



(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)



1-0034019

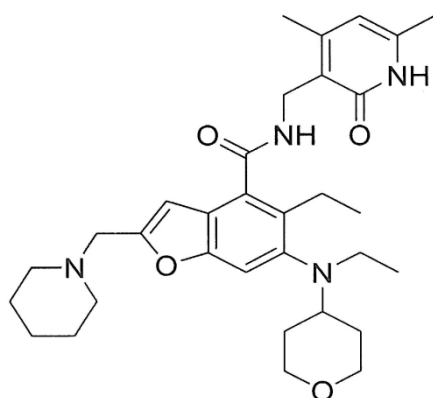
(51)⁷ C07D 405/14; A61K 31/4545; A61P
35/00

(13) B

- (21) 1-2019-06504 (22) 17/05/2018
(86) PCT/CN2018/087272 17/05/2018 (87) WO/2018/210302 22/11/2018
(30) 201710350574.5 18/05/2017 CN
(45) 25/11/2022 416 (43) 25/06/2020 387ASC
(73) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)
No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone,
Lianyungang, Jiangsu 222047, China
(72) WANG, Likun (CN); DU, Zhenxing (CN); SHAO, Qiyun (CN); XU, Chao (CN).
(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ Thảo Thọ Quyển (INVENCO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT BENZOFURAN Ở DẠNG TINH THỂ VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dẫn xuất benzofuran không chứa bazơ ở dạng tinh thể và quy trình điều chế chúng. Cụ thể là, sáng chế đề cập đến hợp chất N-((4,6-dimetyl-2-carbonyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahy dro-2H-pyran)4-yl)amino)-2-(piperidin-1 -ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit ở dạng tinh thể A, tinh thể B, tinh thể C, và tinh thể D và quy trình điều chế hợp chất ở dạng các tinh thể này. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế ở các dạng tinh thể này có độ ổn định cao và hữu hiệu trong điều trị lâm sàng.



(I)

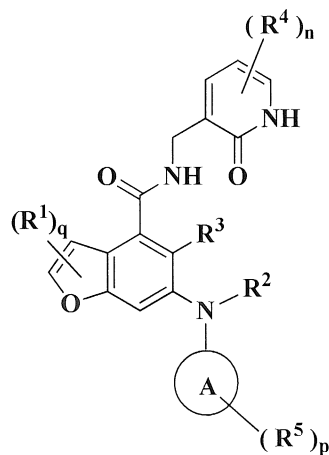
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit ở dạng tinh thể A, B, C và D và các quy trình điều chế chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

U lymphô là khối u ác tính có nguồn gốc từ hệ tạo huyết dạng bạch huyết. Nó được phân loại thành u lymphô không Hodgkin (non-Hodgkin lymphoma-NHL) và u lymphô Hodgkin (Hodgkin lymphoma-HL) theo các tế bào khối u. Ở châu Á, 90% người mắc bệnh u lymphô là người bệnh NHL có lymphô bào, tế bào mô hoặc tế bào lưới có mức độ biệt hóa khác nhau trong bệnh học. Theo tiến trình tự nhiên của NHL, NHL có thể được phân loại thành ba loại lâm sàng chính, cụ thể u lymphô xâm lấn cao, xâm lấn và không đau. Theo các nguồn gốc lympho bào khác nhau, có thể được phân loại thành các u lymphô tế bào B, tế bào T và tế bào giết tự nhiên (natural killer-NK). Chức năng chính của tế bào B là tiết các kháng thể khác nhau để bảo vệ cơ thể kháng lại các sự xâm lấn từ bên ngoài khác nhau.

Histon metyltransferaza được mã hóa bởi gen EZH2 là thành phần xúc tác của phức hệ ức chế polycomb (polycomb repressive complex 2-PRC2). Các mức EZH2 tăng cao bất thường trong các mô ung thư so với các mô bình thường, và EZH2 được biểu hiện cao nhất trong các bệnh ung thư tiên triển hoặc được tiên lượng xấu. Trong một số loại bệnh ung thư, sự biểu hiện quá mức EZH2 xảy ra đồng thời với sự khuếch đại gen EZH2. Một số nghiên cứu thí nghiệm si/shARN cho thấy rằng việc giảm biểu hiện EZH2 trong các dòng tế bào khối u có thể ức chế sự tăng sinh tế bào khối u, sự di chuyển và sự xâm lấn, hoặc sự tạo mạch, và dẫn đến sự chết rụng tế bào. WO2017084494 (PCT/CN2016/104318, nộp ngày 2/11/2016) bộc lộ chất ức chế EZH2 có cấu trúc sau:



(I)

Đơn sáng chế bộc lộ chất ức chế EZH2 chọn lọc bao gồm WO2012005805, WO2012050532, WO2012118812, WO2012142513, WO2012142504, WO2013049770, WO2013039988, WO2013067300, WO2015141616, WO2011140325 và tài liệu tương tự.

Cấu trúc tinh thể của thành phần hoạt tính được lý thường ảnh hưởng đến tính ổn định hóa học của dược chất. Các điều kiện kết tinh khác nhau và các điều kiện bảo quản có thể dẫn đến các thay đổi cấu trúc tinh thể của hợp chất này, và thỉnh thoảng đi kèm với việc tạo ra hợp chất ở các dạng tinh thể khác. Nhìn chung, sản phẩm thuốc vô định hình không có cấu trúc tinh thể đều đặn, và thường có nhiều nhược điểm khác như độ ổn định của sản phẩm thấp, tinh thể quá mịn, khó lọc, dễ bị kết tụ, và trạng thái lỏng kém. Các dạng đa hình của thuốc có các yêu cầu khác nhau về bảo quản, sản xuất và mở rộng sản xuất. Do đó, việc nghiên cứu về hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể và quy trình điều chế chúng để cải thiện các đặc điểm khác nhau của hợp chất có công thức (I) là rất cần thiết

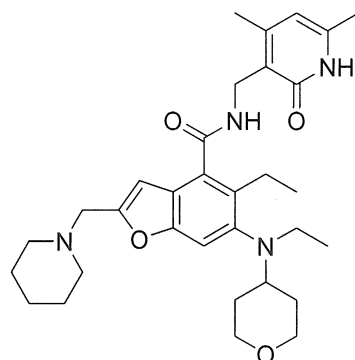
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần được giải quyết

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế này là đề xuất hợp chất *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit ở dạng tinh thể A, B, C và D và các quy trình điều chế chúng. Hợp chất ở dạng tinh thể này được điều chế theo quy trình của sáng chế có độ ổn định cao.

Cách thức giải quyết vấn đề

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A được đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể A có phổ nhiễu xạ bột tia X, thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ 2 θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2 θ là 7,60, 8,51, 11,80, 12,38, 13,52, 13,73, 14,48, 15,23, 15,99, 16,10, 16,82, 16,99, 17,35, 18,24, 20,82, 21,57, 21,91, 22,57, 22,76, 22,88, 24,29, 24,47, 25,24, 25,90, 27,23 và 27,74, trong đó phạm vi lỗi của góc 2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$,



(I)

Ưu tiên là, có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2 θ là 7,60, 8,51, 10,37, 11,16, 11,80, 12,38, 12,89, 13,52, 13,73, 14,03, 14,48, 15,23, 15,99, 16,10, 16,43, 16,82, 16,99, 17,35, 18,24, 18,92, 19,17, 20,68, 20,82, 21,57, 21,91, 22,57, 22,76, 22,88, 23,53, 23,68, 24,00, 24,29, 24,47, 24,91, 25,24, 25,72, 25,90, 27,23, 27,74 và 35,63, trong đó phạm vi lỗi của góc 2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Sáng chế cũng đề xuất dữ liệu tinh thể đơn của dạng tinh thể A, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể A là hệ tinh thể trực giao; nhóm không gian là Pbc_a; các thông số ô đơn vị là $a=17,051(3)\text{\AA}$, $b=15,840(3)\text{\AA}$, $c=23,249(5)\text{\AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90,0^\circ$; và thể tích ô đơn vị là $6279(2)\text{\AA}^3$.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể A, đặc trưng ở chỗ quy trình này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc, rửa và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi amit, dung môi hỗn hợp của dung môi amit và nước, và dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi amit được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi halohydrocarbon là diclometan, và dung môi

nitril là axetonitril, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là dung môi rượu, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol, và chất chống hòa tan là nước, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể; và

quy trình III, bổ sung hợp chất có công thức (I) vào dung môi, nghiền nát hỗn hợp này, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hỗn hợp của dung môi amit và nước, và dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi amit được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi halohydrocarbon là diclometan, và dung môi nitril là axetonitril.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế tinh thể đơn của dạng tinh thể A, đặc trưng ở chỗ quy trình này bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu được tinh thể đơn mong muốn của dạng tinh thể A, trong đó dung môi này là dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi halohydrocarbon là diclometan, và dung môi nitril là axetonitril; tỷ lệ của halohydrocarbon với nitril là nằm trong khoảng từ 20:1-1:20, và ưu tiên là 1:10, phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể B, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X, mà thu được bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ góc 2 θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2 θ các góc là 6,31, 7,24, 10,99, 12,07, 14,56, 17,94, 19,13, 19,71, 21,48, 24,15, 27,10 và 28,83, trong đó phạm vi lỗi của góc

2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Ưu tiên là, có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2 θ các góc là 6,31, 7,24, 8,92, 10,38, 10,99, 12,07, 14,56, 15,10, 16,36, 17,29, 17,94, 19,13, 19,71, 21,12, 21,48, 22,59, 24,15, 25,45, 26,28, 26,52, 27,10, 28,83, 30,07, 31,37, 32,56, 33,65, 34,64, 36,09, 37,13 và 40,04, trong đó phạm vi lỗi của góc 2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể B, đặc trưng ở chỗ quy trình này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể mong muốn B, trong đó dung môi này là etanol, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể; và

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể B mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là etanol, và chất chống hòa tan là nước, phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

Sáng chế đề xuất tiếp hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể C, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể C có phổ nhiễu xạ bột tia X, mà thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ góc 2 θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2 θ các góc là 7,40, 8,62, 9,49, 12,32, 13,39, 15,52, 19,15, 19,17, 21,42 và 22,78, trong đó phạm vi lỗi của góc 2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Ưu tiên là, có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2 θ các góc là 7,40, 8,62, 9,49, 9,96, 11,12, 12,32, 13,39, 14,21, 14,85, 15,52, 16,50, 17,67, 18,28, 19,15, 19,17, 20,06, 20,80, 21,42, 21,89, 22,20, 22,78, 23,41, 24,74, 25,34, 26,70, 27,38, 28,64, 29,63, 30,20 và 31,15, trong đó phạm vi lỗi của góc 2 θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể C, đặc trưng ở chỗ

quy trình này bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể C mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là dung môi ete, dung môi ete là 1,4-dioxan, chất chống hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocarbon béo và dung môi hydrocarbon vòng no, dung môi hydrocarbon béo là *n*-heptan, và dung môi hydrocarbon vòng no là xyclohexan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể D, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể D có phổ nhiễu xạ bột tia X, thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ góc 2θ , góc trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2θ các góc là 8,41, 8,85, 11,38, 12,18, 13,45, 15,15, 16,73, 17,59, 17,68, 20,45, 21,51, 22,72, 24,53, 24,91 và 27,11, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Ưu tiên là, có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ góc 2θ các góc là 8,41, 8,85, 10,15, 11,38, 12,18, 13,45, 14,40, 15,15, 16,73, 17,59, 17,68, 18,42, 18,91, 19,22, 20,45, 21,15, 21,51, 22,11, 22,72, 24,03, 24,53, 24,91, 25,54, 26,54, 27,11, 27,61, 29,04, 30,49, 31,31, 33,00, 33,88, 35,52, 37,53, 40,46, 41,36, 42,40 và 44,02, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

Sáng chế cũng đề xuất dữ liệu tinh thể đơn của dạng tinh thể D, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể D là hệ tinh thể trực giao; nhóm không gian là Pbc_a; các thông số ô đơn vị là $a=17,4737(6)\text{\AA}$, $b=17,5933(5)\text{\AA}$, $c=19,9907(7)\text{\AA}$, $\alpha=\beta=\gamma=90,0^\circ$; và thể tích ô đơn vị là $6145.5(3)\text{\AA}^3$.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể D, đặc trưng ở chỗ quy trình này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi rượu, dung môi ete, dung môi hỗn hợp của rượu và nước, dung môi hỗn hợp của ete và nước, dung môi hỗn hợp của rượu và hydrocarbon béo, và dung môi hỗn hợp của ete và hydrocarbon

béo, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol, dung môi ete được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, và dung môi hydrocarbon béo là *n*-heptan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi phù hợp được chọn từ nhóm bao gồm dung môi rượu và dung môi ete, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và isopropanol, dung môi ete là tetrahydrofuran, và chất chống hòa tan là nước; hoặc dung môi phù hợp là ete, dung môi ete là tetrahydrofuran, chất chống hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocarbon béo và dung môi hydrocarbon vòng no, dung môi hydrocarbon béo là *n*-heptan, và dung môi hydrocarbon vòng no là xyclohexan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình III, bổ sung hợp chất có công thức (I) vào dung môi, nghiền nát hỗn hợp này, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm nước, este, v.v... hydrocarbon béo, hydrocarbon vòng no, dung môi nitroalkan, aren, rượu, nitril, halohydrocarbon, keton, sulfoxit, amit, dung môi hỗn hợp của rượu và ete, dung môi hỗn hợp của rượu và nước, và hỗn hợp dung môi gồm một hoặc nhiều rượu, dung môi este được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, isopropyl axetat và butyl axetat, dung môi ete được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, propylen glycol metyl ete và metyl tert-butyl v.v..., hydrocarbon béo là *n*-heptan, hydrocarbon vòng no là xyclohexan, dung môi nitroalkan là nitrometan, dung môi aren được chọn từ nhóm bao gồm xylen và cumen, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol, dung môi nitril là axetonitril, dung môi halohydrocarbon là diclometan, dung môi keton là axeton, sulfoxit là dimetyl sulfoxit, dung môi hỗn hợp của một hoặc nhiều rượu được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hỗn hợp của metanol và etanol, dung môi hỗn

hợp của metanol và isopropanol, và dung môi hỗn hợp của etanol và isopropanol.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế tinh thể đơn của dạng tinh thể D, đặc trưng ở chỗ quy trình này bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu được tinh thể đơn mong muốn của dạng tinh thể D, trong đó dung môi này là dung môi hỗn hợp của rượu và nước, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và etanol; tỷ lệ giữa rượu và nước là nằm trong khoảng từ 20:1-1:20, và ưu tiên là 6:1, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A, B, C hoặc D, đặc trưng ở chỗ chứa thêm một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất ở dạng tinh thể A, B, C hoặc D, hoặc được phẩm này để điều chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến chất ức chế EZH2.

Theo việc sử dụng của sáng chế, bệnh liên quan đến chất ức chế EZH2 được chọn từ nhóm bao gồm u lymphô, bệnh bạch cầu, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, ung thư gan, u melanin, u hình gậy, sacom hoạt dịch, u trung biểu mô, ung thư cổ, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư tụy, ung thư não, ung thư da, ung thư miệng, ung thư xương, ung thư thận, ung thư bàng quang, khối u vòi Fallope, khối u buồng trứng, khối u màng bụng, u thần kinh đệm, u nguyên bào đệm, u đầu và cổ và u tử; ưu tiên là u lymphô, bệnh bạch cầu, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư buồng trứng, ung thư gan, u melanin, u hình gậy, sacom hoạt dịch và u trung biểu mô; bệnh bạch cầu ưu tiên là bệnh bạch cầu dạng tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu dạng tủy bào cấp tính hoặc hoặc bệnh bạch cầu di truyền hỗn hợp; và u lymphô này ưu tiên là u lymphô không phải Hodgkin, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa hoặc u lymphô nang.

Hợp chất ở dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) thu được được xác định bằng phổ nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction spectrum-XRPD) và

phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry-DSC).

Phương pháp tái kết tinh cho dạng tinh thể này không bị giới hạn cụ thể, và có thể được thực hiện bằng quy trình tái kết tinh thông thường. Ví dụ, nguyên liệu, *nghĩa là*, hợp chất có công thức (I), có thể được hòa tan trong dung môi hữu cơ sau khi bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh. Sau khi hoàn thành sự kết tinh, tinh thể mong muốn có thể thu được thông qua lọc và sấy khô.

