2, khoảng 13,8, khoảng 18,6, khoảng 20,6, khoảng 22,5, và khoảng 24,1 độ.

Muối của axit salixylic

Theo một vài phương án, muối của hợp chất 1 là muối của axit salixylic. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit salixylic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.36. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit salixylic có sự kiện thu nhiệt ở khoảng 180°C hoặc khoảng 208°C. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit salixylic có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.37.

Theo một vài phương án, muối của axit salixylic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 21,2 và khoảng 23,5 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,8, khoảng 16,7, khoảng 18,7, khoảng 21,2, khoảng 21,9, khoảng 23,0, khoảng 23,5, và khoảng 24,1 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,8, khoảng 16,7, khoảng 18,7, khoảng 21,2, khoảng 21,9, khoảng 23,0, khoảng 23,5, và khoảng 24,1 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit salixylic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,8, khoảng 16,7, khoảng 18,7, khoảng 21,2, khoảng 21,9, khoảng 23,0, khoảng 23,5, và khoảng 24,1 độ.

Các muối khác

Sáng chế còn đề xuất muối của axit benzoic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit benzoic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.38. Theo một vài phương án, muối của axit benzoic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzoic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,6, khoảng 14,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 21,5, khoảng 23,2, khoảng 23,7, và khoảng 24,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzoic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,6, khoảng 14,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 21,5, khoảng 23,2, khoảng 23,7, và khoảng 24,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzoic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 11,6, khoảng 14,9, khoảng 16,9, khoảng 18,8, khoảng 21,5, khoảng 23,2, khoảng 23,7, và khoảng 24,9 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit benzensulfonic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.39. Theo một vài phương án, muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 9,1, khoảng 12,9, khoảng 13,3, khoảng 14,5, khoảng 18,0, khoảng 23,5, và khoảng 23,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,6,

khoảng 9,1, khoảng 12,9, khoảng 13,3, khoảng 14,5, khoảng 18,0, khoảng 23,5, và khoảng 23,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 9,1, khoảng 12,9, khoảng 13,3, khoảng 14,5, khoảng 18,0, khoảng 23,5, và khoảng 23,9 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit L-pyroglutamic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.40. Theo một vài phương án, muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 10,7, khoảng 11,5, khoảng 18,0, khoảng 20,7, khoảng 21,2, và khoảng 22,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 10,7, khoảng 11,5, khoảng 18,0, khoảng 20,7, khoảng 21,2, và khoảng 22,9 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 10,7, khoảng 11,5, khoảng 18,0, khoảng 20,7, khoảng 21,2, và khoảng 22,9 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit metansulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit metansulfonic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.41. Theo một vài phương án, muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 13,5, khoảng 14,7, khoảng 16,7, khoảng 18,6, khoảng 19,3, khoảng 20,0, khoảng 20,7, khoảng 22,4, khoảng 25,7, khoảng 26,8, khoảng 27,2, và khoảng 28,1 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 13,5, khoảng 14,7, khoảng 16,7, khoảng 18,6, khoảng 19,3, khoảng 20,0, khoảng 20,7, khoảng 22,4, khoảng 25,7, khoảng 26,8, khoảng 27,2, và khoảng 28,1 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit metansulfonic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 13,5, khoảng 14,7, khoảng 16,7, khoảng 18,6, khoảng 19,3, khoảng 20,0, khoảng 20,7, khoảng 22,4, khoảng 25,7, khoảng 26,8, khoảng 27,2, và khoảng 28,1 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.42. Theo một vài phương án, muối của axit (1S)-(+)-10-

camphorsulfonic của hợp chất 1 là dạng kết tinh rắn. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 có ít nhất một đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 10,9, khoảng 13,6, khoảng 16,1, khoảng 17,7, khoảng 18,8, khoảng 19,9, và khoảng 23,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 có ít nhất hai đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 10,9, khoảng 13,6, khoảng 16,1, khoảng 17,7, khoảng 18,8, khoảng 19,9, và khoảng 23,2 độ. Theo một vài phương án, dạng kết tinh rắn của muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1 có ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 10,9, khoảng 13,6, khoảng 16,1, khoảng 17,7, khoảng 18,8, khoảng 19,9, và khoảng 23,2 độ.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit fumaric. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit fumaric có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.43. Theo một vài phương án, muối của axit fumaric là vô định hình.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit sulfuric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, dạng rắn của muối của axit sulfuric có mẫu XRPD như được thể hiện trên Fig.44. Theo một vài phương án, muối của axit sulfuric là vô định hình.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit L-tartric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit L-tartric là vô định hình. Dạng rắn của muối của axit L-tartric có mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.45.

Sáng chế còn đề xuất muối của axit D-tartric của hợp chất 1. Theo một vài phương án, muối của axit D-tartric là vô định hình. Dạng rắn của muối của axit L-tartric có mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.46.

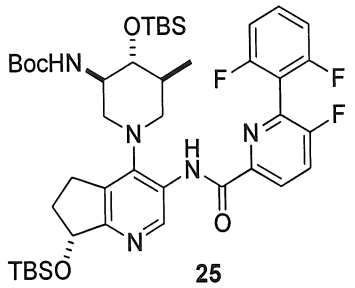
Quy trình tổng hợp muối của axit phosphoric

Thông thường, muối của axit phosphoric theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (được gọi ở đây là "Hợp chất 1" hoặc "Bazơ tự do của hợp chất 1") với axit phosphoric. Theo một vài phương án, axit phosphoric được cung cấp với lượng dư mol so với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp bazơ tự do của hợp chất 1 và axit phosphoric được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm nước, metanol, 2-propanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, việc hóa hợp có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao như, ví dụ, khoảng 40 đến 80, khoảng 50 đến 70, hoặc khoảng 55 đến 65°C. Theo một vài phương án, sản phẩm muối của axit phosphoric của

hợp chất 1 thu được từ việc hóa hợp là gần như kết tinh. Theo một vài phương án, sản phẩm kết tinh gồm một hoặc nhiều trong số các dạng I, II, III, IV, V, và VI. Theo một vài phương án, sản phẩm kết tinh gồm Dạng I. Theo một vài phương án, sản phẩm kết tinh gần như gồm Dạng I. Theo một vài phương án, sản phẩm muối của axit phosphoric của hợp chất 1 thu được từ việc hóa hợp axit phosphoric với hợp chất 1 là gần như vô định hình hoặc chứa chất rắn vô định hình.

Bazơ tự do của hợp chất 1, tiền chất của muối phosphat, có thể được điều chế bằng cách hóa hợp muối của axit di-clohydric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (được gọi ở đây là "muối của axit di-clohydric của hợp chất 1" hoặc "Dihydroclorua của hợp chất 1") với natri cacbonat. Theo một vài phương án, natri cacbonat được cung cấp với lượng dư mol đối với dihydroclorua của hợp chất 1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp của axit di-clohydric của hợp chất 1 và natri cacbonat được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm nước, metylen clorua, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Ví dụ, nhiệt độ phản ứng bao gồm khoảng 20 đến 40, khoảng 20 đến 30, và khoảng 23 đến 27°C.

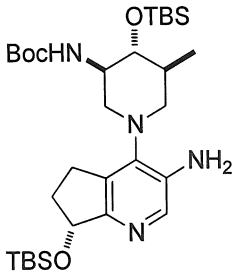
Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 có thể được điều chế bằng phản ứng của tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25):



25

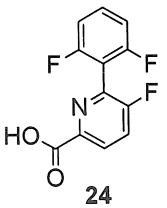
với hydro clorua. Theo một vài phương án, hydro clorua được cung cấp với lượng dư mol như, ví dụ, nằm trong khoảng từ 2 đến 30, nằm trong khoảng từ 5 đến 25, nằm trong khoảng từ 10 đến 20, hoặc khoảng 15 đương lượng so với (25). Theo một vài phương án, phản ứng với hydro clorua được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm 1,4-dioxan, metanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, phản ứng với hydro clorua được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng.

Hợp chất trung gian (25) có thể được điều chế bằng cách nối tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat:



23

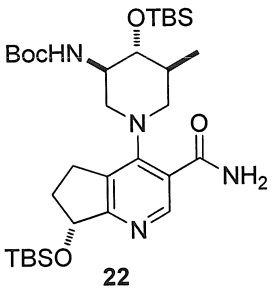
với axit 6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic:



24

Theo một vài phương án, (24) được cung cấp với lượng mol dư không đáng kể (ví dụ, khoảng 1,1 đến 1,5 đương lượng, hoặc khoảng 1,2 đương lượng) đối với (23). Theo một vài phương án, việc nối được thực hiện với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin (DIEA) và N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HATU). Theo một vài phương án, DIEA được cung cấp với lượng dư mol đối với (23) (ví dụ, khoảng 3 đến 6 đương lượng, hoặc khoảng 5 đương lượng). Theo một vài phương án, HATU được cung cấp với lượng dư mol đối với (23) (ví dụ, khoảng 1,5 đến 3,5 đương lượng, hoặc khoảng 2,4 đương lượng). Theo các phương án khác, việc nối được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm dimetylformamit (DMF). Theo một vài phương án, việc nối được thực hiện ở khoảng 10 đến 40, hoặc khoảng 15 đến 30°C.

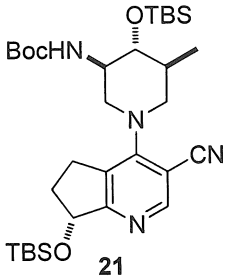
Hợp chất trung gian (23) có thể được điều chế bằng cách trộn tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat:



22

với tetra-N-butylamoni bromua (TBAB) với sự có mặt của natri hydroxit. Theo một vài phương án, TBAB được cung cấp với lượng khoảng 1 đương lượng đối với (22). Theo một vài phương án, natri hydroxit được cung cấp với lượng dư mol (ví dụ, khoảng 1,1 đến 7 đương lượng, hoặc khoảng 2 đến 4 đương lượng, hoặc khoảng 4,5 đương lượng đối với (22). Theo một vài phương án, việc trộn được thực hiện với sự có mặt của 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin. Theo một vài phương án, lượng 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin được cung cấp là nhỏ hơn 1 đương lượng (ví dụ, khoảng 0,1 đến 0,9 đương lượng, hoặc khoảng 0,3 đến 0,8 đương lượng, hoặc khoảng 0,7 đương lượng) đối với (22). Theo một vài phương án, việc trộn được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm tetrahydrofuran (THF). Theo một vài phương án, việc trộn được thực hiện ở nhiệt độ nhỏ hơn nhiệt độ trong phòng, như ở khoảng 0 đến 20, khoảng 0 đến 15, hoặc khoảng 5 đến 10°C.

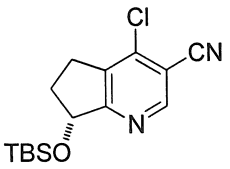
Hợp chất trung gian (22) có thể được điều chế bằng phản ứng của tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat:



21

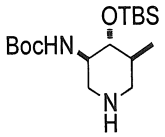
với axetaldoxim. Theo một vài phương án, phản ứng với axetaldoxim được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác paladi như [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]-diclopaladi(II)($Pd(dppf)_2Cl_2$ được tạo phức với diclometan. Theo một vài phương án, axetaldoxim được cung cấp với lượng dư mol (ví dụ, khoảng 2 đến 20 đương lượng, khoảng 5 đến 15 đương lượng, hoặc khoảng 10 đương lượng). Theo một vài phương án, tổng lượng axetaldoxim được phân phối đến hỗn hợp phản ứng này theo từng phần. Theo một vài phương án, phản ứng với axetaldoxim được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm nước, etanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao (ví dụ, khoảng 50 đến 150, khoảng 70 đến 100, hoặc khoảng 90°C).

Hợp chất trung gian (21) có thể được điều chế bằng phản ứng của (7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril:



20

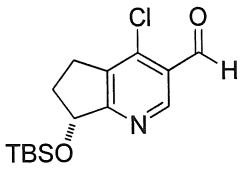
với tert-butyl ((3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (9), hoặc muối của axit clohydric của chúng (9 HCl):



9

với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin (DIEA). Theo một vài phương án, hợp chất trung gian (9) được cung cấp với lượng dư mol không đáng kể (ví dụ, 1,05 đương lượng) so với (20). Theo một vài phương án, DIEA được cung cấp với lượng dư mol (ví dụ, khoảng 2 đến 6 đương lượng, hoặc khoảng 4 đương lượng) so với (20). Theo một vài phương án, phản ứng của (20) với (9) được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm dimetylsulfoxit. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao (ví dụ, ở khoảng 30 đến 150, hoặc ở khoảng 100°C).

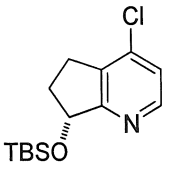
Hợp chất trung gian (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20) có thể được điều chế bằng phản ứng của (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbaldehyt (19):



19

với amoniac và iot. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm nước, THF, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới nhiệt độ trong phòng, ví dụ nằm trong khoảng từ 10 đến 22°C. Theo một vài phương án, amoniac và iot được cung cấp với lượng mol dư.

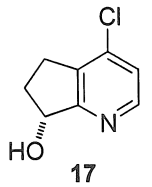
Hợp chất trung gian (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbaldehyt (19) có thể được điều chế bằng cách hóa hợp (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (18):



18

với n-butyl lithi với sự có mặt của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin tiếp đó bổ sung N,N-dimetylformamit (DMF). Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện dưới nhiệt độ trong phòng như, ví dụ, từ -100 đến -10°C. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện trong dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm THF, hexan, hoặc hỗn hợp của chúng.

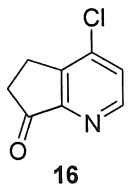
Hợp chất trung gian (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (18) có thể được điều chế bằng phản ứng của (R)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (17):



17

với tert-butyldimetylsilyl clorua và 1H-imidazol. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới nhiệt độ trong phòng, như ở khoảng -15 đến 15 hoặc khoảng -15 đến 0°C. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi như metylen clorua hoặc dung môi hữu cơ khác. Theo một vài phương án, tert-butyldimetylsilyl clorua được cung cấp với lượng khoảng 1 đương lượng đối với (17). Theo một vài phương án, 1H-imidazol được cung cấp với lượng dư mol đối với (17).

Hợp chất trung gian (R)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (17) có thể được điều chế bằng phản ứng của 4-clo-5H-xyclopenta[b]pyridin-7(6H)-on (16):

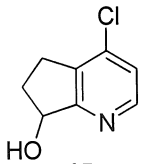


16

với axit formic với sự có mặt của RuCl(p-cymene)[(R,R)-Ts-DPEN] và trietylamin (TEA). Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi như metylen clorua hoặc dung môi hữu cơ khác. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ dưới nhiệt độ trong phòng. Theo một vài phương án, RuCl(p-cymene)[(R,R)-Ts-DPEN] được cung cấp với lượng xúc tác. Theo một vài phương án, TEA được cung cấp với

lượng dư mol so với (16). Theo một vài phương án, axit formic được cung cấp với lượng dư mol so với (16).

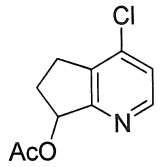
Hợp chất trung gian 4-clo-5H-xyclopenta[b]pyridin-7(6H)-on (16) có thể được điều chế bằng phản ứng của 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (15):



15

với pyridin-lưu huỳnh trioxit với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin. Theo một vài phương án, (15) và N,N-diisopropyletylamin được hóa hợp trước khi bổ sung pyridin-lưu huỳnh trioxit. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm metylen clorua hoặc dung môi hữu cơ khác. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện dưới nhiệt độ trong phòng, như ở khoảng 0°C. Theo một vài phương án, N,N-diisopropyletylamin được cung cấp với lượng dư mol so với (15). Theo một vài phương án, pyridin-lưu huỳnh trioxit được cung cấp với lượng dư mol so với (15).

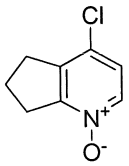
Hợp chất trung gian 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (15) có thể được điều chế bằng phản ứng của 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14):



14

trong đó Ac là axetyl, với kali cacbonat. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi như metanol, nước, dung môi phân cực khác, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện dưới nhiệt độ trong phòng, như ở khoảng 0°C. Theo một vài phương án, kali cacbonat được cung cấp với lượng dư mol so với (14).

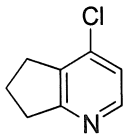
Hợp chất trung gian 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14) có thể được điều chế bằng phản ứng của 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (13):



13

với anhydrit axetic. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi hữu cơ, trong đó dung môi hữu cơ gồm toluen hoặc dung môi không phân cực khác. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao, như ở khoảng 50 đến 150, hoặc khoảng 70 đến 90, hoặc khoảng 80 đến 85°C. Theo một vài phương án, anhydrit axetic được cung cấp với lượng dư mol so với (13).

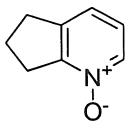
Hợp chất trung gian 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (13) có thể được điều chế bằng phản ứng của 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (12):



12

với ure hydro peroxit (UHP) với sự có mặt của chất xúc tác. Theo một vài phương án, chất xúc tác là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như metyltrioxorhemium(VII). Theo một vài phương án, chất xúc tác được cung cấp với lượng xúc tác (ví dụ, <0,1 đương lượng so với (12)). Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm metanol hoặc dung môi phân cực khác. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng. Theo một vài phương án, UHP được cung cấp với lượng khoảng 1 đến 2 đương lượng, hoặc với lượng khoảng 1,5 đương lượng đối với (12).

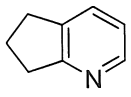
Hợp chất trung gian 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (12) có thể được điều chế bằng phản ứng của 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (11):



11

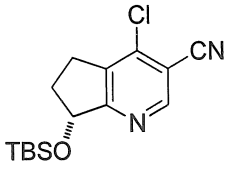
với phosphoryl clorua. Theo một vài phương án, phosphoryl clorua được cung cấp với lượng khoảng 2-4 đương lượng, hoặc khoảng 3 đương lượng đối với (11). Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi hữu cơ, trong đó dung môi hữu cơ gồm, ví dụ, toluen. Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ cao như ở khoảng 50 đến 100, hoặc khoảng 70 đến 90, hoặc khoảng 80 đến 85°C.

Hợp chất trung gian 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (11) có thể được điều chế bằng phản ứng của 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (10):

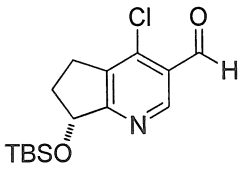


10

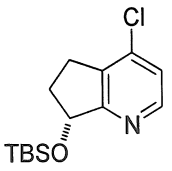
với ure hydro peroxit UHP với sự có mặt của chất xúc tác. Theo một vài phương án, chất xúc tác là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp như metyltrioxorhenium(VII). Theo một vài phương án, chất xúc tác được cung cấp với lượng xúc tác (ví dụ, <0,1 đương lượng so với (10)). Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng. Theo một vài phương án, UHP được cung cấp với lượng khoảng 2-4 đương lượng hoặc khoảng 3 đương lượng đối với (10). Theo một vài phương án, phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi, như dung môi chứa metanol hoặc dung môi hữu cơ phân cực khác. Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian được chọn từ:



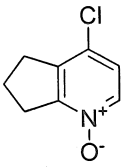
20 ;



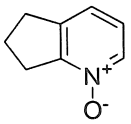
19 ;



18 ;



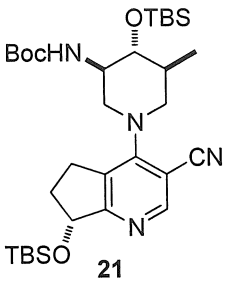
13 ; và



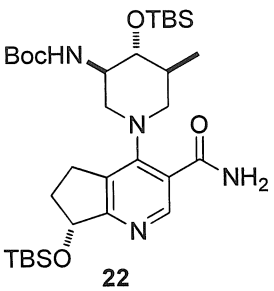
11 ;

trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl.

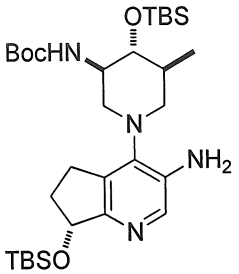
Theo một vài phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất trung gian được chọn từ:



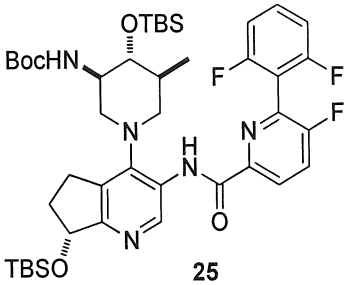
21 ;



22 ;

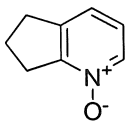


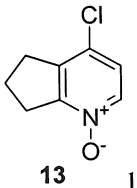
23 ; và

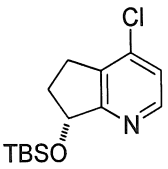


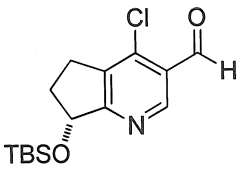
25

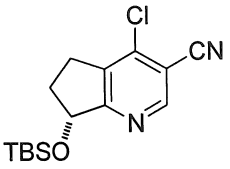
trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl và Boc là tert-butyloxycacbonyl.

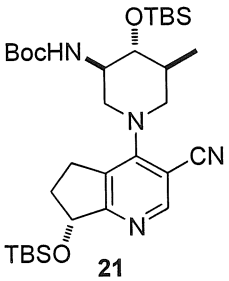
Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  11 .

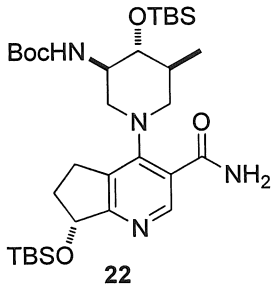
Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  13 l.

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  18 , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl.

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  19 , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl.

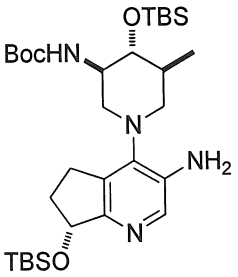
Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  20 , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl.

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là  21 , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl và Boc là tert-butyloxycacbonyl.



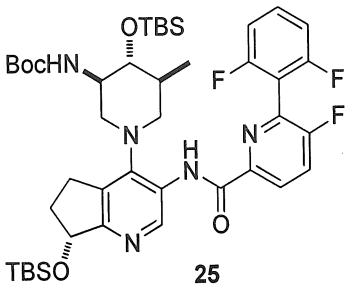
22

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl và Boc là tert-butyloxycacbonyl.



23

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl và Boc là tert-butyloxycacbonyl.



25

Theo một vài phương án, hợp chất trung gian là , trong đó TBS là tert-butyl(dimetyl)silyl và Boc là tert-butyloxycacbonyl.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối của axit phosphoric của hợp chất 1, bao gồm:

phản ứng của hợp chất 10 với ure hydro peroxit và metyltrioxorhenium(VII) để tạo thành hợp chất 11;

phản ứng của hợp chất 11 với phosphoryl clorua để tạo thành hợp chất 12;

phản ứng của hợp chất 12 với ure hydro peroxit và metyltrioxorhemium(VII) để tạo thành hợp chất 13;

phản ứng của hợp chất 13 với anhydrit axetic để tạo thành hợp chất 14;

phản ứng của hợp chất 14 với kali cacbonat để tạo thành hợp chất 15;

phản ứng của hợp chất 15 với pyridin-lưu huỳnh trioxit với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin để tạo thành hợp chất 16;

phản ứng của hợp chất 16 với axit formic với sự có mặt của RuCl(p-cymene)[(R,R)-

Ts-DPEN] và trietylamin (TEA) để tạo thành hợp chất 17;

phản ứng của hợp chất 17 với tert-butyldimetylsilyl clorua và 1H-imidazol để tạo thành hợp chất 18;

hóa hợp hợp chất 18 với n-butyl lithi với sự có mặt của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin tiếp đó bổ sung N,N-dimetylformamit (DMF) để tạo thành hợp chất 19;

phản ứng của hợp chất 19 với amoniac và iot để tạo thành hợp chất 20;

phản ứng của hợp chất 20 với hợp chất 9, hoặc muối của axit clohydric của chúng, với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin (DIEA) để tạo thành hợp chất 21;

phản ứng của hợp chất 21 với axetaldoxim để tạo thành hợp chất 22;

trộn hợp chất 22 với tetra-N-butylamoni bromua (TBAB) với sự có mặt của natri hydroxit để tạo thành hợp chất 23;

nối hợp chất 23 với hợp chất 24 để tạo thành hợp chất 25;

phản ứng của hợp chất 25 với hydro clorua để tạo thành muối của axit di-clohydric của hợp chất 1;

hóa hợp muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 với natri cacbonat để tạo thành bazơ tự do của hợp chất 1; và

hóa hợp bazơ tự do của hợp chất 1 với axit phosphoric để tạo thành muối của axit phosphoric của hợp chất 1.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối của axit phosphoric của hợp chất 1, bao gồm:

phản ứng của hợp chất 19 với amoniac và iot để tạo thành hợp chất 20;

phản ứng của hợp chất 20 với hợp chất 9, hoặc muối của axit clohydric của chúng, với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin (DIEA) để tạo thành hợp chất 21;

phản ứng của hợp chất 21 với axetaldoxim để tạo thành hợp chất 22;

trộn hợp chất 22 với tetra-N-butylamoni bromua (TBAB) với sự có mặt của natri hydroxit để tạo thành hợp chất 23;

nối hợp chất 23 với hợp chất 24 để tạo thành hợp chất 25;

phản ứng của hợp chất 25 với hydro clorua để tạo thành muối của axit di-clohydric của hợp chất 1;

hóa hợp muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 với natri cacbonat để tạo thành bazơ tự do của hợp chất 1; và

hóa hợp bazơ tự do của hợp chất 1 với axit phosphoric để tạo thành muối của axit phosphoric của hợp chất 1.

Theo một vài phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất 20, bao gồm:

phản ứng của hợp chất 10 với ure hydro peroxit và metyltrioxorhenium(VII) để tạo thành hợp chất 11;

phản ứng của hợp chất 11 với phosphoryl clorua để tạo thành hợp chất 12;

phản ứng của hợp chất 12 với ure hydro peroxit và metyltrioxorhemium(VII) để tạo thành hợp chất 13;

phản ứng của hợp chất 13 với anhydrit axetic để tạo thành hợp chất 14;

phản ứng của hợp chất 14 với kali cacbonat để tạo thành hợp chất 15;

phản ứng của hợp chất 15 với pyridin-lưu huỳnh trioxit với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin để tạo thành hợp chất 16;

phản ứng của hợp chất 16 với axit formic với sự có mặt của RuCl(p-cymene)[(R,R)-Ts-DPEN] và trietylamin (TEA) để tạo thành hợp chất 17;

phản ứng của hợp chất 17 với tert-butyldimetylsilyl clorua và 1H-imidazol để tạo thành hợp chất 18;

hóa hợp hợp chất 18 với n-butyl lithi với sự có mặt của 2,2,6,6-tetrametylpiperidin tiếp đó bổ sung N,N-dimetylformamit (DMF) để tạo thành hợp chất 19; và

phản ứng của hợp chất 19 với amoniac và iot để tạo thành hợp chất 20.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phản ứng" được sử dụng như đã biết trong lĩnh vực này và thông thường dùng để chỉ sự cùng nhau mang đến của các chất phản ứng hóa học theo cách để cho phép sự tương tác của chúng ở mức phân tử để đạt được sự chuyển đổi hóa học hoặc vật lý. Theo một vài phương án, phản ứng bao gồm ít nhất hai chất phản ứng. Theo một vài phương án, bước phản ứng trong quy trình tổng hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều chất ngoài các chất phản ứng như dung môi và/hoặc chất xúc tác. Các bước phản ứng của quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong thời gian và dưới các điều kiện thích hợp để điều chế sản phẩm nhận dạng. Thuật ngữ "hóa hợp" và "trộn" đối với các chất phản ứng của phản ứng hóa học được sử dụng hoán đổi lẫn nhau với thuật ngữ "phản ứng" ở đây. Thuật ngữ "nối" còn có thể được xem xét hoán đổi lẫn nhau với "phản ứng" nhưng có thể được sử dụng kết hợp với bước phản ứng mà bao gồm sự liên kết của hai đoạn hữu cơ.

Các quy trình được mô tả ở đây có thể được kiểm tra theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, việc tạo thành sản phẩm có thể được kiểm tra bằng biện pháp quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^{1}H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, đo quang phổ (ví dụ, UV-nhìn thấy), hoặc phổ khối; hoặc bằng phép đo sắc ký như sắc ký lỏng tính năng cao (high performance liquid chromatography: HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng. Hợp

chất thu được bằng các phản ứng này có thể được tinh chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, phép đo sắc ký (áp suất môi trường) đối với chất hấp thụ thích hợp (ví dụ, silicagel, alumin và tương tự), HPLC, hoặc sắc ký lớp mỏng điều chế; chưng cất; thăng hoa, nghiền, hoặc tái kết tinh. Thông thường, độ tinh khiết của hợp chất, được xác định bằng các phương pháp vật lý như xác định điểm nóng chảy (trong trường hợp chất rắn), thu được phổ NMR, hoặc thực hiện tách HPLC. Nếu điểm nóng chảy giảm, nếu tín hiệu không mong muốn trong phổ NMR bị giảm, hoặc nếu các đỉnh ngoại lai trong vết HPLC được loại bỏ, hợp chất có thể được cho là đã được tinh chế. Theo một vài phương án, hợp chất gần như được tinh chế.

Việc điều chế các hợp chất có thể bao gồm việc bảo vệ và khử bảo vệ các nhóm hóa chất khác nhau. Nhu cầu về bảo vệ và khử bảo vệ, và việc chọn các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Hóa học của các nhóm bảo vệ có thể được thấy, ví dụ, trong Wuts and Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., John Wiley & Sons: New York, 2006, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phản ứng trong quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp mà có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình. Nhiệt độ phản ứng sẽ tùy thuộc vào, ví dụ, điểm nóng chảy và điểm sôi của các chất phản ứng và dung môi, nếu có mặt; nhiệt động học của phản ứng (ví dụ, phản ứng tỏa nhiệt mạnh có thể cần phải được thực hiện ở nhiệt độ giảm); và động lực học của phản ứng (ví dụ, hàng rào năng lượng hoạt hóa cao có thể cần nhiệt độ cao). "Nhiệt độ cao" dùng để chỉ nhiệt độ lớn hơn nhiệt độ trong phòng (khoảng 22°C).

Các phản ứng trong quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp mà có thể được chọn dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Dung môi thích hợp có thể gần như không phản ứng với nguyên liệu ban đầu (chất phản ứng), các hợp chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà tại đó các phản ứng được thực hiện, tức là, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ đông lạnh của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng được đưa ra có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng, (các) dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn. Các dung môi thích hợp bao gồm nước, alkan (như pentan, hexan, heptan, xyclohexan, v.v., hoặc hỗn hợp của chúng), dung môi thơm (như benzen, toluen, xylen, v.v.), rượu (như metanol, etanol, isopropanol, v.v.), ete (như dialkylete, metyl tert-butyl ete (MTBE), tetrahydrofuran (THF), dioxan, v.v.), este (như etyl axetat, butyl axetat, v.v.), dung môi hydrocacbon được halogen hóa (như diclometan (DCM),

clorofom, dicloetan, tetracloetan), dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), axeton, axetonitril (ACN), hexametylphosphoramit (HMPA) và N-metyl pyrolidon (NMP). Dung môi này có thể được sử dụng ở dạng ẩm hoặc khan của chúng.

