



(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)



1-0035603

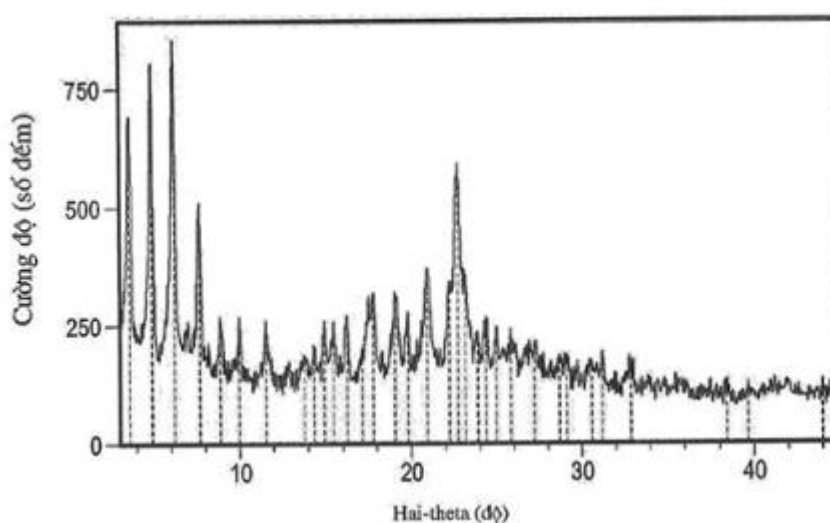
(51)⁷ C07D 211/26; C07D 211/32; A61K
31/44

(13) B

- (21) 1-2018-00924 (22) 11/08/2016
(86) PCT/US2016/046497 11/08/2016 (87) WO 2017/027678 16/02/2017
(30) 62/204,105 12/08/2015 US; 62/326,246 22/04/2016 US
(45) 25/05/2023 422 (43) 25/03/2019 372A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) LI, Qun (CN); PAN, Yongchun (US); HAN, Wayne (US); CAO, Ganfeng (CN);
FRIETZE, William (US); JIA, Zhongjiang (US); SHARIEF, Vaqar (US); ZHOU,
Jiacheng (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ ĐEMETYLaza-1 ĐẶC HIỆU VỚI LYSIN (LSD1),
PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ, DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

(57) Sáng chế đề xuất các muối tosylat của axit 1-{{4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2 phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, phương pháp điều chế chúng, và các chất trung gian trong quá trình điều chế chúng, mà có thể được dùng để điều trị các bệnh liên quan đến hoặc gián tiếp do demetylaza-1 đặc hiệu với lysin (LSD1) gây ra như ung thư. Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa muối này và phương pháp ức chế LSD1 in vitro bằng cách cho tiếp xúc với muối này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các muối tosylat của chất ức chế demetylaza-1 đặc hiệu với lysin (LSD1), kể cả các phương pháp điều chế chúng, và các chất trung gian trong quá trình điều chế chúng, mà có thể được dùng để điều trị các bệnh do LSD1 gián tiếp gây ra như ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự biểu hiện quá mức của demetylaza-1 đặc hiệu với lysin (LSD1) thường được quan sát thấy ở nhiều loại ung thư, kể cả ung thư bàng quang, NSCLC, ung thư biểu mô vú, ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, ung thư kết tràng, sacôm bao gồm ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, sacôm xương, và sacôm cơ vân, u nguyên bào thần kinh, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy ở thực quản, và ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú. Đặc biệt, các nghiên cứu đã phát hiện ra rằng sự biểu hiện quá mức của LSD1 liên quan ở mức độ đáng kể đến các loại ung thư mang tính xâm chiếm về mặt lâm sàng, ví dụ, ung thư tuyến tiền liệt tái phát, NSCLC, u thần kinh đệm, vú, ung thư ruột, ung thư buồng trứng, ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy ở thực quản, và u nguyên bào thần kinh. Theo các nghiên cứu này, việc làm giảm mức độ biểu hiện của LSD1 hoặc việc điều trị bệnh bằng các hợp chất phân tử nhỏ ức chế LSD1 làm thuyên giảm ung thư tăng sinh tế bào và/hoặc gây chết tế bào theo chương trình. Ví dụ, xem tài liệu: Hayami, S., et al., *Overexpression of LSD1 contributes to human carcinogenesis through chromatin regulation in various cancers*. *Int J Cancer*, 2011. 128(3): p. 574-86; Lv, T., et al., *Overexpression of LSD1 promotes proliferation, migration and invasion in non-small cell lung cancer*. *PLoS One*, 2012. 7(4): p. e35065; Serce, N., et al., *Elevated expression of LSD1 (Lysine-specific demethylase 1) during tumour progression from pre-invasive to invasive ductal carcinoma of the breast*. *BMC Clin Pathol*, 2012. 12: p. 13; Lim, S., et al., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1) is highly expressed in ER-negative breast cancers*

and a biomaker predicting aggressive biology. *Carcinogenesis*, 2010. 31(3): p. 512-20; Konovalov, S. and I. Garcia-Bassets, *Analysis of lysine-specific demethylase 1 (LSD1) mRNA in human ovarian tumors and the effects of chemical LSD1 inhibitor in ovarian cancer cell lines*. *J Ovarian Res*, 2013. 6(1): p. 75; Sareddy, G.R., et al., *KDM1 is a novel therapeutic target for the treatment of gliomas*. *Oncotarget*, 2013. 4(1): p. 18-28; Ding, J., et al., *LSD1-mediated epigenetic modification contributes to proliferation and metastasis of colon cancer*. *Br J Cancer*, 2013. 109(4): p. 994-1003; Bennani-Baiti, I.M., et al., *Lysine-specific demethylase 1 (LSD1/KDM1A/AOF2/BHC110) is expressed and is an epigenetic drug target in chondrosarcoma, Ewing's sarcoma, osteosarcoma, and rhabdomyosarcom*. *Hum Pathol*, 2012. 43(8): p. 1300-7; Schulte, J.H., et al., *Lysine-specific demethylase 1 is strongly expressed in poorly differentiated neuroblastoma: implications for therapy*. *Cancer Res*, 2009. 69(5): p. 2065-71; Crea, F., et al., *The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer*. *Mol Cancer*, 2012. 11: p. 52; Suikki, H.E., et al., *Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer*. *Prostate*, 2010. 70(8): p. 889-98; Yu, Y., et al., *High expression of lysine-specific demethylase 1 correlates with poor prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013. 437(2): p. 192-8; Kong, L., et al., *Immunohistochemical expression of RBP2 and LSD1 in papillary thyroid carcinoma*. *Rom J Morphol Embryol*, 2013. 54(3): p. 499-503.

Các chất ức chế LSD1 hiện đang được phát triển để điều trị ung thư. Ví dụ, phân tử axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic và các chất ức chế phân tử nhỏ khác của LSD1 đã được thông báo, ví dụ, trong các công bố đơn đăng ký sáng chế Mỹ số: 2015-0225394, 2015-0225375, 2015-0225401, 2015-0225379, 2016-0009720, 2016-0009711, 2016-0009712, và 2016-0009721. Do đó, trong lĩnh vực kỹ thuật này cần đến các dạng phân tử ức chế LSD1 mới để bào chế các dược phẩm hữu dụng và các dạng liều có các tính chất thích hợp liên quan đến, ví dụ, việc tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình sản xuất các thuốc thành phẩm an toàn, hiệu quả và có chất lượng cao.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất muối của axit p-toluensulfonic của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, hoặc các hydrat hoặc các solvat của nó. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối đi-tosylat ở dạng tinh thể của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm mà chứa muối của axit p-toluensulfonic của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế LSD1 bằng cách sử dụng các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chất trung gian hữu ích để điều chế các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng I.

Hình 2 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng I.

Hình 3 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng I.

Hình 4 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HI.

Hình 5 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HI.

Hình 6 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HI.

Hình 7 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HII.

- Hình 8 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HII.
- Hình 9 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HII.
- Hình 10 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HIII.
- Hình 11 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HIII.
- Hình 12 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HIII.
- Hình 13 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng DH.
- Hình 14 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng DH.
- Hình 15 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng DH.
- Hình 16 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng I.
- Hình 17 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng HI.
- Hình 18 thể hiện đường đẳng nhiệt hấp phụ-giải hấp DVS của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng DH.
- Hình 19 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng II.
- Hình 20 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng II.
- Hình 21 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng II.
- Hình 22 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng III.
- Hình 23 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng III.
- Hình 24 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng III.
- Hình 25 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IIIa.
- Hình 26 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IV.
- Hình 27 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IV.
- Hình 28 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IV.
- Hình 29 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IVa.
- Hình 30 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IVa.
- Hình 31 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IVa.
- Hình 32 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng V.

Hình 33 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng V.
Hình 34 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng V.
Hình 35 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VI.
Hình 36 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VI.
Hình 37 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VI.
Hình 38 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VII.
Hình 39 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VII.
Hình 40 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VII.
Hình 41 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VIII.
Hình 42 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VIII.
Hình 43 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng VIII.
Hình 44 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IX.
Hình 45 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IX.
Hình 46 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng IX.
Hình 47 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng X.
Hình 48 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng X.
Hình 49 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng X.
Hình 50 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XI.
Hình 51 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XI.
Hình 52 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XI.
Hình 53 thể hiện mẫu XRPD của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XII.
Hình 54 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XII.
Hình 55 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng XII.
Hình 56 thể hiện mẫu XRPD của dạng vô định hình của muối đi-tosylat của hợp chất I.

Mô tả chi tiết sáng chế

Tổng quát

Sáng chế đề xuất muối axit của chất ức chế LSD1 và các dạng tinh thể của nó. Đặc biệt, sáng chế đề xuất các muối của axit p-toluensulfonic (axit tosylic) của chất ức chế LSD1 và các dạng tinh thể của chúng. Các muối và các dạng tinh thể được bộc lộ trong bản mô tả này có nhiều ưu điểm, ví dụ, chúng có các tính chất mong muốn, như dễ thao tác, dễ xử lý, tính ổn định khi bảo quản, và dễ tinh chế. Hơn thế nữa, các muối và các dạng tinh thể này có thể là hữu ích để cải thiện các đặc tính hiệu quả của dược phẩm như biên dạng hòa tan, thời hạn sử dụng và mức độ sinh khả dụng.

Định nghĩa

Thuật ngữ " C_{i-j} alkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm hydrocacbon no mà có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm alkyl chứa từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, hoặc từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về gốc alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm hóa chất như metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *s*-butyl, và *t*-butyl.

Thuật ngữ " C_{i-j} alkoxy" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức -O-alkyl, trong đó nhóm alkyl có i đến j nguyên tử cacbon. Các nhóm alkoxy làm ví dụ bao gồm metoxy, etoxy, và propoxy (ví dụ, *n*-propoxy và isopropoxy). Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 3 nguyên tử cacbon.

Các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, I hoặc Br. Theo một số phương án, các thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" được dùng để chỉ nguyên tử halogen được chọn từ F, Cl, hoặc Br. Theo một số phương án, phần tử thể halo là Cl hoặc Br. Theo một số phương án, phần tử thể halo là Cl.

Thuật ngữ " C_{i-j} haloalkyl" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm alkyl có từ một nguyên tử halogen đến $2s+1$ nguyên tử halogen mà có thể là giống nhau hoặc khác nhau, trong đó " s " là số lượng nguyên tử cacbon

trong nhóm alkyl, trong đó nhóm alkyl có i đến j nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là flometyl, diflometyl, hoặc triflometyl. Theo một số phương án, nhóm haloalkyl là triflometyl. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ " C_{i-j} haloalkoxy" được dùng trong bản mô tả này, riêng rẽ hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, để chỉ nhóm có công thức $-O$ -haloalkyl có i đến j nguyên tử cacbon. Nhóm haloalkoxy làm ví dụ là OCF_3 . Ví dụ bổ sung về nhóm haloalkoxy là $OCHF_2$. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy chỉ được flo hóa. Theo một số phương án, nhóm alkyl có 1 đến 6 hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Theo một số phương án, nhóm haloalkoxy là C_{1-4} haloalkoxy.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" được dùng trong bản mô tả này để chỉ một nhóm nguyên tử mà khi được gắn vào nhóm có hoạt tính phản ứng trong phân tử che dấu thì làm giảm hoặc ngăn ngừa hoạt tính phản ứng đó. Các ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong tài liệu: T.W. Greene and P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, (Wiley, 4th ed. 2006), Beaucage and Iyer, *Tetrahedron* 48:2223-23 1 1 (1992), và Harrison and Harrison *et al*, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons. 1971 - 1996). Các nhóm bảo vệ amino đại diện bao gồm các nhóm formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (CBZ), tert-butoxycarbonyl (Boc), trimetyl silyl (TMS), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl (SES), trityl và trityl đã được thế, alyloxycarbonyl, 9-florenylmetyloxycarbonyl (FMOC), nitro-veratryloxycarbonyl (NVOC), tri-isopropylsilyl (TIPS), phenylsulphonyl và các nhóm tương tự (xem cả tài liệu của Boyle, A. L. (biên tập), các carbamat, các amit, các chất dẫn xuất của N-sulfonyl, các nhóm có công thức $-C(O)OR$, trong đó R, ví dụ, là metyl, etyl, t-butyl, benzyl, phenyletyl, $CH_2=CHCH_2-$, và các nhóm tương tự, các nhóm có công thức $-C(O)R'$, trong đó R', ví dụ, là metyl, phenyl, triflometyl, và các nhóm tương tự, các nhóm có công thức $-SO_2R''$, trong đó R'', ví dụ, là tolyl, phenyl, triflometyl, 2,2,5,7,8-pentametylchroman-6-yl, 2,3,6-trimetyl-4-metoxypheyl, và các nhóm tương tự, và các nhóm chứa silanyl như 2-trimetylsilyletoxymetyl, t-butylđimetylsilyl, triisopropylsilyl, và các nhóm tương tự. Nhóm bảo vệ carboxyl bao gồm

các gốc mà có khả năng tạo ra este với carboxyl. Ví dụ, các nhóm bảo vệ carboxyl và carboxyl có thể tạo ra các methyl este đã được thế, các ethyl este đã được thế ở vị trí 2, các 2,6-đialkylphenyleste, các silyl este, các benzyleste đã được thế, và các nhóm tương tự. Các nhóm bảo vệ carboxyl tiêu biểu bao gồm benzyl, 9-florenylmethyl, metoxymethyl, t-butyl, 2,2,2-tricloroethyl, 2-(trimetylsilyl)ethyl, tetrahydropyranyl, benzoxyethyl, pentafluorophenyl, triphenylmethyl, diphenylmethyl, nitrobenzyl, trimetylsilyl, trietylsilyl, t-butylđimetylsilyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ TsOH được dùng trong bản mô tả này để chỉ axit p-toluensulfonic, axit 4-methylbenzensulfonic, hoặc axit tosylic.

Thuật ngữ "khoảng" được dùng trong bản mô tả này, và trừ khi có quy định khác, khi được sử dụng liên quan đến một trị số bằng số hoặc khoảng trị số mà được đưa ra để mô tả muối hoặc dạng rắn cụ thể, ví dụ, nhiệt độ cụ thể hoặc khoảng nhiệt độ như mô tả nhiệt độ nóng chảy, nhiệt độ loại nước, hoặc nhiệt độ chuyển hóa thủy tinh; thay đổi khối lượng như thay đổi khối lượng dưới dạng hàm số của nhiệt độ hoặc độ ẩm; lượng dung môi hoặc lượng nước, ví dụ tính theo khối lượng hoặc tỷ lệ phần trăm; hoặc vị trí đỉnh như trong phân tích, ví dụ, bằng ^{13}C NMR, DSC, TGA và XRPD; biểu thị rằng trị số hoặc khoảng trị số có thể dao động đến mức được xem là hợp lý đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Đặc biệt, thuật ngữ "khoảng", khi được dùng trong ngữ cảnh này, biểu thị rằng trị số bằng số hoặc khoảng trị số có thể thay đổi 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% hoặc 0,1% trị số hoặc khoảng trị số đã nêu trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Thuật ngữ "khoảng", khi được sử dụng liên quan đến trị số độ của góc 2-theta, chỉ góc 2-theta $\pm 0,3$ độ hoặc góc 2-theta $\pm 0,2$ độ.

Các thuật ngữ “đỉnh” hoặc “đỉnh đặc trưng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ sự phản chiếu có chiều cao/cường độ tương đối ít nhất là khoảng 3% chiều cao/cường độ đỉnh tối đa.

Các thuật ngữ "tinh thể" hoặc "dạng tinh thể" được dùng trong bản mô tả này để chỉ dạng tinh thể rắn của hợp chất hóa học bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dạng tinh thể một

thành phần hoặc nhiều thành phần, ví dụ, bao gồm các solvat, các hydrat, các hợp chất thể bao, và các đồng tinh thể. Thuật ngữ “dạng tinh thể” có nghĩa là cấu hình dạng lưới nhất định của hợp chất tinh thể. Các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất thường có mạng lưới tinh thể khác nhau (ví dụ, tế bào đơn vị), thường có các tính chất lý học khác nhau được quy cho các mạng lưới tinh thể khác nhau của chúng, và trong một số trường hợp, có hàm lượng nước hoặc hàm lượng dung môi khác nhau. Các mạng tinh thể khác nhau có thể được xác định theo các phương pháp xác định tính chất trạng thái rắn như phương pháp nhiễu xạ bột bằng tia X (XRPD). Các phương pháp khác để xác định tính chất như phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), hấp thu hơi động học (DVS), và các phương pháp tương tự giúp xác định dạng tinh thể cũng như giúp xác định tính ổn định và hàm lượng dung môi/nước.

Các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất cụ thể, như muối theo sáng chế, có thể bao gồm cả các dạng khan của hợp chất đó và các dạng đã được solvat/đã được hydrat hóa của hợp chất đó, trong đó từng dạng khan và từng dạng đã được solvat/hydrat hóa khác biệt nhau theo các mẫu XRPD khác nhau, hoặc các phương pháp xác định tính chất trạng thái rắn khác, nhờ đó biểu thị được các mạng tinh thể khác nhau. Trong một số trường hợp, một dạng tinh thể (ví dụ, xác định được theo mẫu XRPD duy nhất) có thể có hàm lượng nước hoặc hàm lượng dung môi biến đổi, trong khi mạng lưới này hầu như không thay đổi (như mẫu XRPD) bất kể sự thay đổi về thành phần liên quan đến nước và/hoặc dung môi.

Mẫu XRPD của sự phản chiếu (đỉnh) thường được xem là dấu vết của dạng tinh thể cá biệt. Đã biết rõ rằng mật độ tương đối của các đỉnh XRPD có thể thay đổi đáng kể tùy theo, trong số nhiều thứ, kỹ thuật chuẩn bị mẫu, phân bố kích thước tinh thể, bộ lọc được sử dụng, quy trình theo dõi mẫu, và thiết bị cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, đỉnh mới có thể quan sát được hoặc các đỉnh hiện có có thể biến mất, tùy theo loại máy hoặc các thông số cài đặt (ví dụ, liệu bộ lọc Ni có được sử dụng hay không). Thuật ngữ “đỉnh” được dùng trong bản mô tả này để chỉ phản xạ có chiều cao/cường độ tương đối ít nhất là khoảng 3% hoặc ít nhất là khoảng 4% chiều cao/cường độ của đỉnh tối đa. Hơn thế nữa, thay đổi theo thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến các trị số góc 2-theta.

Do đó, các tên gán cho đỉnh, như được bộc lộ trong bản mô tả này, có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$ (góc 2-theta) hoặc khoảng $0,3^\circ$ (góc 2-theta), và thuật ngữ “hầu như” như được dùng liên quan đến XRPD trong bản mô tả này nhằm bao trùm cả các biến thiên nêu trên.

Cũng theo cách đó, số đọc nhiệt độ liên quan đến DSC, TGA, hoặc các thử nghiệm khác liên quan đến nhiệt có thể thay đổi khoảng $\pm 3^\circ\text{C}$ tùy theo dụng cụ, các cài đặt cụ thể, chuẩn bị mẫu, v.v.. Do đó, dạng tinh thể được thông báo trong bản mô tả này có biểu đồ nhiệt DSC “cơ bản” như được thể hiện trên hình bất kỳ được hiểu là có tính đến cả sự thay đổi đó.

Các dạng tinh thể của hợp chất có thể thu được theo nhiều phương pháp, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, kết tinh lại nóng chảy, làm nguội nóng chảy, kết tinh lại dung môi, kết tinh lại trong không gian hạn chế, ví dụ, trong các lỗ có kích thước nano hoặc các mao mạch, kết tinh lại trên bề mặt hoặc khuôn mẫu, ví dụ, trên polyme, kết tinh lại với sự có mặt của các chất phụ gia, ví dụ, các phân tử đối đồng tinh thể, việc khử solvat, loại nước, làm bay hơi nhanh, làm nguội nhanh, làm nguội chậm, khuếch tán hơi, làm thăng hoa, tiếp xúc với hơi ẩm, nghiền và nghiền nhỏ giọt dung môi.

Các thuật ngữ "vô định hình" hoặc "dạng vô định hình" được dùng trong bản mô tả này nhằm để chỉ hợp chất, thành phần, hoặc sản phẩm liên quan hầu như không là tinh thể như xác định được, ví dụ, theo phương pháp XRPD hoặc khi hợp chất, thành phần, hoặc sản phẩm liên quan, ví dụ, không là lưỡng chiết khi được quan sát bằng kính hiển vi. Theo các phương án nhất định, mẫu chứa dạng vô định hình của hợp chất có thể hầu như không chứa các dạng vô định hình khác và/hoặc các dạng tinh thể. Ví dụ, hợp chất vô định hình có thể được xác định theo phổ XRPD khi không có phản xạ.

Theo một số phương án, các muối (hoặc các hydrat và các solvat của chúng) theo sáng chế được điều chế thành mẻ được gọi là các mẻ, các mẫu, hoặc các chế phẩm. Các mẻ, các mẫu, hoặc các chế phẩm có thể bao gồm các muối theo sáng chế ở dạng tinh thể

hoặc dạng phi tinh thể bất kỳ được bộc lộ trong bản mô tả này, kể cả dạng đã được hydrat hóa và dạng không được hydrat hóa, và hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “hydrat” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là dạng rắn của muối di-tosylat của hợp chất I mà bao gồm cả nước. Nước trong hydrat có thể có mặt với lượng tỷ lệ tính theo lượng muối ở dạng rắn, hoặc có thể có mặt với lượng khác nhau, như có thể được thấy liên quan đến các hydrat rắn.

Thuật ngữ “độ tinh khiết của tinh thể” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là tỷ lệ phần trăm của dạng tinh thể trong chế phẩm hoặc mẫu mà có thể chứa các dạng khác như dạng vô định hình của cùng một hợp chất, hoặc ít nhất một dạng tinh thể khác của hợp chất đó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Thuật ngữ “hầu như là tinh thể” được dùng trong bản mô tả này có nghĩa là phần lớn trọng lượng của mẫu hoặc chế phẩm chứa muối (hoặc hydrat hoặc solvat của chúng) theo sáng chế là tinh thể và phần còn lại của mẫu là dạng phi tinh thể (ví dụ, dạng vô định hình) của cùng một hợp chất. Theo một số phương án, mẫu hầu như là tinh thể có mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 95% (ví dụ, khoảng 5% dạng phi tinh thể của hợp chất đó), tốt hơn nếu mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 96% (ví dụ, khoảng 4% dạng phi tinh thể của hợp chất đó), tốt hơn nữa nếu mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 97% (ví dụ, khoảng 3% dạng phi tinh thể của hợp chất đó), còn tốt hơn nữa nếu mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 98% (ví dụ, khoảng 2% dạng phi tinh thể của hợp chất đó), còn tốt hơn nữa nếu mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 99% (ví dụ, khoảng 1% dạng phi tinh thể của hợp chất đó), và tốt nhất mức độ kết tinh là khoảng 100% (ví dụ, khoảng 0% dạng phi tinh thể của hợp chất đó). Theo một số phương án, thuật ngữ “hoàn toàn tinh thể” có nghĩa là mức độ kết tinh ít nhất là khoảng 99% hoặc khoảng 100%.

Thuật ngữ “dược dụng” được dùng trong bản mô tả này để chỉ các hợp chất, các nguyên liệu, các dược phẩm, và/hoặc các dạng liều mà, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, là thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, kích ứng, phản ứng dị ứng, tính sinh miễn dịch hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, phù hợp với tỷ lệ hợp lý giữa lợi ích và nguy cơ.

Thuật ngữ "chất mang hoặc tá dược được dụng" được dùng trong bản mô tả này để chỉ chất liệu được dụng, chế phẩm, hoặc chất dẫn, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, dung môi, hoặc chất liệu bao nang. Các tá dược hoặc các chất mang thường là an toàn, không độc và không là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác và bao gồm các tá dược hoặc các chất mang mà là chấp nhận được để dùng trong thú y cũng như dùng làm thuốc cho người. Theo một phương án, từng thành phần là "dược dụng" như được xác định trong bản mô tả này. Ví dụ, xem các tài liệu: *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th ed.; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, 3rd ed.; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, 2nd ed.; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Thuật ngữ "cho tiếp xúc" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc đưa các gốc đã được chỉ định lại với nhau trong một hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, cho enzym LSD1 "tiếp xúc" với hợp chất theo sáng chế bao gồm việc dùng hợp chất theo sáng chế cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có enzym LSD1, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất theo sáng chế vào mẫu chứa chế phẩm tế bào hoặc chế phẩm tinh khiết chứa enzym LSD1.

Các thuật ngữ "cá thể" hoặc "bệnh nhân" được dùng trong bản mô tả này thay thế lẫn nhau để chỉ động vật bất kỳ, kể cả các động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột to, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc các động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị bệnh" được dùng trong bản mô tả này để chỉ lượng hoạt chất hoặc dược chất mà thể hiện đáp ứng sinh học hoặc đáp ứng điều trị đang được nhà nghiên cứu, bác sỹ thú y, bác sỹ điều trị hoặc thầy thuốc tìm kiếm ở mô, hệ cơ quan, động vật, cá thể hoặc người. Lượng hữu hiệu để điều trị bệnh thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý và mức độ nặng của nó và lứa tuổi, thể trọng, v.v., của động vật có vú cần được điều trị. Nói chung, các kết quả đáng hài lòng ở đối tượng

được biểu thị đạt được với liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,1g đến 10g/kg thể trọng của đối tượng. Theo một số phương án, liều lượng hằng ngày nằm trong khoảng từ 0,10mg đến 10,0mg/kg thể trọng, nằm trong khoảng từ 1,0mg đến 3,0mg/kg thể trọng, từ 3mg đến 10mg/kg thể trọng, từ 3mg đến 150mg/kg thể trọng, từ 3mg đến 100mg/kg thể trọng, nằm trong khoảng từ 10mg đến 100mg/kg thể trọng, nằm trong khoảng từ 10mg đến 150mg/kg thể trọng, hoặc nằm trong khoảng từ 150mg đến 1000mg/kg thể trọng. Liều lượng có thể được dùng một cách thuận tiện, ví dụ, trong các liều đã được chia nhỏ đến bốn lần mỗi ngày hoặc ở dạng được giải phóng từ từ.

Các thuật ngữ "điều trị bệnh" hoặc "việc điều trị" được dùng trong bản mô tả này để chỉ việc ức chế bệnh; ví dụ, việc ức chế bệnh, tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý (tức là ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) hoặc làm thuyên giảm bệnh; ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý ở cá thể mà đang mắc hoặc đang biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh, tình trạng hoặc rối loạn bệnh lý (tức là làm đảo ngược bệnh lý học và/hoặc triệu chứng học) như làm giảm mức độ nặng của bệnh.

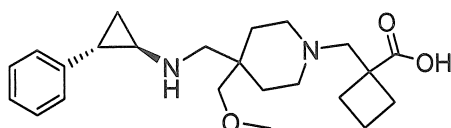
Thuật ngữ “cho phản ứng” được dùng trong bản mô tả này như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường chỉ việc đưa các hóa chất phản ứng lại gần nhau theo cách sao cho cho phép tương tác của chúng xảy ra ở mức độ phân tử để đạt được biến nạp hóa học hoặc vật lý. Theo một số phương án, phản ứng bao gồm ít nhất hai chất phản ứng, trong đó một hoặc nhiều đương lượng chất phản ứng thứ hai được sử dụng với chất phản ứng thứ nhất. Theo một số phương án, bước phản ứng của quy trình tổng hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất ngoài các chất phản ứng như dung môi và/hoặc chất xúc tác. Các bước phản ứng của các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện trong thời gian và trong các điều kiện thích hợp để điều chế sản phẩm đã xác định.

Các thuật ngữ “kết hợp” và “trộn” được dùng trong bản mô tả này liên quan đến các chất phản ứng của phản ứng hóa học được sử dụng thay thế lẫn thuật ngữ “cho phản ứng” trong bản mô tả này. Thuật ngữ “liên hợp” còn có thể được xem là thay thế lẫn được cho

thuật ngữ “cho phản ứng” nhưng có thể được sử dụng cùng với bước phản ứng mà bao gồm việc liên kết hai phân đoạn hữu cơ.