Phương pháp kết tinh theo sáng chế bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi, kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể và phương pháp tương tự; và nhiệt độ làm mát ưu tiên là dưới 40°C, ưu tiên là nằm trong khoảng từ -10°C đến 40°C.

Nguyên liệu khởi đầu được sử dụng trong quy trình điều chế dạng tinh thể theo sáng chế có thể là hợp chất có công thức (I) ở dạng bất kỳ, và các dạng cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến, dạng vô định hình, hợp chất ở dạng tinh thể bất kỳ và dạng tương tự.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức (I).

Fig. 2 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức (I).

Fig. 3 thể hiện phổ DSC của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức (I).

Fig. 4 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể C của hợp chất có công thức (I).

Fig. 5 thể hiện phổ DSC của dạng tinh thể C của hợp chất có công thức (I).

Fig. 6 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I).

Fig. 7 thể hiện phổ DSC của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I).

Fig. 8 thể hiện biểu đồ tuần hoàn DVS 1 của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I).

Fig. 9 thể hiện biểu đồ tuần hoàn DVS 1 của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I).

Fig. 10 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức (I) vào ngày 0.

Fig. 11 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức (I) sau 20 ngày dưới các điều kiện 25°C, RH 65%.

Fig. 12 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I) vào ngày 0.

Fig. 13 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I) sau 20 ngày dưới các điều kiện 40°C, RH 75%.

Fig. 14 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I) sau 20 ngày dưới các điều kiện 25°C, RH 65%.

Fig. 15 thể hiện biểu đồ cấu trúc lập thể phân tử nhiễu xạ tinh thể đơn tia X của dạng tinh thể A của hợp chất có công thức (I).

Fig. 16 thể hiện biểu đồ cấu trúc lập thể phân tử nhiễu xạ tinh thể đơn tia X của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I).

Fig. 17 thể hiện phổ XRPD của dạng vô định hình của hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa

Trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ của sáng chế, trừ khi không được chỉ định khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa thường được hiểu bởi chuyên gia trong ngành. Tuy nhiên, để hiểu sáng chế tốt hơn, các định nghĩa và các giải thích về một số thuật ngữ liên quan được cung cấp. Ngoài ra, các định nghĩa và các giải thích về các thuật ngữ được cung cấp trong sáng chế là không thống nhất với nghĩa được hiểu chung bởi chuyên gia trong ngành, các định nghĩa và các sự giải thích về các thuật ngữ được cung cấp ở đây trong đơn sáng chế này sẽ ưu tiên sử dụng.

Thuật ngữ “C₁₋₆ alkyl” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến alkyl mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, isopentyl, 2-methylbutyl, *neo*-pentyl, 1-ethylpropyl, *n*-hexyl, isohexyl, 3-methylpentyl, 2-methylpentyl, 1-methylpentyl, 3,3-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 1,1-dimethylbutyl, 1,2-dimethylbutyl, 1,3-dimethylbutyl, 2,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, 1,2-dimethylpropyl và hợp chất tương tự.

Thuật ngữ “dung môi etc” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hợp chất

chuỗi hoặc hợp chất vòng có liên kết ete -O- và có từ 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: tetrahydrofuran, diethyl ete, propylen glycol metyl ete, metyl *tert*-butyl ete và 1,4-dioxan.

Thuật ngữ “dung môi rượu” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến nhóm bắt nguồn từ việc thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên “C₁₋₆ alkyl” bằng một hoặc nhiều “hydroxy”, trong đó “hydroxy” và “C₁₋₆ alkyl” này là như được xác định trên đây. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: metanol, etanol, isopropanol, *n*-propanol, isopentanol và trifloroetanol.

Thuật ngữ “dung môi este” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hỗn hợp gồm axit hữu cơ thấp có 1 đến 4 nguyên tử cacbon và rượu thấp có 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: etyl axetat, isopropyl axetat hoặc butyl axetat.

Thuật ngữ “dung môi keton” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hợp chất trong đó nhóm carbonyl (-C(O)-) được liên kết với hai nhóm hydrocarbon. Keton có thể được phân loại thành keton béo, keton vòng no, keton thơm, keton bão hòa, và keton không bão hòa, phụ thuộc vào nhóm hydrocarbon trong phân tử này. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: axeton, axetophenon, metyl isobutyl keton hoặc metyl pyrrolidon.

Thuật ngữ “dung môi nitril” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến nhóm bắt nguồn từ việc thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên “C₁₋₆ alkyl” bằng một hoặc nhiều “xyano”, trong đó “xyano” và “C₁₋₆ alkyl” này là như được xác định trên đây. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: axetonitril hoặc propionitril.

Thuật ngữ “dung môi hydrocarbon béo” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hợp chất hydrocarbon có đặc điểm cơ bản của hợp chất béo và có 1 đến 10 nguyên tử cacbon, trong đó nguyên tử cacbon trong phân tử này được liên kết với khung cacbon giống chuỗi trong đó hai đầu tận cùng được mở và không tạo thành vòng, ví dụ hydrocarbon béo bão hòa, bao gồm dung môi alkan. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: *n*-butan, *n*-pentan, *n*-hexan hoặc *n*-heptan.

Thuật ngữ “dung môi hydrocarbon vòng no” được sử dụng trong sáng chế

đề cập đến hợp chất hydrocarbon có đặc điểm tương tự như hydrocarbon béo và có khung cacbon vòng có từ 1 đến 8 nguyên tử vòng. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: xyclopentan và xyclohexan.

Thuật ngữ “dung môi amit” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến hợp chất có carbonylamino ($-C(O)N-$) và có 1 đến 10 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: *N,N*-dimetylformamit và *N,N*-dimetylaxetamit.

Thuật ngữ “dung môi aren” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến thuật ngữ chung cho hợp chất vòng cacbon và dẫn xuất của nó, trong đó phân tử này có hệ thống vòng kín liên hợp, và số π electron tuân theo quy tắc Huckel. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: isopropylbenzen và xylen.

Thuật ngữ “dung môi halohydrocarbon” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến nhóm bắt nguồn từ “ C_{1-6} alkyl” trên đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều “nguyên tử halogen”, trong đó “nguyên tử halogen” này và “ C_{1-6} alkyl” là như được xác định trên đây. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: metyl clorua, diclometan, chlorform và carbon tetraclorea.

Thuật ngữ “dung môi nitroalkan” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến nhóm bắt nguồn từ “ C_{1-6} alkyl” trên đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng một hoặc nhiều “nitro”, trong đó “ C_{1-6} alkyl” là như được xác định trên đây. Các ví dụ cụ thể bao gồm, nhưng không bị giới hạn đến: nitrometan.

Thuật ngữ “dung môi hỗn hợp” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến dung môi thu được bằng cách trộn một hoặc nhiều loại dung môi hữu cơ khác nhau theo tỷ lệ nhất định, hoặc dung môi thu được bằng cách trộn dung môi hữu cơ và nước theo tỷ lệ nhất định. Dung môi hỗn hợp ưu tiên là dung môi hỗn hợp của một hoặc nhiều rượu, dung môi hỗn hợp của rượu và ete, dung môi hỗn hợp của rượu và hydrocarbon béo, dung môi hỗn hợp của ete và hydrocarbon béo, dung môi hỗn hợp của rượu và nước, dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi hỗn hợp của amit và nước, hoặc dung môi hỗn hợp của ete và nước, trong đó rượu, ete, hydrocarbon béo, halohydrocarbon, amit và nitril là như được xác định trên đây.

Thuật ngữ “phổ nhiễu xạ bột tia X” hoặc “XRPD” được sử dụng trong sáng

chế đề cập đến phổ nhiễu xạ bột tia X mà thu được theo công thức Bragg $2d \sin \theta = n\lambda$ (trong đó λ là bước sóng của tia X, $\lambda=1,54056\text{\AA}$, trật tự nhiễu xạ n là số nguyên dương bất kỳ, thường lấy đỉnh nhiễu xạ bậc nhất, $n=1$), khi tia X là tia tới trên mặt phẳng nguyên tử nhất định của tinh thể hoặc mẫu tinh thể một phần có mặt phẳng mạng tinh thể d cách nhau góc là θ (góc bù của góc tới, cũng được gọi là góc Bragg), phương trình Bragg có thể được thỏa mãn.

Thuật ngữ “ phép đo nhiệt lượng quét vi sai” hoặc “DSC” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là để đo sự khác biệt về nhiệt độ và sự khác biệt dòng nhiệt giữa mẫu và đối chứng trong quá trình gia nhiệt hoặc nhiệt độ không đổi của mẫu, để mô tả đặc trưng tất cả các sự thay đổi vật lý và hóa học liên quan đến ảnh hưởng của nhiệt, và thu được thông tin thay đổi pha của mẫu này.

Thuật ngữ “ 2θ ” hoặc “góc 2θ ” được sử dụng trong sáng chế đề cập đến góc nhiễu xạ, θ là góc Bragg, và đơn vị của nó là $^\circ$ hoặc độ. Phạm vi lỗi của 2θ là từ $\pm 0,1$ đến $\pm 0,5$, ưu tiên là từ $\pm 0,1$ đến $\pm 0,3$, và ưu tiên hơn là $\pm 0,2$.

Thuật ngữ “khoảng cách giữa các mặt phẳng” hoặc “khoảng cách giữa các mặt phẳng (giá trị d)” được sử dụng trong sáng chế nghĩa là mạng không gian chọn ba vectơ đơn vị không song song a , b , c , trong đó mỗi vectơ được liên kết hai điểm mạng tinh thể liền kề, và ba vectơ này chia mạng tinh thể này thành các đơn vị gần a gần song song chồng lên nhau, được gọi là khoảng cách giữa các mặt phẳng. Mạng không gian được chia theo các đường đơn vị hình hộp xác định để thu được bộ các mạng tuyến tính, mà được gọi là mạng tinh thể không gian hoặc mạng tinh thể. Mạng tinh thể phản ánh tính chu kỳ của cấu trúc tinh thể với các điểm và các đường hình học. Các mặt phẳng tinh thể khác nhau có khoảng cách giữa các mặt phẳng khác nhau (*nghĩa là*, khoảng cách giữa hai mặt phẳng tinh thể song song liền kề nhau); đơn vị này là $\text{\AA}$ hoặc angstrom.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) và tùy ý một hoặc nhiều chất mang và/hoặc chất pha loãng dược dụng. Dược phẩm có thể được bào chế thành một dạng liều dùng dược dụng bất kỳ. Ví dụ, dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) hoặc công thức dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành viên nén, viên nang, viên tròn, hạt, dung dịch, hỗn dịch, xi rô, chế phẩm tiêm truyền (bao

gồm dung dịch tiêm truyền, bột vô khuẩn để tiêm, và dung dịch đặc để tiêm), thuốc đạn, thuốc xông hoặc thuốc phun xịt.

Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể cũng được dùng cho người bệnh hoặc đối tượng cần điều trị bằng phương thức dùng thích hợp bất kỳ, như dùng theo đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, trực tràng, trong phổi hoặc khu trú. Để dùng theo đường miệng, dược phẩm có thể được bào chế thành dạng bào chế dùng theo đường miệng, ví dụ, dạng bào chế rắn dùng theo đường miệng như viên nén, viên nang, viên tròn, hạt và dạng tương tự; hoặc dạng bào chế lỏng dùng theo đường miệng như dung dịch dùng theo đường miệng, hỗn dịch dùng theo đường miệng, xi rô và dạng tương tự. Khi được bào chế thành dạng bào chế dùng theo đường miệng, dược phẩm có thể chứa thêm chất độn thích hợp, tác nhân gắn kết, tác nhân làm rắn, chất làm trơn và tác nhân tương tự. Để dùng ngoài đường tiêu hóa, dược phẩm có thể được bào chế thành dạng bào chế để tiêm truyền bao gồm dung dịch để tiêm, bột vô khuẩn để tiêm và dung dịch đặc để tiêm. Khi được bào chế thành dạng bào chế để tiêm truyền, dược phẩm có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường trong ngành công nghiệp dược hiện nay. Khi được bào chế thành dạng bào chế để tiêm truyền, chất bổ sung có thể không được thêm vào dược phẩm, hoặc chất bổ sung thích hợp có thể được thêm vào phụ thuộc vào bản chất của thuốc. Để dùng theo đường trực tràng, dược phẩm có thể được bào chế thành thuốc đạn và dạng bào chế tương tự. Để dùng trong phổi, dược phẩm có thể được bào chế thành thuốc xông hoặc thuốc phun xịt và dạng tương tự. Trong các phương án ưu tiên nhất định, dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được trình bày trong dược phẩm hoặc thuốc với lượng hữu hiệu cho điều trị bệnh và/hoặc phòng bệnh. Theo các phương án được ưu tiên nhất định, dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế được trình bày trong dược phẩm hoặc thuốc ở dạng liều dùng đơn vị.

Dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế có thể được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên quan đến chất ức chế EZH2. Do đó, sáng chế cũng mô tả việc sử dụng dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế để bào chế thuốc để điều trị bệnh liên

quan đến chất ức chế EZH2. Ngoài ra, sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế bệnh liên quan đến chất ức chế EZH2, bao gồm dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh và/hoặc phòng bệnh dạng tinh thể A, B, C hoặc D của hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị.

Theo các phương án được ưu tiên nhất định, bệnh là bệnh có liên quan đến chất ức chế EZH2 được chọn từ chứng đau.

Hiệu quả của sáng chế

So với các kỹ thuật trước đây, giải pháp kỹ thuật theo sáng chế có các hữu ích sau:

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng hợp chất ở dạng tinh thể A, B, C và D của hợp chất có công thức (I) được điều chế theo sáng chế có tính ổn định cao và có độ tinh khiết cao. Các tinh thể đơn của hợp chất ở dạng tinh thể A và D thu được. Hợp chất ở dạng tinh thể A, B, C và D của hợp chất có công thức (I) được điều chế bằng giải pháp kỹ thuật theo sáng chế có thể đáp ứng các yêu cầu về sản xuất, vận chuyển và bảo quản các sản phẩm thuốc. Quy trình điều chế chúng là ổn định, có thể sản xuất lặp lại được, và có thể kiểm soát được, và có thể được điều chỉnh để sản xuất quy mô công nghiệp.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả bằng các ví dụ chi tiết sau. Các ví dụ theo sáng chế chỉ nhằm mục đích mô tả giải pháp kỹ thuật theo sáng chế, và không nên được xem là làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Các điều kiện thử nghiệm cho các thiết bị được sử dụng trong các thí nghiệm:

1. Nhiệt lượng kế quét vi sai (Differential Scanning Calorimeter-DSC)

Loại thiết bị: Hệ thống Mettler Toledo DSC3⁺ STAR^e

Khí làm sạch: Nitơ (50 mL/phút)

Tốc độ gia nhiệt: 10,0°C/phút

Giới hạn nhiệt độ: 20-250°C

2. Nhiễu xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction-XRPD)

Kiểu thiết bị: nhiễu xạ kế bột tia X BRUKER D8 Discover A25

Ray: tia Cu-K α đơn sắc ($\lambda=1,5406$ Å)