Việc phân giải hỗn hợp raxemic của hợp chất có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ trong nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực này. Phương pháp ví dụ bao gồm tái kết tinh phân đoạn bằng cách sử dụng "axit phân giải bất đối xứng" có hoạt tính quang học, axit hữu cơ tạo muối. Các chất phân giải thích hợp cho phương pháp tái kết tinh là, ví dụ, axit có hoạt tính quang học, như dạng D và L của axit tartric, axit diaxetyltartric, axit dibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic có hoạt tính quang học khác nhau. Việc phân giải hỗn hợp raxemic cũng có thể được thực hiện bằng cách tách rửa trên cột được nhồi chất phân giải có hoạt tính quang học (ví dụ, dinitrobenzoylphenylglyxin). Chế phẩm dung môi tách rửa thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Điều chế dạng kết tinh của muối phosphat dạng I-VI

Dạng I có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit. Theo một vài phương án, dung dịch chứa dung môi chứa 2-propanol. Theo các phương án khác, dung dịch chứa dung môi chứa axetonitril và/hoặc etanol. Việc kết tủa có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp bất kỳ, như khoảng nhiệt độ trong phòng hoặc ở nhiệt độ cao. Việc kết tủa có thể được thực hiện bằng cách bất kỳ mà cô đặc dung dịch, như bằng cách làm bay hơi, bổ sung phản dung môi, hoặc làm nguội.

Dạng II có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit trong dung môi chứa dimetylformamit (DMF). Việc kết tủa có thể được thực hiện bằng cách bất kỳ mà cô đặc dung dịch, như bằng cách làm bay hơi, bổ sung phản dung môi, hoặc làm nguội. Theo một vài phương án, việc kết tủa được thực hiện bằng cách làm bay hơi dưới không khí ở khoảng nhiệt độ trong phòng (ví dụ, khoảng 25°C).

Dạng III có thể được điều chế bằng cách kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-

flopyridin-2-carboxamit trong dung môi chứa dimetylformamit (DMF), trong đó việc kết tủa có thể được thực hiện ở nhiệt độ cao, như ở khoảng 30°C đến 70°C, ở khoảng 40°C đến 60°C, hoặc ở khoảng 50°C.

Dạng IV có thể được điều chế bằng cách kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa nước chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit. Theo một vài phương án, việc kết tủa được thực hiện bằng cách làm bay hơi dưới không khí ở nhiệt độ cao như, ví dụ, nằm trong khoảng từ 30°C đến 70°C, nằm trong khoảng từ 40°C đến 60°C, hoặc nằm trong khoảng từ 45°C đến 55°C.

Dạng V có thể được điều chế bằng cách kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa nước chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit bằng cách làm lạnh dung dịch. Theo một vài phương án, dung dịch chứa nước là ở nhiệt độ khoảng 30 đến 40°C, hoặc khoảng 35°C trước khi làm lạnh. Theo một vài phương án, dung dịch được làm lạnh xuống 4-5°C. Theo một vài phương án, việc làm lạnh được thực hiện bằng cách tôi lạnh.

Dạng VI có thể được điều chế bằng cách lọc huyền phù đặc chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit trong nước để thu được nước lọc và sau đó làm nguội nước lọc. (ví dụ, đến dưới khoảng 10°C, hoặc đến 4-5°C).

Tổng hợp các dạng muối khác

Muối của axit di-clohydric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit clohydric. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi, như dung môi chứa 2-propanol và/hoặc 2-propyl axetat. Theo một vài phương án, axit clohydric được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit clohydric nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:2,5. Theo một vài phương án, tỷ lệ của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit clohydric là khoảng 1:2,34.

Muối của axit mono-clohydric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-

xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit clohydric. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi như dung môi chứa 2-propanol và/hoặc 2-propyl axetat. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit clohydric nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit clohydric là khoảng 1:1,12.

Muối của axit maleic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit maleic. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi như dung môi chứa 2-propanol. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit maleic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit maleic là khoảng 1:1,21. Theo một vài phương án, phương pháp này bao gồm việc bổ sung mầm tinh thể để tạo ra sự kết tủa.

Muối của axit adipic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit adipic. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi như dung môi chứa 2-propanol và/hoặc heptan. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit adipic nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:3. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit adipic là khoảng 1:2,49.

Muối của axit bromhydric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit bromhydric. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi như dung môi chứa 2-propanol và/hoặc nước. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit bromhydric nằm trong khoảng từ 1:2 đến 1:3 trong quá trình hóa hợp. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit bromhydric là khoảng 1:2,4. Theo một vài phương án, muối của axit bromhydric là muối của axit di-bromhydric. Theo các phương án khác, muối của axit bromhydric là muối của axit mono-bromhydric.

Muối của axit mandelic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit (R)-(-)-mandelic. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của dung môi, như dung môi chứa 2-propanol. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit (R)-(-)-mandelic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 trong quá trình hóa hợp. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit (R)-(-)-mandelic là khoảng 1:1,06.

Muối của axit salixylic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit salixylic, tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit salixylic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit salixylic là khoảng 1:1,16. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit benzoic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit benzoic, tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit benzoic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit benzoic là khoảng 1:1,16. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit benzensulfonic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit benzensulfonic tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit benzensulfonic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit

benzensulfonic là khoảng 1:1,1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit L-pyroglutamic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit L-pyroglutamic tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit L-pyroglutamic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit L-pyroglutamic là khoảng 1:1,12. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit metansulfonic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit metansulfonic tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và etanol. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl, etanol, và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit metansulfonic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit metansulfonic là khoảng 1:1,1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic là khoảng 1:1,1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit fumaric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit fumaric tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit fumaric là khoảng 1:1,16. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit sulfuric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit sulfuric tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit sulfuric nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit sulfuric là khoảng 1:1,1. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit L-tartric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit L-tartric tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit L-tartric nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit L-tartric là khoảng 1:1,16. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Muối của axit D-tartric có thể được điều chế, ví dụ, bằng cách hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit D-tartric tùy ý với sự có mặt của dung môi. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl. Theo một vài phương án, dung môi gồm rượu isopropyl và heptan. Theo một vài phương án, axit được cung cấp với lượng dư mol đối với bazơ tự do của

hợp chất 1. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit D-tartric nằm trong khoảng từ 1:1 đến 1:1,5 hoặc khoảng 1:1 đến 1:1,2. Theo một vài phương án, tỷ lệ mol của bazơ tự do của hợp chất 1 trên axit D-tartric là khoảng 1:1,16. Theo một vài phương án, việc hóa hợp được thực hiện ở khoảng nhiệt độ trong phòng.

Phương pháp sử dụng

Hợp chất 1 và các muối được mô tả ở đây có thể ức chế hoạt tính của một hoặc nhiều thành viên của họ Pim kinaza và, do đó, là hữu ích để điều trị bệnh và rối loạn kết hợp với hoạt tính của Pim kinaza. Ví dụ, Hợp chất 1 và muối của nó có thể ức chế một hoặc nhiều Pim1, Pim2 và Pim3. Do đó, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với Pim kinaza ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách sử dụng cho cá thể có nhu cầu điều trị lượng hoặc liều có hiệu lực điều trị của muối của axit phosphoric của hợp chất 1, hoặc phương án bất kỳ của chúng, hoặc dược phẩm của chúng. Sáng chế còn mô tả muối của axit phosphoric của hợp chất 1, hoặc phương án bất kỳ của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, dùng để điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với Pim kinaza. Cũng được mô tả là việc sử dụng muối của axit phosphoric của hợp chất 1, hoặc phương án bất kỳ của chúng, hoặc dược phẩm của chúng, để sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc rối loạn kết hợp với Pim kinaza.

Bệnh kết hợp với Pim kinaza có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà liên kết trực tiếp hoặc gián tiếp với sự biểu hiện hoặc hoạt tính của Pim kinaza, bao gồm sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính không bình thường. Mức hoạt tính không bình thường có thể được xác định bằng cách so sánh mức hoạt tính ở mô hoặc tế bào khỏe mạnh, bình thường với mức hoạt tính ở tế bào bị bệnh. Bệnh kết hợp với Pim kinaza cũng có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ mà có thể được ngăn ngừa, làm giảm, ức chế hoặc điều trị bằng cách điều biến hoạt tính của Pim kinaza. Theo một vài phương án, bệnh này được đặc trưng bởi hoạt tính hoặc sự biểu hiện không bình thường (ví dụ, sự biểu hiện quá mức) của một hoặc nhiều Pim1, Pim2 và Pim3. Theo một vài phương án, bệnh này được đặc trưng bởi Pim1, Pim2 hoặc Pim3 đột biến. Bệnh kết hợp với Pim kinaza cũng có thể dùng để chỉ bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bất kỳ trong đó việc điều biến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của một hoặc nhiều Pim kinaza là có lợi.

Các bệnh kết hợp với Pim kinaza mà có thể được điều trị theo sáng chế bao gồm bệnh ung thư, bao gồm, cụ thể là, bệnh ung thư trong đó Pim kinaza được điều hòa ngược hoặc gen đột biến gây ung thư, ví dụ, Myc hoặc BCL2, được hoạt hóa. Các bệnh kết hợp với Pim kinaza bao gồm các khối u rắn, ví dụ, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung

thư tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư đầu hoặc cổ, bệnh ung thư tuyến giáp, u nguyên bào thần kinh đệm, sacôm, bệnh ung thư bàng quang, v.v.. Các bệnh kết hợp với Pim kinaza còn bao gồm bệnh ung thư huyết học, ví dụ, u lympho, bệnh ung thư bạch cầu như bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), bệnh ung thư bạch cầu lympho bào mãn tính (CLL), bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ, u lympho không Hodgkin (bao gồm u lympho không Hodgkin tái phát, u lympho không Hodgkin dai dẳng và u lympho không Hodgkin có nang trường diễn), u lympho Hodgkin và đa u tủy xương.

Các bệnh kết hợp với Pim kinaza mà có thể được điều trị theo sáng chế còn bao gồm rối loạn tăng sinh tủy xương như bệnh đa hồng cầu (PV), tăng tiểu cầu tiền phát (ET), bệnh ung thư bạch cầu nguyên bào tủy mãn tính (CML) và tương tự. Rối loạn tăng sinh tủy xương có thể là xơ hóa tủy như xơ hóa tủy nguyên phát (PMF), xơ hóa tủy sau bệnh đa hồng cầu/tăng tiểu cầu tiền phát (post-polycythemia vera/essential thrombocythemia myelofibrosis: Post-PV/ET MF), xơ hóa tủy sau tăng tiểu cầu tiền phát (post-essential thrombocythemia myelofibrosis: Post-ET MF) hoặc xơ hóa tủy sau bệnh đa hồng cầu (post-polycythemia vera myelofibrosis: Post-PV MF).

Các bệnh kết hợp với Pim kinaza mà có thể được điều trị theo sáng chế còn bao gồm các rối loạn miễn dịch như các bệnh tự miễn. Các rối loạn miễn dịch bao gồm bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh dị ứng, dị ứng thức ăn, bệnh hen, bệnh luput, bệnh viêm ruột và bệnh viêm loét đại tràng.

Các bệnh kết hợp với Pim kinaza mà có thể được điều trị theo sáng chế còn bao gồm bệnh xơ vữa động mạch.

Muối theo sáng chế cũng có thể được sử dụng để ức chế quá trình bệnh trong đó Pim-kinaza có liên quan, bao gồm sự tạo mạch máu và sự di căn của khối u.

Do thực tế là Pim kinaza được điều hòa nhờ quá trình JAK/STAT, nên muối theo sáng chế là hữu ích để điều trị các bệnh trong đó việc điều biến quá trình truyền tín hiệu JAK/STAT là có lợi. Do đó, các bệnh khác có thể được điều trị bao gồm bệnh Crohn, hội chứng ruột kích thích, bênh viêm tụy, bệnh viêm túi thừa, bệnh Grave, bệnh viêm khớp dạng thấp ở thanh thiếu niên, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp vẩy nến, bệnh viêm cột sống dính khớp, bệnh nhược cơ, bệnh viêm mạch, bệnh viêm tuyến giáp tự miễn, bệnh viêm da, bệnh vẩy nến, bệnh cứng da, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh bạch biến, bệnh mảnh ghép chống lại vật chủ, hội chứng Sjogren, bệnh viêm thận tiểu cầu và bệnh tiểu đường (typ I).

Các thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân," được sử dụng hoán đổi lẫn nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng có hiệu lực điều trị" dùng để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học ở mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc người đang được nghiên cứu bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ điều trị hoặc thầy thuốc lâm sàng khác.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ một hoặc nhiều trong số (1) ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); và (2) làm giảm bệnh; ví dụ, làm giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà đang trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh, tình trạng hoặc rối loạn (tức là, đảo chiều bệnh lý và/hoặc triệu chứng) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

Theo một vài phương án, muối theo sáng chế có thể là hữu ích để ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh; ví dụ, ngăn ngừa hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể bị ảnh hưởng bởi bệnh, tình trạng hoặc rối loạn nhưng vẫn chưa trải qua hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng bệnh.

Các liệu pháp kết hợp

Sự phát triển tế bào ung thư và sự sống sót có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều quá trình truyền tín hiệu. Do đó, là hữu ích để kết hợp các hợp chất ức chế kinaza khác nhau, biểu hiện sự ưu tiên khác nhau ở kinaza mà chúng điều biến hoạt tính, để điều trị các tình trạng này. Nhắm đích nhiều hơn một quá trình truyền tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến quá trình truyền tín hiệu đưa ra) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc xảy ra ở quần thể tế bào, và/hoặc làm giảm tính độc của việc điều trị.

Do đó, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác để điều trị bệnh, như bệnh ung thư, mà bị ảnh hưởng bởi nhiều quá trình truyền tín hiệu. Ví dụ, một kết hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế gồm các kinaza sau để điều trị bệnh ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF-βR, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGFαR, PDGFβR, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Ví dụ không giới hạn về chất ức chế có thể

được kết hợp với chất ức chế Pim được đề xuất ở đây để điều trị bệnh như bệnh ung thư bao gồm chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4), chất ức chế JAK (JAK1 và/hoặc JAK2, ví dụ, ruxolitinib, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế IDO (ví dụ, epacadostat và NLG919), chất ức chế TDO, chất ức chế PI3K-delta, chất ức chế PI3K-gama, chất ức chế CSF1R, tyrosin kinaza thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), chất ức chế sự tạo mạch máu, chất ức chế thụ thể intơlơkin và chất đối kháng thụ thể adenosin hoặc kết hợp của chúng. Ngoài ra, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế kinaza liên quan đến quá trình truyền tín hiệu PIK3/Akt/mTOR, như PI3K, Akt (bao gồm Akt1, Akt2 và Akt3) và mTOR kinaza.

Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế chọn lọc đối với JAK1 và/hoặc JAK2 (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, momelotinib, filgotinib, pacritinib, INCB039110, INCB052793, INCB054707, CYT387, ABT494, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209, và gandotinib). Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế chọn lọc đối với JAK1 (ví dụ, INCB039110, INCB052793, INCB054707, và ABT494) như các chất được mô tả trong ví dụ, WO 2010/135650, WO 2011/028685, WO 2011/112662, WO 2012/068450, WO 2012/068440, WO 2012/177606, WO 2013/036611, WO 2013/026025, WO 2014/138168, WO 2013/173720, WO 2015/021153, WO 2014/071031, WO 2014/106706, WO 2015/131031, WO 2015/168246, và WO 2015/184305. Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế chọn lọc đối với JAK2 (ví dụ, pacritinib, AZD1480, XL019, CEP-33779, AZ 960, TG101209, và gandotinib).

Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với các chất ức chế chọn lọc đối với PI3K delta (ví dụ, idelalisib, INCB040093, INCB050465, và TGR 1202) như các chất được mô tả trong ví dụ, WO 2011/0008487, WO 2011/075643, WO 2011/075630, WO 2011/163195, WO 2011/130342, WO 2012/087881, WO 2012/125629, WO 2012/135009, WO 2013/033569, WO2013/151930, WO 2014/134426, WO 2015/191677, và WO 2015/157257.

Chất ức chế Pim theo sáng chế còn có thể được sử dụng kết hợp với các phương pháp điều trị bệnh ung thư khác, ví dụ bằng hóa trị liệu, liệu pháp chiếu xạ, liệu pháp nhắm đích khối u, liệu pháp bổ trợ, liệu pháp miễn dịch, hoặc phẫu thuật. Ví dụ về liệu pháp miễn dịch bao gồm điều trị cytokin (ví dụ, interferon, GM-CSF, G-CSF, IL-2), liệu pháp miễn dịch CRS-207, văcxin ung thư, kháng thể đơn clon, truyền tế bào T thích ứng, liệu pháp virut diệt u và các phân tử nhỏ điều biến miễn dịch, bao gồm chất ức chế thalidomide hoặc JAK1/2 và

tương tự. Ví dụ, muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chữa ung thư, như hóa chất trị liệu. Hóa chất trị liệu làm ví dụ bao gồm: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamine, anastrozole, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidine, bevacizumab, bexarotene, bleomycin, bortezombi, bortezomib, busulfan tiêm tĩnh mạch, busulfan dùng qua đường miệng, calusterone, capecitabine, carboplatin, carmustine, cetuximab, chlorambucil, cisplatin, cladribine, clofarabine, xyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubicin, decitabine, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicin, dromostanolone propionat, eculizumab, epirubicin, erlotinib, estramustine, etoposide phosphat, etoposide, exemestane, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridine, fludarabine, flouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabine, gemtuzumab ozogamicin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubicin, ifosfamide, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomide, letrozole, leucovorin, leuprolide axetat, levamisole, lomustine, meclorethamine, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurine, methotrexate, methoxsalen, mitomycin C, mitotane, mitoxantrone, nandrolone phenpropionat, nelarabine, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, pegaspargase, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazine, quinacrine, rasburicase, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozocin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomide, teniposide, testolactone, thalidomide, thioguanine, thiotepa, topotecan, toremifene, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uracil mustard, valrubicin, vinblastine, vincristine, vinorelbine, vorinostat và zoledronat.

Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với cytarabine.

(Các) chất chữa ung thư khác bao gồm liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), kháng thể đối với các phân tử cùng kích thích như CTLA-4, 4-1BB, PD-1 và PD-L1, hoặc kháng thể đối với cytokin (IL-10, TGF-β, v.v.). Chất ức chế Pim được nêu ở đây còn có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế điểm kiểm soát (ví dụ, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch). Chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch làm ví dụ bao gồm chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK (ví dụ, JAK1 và/hoặc JAK2), PI3K delta, PI3K gama, TAM, arginaza, CD137 (còn được gọi là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một vài phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một vài

phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, và VISTA. Theo một vài phương án, hợp chất được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất ức chế KIR, chất ức chế TIGIT, chất ức chế LAIR1, chất ức chế CD160, chất ức chế 2B4 và chất ức chế beta TGFR.

Theo một vài phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bao gồm chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như JAK1 và/hoặc JAK2.

Theo một vài phương án, chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bao gồm chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD96.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là kháng thể kháng-PD1, kháng thể kháng-PD-L1, hoặc kháng thể kháng-CTLA-4.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn clon kháng-PD-1. Theo một vài phương án, kháng thể đơn clon kháng-PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, hoặc AMP-224. Theo một vài phương án, kháng thể đơn clon kháng-PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-PD1 là pembrolizumab.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn clon kháng-PD-L1. Theo một vài phương án, kháng thể đơn clon kháng-PD-L1 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (còn được gọi là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một vài phương án, kháng thể đơn clon kháng-PD-L1 là MPDL3280A hoặc MEDI4736.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng-CTLA-4. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-CTLA-4 là ipilimumab.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng-LAG3. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-LAG3 là BMS-986016 hoặc LAG525.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng-GITR. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-GITR là TRX518 hoặc MK-4166. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-GITR là INCAGN01876.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế OX40, ví dụ, kháng thể kháng-OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một vài phương

án, kháng thể kháng-OX40 là MEDI0562. Theo một vài phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383. Theo một vài phương án, kháng thể kháng-OX40 là INCAGN01949.

Theo một vài phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế TIM3, ví dụ, kháng thể kháng-TIM3.

Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với chất ức chế TIGIT.

Chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất chữa ung thư khác bao gồm chất ức chế BET (ví dụ, INCB054329, OTX015, và CPI-0610), chất ức chế LSD1 (ví dụ, GSK2979552 và INCB059872), chất ức chế HDAC (ví dụ, panobinostat, vorinostat, và entinostat), chất ức chế ADN metyl transferaza (ví dụ, azacitidine và decitabine), và chất điều biến ngoại sinh khác.

Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với chất ức chế BET. Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với chất ức chế LSD1. Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với chất ức chế HDAC. Theo một vài phương án, chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được kết hợp với chất ức chế ADN metyl transferaza.

Chất ức chế Pim theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bệnh như bệnh ung thư. Theo một vài phương án, chất này là chất alkyl hóa, chất ức chế proteasome, corticosteroit, hoặc chất điều biến miễn dịch. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm xyclophosphamide (CY), melphalan (MEL), và bendamustine. Theo một vài phương án, chất ức chế proteasome là carfilzomib. Theo một vài phương án, corticosteroit là dexamethasone (DEX). Theo một vài phương án, chất điều biến miễn dịch là lenalidomide (LEN) hoặc pomalidomide (POM).

Một hoặc nhiều chất kháng viêm, steroit, chất ức chế miễn dịch, hoặc kháng thể điều trị còn có thể được kết hợp với muối theo sáng chế.

Khi nhiều hơn một dược chất được sử dụng cho bệnh nhân, chúng có thể được sử dụng đồng thời, lần lượt, hoặc kết hợp (ví dụ, cho nhiều hơn hai chất).

Dược phẩm, dạng liều và sử dụng

Muối theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa muối theo sáng chế, hoặc phương án bất kỳ của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết rõ trong lĩnh vực dược, và có thể được sử dụng bằng nhiều đường khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị khu trú hoặc toàn thân được chỉ ra và vào diện tích cần được điều trị. Việc sử dụng có thể là khu

trú (bao gồm qua da, biểu bì, trong mắt và cho màng nhày bao gồm phân phối trong mũi, âm đạo và trực tràng), cho phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm bột hoặc sol khí, bao gồm bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng trong bắp; hoặc sử dụng trong sọ, ví dụ, trong vỏ hoặc trong tâm thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể là ở dạng liều đơn lượng lớn, hoặc có thể là, ví dụ, bằng bơm truyền dịch liên tục. Dược phẩm và chế phẩm để sử dụng khu trú có thể bao gồm miếng dán qua da, thuốc mỡ, thuốc xức, kem, gel, thuốc nhỏ giọt, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Các chất mang dược thông thường, nền chứa nước, bột hoặc chứa dầu, chất làm đặc và tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn bao gồm dược phẩm chứa muối theo sáng chế làm hoạt chất, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một vài phương án, dược phẩm là thích hợp để sử dụng khu trú. Để sản xuất dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được kèm trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói, giấy, hoặc đồ chứa khác. Khi tá dược làm chất pha loãng, nó có thể là nguyên liệu rắn, bán rắn, hoặc nguyên liệu lỏng, mà làm chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên thuốc, bột, viên thuốc hình thoi, gói, viên nhện, cồn ngọt, huyền phù, nhũ dịch, dung dịch, sirô, sol khí (ở dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, tối đa 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch để tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

Để bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo thành cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất gần như không tan, nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất gần như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo thành sự phân bố gần như đồng nhất trong dược phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Muối theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách sử dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để thu được cỡ hạt thích hợp để tạo thành viên nén và cho các dạng dược phẩm khác. Chế phẩm được nghiền mịn (dạng hạt nano) chứa hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ, xem WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrolidon, xenluloza, nước, sirô và metyl xenluloza. Dược phẩm có thể còn bao gồm: chất làm trơn như bột talc, magie stearat và dầu vô cơ; chất làm ẩm; chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-

benzoat; và chất làm ngọt và chất tạo mùi vị. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để tạo thành dạng giải phóng nhanh, kéo dài hoặc chậm của hoạt chất sau khi sử dụng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Theo một vài phương án, dược phẩm chứa xenluloza vi tinh thể được silic hóa (SMCC) và ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng. Theo một vài phương án, xenluloza vi tinh thể được silic hóa chứa khoảng 98% xenluloza vi tinh thể và khoảng 2% silic dioxit trọng lượng/trọng lượng.

Theo một vài phương án, dược phẩm là dược phẩm giải phóng kéo dài chứa ít nhất một muối được mô tả ở đây, và ít nhất một chất mang dược dụng. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa muối được mô tả ở đây, và ít nhất một thành phần được chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hydroxypropyl metylxenluloza và polyetylen oxit. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một vài phương án, dược phẩm chứa ít nhất một muối được mô tả ở đây và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và polyetylen oxit. Theo một vài phương án, dược phẩm còn chứa magie stearat hoặc silic dioxit. Theo một vài phương án, xenluloza vi tinh thể là Avicel PH102™. Theo một vài phương án, lactoza monohydrat là Fast-flo 316™. Theo một vài phương án, hydroxypropyl metylxenluloza là hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K4M (ví dụ, Methocel K4 M Premier™) và/hoặc hydroxypropyl metylxenluloza 2208 K100LV (ví dụ, Methocel K00LV™). Theo một vài phương án, polyetylen oxit là polyetylen oxit WSR 1105 (ví dụ, Polyox WSR 1105™).

Theo một vài phương án, quá trình tạo hạt ướt được sử dụng để tạo ra dược phẩm. Theo một vài phương án, quá trình tạo hạt khô được sử dụng để tạo ra dược phẩm.

Dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa từ 5 đến 1000 mg (1 g), thông thường hơn là khoảng 100 mg đến 500 mg, hoạt chất. Theo một vài phương án, mỗi liều chứa khoảng 10 mg hoạt chất. Theo một vài phương án, mỗi liều chứa khoảng 50 mg hoạt chất. Theo một vài phương án, mỗi liều chứa khoảng 25 mg hoạt chất. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" dùng để chỉ đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp. Các dạng liều rắn dùng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, viên nén, viên nang, và viên thuốc.

Các thành phần được sử dụng để bào chế dược phẩm có độ tinh khiết cao và gần như không có các tạp chất tiềm ẩn gây hại (ví dụ, ít nhất là cấp độ thực phẩm quốc gia, thông thường ít nhất là cấp độ phân tích, và thông thường hơn là ít nhất là cấp độ dược). Cụ thể đối

với việc dùng cho người, tốt hơn nếu dược phẩm được sản xuất hoặc bào chế theo các tiêu chuẩn thực hành sản xuất tốt như được xác định trong những quy định áp dụng của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ. Ví dụ, dược phẩm thích hợp có thể là vô trùng và/hoặc gần như đẳng trương và/hoặc hoàn toàn tuân theo tất cả các quy định về thực hành sản xuất tốt của Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ.

Hoạt chất có thể là hữu hiệu trong khoảng liều rộng và thường được sử dụng với lượng có hiệu lực điều trị. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất được sử dụng thực tế sẽ thường được xác định bởi thầy thuốc, theo các trường hợp thích hợp, bao gồm tình trạng được điều trị, đường sử dụng được chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, trọng lượng và đáp ứng của bệnh nhân riêng lẻ, mức độ nặng của triệu chứng của bệnh nhân và tương tự.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, ứng dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện, cách sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và đánh giá của thầy thuốc kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm liều, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường sử dụng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra trong dung dịch đệm sinh lý chứa nước chứa khoảng 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích của hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg trọng lượng cơ thể trong một ngày. Theo một vài phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể trong một ngày. Liều có thể tùy thuộc vào các biến số như kiểu và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần tá dược, và đường sử dụng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu được từ hệ thử nghiệm in vitro hoặc mô hình động vật.

Để bào chế dược phẩm rắn như viên nén, viên nang, viên thuốc, hoặc các dạng liều dùng qua đường miệng, hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo thành dược phẩm bào chế sơ bộ dạng rắn chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến dược phẩm bào chế sơ bộ này ở dạng đồng nhất, hoạt chất thường được phân tán khắp dược phẩm sao cho dược phẩm có thể được chia nhỏ dễ dàng thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu bằng nhau như viên nén, viên thuốc và viên nang. Sau đó, dạng bào chế sơ bộ rắn này được chia nhỏ thành các dạng liều đơn vị của loại nêu trên chứa từ, ví dụ, khoảng 0,1 đến 1000 mg hoạt chất theo sáng chế.

Viên nén hược viên thuốc theo sáng chế có thể được bao hoặc cấu tạo theo cách khác để tạo ra dạng liều đem lại ưu điểm tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên thuốc có thể chứa liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, liều bên ngoài ở dạng lớp phủ trên liều

chính. Hai thành phần này có thể được phân tách bởi lớp tan trong ruột mà chịu được sự gây rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua không tiếp xúc với tá tràng hoặc được giải phóng chậm. Nhiều nguyên liệu khác nhau có thể được sử dụng cho lớp tan trong ruột hoặc lớp phủ, các nguyên liệu này bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetyl và xenluloza axetat.

Dạng lỏng trong đó hợp chất và dược phẩm theo sáng chế có thể được hợp nhất để sử dụng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch chứa nước, sirô có mùi vị thích hợp, huyền phù chứa nước hoặc chứa dầu, và nhũ tương có mùi vị cùng với dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và chất dẫn dược tương tự.

Dược phẩm để hít hoặc bơm bao gồm dung dịch và huyền phù trong dung môi hữu cơ hoặc chứa nước, dược dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa tá dược dược dụng thích hợp như được mô tả trên đây. Theo một vài phương án, dược phẩm được sử dụng bằng đường miệng hoặc đường hô hấp mũi cho tác dụng khu trú hoặc toàn thân. Dược phẩm có thể được phun bằng cách sử dụng khí trơ. Dung dịch được phun có thể được thở trực tiếp từ dụng cụ phun hoặc dung cụ phun có thể được gắn vào mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thử áp lực dương gián đoạn. Dung dịch, huyền phù, hoặc thuốc bột có thể được sử dụng bằng đường miệng hoặc qua mũi từ dụng cụ phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Chế phẩm khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một vài phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, Vaseline® trắng (mỡ khoáng) và tương tự. Thành phần chất mang của kem có thể dựa trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, thích hợp kết hợp với các thành phần khác như, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza và tương tự. Theo một vài phương án, chế phẩm khu trú chứa ít nhất khoảng 0,1, ít nhất khoảng 0,25, ít nhất khoảng 0,5, ít nhất khoảng 1, ít nhất khoảng 2, hoặc ít nhất khoảng 5% trọng lượng của hợp chất theo sáng chế. Chế phẩm khu trú có thể được đóng gói thích hợp trong các ống chứa, ví dụ, 100 g tùy ý được kết hợp với thông tin để điều trị chỉ định được chọn, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng da khác.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân sẽ thay đổi tùy thuộc vào loại đang được sử dụng, mục đích sử dụng, như dự phòng hoặc điều trị, tình trạng của bệnh nhân, cách sử dụng và tương tự. Trong ứng dụng điều trị, chế phẩm có thể được sử dụng

cho bệnh nhân đã từng trải qua bệnh với lượng đủ để chữa bệnh hoặc ít nhất là làm thuyên giảm một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Liều hữu hiệu sẽ tùy thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như đánh giá của thầy thuốc lâm sàng chăm sóc tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, tuổi, trọng lượng và tình trạng chung của bệnh nhân và tương tự.