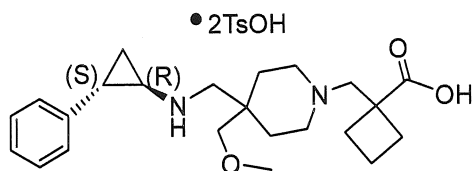
Muối của axit p-toluensulfonic

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các muối của axit p-toluen sulfonic (hoặc axit tosylic) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, hoặc các hydrat hoặc các solvat của chúng. Hợp chất I là axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic có công thức dưới đây:



Hợp chất I

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, mà được thể hiện dưới đây và trong bản mô tả này được gọi là “muối đi-tosylat của hợp chất I”, “axit bis-p-toluensulfonic của hợp chất I”, “muối của axit bis-p-toluensulfonic của hợp chất I”, “axit đi-p-toluensulfonic của hợp chất I”, “muối của axit đi-p-toluensulfonic của hợp chất I”, “bis(4-methylbenzensulfonat) của hợp chất I”, hoặc muối đi-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.



muối đi-tosylat của hợp chất I

Cần phải hiểu rằng muối tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic chứa cation của

axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (ví dụ, theo một phương án, đã được proton hóa tại một vị trí của nguyên tử, hoặc theo các phương án khác, đã được proton hóa tại nhiều hơn một vị trí của nguyên tử) và ít nhất một anion của axit p-toluensulfonic, trong đó anion trong bản mô tả này thường được gọi là "tosylat". Theo các phương án nhất định, dạng rắn của muối tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic sẽ bao gồm axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic và axit p-toluensulfonic theo tỷ lệ phân tử gam khoảng 1:1. Theo các phương án nhất định, dạng rắn của muối đi-tosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic bao gồm axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic và axit p-toluensulfonic theo tỷ lệ phân tử gam 1:2.

Theo một phương án, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này là khoảng 1:2. Theo phương án khác, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này là khoảng 1:1. Theo phương án khác, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này là khoảng 1:1,5. Theo phương án khác, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này là khoảng 1:0,5. Theo phương án khác, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này là khoảng 1:2,5. Theo phương án khác, tỷ lệ phân tử gam giữa hợp chất I so với axit p-toluensulfonic trong muối này nằm trong khoảng từ 1:0,5 đến khoảng 1:2.

Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là hydrat. Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là anhydrat. Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là mono-hydrat (ví dụ, tỷ lệ phân tử gam của muối này so với nước là khoảng 1:1). Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là đi-hydrat (ví dụ, tỷ lệ phân tử gam của muối này

so với nước là khoảng 1:2). Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là bán hydrat (ví dụ, tỷ lệ phân tử gam của muối này so với nước là khoảng 2:1). Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I có một hoặc nhiều phân tử nước trong mỗi phân tử muối.

Các muối tosylat của hợp chất I là các chất ức chế LSD1 có thể được dùng để điều trị bệnh. Các ưu điểm của muối của axit tosylic của hợp chất I bao gồm mức độ kết tinh cao, nhiệt độ nóng chảy cao, dạng tinh thể ổn định, và tính chất không hút ẩm, các ưu điểm này tạo điều kiện thuận lợi cho việc tinh chế, khả năng tái tạo, tăng quy mô, xử lý, và bào chế dược chất.

Muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I có thể được điều chế ở dạng rắn vô định hình, như tinh thể rắn, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I là muối di-tosylat. Theo một số phương án, muối di-tosylat của hợp chất I hầu như là tinh thể. Theo các phương án nhất định, muối di-tosylat của hợp chất I có mức độ tinh khiết tinh thể ít nhất là khoảng 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% hoặc 99%. Theo một số phương án, muối di-tosylat của hợp chất I là tinh thể với mức độ tinh khiết tinh thể khoảng 100%.

Dạng I của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, tinh thể rắn có dạng I, mà được mô tả dưới đây trong các ví dụ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc $3,6 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 6,2 (ví dụ, $6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 7,7 (ví dụ, $7,7 \pm 0,3$ hoặc $7,7 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 22,7 (ví dụ, $22,7 \pm 0,3$ hoặc $22,7 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng

4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$) hoặc khoảng 6,2 (ví dụ, $6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ít nhất là một đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, ở khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc $3,6 \pm 0,2$), khoảng 4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$), hoặc khoảng 6,2 (ví dụ, $6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc $3,6 \pm 0,2$), khoảng 4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$), khoảng 6,2 (ví dụ, $6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$), khoảng 7,7 (ví dụ, $7,7 \pm 0,3$ hoặc $7,7 \pm 0,2$) và khoảng 22,7 (ví dụ, $22,7 \pm 0,3$ hoặc $22,7 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có hai hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc $3,6 \pm 0,2$), khoảng 4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$), khoảng 6,2 ($6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$), khoảng 7,7 (ví dụ, $7,7 \pm 0,3$ hoặc $7,7 \pm 0,2$), khoảng 22,7 (ví dụ, $22,7 \pm 0,3$ hoặc $22,7 \pm 0,2$), khoảng 8,9 (ví dụ, $8,9 \pm 0,3$ hoặc $8,9 \pm 0,2$), khoảng 10,0 (ví dụ, $10,0 \pm 0,3$ hoặc $10,0 \pm 0,2$), khoảng 11,5 (ví dụ, $11,5 \pm 0,3$ hoặc $11,5 \pm 0,2$), khoảng 14,3 (ví dụ, $14,3 \pm 0,3$ hoặc $14,3 \pm 0,2$), khoảng 15,0 (ví dụ, $15,0 \pm 0,3$ hoặc $15,0 \pm 0,2$), khoảng 15,5 (ví dụ, $15,5 \pm 0,3$ hoặc $15,5 \pm 0,2$), khoảng 16,3 (ví dụ, $16,3 \pm 0,3$ hoặc $16,3 \pm 0,2$), khoảng 17,8 (ví dụ, $17,8 \pm 0,3$ hoặc $17,8 \pm 0,2$), khoảng 19,1 (ví dụ, $19,1 \pm 0,3$ hoặc $19,1 \pm 0,2$), khoảng 19,8 (ví dụ, $19,8 \pm 0,3$ hoặc $19,8 \pm 0,2$), khoảng 20,9 (ví dụ, $20,9 \pm 0,3$ hoặc $20,9 \pm 0,2$), và khoảng 22,2 (ví dụ, $22,2 \pm 0,3$ hoặc $22,2 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có ba hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc $3,6 \pm 0,2$), khoảng 4,9 (ví dụ, $4,9 \pm 0,3$ hoặc $4,9 \pm 0,2$), khoảng 6,2 ($6,2 \pm 0,3$ hoặc $6,2 \pm 0,2$), khoảng 7,7 (ví dụ, $7,7 \pm 0,3$ hoặc $7,7 \pm 0,2$), khoảng 22,7 (ví dụ, $22,7 \pm 0,3$ hoặc $22,7 \pm 0,2$), khoảng 8,9 (ví dụ, $8,9 \pm 0,3$ hoặc $8,9 \pm 0,2$), khoảng 10,0 (ví dụ, $10,0 \pm 0,3$ hoặc $10,0 \pm 0,2$), khoảng 11,5 (ví dụ, $11,5 \pm 0,3$ hoặc $11,5 \pm 0,2$), khoảng 14,3 (ví dụ, $14,3 \pm 0,3$ hoặc $14,3 \pm 0,2$), khoảng 15,0 (ví dụ, $15,0 \pm 0,3$ hoặc $15,0 \pm 0,2$), khoảng 15,5 (ví dụ, $15,5 \pm 0,3$ hoặc $15,5 \pm 0,2$), khoảng 16,3 (ví dụ, $16,3 \pm 0,3$ hoặc $16,3 \pm 0,2$), khoảng 17,8 (ví dụ, $17,8 \pm 0,3$ hoặc $17,8 \pm 0,2$), khoảng 19,1 (ví dụ, $19,1 \pm 0,3$ hoặc $19,1 \pm 0,2$), khoảng 19,8 (ví dụ, $19,8 \pm 0,3$ hoặc $19,8 \pm 0,2$), khoảng 20,9 (ví dụ, $20,9 \pm 0,3$ hoặc $20,9 \pm 0,2$), và khoảng 22,2 (ví dụ, $22,2 \pm 0,3$ hoặc $22,2 \pm 0,2$) độ. Theo một số phương án, dạng I có bốn hoặc nhiều đỉnh XRPD đặc trưng, xét theo góc 2-theta, được chọn từ khoảng 3,6 (ví dụ, $3,6 \pm 0,3$ hoặc

3,6 $\pm$ 0,2), khoảng 4,9 (ví dụ, 4,9 $\pm$ 0,3 hoặc 4,9 $\pm$ 0,2), khoảng 6,2 (6,2 $\pm$ 0,3 hoặc 6,2 $\pm$ 0,2), khoảng 7,7 (ví dụ, 7,7 $\pm$ 0,3 hoặc 7,7 $\pm$ 0,2), khoảng 22,7 (ví dụ, 22,7 $\pm$ 0,3 hoặc 22,7 $\pm$ 0,2), khoảng 8,9 (ví dụ, 8,9 $\pm$ 0,3 hoặc 8,9 $\pm$ 0,2), khoảng 10,0 (ví dụ, 10,0 $\pm$ 0,3 hoặc 10,0 $\pm$ 0,2), khoảng 11,5 (ví dụ, 11,5 $\pm$ 0,3 hoặc 11,5 $\pm$ 0,2), khoảng 14,3 (ví dụ, 14,3 $\pm$ 0,3 hoặc 14,3 $\pm$ 0,2), khoảng 15,0 (ví dụ, 15,0 $\pm$ 0,3 hoặc 15,0 $\pm$ 0,2), khoảng 15,5 (ví dụ, 15,5 $\pm$ 0,3 hoặc 15,5 $\pm$ 0,2), khoảng 16,3 (ví dụ, 16,3 $\pm$ 0,3 hoặc 16,3 $\pm$ 0,2), khoảng 17,8 (ví dụ, 17,8 $\pm$ 0,3 hoặc 17,8 $\pm$ 0,2), khoảng 19,1 (ví dụ, 19,1 $\pm$ 0,3 hoặc 19,1 $\pm$ 0,2), khoảng 19,8 (ví dụ, 19,8 $\pm$ 0,3 hoặc 19,8 $\pm$ 0,2), khoảng 20,9 (ví dụ, 20,9 $\pm$ 0,3 hoặc 20,9 $\pm$ 0,2), và khoảng 22,2 (ví dụ, 22,2 $\pm$ 0,3 hoặc 22,2 $\pm$ 0,2) độ. Theo một số phương án, dạng I có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 3,6 (ví dụ, 3,6 $\pm$ 0,3 hoặc 3,6 $\pm$ 0,2), khoảng 4,9 (ví dụ, 4,9 $\pm$ 0,3 hoặc 4,9 $\pm$ 0,2), khoảng 6,2 (6,2 $\pm$ 0,3 hoặc 6,2 $\pm$ 0,2), khoảng 7,7 (ví dụ, 7,7 $\pm$ 0,3 hoặc 7,7 $\pm$ 0,2), khoảng 22,7 (ví dụ, 22,7 $\pm$ 0,3 hoặc 22,7 $\pm$ 0,2), khoảng 8,9 (ví dụ, 8,9 $\pm$ 0,3 hoặc 8,9 $\pm$ 0,2), khoảng 10,0 (ví dụ, 10,0 $\pm$ 0,3 hoặc 10,0 $\pm$ 0,2), khoảng 11,5 (ví dụ, 11,5 $\pm$ 0,3 hoặc 11,5 $\pm$ 0,2), khoảng 14,3 (ví dụ, 14,3 $\pm$ 0,3 hoặc 14,3 $\pm$ 0,2), khoảng 15,0 (ví dụ, 15,0 $\pm$ 0,3 hoặc 15,0 $\pm$ 0,2), khoảng 15,5 (ví dụ, 15,5 $\pm$ 0,3 hoặc 15,5 $\pm$ 0,2), khoảng 16,3 (ví dụ, 16,3 $\pm$ 0,3 hoặc 16,3 $\pm$ 0,2), khoảng 17,8 (ví dụ, 17,8 $\pm$ 0,3 hoặc 17,8 $\pm$ 0,2), khoảng 19,1 (ví dụ, 19,1 $\pm$ 0,3 hoặc 19,1 $\pm$ 0,2), khoảng 19,8 (ví dụ, 19,8 $\pm$ 0,3 hoặc 19,8 $\pm$ 0,2), khoảng 20,9 (ví dụ, 20,9 $\pm$ 0,3 hoặc 20,9 $\pm$ 0,2), và khoảng 22,2 (ví dụ, 22,2 $\pm$ 0,3 hoặc 22,2 $\pm$ 0,2) độ, và kết hợp chúng.

Theo một số phương án, dạng I có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 1.

Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 95°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 103°C. Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 103,1°C. Theo một số phương án, dạng I có đỉnh thu nhiệt (ví dụ, nhiệt độ nóng chảy) ở nhiệt độ khoảng 103°C. Theo một số phương án, dạng I có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 187°C. Theo một số phương án, dạng I có nhiệt độ nóng chảy khoảng 103,1°C. Theo một số phương án, dạng I có biểu đồ

nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 2. Theo một số phương án, dạng I có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 3.

Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 95°C, và nhiệt độ đỉnh khoảng 103°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ. Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có đỉnh thu nhiệt khoảng 103°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ. Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 103,1°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6 (ví dụ, 3,6±0,3 hoặc 3,6±0,2), khoảng 4,9 (ví dụ, 4,9±0,3 hoặc 4,9±0,2), khoảng 6,2 (ví dụ, 6,2±0,3 hoặc 6,2±0,2), khoảng 7,7 (ví dụ, 7,7±0,3 hoặc 7,7±0,2) hoặc khoảng 22,7 (ví dụ, 22,7±0,3 hoặc 22,7±0,2) độ. Theo một số phương án, dạng I thể hiện biểu đồ nhiệt DSC có đỉnh tỏa nhiệt khoảng 187°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7, hoặc khoảng 22,7 độ.

Theo một số phương án, dạng I có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 1 và biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 2.

Dạng HI của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế này đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I, được gọi là dạng HI, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ. Bằng chứng thử nghiệm cho thấy rằng dạng HI là dạng đã được hydrat hóa của muối đi-tosylat của hợp chất I.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,0 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 10,4 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 13,6 độ. Theo một số phương án, dạng HI có

mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 15,5 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 17,3 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,2 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ. Theo một số phương án, dạng HI có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 16,6, khoảng 17,3, khoảng 18,7, khoảng 19,8, khoảng 20,2, khoảng 20,5, khoảng 20,8, khoảng 21,7, khoảng 22,2, khoảng 23,1, khoảng 24,0, và khoảng 28,2 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình

4.

Theo một số phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 80°C. Theo một số phương án, dạng HI có đỉnh thu nhiệt (ví dụ, hiện tượng loại nước) ở nhiệt độ khoảng 80°C. Theo một số phương án, dạng HI có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 5. Theo một số phương án, dạng HI có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 6.

Theo một số phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C; và mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 15,5, và khoảng 17,3 độ. Theo một số phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 80°C; và mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 15,5, và khoảng 17,3 độ.

Theo một số phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C; và mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ. Theo một số phương án, dạng HI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 74°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 80°C; và mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng HI có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 4 và biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 5.

Dạng HII của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng HII, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ. Bằng chứng thử nghiệm cho thấy rằng dạng HII là dạng đã được hydrat hóa của muối di-tosylat của hợp chất I.

Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 8,7 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 10,1 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 14,8 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 21,3 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,0 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,7 độ. Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng HII có mẫu nhiều xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 7.

Theo một số phương án, dạng HII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C. Theo một số phương án, dạng HII có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 8.

Theo một số phương án, dạng HII có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 9.

Theo một số phương án, dạng HII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C; và mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng HII có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 7 và biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 8.

Dạng HIII của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng HIII, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ. Bằng chứng thử nghiệm thể hiện dạng HIII là dạng đã được hydrat hóa của muối đi-tosylat của hợp chất I.

Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,0 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 9,0 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 9,2 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 10,2 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 17,9 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 20,3 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,0 độ. Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu nhiều xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 10.

Theo một số phương án, dạng HIII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 67°C. Theo một số phương án, dạng HIII còn thể hiện đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C. Theo một số phương án, dạng HIII có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 11.

Theo một số phương án, dạng HIII có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 12.

Theo một số phương án, dạng HIII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 67°C và khoảng 98°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng HIII có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 10 và biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 11.

Dạng DH của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng DH, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,5 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 9,6 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 10,7 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 14,8 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 20,1 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 20,7 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 21,6 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,9 độ. Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 24,7 độ.

Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

Theo một số phương án, dạng DH có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 13.

Theo một số phương án, dạng DH thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C. Theo một số phương án, dạng DH có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 14.

Theo một số phương án, dạng DH có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 15.

Theo một số phương án, dạng DH thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

Theo một số phương án, dạng DH có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 13 và biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 14.

Dạng II của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng II, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 6,8 độ. Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, và khoảng 10,2 độ. Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,3, khoảng 15,8, khoảng 17,7, và khoảng 23,3 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,3, khoảng 15,8, khoảng 17,7, và khoảng 23,3 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu nhiều xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,3, khoảng 15,8, khoảng 17,7, và khoảng 23,3 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,2, khoảng 15,8, khoảng 17,7, khoảng 20,4, khoảng 23,3, khoảng 24,3, và khoảng 26,9 độ.

Theo một số phương án, dạng II có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,2, khoảng 15,8, khoảng 17,7, khoảng 20,4, khoảng 23,3, khoảng 24,3, và khoảng 26,9 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,2, khoảng 15,8, khoảng 17,7, khoảng 20,4, khoảng 23,3, khoảng 24,3, và khoảng 26,9 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 10,2, khoảng 14,2, khoảng 15,8, khoảng 17,7, khoảng 20,4, khoảng 23,3, khoảng 24,3, và khoảng 26,9 độ.

Theo một số phương án, dạng II có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 19.

Theo một số phương án, dạng II thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 78°C. Theo một số phương án, dạng II có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng II thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 78°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng II có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 20. Theo một số phương án, dạng II có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 21.

Dạng III của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng III, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 4,6 độ. Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6 và khoảng 5,2 độ. Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 14,0, khoảng 16,3, khoảng 18,4, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 14,0, khoảng 16,3, khoảng 18,4, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 14,0, khoảng 16,3, khoảng 18,4, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,6, khoảng 5,2, khoảng 6,4, khoảng 9,2, khoảng 14,0, khoảng 16,3, khoảng 18,4, khoảng 22,8, và khoảng 24,2 độ.

Theo một số phương án, dạng III có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 22.

Theo một số phương án, dạng III thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C. Theo một số phương án, dạng III có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 181°C. Theo một số phương án, dạng III thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 181°C. Theo một số phương án, dạng III có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 23. Theo một số phương án, dạng III có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 24.

Dạng IIIa của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng IIIa, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, và khoảng 6,9 độ. Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 16,3, khoảng 20,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 16,3, khoảng 20,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 5,1, khoảng 6,9, khoảng 8,1, khoảng 10,1, khoảng 16,3, khoảng 20,8, khoảng 22,7, và khoảng 24,1 độ.

Theo một số phương án, dạng IIIa có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 25.

Dạng IV của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng IV, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,1 độ. Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, và khoảng 10,5 độ. Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, khoảng 18,0, khoảng 20,1, khoảng 23,1, và khoảng 24,8 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, khoảng 18,0, khoảng 20,1, khoảng 23,1, và khoảng 24,8 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, khoảng 18,0, khoảng 20,1, khoảng 23,1, và khoảng 24,8 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,1, khoảng 8,9, khoảng 10,5, khoảng 14,6, khoảng 18,0, khoảng 20,1, khoảng 23,1, và khoảng 24,8 độ.

Theo một số phương án, dạng IV có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 26.

Theo một số phương án, dạng IV thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 54°C. Theo một số phương án, dạng IV có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 125°C. Theo một số phương án, dạng IV có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 171°C. Theo một số phương án, dạng IV có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 54°C và khoảng 125°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 171°C. Theo một số phương án, dạng IV có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 27. Theo một số phương án, dạng IV có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 28.

Dạng IVa của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng IVa, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 6,9 độ. Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, và khoảng 10,5 độ. Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, và khoảng 14,4 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, và khoảng 14,4 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, và khoảng 14,4 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,4, khoảng 22,1, khoảng 22,8, khoảng 24,4, khoảng 24,7, và khoảng 28,5 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,4, khoảng 22,1, khoảng 22,8, khoảng 24,4, khoảng 24,7, và khoảng 28,5 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,4, khoảng 22,1, khoảng 22,8, khoảng 24,4, khoảng 24,7, và khoảng 28,5 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 6,9, khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,4, khoảng 22,1, khoảng 22,8, khoảng 24,4, khoảng 24,7, và khoảng 28,5 độ.

Theo một số phương án, dạng IVa có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 29.

Theo một số phương án, dạng IVa thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 53°C. Theo một số phương án, dạng IVa có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 183°C. Theo một số phương án, dạng IVa thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 53°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 183°C. Theo một số phương án, dạng IVa có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 30. Theo một số phương án, dạng IVa có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 31.

Dạng V của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng V, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,3 độ. Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, và khoảng 10,3 độ. Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, và khoảng 21,2 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, và khoảng 21,2 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, và khoảng 21,2 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, khoảng 20,1, khoảng 21,2, khoảng 23,3, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng V có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, khoảng 20,1, khoảng 21,2, khoảng 23,3, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, khoảng 20,1, khoảng 21,2, khoảng 23,3, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,6, khoảng 7,3, khoảng 10,8, khoảng 16,7, khoảng 17,6, khoảng 20,1, khoảng 21,2, khoảng 23,3, và khoảng 24,3 độ.

Theo một số phương án, dạng V có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 32.

Theo một số phương án, dạng V thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 53°C. Theo một số phương án, dạng V thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 83°C. Theo một số phương án, dạng V có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng V thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có các đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 53°C và khoảng 83°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng V có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 33. Theo một số phương án, dạng V có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 34.

Dạng VI của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng VI, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, và khoảng 14,1 độ. Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, và khoảng 17,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, và khoảng 17,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, và khoảng 17,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, khoảng 17,4, khoảng 22,8, khoảng 23,5, và khoảng 24,5 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, khoảng 17,4, khoảng 22,8, khoảng 23,5, và khoảng 24,5 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, khoảng 17,4, khoảng 22,8, khoảng 23,5, và khoảng 24,5 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,4, khoảng 10,9, khoảng 14,1, khoảng 16,0, khoảng 17,1, khoảng 17,4, khoảng 22,8, khoảng 23,5, và khoảng 24,5 độ.

Theo một số phương án, dạng VI có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 35.

Theo một số phương án, dạng VI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C. Theo một số phương án, dạng VI có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng VI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng VI có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 36. Theo một số phương án, dạng VI có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 37.

Dạng VII của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng VII, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng VII có mẫu XRPD bao gồm các đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 17,2, khoảng 21,6, khoảng 23,0, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 26,0 độ.

Theo một số phương án, dạng VII có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 17,2, khoảng 21,6, khoảng 23,0, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 26,0 độ.

Theo một số phương án, dạng VII có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 17,2, khoảng 21,6, khoảng 23,0, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 26,0 độ.

Theo một số phương án, dạng VII có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 17,2, khoảng 21,6, khoảng 23,0, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 26,0 độ.

Theo một số phương án, dạng VII có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 38.

Theo một số phương án, dạng VII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 90°C. Theo một số phương án, dạng VII có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng VII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 90°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng VII có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 39. Theo một số phương án, dạng VII có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 40.

Dạng VIII của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng VIII, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,2 độ. Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, và khoảng 16,3 độ. Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc

2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, và khoảng 23,8 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, khoảng 17,5, khoảng 18,1, khoảng 20,7, khoảng 21,5, khoảng 22,9, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 27,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, khoảng 17,5, khoảng 18,1, khoảng 20,7, khoảng 21,5, khoảng 22,9, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 27,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, khoảng 17,5, khoảng 18,1, khoảng 20,7, khoảng 21,5, khoảng 22,9, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 27,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,2, khoảng 10,6, khoảng 14,7, khoảng 16,3, khoảng 17,5, khoảng 18,1, khoảng 20,7, khoảng 21,5, khoảng 22,9, khoảng 23,8, khoảng 24,8, và khoảng 27,4 độ.

Theo một số phương án, dạng VIII có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 41.

Theo một số phương án, dạng VIII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 75°C. Theo một số phương án, dạng VIII có đỉnh

tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng VIII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 75°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng VIII có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 42. Theo một số phương án, dạng VIII có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 43.

Dạng IX của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng IX, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 5,3 độ. Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, và khoảng 16,3 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, và khoảng 16,3 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, và khoảng 16,3 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, khoảng 16,3, khoảng 21,0, khoảng 21,4, và khoảng 26,7 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, khoảng 16,3, khoảng 21,0, khoảng 21,4, và khoảng 26,7 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, khoảng 16,3, khoảng 21,0, khoảng 21,4, và khoảng 26,7 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, khoảng 16,3, khoảng 21,0, khoảng 21,4, và khoảng 26,7 độ.

Theo một số phương án, dạng IX có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 44.

Theo một số phương án, dạng IX thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C. Theo một số phương án, dạng IX có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng IX thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng IX có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 45. Theo một số phương án, dạng IX có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 46.

Dạng X của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng X, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, và khoảng 14,5 độ. Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, và khoảng 18,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, khoảng 18,0, khoảng 20,8, và khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, khoảng 18,0, khoảng 20,8, và khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 6,9, khoảng 10,4, khoảng 14,5, khoảng 16,4, khoảng 18,0, khoảng 20,8, và khoảng 24,0 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,3, khoảng 10,5, khoảng 15,7, khoảng 16,3, khoảng 21,0, khoảng 21,4, và khoảng 26,7 độ.

Theo một số phương án, dạng X có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 47.

Theo một số phương án, dạng X thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 79°C. Theo một số phương án, dạng X có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng X thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 79°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 185°C. Theo một số phương án, dạng X có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 48. Theo một số phương án, dạng X có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 49.

Dạng XI của muối di-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối di-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng XI, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 5,4 độ. Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, và khoảng 20,7 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, và khoảng 20,7 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, và khoảng 20,7 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, khoảng 20,7, khoảng 21,1, khoảng 22,5, và khoảng 23,4 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, khoảng 20,7, khoảng 21,1, khoảng 22,5, và khoảng 23,4 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, khoảng 20,7, khoảng 21,1, khoảng 22,5, và khoảng 23,4 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,4, khoảng 6,7, khoảng 15,5, khoảng 16,1, khoảng 20,7, khoảng 21,1, khoảng 22,5, và khoảng 23,4 độ.

Theo một số phương án, dạng XI có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 50.

Theo một số phương án, dạng XI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân

có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C. Theo một số phương án, dạng XI có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng XI thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 82°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng XI có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 51. Theo một số phương án, dạng XI có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 52.

Dạng XII của muối đi-tosylat của hợp chất I

Theo một số phương án, đơn yêu cầu đăng ký sáng chế đề xuất dạng tinh thể của muối đi-tosylat của hợp chất I được gọi là dạng XII, mà được mô tả dưới đây và trong các ví dụ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1 và khoảng 6,8 độ. Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 10,2, khoảng 9,2, và khoảng 13,5 độ. Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, và khoảng 17,2 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, và khoảng 17,2 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, và khoảng 17,2 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, khoảng 17,2, khoảng 20,8, khoảng 22,1, và khoảng 23,9 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có XRPD bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, khoảng 17,2, khoảng 20,8, khoảng 22,1, và khoảng 23,9 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, khoảng 17,2, khoảng 20,8, khoảng 22,1, và khoảng 23,9 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD bao gồm bốn hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 6,8, khoảng 8,8, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 13,5, khoảng 15,4, khoảng 16,5, khoảng 17,2, khoảng 20,8, khoảng 22,1, và khoảng 23,9 độ.

Theo một số phương án, dạng XII có mẫu XRPD cơ bản như được thể hiện trên hình 53.

Theo một số phương án, dạng XII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 81°C. Theo một số phương án, dạng XI có đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng XII thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 81°C và đỉnh tỏa nhiệt ở nhiệt độ khoảng 186°C. Theo một số phương án, dạng XI có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 54. Theo một số phương án, dạng XI có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 55.

Các muối và các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện ở chất trung gian hoặc các hợp chất cuối cùng hoặc các muối. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử có cùng số thứ tự nguyên tử nhưng số khối lượng khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu thành các muối hoặc các hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử với lượng phong phú tự nhiên hoặc không tự

nhiên. Theo một số phương án, muối này hoặc hợp chất bao gồm ít nhất một nguyên tử đoteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro ở muối hoặc hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng các nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, muối này hoặc hợp chất bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, muối này hoặc hợp chất chứa 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro ở muối đitosylat hoặc hợp chất I như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thay thế hoặc được thế bằng 1 đến 32 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro trên nhóm xyclopropyl trong hợp chất I có thể được thay thế hoặc được thế bằng 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, tất cả các nguyên tử hydro trên nhóm phenyl trong hợp chất I có thể được thay thế hoặc được thế bằng các nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro trên liên kết $-CH_2-$ giữa gốc piperidin và gốc NH trong hợp chất I có thể được thay thế hoặc được thế bằng 1 hoặc 2 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro trên nhóm metoxymetyl trong hợp chất I có thể được thay thế hoặc được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử đoteri. Theo một số phương án, các nguyên tử hydro trên nhân xyclobutyl và/hoặc piperidin trong hợp chất I có thể được thay thế hoặc được thế bằng 1 đến 14 nguyên tử đoteri. Các phương pháp tổng hợp để kết hợp các đồng vị vào các hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

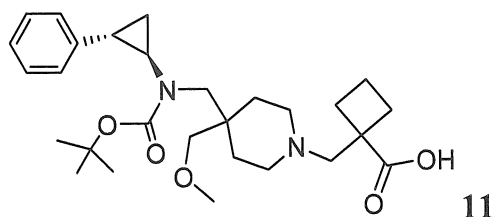
Tất cả các muối và các hợp chất theo sáng chế có thể được thấy cùng với các chất khác như nước và các dung môi (ví dụ, các hydrat và các solvat) hoặc có thể được phân tách. Khi ở trạng thái rắn, các muối và các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở các dạng khác nhau và có thể, ví dụ, ở dạng solvat, kể cả hydrat.