Phương thức quét: $\theta/2\theta$, Giới hạn quét: $10-48^\circ$

Điện áp: 40 kV, Dòng điện: 40 mA

3. Sự hấp thụ hơi động (Dynamic Vapour Sorption-DVS)

Loại thiết bị: DVS advantage

Nhiệt độ: 25°C

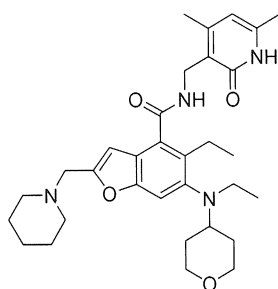
Dung môi: nước

Thay đổi độ ẩm: 0-95-0-95-0% RH, $dm/dt=0,002$

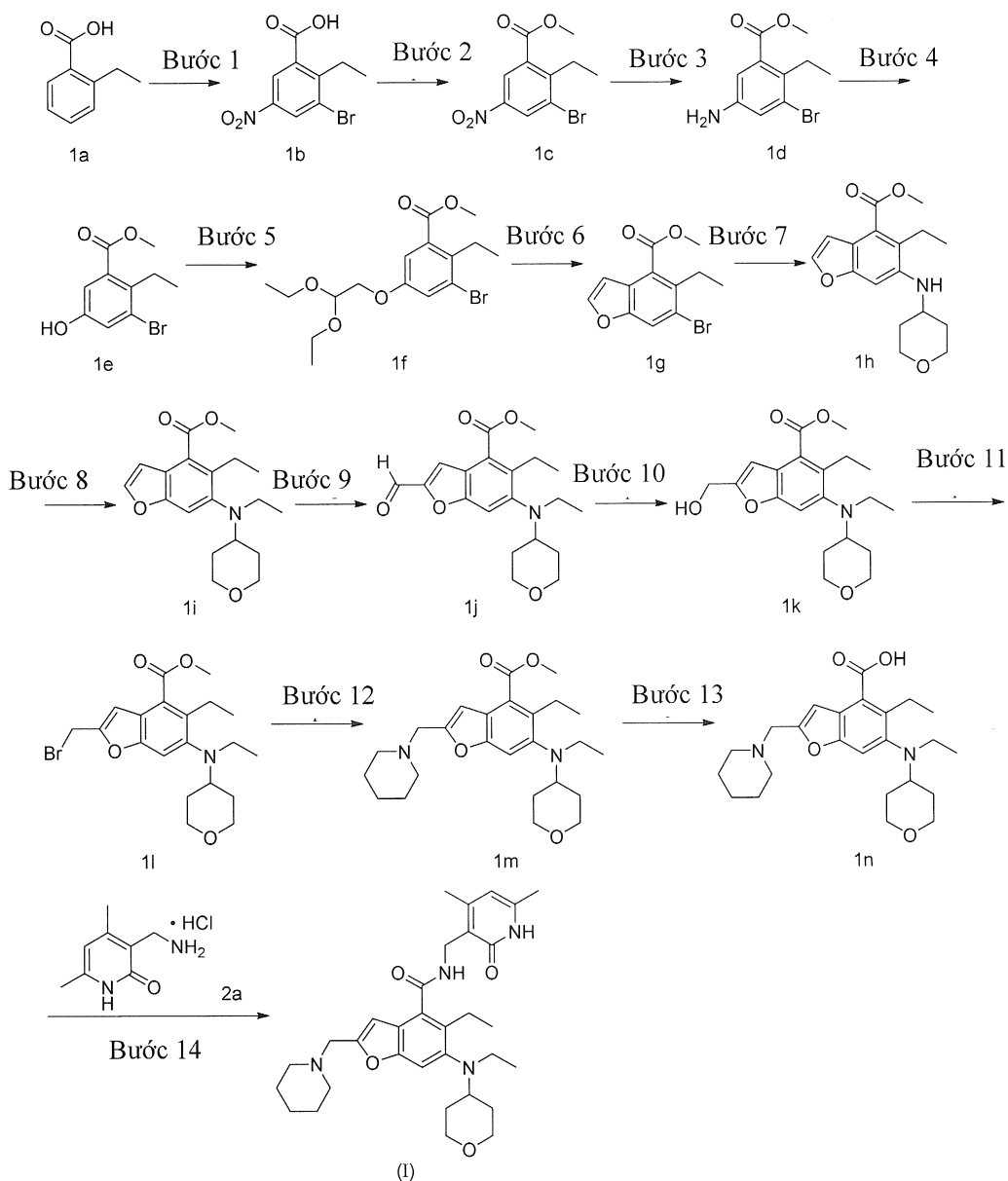
Ví dụ so sánh 1. Phương pháp điều chế trong ví dụ 2 của WO2017084494 (PCT/CN2016/104318)

Điều chế

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (hợp chất có công thức (I))



(I)



Bước 1: Axit 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoic **1b**

Axit 2-etylbenzoic **1a** (20,0 g, 133 mmol, được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong “*Journal of the American Chemical Society*, 1991, 113(13), 4931-6”) được bổ sung vào 150 mL axit sulfuric, sau đó bổ sung natri nitrat (11,3 g, 133 mmol) theo từng mẻ trong bể đá lạnh. Khuấy dung dịch phản ứng trong 3 giờ, sau đó bổ sung theo từng mẻ *N*-bromosuccinimit (2,6 g, 14,5 mmol). Khuấy hệ thống phản ứng này trong 1 giờ ở 60°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, rót dung dịch phản ứng này vào nước đá, khuấy đều và lọc. Rửa dịch lọc bằng nước, và cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề thô axit 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoic **1b** (35 g) là chất rắn màu trắng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 2: Metyl 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoat **1c**

Hòa tan axit 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoic thô **1b** (35 g, 128 mmol) trong 200 mL *N,N*-dimetylformamit, sau đó bổ sung iometan (21,8 g, 153 mmol) và kali carbonat (35,3 g, 255 mmol). Khuấy hệ thống phản ứng này trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, cô đặc dung dịch phản ứng này dưới áp suất thấp. Dung dịch phản ứng được bổ sung với nước dư, và chiết bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch natri clorua solution bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề thô metyl 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoat **1c** (36 g) là dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 3: Metyl 5-amino-3-bromo-2-etylbenzoat **1d**

Metyl 3-bromo-2-etyl-5-nitrobenzoat thô **1c** (35,0 g, 121 mmol) được bổ sung vào 250 mL etanol và 150 mL nước. Gia nhiệt dung dịch phản ứng này đến 70°C, bổ sung amoni clorua (52,8 g, 969 mmol), sau đó bổ sung bột sắt (34 g, 606 mmol) theo từng mẻ. Khuấy hệ thống phản ứng này trong 2 giờ ở 70°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, lọc dung dịch phản ứng này thông qua xelit trong khi nóng. Rửa bánh lọc bằng etanol nóng, sau đó gom dịch lọc và cô đặc dưới áp suất thấp. Bổ sung etyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Tách hai pha, và chiết pha chứa nước bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 5-amino-3-bromo-2-etylbenzoat **1d** (22,0 g, hiệu suất 70%) là chất rắn màu vàng.

Bước 4: Metyl 3-bromo-2-etyl-5-hydroxybenzoat **1e**

Hòa tan metyl 5-amino-3-bromo-2-etylbenzoat **1d** (15,0 g, 58 mmol) trong 10 mL axetonitril, sau đó bổ sung 200 mL axit sulfuric 10%. Khuấy kỹ dung dịch phản ứng này và làm lạnh xuống 3°C trong bể đá-muối, sau đó bổ sung nhỏ giọt 10 mL dung dịch được điều chế trước natri nitrit (4,4 g, 64 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 4 giờ ở nhiệt độ trên, bổ sung nhỏ giọt 200 mL axit sulfuric

50%, sau đó khuấy trong 1 giờ ở 90°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, chiết dung dịch phản ứng này ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 3-bromo-2-etyl-5-hydroxybenzoat **1e** (5,5 g, hiệu suất 37%) là chất rắn màu nâu.

Bước 5: Metyl 3-bromo-5-(2,2-dietoxyetoxy)-2-etylbenzoat 1f

Hòa tan metyl 3-bromo-2-etyl-5-hydroxybenzoat **1e** (35 g, 135 mmol) trong 200 mL *N,N*-dimetylformamit, sau đó bổ sung 2-bromo-1,1-dietoxyetan (40 g, 202 mmol) và kali carbonat (37 g, 269 mmol). Khuấy hệ thống phản ứng này ở 120°C trong 12 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng này, cô đặc dung dịch phản ứng này dưới áp suất thấp để loại bỏ *N,N*-dimetylformamit. Dung dịch phản ứng được bổ sung với nước, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 3-bromo-5-(2,2-dietoxyetoxy)-2-etylbenzoat **1f** (40 g, hiệu suất 80%) là dầu màu vàng sáng.

Bước 6: Metyl 6-bromo-5-etylbenzofuran-4-carboxylat 1g

Axit polyphosphoric (30 g) được bổ sung vào 400 mL toluen. Gia nhiệt dung dịch phản ứng này đến 100°C, và bổ sung 50 mL dung dịch được điều chế trước metyl 3-bromo-5-(2,2-dietoxyetoxy)-2-etylbenzoat **1f** (40 g, 107 mmol) trong toluen kèm khuấy. Khuấy dung dịch phản ứng trong 16 giờ ở 100°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, gạn phần nổi. Phần dư được bổ sung nước và etyl axetat. Tách hai pha, và chiết pha chứa nước bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri carbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 6-bromo-5-etylbenzofuran-4-carboxylat **1g** (11,8 g, hiệu suất 39%) là chất rắn

màu vàng.

Bước 7:

Metyl 5-etyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1h**

Hòa tan metyl 6-bromo-5-etylbenzofuran-4-carboxylat **1g** (11,0 g, 39 mmol), tetrahydro-2*H*-pyran-4-amin (5,89 g, 58 mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipalladi (3,6 g, 3,9 mmol), (.9 mmol) bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalen (4,86 g, 7,8 mmol) và xesi carbonat (38 g, 117 mmol) trong 100 mL toluen. Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ ở 100°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, lọc dung dịch phản ứng này thông qua xelit, và rửa bánh lọc bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 5-etyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1h** (10,0 g, hiệu suất 85%) là chất rắn màu vàng.

Bước 8:

Metyl 5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1i**

Hòa tan metyl 5-etyl-6-((tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1h** (10,0 g, 0,033 mmol) trong 150 mL 1,2-dicloroetan, sau đó bổ sung axetaldehyt (7,2 g, 0,165 mmol) và axit axetic (9,9 g, 0,165 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 1 giờ, và bổ sung natri triaxetoxibohyrua (20,8 g, 0,1 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, cô đặc dung dịch phản ứng này dưới áp suất thấp, trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl 5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1i** (7,8 g, hiệu suất 71%) là chất rắn màu trắng.

MS m/z (LC-MS): 332,4 [M+1]

Bước 9:

Metyl-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-formylbenzofuran-4-carboxylat **1j**

Hòa tan metyl

5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1i** (1,6 g, 4,8 mmol) trong 25 mL tetrahydrofuran. Làm lạnh dung dịch phản ứng này đến -70°C , và bổ sung nhỏ giọt lithi diisopropylamit 2,0 *M* (3,6 mL, 7,3 mmol) dưới khí argon. Khuấy dung dịch phản ứng trong 90 phút, và bổ sung *N,N*-dimetylformamit (536 mg, 7,3 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 2 giờ, sau đó làm ấm dần đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được bổ sung với ammoni clorua dư, khuấy kỹ và chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl

5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-formylbenzofuran-4-carboxylat **1j** (1,3 g, hiệu suất 75%) là dầu màu vàng.

MS m/z (ESI): 360,2 [M+1]

Bước 10:

Metyl-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(hydroxymetyl)benzofuran-4-carboxylat **1k**

Hòa tan metyl

5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-formylbenzofuran-4-carboxylat **1j** (1,4 g, 3,9 mmol) trong 5 mL tetrahydrofuran và 10 mL metanol, sau đó bổ sung natri bohyrua (222 mg, 5,8 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, cô đặc dung dịch phản ứng này dưới áp suất thấp, bổ sung nước và dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và chiết ba lần bằng etyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với *n*-hexan và etyl axetat làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(hydroxymethyl)benzofuran-4-carboxylat **1k** (1,4 g, hiệu suất 99%) là dầu màu vàng.

Bước 11:

Metyl-2-(bromometyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1l**

Hòa tan metyl

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(hydroxymethyl)

benzofuran-4-carboxylat **1k** (1,0 g, 2,8 mmol) trong 30 mL tetrahydrofuran, sau đó bổ sung nhỏ giọt phốt pho tribromua (1,12 g, 4,2 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, dung dịch phản ứng này được trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, và chiết bằng ethyl axetat ba lần. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề thô metyl

2-(bromometyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat **1l** (1,15 g) là dầu màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

Bước 12:

Metyl-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxylat **1m**

Hòa tan metyl

2-(bromometyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)benzofuran-4-carboxylat thô **1l** (1,15 g, 2,7 mmol) trong 15 mL axetonitril, sau đó bổ sung nhỏ giọt 10 mL dung dịch được điều chế trước piperidin (362 mg, 4,3 mmol) trong axetonitril. Khuấy dung dịch phản ứng trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, cô đặc dung dịch phản ứng này dưới áp suất thấp, và bổ sung ethyl axetat và dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Tách hai pha, và chiết pha chứa nước bằng ethyl axetat. Gom các pha hữu cơ, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với diclometan và metanol làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề metyl

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxylat **1m** (1,2 g, hiệu suất 99%) là dầu màu vàng.

MS *m/z* (LC-MS): 429,2[M+1]

Bước 13

Axit-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxylic **1n**

Hòa tan methyl

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxylat **1m** (1,2 g, 2,7 mmol) trong 5 mL tetrahydrofuran và 20 mL metanol, sau đó bổ sung 5 mL dung dịch natri hydroxit 4 *M*. Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ ở 60°C. Sau khi hoàn thành phản ứng này, axit hydrocloric đặc được bổ sung vào để điều chỉnh pH của dung dịch phản ứng này đến 4. Cô đặc hỗn hợp này dưới áp suất thấp, và hòa tan phần còn lại này trong dung môi hỗn hợp của diclometan và metanol (thể tích:thể tích=5:1) và lọc. Rửa bánh lọc bằng dung môi hỗn hợp của diclometan và metanol (thể tích:thể tích=5:1). Gom các dịch lọc, và cô đặc dưới áp suất thấp thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề thô axit

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxylic **1n** (1,1 g) là chất rắn màu vàng, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo không cần tinh chế tiếp.

MS *m/z* (LC-MS): 415,2[M+1]

Bước 14:

N-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (hợp chất có công thức (**I**))

Hòa tan axit

5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxylic **1n** (1,0 g, 2,4 mmol) trong 30 mL *N,N*-dimethylformamit, sau đó bổ sung 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide (696 mg, 3,6 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (490 mg, 3,6 mmol) và bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,56 g, 12,1 mmol). Khuấy dung dịch phản ứng trong 1 giờ, sau đó bổ sung

3-(aminometyl)-4,6-dimetylpyridin-2(1*H*)-on hydroclorua **2a** (593 mg, 3,0 mmol, được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong đơn sáng chế “WO2014097041”). Khuấy dung dịch phản ứng trong 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng này, dung dịch phản ứng được bổ sung với nước dư, và chiết bằng dung môi hỗn hợp của diclometan và metanol (thể tích:thể tích=8:1). Gom các pha hữu cơ, rửa bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc. Cô đặc dịch lọc này dưới áp suất thấp, và tinh chế phần dư thu được bằng sắc ký cột silicagel với diclometan và metanol làm chất rửa giải thu được sản phẩm nêu ở tiêu đề *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (**I**) (750 mg, hiệu suất 57%) là chất rắn màu trắng.

MS *m/z* (ESI): 549,7 [*M*+1]

Sản phẩm rắn màu trắng được xác định là dạng vô định hình bằng phổ XRPD. Phổ XRPD của dạng vô định hình được thể hiện trong Fig. 17.