Chế phẩm được sử dụng cho bệnh nhân có thể là ở dạng dược phẩm nêu trên. Chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Dung dịch chứa nước có thể được đóng gói để sử dụng, hoặc được làm đông khô nhanh, chế phẩm được làm đông khô nhanh được kết hợp với chất mang chứa nước vô trùng trước khi sử dụng. Độ pH của chế phẩm hợp chất thường nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số tá dược, chất mang hoặc chất ổn định nêu trên sẽ dẫn đến việc tạo thành muối dược.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi theo, ví dụ, ứng dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện, cách sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và đánh giá của thầy thuốc kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm liều, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường sử dụng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được tạo ra trong dung dịch đệm sinh lý chứa nước chứa khoảng 0,1 đến 10% trọng lượng/thể tích của hợp chất để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg trọng lượng cơ thể trong một ngày. Theo một vài phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể trong một ngày. Liều có thể tùy thuộc vào các biến số như kiểu và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần tá dược, và đường sử dụng của nó. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong đáp ứng liều thu được từ hệ thử nghiệm in vitro hoặc mô hình động vật.

Đánh giá rằng một số dấu hiệu của sáng chế, mà để rõ ràng, được mô tả trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được tạo ra kết hợp với phương án đơn (trong khi các phương án được dự định được kết hợp như thể được viết ở dạng đa phụ thuộc). Trái lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế mà để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh một phương án đơn, cũng có thể được tạo ra riêng biệt hoặc ở dạng kết hợp phụ thích hợp bất kỳ.

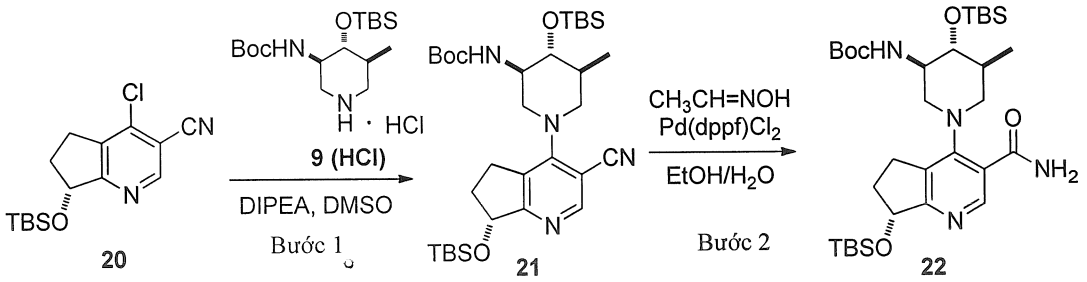
Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không được dự định giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận thấy nhiều thông số không tới hạn

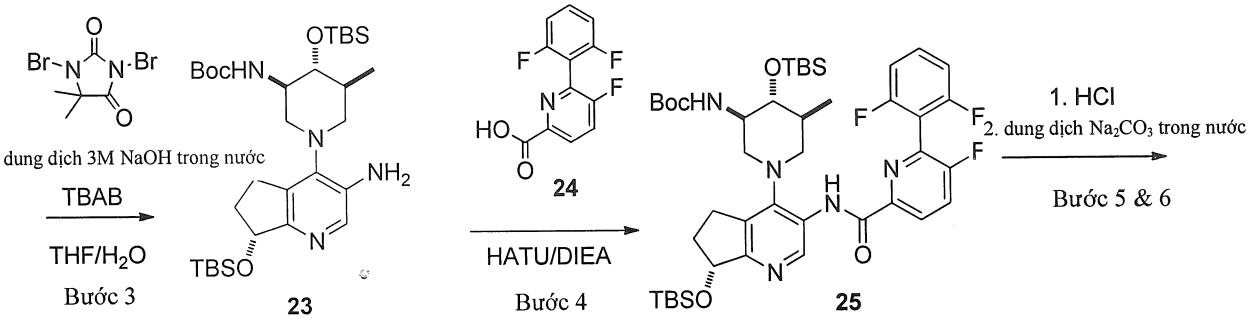
khác nhau có thể được thay đổi hoặc được cải biến để về cơ bản tạo ra các kết quả giống nhau.

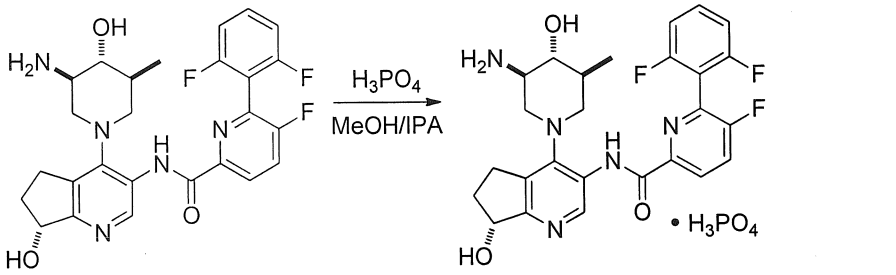
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Tổng hợp bất đối xứng muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit







Bazơ tự do của hợp chất 1 Muối của axit phosphoric của hợp chất 1

Bước 1. Tổng hợp tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-

butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat (21)

Dung dịch được khuấy chứa (7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20) (xem Ví dụ 5, 54,0 g, 173 mmol) (tinh khiết 99,2% bởi HPLC) trong dimetyl sulfoxit khan (DMSO, 162 mL) trong bình đáy tròn dung tích 1 L (RBF 1-L) được bổ sung tert-butyl ((3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat hydroclorua (9 (HCl)) (xem công bố sáng chế Mỹ số 2014/0200227, đoạn [0769], 70,0 g, 182,0 mmol, 1,05 đương lượng) và N,N-diisopropyletylamin (DIEA, 121 mL, 694 mmol, 4 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt ở 100°C (bể dầu) trong 6 giờ. Khi LCMS và HPLC thể hiện phản ứng kết thúc (chuyển hóa $\geq$ 98,5%), hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng bằng bể nước, pha loãng bằng nước (400 mL), chiết bằng t-butylmetylete (TBME) hai lần (700 và 400 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (500 mL), sấy khô bằng $MgSO_4$, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng sắc ký lọc (330 g cột silicagel; tách rửa với 5% EtOAc/hexan trong 4 phút, tiếp đó là 25% EtOAc/hexan trong 6 phút để tạo thành sản phẩm mong muốn, tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat (21) (100,6 g, tinh khiết 98,1% bởi HPLC, hiệu suất 92%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,48 (s, 1H), 6,75 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 6,9, 5,2 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,52 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,23 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,02 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 12,5 Hz, 1H), 2,74 (dt, J = 15,2, 7,6 Hz, 1H), 2,32 (td, J = 12,9, 8,0 Hz, 1H), 1,82 (ddd, J = 13,3, 8,1, 4,3 Hz, 1H), 1,75 – 1,60 (m, 1H), 1,36 (s, 9H), 0,94 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,13 (s, 3H), 0,08 (s, 6H), 0,06 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 617,4 ($C_{32}H_{57}N_4O_4Si_2$, $(M + H)^+$).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22)

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat (21) (65,0 g, 105 mmol) trong etanol (195 mL) trong bình đáy tròn dung tích 2 L (RBF 2-L) được bổ sung [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) ($Pd(dppf)_2Cl_2$ được tạo phức với diclometan

(1:1); 1,721 g, 2,107 mmol, 0,02 đương lượng), axetaldoxim (32,8 mL, 527 mmol, 5,0 đương lượng), và nước (65 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng thu được được khử khí và nạp lại N_2 ba lần trước khi được gia nhiệt đến hồi lưu (bể dầu; nhiệt độ ở khoảng 90°C) trong 6 giờ. Một lượng nữa của axetaldoxim (32,8 mL, 527 mmol, 5,0 đương lượng) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu (bể dầu; nhiệt độ ở khoảng 90°C) trong 16 giờ. Khi LCMS và HPLC thể hiện phản ứng kết thúc (chuyển hóa ≥ 96,5 %), hỗn hợp phản ứng nóng được xử lý bằng nước (390 mL) trước khi được làm nguội từ từ xuống nhiệt độ trong phòng. Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa trước khi được thu gom bằng cách lọc. Bánh lọc ướt được rửa bằng nước (3 x 100 mL) trước khi tạo huyền phù đặc lại trong hỗn hợp axetonitril và nước (400 mL; tỷ lệ axetonitril trên nước: 1 đến 3 theo thể tích). Các chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 x 100 mL), và sấy khô trong điều kiện chân không ở nhiệt độ trong phòng qua đêm để tạo thành sản phẩm mong muốn, tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22), ở dạng bột màu nâu nhạt, được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,16 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,66 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,01 (dd, J = 6,8, 4,7 Hz, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,23 – 3,07 (m, 3H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,82 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,35 (dt, J = 12,3, 6,0 Hz, 1H), 1,84 (dt, J = 13,1, 6,6 Hz, 1H), 1,72 – 1,56 (m, 1H), 1,35 (s, 9H), 0,90 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,84 (s, 9H), 0,14 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,07 (s, 3H), 0,06 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 635,4 ($C_{32}H_{59}N_4O_5Si_2$, $(M+H)^+$).

Bước 3. Tổng hợp tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (23)

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22) (66,9 g, 105 mmol) trong tetrahydrofuran (THF, 470,0 mL) trong bình đáy tròn 3 cổ dung tích 2 L ở 0°C được bổ sung tetra-N-butylamoni bromua (34,30 g, 105,4 mmol, 1,0 đương lượng) và dung dịch chứa 3,0 M natri hydroxit trong nước (158,0 mL, 474,1 mmol, 4,5 đương lượng). Sau đó, 1,3-Dibromo-5,5-dimetylhydantoin (21,52 g, 73,75 mmol, 0,7 đương lượng) được bổ sung từng phần trong 44 phút để kiểm soát nhiệt độ phản ứng ở 5 đến 10°C. Dung dịch màu nâu sẫm

thu được được khuấy ở 5 đến 10°C trong 20 phút nữa. Khi LCMS chỉ ra phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với MTBE (100 mL), tôi với dung dịch 10% $Na_2S_2O_3$ trong nước (300 mL) và nước (200 mL). Hai pha được phân tách, và pha chứa nước được chiết bằng MTBE (2 x 600 mL). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (500 mL), sấy khô bằng $MgSO_4$, lọc để loại bỏ chất làm khô và cô trong chân không để tạo thành sản phẩm thô ở dạng chất rắn có bọt màu nâu (63,7 g). Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký lọc (330 g cột silicagel; tách rửa với 20% EtOAc/hexan trong 6 phút, tiếp đó là 45% EtOAc/hexan trong 8 phút, tiếp đó là tái kết tinh ra khỏi hepatan (180 mL) để tạo thành sản phẩm mong muốn, tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (23) (46,2 g, tinh khiết 100,0% bởi HPLC, hiệu suất 72% trong hai bước) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,80 (s, 1H), 6,61 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 4,88 (dd, J = 6,8, 3,6 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,52 (td, J = 9,8, 4,6 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 3H), 2,85 – 2,68 (m, 2H), 2,48 – 2,42 (m, 1H), 2,23 (dq, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 1,79 (dq, J = 12,6, 4,4 Hz, 2H), 1,35 (s, 9H), 0,89 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,85 (s, 18H), 0,10 (s, 3H), 0,08 (s, 3H), 0,06 (s, 3H), -0,00 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 607,4 ($C_{31}H_{59}N_4O_4Si_2$, $(M + H)^+$).

Bước 4. Tổng hợp tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25)

Dung dịch được khuấy chứa tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (23) (100,0 g, 164,8 mmol) và axit 6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (24) (xem công bố sáng chế Mỹ số 2014/0200227, đoạn [0625] 50,05 g, 197,7 mmol, 1,2 đương lượng) trong N,N-dimetylformamit khan (DMF, 320,0 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (DIEA, 137,8 mL, 790,8 mmol, 4,8 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, hỗn hợp phản ứng này được xử lý bằng N,N,N',N'-tetrametyl-O-(7-azabenzotriazol-1-yl)uroni hexaflophosphat (HATU, 150,3 g, 395,4 mmol, 2,4 đương lượng) từng phần để kiểm soát nhiệt độ ở 15 đến 30°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Khi LCMS và HPLC chỉ ra phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được lọc trong nước (1300 mL) kết hợp với khuấy. Huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút nữa. Chất rắn được thu gom bằng

cách lọc và được rửa bằng hỗn hợp gồm 50% axetonitril và nước (50% theo thể tích; 2 x 200 mL). Sau đó, chất rắn ướt được xử lý bằng axetonitril (420 mL) và huyền phù đặc thu được được gia nhiệt ở 70°C cho đến khi dung dịch trong được tạo ra. Nước (320 mL) được bổ sung từ từ vào dung dịch ở 70°C và hỗn hợp thu được được làm nguội từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng hỗn hợp gồm axetonitril và nước (50% theo thể tích; 320 mL) và sấy khô trong lò chân không ở 50°C qua đêm để tạo thành sản phẩm mong muốn, tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25) (131,8 g, tinh khiết 99,7% bởi HPLC, hiệu suất 95%) ở dạng bột màu trắng.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,7, 4,0 Hz, 1H), 8,19 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 7,67 – 7,55 (m, 1H), 7,27 (t, J = 8,5 Hz, 3H), 6,46 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,00 (dd, J = 6,8, 4,2 Hz, 1H), 3,40 (dd, J = 9,3, 5,9 Hz, 1H), 3,05 (t, J = 9,4 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 10,8 Hz, 4H), 2,82 (dt, J = 15,8, 8,1 Hz, 1H), 2,56 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 2,40 – 2,26 (m, 1H), 1,92 – 1,79 (m, 1H), 1,54 (s, 0H), 1,32 (s, 9H), 0,87 (s, 11H), 0,84 (s, 9H), 0,71 (d, J = 6,5 Hz, 4H), 0,14 (s, 4H), 0,07 (s, 3H), 0,04 (s, 4H), 0,01 (s, 3H); LCMS (EI) m/z 842,4 ($C_{43}H_{63}F_3N_5O_5Si_2$, $(M + H)^+$).

Bước 5. Tổng hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit axit di-clohydric (Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1)

Dung dịch chứa 4,0 M hydro clorua trong 1,4-dioxan (13,9 L, 55600 mmol, 15,0 đương lượng) được bổ sung vào huyền phù đặc chứa tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25) (3121,0 g, 3706,0 mmol) trong metanol (19,5 L) ở nhiệt độ trong phòng. Nhiệt độ bên trong tăng từ 17,3 đến 36,8°C trong khi bổ sung dung dịch HCl trong 1,4-dioxan. Dung dịch màu vàng nhạt thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ và chất rắn (muối 2 HCl) bắt đầu kết tủa ra khỏi dung dịch trong 2 giờ. Khi LCMS và HPLC chỉ ra phản ứng kết thúc, chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng heptan (5 L), và sấy khô trên bộ lọc dưới chân không qua đêm để tạo thành sản phẩm mong muốn, N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit

dihydroclorua (Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1) (2150,0 g, tinh khiết 99,1% bởi HPLC, hiệu suất 98%) ở dạng bột màu trắng. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,57 (s, 1H), 8,57 (s, 3H), 8,36 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 8,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 15,1, 8,5, 6,7 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,1 Hz, 2H), 5,27 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,44 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,29 (t, J = 12,2 Hz, 1H), 3,13 (q, J = 8,5, 7,4 Hz, 2H), 3,09 – 2,97 (m, 2H), 2,77 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,56 – 2,50 (m, 1H), 1,95 (dq, J = 14,9, 7,7, 7,2 Hz, 1H), 1,66 – 1,50 (m, 1H), 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H); LCMS (EI) m/z 514,2 ($C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$, $(M + H)^+$).

Bước 6. Tổng hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1)

Bình phản ứng thủy tinh 200 L được lắp cánh khuấy phía trên, bộ ngưng tụ, cặp nhiệt điện, phễu bổ sung, và đầu vào nitơ và dụng cụ được thổi sạch bằng nitơ. Natri cacbonat (18,264 g) và nước uống được (86,2 L) được nạp vào bình phản ứng và khuấy trong khoảng 50 phút cho đến khi thu được dung dịch. Metylen clorua (107,8 L) được nạp vào bình phản ứng. N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit dihydroclorua (Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1) (4300 g) được nạp trong khoảng 27 phút vào bình phản ứng trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở khoảng 27°C và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng 23°C trong khoảng 22 giờ cho đến khi thu được dung dịch trong. Các pha được phân tách, và pha nước được chiết bằng metylen clorua (26,9 L). Pha hữu cơ thu gom được rửa hai lần bằng nước uống được (26,9 L mỗi lần rửa) và cô dưới áp suất giảm ở khoảng 54°C để tạo thành sản phẩm mong muốn, N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1, 3838 g), ở dạng chất rắn màu vàng nhạt, được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS (EI) m/z 514,2 ($C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$, $(M + H)^+$).

Bước 7. Tổng hợp muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (Muối của axit phosphoric của hợp chất 1)

Bình phản ứng thủy tinh 100 L được lắp cánh khuấy phía trên, bộ ngưng tụ, cặp nhiệt điện, phễu bổ sung, và đầu vào nitơ và dụng cụ được thổi sạch bằng nitơ. Riêng biệt, dung

dịch axit phosphoric được điều chế bằng cách trộn kỹ dung dịch chứa nước chứa 85% H_3PO_4 (980 g) và 2-propanol (IPA, 5,7 L) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch axit phosphoric được lọc kĩ qua bộ lọc nội tuyến. Riêng biệt, metanol (19,0 L), nước tinh khiết USP (1,9 L), và 2-propanol được lọc kĩ qua bộ lọc nội tuyến. Metanol đã lọc (19,0 L), N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) (3800 g), nước tinh khiết USP đã lọc (1,9 L), và 2-propanol đã lọc (15,2 L) được nạp lần lượt vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến khoảng 56°C. Dung dịch axit phosphoric đã lọc (5,8 L) được nạp vào bình phản ứng trong khoảng 45 phút trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở khoảng 59°C. Dụng cụ chứa được rửa trong hỗn hợp phản ứng này với 2-propanol đã lọc (5,8 L) trong khi vẫn giữ nhiệt độ ở khoảng 62°C. 2-propanol đã lọc (15,2 L) được nạp trong khi giữ nhiệt độ ở khoảng 58°C, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở khoảng 57°C trong khoảng 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến khoảng 26°C và khuấy ở khoảng 17°C trong khoảng 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được lọc và bánh lọc được rửa lần lượt bằng 2-propanol đã lọc (22,8 L) và heptan đã lọc (được điều chế riêng biệt bằng cách lọc kĩ 22,8 L heptan qua bộ lọc nội tuyến). Sản phẩm được sấy khô trên bộ lọc và sau đó sấy khô dưới áp suất giảm ở 20 - 54°C để tạo thành sản phẩm mong muốn, muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (Muối của axit phosphoric của hợp chất 1) (3952 g, tinh khiết > 99,0% bởi HPLC, hiệu suất 87,3%) ở dạng chất rắn kết tinh màu trắng đến màu trắng nhờ.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,43 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,7, 4,1 Hz, 1H), 8,20 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (ddd, J = 15,2, 8,4, 6,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (s, 2H), 4,82 (dd, J = 6,9, 4,5 Hz, 1H), 3,22 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 3,18 – 2,99 (m, 3H), 2,87 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 2,79 – 2,67 (m, 1H), 2,59 (t, J = 11,5 Hz, 1H), 2,27 (dt, J = 13,5, 6,6 Hz, 1H), 1,92 – 1,74 (m, 1H), 1,58 – 1,39 (m, 1H), 0,70 (d, J = 6,5 Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 163,1, 160,5, 159,5 (dd, J_{CF} = 249,4, 6,6 Hz), 159,0 (d, J_{CF} = 261,8 Hz), 146,0 (d, J_{CF} = 4,2), 144,6, 136,1 (J_{CF} = 18,6), 140,8, 132,8 (t, J_{CF} = 10,6 Hz), 130,6, 128,5, 126,2 (d, J_{CF} = 20,5), 125,4 (d, J_{CF} = 6,4), 112,4 (d, J_{CF} = 20,8 Hz), 110,7 (td, J_{CF} = 19,5, 3,6 Hz), 74,9, 72,8, 55,7, 54,0, 52,4, 37,7, 33,1, 26,9, 14,4 ppm; ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -117,26 (m, 1F), -113,77 (m, 2F) ppm; LCMS (EI) m/z 514,2 ($C_{26}H_{27}F_3N_5O_3$, $(M + H)^+$).

Các kết quả vi phân tích nguyên tố định lượng đối với cacbon, hydro, và nitơ đối với muối của axit phosphoric của hợp chất 1 là phù hợp với công thức kinh nghiệm được đề xuất

($C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$). Phân tích tính toán đối với $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$: C, 51,07; H, 4,78; N, 11,45. Phát hiện: C, 51,16; H, 4,70; N, 11,56.

Ví dụ 2

Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1

Dạng I của muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit kết tinh, (xem Ví dụ 1, Bước 7) được đặc trưng bởi XRPD. Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ nhiễu xạ kế bột tia X (XRPD) Rigaku MiniFlex. Quy trình thử nghiệm chung đối với XRPD là: (1) chiếu tia X từ đồng ở 1,054056 Å với bộ lọc K_β; (2) bột tia X ở 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên bộ giữ mẫu nền không. Các điều kiện đo chung đối với XRPD là: góc bắt đầu 3 độ; góc dừng 45 độ; tạo mẫu 0,02 độ; và tốc độ quét 2 độ/phút. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.1 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 1.

Bảng 1. Số liệu XRPD Dạng I

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,6	1078	100
8,7	52	4,8
9,4	377	35
12,5	160	14,8
13,1	926	85,9
14,0	62	5,8
16,2	937	86,9
17,4	534	49,6
17,9	717	66,5
18,8	708	65,7
19,4	616	57,1
20,3	199	18,5
21,1	960	89,1
22,3	294	27,3
23,0	700	65
24,8	746	69,3
25,2	315	29,2
25,8	109	10,1
26,4	364	33,8
27,6	165	15,3
28,9	84	7,8
29,4	92	8,6
30,2	136	12,6

30,7	77	7,2
33,3	99	9,2
34,1	165	15,3
34,9	168	15,5
35,5	199	18,5
36,0	56	5,2
37,0	° 49	4,5
37,6	64	5,9
38,2	246	22,8
38,6	° 80	7,4
39,8	67	6,3
40,1	64	5,9
40,9	66	6,2
41,7	119	11
42,1	84	7,8
43,7	82	7,6
43,9	43	4

Ví dụ 3

Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của muối của axit phosphoric của hợp chất 1 (Dạng I)

Chất rắn kết tinh, muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, (xem Ví dụ 1, Bước 7) được đặc trưng bởi DSC. DSC thu được từ dụng cụ đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân TA, Model Q200 với bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện của dụng cụ DSC là như sau: 30 - 350°C ở 10°C/phút; đĩa cân đựng mẫu bằng nhôm Tzero và nắp; và dòng khí nitơ với 50 mL/phút. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.2. Biểu đồ nhiệt DSC nhận ra sự kiện thu nhiệt chính (được cho là nóng chảy/phân huỷ) ở nhiệt độ bắt đầu là 238,8°C với nhiệt độ đỉnh là 247,1°C và sự kiện thu nhiệt nhỏ ở nhiệt độ bắt đầu là 193,1°C với nhiệt độ đỉnh ở 198,4°C. Nhiều lô Dạng I được đặc trưng bởi DSC, mỗi lô có biểu đồ nhiệt với đỉnh thu nhiệt chính trong khoảng 249,7 đến 254,7°C.

Ví dụ 4

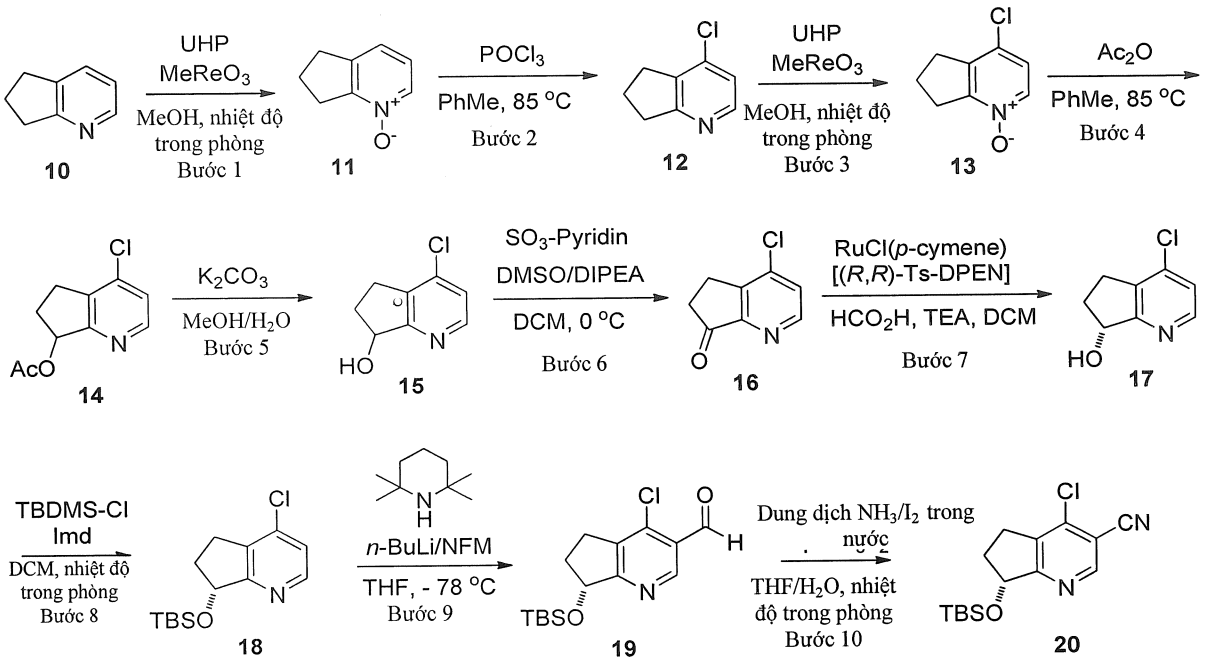
Phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của muối của axit phosphoric của hợp chất 1 (Dạng I)

Chất rắn kết tinh, muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, (xem Ví dụ 1, Bước 7) được đặc trưng bởi

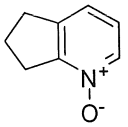
TGA. TGA thu được từ máy phân tích nhiệt trọng lượng TA, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm chung đối với TGA là: tăng từ 20°C đến 600°C với 20°C/phút; thổi khí nitơ, dòng khí là 40 mL/phút tiếp đó là cân bằng dòng thổi; dòng thổi mẫu là 60 mL/phút; đĩa cân đựng mẫu platin. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.3. Sự giảm trọng lượng là khoảng 2% dưới 200°C được quan sát và được cho là kết hợp với sự giảm độ ẩm và dung môi còn lại. Phân tích Karl-Fischer với các lô tổng hợp khác nhau của Dạng I được thực hiện, mỗi thử nghiệm nhận thấy hàm lượng nước trong khoảng 1,40-1,50% chỉ ra rằng Dạng I có thể là hydrat, như hemihydrat.

Ví dụ 5

Tổng hợp bất đối xứng (7R)-7-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20)



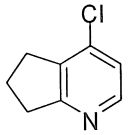
Bước 1. 6,7-Dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (11)



Hỗn hợp gồm 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (10) (10,0 g, 83,9 mmol) trong metanol (50 mL) được bổ sung sản phẩm cộng ure hydro peroxit (UHP, 24 g, 250 mmol, 3,0

đương lượng) và metyltrioxorhenium(VII) (80 mg, 0,3 mmol, 0,0036 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm trước khi được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol. Sau khi quan sát không thấy sản phẩm chưng cất nữa, metylen clorua (100 mL) được bổ sung và việc cô đặc được tiếp tục. Cặn thu được được xử lý bằng metylen clorua (100 mL) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chất rắn được lọc và chiết bằng metylen clorua trong 3 lần (3 x 50 mL). Nước lọc thu gom được sấy khô bằng natri sulfat khan (Na_2SO_4) và natri bisulfit ($NaHSO_3$) trước khi được lọc qua đệm silicagel (SiO_2). Đệm này được rửa bằng 10% MeOH trong CH_2CH_2 (100 mL) trong 3 lần. Nước lọc thu gom được cô để tạo thành sản phẩm mong muốn, 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (11, 11,5 g, hiệu suất 99%) ở dạng chất rắn màu trắng nhờ, mà được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Đối với 11: ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,05 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,08 (m, 2H), 3,15, (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,00, (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 136 (C_8H_9NO, $(M + H)^+$).

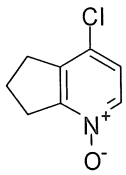
Bước 2. 4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (12)



6,7-Dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (11, 12,0 g, 84,3 mmol) được bổ sung từ từ vào phosphoryl clorua ($POCl_3$, 24 mL, 250 mmol, 3,0 đương lượng) và toluen (48 mL) ở 80 – 85°C (nhiệt độ bên trong) với khoảng 0,2 g mỗi phần trong 2 giờ. Sau khi kết thúc việc bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được tiếp tục khuấy ở 80 – 85°C (nhiệt độ bên trong) trong 3 giờ. Lượng dư của $POCl_3$ và toluen được loại bỏ dưới áp suất giảm ở 60°C. Sau đó, cặn thu được được rót vào hỗn hợp lạnh của nước đá (50 g) và dung dịch natri cacbonat bão hòa (Na_2CO_3, 50 mL). Độ pH của hỗn hợp này được điều chỉnh đến 8 bằng cách sử dụng dung dịch 25% natri hydroxit trong nước (NaOH, khoảng 30 mL). Sau đó, hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (3 x 100 mL). Chất chiết hữu cơ thu gom được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan và lọc qua đệm silicagel (SiO_2, 36 g) và than (6 g, trên đỉnh silicagel). Đệm được rửa bằng etyl axetat (4 x 100 mL) cho đến khi không có sản phẩm mong muốn ra khỏi đệm silicagel. Sau đó, nước lọc thu gom được cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô mong muốn (12, 10,93 g). Hỗn hợp chứa 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin thô (12, 10,7 g, 69,6 mmol) trong THF (50 mL) được bổ sung axit 3-clobenzoic (11 g, 73 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi axit 3-clobenzoic được hòa tan. Hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm để tạo thành muối

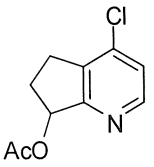
thô ở dạng chất rắn, được xử lý bằng hexan (32 mL). Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng hexan (2 x 32 mL). Nhiều chất rắn nữa được thu gom từ nước lọc. Chất rắn ướt thu gom (khoảng 18 g) được hòa tan trong metylen clorua (100 mL) và xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 trong nước bão hòa (2 x 20 mL). Lớp nước được chiết ngược lại bằng metylen clorua (50 mL). Chất chiết hữu cơ thu gom được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo thành sản phẩm tinh khiết mong muốn, 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (12, 7,1 g), ở dạng dầu tối màu. Đối với 12: ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,20 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 3,06, (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,98, (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,12 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 154/156 (C_8H_8ClN, $(M + H)^+$).