Theo một số phương án, các muối hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế hầu như được phân tách. Thuật ngữ "hầu như được phân tách" có nghĩa là muối hoặc dạng tinh thể ít nhất một phần hoặc hầu như được tách ra khỏi môi trường nơi nó được tạo ra hoặc phát hiện. Tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm giàu các muối hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế. Hầu như được tách có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất là khoảng 50%, ít nhất là khoảng 60%, ít nhất là khoảng 70%, ít nhất là khoảng 80%, ít nhất là khoảng

90%, ít nhất là khoảng 95%, ít nhất là khoảng 97%, hoặc ít nhất là khoảng 99% trọng lượng các muối hoặc các dạng tinh thể theo sáng chế.

Điều chế tổng hợp

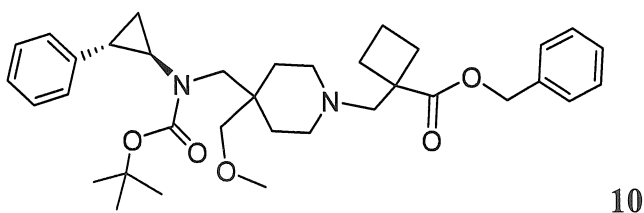
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối đi-tosylat của hợp chất I, tức là bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic. Phương pháp bao gồm cho axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**11**) có công thức dưới đây:



phản ứng với axit p-toluensulfonic (TsOH) trong dung môi trong các điều kiện đủ để tạo ra bis(4-metylbenzensulfonat) của axit -{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic. Theo một số phương án, ít nhất là khoảng 2 đương lượng mol axit p-toluensulfonic được dùng trong phản ứng, so với lượng hợp chất có công thức (**11**). Các dung môi thích hợp để thực hiện phản ứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, đioxan, dimetylformamit, 2-metyl-THF, axeton, metyl t-butyl ete, nước, 2-butanon và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện trong THF. Theo một số phương án, phương pháp có thể còn bao gồm bước kết tinh lại bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic. Các dung môi thích hợp cho việc kết tinh lại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, THF, 2-metyl-THF, hexan/2-butanon, heptan/2-butanon, dimetylformamit, axeton, axetonitril và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, việc kết tinh lại được thực hiện trong các dung môi hỗn hợp gồm heptan và 2-butanon. Phản ứng thường được thực hiện trong khoảng nhiệt độ từ 50°C

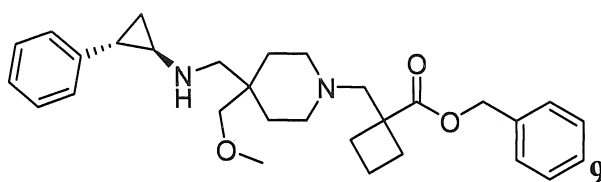
đến 60°C hoặc từ 55°C đến 60°C. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 55°C.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (11). Phương pháp bao gồm việc cho hợp chất có công thức (10) benzyl 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylat có công thức dưới đây:



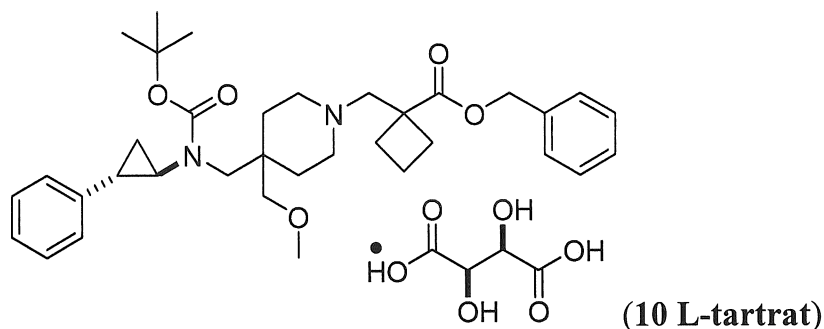
phản ứng với bazơ như KOH, NaOH, LiOH, hoặc CsOH trong dung môi như etanol hoặc hỗn hợp gồm nước/etanol. Theo một số phương án, bazơ được sử dụng để thủy phân gốc benzyl este trong hợp chất có công thức 10. Theo một phương án, phản ứng được thực hiện ở 40°C. Theo một số phương án, sau khi phản ứng thủy phân hoàn thành, axit (như HCl, ví dụ, dung dịch nước HCl) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng để trung hòa hỗn hợp này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (10). Phương pháp bao gồm việc cho benzyl 1-((4-(metoxymetyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat (9)



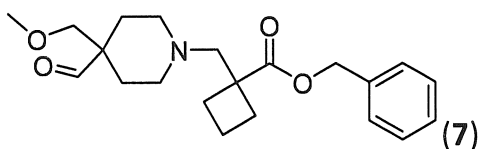
phản ứng với di-t-butyl dicacbonat trong dung môi như điclorometan để tạo ra axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.

Hợp chất có công thức (10) có thể được tinh chế. Ví dụ, bước tinh chế bao gồm việc cho hợp chất có công thức (10) phản ứng với axit *L*-tartaric để tạo ra hợp chất có công thức (10) ở dạng *L*-tartrat:



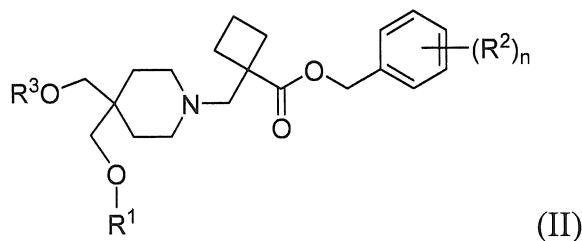
một cách tùy ý với sự có mặt của một hoặc nhiều dung môi (ví dụ, isopropanol, metanol, và n-heptan); và cho hợp chất có công thức (10) L-tartrat phản ứng với NaHCO_3 để tạo ra hợp chất đã được tinh chế có công thức (10) tùy ý với sự có mặt của dung môi (ví dụ, điclorometan). Axit L-tartric có thể tạo ra muối tinh thể với hợp chất có công thức 10, mà có tác dụng trong việc loại bỏ các tạp chất trong hợp chất có công thức 10. Theo một số phương án, sau quy trình tinh chế này, độ tinh khiết của hợp chất có công thức 10 là cao hơn khoảng 99% so với độ tinh khiết của hợp chất có công thức 10 không trải qua quy trình tinh chế này, mà có thể nằm trong khoảng từ 90% đến 95%.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (9). Phương pháp bao gồm việc hòa tan benzyl 1-([4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl) xyclobutancarboxylat (7) có công thức dưới đây:



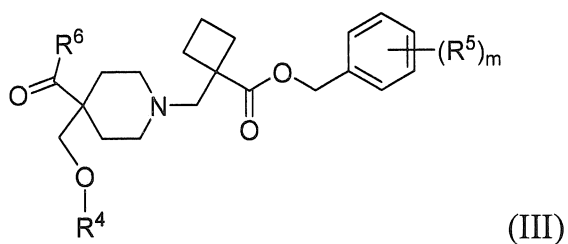
và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (8) trong dung môi như điclorometan để tạo ra hỗn hợp; và cho hỗn hợp này phản ứng với tác nhân khử trong dung môi trong các điều kiện đủ để tạo ra hợp chất có công thức (9). Các tác nhân khử thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 , LiAlH_4 , diisobutylnhôm hydrua, lithi trietylbohđrua, natri bis(2-metoxyetoxy) nhôm hydrua, và natri xyanobohđrua. Các dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, điclorometan, THF, hexan, benzen, etc, metanol, axit axetic, axetonitril hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một phương án, dung môi là điclorometan hoặc hỗn hợp gồm điclorometan và axit axetic.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các chất trung gian tổng hợp mà là hữu ích đối với quy trình tổng hợp các muối tosylat của hợp chất I. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất trung gian tổng hợp có công thức (II):



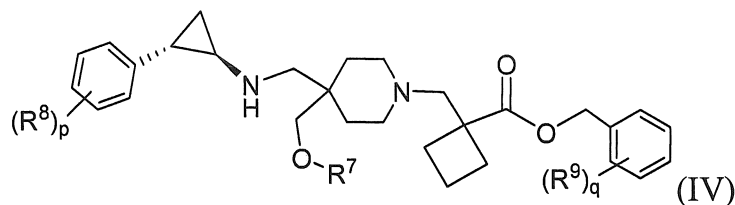
trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; R^2 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; R^3 là H hoặc nhóm không ổn định; và chỉ số dưới dòng n bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (II), R^1 là CH_3 . Theo các phương án khác về các hợp chất có công thức (II), n bằng 0. Theo các phương án khác về các hợp chất có công thức (II), R^3 là H, p-toluensulfonyl, metansulfonyl hoặc triflometansulfonyl. Theo các phương án khác về các hợp chất có công thức (II), R^3 là H. Theo một phương án của các hợp chất có công thức (II), R^1 là CH_3 , n bằng 0 và R^3 là H.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất trung gian tổng hợp có công thức (III):



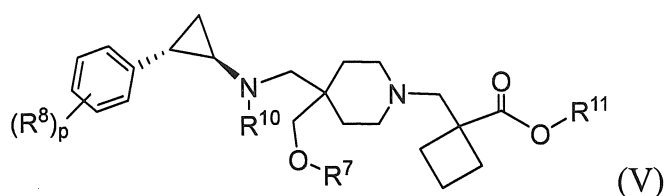
trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; R^5 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; R^6 là H hoặc halo; và chỉ số dưới dòng m bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (III), R^4 là CH_3 . Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (III), m bằng 0. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (III), R^6 là H, Cl hoặc Br. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (III), R^6 là H. Theo một phương án của các hợp chất có công thức (III), R^4 là CH_3 , R^6 là H và m bằng 0.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất trung gian tổng hợp có công thức (IV):



trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; R^8 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; R^9 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; chỉ số dưới dòng p bằng 0, 1, 2 hoặc 3; và chỉ số dưới dòng q bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (IV), R^7 là CH_3 . Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (IV), p bằng 0. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (IV), q bằng 0. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (IV), R^7 là CH_3 , p bằng 0 và q bằng 0.

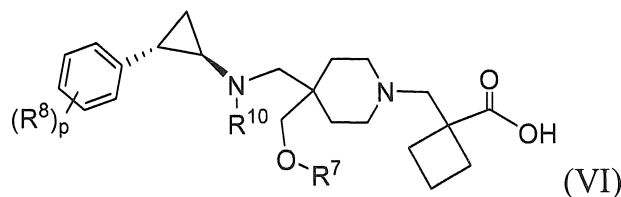
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất trung gian tổng hợp có công thức (V):



trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; R^8 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; R^{10} là nhóm bảo vệ amino; R^{11} là nhóm bảo vệ carboxyl hoặc hydroxyl; và chỉ số dưới dòng p bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^7 là CH_3 . Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^{10} là t-butoxycarbonyl. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), p bằng 0. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^{11} là nhóm benzyl, trong đó phenyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế R^9 . Theo một số phương

án về các hợp chất có công thức (V), R^{11} là nhóm benzyl. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^7 là CH_3 , R^{10} là t-butoxycarbonyl, R^{11} là benzyl và p bằng 0.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chất trung gian tổng hợp có công thức (VI):



trong đó R^7 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} haloalkyl; R^8 là halo, CN, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, C_{1-4} haloalkyl, hoặc C_{1-4} haloalkoxy; R^{10} là nhóm bảo vệ amino; và chỉ số dưới dòng p bằng 0, 1, 2 hoặc 3. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (VI), R^7 là CH_3 . Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (VI), R^{10} là t-butoxycarbonyl. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (VI), p bằng 0. Theo một số phương án về các hợp chất có công thức (V), R^7 là CH_3 , R^{10} là t-butoxycarbonyl, và p bằng 0. Các chất trung gian có công thức (II), (III), (IV), (V) hoặc (VI) có thể được điều chế bằng cách áp dụng các quy trình tổng hợp nêu trong Ví dụ 1.

Các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được theo dõi theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, việc tạo ra sản phẩm có thể được theo dõi bằng quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, 1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại, quang trắc phổ (ví dụ, cực tím nhìn thấy được), hoặc phép đo phổ khối; hoặc theo phương pháp sắc ký như phương pháp sắc ký lỏng cao áp (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng. Các hợp chất thu được theo các phản ứng có thể được tinh chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, sắc ký (áp suất trung bình) trên chất hấp phụ thích hợp (ví dụ, silicagel, nhôm oxit và chất tương tự), sắc ký lỏng cao áp, hoặc sắc ký lớp mỏng điều chế; chưng cất; làm thăng hoa, nghiền tán nhỏ, hoặc kết tinh lại. Nói chung, độ tinh khiết của các hợp chất được xác định theo các phương pháp vật lý như đo nhiệt độ nóng chảy (trong trường hợp chất rắn), thu phổ NMR, hoặc thực hiện việc

tách sắc ký lỏng cao áp. Nếu nhiệt độ nóng chảy giảm, nếu các tín hiệu không mong muốn trong phổ NMR bị giảm, hoặc nếu các đỉnh lạ trong vết sắc ký lỏng cao áp (HPLC) bị loại bỏ, hợp chất này có thể được coi là đã được tinh chế. Theo một số phương án, các hợp chất hầu như được tinh chế.

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

Các phản ứng của các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp mà có thể dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhiệt độ phản ứng sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, nhiệt độ nóng chảy và nhiệt độ sôi của các chất phản ứng và dung môi, nếu có; nhiệt động lực học của phản ứng (ví dụ, các phản ứng tỏa nhiệt mạnh có thể cần được thực hiện ở nhiệt độ giảm); và động học của phản ứng (ví dụ, ngưỡng năng lượng hoạt hóa cao có thể cần nhiệt độ cao hơn). Thuật ngữ “nhiệt độ cao hơn” được dùng để chỉ nhiệt độ cao hơn nhiệt độ trong phòng (khoảng 22°C).

Các phản ứng của các quy trình được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp có thể hầu như không có hoạt tính phản ứng với các nguyên liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ thực hiện phản ứng, tức là nhiệt độ nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Các phản ứng nhất định có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều dung môi. Tùy theo bước phản ứng, (các) dung môi thích hợp đối với bước phản ứng cụ thể đó 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), các dung môi thơm (như benzen, toluen, xylene,

v.v.), rượu (như metanol, etanol, isopropanol, v.v.), các ete (như các dialkylete, methyl *tert*-butyl ete (MTBE), tetrahydrofuran (THF), dioxan, v.v.), este (như etyl axetat, butyl axetat, v.v.), các dung môi hydrocacbon đã được halogen hóa (như điclorometan (DCM), clorofom, đicloetan, tetracloetan), dimetylformamit (DMF), dimetylsulfoxit (DMSO), axeton, axetonitril (ACN), hexametylphosphoramit (HMPA) và N-metyl pyrrolidon (NMP). Các dung môi này có thể được dùng trong ở dạng ướt hoặc dạng khan.

Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang gồm các hợp chất có thể được thực hiện theo phương pháp đã biết bất kỳ trong số nhiều phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Phương pháp làm ví dụ bao gồm kết tinh lại phân đoạn bằng cách sử dụng “axit phân giải không đối xứng” mà là axit hữu cơ quay quang và tạo muối. Các tác nhân phân giải thích hợp đối với các phương pháp kết tinh lại phân đoạn, ví dụ, là các axit quay quang, như dạng D và dạng L của axit tartric, axit điaxetyltartric, axit đibenzoyltartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc các axit camphorsulfonic quay quang khác nhau. Việc phân giải các hỗn hợp triệt quang cũng có thể được thực hiện bằng cách rửa giải trên cột nạp tác nhân phân giải quay quang (ví dụ, đinitrobenzoylphenylglyxin). Thành phần của dung môi rửa giải thích hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương pháp sử dụng

Các muối tosylat của hợp chất I như được bộc lộ trong bản mô tả này, bao gồm các muối đi-tosylat, có thể ức chế hoạt tính của LSD1 và, do đó, có thể được dùng để điều trị các bệnh và các rối loạn bệnh lý liên quan đến hoạt tính của LSD1. Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh hoặc rối loạn bệnh lý liên quan đến, hoặc gián tiếp do, LSD-1 gây ra ở cá thể (ví dụ, bệnh nhân) bằng cách cho cá thể có nhu cầu điều trị đó dùng lượng hữu hiệu để điều trị bệnh hoặc liều của muối tosylat của hợp chất I, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, hoặc được phẩm chứa chúng. Sáng chế còn đề xuất muối đi-tosylat của hợp chất I, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của nó, hoặc được phẩm chứa nó, để dùng trong việc điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến, hoặc gián

tiếp do, LSD1 gây ra. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng muối của axit p-toluensulfonic của hợp chất I, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của nó, hoặc dược phẩm chứa nó, để bào chế thuốc nhằm điều trị bệnh hoặc rối loạn liên quan đến, hoặc gián tiếp do, LSD1 gây ra.

Thuật ngữ bệnh liên quan đến, hoặc gián tiếp do, LSD1 gây ra được dùng để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ trong đó LSD1 có vai trò, hoặc trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1. Bệnh liên quan đến LSD1 có thể bao gồm bệnh, rối loạn bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà trực tiếp hoặc gián tiếp liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1, kể cả sự biểu hiện quá mức và/hoặc mức hoạt tính bất thường. Mức hoạt tính bất thường có thể được xác định bằng cách so sánh mức độ hoạt tính ở mô bình thường hoặc các tế bào khỏe mạnh với mức độ hoạt tính ở tế bào mắc bệnh. Bệnh liên quan đến LSD1 còn có thể bao gồm bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ mà có thể được phòng ngừa, làm giảm, ức chế hoặc chữa trị bằng cách điều biến hoạt tính LSD1. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở mức độ hoạt tính hoặc mức độ biểu hiện bất thường (ví dụ, hiện tượng biểu hiện quá mức) của LSD1. Theo một số phương án, bệnh này khác biệt ở LSD1 đột biến. Bệnh liên quan đến LSD1 cũng có thể là bệnh, rối loạn bệnh lý hoặc tình trạng bệnh lý bất kỳ trong đó việc điều biến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của LSD1 là có lợi. Do đó, các muối tosylat theo sáng chế có thể được dùng để điều trị hoặc làm giảm mức độ nặng của các bệnh và tình trạng bệnh lý trong đó đã biết rằng LSD1 có vai trò.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh lý có thể điều trị được bằng cách sử dụng các muối tosylat theo sáng chế nói chung bao gồm các loại ung thư, bệnh viêm, bệnh tự miễn, sinh bệnh học do virus gây ra, bệnh lý học beta-globin, và các bệnh khác liên quan đến hoạt tính LSD1.

Các loại ung thư có thể điều trị được bằng cách sử dụng các muối tosylat theo sáng chế bao gồm, ví dụ, các loại ung thư máu, sacôm, ung thư phổi, các loại ung thư dạ dày-ruột, các loại ung thư tuyến sinh dục-niệu, các loại ung thư gan, ung thư xương, các loại ung thư ở hệ thần kinh, các loại ung thư phụ khoa, và các loại ung thư da.

Các loại ung thư máu làm ví dụ bao gồm các loại u bạch huyết và các bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu lympho bào cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu sinh tủy xương cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu sinh tủy xương mãn tính (CML), u bạch huyết tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u bạch huyết tế bào lớp bao, u bạch huyết không thuộc dạng Hodgkin (kể cả NHL tái phát hoặc NHL dai dẳng và tái phát có nang), u bạch huyết Hodgkin, các bệnh tăng sinh tủy (ví dụ, chứng xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), chứng tăng hồng cầu vô căn (PV), chứng tăng tiểu cầu cơ bản (ET)), chứng loạn sản tủy hội chứng (MDS), u bạch huyết nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL) và chứng đa u tủy.

Các loại sarcoma làm ví dụ bao gồm ung thư sụn ác tính, sarcoma Ewing, sarcoma xương, sarcoma cơ vân, sarcoma mạch, sarcoma sợi, sarcoma mỡ, u niêm, u mô cơ vân, sarcoma cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái.

Các loại ung thư phổi làm ví dụ bao gồm ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản (tế bào biểu mô có vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, ung thư tuyến), ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô.

Các loại ung thư dạ dày-ruột làm ví dụ bao gồm các loại ung thư thực quản (ung thư biểu mô tế bào biểu mô có vảy, ung thư tuyến, sarcoma cơ trơn, u bạch huyết), dạ dày (ung thư biểu mô, u bạch huyết, sarcoma cơ trơn), tụy (ung thư ống tuyến, u đảo tụy, u tế bào alpha tiểu đảo tụy, u gastrin, các khối u thần kinh-nội tiết, khối u tiết peptit ruột vận mạch), ruột non (ung thư tuyến, u bạch huyết, các khối u thần kinh-nội tiết, sarcoma Kaposi, u cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (ung thư tuyến, u tuyến ống, u tuyến dạng nhánh, u mô thừa, u cơ trơn), và ung thư kết tràng.

Các loại ung thư tuyến sinh dục-niệu làm ví dụ bao gồm các loại ung thư ở thận (ung thư tuyến, u Wilms [u nguyên bào thận]), bàng quang và niệu đạo (ung thư tế bào biểu mô có vảy, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến), tuyến tiền liệt (ung thư tuyến, sarcoma), và tinh hoàn (u tinh hoàn, u quái, ung thư biểu mô bào thai, u biểu mô quái, ung

thư biểu mô nhau thai, sacôm, ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, các khối u dạng tuyến, u mỡ).

Các loại ung thư gan làm ví dụ bao gồm ung thư ở gan (ung thư biểu mô tế bào gan), ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch, u tuyến tế bào gan, và u mạch.

Các loại ung thư xương làm ví dụ bao gồm, ví dụ, sacôm tạo xương (sacôm xương), sacôm sợi, u mô bào sợi ác tính, ung thư sụn ác tính, sacôm Ewing, ung thư hạch (sacôm tế bào lưới), chứng đa u tủy, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, chồi xương sụn (u xương sụn), bấu sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn dạng nhầy, u lành dạng xương, và các khối u tế bào khổng lồ.

Các loại ung thư ở hệ thần kinh làm ví dụ bao gồm các loại ung thư ở sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, u thần kinh đệm lan tỏa), não (u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u tế bào màng não thất, u tế bào mầm tinh (u tuyến tùng), u nguyên bào đệm, u nguyên bào đệm đa dạng, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u bao sợi thần kinh, u nguyên bào võng mạc, các khối u bẩm sinh), và tủy sống (u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh và bệnh Lhermitte-Duclos.

Các loại ung thư phụ khoa làm ví dụ bao gồm các loại ung thư ở tử cung (ung thư biểu mô màng trong tử cung), cổ tử cung (ung thư biểu mô cổ tử cung, chứng loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (ung thư biểu mô buồng trứng (ung thư buồng trứng tiết dịch trong, ung thư biểu mô tuyến nang nhầy, ung thư biểu mô chưa được phân loại), các khối u tế bào bao hạt, các khối u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u gây quái thai ác tính), âm hộ (ung thư biểu mô tế bào biểu mô có vảy, ung thư trong biểu mô, ung thư tuyến, sacôm sợi, u hắc tố), âm đạo (ung thư biểu mô tế bào sáng, ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm hình bồ đào (sacôm cơ vân bào thai), và các ống dẫn trứng (ung thư biểu mô).

Các loại ung thư da làm ví dụ bao gồm u hắc tố, ung thư tế bào đáy, ung thư biểu mô ở tế bào biểu mô có vảy, sacôm Kaposi, nevus loạn sản, u mỡ, u mạch, u xơ da, và sẹo lồi.

Các muối tosylat theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các loại ung thư, trong đó LSD1 có thể được biểu hiện quá mức bao gồm, ví dụ, các loại ung thư vú, tuyến tiền liệt, đầu và cổ, thanh quản, miệng, và tuyến giáp (ví dụ, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú).

Các muối tosylat theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các rối loạn di truyền như hội chứng Cowden và hội chứng Bannayan-Zonana.

Các muối tosylat theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị các bệnh do virus như virus herpes đơn hình (HSV), virus gây bệnh thủy đậu (VZV), cytomegalovirus ở người, virus gây bệnh viêm gan B (HBV), và adenovirus.

Các muối tosylat theo sáng chế còn có thể được dùng để điều trị bệnh lý học beta-globin bao gồm, ví dụ, bệnh thiếu máu vùng biến thể beta và bệnh thiếu máu tế bào hồng huyết cầu hình lưỡi liềm.

Các muối tosylat theo sáng chế có thể được dùng để điều trị ung thư vú âm tính với 3 thụ thể hormon (TNBC), các hội chứng loạn sản tử, ung thư tinh hoàn, ung thư ống mật, ung thư thực quản, và ung thư biểu mô ở đường tiết niệu.

Theo một số phương án, các muối này theo sáng chế có thể là hữu ích trong việc phòng bệnh hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh; ví dụ, phòng bệnh hoặc làm giảm nguy cơ phát triển bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bệnh lý ở cá thể mà đã từng có khả năng mắc bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn bệnh lý nhưng không mắc hoặc biểu hiện bệnh lý học hoặc triệu chứng học của bệnh.

Điều trị kết hợp

Sự sinh trưởng và sống sót của tế bào ung thư có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều chu trình phát tín hiệu. Do đó, việc kết hợp các chất ức chế kinase khác nhau là hữu dụng, thể hiện các ưu tiên khác nhau ở các kinase mà chúng điều biến hoạt tính, để điều trị các tình trạng này. Việc hướng đích nhiều hơn một chu trình phát tín hiệu (hoặc nhiều hơn một phân tử sinh học liên quan đến chu trình phát tín hiệu nhất định) có thể làm giảm khả năng kháng thuốc nảy sinh ở quần thể tế bào, và/hoặc giảm độc tính của việc điều trị.

Các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác dùng để điều trị bệnh, như ung thư, mà chúng bị tác động bởi nhiều chu trình phát tín hiệu. Ví dụ, sự kết hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế trong số các kinaza dưới đây để điều trị ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- β R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF α R, PDGF β R, 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. Ngoài ra, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các chất ức chế của các kinaza liên quan đến chu trình phát tín hiệu PIK3/Akt/mTOR, như PI3K, Akt (kể cả Akt1, Akt2 và Akt3) và các mTOR kinaza.

Theo một số phương án, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân dùng để điều trị bệnh mà hướng đích đến chất điều tiết biểu sinh. Các ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh bao gồm các chất ức chế vùng bromo, histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyl transferaza, histon demethylaza, histon deaxetylaza, histon axetylaza, và ADN methyltransferaza. Các chất ức chế histon deaxetylaza bao gồm, ví dụ, vorinostat.

Để điều trị ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các tác nhân hóa trị liệu, các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng của các thụ thể nhân, hoặc các tác nhân chống tăng sinh khác. Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với việc điều trị bệnh trong y học như phẫu thuật hoặc phép điều trị bằng tia X, ví dụ, bức xạ gama, phép điều trị bằng chùm tia neutron, phép điều trị bằng chùm điện tử, phép điều trị bằng proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần, và các đồng vị phóng xạ hệ thống. Các ví dụ về thích hợp tác nhân hóa trị liệu bao gồm chất bất kỳ trong số: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsen trioxit, asparaginaza, azaxitidin, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomib, bortezomibi, busulfan qua

đường tĩnh mạch, busulfan oral, calusteron, capexitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, clorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, xytarabin, đacarbazin, đactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, đaurorubixin, dexitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, đoxetaxel, đoxorubixin, đromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etoposit phosphat, etoposit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, floraxil, fulvestrant, gefitinib, gemxitabin, gentuzumab ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib đitosylat, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisol, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, nofetumomab, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panobinostat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed đinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazin, quinacrin, rasburicaza, rituximab, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomit, teniposit, testolacton, thalidomit, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, mù tạt uraxil, valrubixin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, và zoledronat.

Theo một số phương án, các thuốc điều trị ung thư sinh học, như các kháng thể và các xytokin, có thể được kết hợp với các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này. Ngoài ra, các thuốc điều biến vi môi trường hoặc các loại đáp ứng miễn dịch có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các thuốc này bao gồm kháng thể kháng HER2, kháng thể kháng CD20, kháng-CTLA1, kháng-PD-1, kháng-PDL1, và các thuốc trị liệu miễn dịch khác.

Để điều trị ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các phép điều trị hướng đích, kể cả các chất ức chế FGFR (FGFR1, FGFR2, FGFR3 hoặc FGFR4), chất ức chế JAK kinaza (Ruxolitinib, JAK1/2 bổ sung và JAK1-chọn lọc, baricitinib hoặc INCB39110), chất ức chế Pim kinaza, chất ức chế PI3 kinaza kể cả các chất ức chế chọn

lọc đối với PI3K-delta và các chất ức chế PI3K phổ rộng, các chất ức chế PI3K-gama như các chất ức chế PI3K-gama chọn lọc, các chất ức chế MEK, các chất ức chế CSF1R, các chất ức chế tyrosin kinaz của thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer), các chất ức chế sự tạo mạch, các chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, các chất ức chế BRAF, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế proteasom (Bortezomib, Carfilzomib), các chất ức chế HDAC (panobinostat, vorinostat), các chất ức chế ADN methyl transferaza, dexamethason, các chất ức chế thành viên của họ đầu tận bromo và đầu tận bổ sung (ví dụ, các chất ức chế vùng bromo hoặc các chất ức chế BET), và các chất ức chế indolamin 2,3-dioxygenaza (epacadostat và NLG919).