Ví dụ 1 (Điều chế dạng tinh thể A)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (20 mg, 0,036 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung dung môi hỗn hợp của diclometan-axetonitril (thể tích:thể tích, 1:10, 500 μ L). Dung dịch phản ứng này được khuấy ở 25°C trong một giờ, và lọc. Đặt dịch lọc vào trong bình sạch, và được bay hơi chậm cho tới khi dung môi được khô hoàn toàn thu được chất rắn từ màu trắng đến vàng xám. Phổ XRPD của mẫu chất rắn này được thể hiện trong Fig. 1, và các vị trí đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 1. Các đỉnh đặc trưng của dạng tinh thể A

Đỉnh số	2 θ [°]	d[Å]
Đỉnh 1	7,60	11,62
Đỉnh 2	8,51	10,38
Đỉnh 3	10,37	8,53
Đỉnh 4	11,16	7,92

Đỉnh 5	11,80	7,5
Đỉnh 6	12,38	7,14
Đỉnh 7	12,89	6,86
Đỉnh 8	13,52	6,55
Đỉnh 9	13,73	6,44
Đỉnh 10	14,03	6,31
Đỉnh 11	14,48	6,11
Đỉnh 12	15,23	5,81
Đỉnh 13	15,99	5,54
Đỉnh 14	16,10	5,5
Đỉnh 15	16,43	5,39
Đỉnh 16	16,82	5,27
Đỉnh 17	16,99	5,21
Đỉnh 18	17,35	5,11
Đỉnh 19	18,24	4,86
Đỉnh 20	18,92	4,69
Đỉnh 21	19,17	4,63
Đỉnh 22	20,68	4,29
Đỉnh 23	20,82	4,26
Đỉnh 24	21,57	4,12
Đỉnh 25	21,91	4,05
Đỉnh 26	22,57	3,94
Đỉnh 27	22,76	3,90
Đỉnh 28	22,88	3,88
Đỉnh 29	23,53	3,78
Đỉnh 30	23,68	3,75
Đỉnh 31	24,00	3,71
Đỉnh 32	24,29	3,66
Đỉnh 33	24,47	3,64
Đỉnh 34	24,91	3,57

Đỉnh 35	25,24	3,53
Đỉnh 36	25,72	3,46
Đỉnh 37	25,90	3,44
Đỉnh 38	27,23	3,27
Đỉnh 39	27,74	3,21
Đỉnh 40	35,63	2,52

Ví dụ 2 (Điều chế tinh thể đơn của dạng tinh thể A)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong dung môi hỗn hợp của axetonitril và diclometan (thể tích/thể tích, 10:1, 1 mL). Hàn kín miệng của bình này bằng màng kín mà đã được đục hai đến ba lỗ nhỏ. Làm bay hơi dung môi thu được tinh thể đơn. Cấu trúc lập thể phân tử đơn của mẫu tinh thể này được thể hiện trong Fig. 15 bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (X-ray diffraction-XRD), và các thông số ô đơn vị là được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 2. Các thông số ô đơn vị của tinh thể đơn của dạng tinh thể A

Các thông số		Các giá trị
Hệ thống tinh thể		Hệ thống tinh thể trực giao
Nhóm không gian		<i>P</i> bca
Các thông số ô đơn vị	a (Å)	17,051(3)
	b (Å)	15,840(3)
	c (Å)	23,2549(5)
	α (°)	90,0
	β (°)	90,0
	γ (°)	90,0
Thể tích ô đơn vị V (Å ³)		6279(2)
Z (Số đơn vị bất đối xứng trong ô đơn vị)		8
Mật độ tính toán (g/cm ³)		1,161

Ví dụ 3 (Điều chế dạng tinh thể B)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)

-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong etanol (300 μ L). Hàn kín miệng của bình này bằng màng kín mà đã được đục hai đến ba lỗ nhỏ. Đặt dung dịch này vẫn ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi dung môi được bay hơi đến khô thu được chất rắn từ màu trắng đến vàng xám. Phổ XRPD của mẫu tinh thể này được thể hiện trong Fig. 2. Phổ DSC được thể hiện trong Fig. 3, trong đó có một đỉnh thu nhiệt và một ngoại nhiệt trong khoảng thời gian tăng nhiệt, sự bắt đầu của đỉnh ngoại nhiệt là ở khoảng 123,69°C, và nhiệt độ nóng chảy bắt đầu là khoảng 206,31°C. Dạng tinh thể được xác định là dạng tinh thể B, và các vị trí đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 3. Các đỉnh đặc trưng của dạng tinh thể B

Đỉnh số	2 θ [°]	d[Å]
Đỉnh 1	6,31	13,99
Đỉnh 2	7,24	12,19
Đỉnh 3	8,92	9,90
Đỉnh 4	10,38	8,52
Đỉnh 5	10,99	8,04
Đỉnh 6	12,07	7,33
Đỉnh 7	14,56	6,08
Đỉnh 8	15,10	5,86
Đỉnh 9	16,36	5,42
Đỉnh 10	17,29	5,12
Đỉnh 11	17,94	4,94
Đỉnh 12	19,13	4,64
Đỉnh 13	19,71	4,50
Đỉnh 14	21,12	4,20
Đỉnh 15	21,48	4,13
Đỉnh 16	22,59	3,93
Đỉnh 17	24,15	3,68
Đỉnh 18	25,45	3,50

Đỉnh 19	26,28	3,39
Đỉnh 20	26,52	3,36
Đỉnh 21	27,10	3,29
Đỉnh 22	28,83	3,09
Đỉnh 23	30,07	2,97
Đỉnh 24	31,37	2,85
Đỉnh 25	32,56	2,75
Đỉnh 26	33,65	2,66
Đỉnh 27	34,64	2,59
Đỉnh 28	36,09	2,49
Đỉnh 29	37,13	2,42
Đỉnh 30	40,04	2,25

Ví dụ 4 (Điều chế dạng tinh thể B)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong etanol (300 μ L). Bổ sung nước vào dung dịch này (900 μ L) làm chất chống hòa tan để kết tủa tinh thể. Lọc hỗn hợp này và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám. Mẫu tinh thể này được xác định là dạng tinh thể B bằng XRPD.

Ví dụ 5 (Điều chế dạng tinh thể C)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong 1,4-dioxan (1 mL). Bổ sung vào dung dịch này *n*-heptan (2 mL) để kết tủa tinh thể. Lọc hỗn hợp này và làm khô để thu được bột màu từ trắng sang vàng xám. Phổ XRPD của mẫu tinh thể này được thể hiện trong Fig. 4. Phổ DSC được thể hiện trong Fig. 5, trong đó có nhiều đỉnh thu nhiệt. Dạng tinh thể được xác định là dạng tinh thể C, và các vị trí đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 4. Các đỉnh đặc trưng của dạng tinh thể C

Đỉnh số	$2\theta[^\circ]$	$d[\text{\AA}]$
Đỉnh 1	7,40	11,93
Đỉnh 2	8,62	10,25
Đỉnh 3	9,49	9,32
Đỉnh 4	9,96	8,88
Đỉnh 5	11,12	7,95
Đỉnh 6	12,32	7,18
Đỉnh 7	13,39	6,61
Đỉnh 8	14,21	6,23
Đỉnh 9	14,85	5,96
Đỉnh 10	15,52	5,71
Đỉnh 11	16,50	5,37
Đỉnh 12	17,67	5,01
Đỉnh 13	18,28	4,85
Đỉnh 14	19,15	4,63
Đỉnh 15	19,17	4,63
Đỉnh 16	20,06	4,42
Đỉnh 17	20,80	4,27
Đỉnh 18	21,42	4,15
Đỉnh 19	21,89	4,06
Đỉnh 20	22,20	4,00
Đỉnh 21	22,78	3,90
Đỉnh 22	23,41	3,80
Đỉnh 23	24,74	3,60
Đỉnh 24	25,34	3,51
Đỉnh 25	26,70	3,34
Đỉnh 26	27,38	3,25
Đỉnh 27	28,64	3,11
Đỉnh 28	29,63	3,01
Đỉnh 29	30,20	2,96
Đỉnh 30	31,15	2,87

Ví dụ 6 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamid (50 mg, 0,091 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và metanol (100 μ L). Khuấy dung dịch này ở 25°C trong năm ngày, lọc và làm khô dưới chân không thu được bột màu từ trắng sang vàng xám. Phổ XRPD của mẫu tinh thể này được thể hiện trong Fig. 6. Phổ DSC được thể hiện trong Fig. 7, trong đó nhiệt độ nóng chảy bắt đầu là khoảng 205,45°C. Dạng tinh thể được xác định là dạng tinh thể D. Có thể được nhìn thấy từ biểu đồ DVS của Fig. 8 và 9 dạng tinh thể D không có độ hút ẩm rõ ràng. Các vị trí đỉnh đặc trưng được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 5. Các đỉnh đặc trưng của dạng tinh thể D

Đỉnh số	2 θ [°]	d[Å]
Đỉnh 1	8,41	10,50
Đỉnh 2	8,85	9,98
Đỉnh 3	10,15	8,71
Đỉnh 4	11,38	7,77
Đỉnh 5	12,18	7,26
Đỉnh 6	13,45	6,58
Đỉnh 7	14,40	6,14
Đỉnh 8	15,15	5,84
Đỉnh 9	16,73	5,29
Đỉnh 10	17,59	5,04
Đỉnh 11	17,68	5,01
Đỉnh 12	18,42	4,81
Đỉnh 13	18,91	4,69
Đỉnh 14	19,22	4,61
Đỉnh 15	20,45	4,34
Đỉnh 16	21,15	4,20
Đỉnh 17	21,51	4,13
Đỉnh 18	22,11	4,02

Đỉnh 19	22,72	3,91
Đỉnh 20	24,03	3,70
Đỉnh 21	24,53	3,63
Đỉnh 22	24,91	3,57
Đỉnh 23	25,54	3,49
Đỉnh 24	26,54	3,36
Đỉnh 25	27,11	3,29
Đỉnh 26	27,61	3,23
Đỉnh 27	29,04	3,07
Đỉnh 28	30,49	2,93
Đỉnh 29	31,31	2,85
Đỉnh 30	33,00	2,71
Đỉnh 31	33,88	2,64
Đỉnh 32	35,52	2,53
Đỉnh 33	37,53	2,39
Đỉnh 34	40,46	2,23
Đỉnh 35	41,36	2,18
Đỉnh 36	42,40	2,13
Đỉnh 37	44,02	2,06

Ví dụ 7 (Điều chế tinh thể đơn của dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong dung môi hỗn hợp của metanol và nước tinh khiết (thể tích/thể tích, 6:1, 1 mL). Hàn kín miệng của bình này bằng màng kín mà đã được đục hai đến ba lỗ nhỏ. Làm bay hơi dung môi thu được tinh thể đơn. Cấu trúc lập thể phân tử đơn của mẫu tinh thể này được thể hiện trong Fig. 16 bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (XRD), và các thông số ô đơn vị là được thể hiện trong bảng sau:

Bảng 6. Các thông số ô đơn vị của tinh thể đơn của dạng tinh thể D

Các thông số	Các giá trị
--------------	-------------

Hệ thống tinh thể		Hệ thống tinh thể trực giao
Nhóm không gian		<i>P</i> bca
Các thông số ô đơn vị	a (Å)	17,4737(6)
	b (Å)	17,5933(5)
	c (Å)	19,9907(7)
	α (°)	90,0
	β (°)	90,0
	γ (°)	90,0
Thể tích ô đơn vị V (Å ³)		6145,5(3)
Z (Số đơn vị bất đối xứng trong ô đơn vị)		8
Mật độ tính toán (g/cm ³)		1,186

Ví dụ 8 (Điều chế tinh thể đơn của dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong dung môi hỗn hợp của etanol và nước tinh khiết (thể tích/thể tích, 6:1, 1 mL). Hàn kín miệng của bình này bằng màng kín mà đã được đục hai đến ba lỗ nhỏ. Làm bay hơi dung môi để thu được tinh thể mà được xác định là tinh thể đơn của dạng tinh thể D bằng nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (XRD).

Ví dụ 9 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung etyl axetat (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, mà được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 10 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)

-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung propylen glycol methyl ete (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, mà được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 11 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung xyclohexan (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 25°C trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 12 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung xylen (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 25°C trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 13 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung axetonitril (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 50°C trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 14 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung axeton (300 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở

50°C trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 15 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung nitrometan (300 µL). Nghiền hỗn hợp này ở 50°C trong hai giờ, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 16 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung dimetylformamit (300 µL). Nghiền hỗn hợp này trong hai giờ, lọc ở 50°C và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 17 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong isopropanol (1 mL). Làm bay hơi dung môi, và sau đó làm khô chất rắn thu được để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 18 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong dung môi hỗn hợp của metanol và nước (thể tích/thể tích, 19:1, 300 µL). Làm bay hơi dung môi, và sau đó chất rắn thu được này được lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 19 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong dioxan (1 mL). Làm bay hơi dung môi, và sau đó làm khô chất rắn thu được để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 20 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và hòa tan trong tetrahydrofuran (300 μ L). Bổ sung nước (900 μ L) là chất chống hòa tan vào dung dịch này, và sau đó chất rắn thu được này được lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 21 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung dimetyl sulfoxit (100 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 50°C, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 22 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-5-etyl-6-(etyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmetyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung diclometan (100 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 25°C, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 23 (Điều chế dạng tinh thể D)

Sản phẩm thô *N*-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)

-5-ethyl-6-(ethyl(tetrahydro-2*H*-pyran-4-yl)amino)-2-(piperidin-1-ylmethyl)benzofuran-4-carboxamit (30 mg, 0,055 mmol) thu được trong Ví dụ so sánh 1 được bổ sung vào bình phản ứng, và bổ sung metanol (100 μ L). Nghiền hỗn hợp này ở 50°C, lọc và làm khô để thu được chất rắn màu vàng xám, được xác định là dạng tinh thể D bằng XRPD.

Ví dụ 24. Nghiên cứu về tính ổn định nhanh trong thời gian dài của hợp chất ở dạng tinh thể B và D

Mẫu dạng tinh thể B được dàn mỏng trong không khí để thử nghiệm tính ổn định của mẫu dưới các điều kiện độ ẩm tương đối 25°C-65% (relative humidity-RH), và thời gian lấy mẫu là ngày 20. Mẫu dạng tinh thể D được dàn mỏng trong không khí để thử nghiệm tính ổn định của mẫu dưới các điều kiện 40°C-75% RH và 25°C-65% RH, và thời gian lấy mẫu là ngày 20.

Các kết quả thử nghiệm được thể hiện trong các hình sau:

Fig. 10 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể B vào ngày 0.

Fig. 11 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể B sau 20 ngày dưới các điều kiện 25°C, RH 65% trong 20 ngày.

Fig. 12 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D vào ngày 0.

Fig. 13 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D sau 20 ngày dưới các điều kiện 40°C, RH 75% trong 20 ngày.

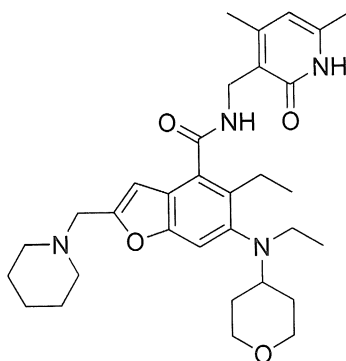
Fig. 14 thể hiện phổ XRPD của dạng tinh thể D sau 20 ngày dưới các điều kiện 25°C, RH 65% trong 20 ngày.

Kết luận thử nghiệm:

Các kết quả của nghiên cứu về tính ổn định được thể hiện trong Fig. 12, 13 và 14 cho thấy rằng các đỉnh XRPD của dạng tinh thể D của hợp chất có công thức (I) không thay đổi đáng kể dưới các điều kiện bố trí là 40°C-75% RH, và dạng tinh thể này là ổn định. Các kết quả được thể hiện trong Fig. 10 và 11 cho thấy rằng các đỉnh XRPD của dạng tinh thể B của hợp chất có công thức (I) đã thay đổi đáng kể dưới các điều kiện bố trí là 25°C-65% RH. Có thể thấy rằng độ ổn định vật lý của dạng tinh thể D là tốt hơn so với dạng tinh thể B dưới các điều kiện bố trí là 25°C-65%RH.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I) ở dạng tinh thể A, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể A có phổ nhiễu xạ bột tia X, thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ 2θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 7,60, 8,51, 11,80, 12,38, 13,52, 13,73, 14,48, 15,23, 15,99, 16,10, 16,82, 16,99, 17,35, 18,24, 20,82, 21,57, 21,91, 22,57, 22,76, 22,88, 24,29, 24,47, 25,24, 25,90, 27,23 và 27,74, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$,



2. Hợp chất theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 7,60, 8,51, 10,37, 11,16, 11,80, 12,38, 12,89, 13,52, 13,73, 14,03, 14,48, 15,23, 15,99, 16,10, 16,43, 16,82, 16,99, 17,35, 18,24, 18,92, 19,17, 20,68, 20,82, 21,57, 21,91, 22,57, 22,76, 22,88, 23,53, 23,68, 24,00, 24,29, 24,47, 24,91, 25,24, 25,72, 25,90, 27,23, 27,74 và 35,63, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

3. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, đặc trưng ở chỗ quy trình này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi amit, dung môi hỗn hợp của dung môi amit và nước, và dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi amit được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi halohydrocarbon là diclometan, và dung môi nitril là axetonitril, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A

mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và isopropanol, và chất chống hòa tan là nước, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể; và

quy trình III, bổ sung hợp chất có công thức (I) vào dung môi, nghiền nát hỗn hợp này, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể A mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hỗn hợp của dung môi amit và nước, và dung môi hỗn hợp của halohydrocarbon và nitril, dung môi amit được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi halohydrocarbon là diclometan, và dung môi nitril là axetonitril.

4. Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 ở dạng tinh thể B, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể B có phổ nhiễu xạ bột tia X, mà thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ 2θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 6,31, 7,24, 10,99, 12,07, 14,56, 17,94, 19,13, 19,71, 21,48, 24,15, 27,10 và 28,83, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

5. Hợp chất theo điểm 4, đặc trưng ở chỗ có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 6,31, 7,24, 8,92, 10,38, 10,99, 12,07, 14,56, 15,10, 16,36, 17,29, 17,94, 19,13, 19,71, 21,12, 21,48, 22,59, 24,15, 25,45, 26,28, 26,52, 27,10, 28,83, 30,07, 31,37, 32,56, 33,65, 34,64, 36,09, 37,13 và 40,04, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

6. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể B theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4 và 5, đặc trưng ở chỗ quy trình này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể B mong muốn, trong đó dung môi là etanol, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể; và

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể B mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là etanol, và chất chống hòa tan là nước, phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh

lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

7. Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 ở dạng tinh thể C, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể C có phổ nhiễu xạ bột tia X, thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ 2θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 7,40, 8,62, 9,49, 12,32, 13,39, 15,52, 19,15, 19,17, 21,42 và 22,78, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

8. Hợp chất theo điểm 7, đặc trưng ở chỗ có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 7,40, 8,62, 9,49, 9,96, 11,12, 12,32, 13,39, 14,21, 14,85, 15,52, 16,50, 17,67, 18,28, 19,15, 19,17, 20,06, 20,80, 21,42, 21,89, 22,20, 22,78, 23,41, 24,74, 25,34, 26,70, 27,38, 28,64, 29,63, 30,20 và 31,15, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

9. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể C theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 và 8, đặc trưng ở chỗ quy trình này bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể C mong muốn, trong đó dung môi phù hợp là dung môi ete, cụ thể là 1,4-dioxan, chất chống hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocarbon béo, cụ thể là *n*-heptan và dung môi hydrocarbon vòng no, cụ thể là xyclohexan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể.

10. Hợp chất có công thức (I) như được xác định trong điểm 1 ở dạng tinh thể D, đặc trưng ở chỗ dạng tinh thể D có phổ nhiễu xạ bột tia X, thu được bằng cách sử dụng phóng xạ Cu-K α và được biểu diễn bởi góc nhiễu xạ 2θ , trong đó có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 8,41, 8,85, 11,38, 12,18, 13,45, 15,15, 16,73, 17,59, 17,68, 20,45, 21,51, 22,72, 24,53, 24,91 và 27,11, trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

11. Hợp chất theo điểm 10, đặc trưng ở chỗ có các đỉnh đặc trưng ở góc nhiễu xạ 2θ là 8,41, 8,85, 10,15, 11,38, 12,18, 13,45, 14,40, 15,15, 16,73, 17,59, 17,68, 18,42, 18,91, 19,22, 20,45, 21,15, 21,51, 22,11, 22,72, 24,03, 24,53, 24,91, 25,54, 26,54, 27,11, 27,61, 29,04, 30,49, 31,31, 33,00, 33,88, 35,52, 37,53, 40,46, 41,36, 42,40 và 44,02,

trong đó phạm vi lỗi của góc 2θ của mỗi đỉnh đặc trưng là $\pm 0,2$.

12. Quy trình điều chế hợp chất ở dạng tinh thể D theo điểm bất kỳ trong số các điểm 10 và 11, đặc trưng ở chỗ phương pháp này được chọn từ nhóm bao gồm:

quy trình I, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm dung môi rượu, dung môi ete, dung môi hỗn hợp của rượu và nước, dung môi hỗn hợp của ete và nước, dung môi hỗn hợp của rượu và hydrocarbon béo, và dung môi hỗn hợp của ete và hydrocarbon béo, trong đó dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol, dung môi ete được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran và 1,4-dioxan, và dung môi hydrocarbon béo là *n*-heptan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình II, hòa tan hợp chất có công thức (I) trong dung môi phù hợp, bổ sung chất chống hòa tan để kết tinh, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi phù hợp được chọn từ nhóm bao gồm dung môi rượu và dung môi ete, trong đó dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol và isopropanol, dung môi ete là tetrahydrofuran, và chất chống hòa tan là nước; hoặc dung môi phù hợp là dung môi ete, cụ thể là tetrahydrofuran, chất chống hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hydrocarbon béo, cụ thể là *n*-heptan và dung môi hydrocarbon vòng no, cụ thể là xyclohexan, và phương pháp kết tinh được chọn từ nhóm bao gồm kết tinh ở nhiệt độ phòng, kết tinh lạnh, kết tinh bay hơi dung môi và kết tinh được cảm ứng bằng cách bổ sung hạt tinh thể;

quy trình III, bổ sung hợp chất có công thức (I) vào dung môi, nghiền nát hỗn hợp này, lọc và sấy khô tinh thể thu được để thu dạng tinh thể D mong muốn, trong đó dung môi này được chọn từ nhóm bao gồm nước, este, ete, hydrocarbon béo, hydrocarbon vòng no, dung môi nitroalkan, aren, rượu, nitril, halohydrocarbon, keton, sulfoxit, amit, dung môi hỗn hợp của rượu và ete, dung môi hỗn hợp của rượu và nước, và dung môi hỗn hợp của một hoặc nhiều rượu, dung môi este được chọn từ nhóm bao gồm etyl axetat, isopropyl axetat và butyl axetat, dung môi ete được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, propylen glycol metyl ete và metyl tert-butyl ete,

hydrocarbon béo là *n*-heptan, hydrocarbon vòng no là xyclohexan, dung môi nitroalkan là nitrometan, dung môi aren được chọn từ nhóm bao gồm xylen và cumen, dung môi rượu được chọn từ nhóm bao gồm metanol, etanol và isopropanol, dung môi nitril là axetonitril, dung môi halohydrocarbon là diclometan, dung môi keton là axeton, dung môi sulfoxit là dimetyl sulfoxit, dung môi amit được chọn từ nhóm bao gồm N,N-dimetylformamit và N,N-dimetylaxetamit, dung môi hỗn hợp của một hoặc nhiều rượu được chọn từ nhóm bao gồm dung môi hỗn hợp của metanol và etanol, dung môi hỗn hợp của metanol và isopropanol, và dung môi hỗn hợp của etanol và isopropanol.

13. Dược phẩm chứa hợp chất ở dạng tinh thể A theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, ở dạng tinh thể B theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4 và 5, ở dạng tinh thể C theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7 và 8, hoặc ở dạng tinh thể D theo điểm bất kỳ trong số các điểm 10 và 11, đặc trưng ở chỗ còn chứa một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