Bước 3. 4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (13)



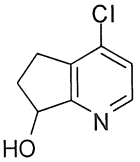
Hỗn hợp gồm 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (12, 100,0 g, 618,4 mmol) trong metanol (500 mL) được bổ sung sản phẩm cộng ure hydro peroxit (UHP, 1,5 đương lượng, 87,3 g, 928 mmol, 1,5 đương lượng) và metyltrioxorhenium(VII) (925 mg, 3,71 mmol, 0,006 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol. Metylen clorua (500 mL) được bổ sung và việc cô đặc được tiếp tục. Cặn thu được được xử lý bằng metylen clorua (500 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút. Chất rắn được lọc và chiết bằng metylen clorua trong (4 x 500 mL). Nước lọc thu gom được sấy khô bằng natri sulfat khan (Na_2SO_4) và natri bisulfit ($NaHSO_3$). Hỗn hợp này sau đó được lọc qua đệm silicagel (SiO_2, 180 g) và than hoạt tính (10 g). Đệm được rửa bằng 10% MeOH trong CH_2CH_2 (500 mL) 3 lần. Nước lọc thu gom được cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm mong muốn, 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (13, 104 g), ở dạng chất rắn màu trắng nhờ. Đối với 13: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,04 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 2,98, (m, 4H), 2,08 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C_8H_8ClNO, $(M + H)^+$).

Bước 4. 4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14)



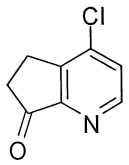
4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin 1-oxit (13) (65,0 g, 340 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa anhydrit axetic (Ac_2O, 98 mL, 1000 mmol) và toluen (325 mL) theo từng phần (6 g mỗi phần) ở 80 - 85°C trong 1 giờ. Sau khi việc bổ sung kết thúc, hỗn hợp thu được được khuấy ở 80 - 85°C trong 3 giờ. Khi sự kết thúc phản ứng được chỉ ra bằng LCMS và/hoặc HPLC, hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ anhydrit axetic và toluen. Sản phẩm mong muốn, 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14), thu được được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Đối với 14: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,14, (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,93 (m, 1H), 2,64 (m, 1H), 2,10 (s, 3H), 2,07 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 212/214 ($C_{10}H_{10}ClNO_2$, $(M + H)^+$).

Bước 5. 4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (15)



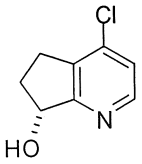
Hỗn hợp gồm 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-yl axetat (14, 73 g, 340 mmol, thu được từ bước trước đó) trong MeOH (130 mL) và nước (130 mL) được bổ sung kali cacbonat (K_2CO_3, 130 g, 920 mmol) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metanol. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 x 100 mL), và sấy khô để tạo thành phần thứ nhất chứa sản phẩm thô (15). Lớp nước được chiết bằng DCM (3 x 300 mL). Chất chiết hữu cơ thu gom được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo thành phần thứ hai chứa sản phẩm thô (15). Sản phẩm thô mong muốn, 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (15, 61,9 g, hiệu suất 93% cho 2 bước) thu được từ hai phần ở dạng dầu màu nâu sẫm, được sử dụng ngay trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Đối với 15: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,34 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,26, (t, J = 3,0 Hz, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,09 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C_8H_8ClNO, $(M + H)^+$).

Bước 6. 4-Clo-5H-xyclopenta[b]pyridin-7(6H)-on (16)



Dung dịch chứa 4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (15, 110,3 g, 650,32 mmol) trong metylen clorua (800 mL) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (339,5 g, 2627,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hỗn hợp này được làm nguội đến 0°C, pyridin-lưu huỳnh trioxit (1:1) (200,0 g, 1256,6 mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO, 800 g) được bổ sung từng giọt trong 35 phút và hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Tiến trình phản ứng được kiểm tra bằng HPLC và khoảng 30% nguyên liệu ban đầu 15 được để lại. Lượng khác của pyridin-lưu huỳnh trioxit (1:1) (138 g, 866,8 mmol) và N,N-diisopropyletylamin (79,8 g, 617 mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp phản ứng này được khuấy dưới bể nước đá trong 2 giờ nữa. Nước (1000 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp thu được được cô dưới áp suất giảm để loại bỏ metylen clorua. Cặn thu được được rót từ từ vào dung dịch $NaHCO_3$ trong nước bão hòa (2000 mL). Chất rắn được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (2 x 200 mL), và sấy khô để tạo thành phần thứ nhất chứa sản phẩm thô mong muốn (16). Nước lọc được chiết bằng metylen clorua (2 x 200mL). Chất chiết hữu cơ thu gom được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo thành phần thứ hai chứa sản phẩm thô mong muốn (16). Sản phẩm thô mong muốn được thu gom được tinh chế bằng sắc ký nhanh silicagel (SiO_2, tách rửa với 0 đến 50% etyl axetat / hexan) để tạo thành sản phẩm mong muốn, 4-clo-5H-xyclopenta[b]pyridin-7(6H)-on (16, 87 g, hiệu suất 80%), ở dạng dầu màu vàng đến nâu, dầu này hóa rắn khi để trong chân không. Đối với 16: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,18 (m, 2H), 2,81 (m, 2H) ppm; LCMS (EI) m/z 168/170 (C_8H_6ClNO, $(M + H)^+$).

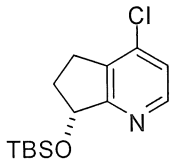
Bước 7. (R)-4-Clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (17)



Dung dịch chứa 4-clo-5H-xyclopenta[b]pyridin-7(6H)-on (16, 138,0 g, 823,4 mmol) và trietylamin (TEA, 573,8 mL, 4117 mmol) trong metylen clorua (1100 mL) được bổ sung RuCl(p-cymene)[(R,R)-Ts-DPEN] (1,31 g, 2,06 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khử khí, làm lạnh xuống 5 – 10 °C, và khuấy ở 5 – 10 °C dưới nitơ. Axit formic

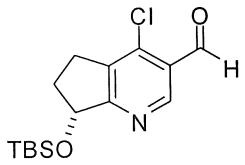
(155,3 mL, 4117 mmol) sau đó được bổ sung từ từ vào (nhiệt độ bên trong) hỗn hợp phản ứng này ở 7 - 14°C. Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng này được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. Khi LC/MS và HPLC thể hiện phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng dung dịch natri bicacbonat ($NaHCO_3$) trong nước bão hòa (1000 mL) và nước (1500 mL). Hai lớp được phân tách, và lớp nước được chiết bằng metylen clorua (3 x 500 mL). Lớp hữu cơ được thu gom, sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo thành sản phẩm thô mong muốn, (R)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (17, dự kiến hiệu suất 100%) ở dạng dầu màu vàng đến nâu, được sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. Đối với 17: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,33 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,27 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,10 (m, 1H) ppm; LCMS (EI) m/z 170/172 (C_8H_8ClNO, $(M + H)^+$).

Bước 8. (R)-7-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (18)



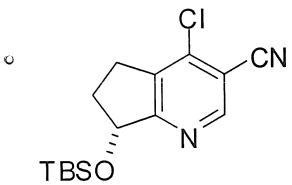
Dung dịch được khuấy chứa (R)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-7-ol (17, 172,25 g, 1015,6 mmol) trong metylen clorua khan (2500 mL) được bổ sung tert-butyldimetylsilyl clorua (172,25 g, 1015,6 mmol) và 1H-imidazol (101,3 g, 1472 mmol) ở 0 - 5°C. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong qua đêm. Khi LC/MS và HPLC thể hiện phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng này được tôi bằng nước (1000 mL). Hai lớp được phân tách, và lớp nước được chiết bằng metylen clorua (3 x 500 mL). Lớp hữu cơ thu gom được sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô để tạo thành sản phẩm thô mong muốn (18). Tinh chế sản phẩm thô trên sắc ký silicagel (SiO_2, tách rửa với 0 - 10% etyl axetat trong hexan) tạo ra sản phẩm mong muốn, (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (18, 253,0 g, hiệu suất 87,8% cho 2 bước) ở dạng dầu màu vàng đến nâu. Đối với 18: ^{1}HNMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,36 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,21 (m, 1H), 3,08 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,22 (s, 3H), 0,16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 284/286 ($C_{14}H_{22}ClNOSi$, $(M + H)^+$).

Bước 9. (R)-7-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbaldehyt (19)



Dung dịch được khuấy chứa 2,2,6,6-tetrametyl-piperidin (63,0 g, 446 mmol) trong tetrahydrofuran khan (THF, 680 mL) ở -24°C đến -50°C được bổ sung dung dịch chứa 2,5 M n-butyl lithi trong hexan (180 mL, 450 mmol). Hỗn hợp thu được được làm ấm tới > -32 °C và khuấy ở -32°C đến 0°C trong 30 phút và sau đó làm lạnh xuống - 78°C (bể bên ngoài). (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (18, 106,0 g, 373 mmol) trong tetrahydrofuran khan (380 mL) được bổ sung từng giọt vào hỗn hợp nêu trên ở -74°C đến -76°C (nhiệt độ bên trong). Sau khi dung dịch màu nâu sẫm thu được được khuấy ở -74°C (nhiệt độ bên trong) trong 90 phút, N,N-dimetylformamit khan (DMF, 130 g, 1129 mmol) được bổ sung và nhiệt độ bên trong được giữ ở –76°C đến -70°C trong khi bổ sung. Hỗn hợp phản ứng thu được được tiếp tục khuấy ở -74°C đến -72°C trong 2 giờ trước khi được tôi bằng dung dịch HCl 1N trong nước (500 mL) và nước (500 mL). Hai pha được phân tách, và pha nước được chiết bằng MTBE (2 x 250 mL). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 250 mL) và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm thô (19). Tinh chế sản phẩm thô trên sắc ký silicagel (SiO_2, tách rửa với 0 - 8% etyl axetat trong hexan) tạo thành sản phẩm mong muốn, (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbaldehyt (19, 110,7 g, hiệu suất 94%), ở dạng dầu màu vàng đến nâu. Đối với 19: ^{1}HNMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10,4 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,21 (s, 3H), 0,16 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 312/314 ($C_{15}H_{22}ClNO_2Si$, $(M + H)^+$).

Bước 10. (R)-7-(tert-Butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20)



Dung dịch được khuấy chứa (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-carbaldehyt (19, 91,3 g, 292 mmol) trong tetrahydrofuran (THF, 700

mL) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung dung dịch chứa 14,8 M amoniac trong nước (350 mL, 5950 mmol) và iot (I_2, 80,0 g, 315 mmol) dưới bể nước đá (nhiệt độ bên trong được kiểm soát ở 16°C đến 22°C). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trước khi được tôi bằng dung dịch 10% $Na_2S_2O_3$ trong nước (200 mL). Hỗn hợp này được chiết bằng etyl axetat (2 500 mL). Chất chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (100 mL), sấy khô bằng Na_2SO_4 khan, lọc và cô dưới áp suất giảm để tạo thành sản phẩm mong muốn, (R)-7-(tert-butyldimetylsilyloxy)-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20, 89,9 g, hiệu suất 98%) ở dạng dầu màu vàng đến nâu. Đối với 20: ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,68 (s, 1H), 5,22 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 2,84 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,20 (s, 3H), 0,18 (s, 3H) ppm; LCMS (EI) m/z 309/311 ($C_{15}H_{21}ClN_2OSi$, $(M + H)^+$).

Ví dụ 6

Thử nghiệm tính ổn định của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1

Muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1 được xử lý với các điều kiện môi trường khác nhau để đánh giá về tính ổn định. Các kết quả được thể hiện trên Bảng 2 dưới đây. Như có thể thấy từ số liệu, Dạng I có tính ổn định cao ngay cả với sự có mặt của nhiệt và độ ẩm. Chỉ khi gia nhiệt ở 210°C thể hiện sự chuyển hóa có thể thành dạng rắn khác, nhưng sự chuyển hóa này đảo ngược khi tiếp xúc với 40°C / độ ẩm tương đối 75% trong 4 ngày.

Bảng 2

Các điều kiện	Dạng kết tinh (XRPD)
Huyền phù trong 0,5% metyl xenluloza trong nước	Dạng I
40°C / độ ẩm tương đối 75% trong 1 tuần	Dạng I
sấy khô trong chân không 50°C trong 1 ngày	Dạng I
sấy khô trong chân không 100°C trong 1 ngày	Dạng I
sấy khô trong chân không 210°C trong 20 phút	Không phải Dạng I
sấy khô trong chân không 210°C tiếp đó là 40°C / độ ẩm tương đối 75% trong 4 tuần	Dạng I

Ví dụ 8

Điều chế muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1

Quy trình A-Isopropanol:

Dung dịch chứa hợp chất 1 (25,68 mg, 0,05 mmol) trong isopropanol (0,5 mL) được bổ sung 0,056 mL dung dịch 0,1 M của axit phosphoric (0,12 mmol, 1,12 đương lượng) trong

isopropanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, và bánh lọc được sấy khô bằng không khí để tạo thành Dạng I.

Quy trình B-Axetonitril:

Hợp chất 1 (50,35 mg, 0,216 mmol, 1 đương lượng) được hóa hợp với 0,1 mL axetonitril, và hỗn hợp này được khuấy trong 2 phút để tạo thành dung dịch trong. Dung dịch thu được được bổ sung 0,108 mL dung dịch 1M của axit phosphoric (0,108 mmol, 1,1 đương lượng) trong isopropanol để tạo thành huyền phù đặc dính. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 78°C và khuấy trong 2 giờ (ghi chú: huyền phù đặc), sau thời gian này hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc, và bánh lọc được sấy khô để tạo thành Dạng I.

Chuẩn độ Karl Fischer chỉ ra rằng muối của hợp chất 1 từ axetonitril chứa khoảng 1,419% nước.

Quy trình C-Etanol:

Hợp chất 1 (50,30 mg, 0,216 mmol, 1 đương lượng) được hóa hợp với 1,2 mL etanol, và hỗn hợp này được khuấy để tạo thành dung dịch trong. Dung dịch thu được được bổ sung 0,108 mL dung dịch 1M của axit phosphoric (0,108 mmol, 1,1 đương lượng) trong isopropanol để tạo thành huyền phù đặc. Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 79°C và khuấy đến 2 giờ, sau thời gian này hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 81-83°C trong 2 giờ (ghi chú: huyền phù đặc). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Kết tủa thu được được tách bằng cách lọc và bánh lọc được sấy khô để tạo thành Dạng I (55 mg, 91,8%).

Quy trình D-Metanol:

Hợp chất 1 (50 mg, 0,216 mmol, 1 đương lượng) được hóa hợp với 0,5 mL metanol để tạo thành dung dịch trong. Dung dịch thu được được bổ sung 0,95 mL dung dịch 1M của axit phosphoric (0,95 mmol, 1,25 đương lượng) trong isopropanol để tạo thành huyền phù đặc dính. Metanol (0,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ, sau thời gian này hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 78°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ (ghi chú: huyền phù đặc). Kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc và bánh lọc được sấy khô để tạo thành Dạng I (42,6 mg, 91,7%).

Tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng giữa bazơ tự do của hợp chất 1 và axit phosphoric được xác định bằng phân tích nguyên tố là 1:1. Phân tích nguyên tố: Tính toán đối với $C_{26}H_{29}F_3N_5O_7P$: C, 51,07; H, 4,78; N, 11,45; P, 5,07. Phát hiện: C, 49,23; H, 4,57; N, 10,85; P, 5,28.

Ví dụ 9

Thử nghiệm tính ổn định của muối của axit phosphoric dạng I của hợp chất 1 trong điều kiện cân bằng pha ở 25°C và 50°C.

Các thử nghiệm cân bằng pha được thiết lập để tạo thành thông tin đối với dạng tinh thể chiếm ưu thế để nhận dạng pha. Muối của axit phosphoric của hợp chất 1 (Dạng I) được làm cân bằng trong nhóm đại diện của các dung môi ở 25 ± 1°C (clorofom, DMF, 1,4-dioxan, metanol và metanol/20% nước, 2-metoxyetanol và 2-metoxyetanol/20% nước, MIBK, THF và THF/20% nước, axeton, n-BuOH và n-BuOH/20% nước, EtOH và EtOH/20% nước, isobutyl axetat, 1-propanol và 1-propanol/20% nước, isopropanol, nước, và MEK) và 50 ± 1°C (clorofom, DMF, 1,4-dioxan, metanol và metanol/20% nước, 2-metoxyetanol và 2-metoxyetanol/20% nước, MIBK, THF và THF/20% nước, axeton, n-BuOH và n-BuOH/20% nước, EtOH và EtOH/20% nước, EtOAc, etyl format, 1-propanol và 1-propanol/20% nước, isopropanol, IPA/MeOH/nước (1,73/0,79/0,08), IPA/nước (3/2), nước) được kiểm soát bằng bộ kiểm soát nhiệt độ IKA® ETS-D5 và đối chứng an toàn cơ bản IKA® RCT.

3 mL dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi (được chọn từ danh sách đối với nhiệt độ tương ứng) được bổ sung phosphat của hợp chất 1 (Dạng I) cho đến khi thu được dung dịch vẩn đục, sau đó, khoảng 30 mg phosphat của hợp chất 1 (Dạng I) được bổ sung vào dung dịch vẩn đục. Hỗn hợp này được khuấy lần lượt ở 25 ± 1°C hoặc 50 ± 1°C, trong 2-3 ngày. Chất rắn được lọc và phân tích bằng XRPD. Nguyên liệu là Dạng I đối với sự cân bằng pha ở 25 ± 1°C và 50 ± 1°C trong tất cả các dung môi và hỗn hợp dung môi được kiểm tra, là giống như nguyên liệu ban đầu phosphat của hợp chất 1 (Dạng I).

Ví dụ 10

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit phosphoric dạng II của hợp chất 1.

Dung dịch bão hòa của phosphat dạng I của hợp chất 1 (được điều chế trong Ví dụ 1, 20 mL) trong DMF được làm bay hơi dưới không khí mà không khuấy ở 25 ±1°C để tạo thành chất rắn, được xác định đặc tính bởi XRPD, DSC và TGA là Dạng II.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.7 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 3.

Bảng 3. Số liệu XRPD Dạng II

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,7	2194	100
9,4	970	44,2
13,1	82	3,7
14,1	188	8,6
16,2	83	3,8
18,8	2026	92,4
19,2	171	7,8
21,2	446	20,3
22,3	107	4,9
23,0	123	5,6
24,8	305	13,9
26,4	99	4,5
26,7	139	6,3
27,6	113	5,1
28,4	83	3,8
29,0	29	1,3
29,4	40	1,8
30,2	184	8,4
33,3	322	14,7
34,1	135	6,2
34,9	264	12
38,2	136	6,2
38,8	48	2,2
39,8	85	3,9
43,3	166	7,6

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.8 và thể hiện sự kiện thu nhiệt ở khoảng 249°C.

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.9.

Ví dụ 11

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit phosphoric dạng III của hợp chất 1.

20 mL dung dịch bão hòa của phosphat của hợp chất 1 (Dạng I) trong DMF được làm bay hơi dưới không khí mà không khuấy ở 50 ±1°C để tạo thành chất rắn được xác định đặc tính bởi XRPD, DSC và TGA là Dạng III.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.10 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 4.

Bảng 4. Số liệu XRPD Dạng III

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,6	425	85,1

7,1	50	9,9
9,4	129	25,9
13,3	166	33,3
15,7	89	17,8
16,3	173	34,7
18,9	500	100
19,2	289	57,9
21,2	290	58
22,5	220	44,1
23,1	216	43,2
24,3	88	17,7
24,9	142	28,4
25,6	65	13,1
26,7	165	33,1
27,7	89	17,7
29,1	61	12,1
30,4	62	12,4
33,4	41	8,2
34,2	66	13,2
35,0	72	14,3
38,3	46	9,3
38,8	57	11,5
43,4	43	8,7

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.11 và thể hiện sự kiện thu nhiệt ở khoảng 250°C.

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.12.

Ví dụ 12

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit phosphoric dạng IV của hợp chất 1.

20 mL dung dịch bão hòa của phosphat dạng I của hợp chất 1 trong nước được làm bay hơi dưới không khí mà không khuấy ở 50 ±1°C để tạo thành chất rắn được xác định đặc tính bởi XRPD, DSC và TGA là Dạng IV.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.13 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 5.

Bảng 5. Số liệu XRPD Dạng IV

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,1	81	62,1
4,9	52	39,9
6,9	45	34,7
7,4	63	48,3

8,0	37	28,6
11,0	44	34
12,8	38	29
13,3	96	73,9
16,4	130	100
17,7	78	59,4
18,1	88	67,1
18,6	102	77,8
19,0	55	42
19,8	118	90,1
20,6	42	32,3
21,4	114	87
22,6	46	35,5
23,3	81	62
25,0	61	46,8
26,7	46	35,5
35,7	26	20,2
38,4	27	20,3

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.14 và thể hiện sự kiện thu nhiệt ở khoảng 245°C.

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.15.

Ví dụ 13

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit phosphoric dạng V của hợp chất 1.

100 mL dung dịch bão hòa của phosphat của hợp chất 1 trong nước, được điều chế ở 35°C, được tôi lạnh đến 4 - 5°C, và được giữ ở nhiệt độ này trong 1 giờ để tạo thành huyền phù đặc mỏng mà được lọc và sấy khô bằng không khí trong 1 giờ. Chất rắn được xác định là phosphat dạng V của hợp chất 1 và được xác định đặc tính bởi XRPD, DSC và TGA.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.16 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 6.

Bảng 6. Số liệu XRPD Dạng V

2°Theta (°)	Độ cao	H%
4,2	50	8,5
5,5	53	9
7,3	301	51,4
9,3	75	12,8
10,2	46	7,8
10,9	316	53,9
11,9	50	8,5

12,7	72	12,4
13,1	148	25,2
14,7	84	14,4
16,4	479	81,8
17,5	159	27,2
18,1	232	39,6
18,5	586	100
19,8	531	90,6
20,6	88	15
21,2	102	17,3
22,6	244	41,6
23,1	91	15,5
23,8	81	13,9
24,7	120	20,6
26,1	252	43,1
26,7	161	27,5
30,5	116	19,7
30,8	61	10,5
31,8	69	11,8
35,1	86	14,6
35,5	65	11,2
37,3	104	17,7
37,7	65	11,1
39,7	53	9,1
44,2	51	8,7

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.17.

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.18.

Ví dụ 14

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit phosphoric dạng VI của hợp chất 1.

150 mL nước được bổ sung phosphat của hợp chất 1 để tạo thành huyền phù đặc được khuấy trong 2 giờ để tạo thành huyền phù. Huyền phù được lọc và nước lọc được làm nguội đến 4-5°C và giữ ở 4-5°C trong 3 ngày. Huyền phù được lọc để tách chất rắn tinh thể mà được xác định đặc tính bởi XRPD, DSC và TGA là Dạng VI.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.19 và Số liệu XRPD được nêu trong bảng 7.

Bảng 7. Số liệu XRPD Dạng VI

2-Theta (°)	Độ cao	H%

3,7	133	21,2
4,1	222	35,4
6,5	629	100
8,3	437	69,5
10,7	216	34,4
13,2	230	36,6
14,6	171	27,3
16,1	61	9,7
17,3	263	41,8
18,3	59	9,4
19,1	444	70,7
20,1	171	27,2
20,8	77	12,2
21,5	130	20,7
21,8	74	11,7
22,8	59	9,4
24,1	85	13,5
25,1	114	18,1
26,6	108	17,2
27,1	74	11,7
27,8	83	13,2
30,8	93	14,8
34,5	47	7,5
36,2	80	12,7
38,5	60	9,5
40,2	54	8,7
40,8	49	7,8
° 44,6	45	7,2

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.20.

Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.21.

Ví dụ 15

Thử nghiệm hiện tượng đa hình của phosphat của hợp chất 1 sử dụng sự bổ sung phản dung môi

Dung dịch bão hòa của phosphat của hợp chất 1 được điều chế bằng cách bổ sung phosphat của hợp chất 1 (Dạng I) lần lượt vào DMF, MeOH, MeOH/20% nước và DMSO. Phản dung môi được bổ sung vào để tạo ra sự kết tủa. MTBE, IPAc, EtOAc, MeCN, MIBK, MEK và toluen được chọn làm phản dung môi. Thử nghiệm không tạo ra chất rắn dạng hạt khi bổ sung phản dung môi sẽ không được thử nghiệm tiếp.

Trong quá trình bổ sung phản dung môi (xem Bảng 8), Dạng I được nhận dạng từ MeOH/IPAc, MeOH/EtOAc, MeOH/MEK, MeOH chứa nước/MTBE, DMSO/MeCN, DMSO/IPAc, và DMSO/MEK. Dạng II được nhận dạng từ MeOH/MeCN, MeOH chứa nước/MeCN, và MeOH chứa nước/IPAc. Dạng vô định hình được phát hiện từ MeOH/TBME và MeOH/MIBK.

Mẫu XRPD đối với phosphat vô định hình của hợp chất 1 được thể hiện trên Fig.23.

Bảng 8

Dung môi (mL)	Phản dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
DMF (2 mL)	IPAc (8 mL)	n/a
DMF (2 mL)	MTBE (8 mL)	n/a
MeOH (2 mL)	MTBE (8 mL)	vô định hình
MeOH (2 mL)	IPAc (8 mL)	Dạng I
MeOH (2 mL)	EtOAc (8 mL)	Dạng I
MeOH (2 mL)	CH_2Cl_2 (8 mL)	Dung dịch trong
MeOH (2 mL)	MeCN (8 mL)	Dạng II
MeOH (2 mL)	MIBK (8 mL)	vô định hình
MeOH (2 mL)	MEK (8 mL)	Dạng I
MeOH/20% nước (2 mL)	MeCN (8 mL)	Dạng II
MeOH/20% nước (2 mL)	MTBE (8 mL)	Dạng I
MeOH/20% nước (2 mL)	IPAc (8 mL)	Dạng II
DMSO (0,5 mL)	MeCN (5 mL)	Dạng I
DMSO (0,5 mL)	IPAc (5 mL)	Dạng I
DMSO (0,5 mL)	MEK (5,5 mL)	Dạng I
DMSO (0,5 mL)	Axeton (8 mL)	n/a
DMSO (0,5 mL)	Toluen (6 mL)	n/a

Ví dụ 16

Thử nghiệm hiện tượng đa hình của phosphat của hợp chất 1 sử dụng sự bổ sung ngược

Dung dịch bão hòa của phosphat của hợp chất 1 được điều chế trong DMF, MeOH, MeOH/20% nước và DMSO được nêu trong Bảng 9, và được bổ sung vào thể tích lớn của phản dung môi có thể trộn lẫn được (tức là MTBE, IPAc, EtOAc, MeCN). Các thử nghiệm mà không tạo ra chất rắn dạng hạt khi bổ sung vào phản dung môi sẽ không được thử nghiệm nữa. Dạng I được nhận dạng từ hầu hết dung môi, ngoại trừ Dạng II được nhận dạng từ MeOH/MeCN, MeOH chứa nước/MeCN, và MeOH chứa nước/IPAc. Chất rắn vô định hình được nhận dạng từ MeOH/MTBE, MeOH/EtOAc và MeOH/MIBK.

Bảng 9

Dung môi (mL)	Phản dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
DMF (2 mL)	IPAc (8 mL)	n/a
DMF (2 mL)	MTBE (8 mL)	n/a
MeOH (2 mL)	MTBE (8 mL)	Vô định hình

MeOH (2 mL)	IPAc (8 mL)	Dạng I
MeOH (2 mL)	EtOAc (8 mL)	vô định hình
MeOH (2 mL)	CH_2Cl_2 (8 mL)	n/a
MeOH (2 mL)	MeCN (8 mL)	Dạng II
MeOH (2 mL)	MIBK (8 mL)	Vô định hình
MeOH (2 mL)	MEK (8 mL)	Dạng I
MeOH/20% nước (2 mL)	MeCN (8 mL)	Dạng II
MeOH/20% nước (2 mL)	MTBE (8 mL)	Dạng I
MeOH/20% nước (2 mL)	IPAc (8 mL)	Dạng II
DMSO (0,5 mL)	IPAc (5 mL)	Đối với I
DMSO (0,5 mL)	MeCN (5 mL)	Dạng I
DMSO (0,5 mL)	MEK (5,5 mL)	Dạng I
DMSO (0,5 mL)	Axeton (8 mL)	n/a
DMSO (0,5 mL)	Toluen (6 mL)	n/a

Ví dụ 17

Thử nghiệm phosphat của hợp chất 1 sử dụng sự tôi lạnh

Dung dịch bão hòa của phosphat của hợp chất 1 được điều chế ở 35°C được tôi lạnh đến –20°C đến –25°C để tạo sự kết tủa các dạng kết tinh năng lượng cao hơn. Các dung môi đại diện được chọn dựa vào số liệu về tính tan được xác định ở 25°C và 50°C (Xem Ví dụ 7). Các dung môi thử nghiệm và các dạng kết tinh thu được từ các thử nghiệm được thể hiện trên Bảng 10. Dạng I được nhận dạng từ dung dịch THF trong nước và dung dịch EtOH trong nước. Dạng V và Dạng VI được nhận dạng từ nước.

Bảng 10

Dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
DMF	Dung dịch trong
MeOH	Dung dịch trong
MeOH/20% nước	Dung dịch trong
2-metoxyetanol	Dung dịch trong
2-metoxyetanol/20% nước	Dung dịch trong
THF/20% nước	Dạng I
EtOH/20% nước	Dạng I
1-PrOH/20% nước	Dung dịch trong
2-PrOH/20% nước	Dung dịch trong
Nước (được làm lạnh xuống 4-5°C)	Dạng V
Nước (được làm lạnh xuống 4-5°C)	Dạng VI

Ví dụ 18

Thử nghiệm hiện tượng đa hình của phosphat của hợp chất 1 bằng cách sử dụng chu kỳ gia nhiệt và làm lạnh

Thử nghiệm này được thiết lập để nghiên cứu đối với các dạng kết tinh thích hợp. Dung dịch bão hòa được điều chế ở 50°C, và làm lạnh trong bể từ từ bằng cách sử dụng bể

tuần hoàn được lập trình để tạo thành dung dịch trong đối với tất cả các dung môi. Dung dịch trong được bổ sung khoảng 10 mg phosphat dạng I của hợp chất 1 để tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc thu được sau đó được gia nhiệt đến 50°C trong 2 giờ và sau đó làm nguội xuống 5°C trong 2 giờ. Quy trình này được lặp lại trong 3 ngày và chất rắn được lọc để phân tích tiếp. Các kết quả được thể hiện trên Bảng 11. Dạng I được nhận dạng đối với tất cả các mẫu.