Theo một số phương án, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch làm ví dụ bao gồm các chất ức chế các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, 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 số 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 số 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 số phương án, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFR beta.

Theo một số 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 số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (còn được gọi là MK-3475), pidilizumab,

SHR-1210, PDR001, ipilumimab hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab.

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

Theo một số 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 số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab.

Theo một số 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 số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016 hoặc LAG525.

Theo một số 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 số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518 hoặc MK-4166.

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

Theo một số phương án, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân để điều trị các bệnh như ung thư. Theo một số phương án, tác nhân là chất alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid, hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Các ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm cyclophosphamid (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid này là

dexamethason (DEX). Theo một số phương án, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc tình trạng bệnh lý viêm, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với corticosteroid như triamxinolon, dexamethason, floxinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc tình trạng bệnh lý viêm, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với tác nhân chặn miễn dịch như floxinolon axetonit (Retisert®), rimexolon (AL-2178, Vexol, do Alcon cung cấp), hoặc xyclosporin (Restasis®).

Để điều trị bệnh tự miễn dịch hoặc tình trạng bệnh lý viêm, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (do Holles Labs cung cấp), Civamit (do Opko cung cấp), natri hyaluronat (Vismed, do Lantibio/TRB Chemedica cung cấp), xyclosporin (ST-603, do Sirion Therapeutics cung cấp), ARG101(T) (testosteron, Do Argentis cung cấp), AGR1012(P) (do Argentis cung cấp), ecabet natri (do Senju-Ista cung cấp), gefarnat (do Santen cung cấp), axit 15-(s)-hydroxyecosatetraenoic (15(S)-HETE), xevilemin, doxyxycilin (ALTY-0501, do Alacrity cung cấp), minoxycilin, iDestrin™ (NP50301, do Nascent Pharmaceuticals cung cấp), xyclosporin A (Nova22007, do Novagali cung cấp), oxytetraoxycilin (Duramycin, MOL1901, do Lantibio cung cấp), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-oxolan-2-carbamyl, do Can-Fite Biopharma cung cấp), voclosporin (LX212 hoặc LX214, do Lux Biosciences cung cấp), ARG103 (do Agentis cung cấp), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, do Resolvyx cung cấp), DYN15 (do Dyanmis Therapeutics cung cấp), rivoglitazon (DE011, do Daiichi Sanko cung cấp), TB4 (do RegeneRx cung cấp), OPH-01 (do Ophtalmis Monaco cung cấp), PCS101 (do Pericor Science cung cấp), REV1-31 (do Evolutec cung cấp), Lacritin (do Senju cung cấp), rebamipit (do Otsuka-Novartis cung cấp), OT-551 (do Othera cung cấp), PAI-2 (do University of Pennsylvania và Temple University cung cấp), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, do

Novartis cung cấp), loteprednol etabonat, rituximab, điquafosol tetra natri (INS365, do Inspire cung cấp), KLS-0611 (do Kissei Pharmaceuticals cung cấp), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxycloquin, NGX267 (do TorreyPines Therapeutics cung cấp), hoặc thalidomit.

Để điều trị bệnh thiếu máu vùng biển thể beta hoặc bệnh hồng huyết cầu hình lưỡi liềm (bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm), các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng riêng rẽ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân bổ sung được bộc lộ trong bản mô tả này như Hydrea® (hydroxyurê).

Theo một số phương án, các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân được chọn từ các tác nhân kháng sinh, kháng virus, diệt nấm, gây mê, các tác nhân kháng viêm kể cả các tác nhân kháng viêm steroid và không steroid, và các tác nhân chống dị ứng. Các ví dụ về dược phẩm thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikacin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; floquinolon như ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphtyridin; các sulfonamid; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitracin; vancomycin; các tetracyclin; rifampin và các chất dẫn xuất của chúng ("rifampin"); xycloserin; các beta-lactam; các cephalosporin; các amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; các corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamid; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc kháng sinh azalit.

Các ví dụ khác về các tác nhân, mà có thể được kết hợp với các muối của chất ức chế LSD1 như được bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm: tác nhân dùng để điều trị bệnh Alzheimer như donepezil và rivastigmin; tác nhân dùng để điều trị bệnh Parkinson như L-DOPA/carbidopa, entacapone, ropinirol, pramipexol, bromocriptin, pergolide, trihexyphenidyl, và amantadin; tác nhân dùng để điều trị bệnh xơ cứng rải rác (MS) như beta interferon (ví dụ, Avonex® và Rebif®), glatiramer acetate, và mitoxantron; tác nhân dùng để điều trị bệnh hen như albuterol và montelukast; tác nhân dùng để điều trị bệnh tâm

thần phân liệt như zyprexa, risperdal, seroquel, và haloperidol; tác nhân kháng viêm như corticosteroid, như dexamethason hoặc prednison, tác nhân phong bế TNF, IL-1 RA, azathioprin, xyclophosphamit, và sulfasalazin; tác nhân điều biến miễn dịch, bao gồm các chất ức chế miễn dịch, như xyclosporin, tacrolimus, rapamycin, mycophenolat mofetil, interferon, corticosteroid, xyclophosphamit, azathioprin, và sulfasalazin; tác nhân hướng thần kinh như chất ức chế axetylcholinesteraza, chất ức chế MAO, interferon, tác nhân chống co giật, tác nhân phong bế kênh ion, riluzol, hoặc tác nhân điều trị bệnh Parkinson; tác nhân dùng để điều trị bệnh tim mạch như chất chặn beta, chất ức chế ACE, chất lợi tiểu, nitrat, tác nhân phong bế kênh canxi, hoặc statin; tác nhân dùng để điều trị bệnh gan như corticosteroid, cholestyramin, interferon, và tác nhân chống virus; tác nhân dùng để điều trị các rối loạn máu như corticosteroid, tác nhân điều trị bệnh bạch cầu, hoặc yếu tố sinh trưởng; hoặc tác nhân dùng để điều trị bệnh các rối loạn suy giảm miễn dịch như gamma globulin.

Khi nhiều hơn một dược chất được dùng cho bệnh nhân, chúng có thể được dùng đồng thời, liên tục, hoặc kết hợp (ví dụ, đối với nhiều hơn hai tác nhân).

Chế phẩm, dạng liều và cách dùng

Các muối theo sáng chế có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Do đó, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa các muối theo sáng chế, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực dược, và có thể được dùng qua nhiều đường khác nhau, tùy theo chỉ định điều trị cục bộ hay điều trị toàn thân và tùy theo vùng cần được điều trị. Có thể dùng khu trú (kể cả qua da, biểu bì, mắt và vào màng nhầy bao gồm trong mũi, âm đạo và phân phối qua đường trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hoặc bơm bột hoặc sol khí vào, kể cả bằng máy khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng qua đường tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, tiêm trong khoang màng bụng bắp hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc dùng trong sọ, ví dụ, nội tủy mạc hoặc trong não thất. Cách dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều cao đơn nhất, hoặc có thể, ví dụ, dùng bằng bơm truyền liên

tục. Các dược phẩm và các chế phẩm để dùng khu trú có thể bao gồm miếng dán da, các loại dầu bôi, các loại nước xức, các loại kem bôi, các loại gel, thuốc nhỏ giọt, viên đặt hậu môn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Các chất mang thông thường dùng cho dược phẩm, các loại nền trong nước, nền bột hoặc nền dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm mà chứa hoạt chất là muối theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (các tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này là thích hợp để dùng khu trú. Trong quá trình bào chế các dược phẩm theo sáng chế, hoạt chất thường được trộn với tá dược, pha loãng bằng tá dược hoặc được bao trong chất mang ở dạng, ví dụ, viên nang, gói nhỏ, gói giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược được dùng làm chất pha loãng, nó có thể là chất liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà hoạt động như chất dẫn, chất mang hoặc môi trường cho hoạt chất. Do đó, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, gói nhỏ, viên con nhộng, viên ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, siro, sol khí (ở dạng rắn hoặc trong môi trường lỏng), dầu bôi chứa, ví dụ, đến 10% trọng lượng hoạt chất, viên nang gelatin mềm và cứng, viên đặt hậu môn, dung dịch vô trùng để tiêm truyền và bột được đóng gói vô trùng.

Trong quá trình bào chế dược phẩm, hoạt chất có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt phù hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hoạt chất hầu như không hòa tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt bé hơn 200 mesh. Nếu hoạt chất hầu như hòa tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra phân bố hầu như đồng nhất trong chế phẩm, ví dụ, khoảng 40 mesh.

Các muối theo sáng chế có thể được nghiền bằng cách áp dụng các quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để đạt được cỡ hạt thích hợp đối với việc bào chế viên nén và cho các dạng chế phẩm khác. Các chế phẩm đã được nghiền mịn (hạt có kích thước nano) chứa các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, xem công bố 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, tragacan, gelatin, canxi silic dioxyt,

xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, siro và metyl xenluloza. Các chế phẩm có thể còn bao gồm: các tác nhân làm trơn như talc, magie stearat và dầu khoáng; các tác nhân thẩm ướt; các tác nhân nhũ hóa và các tác nhân tạo huyền phù; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; và các chất tạo ngọt và các tác nhân tạo vị. Các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế sao cho tạo ra sự giải phóng hoạt chất nhanh, từ từ hoặc chậm sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách áp dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, dược phẩm này chứa xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa (SMCC) và ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể đã được silic hóa chứa khoảng 98% xenluloza vi tinh thể và khoảng 2% silic đioxit tính theo trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm là chế phẩm giải phóng từ từ chứa ít nhất là muối được bộc lộ trong bản mô tả này, và ít nhất một chất mang được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa muối được bộc lộ trong bản mô tả này, và ít nhất một thành phần được chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat, hydroxypropyl metylxenluloza và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của chúng, và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và hydroxypropyl metylxenluloza. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa muối được bộc lộ trong bản mô tả này và xenluloza vi tinh thể, lactoza monohydrat và polyetylen oxit. Theo một số phương án, dược phẩm này còn chứa magie stearat hoặc silic đioxit. Theo một số phương án, xenluloza vi tinh thể là Avicel PH102™. Theo một số phương án, lactoza monohydrat là Fast-flo 316™. Theo một số 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 số phương án, polyetylen oxit là polyetylen oxit WSR 1105 (ví dụ, Polyox WSR 1105™).

Theo một số phương án, quy trình tạo hạt ướt được áp dụng để tạo ra dược phẩm. Theo một số phương án, quy trình tạo hạt khô được áp dụng để tạo ra dược phẩm.

Các dược phẩm có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa hoạt chất với lượng nằm trong khoảng từ 5mg đến 1.000mg (1g), thường nằm trong khoảng từ 100mg đến 500mg. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 10mg hoạt chất. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 50mg hoạt chất. Theo một số phương án, mỗi liều chứa khoảng 25mg hoạt chất. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" được dùng để chỉ các đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa hoạt chất với lượng định trước đã được tính để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn, kết hợp với tá dược thích hợp. Các dạng liều rắn để dùng qua đường miệng bao gồm, ví dụ, các viên nén, các viên nang, và các viên tròn.

Các thành phần được dùng để bào chế các dược phẩm có độ tinh khiết cao và hầu như không chứa các thành phần tạp nhiễm có hại tiềm năng (ví dụ, ít nhất là ở mức độ Thực phẩm Quốc gia, thường ít nhất là ở mức phân tích, và thông thường hơn ít nhất là ở mức dược phẩm). Cụ thể, để dùng cho người, tốt hơn nếu dược phẩm này được bào chế hoặc pha chế theo các tiêu chuẩn của Thực tiễn Bào chế Tốt (Good Manufacturing Practice) như được định rõ trong các quy định áp dụng của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ. Ví dụ, các chế phẩm thích hợp có thể là vô trùng và/hoặc hầu như đẳng trương và/hoặc hoàn toàn tuân thủ tất cả các quy định về Thực tiễn Bào chế Tốt (Good Manufacturing Practice) của Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Mỹ.

Hoạt chất có thể có tác dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị bệnh. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất được dùng trên thực tế thường sẽ do thầy thuốc quyết định, tùy theo tình huống cụ thể, bao gồm tình trạng bệnh lý cần được điều trị, đường dùng được chọn, hợp chất cụ thể được dùng, lứa tuổi, thể trọng và đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nặng của các triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị này được áp dụng, cách dùng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều

lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích hợp chất này để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1µg/kg đến 1g/kg thể trọng hằng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg đến 100mg/kg thể trọng hằng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn bệnh lý, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc hệ thử nghiệm trên mẫu động vật.

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

Các viên nén hoặc các viên tròn theo sáng chế có thể được bao hoặc được trộn theo cách khác để tạo ra dạng liều có ưu điểm về tác dụng kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể chứa thành phần liều bên trong và thành phần liều bên ngoài, thành phần sau là ở dạng lớp bao lên thành phần trước. Hai thành phần này có thể được tách bằng lớp bao tan trong ruột mà nó có tác dụng chống lại quá trình phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua ở trạng thái nguyên vẹn đến tá tràng hoặc được tri hoãn phân giải. Nhiều loại nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp bọc hoặc bao tan trong ruột như vậy, các nguyên liệu này bao gồm nhiều axit polyme và các hỗn hợp gồm các axit polyme với các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng mà các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để dùng qua đường miệng hoặc bằng cách tiêm bao gồm dung dịch nước, siro đã được tạo vị một cách thích hợp, huyền phù trong nước hoặc trong dầu, và nhũ tương đã được tạo vị với các loại dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các chất dẫn được dụng tương tự.

Các dược phẩm để xông hoặc bơm bao gồm các loại dung dịch và các loại huyền phù trong các dung môi nước hoặc hữu cơ được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như nêu trên. Theo một số phương án, các dược phẩm được dụng qua đường miệng hoặc đường hô hấp trên là mũi nhằm tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể được tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trợ. Dung dịch được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị tạo khí dung hoặc thiết bị tạo khí dung có thể được gắn vào mặt nạ, nút gạc, hoặc máy thở áp suất dương không liên tục. Các dược phẩm dạng dung dịch, huyền phù, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc qua đường mũi từ các dụng cụ mà phân phối chế phẩm theo cách thích hợp.

Các chế phẩm dùng khu trú có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, các loại dầu bôi 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 (vazolin) và các chất liệu tương tự. Thành phần chất mang của các loại kem bôi có thể là trên cơ sở nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyllic. Gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropylic và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza và các chất liệu tương tự. Theo một số phương án, các dược phẩm dùng khu trú chứa ít nhất là khoảng 0,1%, ít nhất là khoảng 0,25%, ít nhất là khoảng 0,5%, ít nhất là khoảng 1%, ít nhất là khoảng 2%, hoặc ít nhất là khoảng 5% trọng lượng hợp chất theo sáng chế. Các dược phẩm dùng khu trú có thể được bao gói một cách thích hợp trong các ống nghiệm chứa, ví dụ, 100g mà tùy ý kết

hợp với hướng dẫn điều trị chỉ định chọn lọc, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh lý khác ở da.

Lượng hợp chất hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân thay đổi tùy theo đối tượng được dùng, mục đích của việc dùng thuốc, như phòng bệnh hoặc điều trị, trạng thái của bệnh nhân, cách dùng và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị bệnh, các dược phẩm có thể được cho bệnh nhân đã mắc bệnh dùng với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất kìm hãm một phần triệu chứng của bệnh này và các biến chứng của nó. Lượng hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh được điều trị cũng như tuân theo quyết định của thầy thuốc điều trị tùy theo các yếu tố như mức độ nặng của bệnh, lứa tuổi, thể trọng và tình trạng chung của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

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

Liều điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, mục đích sử dụng cụ thể mà việc điều trị được áp dụng, cách dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân, và quyết định của thầy thuốc kê đơn. Tỷ phần hoặc nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể thay đổi tùy theo nhiều yếu tố bao gồm liều lượng, các tính chất hóa học (ví dụ, tính kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được đưa vào dung dịch nước đệm sinh lý chứa hợp chất này với lượng nằm trong khoảng 0,1% đến 10% trọng lượng/thể tích để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều lượng thông thường nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg thể trọng hàng ngày. Theo một số phương án, khoảng liều lượng nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg thể trọng hàng ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và

mức độ diễn tiến của bệnh hoặc rối loạn bệnh lý, tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân cụ thể, hiệu quả sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần của tá dược, và đường dùng của nó. Lượng hữu hiệu có thể được ngoại suy từ đường cong liều lượng-đáp ứng thu được từ hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc hệ thử nghiệm trên mẫu động vật.

Cần phải hiểu rằng một số dấu hiệu nhất định theo sáng chế, mà để rõ ràng, đã được bộc lộ trong phạm vi các phương án riêng biệt, cũng có thể được kết hợp thành một phương án (trong khi các phương án được dự định kết hợp như được thể hiện ở dạng số nhiều). Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau theo sáng chế, mà để ngắn gọn, đã được bộc lộ trong phạm vi của một phương án, cũng có thể được tách riêng hoặc kết hợp lại theo cách thích hợp.

Sáng chế sẽ được bộc lộ một cách chi tiết dựa vào các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được bộc lộ chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ nào. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận biết nhiều loại thông số không quan trọng mà có thể được thay đổi hoặc được cải biến để tạo ra các kết quả ngang bằng.

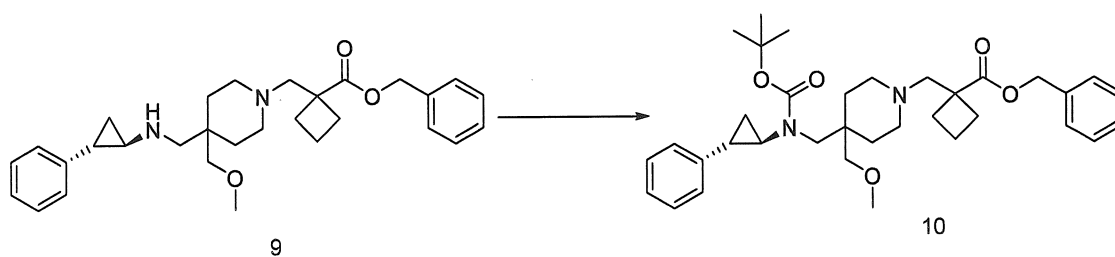
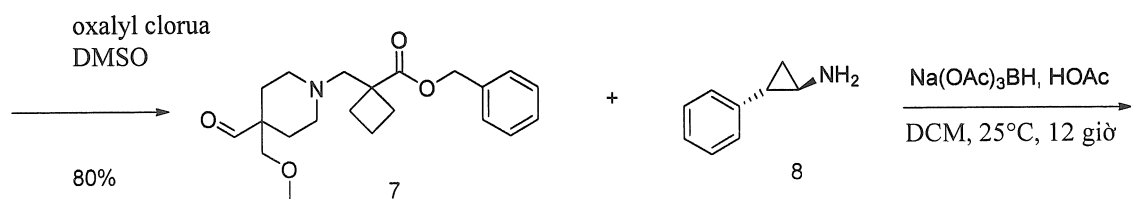
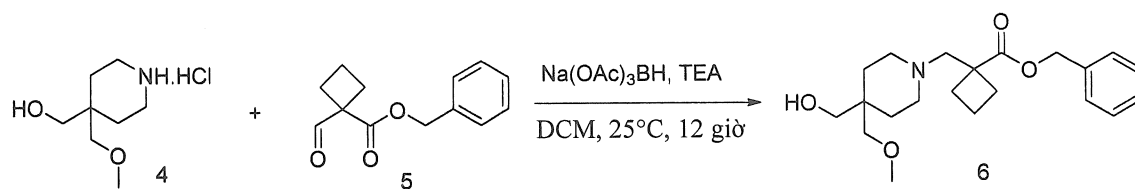
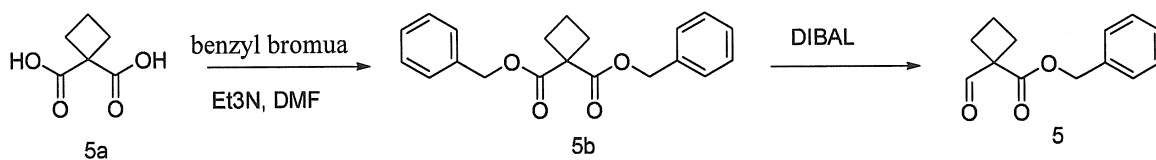
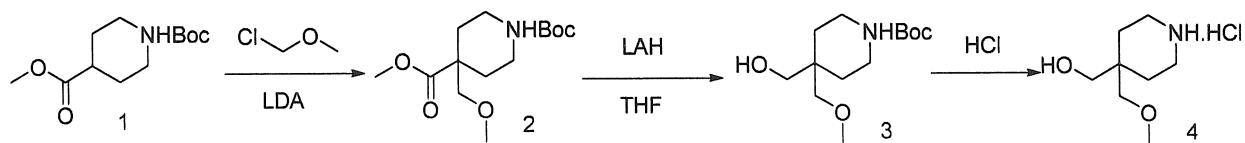
Ví dụ thực hiện sáng chế

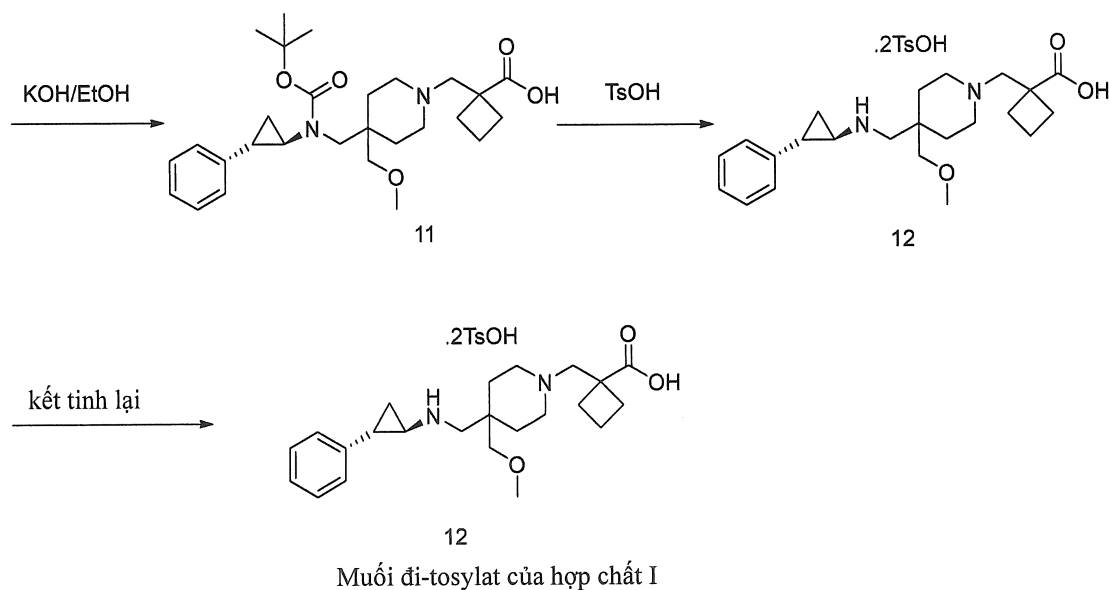
Ví dụ 1.

Tổng hợp bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-p-henylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (12)

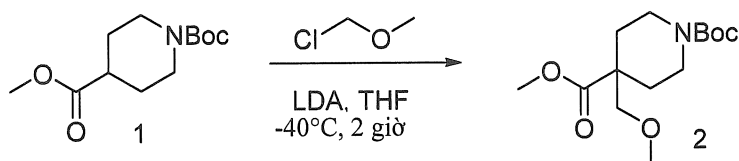
(muối đi-tosylat của hợp chất có công thức (I))

Sơ đồ 1.





Bước 1. Tổng hợp 1-tert-butyl 4-(metoxymetyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (2):

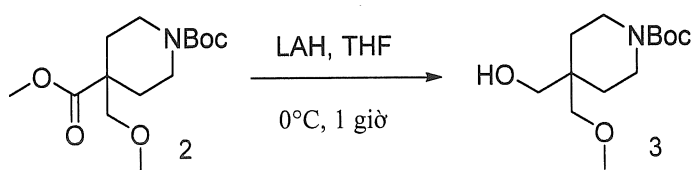


2,5M n-butyllithi trong hexan (0,46 lit, 1150mmol) ở nhiệt độ -78°C được bổ sung vào dung dịch chứa N,N-điisopropylamin (165,0ml, 1180mmol) trong THF. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 15 phút, và được làm ấm đến nhiệt độ 0°C trong thời gian 20 phút.

Dung dịch LDA điều chế được trên đây được bổ sung vào bình chứa 1-tert-butyl 4-methyl piperidin-1,4-đicarboxylat (200,0g, 822,03mmol) trong THF (2,4l) ở nhiệt độ -78°C . Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 10 phút, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ -40°C trong thời gian 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh lại đến nhiệt độ -78°C , sau đó clometyl metyl ete (93,6ml, 1230mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 2,5 giờ cho phép hỗn hợp phản ứng đạt đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (2 x 1,5 lit). Các chất hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước

muối, làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô để tạo ra sản phẩm dạng dầu (2). Cặn được sử dụng ở bước tiếp theo không cần tinh chế thêm (hiệu suất định lượng). ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,85 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,02 – 2,90 (m, 2H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,40-1,46 (m, 11H).

Bước 2. Tổng hợp tert-butyl 4-(hydroxymethyl)-4-(methoxymethyl)piperidin-1-carboxylat (3)

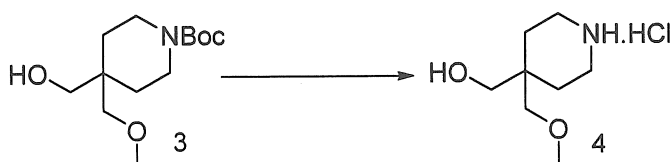


3225ml THF khan được nạp vào bình đáy tròn 5 cổ loại dung tích 22l đã được sấy khô có lắp trực khuấy để khuấy cơ học, cặp nhiệt kế, cửa vào N_2 , ống nghiệm bổ sung và nắp đáy màu vàng để xả áp. Dung dịch này được làm lạnh đến -15°C bằng cách sử dụng bể nước đá khô/IPA và nạp 1,0M lithi tetrahydroaluminat trong THF (1180ml, 1180mmol) vào bình phản ứng qua ống thông trực tiếp từ các bình của nhà cung cấp (thêm LAH bổ sung được sử dụng cho EtOAc mà có mặt trong cơ chất theo phương pháp cộng hưởng từ (NMR)). Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ -5°C . Dung dịch chứa 1-tert-butyl 4-(methoxymethyl)piperidin-1,4-đicarboxylat (429,50g, 1494,7mmol) trong THF (4000ml) được điều chế và chuyển sang bình đáy tròn loại dung tích 12l. Este được bổ sung từ từ vào dung dịch LAH bằng cách sử dụng áp suất N_2 dương để phân phối dung dịch thông qua ống nghiệm bổ sung (giống như ống thông làm bằng chất dẻo). Nhiệt độ bên trong được giữ thấp hơn 8°C trong quá trình bổ sung bằng cách điều chỉnh tốc độ của việc bổ sung. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách sử dụng dung dịch nước NaOH 1,0N (260ml). 21ml dầu được bổ sung từ từ vào trong N_2 . Hiện tượng thoát khí H_2 mạnh và hiện tượng tăng nhiệt độ được quan sát ở phần này của quá trình tôi. Nhiệt độ không được phép tăng quá 8°C . Các chất rắn bắt đầu tạo ra và việc bổ sung dung dịch nước có thể được thực hiện nhanh hơn mà không có hiện tượng thoát khí và hiện tượng tăng nhiệt độ ở mức độ quan

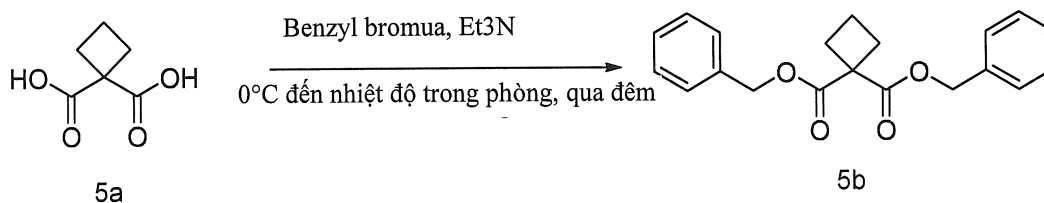
sát được. Tổng thời gian tôi là 20 phút. Hỗn hợp này được để khuấy trong thời gian 15 phút để phá vỡ các chất rắn. Celite (500g) được bổ sung vào và khuấy trong thời gian 45 phút. Hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng ethyl axetat (EtOAc) (2000ml). Dịch lọc được bổ sung vào phễu tách và phân bố giữa EtOAc (6000ml) và nước (1000ml). Các lớp phân tách chậm. Một chút nhũ tương được quan sát thấy. Nguyên liệu này được tinh chế bằng Biotage (0% đến 30% EtOAc trong hexan) để tạo ra sản phẩm tinh khiết (**3**) (369,5g, 95,3%), ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3,62 (s, 2H), 3,45 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 3,41 – 3,32 (m, 7H), 2,33 (s, 2H), 1,55 – 1,42 (m, 13H).