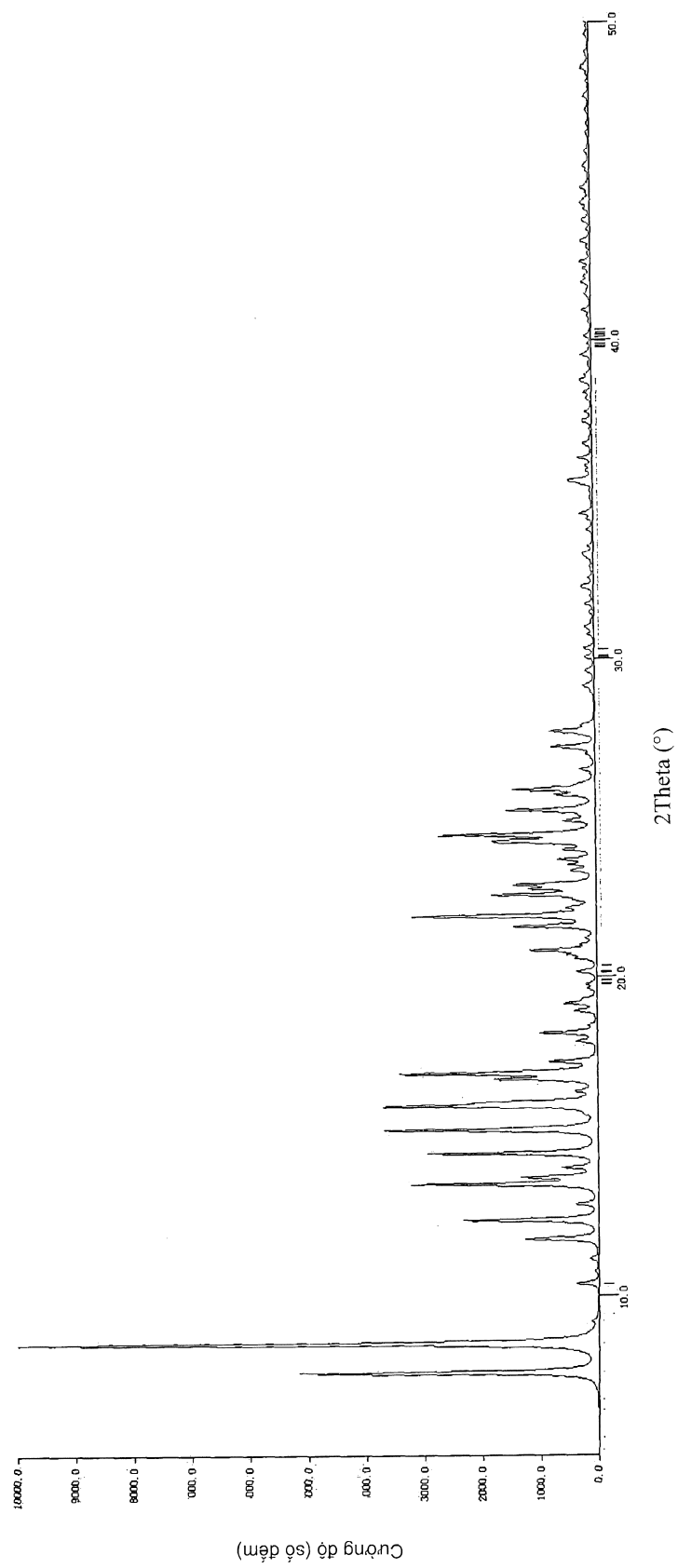


Fig. 1

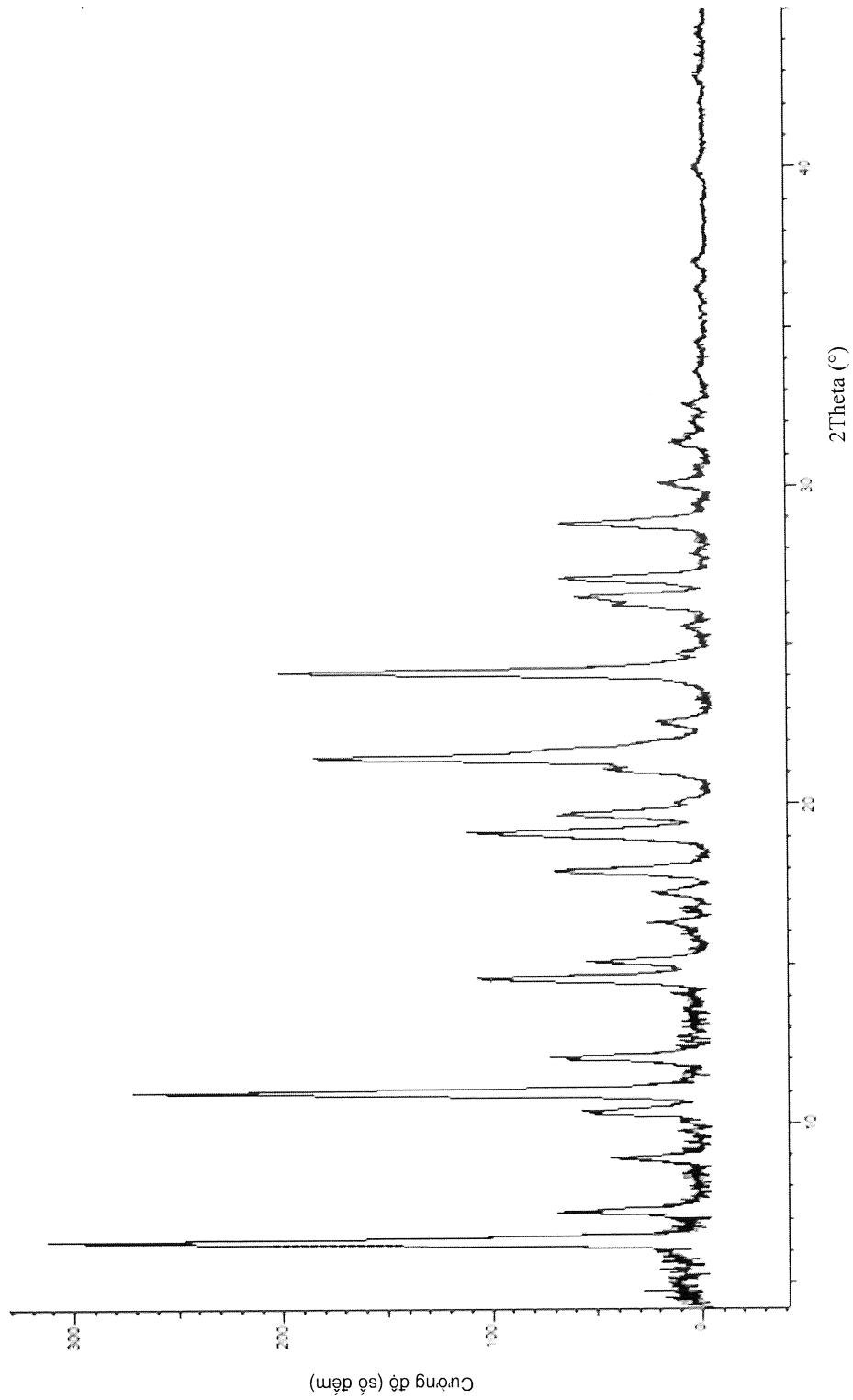


Fig. 2

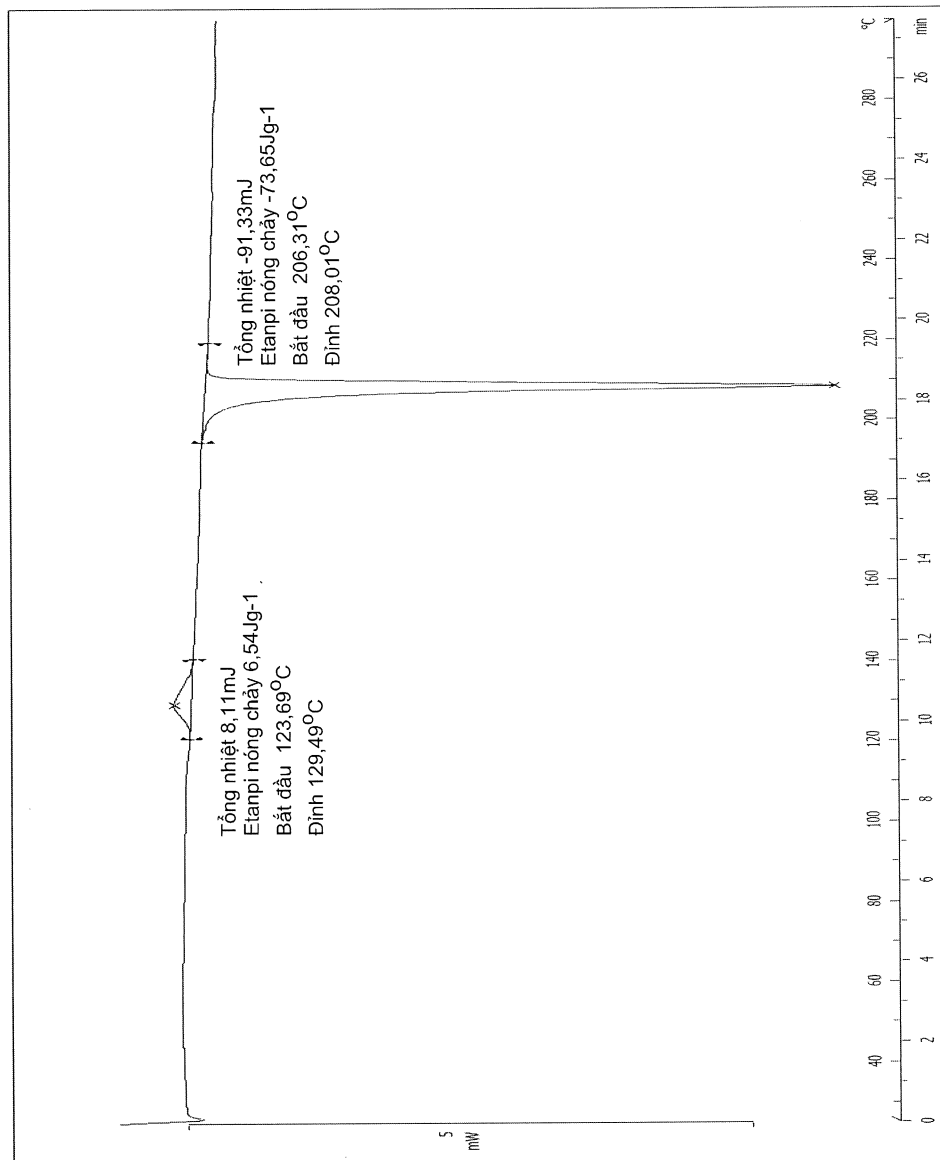


Fig. 3

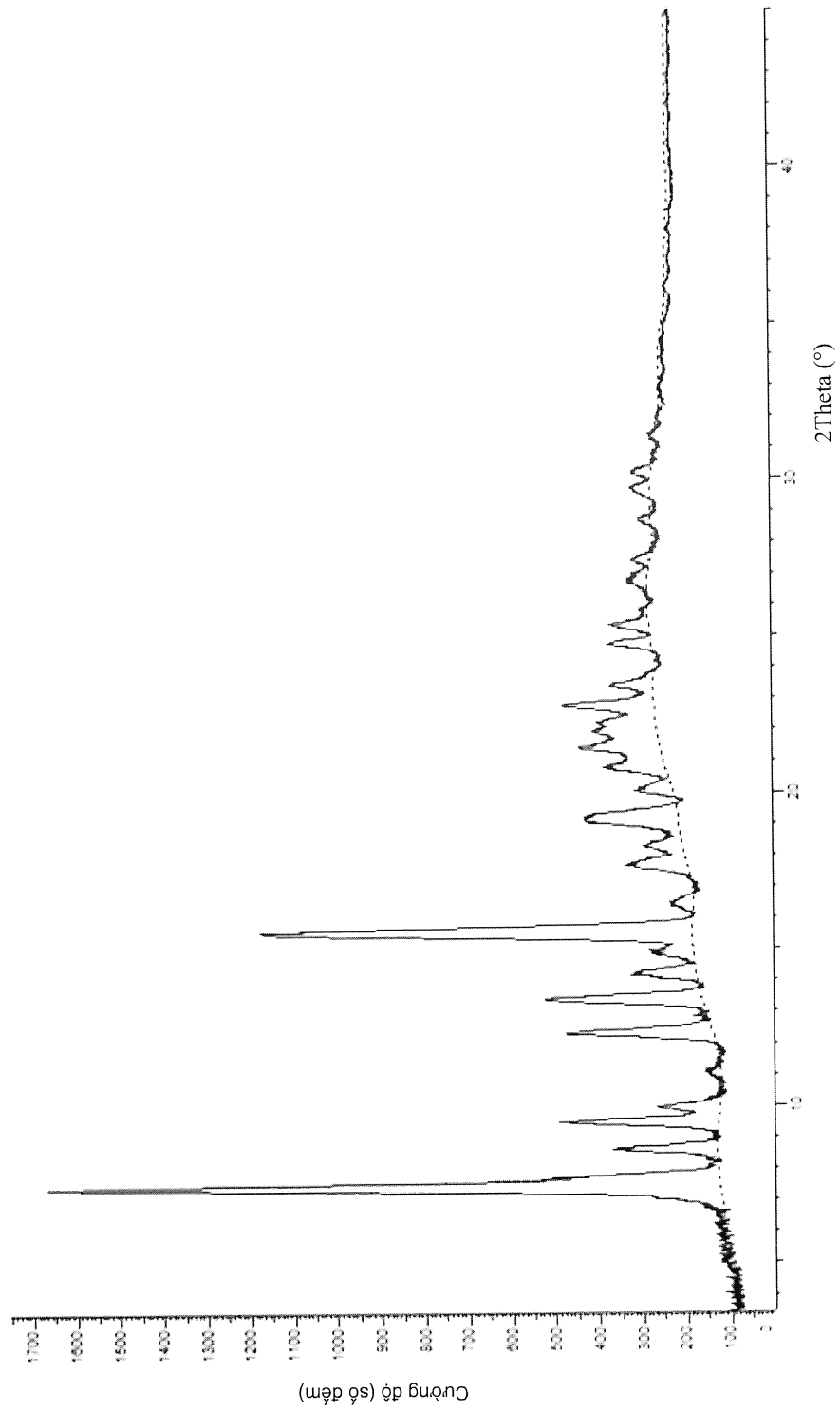


Fig. 4

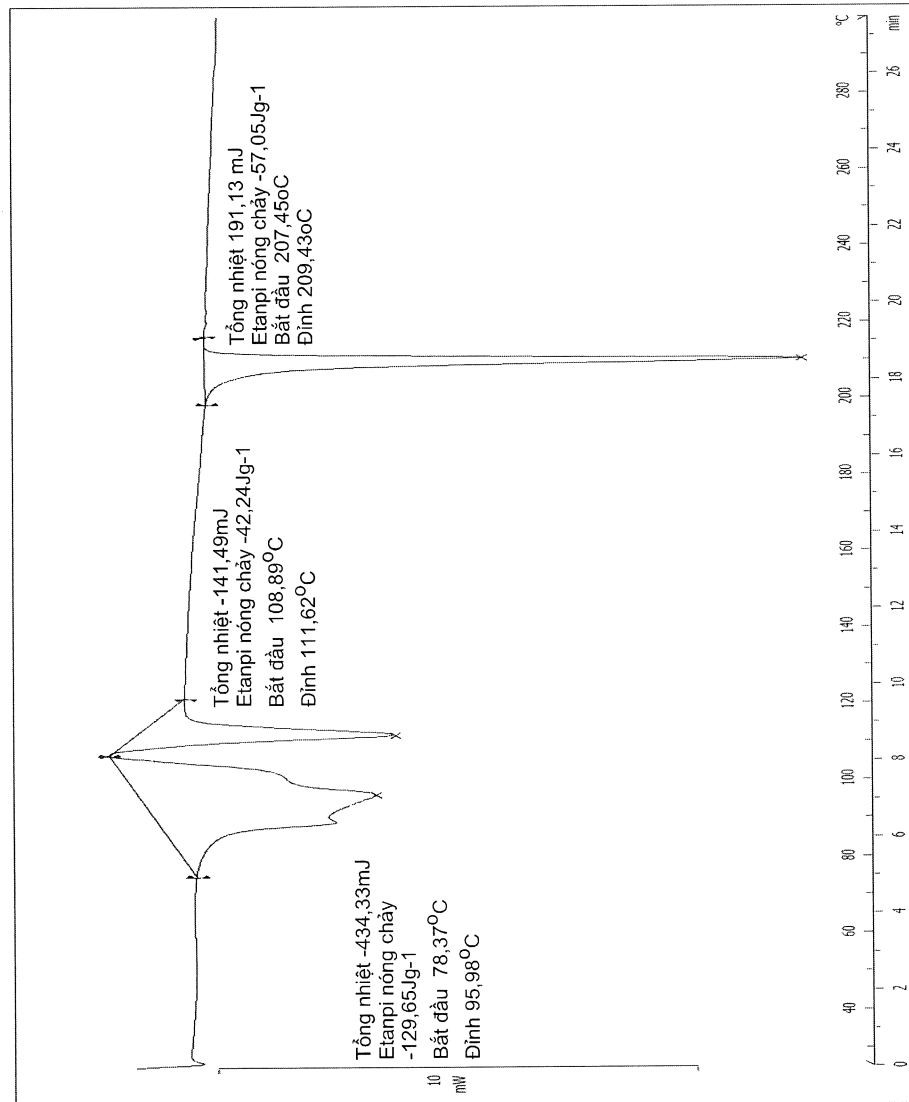


Fig. 5

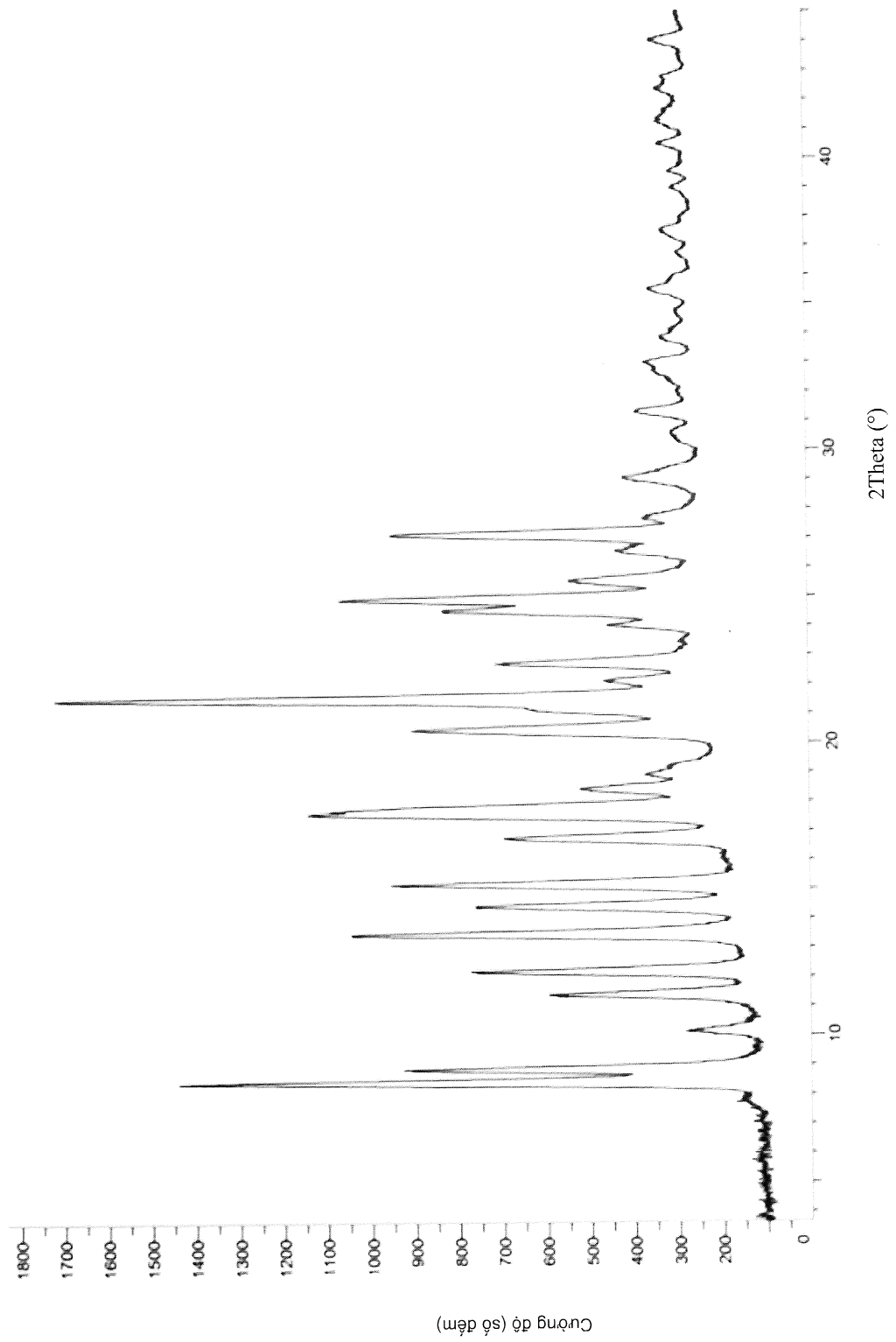