Bảng 11

Dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
DMF	Dạng I
Metanol	Dạng I
Metanol/20% nước	Dạng I
2-Metoxyetanol	Dạng I
2-Metoxyetanol/20% nước	Dạng I
THF/20% nước	Dạng I
n-BuOH/10% nước	Dạng I
EtOH/20% nước	Dạng I
n-Propanol/20% nước	Dạng I
IPA/30% nước	Dạng I
Nước	Dạng I

Ví dụ 19

Thử nghiệm hiện tượng đa hình của phosphat của hợp chất 1 bằng cách sử dụng sự bay hơi

Thử nghiệm bay hơi được thực hiện để nhận dạng dạng tinh thể chiếm ưu thế trong quá trình kết tủa không được kiểm soát. Các thử nghiệm không tạo ra chất rắn kết tủa dạng hạt bất kỳ (tức là màng mỏng trong và dầu) sẽ không được thử nghiệm tiếp (n/a). XRPD được sử dụng để xác định đặc tính hình thái học trạng thái rắn của dạng kết tinh của các mẫu bay hơi ở 25 ± 1°C và 50 ± 1°C được kiểm soát bằng bộ kiểm soát nhiệt độ IKA® ETS-D5 và đối chứng an toàn cơ bản IKA® RCT.

Các kết quả được thể hiện trên Bảng 12 (25 ± 1°C) và Bảng 13 (50 ± 1°C). Bay hơi ở 25 ± 1°C (Bảng 12) dẫn đến Dạng II đa hình (DMF). Bay hơi ở 50 ± 1°C (Bảng 13) dẫn đến hai dạng đa hình bao gồm Dạng III (DMF) và Dạng IV (nước).

Bảng 12. Bay hơi ở 25 ± 1°C

Dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
MeCN	n/a
Clorofom	n/a
Diclometan	n/a
DMF	Dạng II
1,4-Dioxan/5% nước	n/a
1,4-Dioxan	n/a

Metanol	n/a
Metanol/20% nước	Dạng I
2-Metoxyetanol	Dạng I
MIBK	n/a
Toluen	n/a
Hexan	n/a
THF	n/a
Axeton	n/a
n-BuOH	n/a
MTBE	n/a
DMSO	Dạng I
EtOH	n/a
EtOAc	n/a
Etyl format	n/a
Heptan	n/a
Isobutyl axetat	n/a
IPAc	n/a
1-Propanol	n/a
IPA	n/a
Nước	n/a
MEK	n/a

Bảng 13. Bay hơi 50 ± 1°C

Dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
MeCN	n/a
Clorofom	n/a
DMF	Dạng III
1,4-Dioxan	n/a
Metanol	Dạng I
MeOH/20% nước	Dạng I
2-Metoxyetanol	Dạng I
MIBK	n/a
Toluen	n/a
Hexan	n/a
THF	n/a
Axeton	n/a
n-BuOH	n/a
MTBE	n/a
DMSO	Dạng I
EtOH	n/a
EtOAc	n/a
Etyl format	n/a
Heptan	n/a
Isobutyl axetat	n/a
IPAc	n/a
1-Propanol	n/a
IPA	n/a

Nước	Dạng IV
MEK	n/a

Ví dụ 20

Thử nghiệm độ ổn định cạnh tranh của chất rắn kết tinh của phosphat của hợp chất 1 trong IPA/MeOH/nước/DMSO

Để đánh giá sự biến đổi của dạng rắn của phosphat của hợp chất 1, thử nghiệm huyền phù đặc cạnh tranh được thực hiện như sau: dung dịch bão hòa (1,5 mL) của phosphat dạng I của hợp chất 1 trong dung môi như được nêu trong Bảng 14 được bổ sung Dạng I (6 mg), tiếp đó là khuấy để tạo thành dung dịch vẩn đục, sau đó 6 mg mỗi Dạng II đến Dạng VI được bổ sung vào hỗn hợp. Huyền phù đặc được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ trong phòng và được phân tích bằng XRPD. Các kết quả trong Bảng 14 cho thấy rằng phosphat của hợp chất 1 Dạng I có vẻ ổn định nhất trong hỗn hợp IPA/metanol/nước/DMSO.

Bảng 14

Dung môi (mL)	Dạng trạng thái rắn
IPA/MeOH/nước/DMSO (61,8 / 28,2 / 2,9 / 7,1)	Dạng I
IPA/MeOH/nước/DMSO (56,6 / 28,3 / 3,0 / 12,1)	Dạng I

Ví dụ 22

Chuẩn độ Karl Fisher dạng chất rắn kết tinh của phosphat của hợp chất 1

Các kết quả chuẩn độ Karl Fisher của phosphat của hợp chất 1 dạng đa hình dạng I-VI được thể hiện trên Bảng 15.

Bảng 15

Dạng trạng thái rắn	Nước %	Ghi chú
Dạng I	1,5	GMP sấy khô
Dạng II	1,4	Mẫu được gắn kín trong lọ
Dạng III	1,4	Mẫu được gắn kín trong lọ
Dạng IV	3,0	Mẫu được gắn kín trong lọ
Dạng V	2,4	Mẫu được gắn kín trong lọ
Dạng VI	15,9	Mẫu gần như mới

Phân tích Karl-Fischer của phosphat dạng I-VI của hợp chất 1 được thực hiện. Mỗi thử nghiệm cho thấy hàm lượng nước trong khoảng 1,40-15,9% chỉ ra rằng mỗi trong số các dạng I-VI có thể được hydrat hóa.

Ví dụ 23

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit di-clohydric của hợp chất 1

Hợp chất 1 (55,2 mg, 0,107 mmol) được hóa hợp với 0,7 mL rượu isopropyl (IPA) và khuấy trong 2 phút để tạo thành dung dịch trong. Dung dịch axit clohydric (0,25 mL, 0,25 mmol, 2,34 đương lượng; 1M HCl trong IPA/IPAc từ 3,7 M HCl trong IPAc) được bổ sung vào để tạo thành huyền phù đặc mà được gia nhiệt đến 50°C và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp thu được được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, khuấy qua đêm, lọc và được sấy khô trong điều kiện chân không (6 giờ) để tạo thành sản phẩm cuối cùng (61,8 mg, 98%).

Tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng giữa hợp chất 1 và axit clohydric được xác định bằng phân tích nguyên tố là 1:2. ^{1}H NMR chỉ ra muối này chứa 7,8% isopropanol, và chuẩn độ Karl-Fischer chỉ ra hàm lượng nước khoảng 0,586%. Phân tích nguyên tố: Tính toán đối với $C_{29}H_{35}Cl_2F_3N_5O_4$: C, 53,67; H, 5,35; N, 10,80; Cl, 10,95. Phát hiện: C, 53,26; H, 5,21; N, 10,57; Cl, 10,83.

Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 được đặc trưng bởi XRPD, DSC và TGA. Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.4. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.5. Biểu đồ nhiệt DSC thể hiện đỉnh thu nhiệt chính ở khoảng 213°C. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.6.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 17.

Bảng 17

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,8	176	19,5
8,3	376	41,8
11,2	152	16,9
12,4	231	25,7
13,9	79	8,8
15,6	218	24,2
16,6	129	14,3
18,9	632	70,3
20,0	103	11,4
22,1	186	20,6
23,1	194	21,5
23,9	108	12,1
25,0	899	100
26,2	95	10,6
27,2	167	18,6
28,4	197	21,9
30,0	228	25,3
31,8	150	16,7

33,6	163	18,2
35,2	184	20,5
37,3	150	16,7
39,6	69	7,6
41,9	148	16,5
43,3	63	7

Ví dụ 24

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1

Dung dịch chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (xem Ví dụ 1, bước 6; 0,05 mmol, 25,68 mg) trong isopropanol (0,5 mL, 0,1 M) được bổ sung 0,056 mL axit clohydric (0,056 mmol, 1,12 đương lượng, dung dịch 1,0 M trong IPA/IPAc được điều chế từ 3,7 M HCl trong IPAc (isopropyl axetat)). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm. Kết tủa thu được được loại bỏ bằng cách lọc, và bánh lọc được rửa bằng MTBE và chất rắn được sấy khô trong điều kiện chân không qua đêm để tạo thành muối nêu ở đề mục.

Muối của axit mono-clohydric của hợp chất 1 được xác định đặc tính bởi XRPD và DSC. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.22. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.23.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 18.

Bảng 18

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,5	102	27,3
4,0	105	28
7,8	126	33,6
8,8	134	35,7
11,9	57	15,3
12,6	121	32,2
14,5	138	36,8
15,0	47	12,5
15,9	70	18,8
16,6	44	11,6
17,4	113	30,2
19,7	74	19,8
20,4	59	15,8
20,6	54	14,4
22,3	74	19,9
23,8	186	49,6
24,6	84	22,3
25,2	375	100
26,3	80	21,4
26,5	82	21,8
27,4	38	10,2

28,8	90	24
29,2	72	19,2
31,1	75	19,9
31,5	44	11,7
31,7	42	11,3
34,5	69	18,3
37,6	46	12,4
40,9	43	11,4
41,3	32	8,6
41,8	34	8,9

Ví dụ 25

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit maleic của hợp chất 1

Thể tích 1,0 mL isopropanol được bổ sung vào bazơ tự do của hợp chất 1 (50,30 mg, 0,216 mmol, 1 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy để tạo thành dung dịch trong. Axit maleic (14,2 mg. 0,122 mmol, 1,21 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch này và hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy để tạo thành dung dịch trong. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ. Dung dịch này được bổ sung 1 mg tinh thể (mầm) thu được từ IPA/heptan và hỗn hợp thu được được khuấy để tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc được khuấy tiếp trong 3 giờ. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và bánh lọc được rửa bằng MTBE và được sấy khô trong điều kiện chân không qua đêm để tạo thành muối nêu ở đề mục (56,8 mg, 89,2%).

Tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng của của muối giữa bazơ tự do của hợp chất 1 và axit maleic được xác định bằng ^{1}H NMR là 1:1. Độ kết tinh của maleat của hợp chất 1 được xác nhận bằng XRPD, DSC, và TGA.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.24. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.25. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.26.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 19.

Bảng 19

2-Theta (°)	Độ cao	H%
5,2	108	3,9
9,0	762	27,4
9,5	851	30,6
10,4	504	18,1
11,2	1255	45,1
12,8	204	7,3
14,8	632	22,7

15,9	748	26,9
17,0	323	11,6
17,8	460	16,5
18,5	2781	100
19,5	687	24,7
19,9	1036	37,2
20,9	1007	36,2
21,3	1421	51,1
22,9	2122	76,3
23,6	538	19,3
24,4	575	20,7
24,8	1904	68,5
25,8	1638	58,9
27,6	1166	41,9
29,2	492	17,7
30,9	1025	36,9
32,5	268	9,7
33,4	97	3,5
34,2	429	15,4
35,6	252	9
36,0	152	5,5
36,7	200	7,2
37,6	115	4,2
38,2	61	2,2
38,6	77	2,8
39,9	123	4,4
40,7	220	7,9
41,6	251	9
42,3	471	16,9
43,2	328	11,8
43,6	161	5,8

Ví dụ 26

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit adipic của hợp chất 1

Thể tích 0,6 mL isopropanol được bổ sung vào bazơ tự do của hợp chất 1 (37,8 mg, 0,216 mmol, 1 đương lượng) và hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 phút để tạo thành dung dịch trong. Axit adipic (26,8 mg, 0,183 mmol, 2,49 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch và huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 15 phút. (Ghi chú: dung dịch trong). Hỗn hợp phản ứng này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Heptan (0,2 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng này được khuấy để tạo thành huyền phù đặc, được khuấy tiếp qua đêm. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và bánh lọc

được rửa bằng MTBE, thu gom, và được sấy khô trong điều kiện chân không qua đêm để tạo thành muối nêu ở đề mục (36,5 mg, hiệu suất 84,5%).

Tỷ lệ theo hệ số tỷ lượng của muối giữa bazơ tự do của hợp chất 1 và axit adipic được xác định bằng ^{1}H NMR là 1:1. Độ kết tinh của adipat của hợp chất 1 được xác nhận bằng XRPD, DSC, và TGA. Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.27. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.28. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.29.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 20.

Bảng 20

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,8	169	10
9,0	443	26,3
9,3	1025	60,8
10,1	235	14
12,0	267	15,8
12,5	62	3,7
13,3	110	6,5
15,0	754	44,7
16,2	464	27,5
17,6	368	21,8
18,7	792	46,9
20,0	1687	100
21,2	147	8,7
22,1	708	42
22,7	415	24,6
24,3	1154	68,4
24,9	766	45,4
26,9	254	15,1
27,1	425	25,2
28,7	337	20
30,2	75	4,5
31,7	124	7,3
33,7	140	8,3
35,0	95	5,6
35,6	58	3,4
36,3	71	4,2
36,7	77	4,6
38,2	119	7
40,5	62	3,7
41,8	168	9,9
43,2	100	5,9

Ví dụ 27

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit bromhydric của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong isopropanol (0,5 mL) được bổ sung 0,12 mL axit bromhydric (0,12 mmol, 2,4 đương lượng, dung dịch 1,0 M trong isopropanol/nước). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng MTBE và được sấy khô trong điều kiện chân không qua đêm để tạo thành sản phẩm mong muốn.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.30. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.31. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.32.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 21.

Bảng 21

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,8	171	55,4
4,2	142	46,2
6,5	99	32,3
9,5	93	30,3
10,1	41	13,2
10,9	47	15,1
12,9	189	61,3
13,2	102	33,2
13,9	64	20,6
15,6	69	22,4
16,6	263	85,3
17,9	143	46,6
18,9	48	15,6
19,5	201	65,2
° 19,9	77	24,9
21,7	101	33
22,5	308	100
23,0	111	35,9
23,7	179	58,2
24,3	188	61
26,5	256	83,1
27,5	239	77,5
28,3	135	43,8
30,6	48	15,5
32,5	49	15,9
33,6	77	25,1

33,9	86	27,8
35,3	50	16,3

Ví dụ 28

Điều chế và xác định đặc tính của muối của axit mandelic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong IPA (0,5 mL) được bổ sung axit mandelic (8,1 mg, 0,053 mmol, 1,06 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Huyền phù đặc được lọc, được rửa bằng MTBE để tạo thành muối mandelat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD, DSC và TGA.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.33. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.34. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu TGA là như được mô tả trong Ví dụ 4. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig.35.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 22.

Bảng 22

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,0	190	9,7
4,8	54	2,7
8,7	89	4,5
11,2	753	38,3
12,0	286	14,5
13,8	207	10,6
14,9	359	18,3
15,7	142	7,2
16,7	206	10,5
17,3	222	11,3
18,6	788	40,1
20,2	107	5,4
20,6	379	19,3
22,5	537	27,3
24,1	1965	100
25,3	338	17,2
26,6	221	11,3
27,9	118	6
28,6	162	8,2
29,4	124	6,3
30,2	60	3
31,0	138	7
31,5	59	3
32,7	91	4,6
33,5	110	5,6

35,7	125	6,4
37,5	103	5,2
38,6	129	6,6
39,3	126	6,4
40,9	112	5,7
42,3	85	4,4
44,0	113	5,7

Ví dụ 29

Muối của axit salixylic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit salixylic (0,058 mmol, 8,01 mg, 1,16 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và bánh lọc được rửa bằng metyl tert-butyl ete (MTBE) để tạo thành muối của axit salixylic của hợp chất 1, được xác định đặc tính bởi XRPD và DSC.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.36. Các thông số thử nghiệm để đạt được số liệu DSC là như được mô tả trong Ví dụ 3. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig.37.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 23.

Bảng 23

2-Theta (°)	Độ cao	H%
8,7	58	2,7
9,7	77	3,5
10,9	234	10,7
11,3	406	18,7
11,8	609	28
13,2	80	3,7
13,6	48	2,2
14,5	163	7,5
14,8	366	16,8
15,6	231	10,6
16,7	288	13,2
18,3	143	6,6
18,7	422	19,4
19,9	161	7,4
20,6	58	2,7
21,2	735	33,8
21,9	1536	70,6
23,0	1123	51,6
23,4	2176	100
24,1	716	32,9
25,1	501	23

25,8	93	4,3
26,3	410	18,8
27,1	57	2,6
27,7	151	6,9
28,1	142	6,5
29,4	243	11,1
29,9	63	2,9
31,3	131	6
32,9	110	5
35,7	84	3,9
36,5	120	5,5
36,8	231	10,6
37,9	170	7,8
39,4	57	2,6
42,0	185	8,5
42,6	139	6,4
44,0	66	3
44,4	62	2,9

Ví dụ 30

Muối của axit benzoic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit benzoic (7,05 mg, 0,0577 mmol, 1,16 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và bánh lọc được rửa bằng metyl tert-butyl ete (MTBE) để tạo thành muối của axit benzoic của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.38.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 24.

Bảng 24

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,9	156	15,9
8,7	83	8,5
9,8	180	18,3
10,7	129	13,1
11,6	566	57,8
13,1	74	7,5
14,9	225	22,9
15,9	66	6,7
16,9	389	39,7
18,8	346	35,4
21,5	692	70,7
23,2	862	88

23,7	980	100
24,9	566	57,8
26,2	243	24,9
27,2	168	17,2
27,5	139	14,1
29,2	78	8
31,2	113	11,5
32,7	145	14,8
35,3	128	13,1
36,4	62	6,3
37,3	120	12,3
38,3	85	8,7
39,9	130	13,3
42,5	187	19

Ví dụ 31

Muối của axit benzensulfonic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung azzit benzensulfonic (0,11 mL 0,5 M trong rượu isopropyl, 0,055 mmol, 1,1 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối besylat của hợp chất 1, được xác định đặc tính bởi XRPD.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.39.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 25.

Bảng 25

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,9	156	20
6,6	406	52,1
9,1	188	24,1
12,0	109	14
12,9	306	39,2
13,3	267	34,3
14,5	237	30,4
15,7	56	7,1
16,2	162	20,7
18,0	780	100
19,2	197	25,2
19,8	109	14
20,5	94	12
21,2	125	16,1
21,8	182	23,3
23,5	356	45,7

23,9	522	66,9
25,2	56	7,1
26,1	79	10,1
28,4	89	11,4
29,7	148	18,9
31,6	65	8,4
32,9	46	5,8
35,9	45	5,7
36,4	69	8,8
39,8	47	6
42,8	71	9,1
43,7	52	6,6

Ví dụ 32

Muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit L-pyroglutamic (7,25 mg, 0,056 mmol, 1,12 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và bánh lọc được rửa bằng metyl tert-butyl ete (MTBE) để tạo thành muối của axit L-pyroglutamic của hợp chất 1, được đặc trưng bởi XRPD.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.40.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 26.

Bảng 26

2-Theta (°)	Độ cao	H%
4,4	344	32,7
8,3	49	4,6
9,2	86	8,2
10,7	343	32,6
11,5	1052	100
12,5	74	7,1
13,5	176	16,7
15,0	102	9,7
15,4	202	19,2
16,1	100	9,5
17,5	73	6,9
18,0	365	34,7
19,0	145	13,8
19,8	72	6,8
20,7	576	54,7

21,2	706	67,1
22,9	539	51,2
23,7	66	6,3
24,5	139	13,2
25,2	98	9,3
26,4	124	11,8
29,2	158	15
32,4	85	8,1
33,0	47	4,4
34,0	49	4,6
41,3	51	4,9
41,9	46	4,4

Ví dụ 33

Muối của axit metansulfonic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit metansulfonic (0,055 mmol, 1,1 đương lượng, 0,055 mL dung dịch 1,0 M trong EtOH). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp trong 24 giờ để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối mesylat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.41.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 27.

Bảng 27

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,6	143	18,6
6,4	60	7,8
9,6	55	7,1
10,4	44	5,7
12,7	222	28,9
13,5	650	84,6
14,7	528	68,7
15,1	135	17,6
16,7	598	77,8
18,6	425	55,3
19,3	697	90,7
20,0	697	90,8
20,7	434	56,5
21,6	81	10,6
22,1	214	27,9
22,4	146	19

23,0	295	38,5
24,1	447	58,2
24,4	768	100
24,8	234	30,4
25,7	354	46,1
26,8	434	56,5
27,2	715	93,1
28,1	364	47,3
29,4	240	31,3
30,1	236	30,7
31,5	138	17,9
32,1	140	18,2
34,1	236	30,8
35,0	94	12,2
35,4	71	9,2
36,2	120	15,6
37,4	196	25,5
38,0	73	9,5
38,8	183	23,8
39,8	90	11,7
40,1	61	8
40,4	59	7,7
41,0	76	9,9
41,4	54	7
41,9	70	9,1
42,1	49	6,4
42,9	67	8,7
43,4	108	14

Ví dụ 34

Muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic (0,055 mmol, 1,1 đương lượng, 0,11 mL dung dịch 0,5 M trong IPA) (số đăng ký CAS 3144-16-9; số danh mục Aldrich C2107-500G). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối camsylat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.42.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 28.

Bảng 28

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,7	140	25,9
6,6	232	43
7,1	539	100
10,9	249	46,1
13,6	249	46,2
16,1	292	54,1
17,7	372	69
18,8	188	34,8
19,9	500	92,7
21,3	70	12,9
23,2	321	59,6
25,6	90	16,7
28,4	124	22,9
29,6	62	11,5
31,7	60	11,1
35,1	99	18,4
43,5	64	11,8

Ví dụ 35

Muối của axit fumaric của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit maleic (6,69 mg, 0,058 mmol, 1,16 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối fumarat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Muối của axit fumaric của hợp chất 1 được xác định đặc tính bởi XRPD. Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.43.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 29.

Bảng 29

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,8	397	77,6
5,2	120	23,4
7,3	511	100
10,4	89	17,4
11,6	74	14,5
13,2	145	28,4
16,2	68	13,3
17,1	126	24,6
20,8	239	46,7

24,3	216	42,2
25,6	81	15,9
27,8	78	15,3
31,1	71	13,9
41,9	52	10,1

Ví dụ 36

Muối của axit sulfuric của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong IPA (0,5 mL) được bổ sung axit sulfuric (0,055 mmol, 1,1 đương lượng, 0,055 mL dung dịch 1,0 M trong IPA). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối sulfat của hợp chất 1, được xác định đặc tính bởi XRPD.

Muối của axit sulfuric của hợp chất 1 được xác định đặc tính bởi XRPD. Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.44.

Số liệu XRPD được nêu trong bảng 30.

Bảng 30

2-Theta (°)	Độ cao	H%
3,6	185	100
6,3	169	91,8
8,7	89	48,3
10,8	54	29,1
12,8	51	27,6
13,7	57	31,1
15,4	132	71,7
19,0	152	82,1
20,2	114	62
21,2	85	46
21,6	114	61,9
23,1	76	40,9
24,0	62	33,4
24,8	68	36,6
25,4	59	31,8
27,1	110	59,6
27,2	111	60,4

Ví dụ 37

Muối của axit L-tartric của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong rượu isopropyl (IPA) (0,5 mL) được bổ sung axit L-tartric (8,71 mg, 0,058 mmol, 1,16 đương

lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối L-tartrat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Muối của axit L-tartric của hợp chất 1 thu được ở dạng chất rắn vô định hình. Các thông số thử nghiệm để thu được số liệu XRPD là như được mô tả trong Ví dụ 2. Mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.45.

Ví dụ 38

Muối của axit D-tartric của hợp chất 1

Dung dịch 0,1 M chứa bazơ tự do của hợp chất 1 (0,05 mmol, 25,68 mg) trong IPA (0,5 mL) được bổ sung axit D-tartric (8,64 mg, 0,058 mmol, 1,16 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 5 giờ, sau thời gian này heptan (0,3 mL) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy tiếp qua đêm để tạo thành huyền phù đặc. Kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc để tạo thành muối D-tartrat của hợp chất 1, được phân tích bằng XRPD.

Muối của axit D-tartric của hợp chất 1 thu được ở dạng chất rắn vô định hình (mẫu XRPD được thể hiện trên Fig.46).

Ví dụ A

Thử nghiệm Enzym Pim

Các thử nghiệm Pim-1 và Pim-3 kinaza - 20 µL phản ứng có thể được thực hiện trong đĩa polystyren màu trắng 384 lỗ được chấm 0,8 µL hợp chất/DMSO trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 5 mM $MgCl_2$, 0,01% BSA, 5 mM DTT), chứa 0,05 µM chất nền peptit BAD được đánh dấu Biotin (AnaSpec 62269), 1 mM ATP, và 2,5 pM (Pim-1, Invitrogen PV3503) hoặc 1,25 pM enzym (Pim-3, Millipore 14-738) trong 1 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 10 µL dung dịch đệm dừng (150 mM Tris, pH=7,5, 150 mM NaCl, 75 mM EDTA, 0,01% Tween-20, 0,3% BSA) được bổ sung kháng thể Phospho-Bad (Ser112) (Cell Signaling 9291) được pha loãng 666-lần, và các hạt cho Streptavidin (PerkinElmer 6760002) cùng với các hạt nhận Protein-A (PerkinElmer 6760137) với 15 µg/mL mỗi. Việc bổ sung dung dịch đệm dừng STOP với các hạt và việc dừng phản ứng được thực hiện trong điều kiện ánh sáng giảm. Trước phản ứng dừng, dung dịch đệm dừng STOP với các hạt được ủ sơ bộ trong 1 giờ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi dừng phản ứng, các đĩa được ủ trong 1 giờ trong bóng tối ở nhiệt độ trong

phòng trước khi đọc bằng bộ đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech) trong điều kiện ánh sáng giảm.

Thử nghiệm Pim-2 kinaza- 20 µL phản ứng được thực hiện trong đĩa polystyren màu trắng 384 lỗ được chấm 0,8 µL hợp chất/DMSO trong dung dịch đệm thử nghiệm (50 mM Tris, pH 7,5, 0,01% Tween-20, 5 mM $MgCl_2$, 0,01% BSA, 5 mM DTT), chứa 0,05 µM chất nền peptit CREBtide được đánh dấu Fluorescein (Invitrogen PV3508), 1 mM ATP, và 1 nM enzym (Invitrogen PV3649) trong 2 giờ ở 25°C. Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 10 µL dung dịch đệm pha loãng TR-FRET (Invitrogen PV3574) với 30 mM EDTA và 1,5 nM kháng thể LanthaScreen Tb-CREB pSer133 (Invitrogen PV3566). Sau 30 phút ủ ở nhiệt độ trong phòng, các đĩa được đọc bằng bộ đọc đĩa PHERAstar FS (BMG Labtech).

Hợp chất hoặc muối theo sáng chế có IC_{50} là 2 µM hoặc nhỏ hơn khi được thử nghiệm về hoạt tính của PIM kinaza trong các điều kiện thử nghiệm nêu trên được coi là có hoạt tính. Hợp chất 1 được thử nghiệm theo thử nghiệm này và được thấy là có $IC_{50} < 100$ nM. Muối phosphat của hợp chất 1 và muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 được thử nghiệm theo thử nghiệm này và số liệu được nêu dưới đây trong Bảng 16.

Mặc dù các thử nghiệm in vitro nêu trên được thực hiện với 1 mM ATP, hợp chất cũng có thể được đánh giá về hiệu lực và hoạt tính in vitro kháng đích PIM sử dụng các điều kiện K_m, trong đó nồng độ ATP được đặt đến giá trị K_m và thử nghiệm này nhạy hơn với hoạt tính ức chế PIM.

Ví dụ B

Thử nghiệm tế bào Pim và máu toàn phần

Thử nghiệm tăng sinh tế bào Pim

Các tế bào KMS12BM và MOLM16 được mua từ DSMZ (Đức) và được giữ theo các khuyến cáo của nhà cung cấp. Để xác định hoạt tính chống tăng sinh của hợp chất thử nghiệm, các tế bào được dàn mỏng trong môi trường nuôi cấy tương ứng của chúng (2 × 103 tế bào/200 µL/lỗ) trong đĩa gắn kết cực thấp 96 lỗ (Corning), có hoặc không có (các) hợp chất thử nghiệm. Sau 3 đến 4 ngày, [3H]-thymidin (1 µCi/lỗ) (PerkinElmer) trong PBS (10 µL) được bổ sung vào môi trường nuôi cấy tế bào trong 12 giờ nữa trước khi hoạt tính phóng xạ hợp nhất được tách bằng cách lọc với nước qua bộ lọc GF/B (Packard Bioscience) và được xác định bằng cách đếm nhấp nháy lỏng với TopCount (Packard Bioscience).

Các thử nghiệm truyền tín hiệu Pim pBAD

Để xác định tác dụng của hợp chất thử nghiệm đối với mức pBAD trong tế bào, tế bào KMS12BM (DSMZ, Đức) được dàn mỏng với RPMI và 10% FBS (4×10^5 tế bào/lỗ/100 µL) vào đĩa polypropylen đáy v 96 lỗ (Greiner) với sự có mặt hoặc không có 5 µL (các) hợp chất thử nghiệm trong khoảng nồng độ. Sau 2,5 giờ ở 37°C và 5% CO_2, các tế bào được làm tan trong 100 µL dung dịch đệm tách chiết tế bào (Cell Signaling Technology) chứa PMSF, HALT, và chất ức chế proteaza (Thermo, EMD Calbiochem). Protein pBAD trong dịch tan tế bào được định lượng bằng kit pBAD S112 ELISA người (Cell Signaling Technology). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách làm khớp đường cong phần trăm ức chế với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Để xác định tác dụng của các hợp chất thử nghiệm đối với mức pBAD trong tế bào với sự có mặt của máu toàn phần của người, máu toàn phần của người được heparin hóa (Biological Specialty Corp, Colmar PA) thu được và 350 µL/lỗ được bổ sung vào đĩa 2 mL 96 lỗ (Costar 3961) với sự có mặt hoặc không có 20 µL khoảng nồng độ của (các) hợp chất thử nghiệm. Tế bào KMS12BM (1×10^6) hoặc tế bào MOLM-16 (5×10^5) (DSMZ, Đức) trong 25 µL RPMI và 10% FBS (GIBCO) được bổ sung vào mỗi lỗ. Sau 2,5 giờ ở 37°C và 5% CO_2, tế bào máu đỏ được làm tan bằng dung dịch đệm làm tan hồng cầu (Qiagen) và các tế bào còn lại được ly tâm ở 1200 vòng trên phút (RPM). Viên kết thu được được làm tan với 100 µL dung dịch đệm tách chiết tế bào (Cell Signaling Technology) chứa Halt, PMSF, và chất ức chế proteaza (Thermo, Calbiochem, Sigma). Sau đó, mức pBAD protein trong dịch tan tế bào được định lượng bằng kit pBAD S112 ELISA người trên thị trường (Cell Signaling Technology). Việc xác định IC_{50} được thực hiện bằng cách làm khớp đường cong phần trăm ức chế với logarit của nồng độ chất ức chế bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism 5.0.