*Bước 3. Tổng hợp [4-(metoxymetyl)piperidin-yl]metanol hydroclorua (**4**):*



4,0M HCl trong đioxan (0,767ml, 3070mmol) ở nhiệt độ 0°C được bổ sung vào dung dịch chứa *tert*-butyl 4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-carboxylat (113,70g, 438,42mmol) trong DCM (0,667 lit). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Việc lọc hỗn hợp phản ứng tạo ra sản phẩm tinh khiết (**4**) (77,0g, 89,8%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z : 196,1; theo thử nghiệm 196,1. ^1H NMR (400MHz, DMSO) δ 9,02 (s, 1H), 3,31 – 3,18 (m, 7H), 2,98 (d, $J = 6,0$ Hz, 4H), 1,61 – 1,53 (m, 4H).

*Bước 4. Tổng hợp dibenzyl xyclobutan-1,1-đicarboxylat (**5b**):*

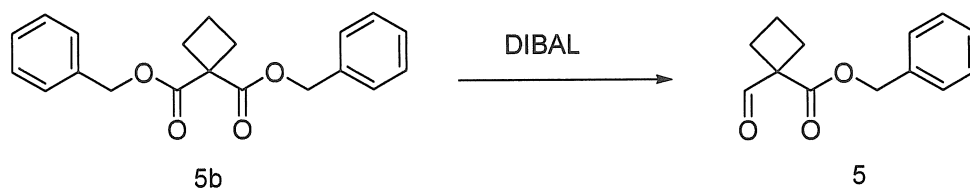


Trimetylamin (102ml, 728mmol) ở nhiệt độ 0°C (giữ nhiệt độ thấp hơn 15°C trong quá trình bổ sung) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 1,1-xyclobutandicarboxylic

(50,00g, 346,9mmol) trong DMF (180ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 15 phút, sau đó benzyl bromua (144ml, 1210mmol) được bổ sung vào (giữ nhiệt độ thấp hơn 30°C). Sau thời gian 10 phút, bề nước đá được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Nước (300ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM (300ml) và dung dịch nước. Các chất hữu cơ được rửa bằng dung dịch HCl 1,0N (200ml), dung dịch NaHCO₃ 10% (200ml) và nước muối (200ml), sau đó được làm khô trên MgSO₄ và cô để tạo ra nguyên liệu thô (**5b**) (111,10g), mà được sử dụng cho bước tiếp theo. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,37 – 7,24 (m, 10H), 5,17 (s, 4H), 2,64 – 2,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,02 (p, *J* = 8,0 Hz, 2H).

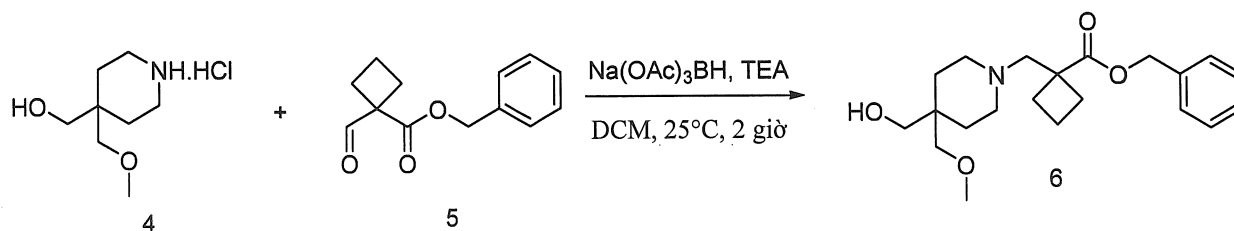
Bước 5. Tổng hợp benzyl 1-formylxyclobutancarboxylat (5):



1,0M diisobutyl nhôm hydrua trong DCM (185ml) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch chứa đibenzyl xyclobutan-1,1-đicarboxylat (30,00g, 92,49mmol) trong DCM (200,00ml) ở nhiệt độ -75°C. Nhiệt độ được không chế trong khoảng từ -70°C đến -60°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ -75°C trong thời gian 1 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng cách bổ sung từ từ dung dịch nước hydroclorua 1,0M (200,0ml) vào. Hỗn hợp thu được được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 30 phút nữa. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và dung dịch nước. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO₄ và cô để tạo ra sản phẩm thô. Biotage (0% đến 10% EtOAc trong hexan) tạo ra sản phẩm tinh khiết (**5**) 11,6g. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 9,82 (s, 1H), 7,37 (p, *J* = 4,3 Hz, 5H), 5,25 (s, 2H), 2,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 4H), 2,11 – 1,89 (p, *J* = 8,0 Hz, 2H).

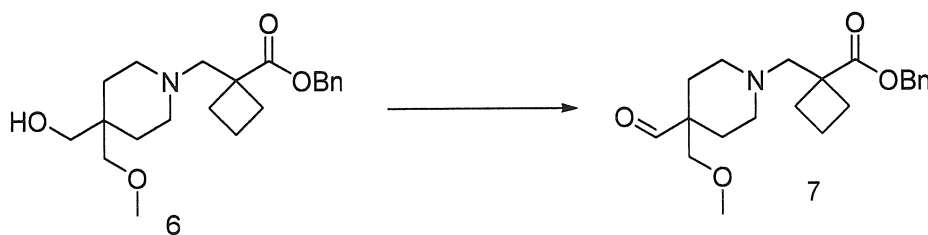
Bước 6. Tổng hợp benzyl 1-((4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (6):



Trimetylamin (18,4ml, 132mmol) ở nhiệt độ trong phòng được bổ sung vào dung dịch chứa [4-(metoxymetyl)piperidin-4-yl]metanol hydroclorua (10,8g, 55,4mmol) và benzyl 1-formylxyclobutancarboxylat (14,40g, 52,78mmol) trong DCM (300ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Natri triaxetoxybohđrua (22,4g, 106mmol) được bổ sung từng phần vào khi có bề nước. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

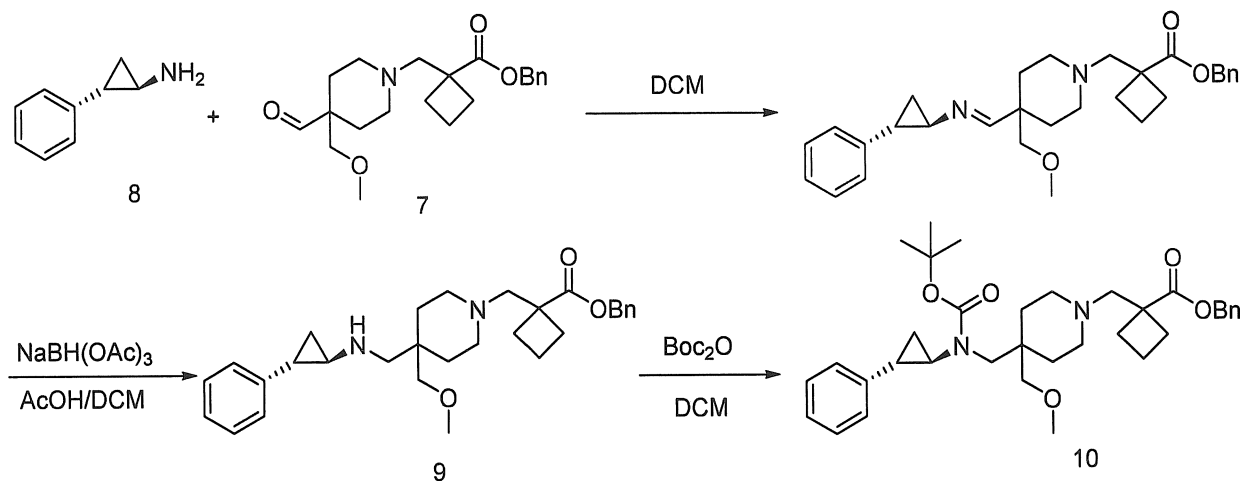
Dung dịch NaHCO₃ bão hòa (200ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp này được phân bố giữa DCM và dung dịch NaHCO₃. Các chất hữu cơ được sấy khô và cô để tạo ra dầu sản phẩm thô. Biotage (EtOAc/hexan: 0% đến 45%) tạo ra sản phẩm tinh khiết (6) (16,6g, 87%). Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho C₂₁H₃₁NO₄ [M+H]⁺ m/z: 362,2; theo thử nghiệm 362,2. ¹H NMR (400MHz, CD₃CN) δ 7,47 – 7,30 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,43 (ddd, J = 12,1, 9,4, 7,2 Hz, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 4H), 2,09 – 1,82 (m, 4H), 1,39 – 1,31 (m, 4H).

Bước 7. Tổng hợp benzyl 1-{{[4-formyl-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl} xyclobutan-carboxylat (7):



Dung dịch chứa dimethyl sulfoxit (378ml, 416g, 5,32mol) trong điclorometan (500ml) được bổ sung vào dung dịch chứa oxalyl clorua (226ml, 339g, 2,67mol) trong điclorometan (1,1 lit) trong khoảng thời gian một giờ, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn -55°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -50°C trong thời gian 30 phút, dung dịch chứa benzyl 1-((4-(hydroxymetyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutan-1-carboxylat (475g, 1,315mol) trong điclorometan (1,1 lit) được bổ sung vào trong thời gian 45 phút, duy trì nhiệt độ bên trong thấp hơn -50°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ -50°C trong thời gian 30 phút, triethylamin (1480ml, 10,62mol) được bổ sung vào. Nhiệt độ của phản ứng tăng đến 15°C trong quá trình bổ sung. Sau khi khuấy trong thời gian 20 phút, nước đá lạnh (5 lit) được bổ sung vào và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2l) và 10% natri bicacbonat (6,2l). Từng lớp nước được chiết lại với điclorometan (3,5 lit). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên silicagel (5kg), rửa giải bằng gradien 0% đến 100% etyl axetat trong heptan để tạo ra hợp chất có công thức (7) (402g, hiệu suất 85%, độ tinh khiết 98%) ở dạng dầu không màu. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{21}H_{29}NO_4$ $[M+H]^+$ m/z: 361,2; theo thử nghiệm 361,2. 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 9,47 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 5H), 5,16 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,67 (s, 2H), 2,54 – 2,38 (m, 4H), 2,16 – 1,93 (m, 4H), 1,91 – 1,78 (m, 4H), 1,38 (ddd, J = 13,9, 10,3, 4,0 Hz, 2H).

Bước 8. Tổng hợp benzyl 1-((4-(metoxymetyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylat (9) và benzyl 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylat (10):



Benzyl 1-([4-formyl-4-(methoxymethyl)piperidin-1-yl]methyl)cyclobutancarboxylat (7) (136,10g, 378,62mmol) và (1R,2S)-2-phenylxyclopropanamin (8) (61,0g, 458,0mmol) được trộn trong metylen clorua (1225ml). Tiếp đó, hỗn hợp này được cô trong chân không với nhiệt độ của bể 40°C. Cặn dầu được hòa tan lại trong metylen clorua (1225ml). Sau đó, dung dịch này được cô trong chân không với nhiệt độ của bể 40°C. Sự hình thành imin được xác nhận theo phương pháp LC-MS ở độ pH 10.

Cặn được hòa tan trong metylen clorua (1225ml), axit axetic (45,1ml, 793,0mmol), tiếp theo là natri triaxetoxibohyđrua (79,4g, 793,0mmol), được bổ sung vào. Hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 1,5 giờ. Phân tích sắc ký lỏng cao áp biểu thị phản ứng đã hoàn thành. Metylen clorua (1225ml) được bổ sung vào để pha loãng hỗn hợp phản ứng. Dung dịch nước natri bicacbonat 7% (2449,6g) được bổ sung vào hỗn hợp này, hỗn hợp này được khuấy trong thời gian 30 phút và pha DCM được gom. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat 7% (2449,6g), tiếp đó được cô trong chân không đến thể tích nằm trong khoảng từ 1300ml đến 1500ml, và được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Đi-tert-butylđicacbonat (180,0g, 377,63mmol) được bổ sung vào dung dịch nêu trên. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước natri bicacbonat 7% được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và sau khi khuấy trong thời gian 30 phút, lớp hữu cơ được gom, làm khô trên MgSO_4 và cô. Cặn được tinh chế bằng Biotage (0% đến 20% etyl axetat trong hexan, được kiểm tra bằng chỉ thị màu anisalđehyt) để tạo ra hợp chất (10) (190,0g, 87,2%). Hợp chất có công thức (9): LC-MS theo tính toán cho

$C_{30}H_{40}N_2O_3$ $[M+H]^+$ m/z : 477,3; theo thử nghiệm 477,3. 1H NMR (400MHz, D_2O) δ 7,49 – 7,23 (m, 8H), 7,18 (d, $J = 7,3$ Hz, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,23 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,01 (s, 2H), 2,48 (dt, $J = 11,2, 8,1$ Hz, 3H), 2,17 – 1,93 (m, 4H), 1,55 – 1,49 (m, 5H), 1,37 (q, $J = 7,2$ Hz, 1H). Hợp chất có công thức (10): LC-MS theo tính toán cho $C_{35}H_{48}N_2O_5$ $[M+H]^+$ m/z : 577,3; theo thử nghiệm 577,3. 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7,46 – 7,23 (m, 8H), 7,15 (dd, $J = 28,9, 7,3$ Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 3,44 (d, $J = 14,5$ Hz, 1H), 3,31 – 3,07 (m, 5H), 2,78 – 2,67 (m, 3H), 2,43 (dd, $J = 11,1, 5,8$ Hz, 4H), 2,26 (ddd, $J = 24,0, 11,7, 4,7$ Hz, 4H), 2,08 – 1,95 (m, 4H), 1,86 (p, $J = 7,3, 6,6$ Hz, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 1H), 1,44 – 1,28 (m, 13H), 1,21 (dq, $J = 13,5, 6,8$ Hz, 1H).

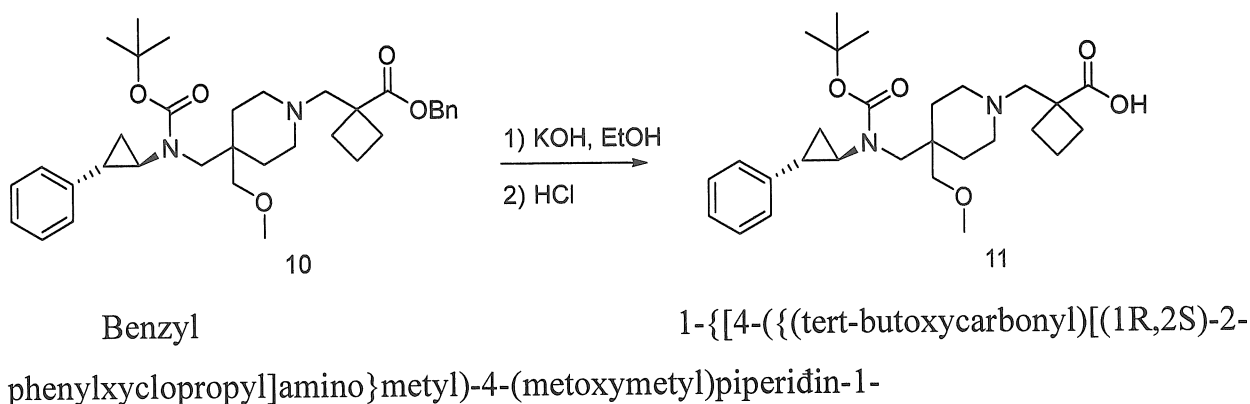
Hợp chất có công thức (10) còn có thể được tinh chế bằng cách cho hợp chất có công thức (10) phản ứng với axit *L*-tartaric với sự có mặt của isopropanol, metanol, và *n*-heptan để tạo ra hợp chất có công thức (10) *L*-tartrat và cho hợp chất có công thức (10) *L*-tartrat phản ứng với $NaHCO_3$ trong điclometan để tạo ra hợp chất có công thức (10) đã được tinh chế. Các quy trình tạo ra và trung hòa muối tương ứng được bộc lộ dưới đây.

Hợp chất thô có công thức 10 và 2-propanol được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C trong thời gian khoảng 15 phút cho đến khi thu được dung dịch. Axit *L*-tartaric và metanol được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C trong thời gian khoảng 1 giờ cho đến khi thu được dung dịch. Tiếp đó, dung dịch axit *L*-tartaric được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất thô có công thức 10 và hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C trong thời gian khoảng 1 giờ. Tiếp đó, *n*-heptan được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C trong thời gian khoảng 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và bánh lọc ướt được rửa bằng *n*-heptan và làm khô để tạo ra muối tương ứng của axit *L*-tartaric của hợp chất có công thức 10.

Điclometan (DCM) và muối của axit *L*-tartaric của hợp chất có công thức 10 được nạp vào bình phản ứng ở nhiệt độ môi trường, và dung dịch nước $NaHCO_3$ được nạp vào bình phản ứng trong khi duy trì hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ không cao hơn 30°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng 15°C đến 30°C trong thời gian

khoảng 30 phút và các pha được tách. Lớp hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm cho đến khi quá trình chưng cất dừng lại. Tiếp đó, cặn chưng cất được xử lý bằng etanol (EtOH) và dung dịch thu được chứa hợp chất có công thức **10** trong etanol (EtOH) được dùng một cách trực tiếp trong phản ứng tiếp theo không cần tinh chế thêm.

*Bước 9. Tổng hợp axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**11**):*



(**10**) (449,10g, 778,65mmol) được hòa tan trong etanol (1570ml). Dung dịch này được cô trong chân không với nhiệt độ của bể là 40°C. Cặn lại được hòa tan trong etanol (1570ml) và dung dịch được cô bằng cách sử dụng *in vacuo* với nhiệt độ của bể là 40°C. Dung dịch chứa kali hydroxit (89,9g, 1604mmol) trong etanol (1570ml) và nước (224,6ml) được bổ sung vào cặn này. Sau đó, hỗn hợp này được làm nóng trong bể ở nhiệt độ 40°C. Phân tích sắc ký lỏng cao áp (HPLC) biểu thị phản ứng đã hoàn thành (PCT 0,5%) sau 8 giờ.

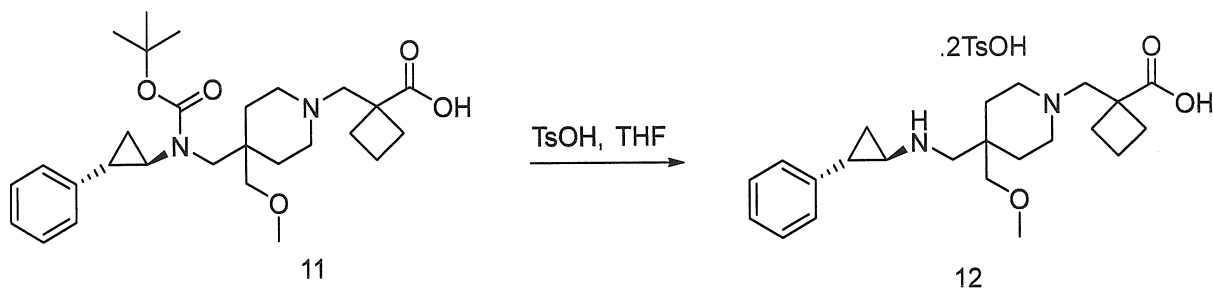
Chân không được áp dụng để loại bỏ etanol, tiếp theo nước được bổ sung (2000ml) vào, hỗn hợp này được cô đặc lại, và sau đó quy trình này được lặp lại thêm một lần để tạo ra sản phẩm thô. Nước (1570ml), 2-metoxi-2-metylpropan (2246ml) và natri clorua (200,0ml) được bổ sung vào sản phẩm thô. Tiếp đó, lớp hữu cơ được gom, và cô. Cặn được hòa tan lại trong nước (2000ml), và sau đó được cô đến khô.

Cặn được hòa tan lại trong nước (2000ml) và dung dịch được rửa lại bằng 2-metoxi-2-metylpropan (2246ml). Bước rửa lại bằng MTBE được thực hiện cho đến khi rượu

benzylic còn ít hơn 0,5% trong lớp nước. Tiếp đó, dung dịch nước được làm nguội trong bể nước đá trước khi được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch nước HCl, tạo ra được từ dung dịch axit clohydric đậm đặc (dung dịch HCl đặc, 95,0g, 951mmol) và nước (450,0g), đến độ pH=5.

Hỗn hợp này được chiết bằng metylen clorua (3000ml x 2) hai lần. Các lớp DCM kết hợp được cô để tạo ra sản phẩm mong muốn (**11**) ở dạng rắn màu trắng, mà được sử dụng trực tiếp cho bước tiếp theo. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{28}H_{42}N_2O_5$ $[M+H]^+$ m/z: 487,3; theo thử nghiệm 487,3. 1H NMR (400MHz, CD_3CN) δ 7,29 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 7,17 (dd, $J = 24,1, 7,3$ Hz, 3H), 3,53 (d, $J = 14,4$ Hz, 1H), 3,34 – 3,14 (m, 5H), 3,01 – 2,73 (m, 7H), 2,43 – 2,36 (m, 2H), 2,21 – 1,82 (m, 7H), 1,79 – 1,58 (m, 4H), 1,38 (s, 9H), 1,23 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H).

*Bước 10. Tổng hợp bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**):*



Muối di-tosylat của hợp chất I

Axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**11**) (370,0g, 722,4mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (2000,0ml). Monohydrat của axit p-toluensulfonic (300,0g, 1577mmol) được bổ sung vào dung dịch này. Hỗn hợp này được làm nóng đến nhiệt độ nằm trong khoảng 55°C đến 60°C. Trong thời gian 14 giờ, phân tích sắc ký lỏng cao áp (HPLC) biểu thị phản ứng đã hoàn thành (nguyên liệu ban đầu (SM) <1%). Trong quá trình làm nóng, 2-metoxy-2-metylpropan (4000ml) được bổ sung vào hỗn hợp này thông qua phễu cấp liệu. Hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ nằm

trong khoảng từ 55°C đến 60°C trước khi cắt khỏi nguồn nhiệt. Hỗn hợp này được nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Sản phẩm rắn được gom bằng cách lọc và bánh lọc được rửa bằng 2-metoxi-2-metylpropan (1000ml) hai lần, và làm khô trên bộ lọc qua đêm. Chất liệu bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**) còn được gọi là muối ditosylat của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic được sử dụng một cách trực tiếp để kết tinh lại.

Bước 11. Tinh thể dạng I của bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (muối di-tosylat của hợp chất I, dạng I)

Bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**) (532,9g, 729,1mmol) được trộn với 2-butanon (7223ml). Hỗn hợp này được làm nóng đến 55°C (nhiệt độ bên trong đã được thiết lập) để trở thành dung dịch trong. Dung dịch nóng này được lọc tinh thông qua bộ lọc đường ống, và dung dịch trong được chưng cất đi trong chân không đến thể tích 4 lit trong khi được làm nóng ở nhiệt độ 55°C (nhiệt độ bên trong đã được thiết lập). Heptan (4676ml) được bổ sung vào dung dịch này trong khi khuấy. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp này được giữ ở nhiệt độ 55°C (nhiệt độ bên trong đã được thiết lập) trong thời gian 4 giờ, tiếp đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy qua đêm. Chất rắn được lọc và rửa bằng hỗn hợp gồm heptan (1000,0ml) và 2-butanon (1000,0ml). Sản phẩm đã được kết tinh lại bis(4-metylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic (**12**) được làm khô trên bộ lọc này qua đêm, và sau đó trong chân không cao ở nhiệt độ 50°C qua đêm để tạo ra sản phẩm tinh khiết. Theo tính toán theo phương pháp LC-MS cho $C_{37}H_{50}N_2O_9S_2$ $[M+H]^+$ m/z: 387,2; theo thử nghiệm 387,2. 1H NMR (400MHz, MeOD) δ 7,73 (d, J = 8,2 Hz, 4H), 7,34 – 7,19 (m, 7H), 7,15 (d, J = 7,2

Hz, 2H), 3,70 – 3,51 (m, 4H), 3,43 (d, $J = 18,4$ Hz, 7H), 3,36 – 3,22 (m, 3H), 3,13 – 2,97 (m, 1H), 2,67 – 2,50 (m, 3H), 2,38 (s, 6H), 2,21 (q, $J = 9,5$, 8,6 Hz, 2H), 2,05 (dt, $J = 28,5$, 11,6 Hz, 2H), 1,94 – 1,78 (m, 1H), 1,66 – 1,55 (m, 1H), 1,32 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 0,92 (t, $J = 6,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 2.

Nhiều xạ bột tia X (XRPD) của dạng I

Dạng I được xác định tính chất bởi XRPD. Nhiều xạ bột tia X (XRPD) thu được từ thiết bị nhiễu xạ bột bằng tia X Rigaky MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm chung đối với XRPD là: (1) nguồn bức xạ tia X từ đồng ở 1,054056Å với bộ lọc K_{β} ; (2) năng lượng tia X ở mức 30KV, 15mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên vật đỡ mẫu với nền zero. Các điều kiện đo chung cho XRPD là: Góc bắt đầu 3 độ; Góc dừng 45 độ; Lấy mẫu 0,02 độ; và Tốc độ quét 2 độ/phút. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 1 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 1.

Bảng 1

2-Theta (°)	Chiều cao	H%
3,6	460	70
4,9	608	92,5
6,2	658	100
7,7	326	49,6
8,9	116	17,6
10,0	128	19,5
11,5	132	20,1
13,8	42	6,3
14,3	51	7,8
15,0	98	14,9
15,5	105	15,9
16,3	123	18,7
17,1	49	7,4
17,8	170	25,8
19,1	163	24,8
19,8	108	16,4

20,9	202	30,8
22,2	170	25,9
22,7	408	62
23,1	133	20,3
23,9	49	7,5
24,4	94	14,3
24,9	73	11
25,8	65	9,9
27,2	55	8,4
28,7	43	6,5
29,1	53	8,1
30,6	47	7,1
31,2	70	10,6
32,8	59	9
38,4	39	5,9
39,6	35	5,4
43,9	36	5,5

Ví dụ 3.**Phân tích đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) biểu đồ nhiệt của dạng I**

Dạng I được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân do TA Instruments cung cấp, mẫu Q200 với bộ phận lấy mẫu tự động. Các điều kiện cho dụng cụ DSC là như sau: 30°C đến 300°C ở 10°C/phút; chảo lấy mẫu bằng nhôm T_{zero} và nắp; và lưu tốc khí nitơ ở 50ml/phút. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 2. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt chính ở nhiệt độ bắt đầu 94,6°C với đỉnh nhiệt độ 103,1°C mà được tin là nhiệt độ nóng chảy của hợp chất này.

Ví dụ 4.**Phân tích nhiệt trọng (TGA) đối với dạng I**

Dạng I được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhiệt trọng do TA Instrument cung cấp, mẫu Q500. Các điều kiện thử nghiệm chung cho TGA là: độ dốc từ 20°C đến 600°C ở nhiệt độ 20°C/phút; sục nitơ, lưu tốc khí ở 40ml/phút, tiếp theo là việc cân bằng dòng sục; dòng sục mẫu ở 60ml/phút; chảo mẫu

platin. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 3. Mức giảm trọng lượng khoảng 3,5% cho đến 150°C được quan sát thấy và được tin là liên quan đến mức hút hơi ẩm và các dung môi còn lại. Hợp chất này bắt đầu phân hủy ở mức độ đáng kể sau 200°C.

Ví dụ 5.

Phân tích hấp thụ hơi động lực (Dynamic Vapor Sorption - DVS) đối với dạng I

Dạng I được xác định tính chất theo DVS. Phân tích DVS được thực hiện trên thiết bị phân tích hấp thụ hơi do TA Instruments cung cấp, mẫu VTI-SA⁺. Mẫu được làm khô sơ bộ trên VTI ở nhiệt độ 50°C với N₂ có độ ẩm tương đối (RH) 0% trong thời gian 1 giờ. Tiếp đó, biên dạng hấp thụ hơi ẩm được hoàn thành trong một chu kỳ với mức gia tăng độ ẩm tương đối (RH) 5% với mức hấp phụ từ độ ẩm tương đối (RH) 0% đến độ ẩm tương đối 95%, tiếp theo là giải hấp với mức gia tăng 5% từ độ ẩm tương đối 95% đến 5%. Các tiêu chí cân bằng là 0,0050% trọng lượng trong thời gian 5 phút với thời gian cân bằng tối đa 180 phút. Tất cả việc hấp phụ và giải hấp được thực hiện ở nhiệt độ 25°C.

Đường đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp được thể hiện trên hình 16. Dạng I có tính hút ẩm và có thể thay đổi thành các hydrat khác nhau trong các điều kiện khác nhau.

Ví dụ 6.

Điều chế và xác định tính chất của dạng HI

Dạng HI của muối đi-tosylat của hợp chất I được điều chế trong quy trình làm khô mẫu ướt của muối đi-tosylat của hợp chất I, dạng I, trong các điều kiện của môi trường xung quanh. Dạng I hấp thụ hơi ẩm khí quyển một cách từ từ và dần dần biến đổi thành dạng tinh thể HI. Trong các điều kiện bảo quản 25°C/độ ẩm tương đối 60% và 40°C/độ ẩm tương đối 75%, dạng I cũng được chuyển hóa thành dạng HI. Dạng HI còn có thể được tạo ra bằng cách sục không khí đã được tạo ẩm (ví dụ, độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 60% đến 85%) qua dạng I rắn.