Fig. 6

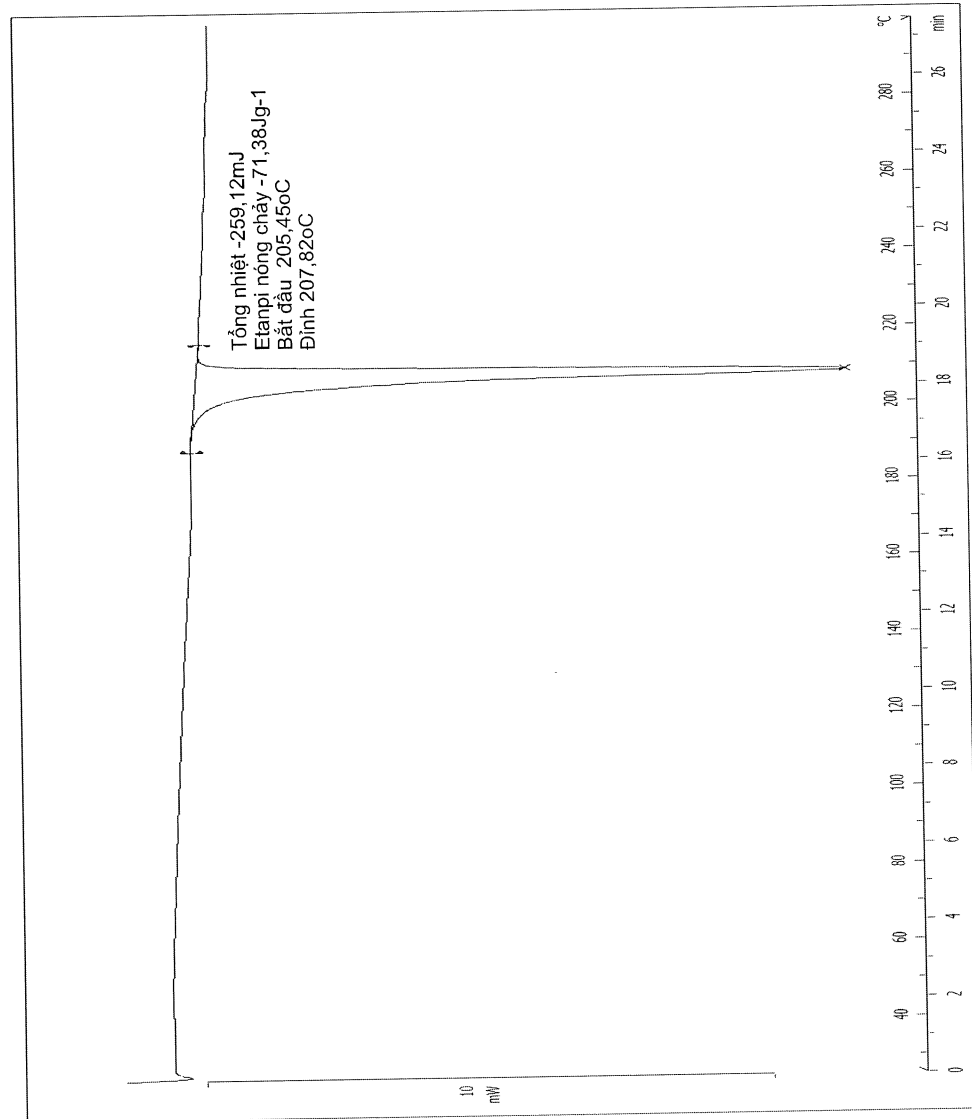


Fig. 7

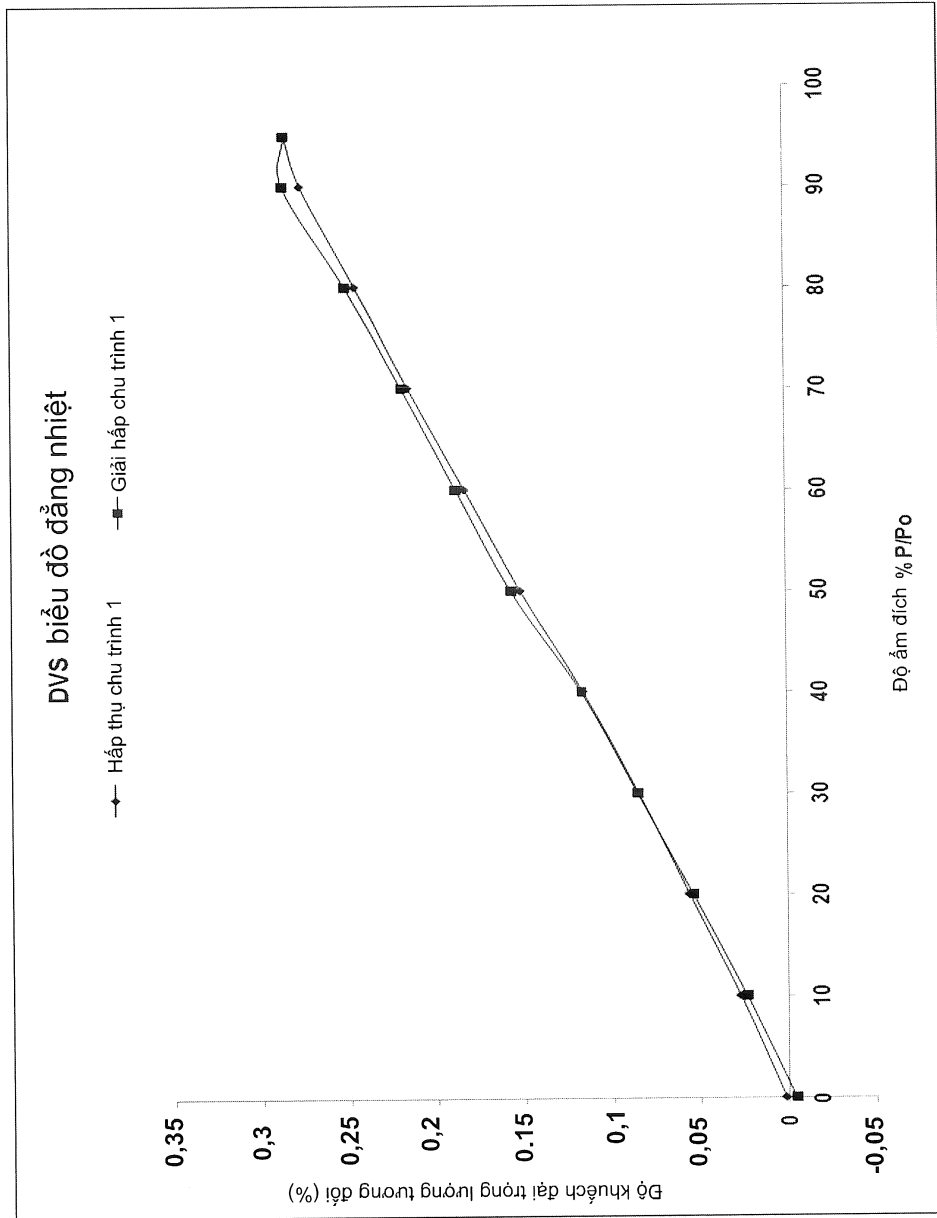


Fig. 8

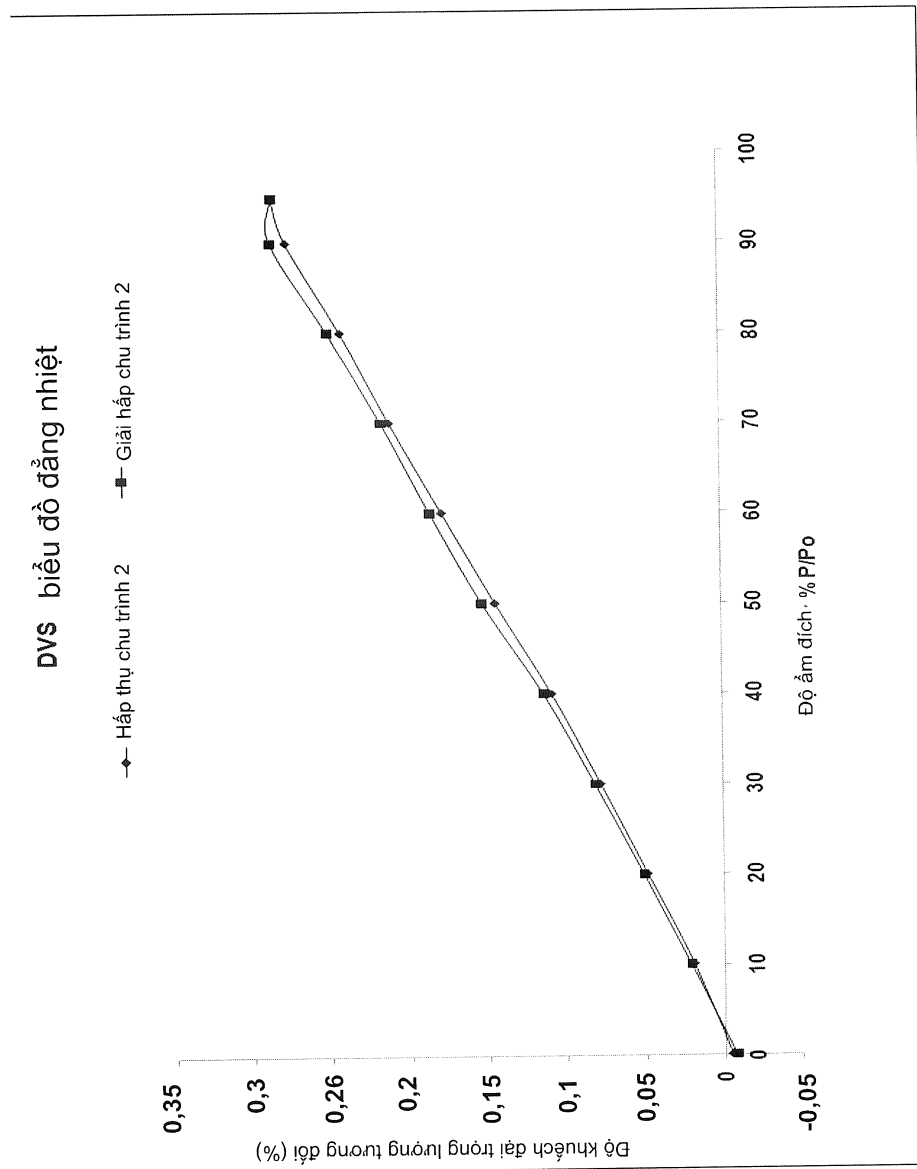


Fig. 9

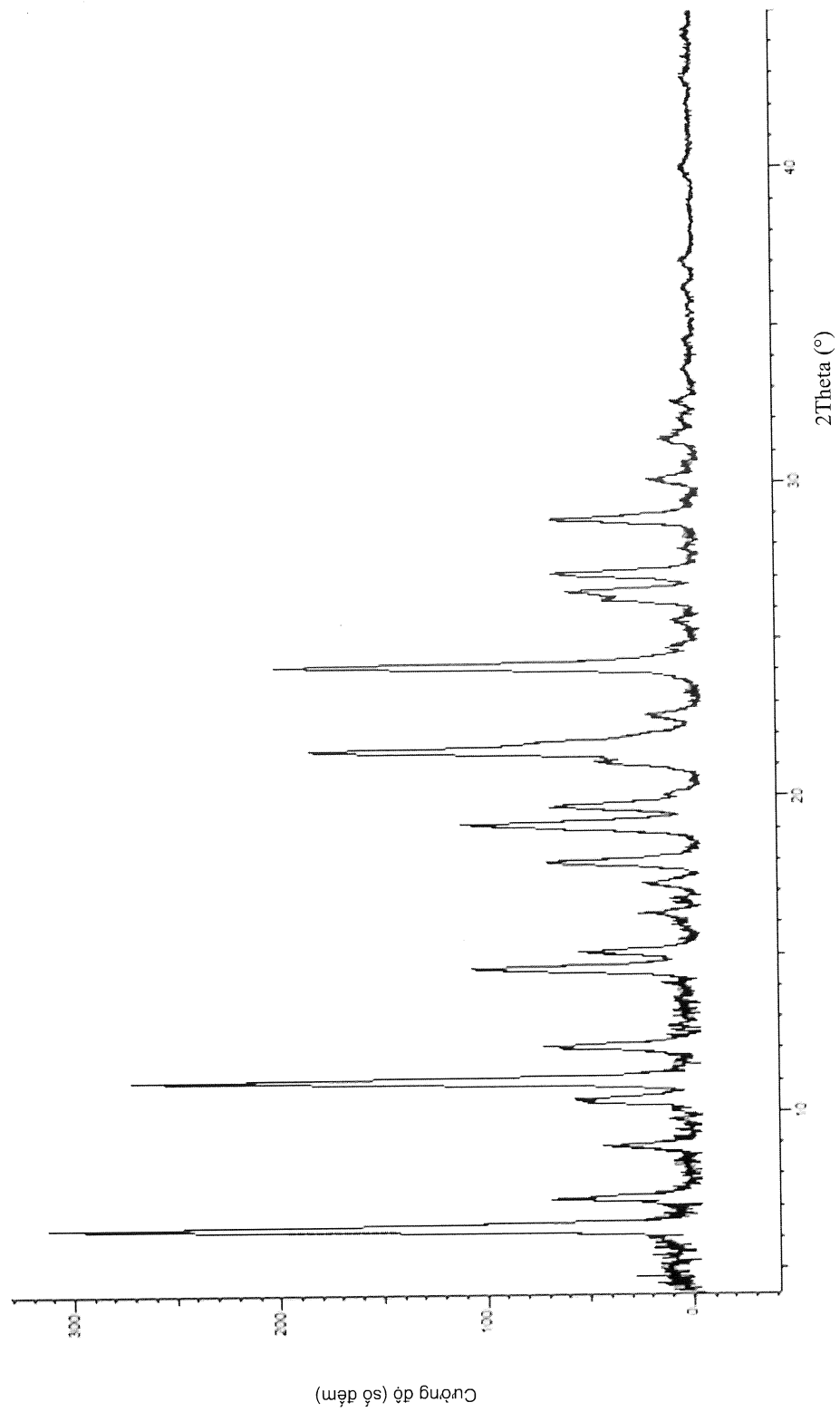


Fig. 10

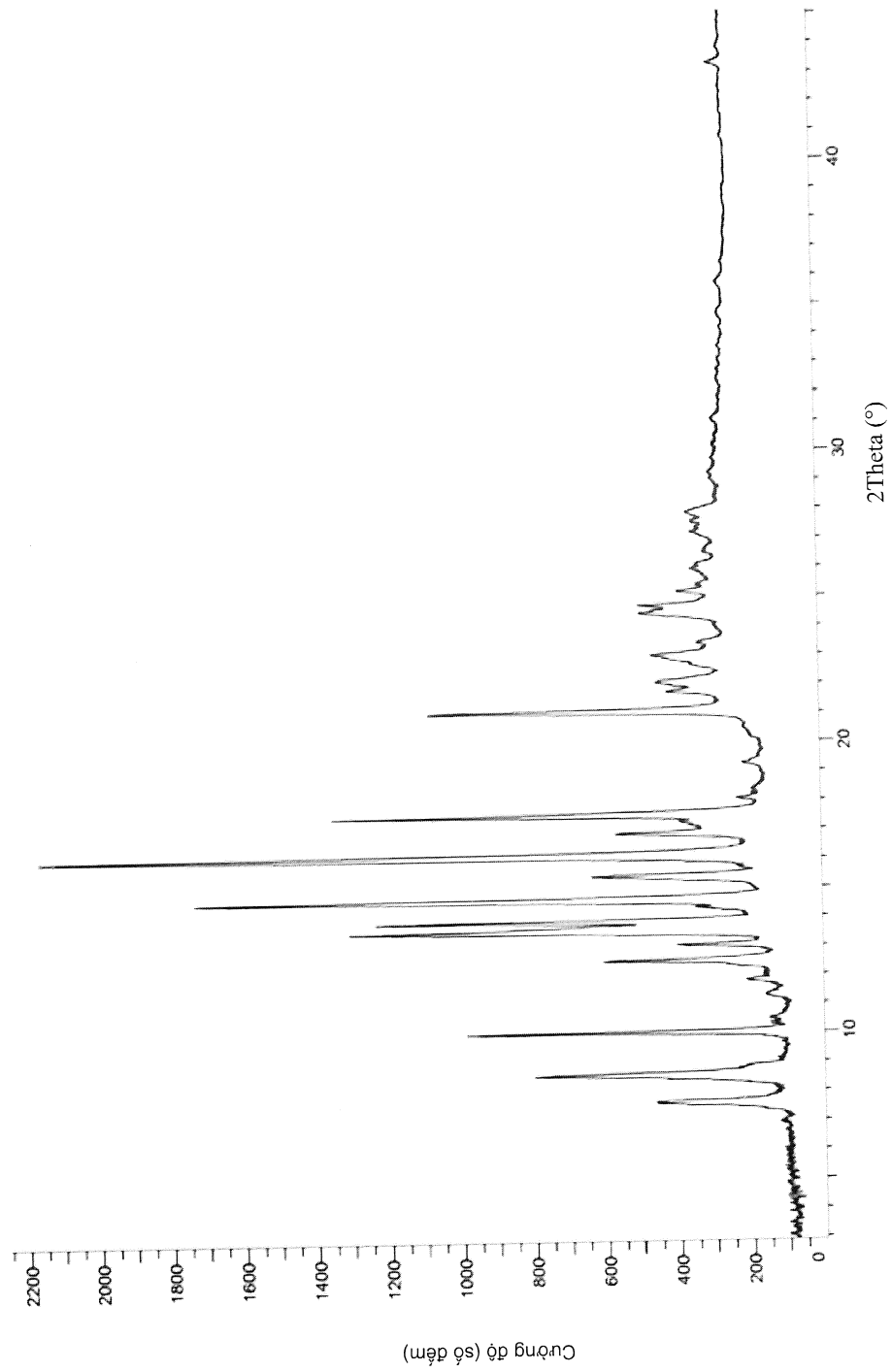


Fig. 11