Ví dụ C

Số liệu thử nghiệm

Cả muối của axit phosphoric của hợp chất 1 và muối của axit di-clohydric của hợp chất 1 đều được thử nghiệm trong các thử nghiệm nêu trên trong các ví dụ A và B. Số liệu được nêu dưới đây trong Bảng 30.

Bảng 30

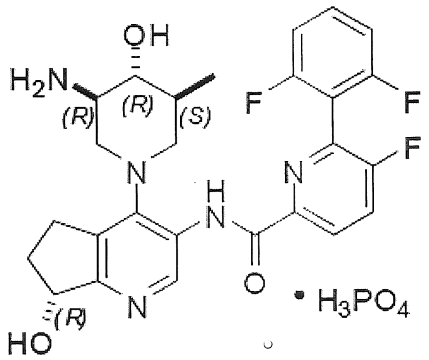
Loại thử nghiệm (Ví dụ số, loại tế	IC_{50} (nM)	IC_{50} (nM)

bào)	Muối di-HCl của hợp chất 1	Muối H3PO4 của hợp chất 1
Enzym PIM1 (ví dụ A)	< 35	< 35
Enzym PIM2 (ví dụ A)	< 35	< 35
Enzym PIM3 (ví dụ A)	< 35	< 35
Sự tăng sinh tế bào khối u (ví dụ B, tế bào KMS12BM)	< 100	< 100
Sự tăng sinh tế bào khối u (ví dụ B, tế bào MOLM16)	< 35	< 35
Tế bào pBAD KMS12BM (ví dụ B)	< 35	< 35
Máu toàn phần pBAD (ví dụ B, tế bào KMS12BM)	< 200	< 200
Máu toàn phần pBAD (ví dụ B, tế bào MOLM16)	< 100	< 100

Các cải biến của sáng chế, ngoài các cải biến được mô tả ở đây, sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ phần mô tả nêu trên. Các cải biến này cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu viện dẫn, bao gồm nhưng không giới hạn ở tất cả các sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, và các công bố, được viện dẫn trong đơn này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Dạng rắn của muối có công thức:



trong đó dạng rắn này là tinh thể.

2. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này được hydrat hóa.

3. Dạng rắn theo điểm 2, trong đó dạng rắn này là hemihydrat.

4. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng I và có:
(a) ba hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,1, khoảng 16,2, khoảng 17,4, khoảng 17,9, khoảng 18,8, khoảng 19,4, khoảng 21,1, khoảng 23,0, khoảng 24,8, và khoảng 25,2 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.1; hoặc
(c) có điểm nóng chảy khoảng 250°C; hoặc
(d) có biểu đồ nhiệt DSC gần như được thể hiện trên Fig.2; hoặc
(e) có biểu đồ nhiệt TGA gần như được thể hiện trên Fig.3.

5. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng II, và có:
(a) ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,7, khoảng 9,4, khoảng 18,8, khoảng 21,7, khoảng 24,8, và khoảng 33,3 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.7.

6. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng III, và có:

(a) ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 9,4, khoảng 13,3, khoảng 16,3, khoảng 18,9, khoảng 19,2, khoảng 21,2, khoảng 22,5, khoảng 23,1, khoảng 24,9, và khoảng 26,7 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.10.

7. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng IV, và có:
(a) ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 4,1, khoảng 13,3, khoảng 16,4, khoảng 17,7, khoảng 18,6, khoảng 19,8, khoảng 21,4, và khoảng 23,3 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.13.

8. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng V, và có:
(a) ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3, khoảng 10,9, khoảng 16,4, khoảng 18,5, khoảng 19,8, khoảng 22,6, và khoảng 26,1 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.16.

9. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng rắn này có dạng VI, và có:
(a) ít nhất ba đỉnh XRPD đặc trưng, tính theo 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5, khoảng 8,3, khoảng 10,7, khoảng 13,2, khoảng 17,3, và khoảng 19,1 độ; hoặc
(b) có mẫu XRPD gần như được thể hiện trên Fig.19.

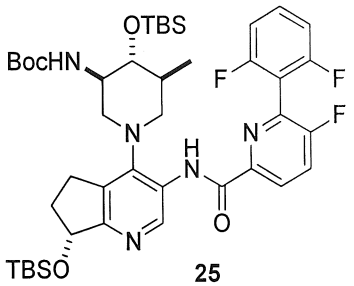
10. Dược phẩm chứa dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9 và ít nhất một chất mang dược dụng.

11. Dạng liều rắn dùng qua đường miệng chứa dược phẩm theo điểm 10.

12. Phương pháp ức chế Pim kinaza bao gồm cho Pim kinaza tiếp xúc in vitro với dạng rắn theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9; tùy ý trong đó Pim là:
(a) Pim1 kinaza; hoặc (b) Pim 2 kinaza; hoặc (c) Pim 3 kinaza; hoặc
(d) trong đó hoạt tính của Pim kinaza (ví dụ, ít nhất một trong số Pim1, Pim2 và Pim3) được điều hòa ngược ở bệnh ung thư.

13. Phương pháp điều chế muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit, bao gồm các bước: hóa hợp N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) với axit phosphoric, trong đó sự hóa hợp được thực hiện với sự có mặt của metanol và 2-propanol.

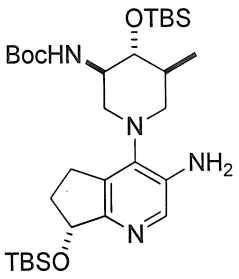
14. Phương pháp theo điểm 13, trong đó phương pháp này còn bao gồm:
(a) bước (i) trong đó bước (i) này bao gồm điều chế N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (bazơ tự do của hợp chất 1) bằng cách hóa hợp muối của axit di-clohydric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1) với natri cacbonat; hoặc
(b) bước (i) và bước (ii) trong đó bước (ii) bao gồm điều chế muối của axit di-clohydric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit (Muối của axit di-clohydric của hợp chất 1) bằng phản ứng của tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25):



25

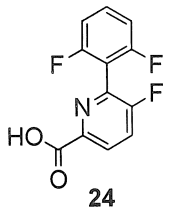
với hydro clorua; hoặc
(c) bước (i), bước (ii) và bước (iii), trong đó bước (iii) bao gồm điều chế tert-butyl {(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-[(7R)-7-{[tert-

butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-({[6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-yl]cacbonyl}amino)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl]-5-metylpiperidin-3-yl}carbamat (25) bằng cách nối tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (23):



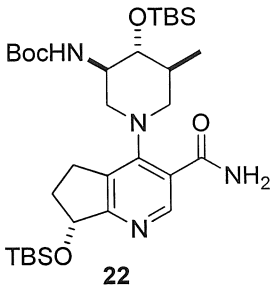
23

với axit 6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxylic (24):



24 ; hoặc

(d) bước (i), bước (ii), bước (iii) và bước (iv), trong đó bước (iv) bao gồm điều chế tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-(3-amino-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (23) bằng cách trộn tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22):



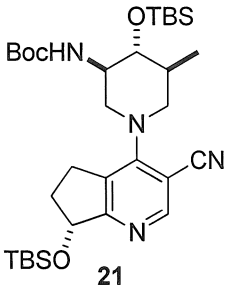
22

với tetra-N-butylamoni bromua (TBAB) với sự có mặt của natri hydroxit; hoặc

(e) bước (i), bước (ii), bước (iii) và bước (iv), trong đó ở bước (iv) việc trộn được thực hiện với sự có mặt của 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin; hoặc

(f) bước (i), bước (ii), bước (iii), bước (iv) và bước (v), trong đó bước (v) bao gồm điều chế tert-butyl ((3R,4R,5S)-1-((7R)-3-(aminocacbonyl)-7-{[tert-

butyl(dimetyl)silyl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (22) bằng phản ứng của tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat (21):

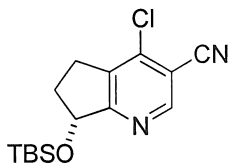


21

với axetaldoxim; hoặc

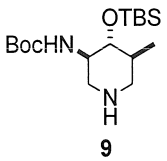
(g) bước (i), bước (ii), bước (iii), bước (iv) và bước (v), trong đó ở bước (v) phản ứng với axetaldoxim được thực hiện với sự có mặt của [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)($Pd(dppf)_2Cl_2$ được tạo phức với diclometan; hoặc

(h) bước (i), bước (ii), bước (iii), bước (iv), bước (v) và bước (vi), trong đó bước (vi) bao gồm điều chế tert-butyl [(3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-1-((7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-3-xyano-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-4-yl)-5-metylpiperidin-3-yl]carbamat (21) bằng phản ứng của (7R)-7-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-4-clo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-cacbonitril (20):



20

với tert-butyl ((3R,4R,5S)-4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-5-metylpiperidin-3-yl)carbamat (9), hoặc muối của axit clohydric của chúng:



9

với sự có mặt của N,N-diisopropyletylamin (DIEA).

15. Phương pháp điều chế dạng rắn theo điểm 4, trong đó phương pháp này bao gồm việc kết tủa dạng rắn ra khỏi dung dịch chứa muối của axit phosphoric của N-{(7R)-4-[(3R,4R,5S)-3-amino-4-hydroxy-5-metylpiperidin-1-yl]-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-3-yl}-6-(2,6-diflophenyl)-5-flopyridin-2-carboxamit.

16. Phương pháp theo điểm 15, trong đó dung dịch chứa:
(a) dung môi chứa 2-propanol; hoặc
(b) dung môi chứa axetonitril, etanol, hoặc cả hai.

Fig.1. XRPD

Muối của axit phosphoric (Dạng I)

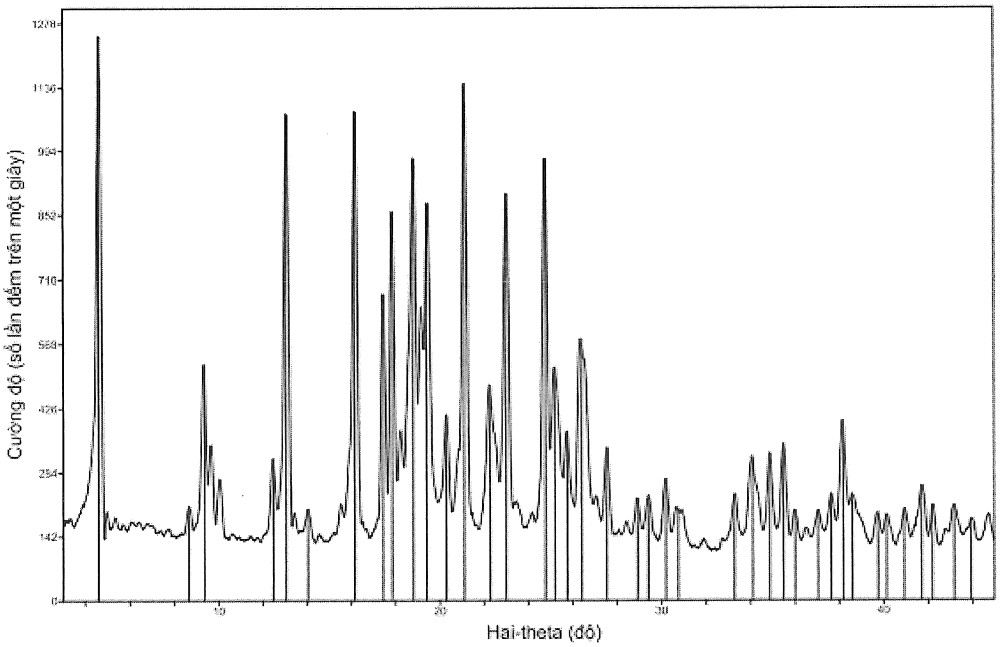


Fig.2. DSC

Muối của axit phosphoric (Dạng I)

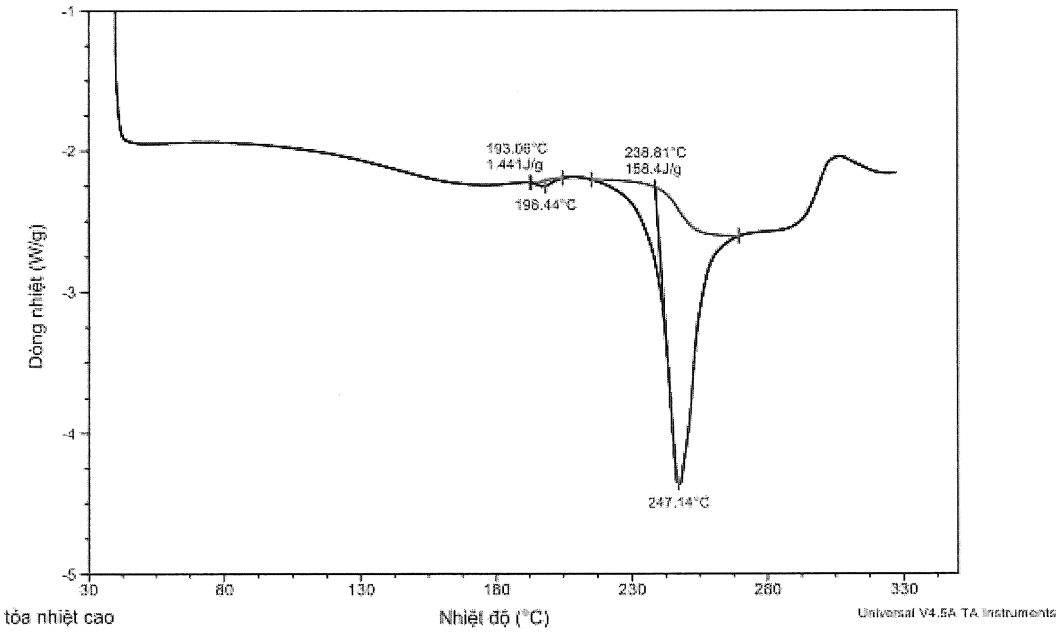


Fig. 3. TGA

Muối của axit phosphoric (dạng I)

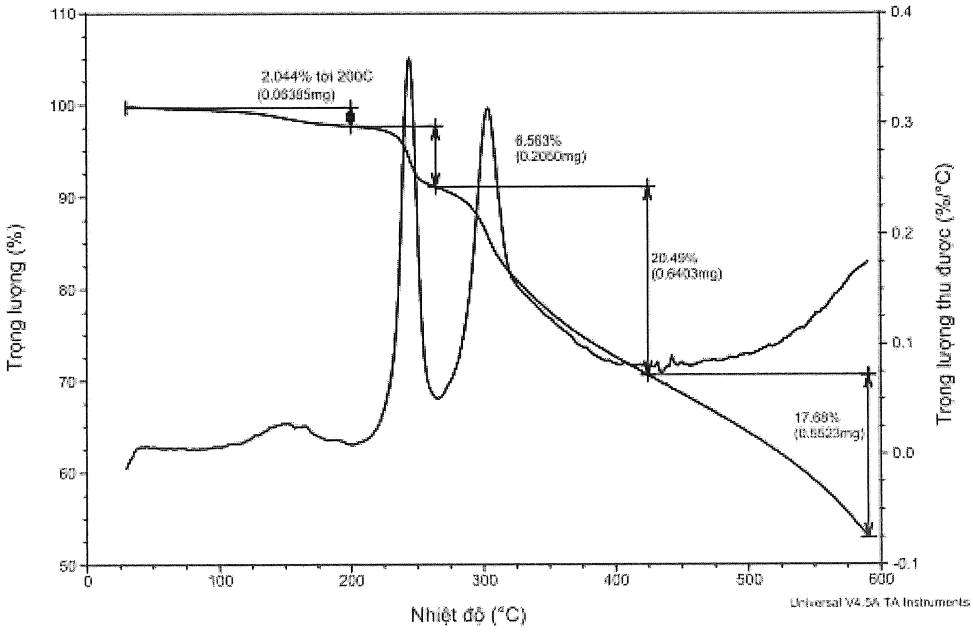
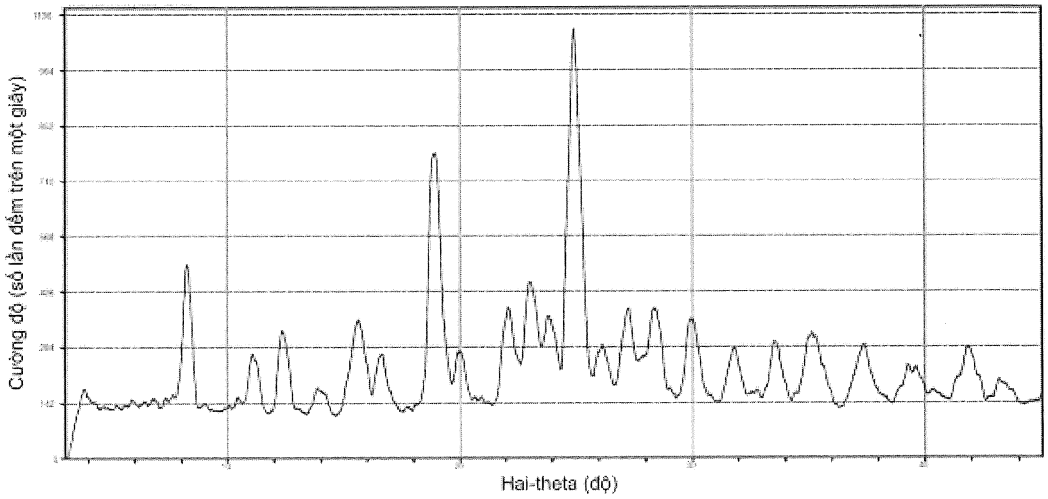


Fig. 4. XRPD

Muối của axit di-clohydric



5/46

Fig. 5. DSC

Muối của axit di-clohydric

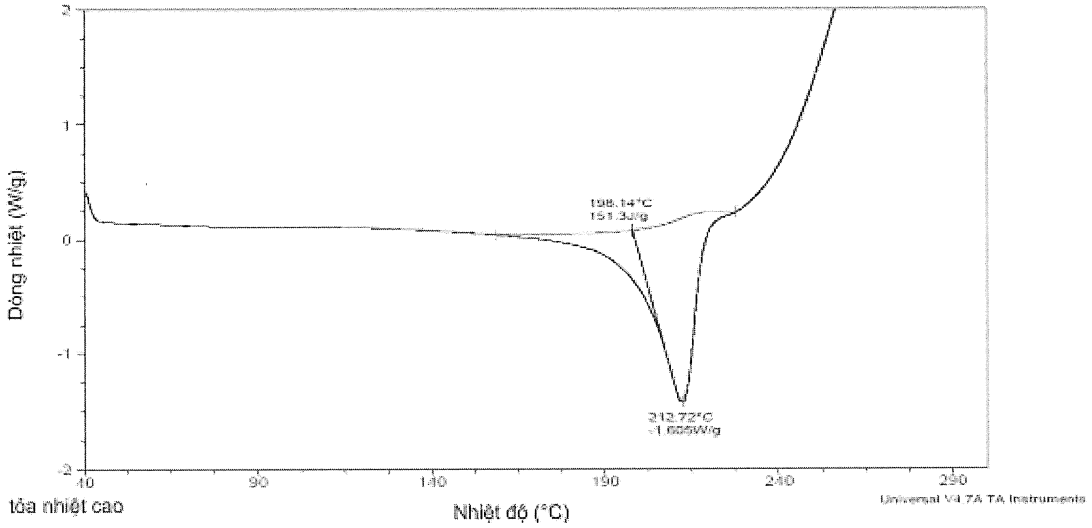
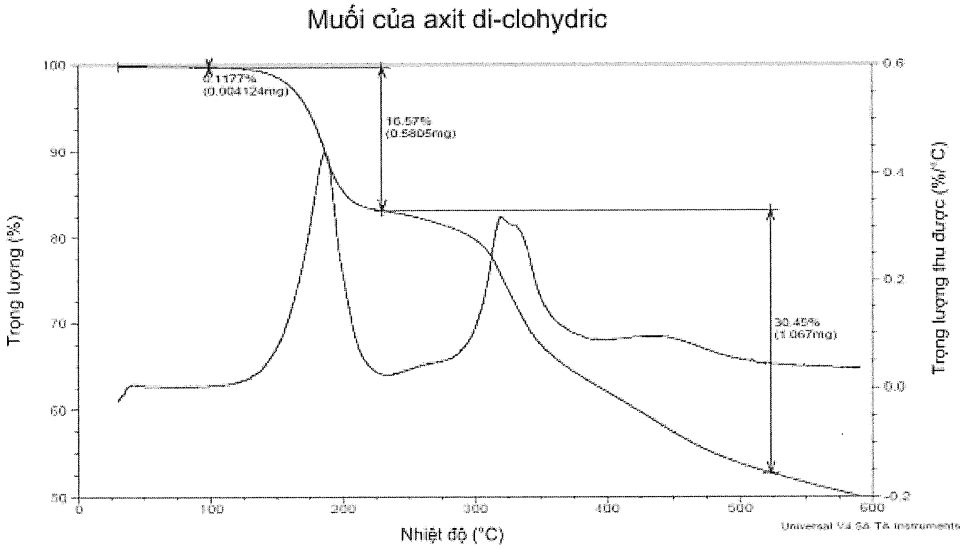


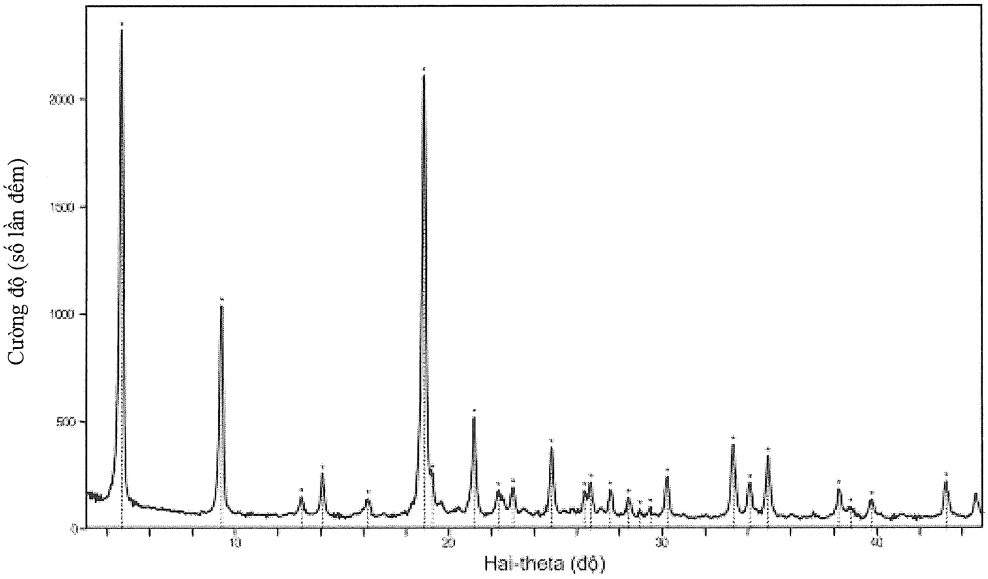
Fig. 6. TGA


Muối của axit di-clohydric
0.1177%
(0.004124mg)
16.57%
(0.5805mg)
30.45%
(1.067mg)
Trọng lượng (%)
Trọng lượng thu được (%/°C)
Nhiệt độ (°C)
Universal V4.5A TA Instruments

7/46

Fig. 7. XRPD

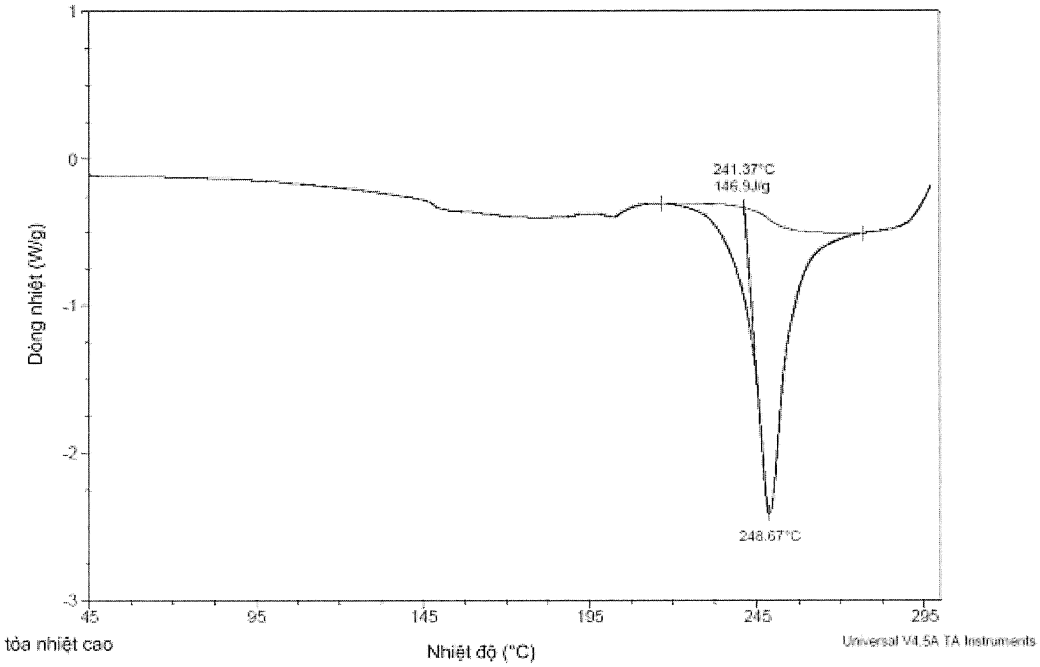
Muối của axit phosphoric (Dạng II)



8/46

Fig. 8. DSC

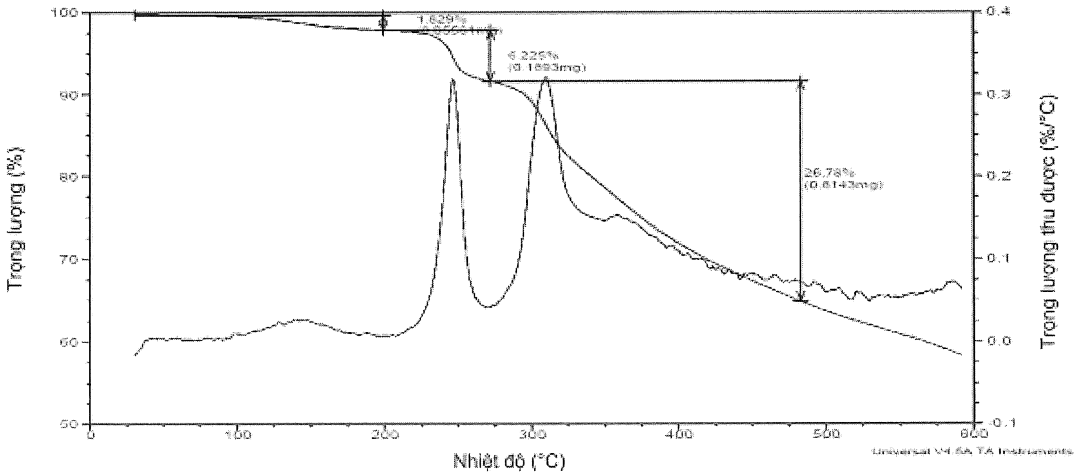
Muối của axit phosphoric (Dạng II)



9/46

Fig. 9. TGA

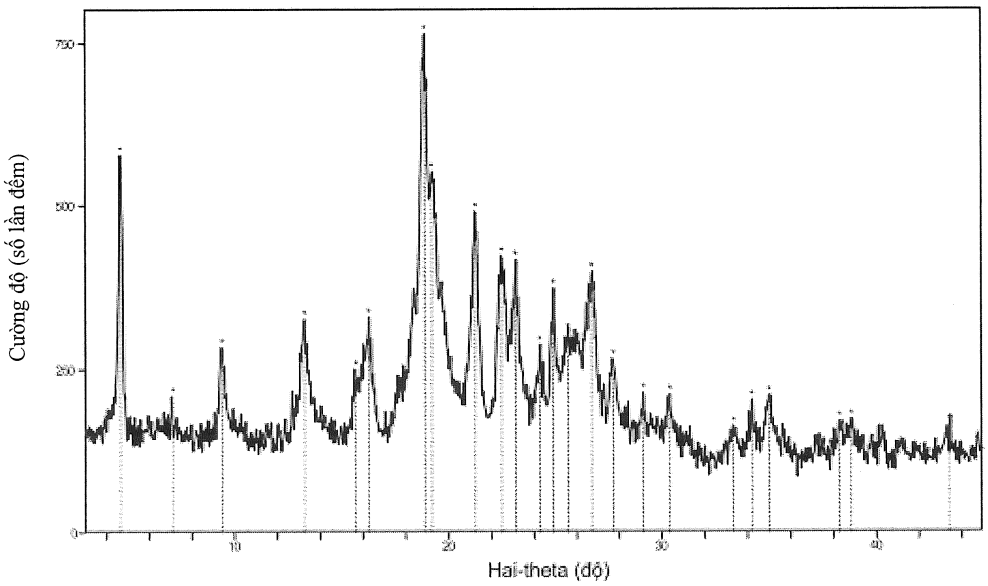
Muối của axit phosphoric (Dạng II)



10/46

Fig. 10. XRPD

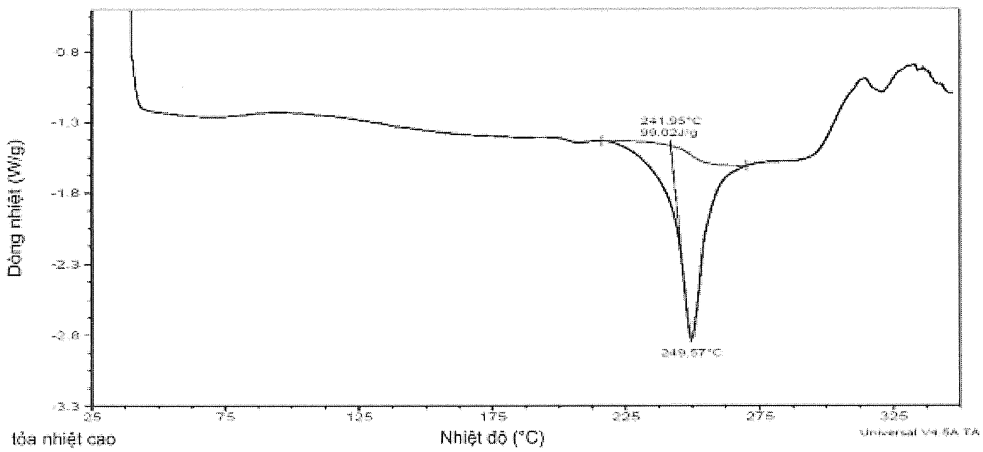
Muối của axit phosphoric (Dạng III)