Dạng HI được xác định tính chất theo XRPD. Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ dụng cụ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) Bruker D2 PHASER. Các quy trình thử nghiệm

chung đối với XRPD là: (1) nguồn bức xạ tia X từ đồng ở 1,054056Å với bộ lọc K_{β} và bộ dò LYNXEYETM; (2) năng lượng tia X ở mức 30KV, 10mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên vật đỡ mẫu với nền zero. Các điều kiện đo chung cho XRPD là: góc bắt đầu 5 độ; góc dừng 30 độ; lấy mẫu 0,015 độ; và tốc độ quét 2 độ/phút. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 4 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 2.

Bảng 2

2-Theta (°)	Chiều cao	H%
7,0	4354	77,6
8,9	886	15,8
9,3	1185	21,1
10,4	3139	55,9
10,7	660	11,8
11,5	51	0,9
12,0	151	2,7
13,6	2036	36,3
14,1	491	8,7
14,4	124	2,2
15,5	4512	80,4
16,2	857	15,3
16,6	2374	42,3
17,3	4304	76,7
17,9	1242	22,1
18,7	2547	45,4
19,8	3854	68,7
20,2	3439	61,3
20,5	2144	38,2
20,8	4164	74,2
21,4	1389	24,8
21,7	2735	48,7
22,2	4344	77,4
23,1	2229	39,7
24,0	5611	100
24,7	126	2,2
25,3	786	14,0
25,5	1072	19,1
26,0	379	6,8

26,7	730	13,0
27,3	340	6,1
28,2	1649	29,4
28,8	246	4,4
29,2	144	2,6

Dạng HI được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân do TA Instruments cung cấp, mẫu Q2000 với bộ phận lấy mẫu tự động. Các điều kiện cho dụng cụ DSC là như sau: 25°C đến 150°C ở 10°C/phút; chảo lấy mẫu bằng nhôm T_{zero} và nắp; và lưu tốc khí nitơ 50ml/phút. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 5. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt chính ở nhiệt độ bắt đầu 73,5°C với nhiệt độ đỉnh 79,8°C mà được tin là hiện tượng loại nước.

Dạng HI được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng thiết bị phân tích nhiệt trọng lượng do PerkinElmer cung cấp, mẫu Pyris 1. Các điều kiện thử nghiệm chung cho TGA là: độ dốc từ 25°C đến 200°C ở 10°C/phút; lưu tốc sục khí nitơ ở 60ml/phút; vật đỡ mẫu nồi nung bằng gốm. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 6. Mức giảm trọng lượng khoảng 5,3% đến 110°C được quan sát thấy và được tin là cơ bản có liên quan đến sự hao hụt nước.

Dạng HI được xác định tính chất theo DVS. Phân tích DVS được thực hiện trên thiết bị phân tích hấp thụ hơi do TA Instruments cung cấp, mẫu VTI-SA⁺. Biên dạng hấp thụ hơi ẩm được hoàn thành trong một chu kỳ với mức gia tăng độ ẩm tương đối (RH) 5% với sự hấp phụ từ độ ẩm tương đối 35% đến độ ẩm tương đối 95%, tiếp theo là giải hấp với mức gia tăng 5% từ độ ẩm tương đối 95% đến 5%. Các tiêu chí cân bằng là 0,0010% trọng lượng trong thời gian 5 phút với thời gian cân bằng tối đa 180 phút. Cả bước hấp phụ và bước giải hấp đều được thực hiện ở nhiệt độ 25°C. Không áp dụng bước làm khô sơ bộ đối với mẫu này.

Đường đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp được thể hiện trên hình 17. Dạng HI có tính hút ẩm nhẹ. Nó có thể hấp thụ thêm nước ở độ ẩm cao và có thể bị mất nước ở độ ẩm thấp.

Ví dụ 7.**Điều chế và xác định tính chất của dạng HII**

Dạng HII được điều chế bằng cách tạo huyền phù dạng I trong nước trong thời gian 3 ngày ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù tạo ra được lọc. Chất rắn còn lại được gom và làm khô trong không khí trong thời gian 5 ngày đến 7 ngày ở điều kiện của môi trường xung quanh.

Dạng HII được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo độ nhiễu xạ bột tia X Bruker D2 PHASER. Các quy trình thử nghiệm chung cho XRPD là tương tự như đối với dạng HI. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 7 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3

2-Theta (°)	Chiều cao	H%
6,5	902	21,6
6,9	1739	43,0
8,0	74,7	1,8
8,7	2372	56,9
10,1	4023	96,5
10,9	212	5,1
12,8	103	2,5
13,7	717	17,2
14,3	2944	70,6
14,8	3399	81,5
15,5	699	16,8
15,6	662	15,9
15,9	873	20,9
16,0	808	19,4
16,5	526	12,6
16,9	1215	29,1
17,4	2487	59,6
17,7	2644	63,4
18,2	2023	48,5
19,3	195	4,7
20,0	1888	45,3
20,5	3037	72,8

20,6	2694	64,6
21,3	3226	77,4
22,1	2317	55,6
22,0	3129	75,0
22,7	4170	100
23,2	1453	34,8
23,5	1263	30,3
24,3	3560	85,4
24,6	2153	51,6
25,1	804	19,3
25,4	792	19,0
26,1	594	14,2
27,1	817	19,6
27,6	184	4,4
28,4	2374	56,9
29,5	290	7,0

Dạng HII được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân trên do TA Instruments cung cấp, mẫu Q2000 với bộ phận lấy mẫu tự động. Các điều kiện cho thiết bị DSC là tương tự như đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 8. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt chính ở nhiệt độ bắt đầu 49,0°C với nhiệt độ đỉnh 52,3°C mà được tin là sự loại nước của hợp chất này.

Dạng HII được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng lượng do PerkinElmer cung cấp, mẫu Pyris 1. Các điều kiện thử nghiệm chung cho TGA là tương tự các điều kiện đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 9. Hiện tượng giảm trọng lượng khoảng 11,3% cho đến 120°C được quan sát thấy và được tin rằng chủ yếu liên quan đến sự hao hụt nước.

Ví dụ 8.

Điều chế và xác định tính chất của dạng HIII

Dạng HIII được điều chế bằng cách làm khô dạng HI trên thiết bị phân tích hấp thụ hơi (VTI-SA⁺ do TA Instruments cung cấp) ở nhiệt độ 40°C bằng N₂ có độ ẩm tương đối (RH) 0% trong thời gian 3 giờ và sau đó cho nó tiếp xúc với hơi ẩm nằm với độ ẩm tương

đôi (RH) nằm trong khoảng từ 30% đến 50% ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 1 ngày. Dạng HIII có thể biến đổi thành dạng HI khi được cho tiếp xúc tiếp với hơi ẩm cao với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 60% đến 85%.

Dạng HIII được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo độ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) Bruker D2 PHASER. Các quy trình thử nghiệm chung cho XRPD là tương tự như đối với dạng HI. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 10 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 4.

Bảng 4

2-Theta (°)	Chiều cao	H%
7,0	1719	31,2
8,6	86,6	1,6
9,0	2232	40,5
9,2	2435	44,1
10,2	3550	64,4
10,6	110	2,0
11,7	481	8,7
13,1	1671	30,3
13,5	99,6	1,8
13,9	150	2,7
14,3	269	4,9
15,0	1698	30,8
15,6	1398	25,3
16,2	742	13,4
16,3	443	8,0
17,1	1989	36,1
17,4	2147	38,9
17,9	2597	47,1
18,4	519	9,4
18,9	1756	31,8
19,8	475	8,6
20,3	4956	89,8
20,9	842	15,3
22,0	4791	86,9
22,5	736	13,3
22,9	635	11,5
23,4	603	10,9

23,5	826	15,0
23,8	5517	100
24,0	1063	19,3
24,6	453	8,2
25,2	849	15,4
25,5	580	10,5
26,2	778	14,1
26,5	854	15,5
27,5	603	10,9
28,1	515	9,3
28,9	2297	43,5
29,1	210	3,8
29,8	101	1,8

Dạng HIII được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân do TA Instruments cung cấp, mẫu Q2000 với bộ phận lấy mẫu tự động. Các điều kiện cho dụng cụ DSC là tương tự như đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 11. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai hiện tượng thu nhiệt chính. Hiện tượng thứ nhất xảy ra ở nhiệt độ bắt đầu 54,3°C với nhiệt độ đỉnh 66,8°C mà được tin là sự loại nước của hợp chất này. Hiện tượng thứ hai xảy ra ở nhiệt độ bắt đầu 92,6°C với nhiệt độ đỉnh 98,4°C mà được tin là điểm nóng chảy của hợp chất này.

Dạng HIII được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng lượng do PerkinElmer cung cấp, mẫu Pyris 1. Các điều kiện thử nghiệm chung cho TGA là tương tự như đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 12. Hiện tượng giảm trọng lượng khoảng 4,8% cho đến 120°C được quan sát thấy và được tin rằng chủ yếu liên quan đến sự hao hụt nước.

Ví dụ 9.

Điều chế và xác định tính chất của dạng DH

Dạng DH được điều chế bằng cách làm khô dạng HI trên thiết bị phân tích hấp thụ hơi (VTI-SA⁺ do TA Instruments cung cấp) ở nhiệt độ 25°C với N₂ có độ ẩm tương đối (RH) 0% trong thời gian 2 ngày. Khi dạng DH được tiếp xúc với độ ẩm, nó có thể hấp thụ

nước và biến đổi thành dạng HIII với độ ẩm tương đối (RH) nằm trong khoảng 30% đến 50% hoặc thành dạng HI ở độ ẩm cao với độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 60% đến 85%.

Dạng DH được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được từ thiết bị đo độ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) Bruker D2 PHASER. Các quy trình thử nghiệm chung đối với XRPD là tương tự như đối với dạng HI. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 13 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5

2-Theta (°)	Chiều cao	H%
5,6	57,5	1,0
6,1	69,2	1,2
6,6	62,7	1,1
7,4	2956	50,0
7,5	3560	60,2
9,6	2326	39,4
10,0	534	9,0
10,7	4068	68,8
12,0	128	2,2
12,6	95,4	1,6
13,6	217	3,7
13,9	1487	25,2
14,8	1943	32,9
15,5	780	13,2
16,0	533	9,0
16,1	311	5,3
16,6	450	7,6
17,2	1437	24,3
17,3	1675	28,3
18,1	1061	18,0
18,3	1500	25,4
18,9	282	4,8
19,5	61,7	1,0
20,1	1482	25,1
20,7	1423	24,1
21,6	1585	26,8
22,1	936	15,8

22,9	5909	100
23,4	588	10,0
24,0	955	16,2
24,7	3283	55,6
25,3	94,8	1,6
25,8	754	12,7
26,7	721	12,2
27,1	433	7,3
28,0	335	5,7
28,2	322	5,4
29,5	200	3,4

Dạng DH được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân do TA Instruments cung cấp, mẫu Q2000 với bộ phận lấy mẫu tự động. Các điều kiện cho dụng cụ DSC tương tự như đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 14. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy một hiện tượng thu nhiệt chính ở nhiệt độ bắt đầu 93,8°C với nhiệt độ đỉnh 97,5°C mà được tin là điểm nóng chảy của hợp chất này.

Dạng DH được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng lượng do PerkinElmer cung cấp, mẫu Pyris 1. Các điều kiện thử nghiệm chung cho TGA là tương tự như đối với dạng HI. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 15. Hiện tượng giảm trọng lượng khoảng 2,3% cho đến 120°C được quan sát thấy và được tin rằng chủ yếu liên quan đến sự hao hụt nước.

Dạng DH được xác định tính chất theo DVS. Phân tích DVS được thực hiện trên thiết bị phân tích hấp thụ hơi do TA Instruments cung cấp, mẫu VTI-SA⁺. Dạng DH được tạo ra bằng cách làm khô sơ bộ dạng HI trên VTI ở nhiệt độ 40°C với N₂ có độ ẩm tương đối (RH) 0% trong thời gian 3 giờ. Tiếp đó, biên dạng hấp thụ hơi ẩm được hoàn thành trong một chu kỳ với mức gia tăng độ ẩm tương đối (RH) 5% với sự hấp phụ từ độ ẩm tương đối (RH) 0% đến 95%, tiếp theo là giải hấp với mức gia tăng 5% từ độ ẩm tương đối 95% đến 85%. Các tiêu chí cân bằng là 0,0010% trọng lượng trong thời gian 5 phút với

thời gian cân bằng tối đa 180 phút. Tất cả các bước hấp phụ và giải hấp đều được thực hiện ở nhiệt độ 25°C.

Đường đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp được thể hiện trên hình 18. Dạng DH có tính hút ẩm và sẽ hấp thụ nước từng bước để tạo ra các hydrat khác nhau. Chất rắn được gom sau DVS ở độ ẩm tương đối (RH) 85% được xác định tính chất như dạng HI.

Ví dụ 10.

Tính ổn định về mặt vật lý của dạng HI

Tính ổn định về mặt vật lý của dạng HI được thử nghiệm trong các điều kiện ẩm khác nhau. Độ ẩm được kiểm soát ở nhiệt độ 25°C bằng cách sử dụng thiết bị phân tích hấp thụ hơi (do TA Instruments cung cấp, mẫu VTI-SA⁺). Khoảng 20mg dạng HI trên vật đỡ mẫu được đặt bên trong buồng ẩm của dụng cụ và được giữ với độ ẩm không đổi. Một mẫu trong bình thủy tinh mở cũng được thiết lập trong các điều kiện của môi trường xung quanh. Sau một khoảng thời gian nhất định, mẫu được lấy ra và được xác định tính chất theo XRPD, DSC, và TGA. Hiện tượng giảm trọng lượng theo TGA chủ yếu liên quan đến sự mất nước. Các thông số thử nghiệm của XRPD, DSC, và TGA là tương tự như trong Ví dụ 6 đối với dạng HI.

Dạng HI là ổn định trong thời gian 10 ngày trong các điều kiện ẩm với độ ẩm tương đối (RH) nằm trong khoảng 10% đến 85% và là ổn định trong thời gian 60 ngày trong các điều kiện của môi trường xung quanh. Dạng HI bị mất nước đến độ ẩm tương đối (RH) thấp hơn 10% và hấp thụ nước để biến đổi thành dạng HII ở độ ẩm tương đối (RH) 90%. Bảng dưới đây thể hiện dữ liệu về tính ổn định lý học của dạng HI ở nhiệt độ 25°C (bình mở).

Bảng 6

Ẩm (độ ẩm tương đối %)	Thời gian (ngày)	DSC (°C) (nhiệt độ đỉnh)	% giảm trọng lượng theo TGA (25°C đến 120°C)	XRPD
0	2	97,5	2,30	Dạng DH

5	7	81,2	2,93	Dạng HI
10	10	82,4	5,05	Dạng HI
30	5	80,7	5,38	Dạng HI
75	10	79,8	5,30	Dạng HI
85	10	79,9	5,35	Dạng HI
90	4	80,0	6,04	Dạng HI + Dạng HII (phụ)
	10	55,7; 79,1	9,4	Dạng HI + Dạng HII
Xung quanh	60	79,8	4,77	Dạng HI

Ví dụ 11.**Cân bằng pha ở nhiệt độ 25°C và 50°C**

Hợp chất I đi-tosylat được bổ sung vào dung môi như clorofom, dimetylformamit (DMF), 1,4-đioxan, metyl isobutyl keton (MIBK), tetrahydrofuran (THF), axeton, n-BuOH, isobutyl axetat, isopropyl axetat (IPAc), rượu isopropylic (IPA), nước, metyl etyl keton (MEK), metanol, 2-metoxietanol, EtOH, etyl axetat (EtOAc), etyl format, isobutyl axetat, heptan hoặc 1-propanol cho đến khi thu được dung dịch đục, tiếp đó khoảng 30mg đi-tosylat của hợp chất I được bổ sung vào dung dịch đục. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 ngày và ở 50°C trong thời gian 2 ngày. Chất rắn được lọc và phân tích theo phương pháp XRPD và xác định tính chất theo DSC và TGA. Cân bằng pha ở nhiệt độ 25°C tạo ra dạng II (*n*-BuOH), dạng III (IPA), dạng IV (nước), và dạng vô định hình (1,4-đioxan).

Ví dụ 12.**Làm bay hơi ở nhiệt độ 25°C và 50°C**

Các thử nghiệm làm bay hơi dung dịch chứa đi-tosylat của hợp chất I được thực hiện trong các dung môi khác nhau như axetonitril (MeCN), clorofom, điclotetan, DMF, 1,4-đioxan, metanol, 2-metoxietanol, MIBK, THF, axeton, n-BuOH, metyl t-butyl ete (MTBE), dimetylsulfoxit (DMSO), EtOH, EtOAc, etyl format, isobutyl axetat, IPAc, 1-propanol, nước, và MEK ở nhiệt độ 25±1°C. Dạng IV (nước), dạng V (MeCN, 1-propanol),

dạng VI (CH_2Cl_2), và dạng VII (EtOH) được phát hiện. Việc làm bay hơi ở nhiệt độ $50 \pm 1^\circ\text{C}$ trong các dung môi nêu trên tạo ra dạng V (MeCN, EtOH, và 1-propanol), dạng VI (2-metoxietanol và IPA), và dạng VIII (*n*-BuOH).

Ví dụ 13.

Bổ sung dung môi không hòa tan

Dung dịch bão hòa hoặc gần như bão hòa chứa đi-tosylat của hợp chất I được điều chế bằng cách bổ sung đi-tosylat của hợp chất I vào các dung môi nêu trong bảng 7 dưới đây. Dung môi không hòa tan, như MTBE, IPAc, heptan, và hexan được bổ sung vào để gây kết tủa. Các kết quả được thể hiện trong bảng 7. Việc bổ sung dung môi không hòa tan vào tạo ra dạng II (*n*-BuOH/IPAc), dạng III (IPA/hexan, IPA/MTBE, và IPA/heptan), dạng IIIa (EtOH/IPAc), dạng V (MeCN/MTBE và MeCN/IPAc), dạng IX (*n*-BuOH/MTBE và *n*-BuOH/heptan), dạng X (EtOH/heptan) và dạng vô định hình (THF/MTBE, THF/heptan, THF/hexan, MEK/heptan, và MEK/hexan).

Bảng 7. Làm kết tủa nhờ bổ sung dung môi không hòa tan vào

Dung môi (ml)	Dung môi không hòa tan (ml)	Dạng
MeCN (0,3)	MTBE (2,0)	V
MeCN (0,3)	IPAc (2,0)	V
THF* (1,5)	MTBE (3,0)	vô định hình
THF* (1,0)	Heptan (1,8)	vô định hình
THF* (1,0)	Hexan (1,5)	vô định hình
<i>n</i> -BuOH** (0,4)	MTBE (3,5)	IX
<i>n</i> -BuOH** (0,4)	Heptan (3,0)	IX
<i>n</i> -BuOH** (0,4)	IPAc (3,0)	II****
EtOH*** (0,3)	Heptan (2,5)	X
EtOH*** (0,4)	IPAc (3,0)	IIIa
IPA (1,0)	Hexan (6,0)	III
IPA (1,0)	MTBE (9,0)	III
IPA (1,0)	Heptan (6,0)	III
MEK* (1,5)	Heptan (1,8)	vô định hình
MEK* (1,5)	Hexan (1,8)	vô định hình

* dung dịch bão hòa khoảng 45°C

- **khoảng 50mg/ml dung dịch n-BuOH
- ***khoảng 60mg/ml dung dịch etanol
- **** khuấy 25 phút để tạo ra huyền phù đặc

Ví dụ 14.

Bổ sung ngược

Dung dịch bão hòa chứa đi-tosylat của hợp chất I được điều chế trong các dung môi liệt kê trong bảng 8 và được bổ sung vào thể tích lớn hơn của dung môi không hòa tan có thể trộn lẫn được. Việc bổ sung ngược tạo ra dạng II (*n*-BuOH/IPAc), dạng III (IPA/hexan, IPA/MTBE, và IPA/heptan), dạng IIIa (EtOH/IPAc), dạng V (MeCN/MTBE và MeCN/IPAc), dạng IX (*n*-BuOH/MTBE và *n*-BuOH/heptan), và dạng X (EtOH/heptan).

Bảng 8. Làm kết tủa từ việc bổ sung ngược

Dung môi (ml)	Dung môi không hòa tan (ml)	Dạng
MeCN (0,5)	MTBE (3,0)	V
MeCN (0,5)	IPAc (0,5)	V
<i>n</i> -BuOH** (0,3)	MTBE (2,0)	IX
<i>n</i> -BuOH** (0,3)	Heptan (2,0)	IX
<i>n</i> -BuOH** (0,3)	IPAc (3,5)	II****
EtOH*** (0,3)	Heptan (2,5)	X
EtOH*** (0,4)	IPAc (3,0)	IIIa
IPA (0,6)	Hexan (3,0)	III
IPA (0,6)	MTBE (3,0)	III
IPA (0,6)	Heptan (3,0)	III

- * dung dịch bão hòa khoảng 45°C
- **khoảng 50mg/ml dung dịch n-BuOH
- ***khoảng 60mg/ml etanol dung dịch
- ****25 phút khuấy để tạo ra huyền phù đặc

Ví dụ 15.

Tôi nguội dung dịch bão hòa

Dung dịch bão hòa điều chế được ở nhiệt độ 35°C được tôi nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ -20°C đến -25°C. Các kết quả được thể hiện trong bảng 9. Việc tôi nguội tạo ra dạng II (*n*-BuOH), dạng III (IPA), dạng V (MeCN), và dạng XI (1-propanol).

Bảng 9. Xác định hiện tượng đa hình từ bước tôi nguội

Dung môi	Dạng ở trạng thái rắn
MeCN	V
<i>n</i> -BuOH	II
1-Propanol	XI
IPA	III

Ví dụ 16.

Kết tinh dung dịch bão hòa bằng các chu kỳ làm nóng và làm nguội

Dung dịch bão hòa chứa đi-tosylat của hợp chất I được điều chế ở nhiệt độ 50°C, và được làm nguội trong bể từ từ bằng cách sử dụng bể tuần hoàn theo lập trình. Khoảng 20mg đến 30mg đi-tosylat của hợp chất I dạng I được bổ sung vào dung dịch trong chứa đi-tosylat của hợp chất I để tạo ra huyền phù đặc. Tiếp đó, huyền phù đặc tạo ra được làm nóng đến 50°C trong thời gian 2 giờ và sau đó nguội đến 5°C trong thời gian 2 giờ. Quy trình này được lặp lại trong thời gian 3 ngày và chất rắn tạo ra được lọc để phân tích tiếp. Các kết quả được thể hiện trong bảng 10. Việc làm nóng và làm nguội tạo ra dạng I (EtOAc, MEK, và MEK/heptan), dạng IV (nước), và dạng XII (axeton và IPA).

Bảng 10. Kết tinh dung dịch bão hòa

Dung môi	Dạng ở trạng thái rắn
Axeton	XII
Etyl axetat	I
IPA	XII
Nước	IV
MEK	I
MEK/heptan (theo tỷ lệ 2:1)	I

Ví dụ 17.**Điều chế và xác định tính chất của dạng II**

Theo một thử nghiệm, dạng II được điều chế bằng cách bổ sung khoảng 60mg dạng I vào 3ml dung dịch bão hòa hoặc dung dịch đục chứa dạng I trong *n*-butanol. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ trong thời gian 3 ngày. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng II cũng được điều chế theo các quy trình nêu trong các Ví dụ 13, 14 và 15 lần lượt trong *n*-BuOH/IPAc, *n*-BuOH/IPAc và *n*-BuOH.

Dạng II được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 19 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 11.

Bảng 11

2-Theta	Chiều cao	H%
5,1	265	17,3
6,8	930	60,5
9,0	46	3,0
10,2	207	13,5
14,2	229	14,9
15,8	213	13,9
17,7	219	14,3
20,4	477	31,1
22,0	220	14,3
23,3	1536	100
24,3	301	19,6
26,9	564	36,7
28,5	54	3,5
29,3	69	4,5
30,1	205	13,3
30,8	86	5,6
33,6	88	5,7
35,6	79	5,1
39,0	61	4,0
41,5	81	5,3
44,2	45	2,9

Dạng II được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 20. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 74,0°C với nhiệt độ đỉnh 77,8°C và hiện tượng tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu 149,3°C với nhiệt độ đỉnh 185,0°C.

Dạng II được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 21.

Ví dụ 18.

Điều chế và xác định tính chất của dạng III

Trong một thử nghiệm, dạng III được điều chế bằng cách bổ sung khoảng 50mg dạng I vào 3ml dung dịch bão hòa hoặc dung dịch đục chứa dạng I trong IPA, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ trong thời gian 3 ngày. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng III cũng được điều chế theo các quy trình nêu trong các Ví dụ 13, 14 và 15 bằng cách sử dụng IPA/hexan, IPA/heptan hoặc IPA/MTBE làm cặp dung môi trong quá trình bổ sung dung môi không hòa tan vào; IPA/hexan, IPA/MTBE hoặc IPA/heptan làm cặp dung môi trong quá trình bổ sung ngược; và IPA trong quá trình tôi làm nguội.

Dạng III được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 22 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 12.

Bảng 12

2-Theta	Chiều cao	H%
4,6	2943	70,2
5,2	4194	100
6,5	203	4,8
8,2	141	3,4
9,2	299	7,1
10,3	234	5,6
11,4	32	0,8
14,0	304	7,2
15,4	160	3,8

16,3	287	6,8
18,4	390	9,3
18,9	59	1,4
19,6	183	4,4
20,2	46	1,1
20,7	188	4,5
22,2	222	5,3
22,8	1027	24,5
24,2	565	13,5
26,4	110	2,6
27,4	94	2,2
28,0	40	1,0
29,2	54	1,3
30,9	118	2,8
32,7	44	1,0
33,1	60	1,4
37,5	33	0,8
42,5	31	0,7

Dạng III được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 23. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 73,5°C với nhiệt độ đỉnh 79,6°C và hiện tượng tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu 152,5°C với nhiệt độ đỉnh 181,0°C.

Dạng III được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 24.

Ví dụ 19.

Điều chế và xác định tính chất của dạng IIIa

Trong một thử nghiệm, dạng IIIa được điều chế bằng cách bổ sung 0,4ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong etanol (60mg/ml) vào 3,0ml IPAc. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng IIIa cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bằng cách sử dụng EtOH/IPAc làm cặp dung môi.

Dạng IIIa được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 25 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 13.

Bảng 13

2-Theta	Chiều cao	H%
4,5	1206	56,7
5,1	2128	100
6,9	856	40,2
8,1	400	18,8
9,2	138	6,5
10,1	537	25,2
11,3	88	4,1
13,5	183	8,6
14,1	140	6,6
14,6	59	2,8
15,2	144	6,8
16,3	359	16,9
17,8	229	10,8
18,3	185	8,7
19,4	132	6,2
20,8	484	22,7
21,4	230	10,8
22,2	559	26,3
22,7	1493	70,2
24,1	756	35,5
25,2	81	3,8
25,7	58	2,7
26,4	140	6,6
27,3	125	5,9
29,1	91	4,3
30,7	70	3,3
31,4	48	2,3
32,9	57	2,7

Ví dụ 20.

Điều chế và xác định tính chất của dạng IV

Trong một thử nghiệm, dạng IV được điều chế bằng cách bổ sung khoảng 50mg dạng I vào 3ml dung dịch bão hòa hoặc dung dịch đục chứa dạng I trong nước, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ $25\pm 1^{\circ}\text{C}$ trong thời gian 3 ngày. Chất rắn tạo ra được lọc và làm khô trong không khí có che trong thời gian 4 ngày. Dạng IV cũng được điều chế theo các quy trình nêu trong Ví dụ 12 và Ví dụ 16 bằng cách sử dụng nước làm dung môi.

Dạng IV được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 26 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 14.

Bảng 14

2-Theta	Chiều cao	H%
7,1	186	93,5
8,9	63	31,7
10,5	70	35,2
14,6	100	50,3
15,2	55	27,6
18,0	107	53,8
18,5	63	31,7
20,6	102	51,3
20,9	123	61,8
21,7	68	34,2
22,3	61	30,7
23,1	199	100
24,8	191	96,0
27,5	76	38,2
28,8	146	73,4
30,4	50	25,1
32,5	43	21,6

Dạng IV được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 27. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy các hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu $49,1^{\circ}\text{C}$

với nhiệt độ đỉnh 53,6°C và ở nhiệt độ đỉnh 125,1. Biểu đồ nhiệt DSC còn cho thấy hiện tượng tỏa nhiệt với nhiệt độ bắt đầu 153,5°C với nhiệt độ đỉnh 171,1°C.

Dạng IV được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 28.

Ví dụ 21.

Điều chế và xác định tính chất của dạng IVa

Dạng IVa được điều chế bằng cách làm khô dạng IV trong chân không ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến 50°C qua đêm và làm khô trong không khí trong thời gian 28 ngày.

Dạng IVa được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 29 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 15.