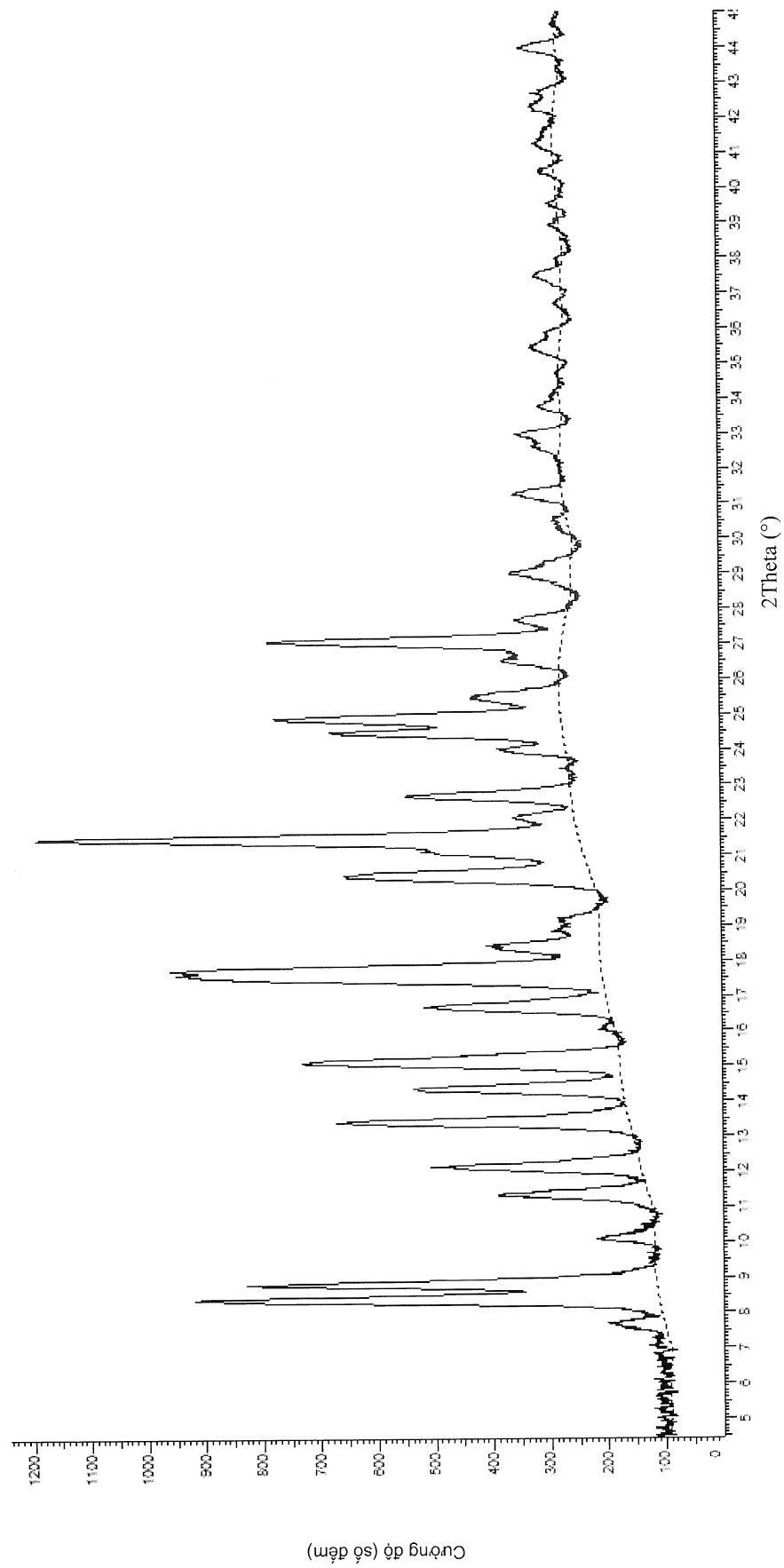


Fig. 12

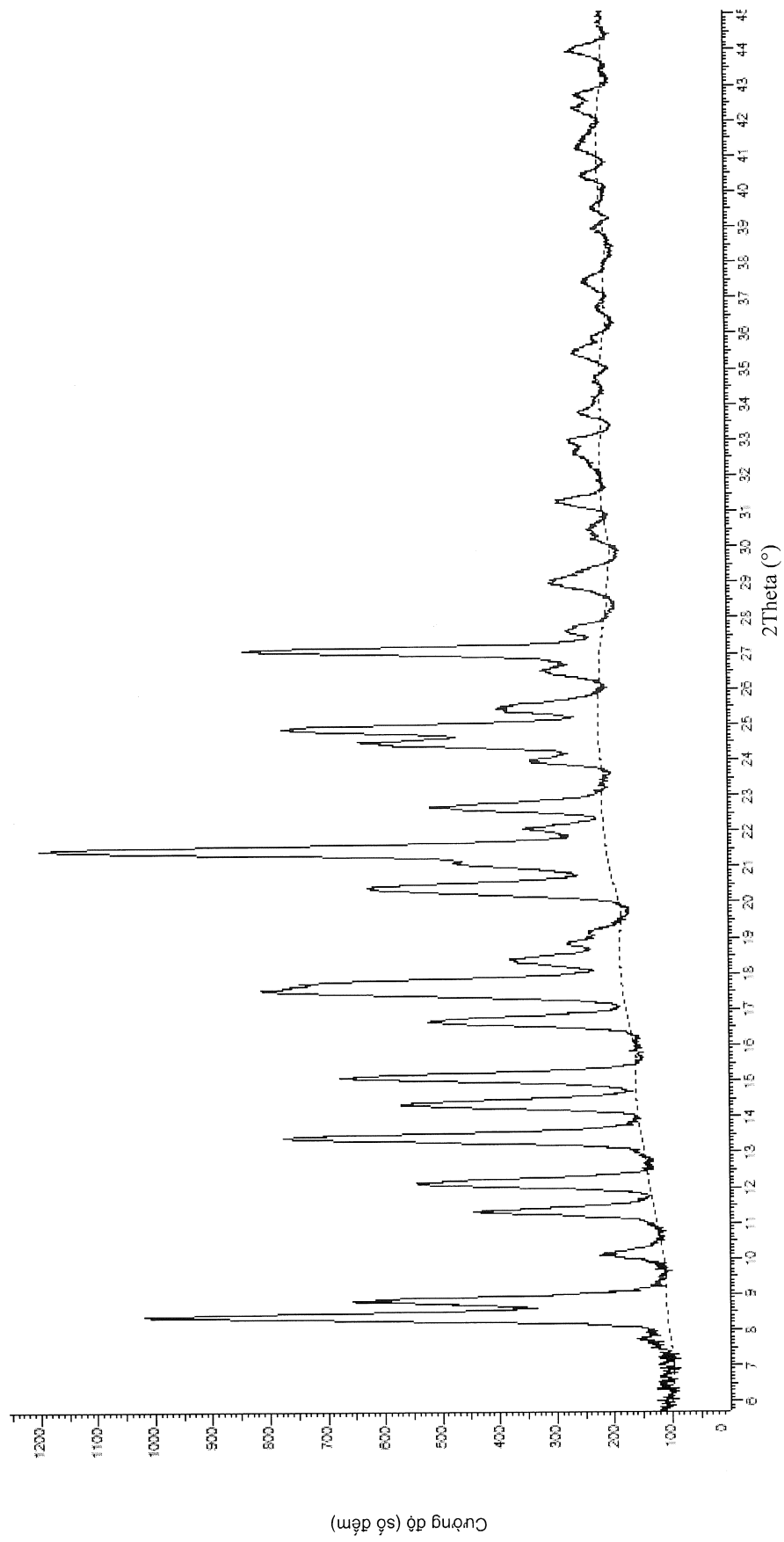


Fig. 13

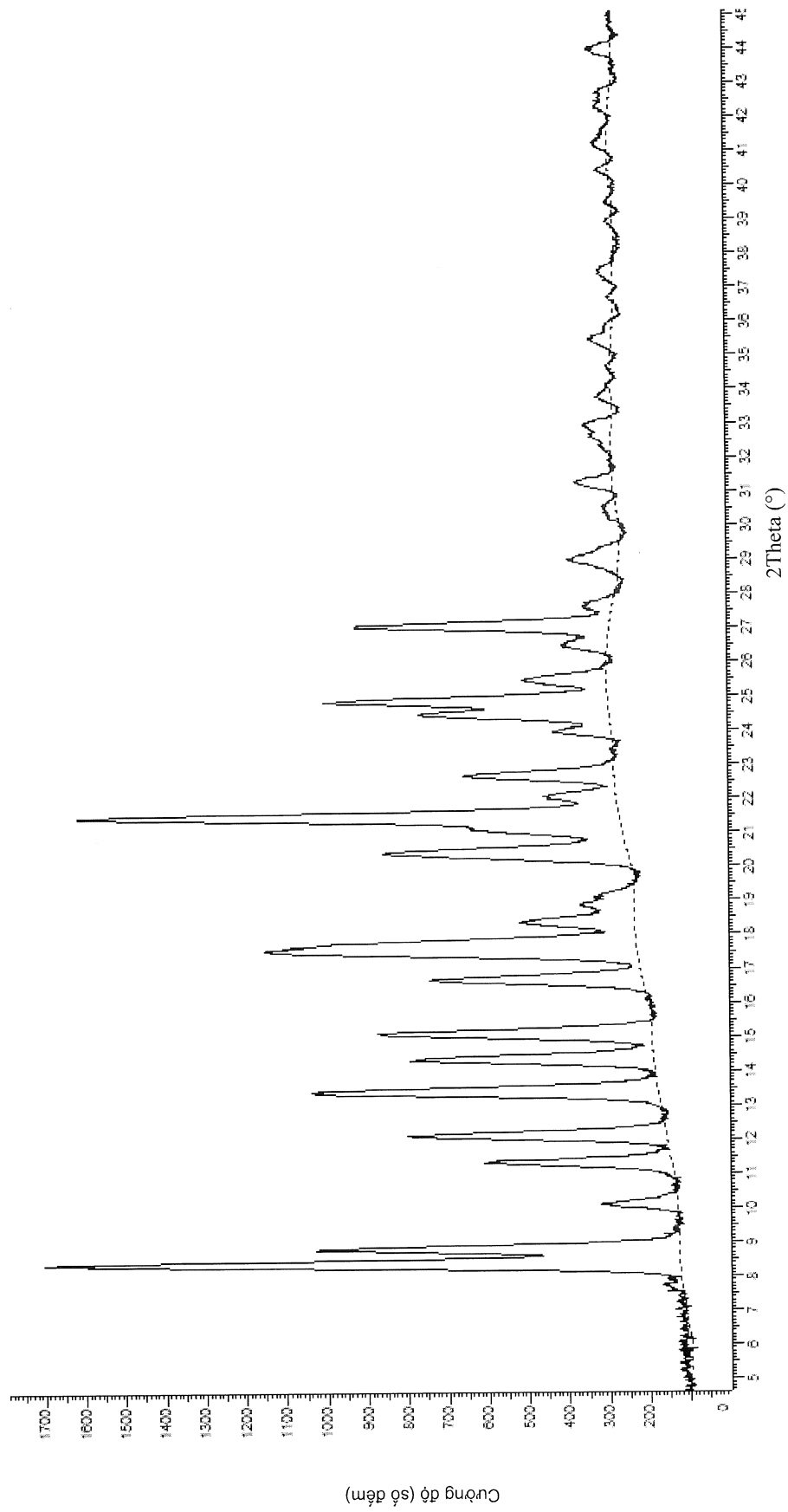


Fig. 14

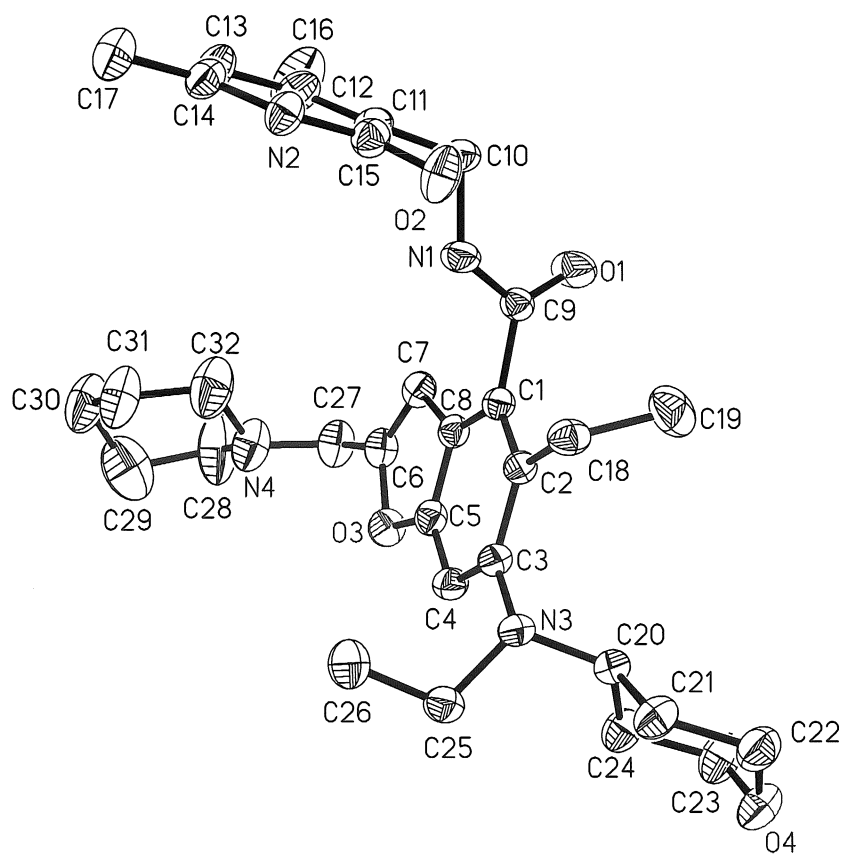


Fig. 15

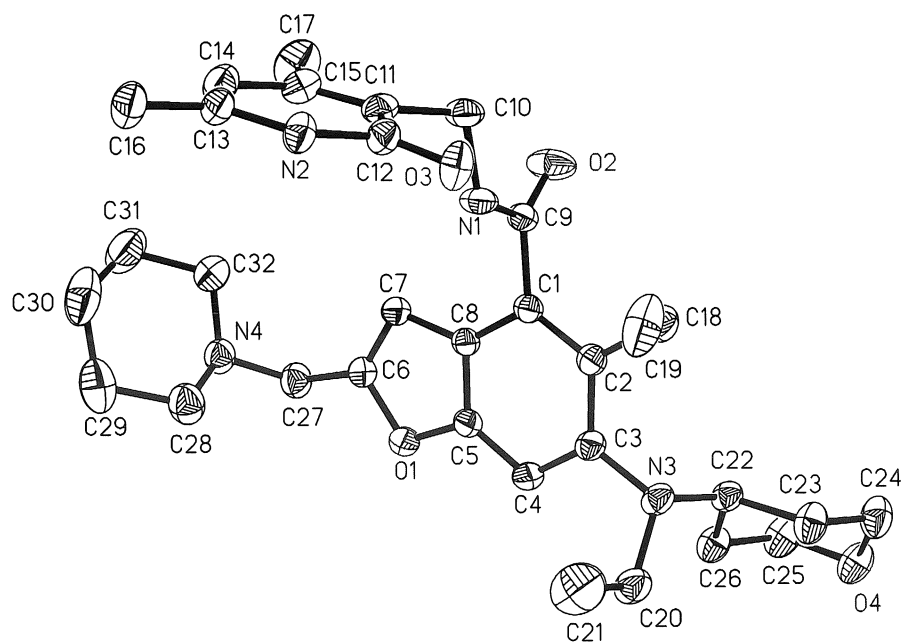


Fig. 16

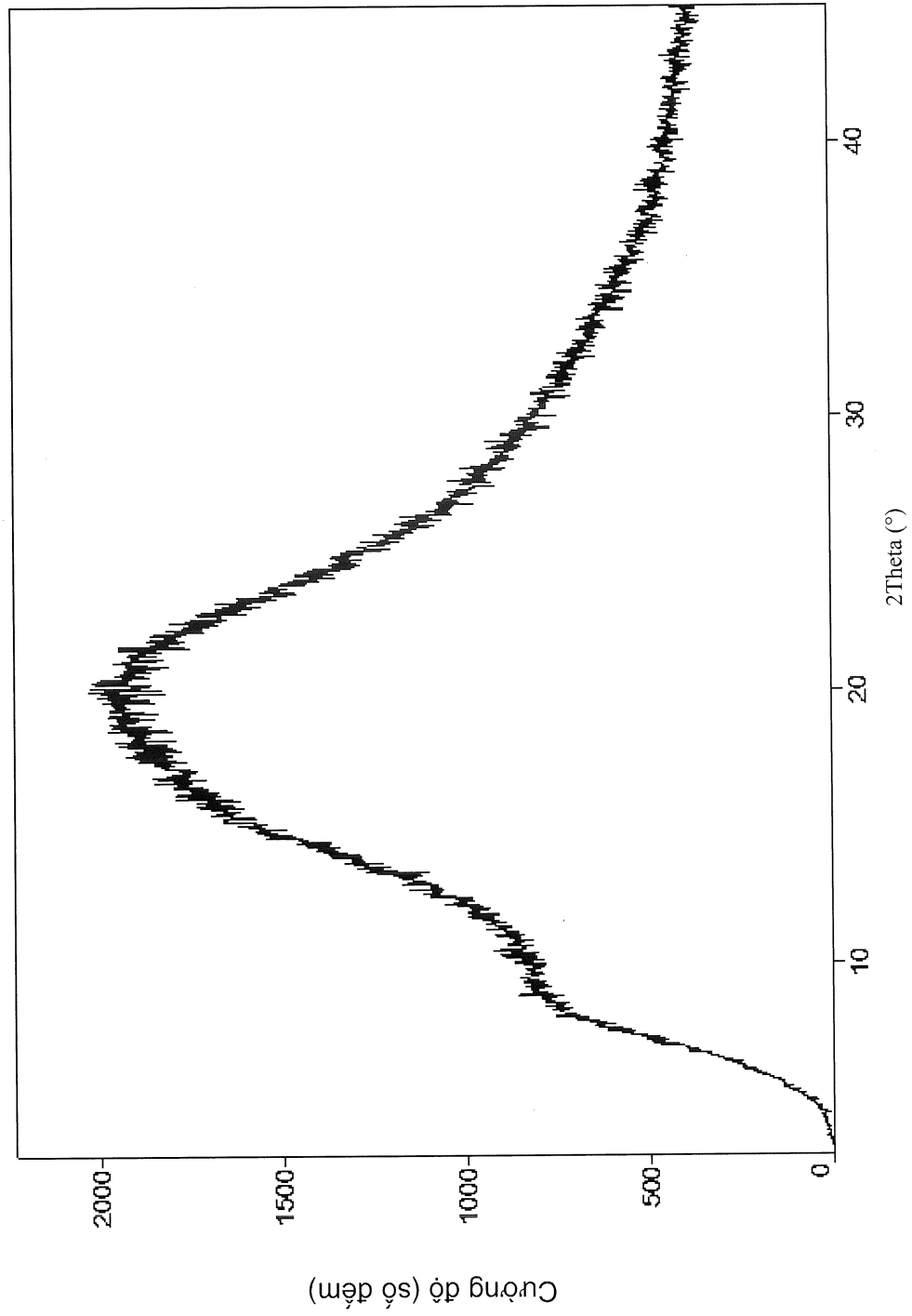


Fig. 17