11/46

Fig. 11. DSC

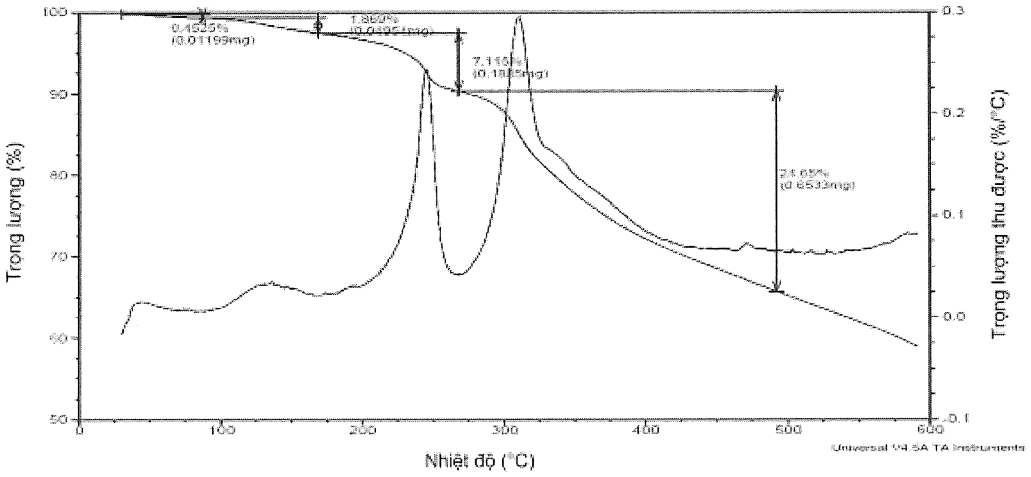
Muối của axit phosphoric (Dạng III)



12/46

Fig. 12. TGA

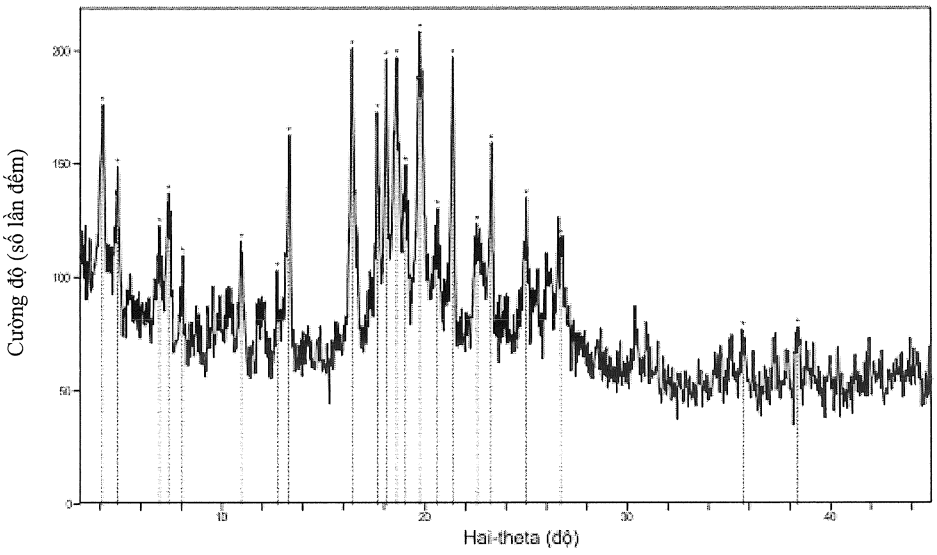
Muối của axit phosphoric (Dạng III)



13/46

Fig. 13. XRPD

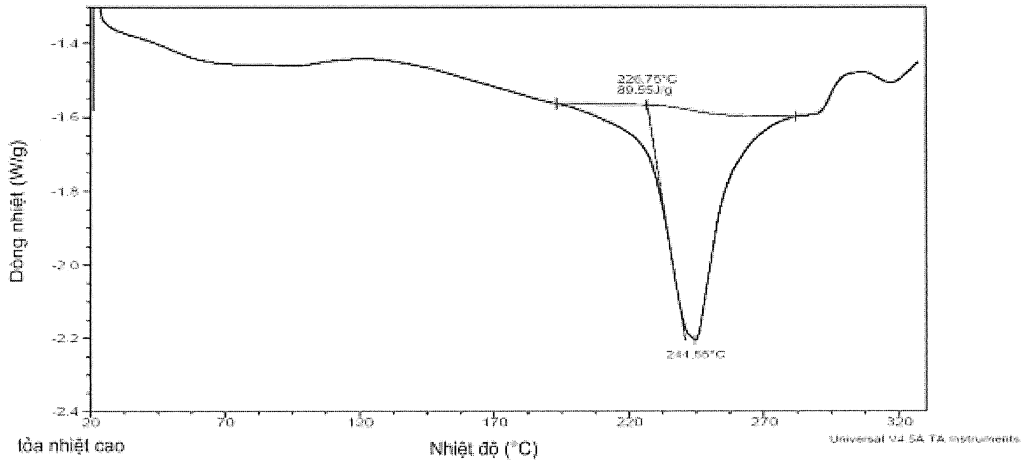
Muối của axit phosphoric (Dạng IV)



14/46

Fig. 14. DSC

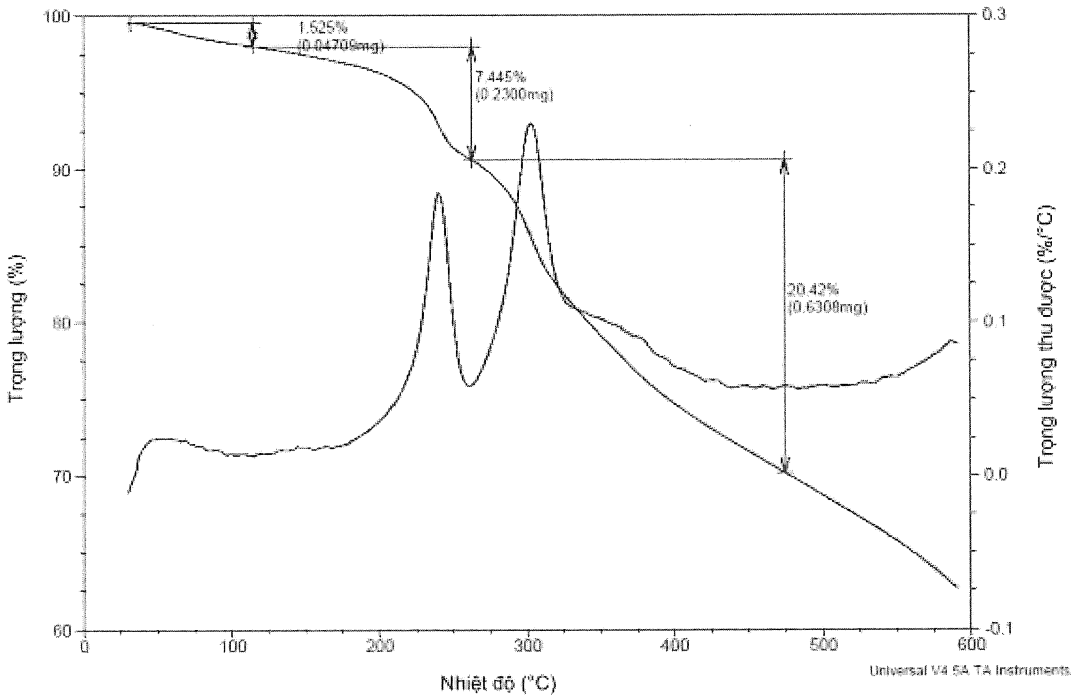
Muối của axit phosphoric (Dạng IV)



15/46

Fig. 15. TGA

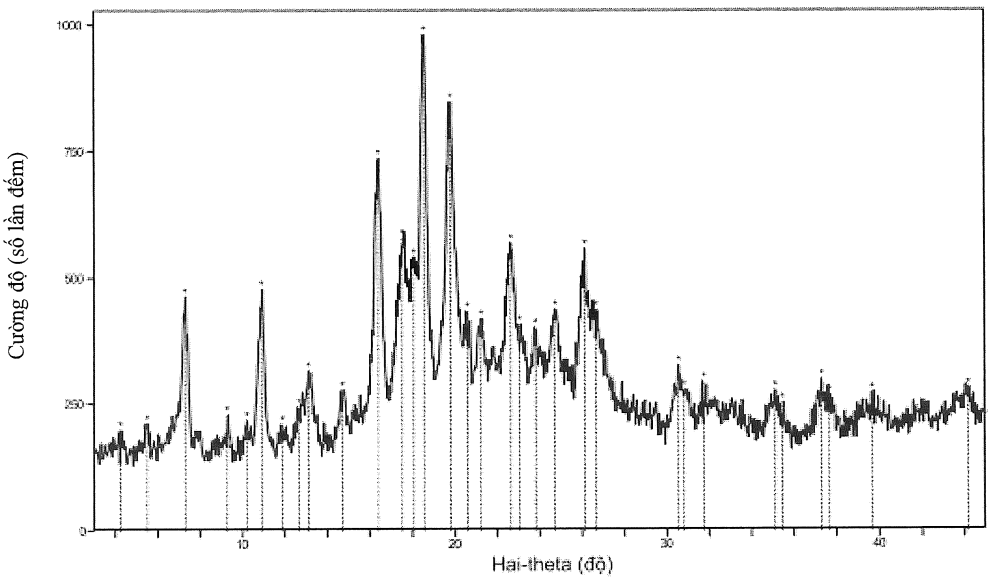
Muối của axit phosphoric (Dạng IV)



16/46

Fig. 16. XRPD

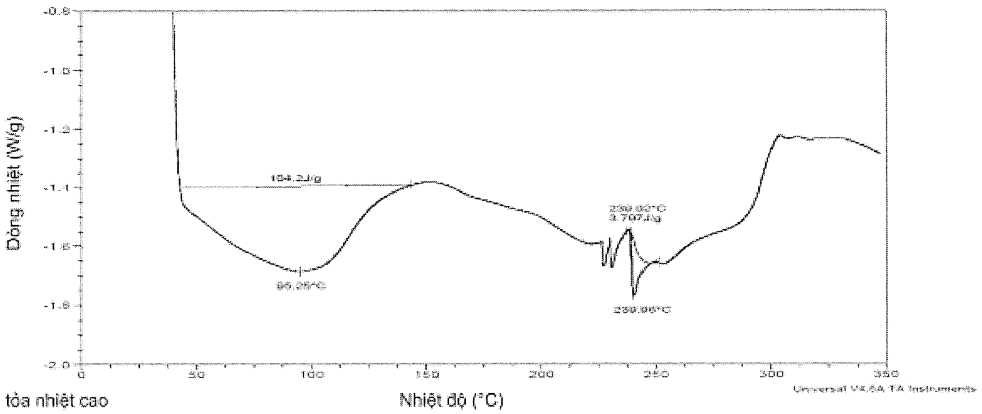
Muối của axit phosphoric (Dạng V)



17/46

Fig. 17. DSC

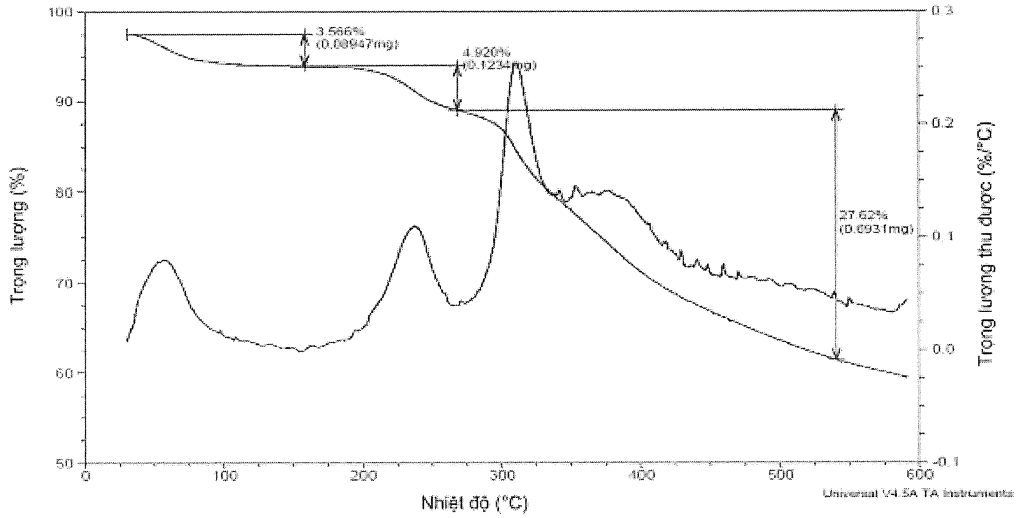
Muối của axit phosphoric (Dạng V)



18/46

Fig. 18. TGA

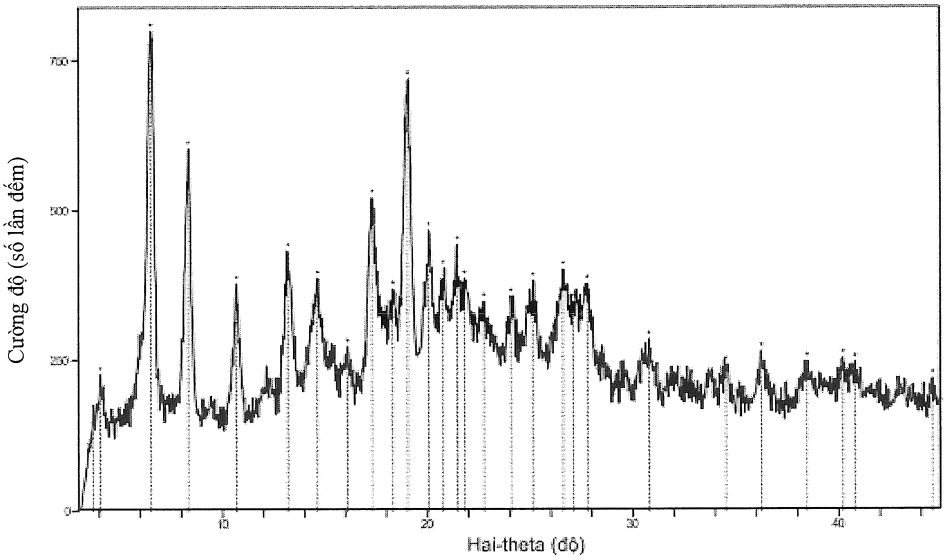
Muối của axit phosphoric (Dạng V)



19/46

Fig. 19. XRPD

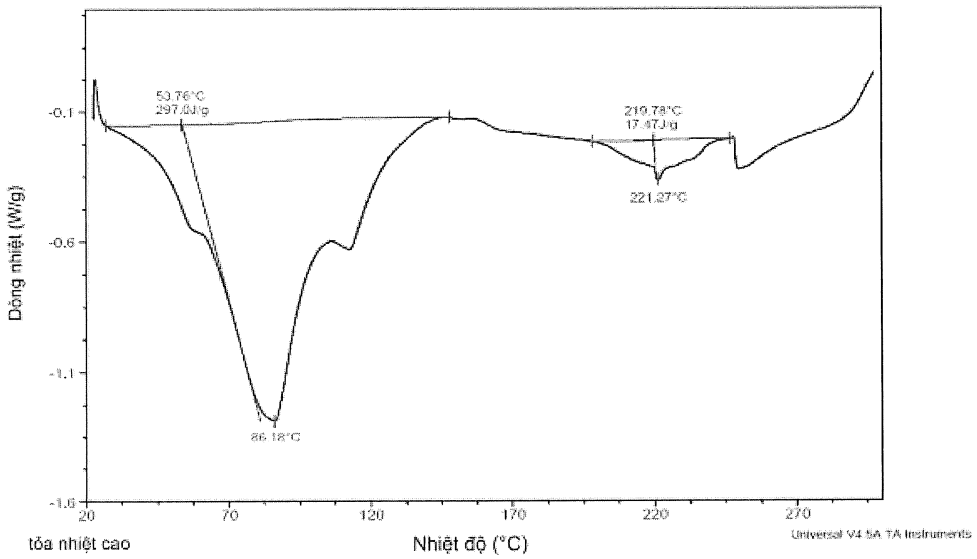
Muối của axit phosphoric (Dạng VI)



20/46

Fig. 20. DSC

Muối của axit phosphoric (Dạng VI)



21/46

Fig. 21. TGA

Muối của axit phosphoric (Dạng VI)

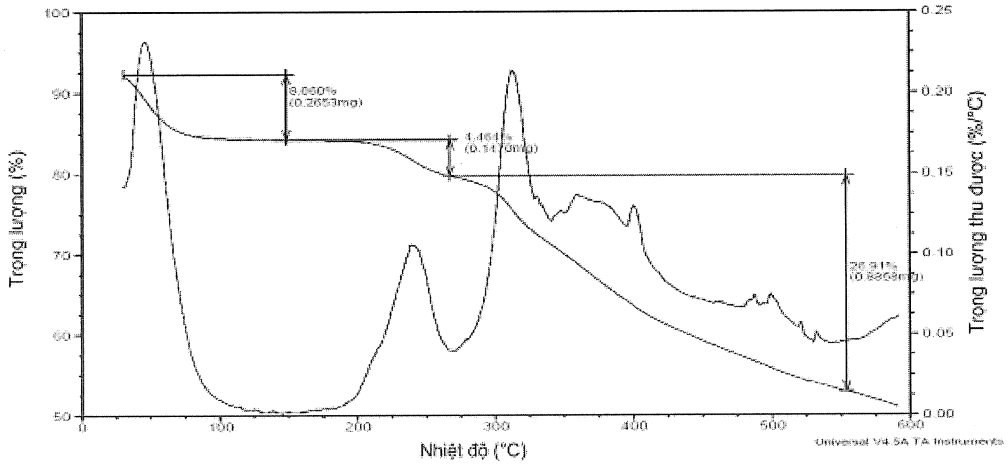
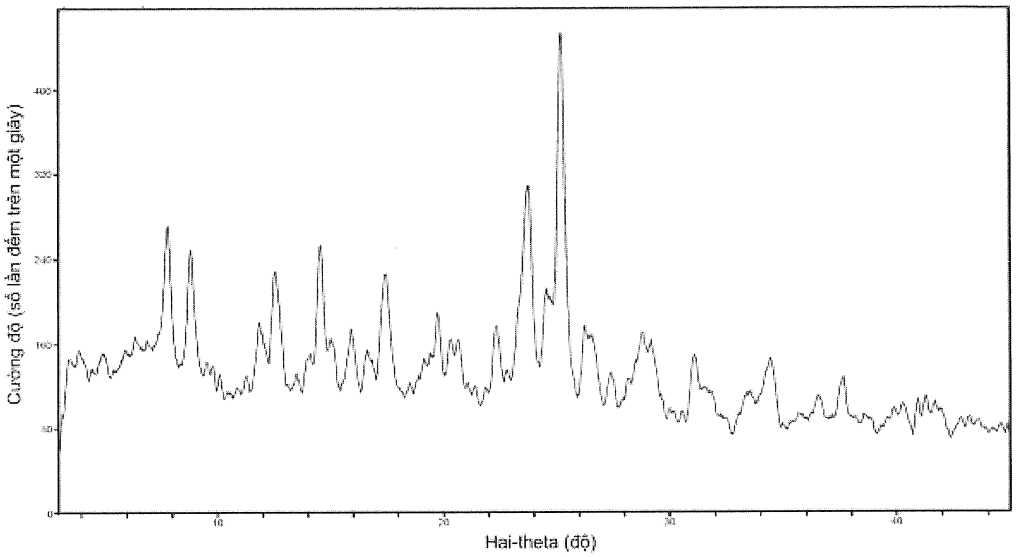


Fig. 22. XRPD

Muối của axit mono-clohydric



23/46

Fig. 23. DSC

Muối của axit mono-clohydric

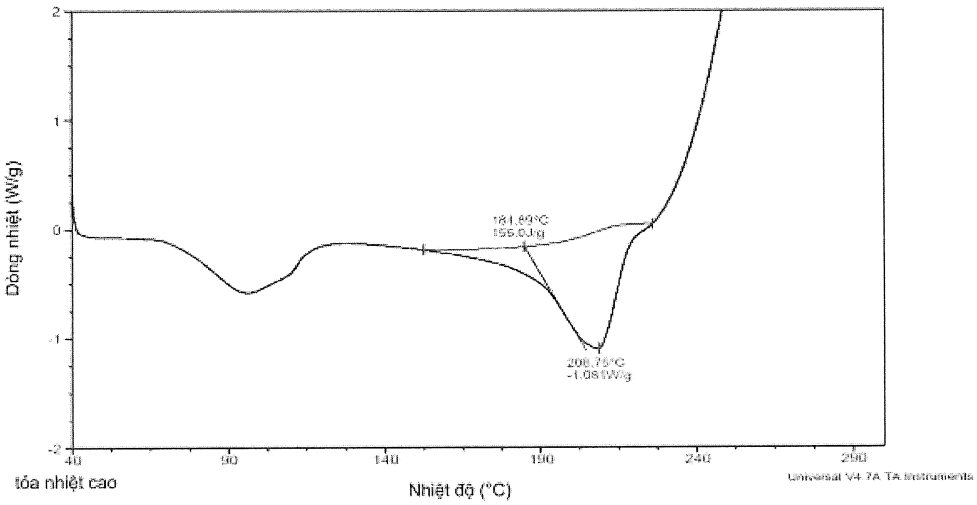
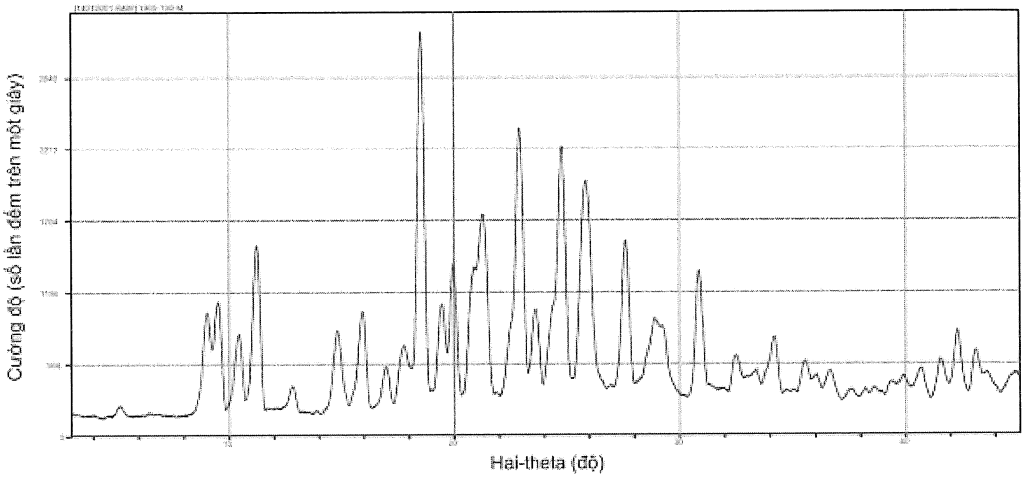