Bảng 15

2-Theta	Chiều cao	H%
6,4	1419	82,2
6,9	1727	100
8,7	349	20,2
10,1	927	53,7
11,0	40	2,3
13,8	134	7,8
14,4	668	38,7
14,7	96	5,6
15,6	130	7,5
16,5	56	3,2
17,5	90	5,2
17,8	80	4,6
18,3	47	2,7
20,1	63	3,6
20,7	328	19,0
20,9	175	10,1
21,6	239	13,8
22,1	547	31,7

22,8	1373	79,5
23,3	83	4,8
23,7	68	3,9
24,4	1657	95,9
24,7	554	32,1
25,1	53	3,1
25,6	69	4,0
26,2	79	4,6
27,2	130	7,5
27,8	111	6,4
28,5	630	36,5
29,0	68	3,9
29,6	40	2,3
30,2	147	8,5
31,2	62	3,6
31,4	168	9,7
32,1	136	7,9
32,6	97	5,6
33,3	58	3,4
34,6	98	5,7
35,9	138	8,0
36,6	64	3,7
38,0	39	2,3
39,0	84	4,9
39,6	53	3,1
40,9	75	4,3
41,3	64	3,7
42,2	68	3,9
42,7	75	4,3
44,1	44	2,5

Dạng IVa được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 30. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 50,1°C với nhiệt độ đỉnh 53,3°C và hiện tượng tỏa nhiệt với nhiệt độ đỉnh 182,9°C.

Dạng IVa được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 31.

Ví dụ 22.

Điều chế và xác định tính chất của dạng V

Trong một thử nghiệm, dạng V được điều chế bằng cách làm bay hơi khoảng 2ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong axetonitril trong không khí không khuấy ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Dạng V cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 11 bằng cách làm bay hơi dung dịch chứa hợp chất I trong MeCN, EtOH hoặc 1-propanol ở 50°C . Trong các thử nghiệm khác, dạng V Điều chế được theo các quy trình nêu trong các Ví dụ 13, 14 và 15 bằng cách sử dụng MeCN/MTBE hoặc MeCN/IPAc làm cặp dung môi trong quá trình bổ sung dung môi không hòa tan vào; MeCN/MTBE, MeCN/IPAc làm cặp dung môi trong quá trình bổ sung ngược; và MeCN trong quá trình tôi làm nguội.

Dạng V được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 32 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 16.

Bảng 16

2-Theta	Chiều cao	H%
5,6	772	43,5
7,3	1773	100
9,4	147	8,3
10,8	464	26,2
14,1	71	4,0
14,8	261	14,7
15,9	259	14,6
16,7	484	27,3
17,6	501	28,3
18,3	187	10,5
19,3	201	11,3
20,1	368	20,8
21,2	1293	72,9

21,6	696	39,3
23,3	383	21,6
24,3	870	49,1
25,4	324	18,3
25,9	69	3,9
26,9	323	18,2
27,9	190	10,7
29,8	191	10,8
30,6	105	5,9
31,3	109	6,1
31,7	97	5,5
32,5	142	8,0
33,3	78	4,4
34,0	60	3,4
37,0	89	5,0
38,2	93	5,2
39,8	167	9,4
41,9	56	3,2
42,6	83	4,7
44,0	79	4,5

Dạng V được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 33. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy các hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 47,4°C với nhiệt độ đỉnh 52,9°C và nhiệt độ bắt đầu khoảng 72,3°C với nhiệt độ đỉnh 82,9°C. Biểu đồ nhiệt DSC còn cho thấy hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 176,7°C với nhiệt độ đỉnh 184,8°C.

Dạng V được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 34.

Ví dụ 23.

Điều chế và xác định tính chất của dạng VI

Trong một thử nghiệm, dạng VI được điều chế bằng cách làm bay hơi khoảng 2ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong diclometan trong không khí không khuấy ở nhiệt độ

25±1°C. Dạng VI cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 11 bằng cách làm bay hơi dung dịch chứa hợp chất I trong 2-metoxietanol hoặc IPA ở 50°C.

Dạng VI được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 35 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 17.

Bảng 17

2-Theta	Chiều cao	H%
5,6	63	3,0
7,4	308	14,5
9,4	75	3,5
9,7	84	3,9
10,9	280	13,2
14,1	310	14,6
14,6	78	3,7
16,0	268	12,6
17,1	386	18,1
17,7	262	12,3
18,3	179	8,4
19,1	222	10,4
20,4	579	27,2
21,3	1059	49,7
22,0	228	10,7
22,8	1291	60,6
23,5	542	25,5
24,5	2129	100
25,7	423	19,9
27,2	166	7,8
27,8	119	5,6
28,6	400	18,8
30,3	446	20,9
31,8	313	14,7
32,8	206	9,7
33,8	120	5,6
35,1	203	9,5
36,8	207	9,7
38,5	237	11,1
41,5	107	5,0

42,7	251	11,8
------	-----	------

Dạng VI được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 36. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 66,5°C với nhiệt độ đỉnh 82,1°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 148,5°C với nhiệt độ đỉnh 184,9°C.

Dạng VI được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 37.

Ví dụ 24.

Điều chế và xác định tính chất của dạng VII

Dạng VII được điều chế bằng cách làm bay hơi khoảng 2ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong etanol trong không khí không khuấy ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$.

Dạng VII được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 38 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 18.

Bảng 18

2-Theta	Chiều cao	H%
11,0	65	4,1
14,4	145	9,2
16,3	71	4,5
17,2	255	16,1
18,0	78	4,9
18,5	124	7,8
19,3	102	6,4
21,6	786	49,7
23,0	802	50,7
23,8	256	16,2
24,8	1582	100
25,6	229	14,5

26,0	366	23,1
26,4	251	15,9
27,5	95	6,0
28,9	142	9,0
30,1	190	12,0
30,5	334	21,1
32,1	190	12,0
33,0	143	9,0
34,2	77	4,9
34,9	102	6,4
35,4	226	14,3
37,2	170	10,7
38,9	144	9,1
40,2	96	6,1
40,9	69	4,4
41,6	82	5,2
42,6	115	7,3
43,0	177	11,2

Dạng VII được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 39. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 81,2°C với nhiệt độ đỉnh 90,3°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 148,8°C với nhiệt độ đỉnh 184,9°C.

Dạng VII được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 40.

Ví dụ 25.

Điều chế và xác định tính chất của dạng VIII

Dạng VIII được điều chế bằng cách làm bay hơi khoảng 2ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong n-butanol trong không khí không khuấy ở nhiệt độ $50 \pm 1^\circ\text{C}$.

Dạng VIII được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 41 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 19.

Bảng 19

2-Theta	Chiều cao	H%
7,2	646	24,4
9,4	49	1,8
10,6	186	7,0
14,7	252	9,5
15,8	163	6,2
16,3	924	34,9
17,5	380	14,3
18,1	340	12,8
19,0	83	3,1
20,7	986	37,2
21,5	919	34,7
22,6	777	29,3
23,8	2650	100
24,8	1020	38,5
25,7	185	7,0
27,4	1366	51,5
29,4	452	17,1
30,4	487	18,4
31,2	163	6,2
32,2	279	10,5
33,1	112	4,2
33,8	321	12,1
36,1	215	8,1
37,2	143	5,4
39,4	216	8,2
40,5	143	5,4
41,9	297	11,2
43,2	159	6,0

Dạng VIII được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 42. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 69,7°C với

nhệt độ đỉnh 74,7°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 157,0°C với nhiệt độ đỉnh 185,9°C.

Dạng VIII được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 43.

Ví dụ 26.

Điều chế và xác định tính chất của dạng IX

Trong một thử nghiệm, dạng IX được điều chế bằng cách bổ sung 0,3ml dung dịch chứa dạng I trong *n*-butanol (50mg/ml) vào 2,0ml heptan, tiếp theo là khuấy trong thời gian khoảng 5 phút. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng IX cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bằng cách sử dụng *n*-BuOH/MTBE hoặc *n*-BuOH/heptan làm cặp dung môi.

Dạng IX được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 44 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 20.

Bảng 20

2-Theta	Chiều cao	H%
3,3	36	1,1
5,3	3233	100
6,9	73	2,3
10,5	498	15,4
15,7	252	7,8
16,3	612	18,9
21,0	309	9,6
21,4	366	11,3
22,8	118	3,6
25,0	29	0,9
26,7	454	14,0
27,8	50	1,5
32,0	156	4,8
33,0	27	0,8

37,1	25	0,8
38,3	31	1,0

Dạng IX được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 45. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 76,6°C với nhiệt độ đỉnh 81,9°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 154,4°C với nhiệt độ đỉnh 185,9°C.

Dạng IX được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 46.

Ví dụ 27.

Điều chế và xác định tính chất của dạng X

Trong một thử nghiệm, dạng X được điều chế bằng cách bổ sung 0,3ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong etanol (60mg/ml) vào 2,5ml heptan. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng X cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bằng cách sử dụng EtOH/heptan làm cặp dung môi.

Dạng X được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 47 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 21.

Bảng 21

2-Theta	Chiều cao	H%
5,3	2417	45,7
6,9	5290	100
9,0	289	5,5
10,4	1236	23,4
11,4	96	1,8
13,8	148	2,8
14,5	782	14,8
15,7	179	3,4

16,4	1610	30,4
18,0	677	12,8
18,8	137	2,6
20,8	3645	68,9
21,5	551	10,4
22,9	991	18,7
23,2	254	4,8
24,0	2250	42,5
25,0	978	18,5
26,7	618	11,7
27,6	291	5,5
29,7	65	1,2
31,0	176	3,3
31,5	288	5,4
32,1	471	8,9
33,0	85	1,6
34,6	80	1,5
36,7	200	3,8
38,4	55	1,0
39,7	152	2,9
41,7	125	2,4

Dạng X được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 48. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 73,8°C với nhiệt độ đỉnh 79,2°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 149,7°C với nhiệt độ đỉnh 185,1°C.

Dạng X được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 49.

Ví dụ 28.

Điều chế và xác định tính chất của dạng XI

Dạng XI được điều chế như sau. Khoảng 2,0ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong *n*-propanol được làm lạnh đến nhiệt độ -20°C và giữ ở nhiệt độ -20°C trong thời gian 1 giờ

để tạo ra huyền phù đặc. Chất rắn tạo ra được lọc và làm khô trong không khí trong thời gian 1 giờ.

Dạng XI được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 50 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 22.

Bảng 22

2-Theta	Chiều cao	H%
5,1	5949	100
6,7	2049	34,4
10,1	104	1,7
11,2	49	0,8
14,1	69	1,2
15,5	466	7,8
16,1	1975	33,2
17,0	238	4,0
17,4	46	0,8
17,8	255	4,3
18,7	59	1,0
19,6	99	1,7
20,3	448	7,5
20,7	2654	44,6
21,1	1098	18,5
22,5	1000	16,8
22,8	90	1,5
23,4	892	15,0
24,6	388	6,5
24,9	95	1,6
25,9	491	8,3
26,3	226	3,8
26,8	63	1,1
27,4	631	10,6
29,2	168	2,8
30,3	152	2,6
30,7	45	0,8
31,2	91	1,5
31,6	473	8,0

32,3	90	1,5
32,6	96	1,6
34,0	172	2,9
36,0	45	0,8
36,6	416	7,0
37,7	101	1,7
39,1	71	1,2
40,9	115	1,9
43,2	62	1,0
44,3	115	1,9

Dạng XI được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 51. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 77,3°C với nhiệt độ đỉnh 82,1°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 153,7°C với nhiệt độ đỉnh 185,7°C.

Dạng XI được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 52.

Ví dụ 29.

Điều chế và xác định tính chất của dạng XII

Dạng XII được điều chế như sau. Khoảng 7ml dung dịch bão hòa chứa dạng I trong axeton được điều chế ở nhiệt độ khoảng 30°C và làm nguội từ từ đến nhiệt độ 25°C trong bể bằng cách sử dụng bể tuần hoàn theo lập trình. Dung dịch thu được làm nóng đến 50°C trong thời gian 2 giờ và sau đó được làm lạnh đến 5°C trong thời gian 2 giờ, và quy trình này được lặp lại trong thời gian 80 giờ. Chất rắn tạo ra được lọc và được làm khô trong không khí.

Dạng XII được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 53 và dữ liệu XRPD được thể hiện trong bảng 23.

Bảng 23

2-Theta	Chiều cao	H%
5,1	956	80,3
6,8	1190	100
8,8	120	10,1
9,2	140	11,8
10,3	345	29,0
13,5	264	22,2
14,0	74	6,2
15,4	331	27,8
16,5	262	22,0
17,2	260	21,8
17,8	115	9,7
18,6	155	13,0
19,7	267	22,4
20,1	231	19,4
20,8	633	53,2
21,3	69	5,8
21,7	192	16,1
22,2	750	63,0
23,0	243	20,4
23,9	1072	90,1
25,2	140	11,8
25,5	105	8,8
25,9	81	6,8
26,7	83	7,0
27,2	55	4,6
28,1	180	15,1
28,7	45	3,8
29,2	47	3,9
29,8	156	13,1
31,2	120	10,1
32,3	61	5,1
34,6	65	5,5
36,3	70	5,9
37,5	45	3,8
38,1	70	5,9
41,0	41	3,4
42,2	56	4,7

Dạng XII được xác định tính chất theo DSC. DSC thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên hình 54. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hiện tượng thu nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 73,9°C với nhiệt độ đỉnh 80,5°C và hiện tượng tỏa nhiệt ở nhiệt độ bắt đầu 153,8°C với nhiệt độ đỉnh 185,2°C.

Dạng XII được xác định tính chất theo TGA. TGA thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như đối với dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên hình 55.

Ví dụ 30.

Điều chế và xác định tính chất của dạng rắn vô định hình

Trong một thử nghiệm, dạng rắn vô định hình của muối đi-tosylat của hợp chất I được điều chế như sau. Khoảng 30mg dạng I được bổ sung vào 3ml dung dịch bão hòa hoặc dung dịch đục chứa dạng I trong 1,4-dioxan, tiếp theo là khuấy ở nhiệt độ $25 \pm 1^\circ\text{C}$ trong thời gian 2 ngày. Chất rắn tạo ra được lọc. Dạng vô định hình của muối đi-tosylat của hợp chất I cũng được điều chế theo quy trình nêu trong Ví dụ 13 bằng cách sử dụng THF/heptan, THF/MTBE, THF/hexan, MEK/heptan hoặc MEK/hexan làm cặp dung môi.

Dạng rắn vô định hình được xác định tính chất theo XRPD. XRPD thu được bằng cách áp dụng các điều kiện tương tự như các điều kiện đối với dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên hình 56.

Ví dụ 31.

Tính ổn định của các dạng đa hình

Để đánh giá mối quan hệ tương đối về tính ổn định của các dạng đa hình khác nhau của đi-tosylat của hợp chất I, thí nghiệm so sánh huyền phù đặc với hỗn hợp bao gồm các dạng I, II, III và IIIa đến dạng XII được thực hiện trong butanon-heptan ở nhiệt độ 50°C theo quy trình 1 dưới đây và trong butanon ở nhiệt độ 25°C theo quy trình 2 dưới đây. Hỗn hợp gồm mười ba chất đa hình được chuyển hóa thành dạng I sau khi khuấy trong butanon/heptan (theo tỷ lệ 1:1) ở nhiệt độ 50°C trong thời gian 6 giờ đến 18 giờ và sau khi

khuấy trong butanon ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 6 giờ đến 18 giờ. Các kết quả này cho thấy rằng dạng I là dạng đa hình ổn định nhất trong butanon và butanon/heptan (theo tỷ lệ 1:1).

Quy trình 1 thí nghiệm so sánh trong butanon-heptan ở nhiệt độ 50°C:

Số	Thao tác
1	Bổ sung 2,5ml dung dịch bão hòa chứa đi-tosylat của hợp chất I trong butanon-heptan (theo tỷ lệ 1:1) vào bình loại dung tích 4ml.
2	Bổ sung 3mg dạng I của đi-tosylat của hợp chất I vào dung dịch ở bước 1, và khuấy hỗn hợp thu được để tạo ra dung dịch đục.
3	Hỗn hợp gồm 3mg từng chất đa hình của hợp chất I (các dạng II, III, IIIa, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, và XII) được bổ sung vào dung dịch đục ở bước 2.
4	Khuấy huyền phù đặc ở bước 3 trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 50°C: một phần huyền phù đặc được lọc và phân tích theo phương pháp XRPD, mà thể hiện dạng I.
5	Khuấy huyền phù đặc ở bước 3 trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 50°C: một phần huyền phù đặc được lọc và phân tích theo phương pháp XRPD, mà thể hiện dạng I.

Quy trình 2 thí nghiệm so sánh trong butanon ở nhiệt độ 25°C:

Số	Thao tác
1	Bổ sung 2,5ml dung dịch bão hòa chứa đi-tosylat của hợp chất I trong butanon vào bình loại dung tích 4ml.
2	Bổ sung 3mg dạng I của đi-tosylat của hợp chất I vào dung dịch ở bước 1, và khuấy hỗn hợp thu được để tạo ra dung dịch đặc.
3	Hỗn hợp gồm 3mg từng dạng đa hình của hợp chất I (dạng II, III, IIIa, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, và XII) được bổ sung vào dung dịch đục ở bước 2.
4	Khuấy huyền phù đặc ở bước 3 trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 25°C: một phần huyền phù đặc được lọc và phân tích theo phương pháp XRPD, mà thể hiện dạng I.
5	Khuấy huyền phù đặc ở bước 3 trong thời gian 18 giờ ở nhiệt độ 25°C: một phần huyền phù đặc được lọc và phân tích theo phương pháp XRPD, mà thể hiện dạng I.

Ví dụ A: Thử nghiệm sinh hóa LSD1 histon demetylaza

Thử nghiệm LANCE LSD1/KDM1A demetylaza - 10µl enzym LSD-1 1nM (ENZO BML-SE544-0050) trong dung dịch đệm thử nghiệm (50mM Tris, độ pH=7,5, 0,01% Tween-20, 25mM NaCl, 5mM DTT) được ủ sơ bộ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 25°C với 0,8µl hợp chất/DMSO được cấy rải rác trên các đĩa polystyren đen loại 384 lỗ. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 10µl dung dịch đệm thử nghiệm chứa 0,4µM cơ

chất peptit histon H3 đã được đánh dấu bằng biotin: ART-K(Me1)-QTARKSTGGKAPRKQLA-GGK(Biotin) SEQ ID NO:1 (AnaSpec 64355) và ủ trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ 25°C. Các phản ứng được dừng bằng cách bổ sung 10µl dung dịch đệm phát hiện 1X LANCE (PerkinElmer CR97-100) có bổ sung 1,5nM kháng thể kháng H3K4 không cải biến Eu (PerkinElmer TRF0404), và 225nM siêu streptavidin LANCE (PerkinElmer TRF102) cùng với 0,9mM tranlyxypromin-HCl (Millipore 616431) vào. Sau khi dừng phản ứng, các đĩa được ủ trong thời gian 30 phút và được đọc trên đầu đọc đĩa PheraStar FS (do BMG Labtech cung cấp). Các muối theo sáng chế đã được thử nghiệm và được thấy là có hoạt tính đối với LSD1 với IC₅₀ thấp hơn 100nM.

Dựa vào phân bộc lộ trên đây, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dễ dàng nhận thấy các cải biến khác nhau đối với giải pháp theo sáng chế, ngoài các cải biến đã được bộc lộ trong bản mô tả này. Các cải biến này được dự tính trong phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu viện dẫn kể cả, nhưng không chỉ giới hạn ở, mọi patent, mọi đơn đăng ký sáng chế, và mọi công bố nêu trong đơn yêu cầu đăng ký sáng chế này được đưa hoàn toàn vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối mà là muối của axit 4-methylbenzensulfonic của axit 1-((4-(metoxymetyl)-4-(((1R,2S)-2-phenylxyclopropylamino)metyl)piperidin-1-yl)metyl)xyclobutancarboxylic hoặc hydrat hoặc solvat của nó, trong đó muối này là tinh thể.
2. Muối theo điểm 1, hoặc hydrat hoặc solvat của nó, trong đó muối là bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic.
3. Muối theo điểm 1, trong đó muối này là hydrat.
4. Muối theo điểm 1, trong đó muối này ở dạng I.
5. Muối theo điểm 4, trong đó muối này thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 103,1°C.
6. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6 độ.
7. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 4,9 độ.
8. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 6,2 độ.
9. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 7,7 độ.
10. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 22,7 độ.
11. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất hai đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7 và khoảng 22,7 độ.

12. Muối theo điểm 11, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X còn bao gồm một hoặc nhiều đỉnh đặc trưng tại vị trí với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,9, khoảng 10,0, khoảng 11,5, khoảng 14,3, khoảng 15,0, khoảng 15,5, khoảng 16,3, khoảng 17,8, khoảng 19,1, khoảng 19,8, khoảng 20,9, khoảng 22,2 độ, và kết hợp chúng.
13. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng cơ bản như được thể hiện trên hình 1.
14. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 2.
15. Muối theo điểm 4, trong đó muối này có biểu đồ phân tích nhiệt trọng TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 3.
16. Muối theo điểm 4, trong đó muối này thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu khoảng 94,6°C và nhiệt độ đỉnh khoảng 103,1°C; và mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta khoảng 3,6, khoảng 4,9, khoảng 6,2, khoảng 7,7 hoặc khoảng 22,7 độ.
17. Muối theo điểm 1, trong đó muối này có nhiệt độ nóng chảy khoảng 103,1°C.
18. Muối theo điểm 1, trong đó muối này ở dạng được chọn từ nhóm bao gồm dạng HI, dạng HII, dạng HIII và dạng DH.
19. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C.
20. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.
21. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.

22. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.
23. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 4.
24. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 5.
25. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 6.
26. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HI và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 80°C; và
có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 10,4, khoảng 13,6, khoảng 15,5, khoảng 17,3, khoảng 22,2, và khoảng 24,0 độ.
27. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C.
28. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.
29. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.
30. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng

8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.

31. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 7.

32. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 8.

33. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 9.

34. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HII và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 52°C; và

mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,7, khoảng 10,1, khoảng 14,8, khoảng 21,3, khoảng 22,0, khoảng 22,7, và khoảng 24,3 độ.

35. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 67°C.

36. Muối theo điểm 35, trong đó muối này ở dạng HIII và còn thể hiện đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C.

37. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

38. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.

39. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.
40. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 10.
41. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 11.
42. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 12.
43. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng HIII và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 67°C và khoảng 98°C; và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,0, khoảng 9,0, khoảng 9,2, khoảng 10,2, khoảng 17,9, khoảng 20,3, khoảng 22,0, và khoảng 23,8 độ.
44. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C.
45. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.
46. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

47. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ba hoặc nhiều đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

48. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên hình 13.

49. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và có biểu đồ nhiệt DSC cơ bản như được thể hiện trên hình 14.

50. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và có biểu đồ nhiệt TGA cơ bản như được thể hiện trên hình 15.

51. Muối theo điểm 18, trong đó muối này ở dạng DH và thể hiện biểu đồ nhiệt đo nhiệt lượng quét vi phân có đỉnh thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 98°C; và

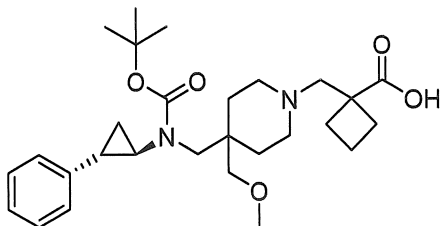
mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh đặc trưng với góc 2-theta được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 7,5, khoảng 9,6, khoảng 10,7, khoảng 14,8, khoảng 20,1, khoảng 20,7, khoảng 21,6, khoảng 22,9, và khoảng 24,7 độ.

52. Dược phẩm chứa muối theo điểm 1 và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

53. Thuốc dạng liều rắn để dùng qua đường miệng chứa dược phẩm theo điểm 52.

54. Phương pháp điều chế bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(metoxymetyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic, phương pháp này bao gồm các bước:

cho axit 1-{[4-({(tert-butoxycarbonyl)[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}metyl)-4-(metoxymetyl)piperidin-1-yl]metyl}xyclobutancarboxylic có công thức dưới đây:

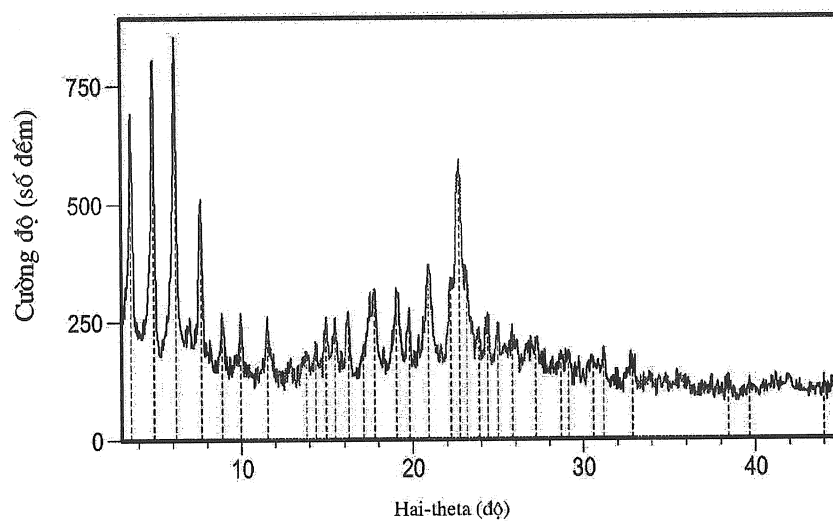


phản ứng với axit *p*-toluensulfonic (TSOH) trong dung môi để tạo ra bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]methyl}xyclobutancarboxylic.

55. Phương pháp theo điểm 54, trong đó phương pháp này còn bao gồm bước kết tinh lại bis(4-methylbenzensulfonat) của axit 1-{[4-(methoxymethyl)-4-({[(1R,2S)-2-phenylxyclopropyl]amino}methyl)piperidin-1-yl]methyl}xyclobutancarboxylic.

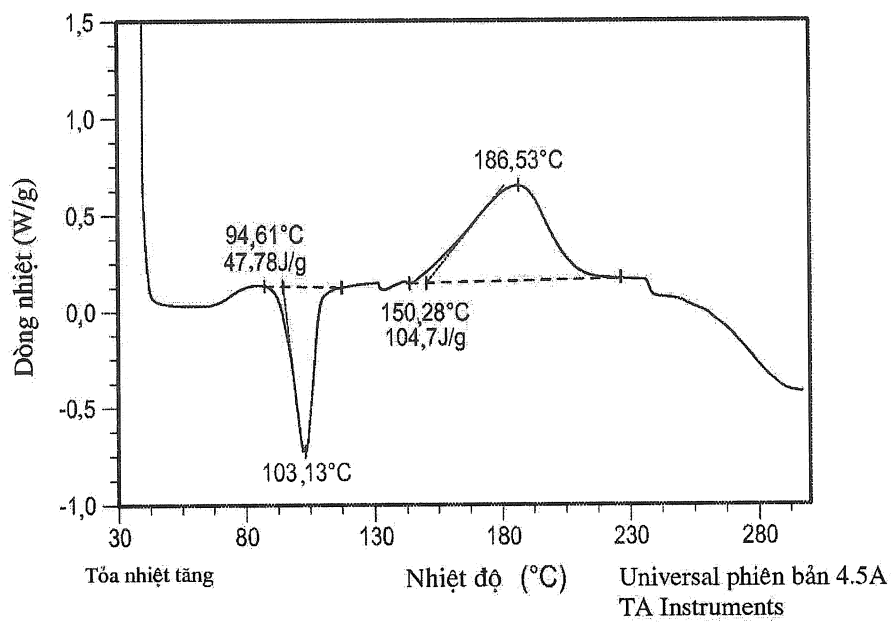
56. Phương pháp theo điểm 54, trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến 60°C.