Fig. 24. XRPD

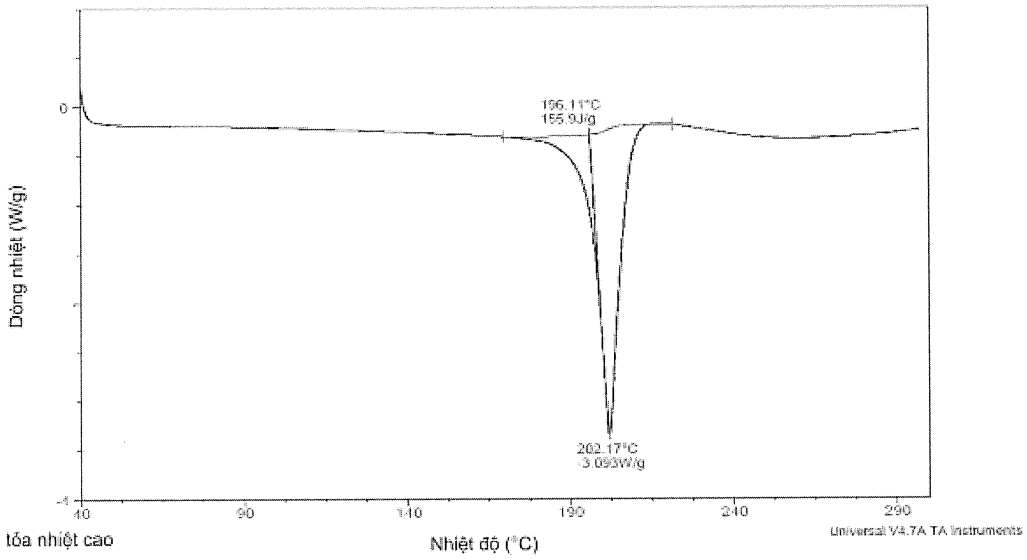
Muối của axit maleic



25/46

Fig. 25. DSC

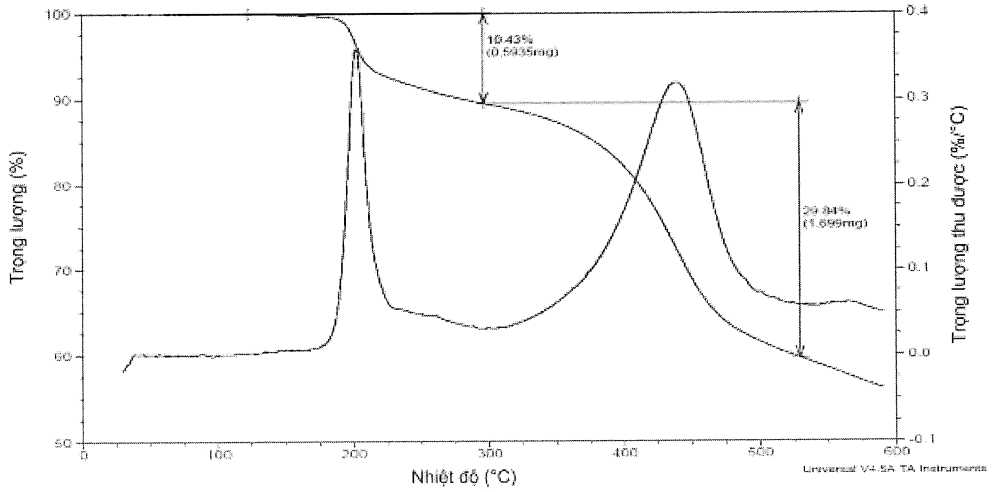
Muối của axit maleic



26/46

Fig. 26. TGA

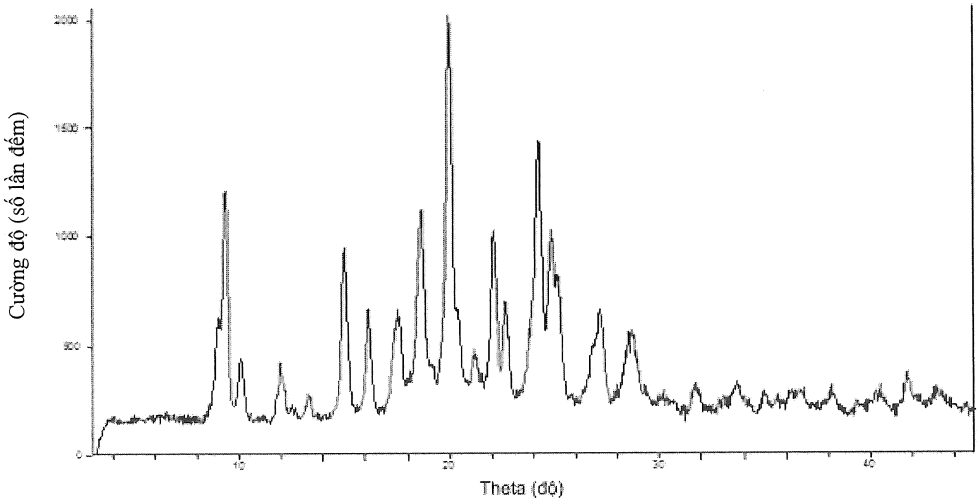
Muối của axit maleic



27/46

Fig. 27. XRPD

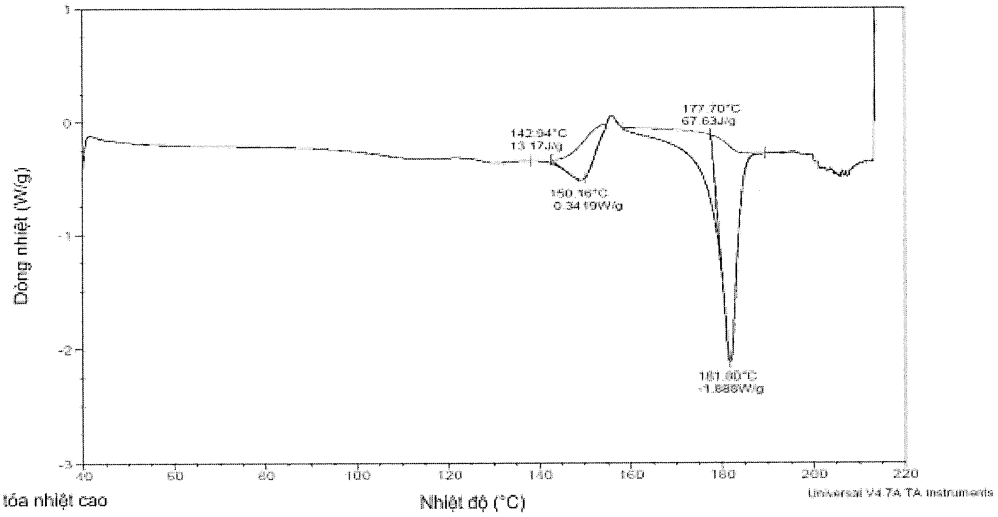
Muối của axit adipic



28/46

Fig. 28. DSC

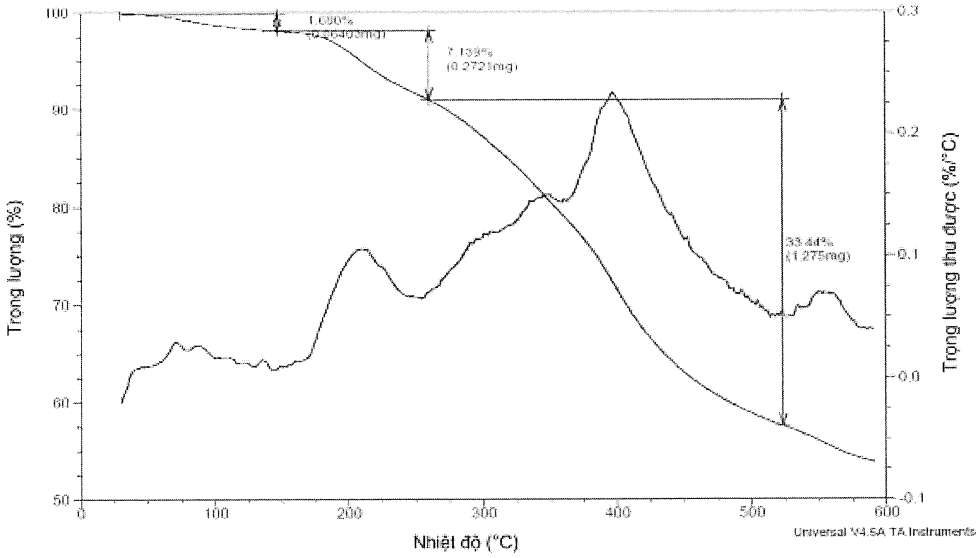
Muối của axit adipic



29/46

Fig. 29. TGA

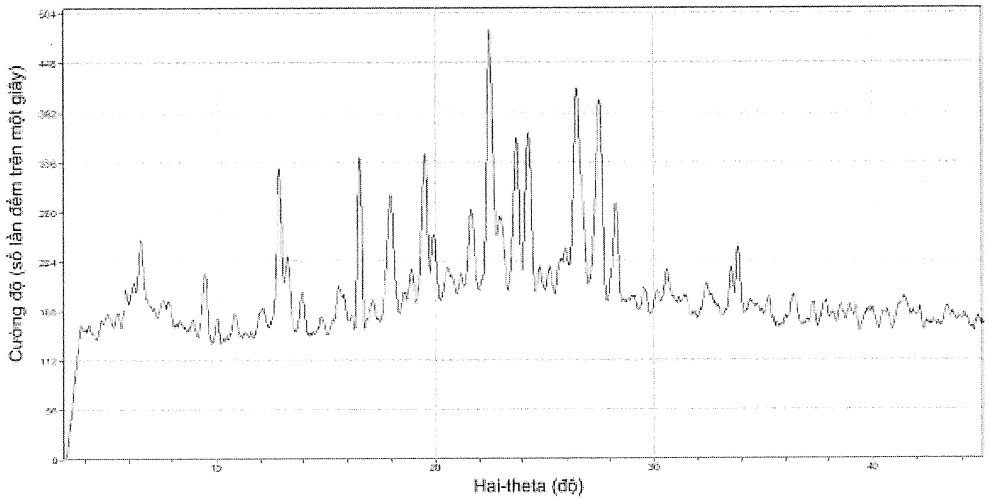
Muối của axit adipic



30/46

Fig. 30. XRPD

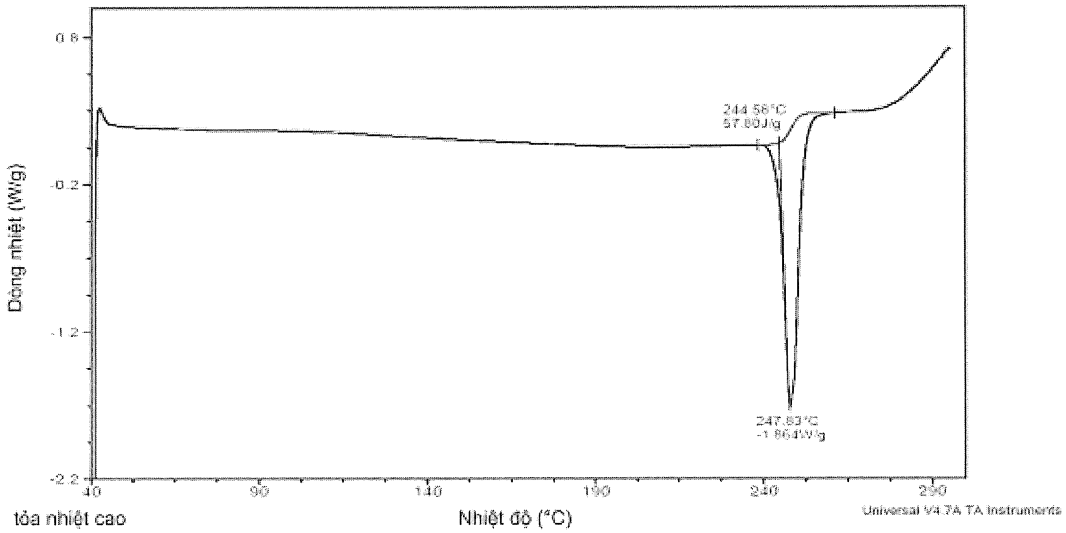
Muối của axit bromhydric



31/46

Fig. 31. DSC

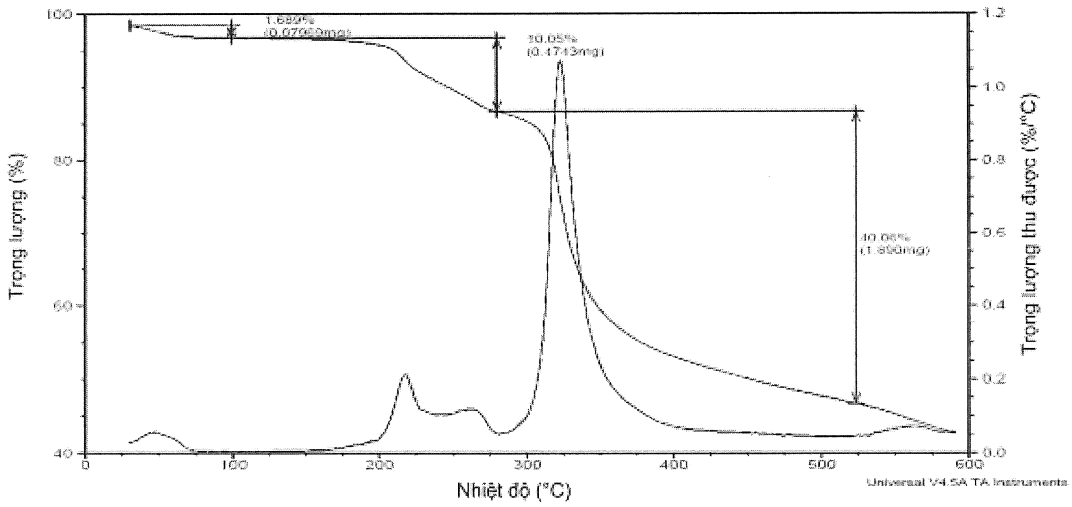
Muối của axit bromhydric



32/46

Fig. 32. TGA

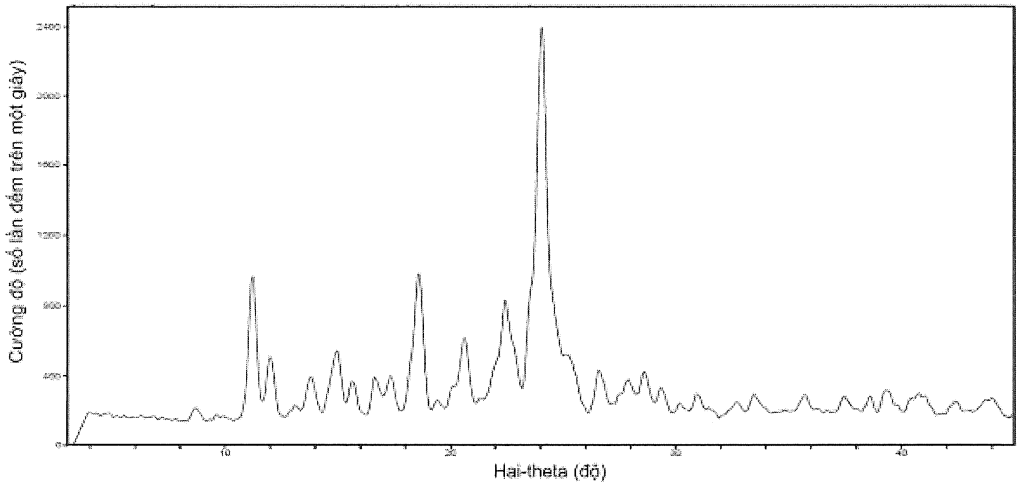
Muối của axit bromhydric



33/46

Fig. 33. XRPD

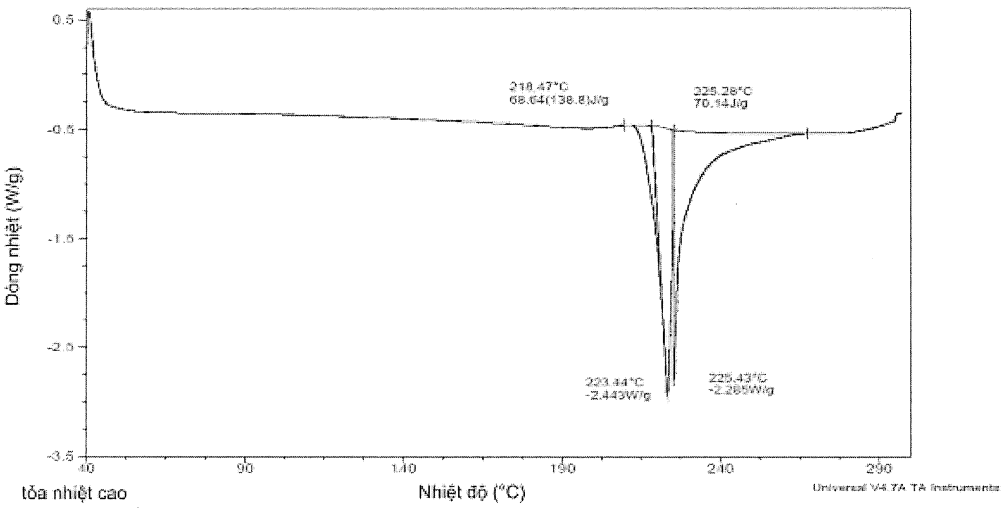
Muối của axit R-(-)-mandelic



34/46

Fig. 34. DSC

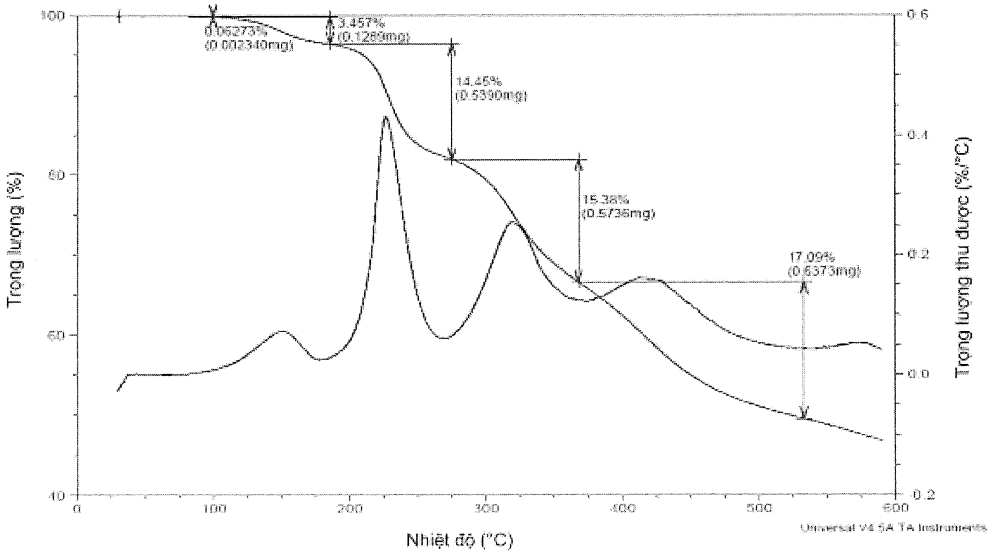
Muối của axit R-(-)-mandelic



35/46

Fig. 35. TGA

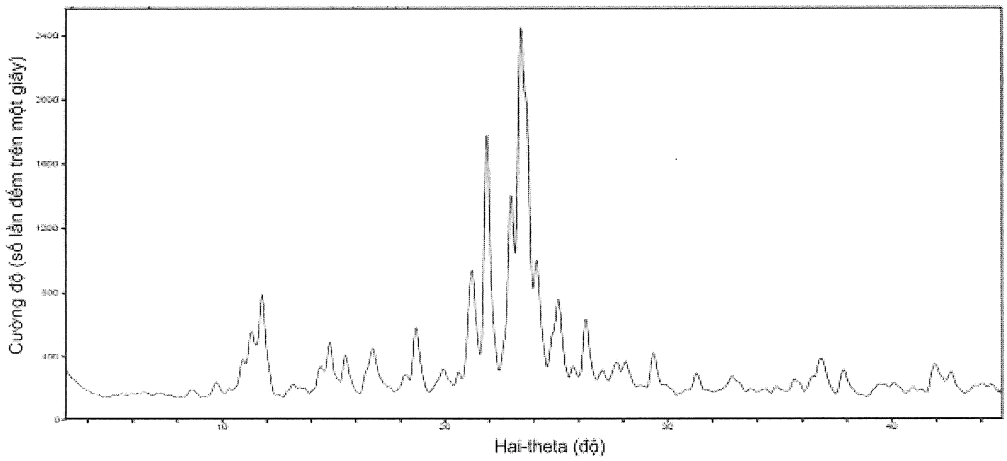
Muối của axit R-(-)-mandelic



36/46

Fig. 36. XRPD

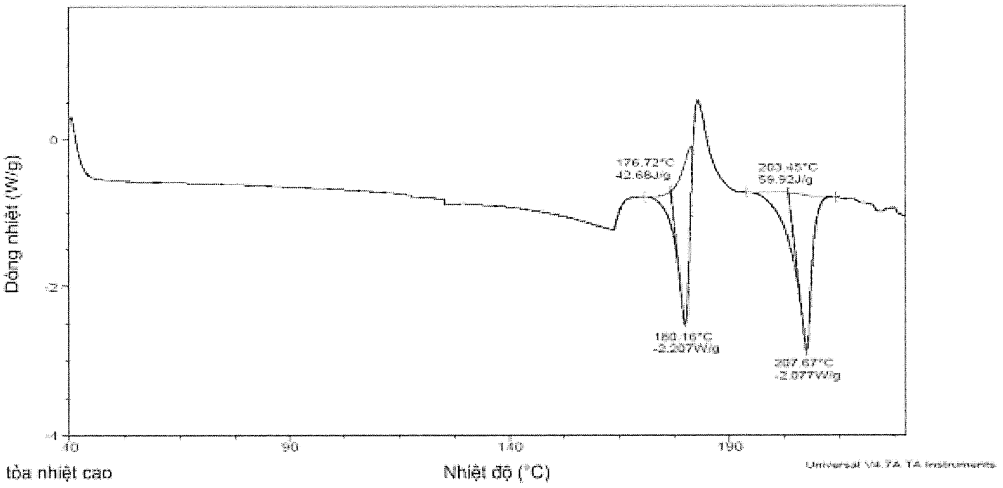
Muối của axit salixylic



37/46

Fig. 37. DSC

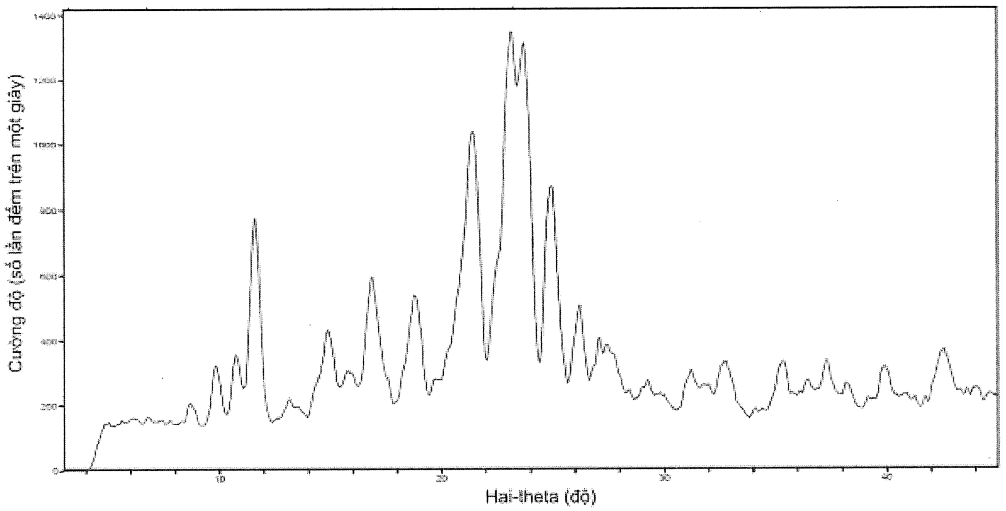
Muối của axit salixylic



38/46

Fig. 38. XRPD

Muối của axit benzoic



39/46

Fig. 39. XRPD

Muối của axit benzensulfonic

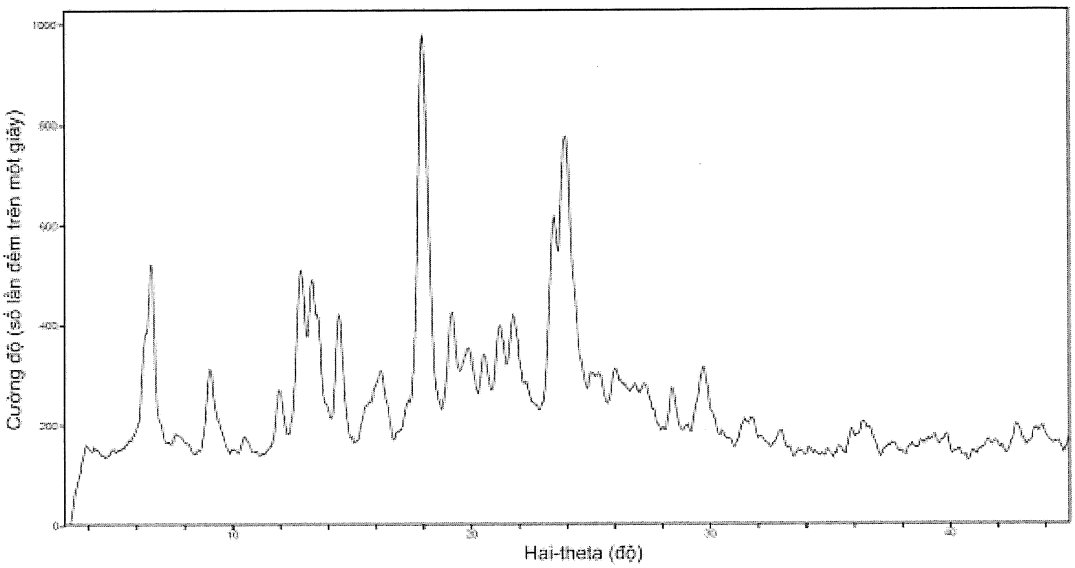
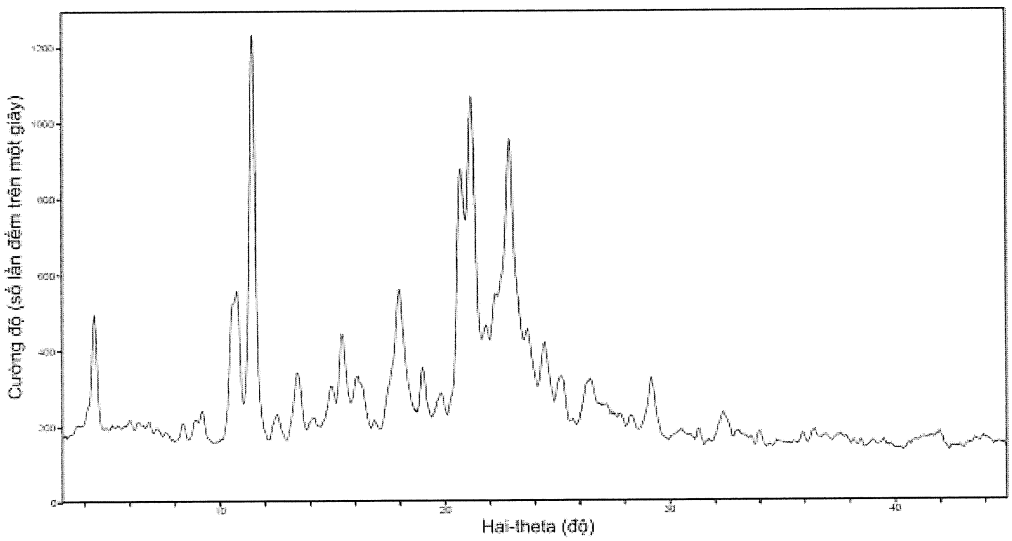


Fig. 40. XRPD

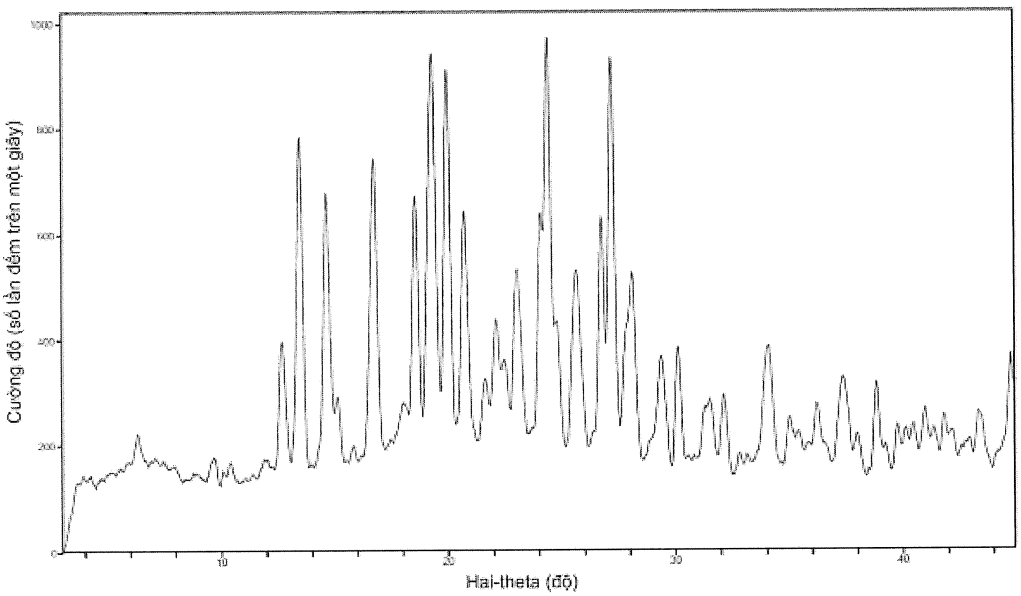
Muối của axit L-pyroglutamic



41/46

Fig. 41. XRPD

Muối của axit metansulfonic



42/46

Fig. 42. XRPD

Muối của axit (1S)-(+)-10-camphorsulfonic

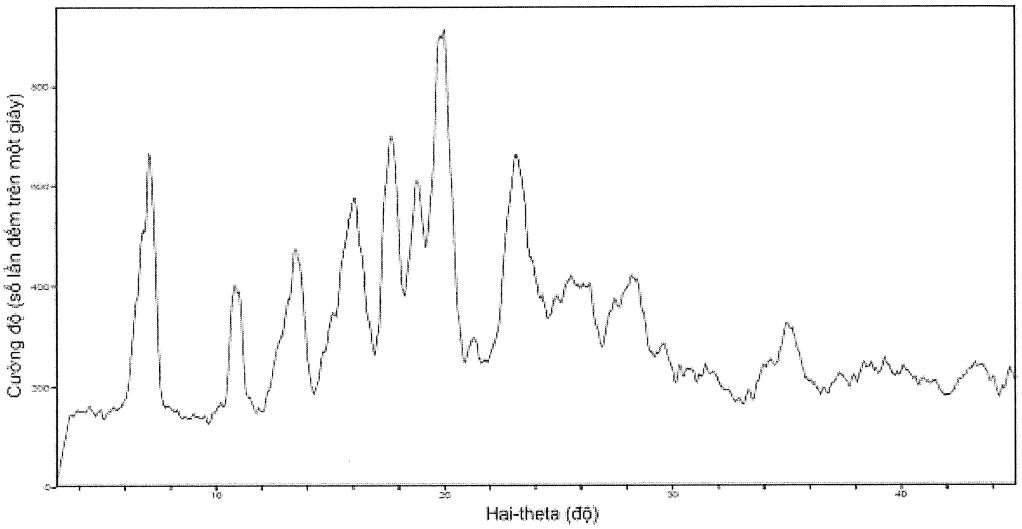


Fig. 43. XRPD

Muối của axit fumaric

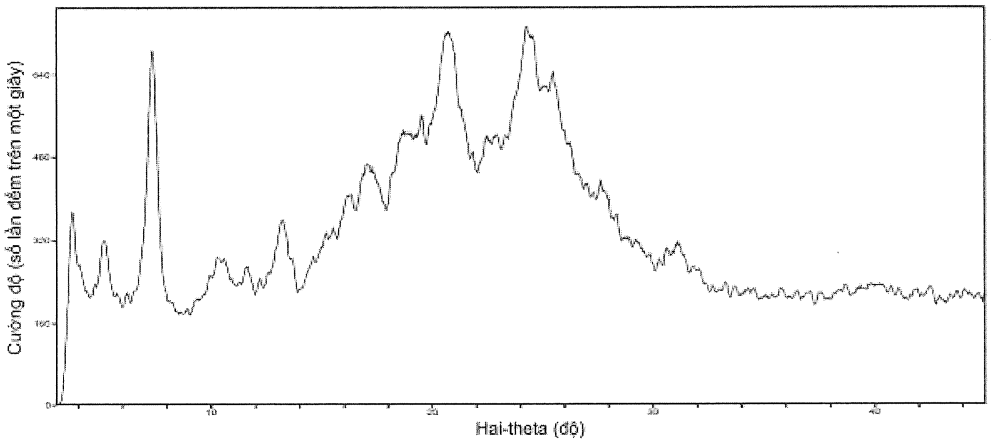


Fig. 44. XRPD

Muối của axit sulfuric

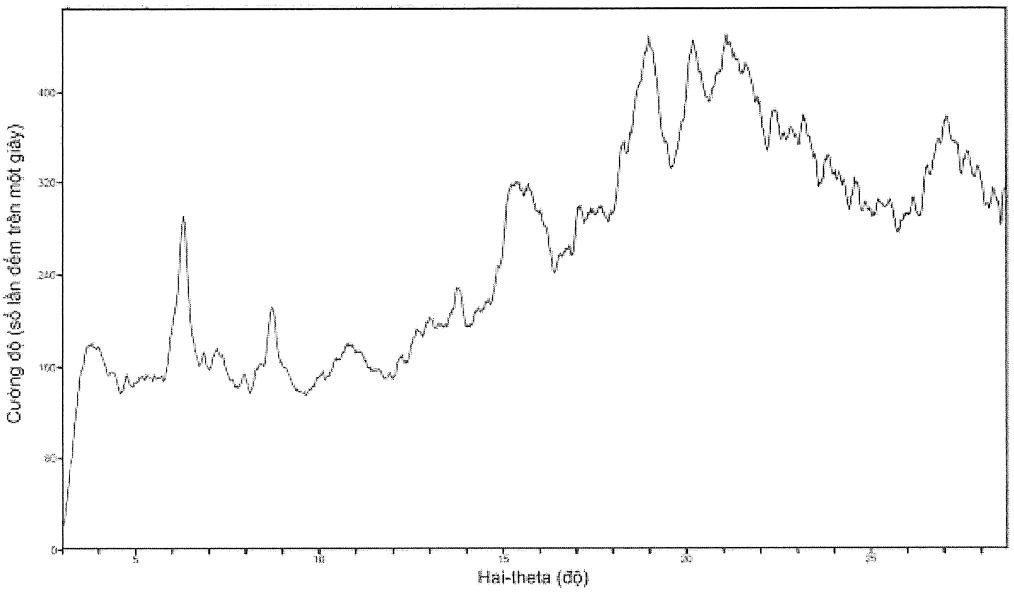


Fig. 45. XRPD

Muối của axit L-tartric

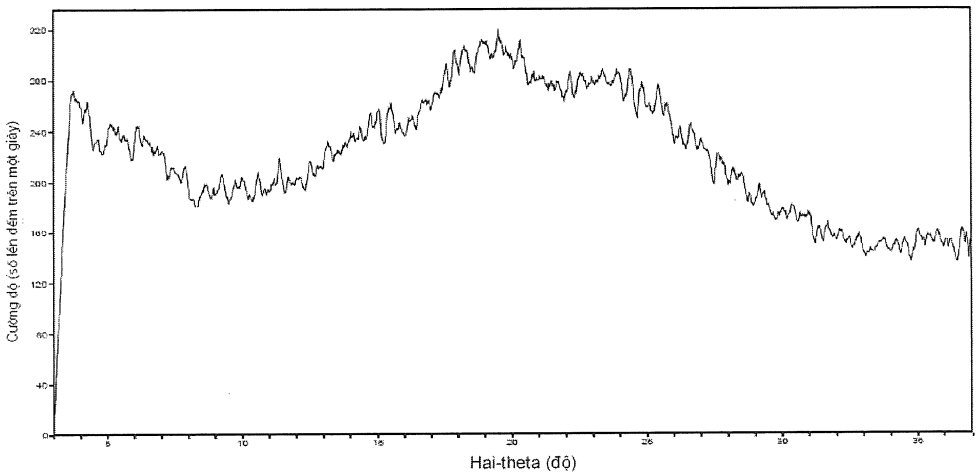
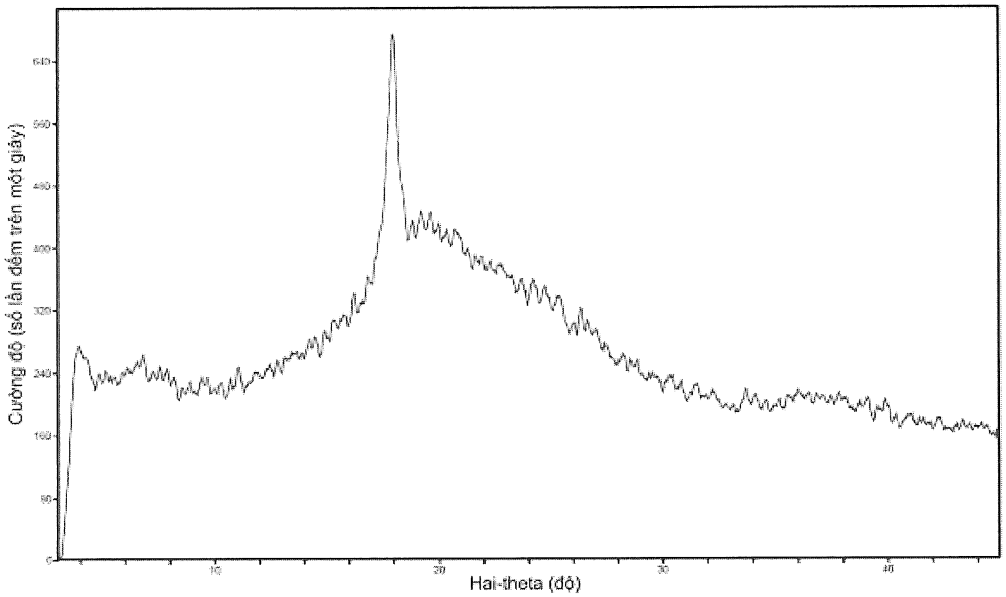


Fig. 46. XRPD

Muối của axit D-tartric