57. Phương pháp theo điểm 54, trong đó dung môi là tetrahydrofuran (THF).



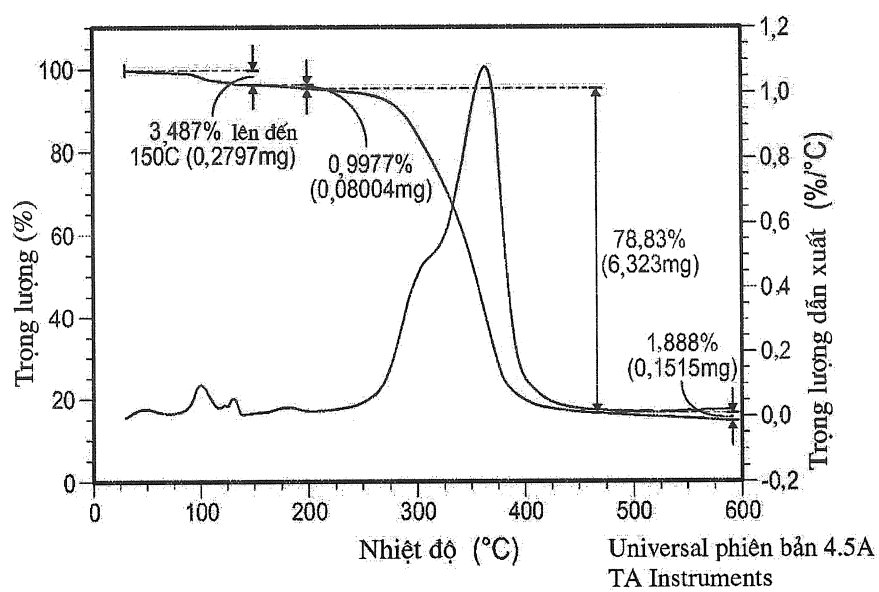
HÌNH 1

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



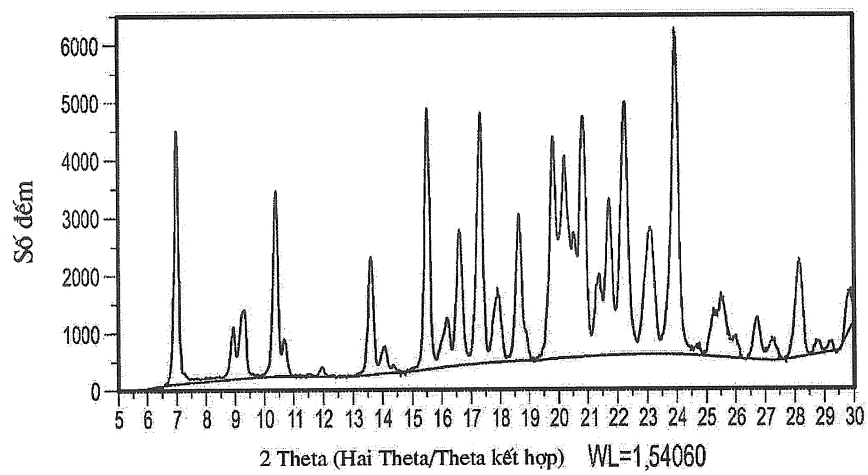
HÌNH 2

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



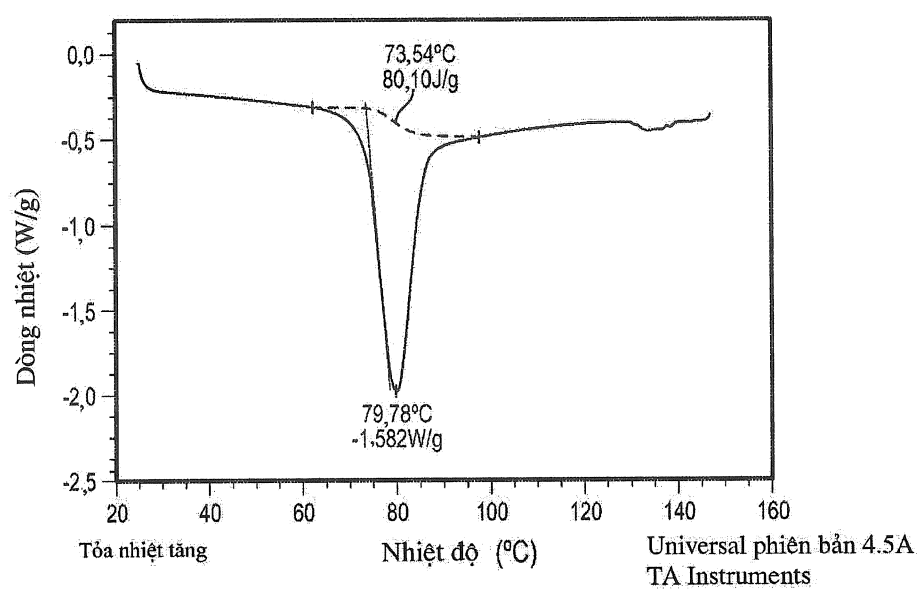
HÌNH 3

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



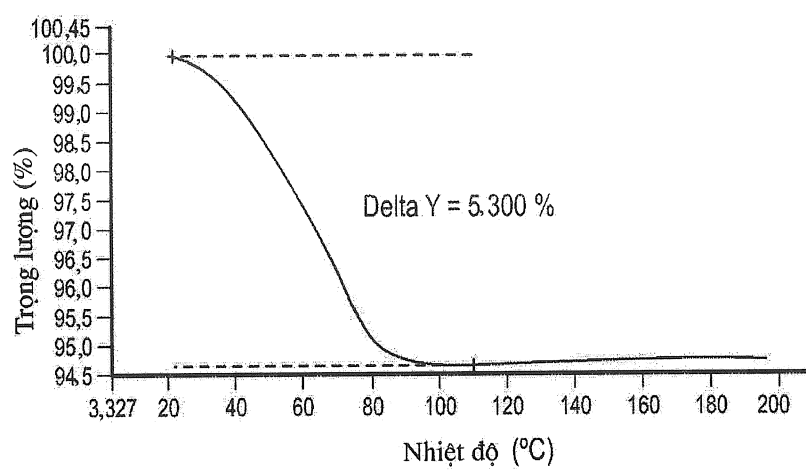
HÌNH 4

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



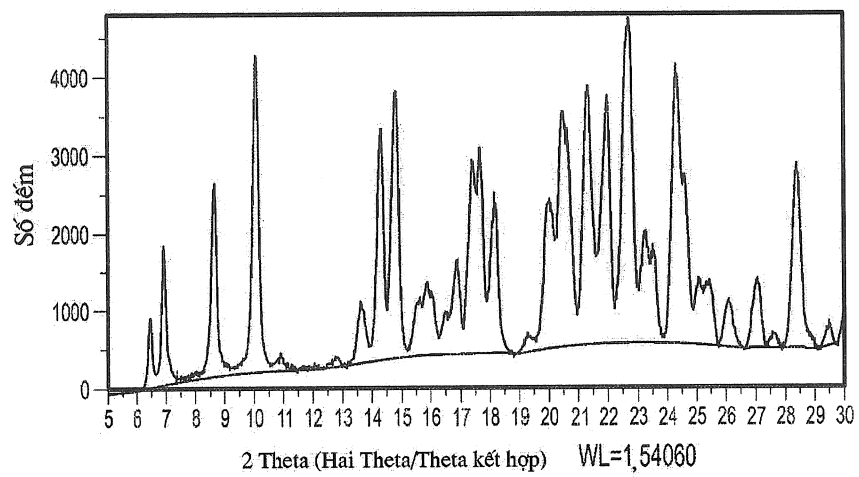
HÌNH 5

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



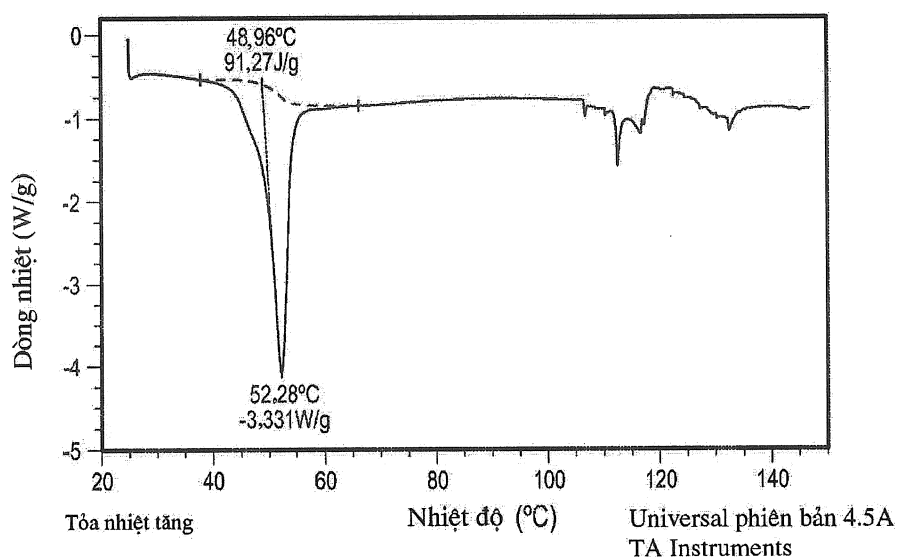
HÌNH 6

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



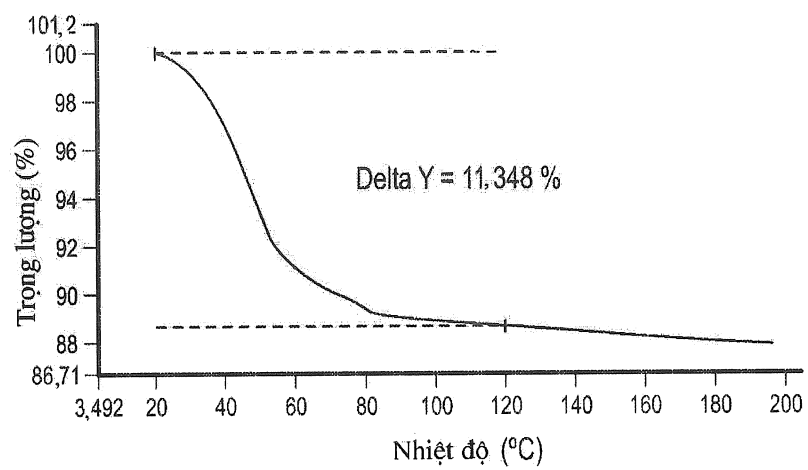
HÌNH 7

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



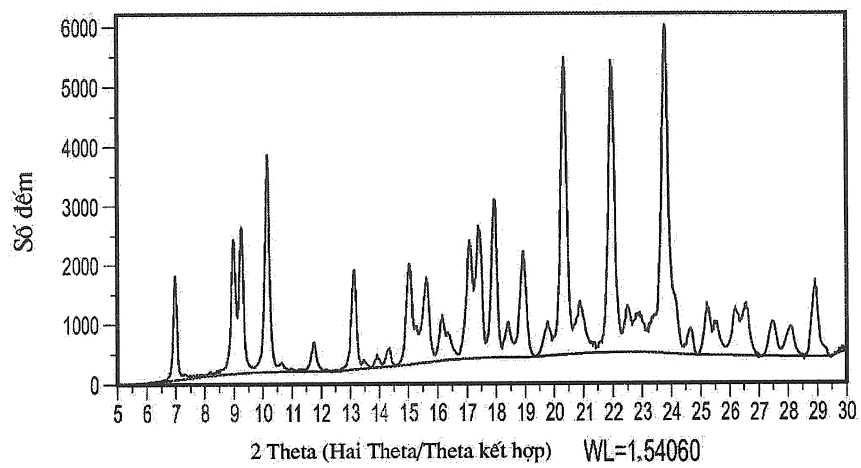
HÌNH 8

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



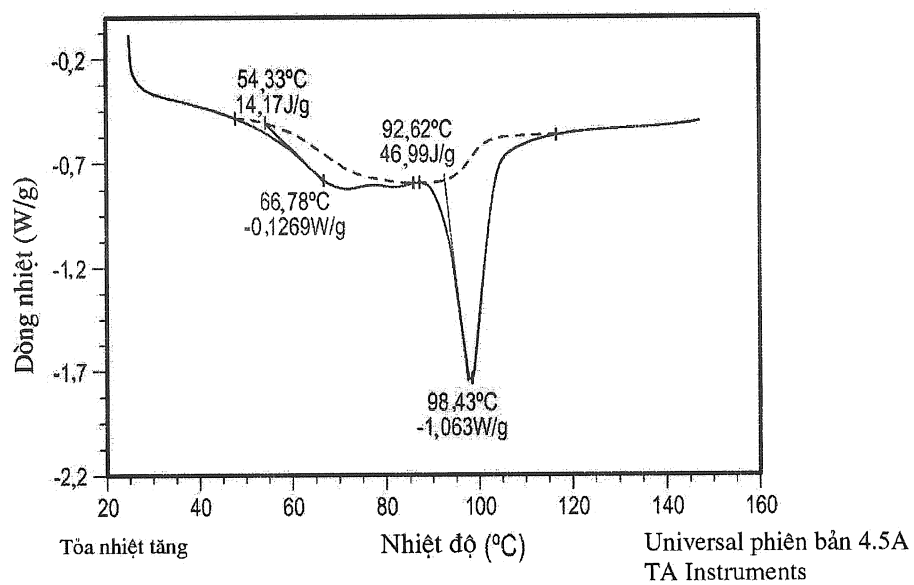
HÌNH 9

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



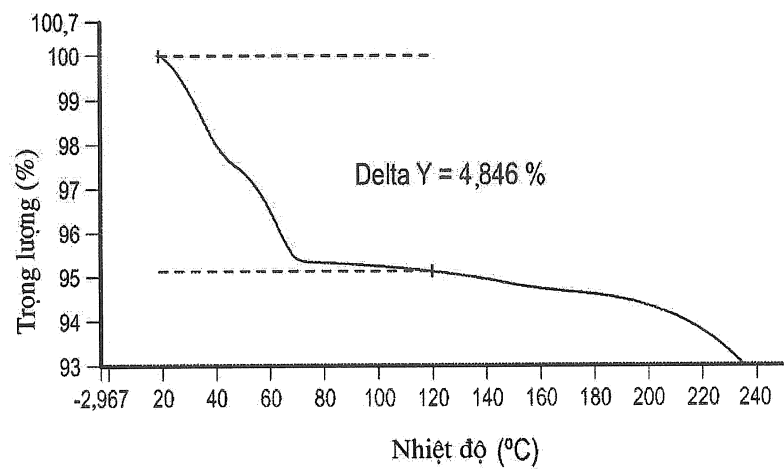
HÌNH 10

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



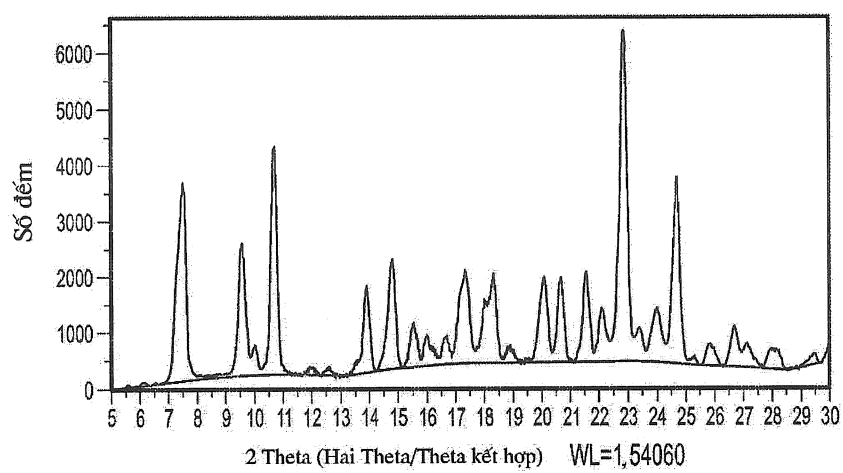
HÌNH 11

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



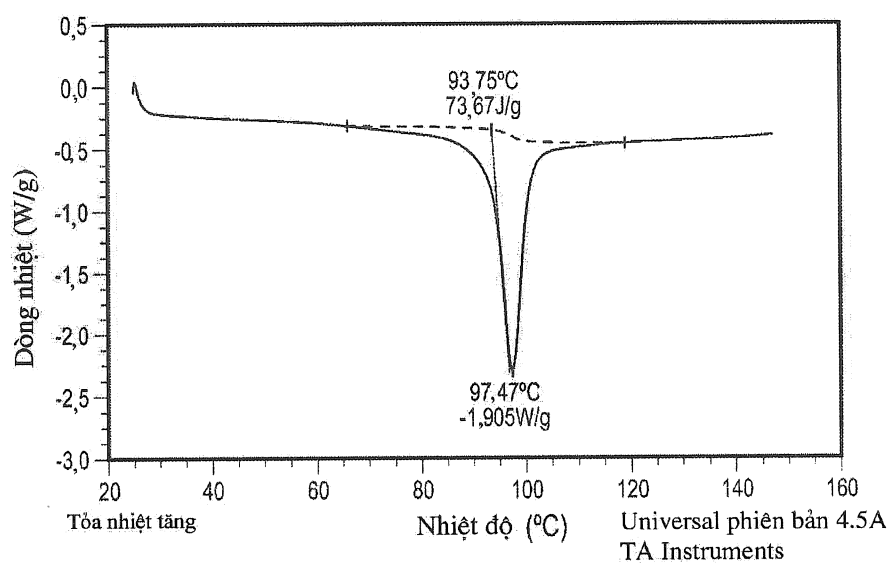
HÌNH 12

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



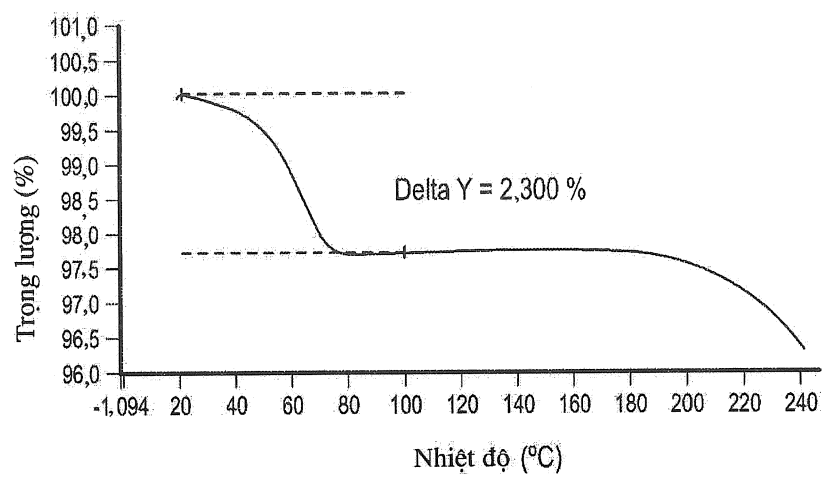
HÌNH 13

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



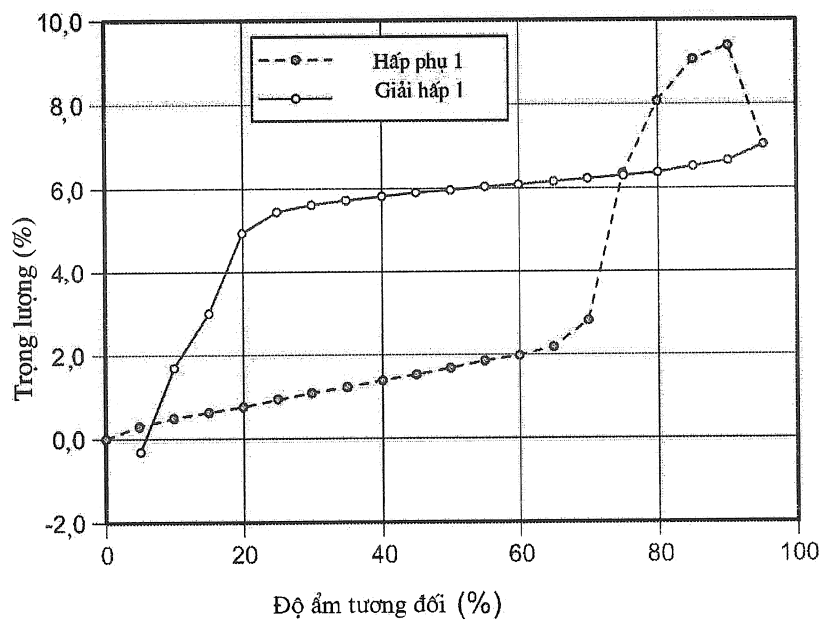
HÌNH 14

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



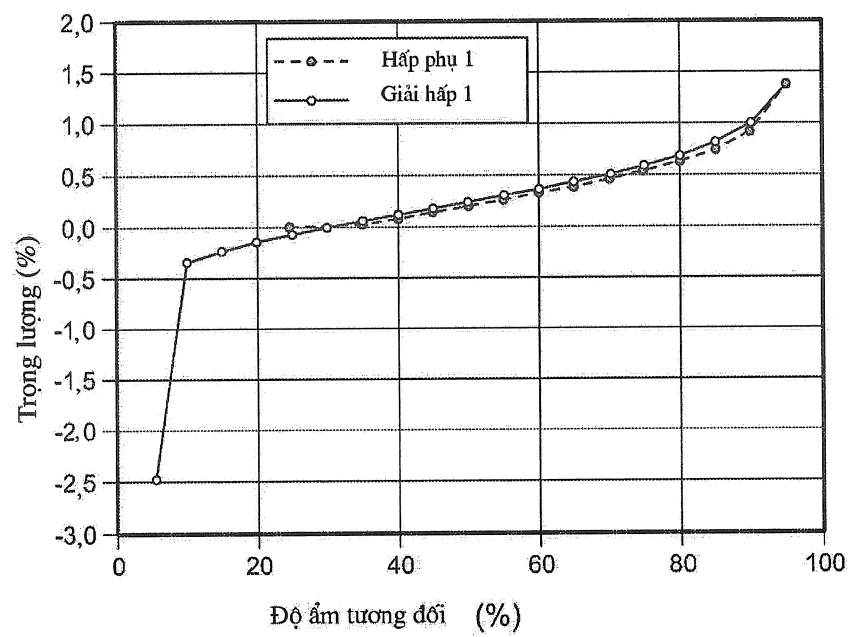
HÌNH 15

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



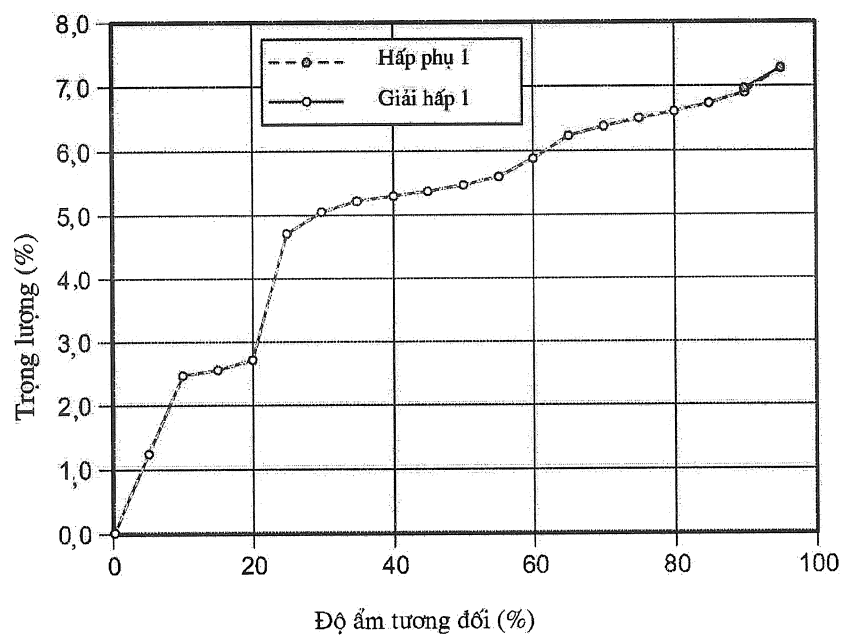
HÌNH 16

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



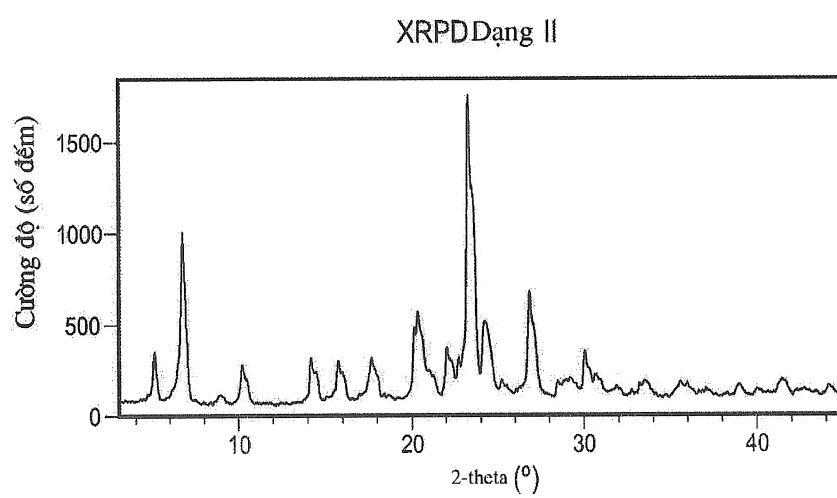
HÌNH 17

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



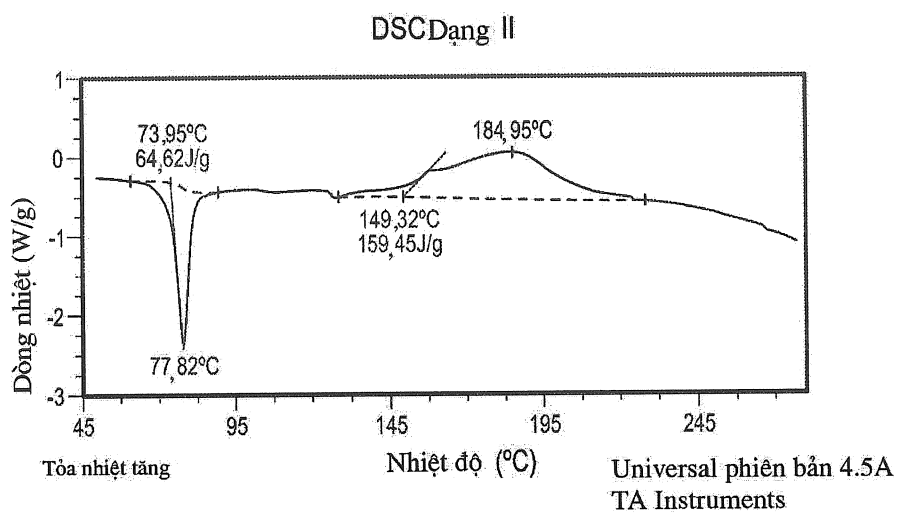
HÌNH 18

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



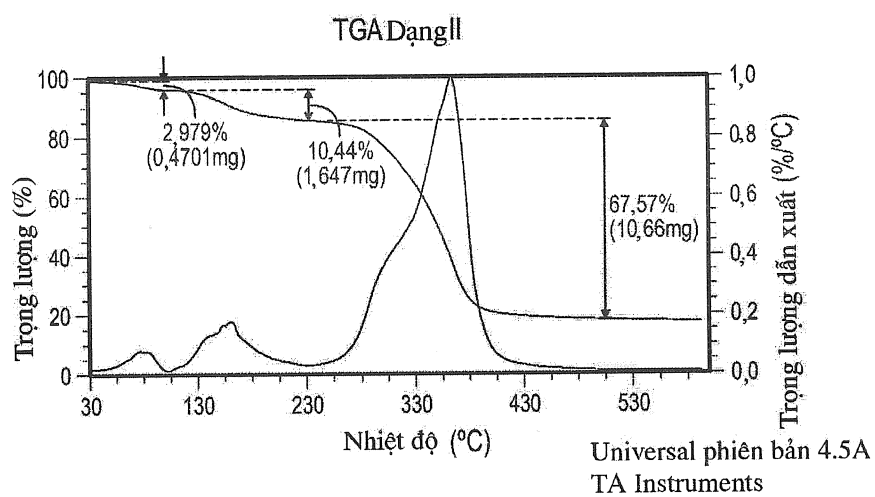
HÌNH 19

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



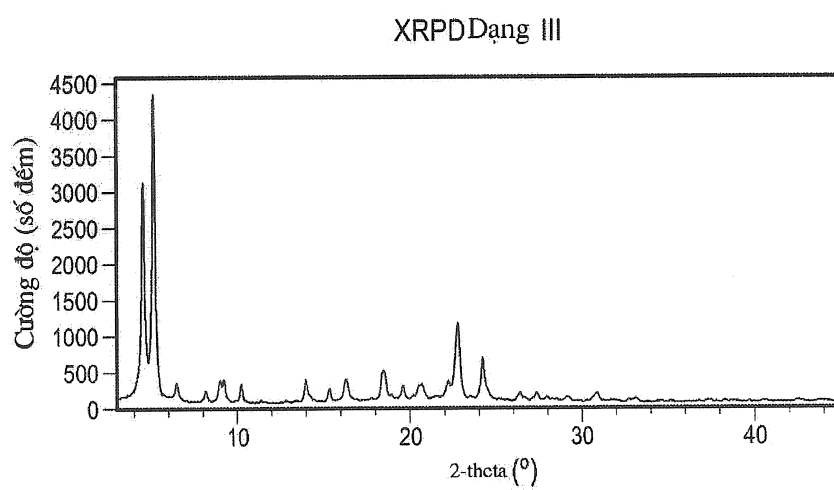
HÌNH 20

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



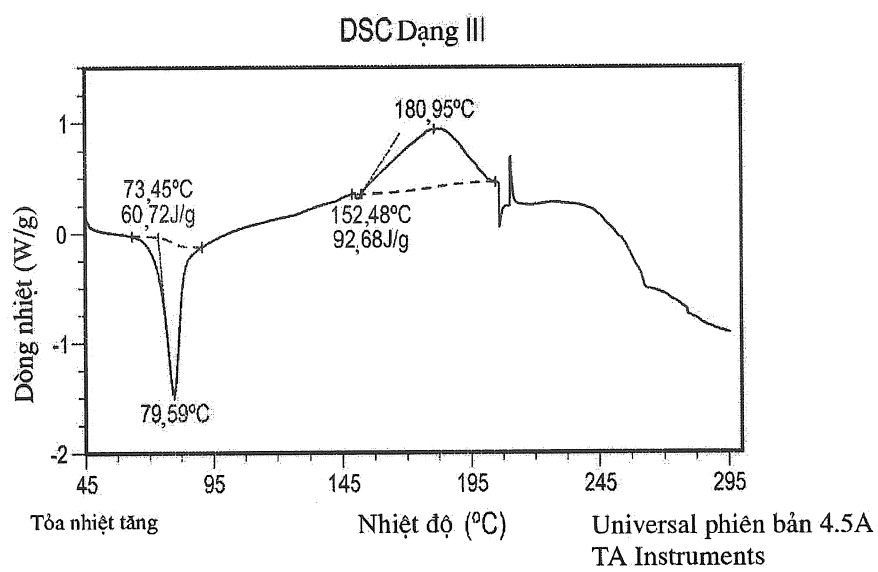
HÌNH 21

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



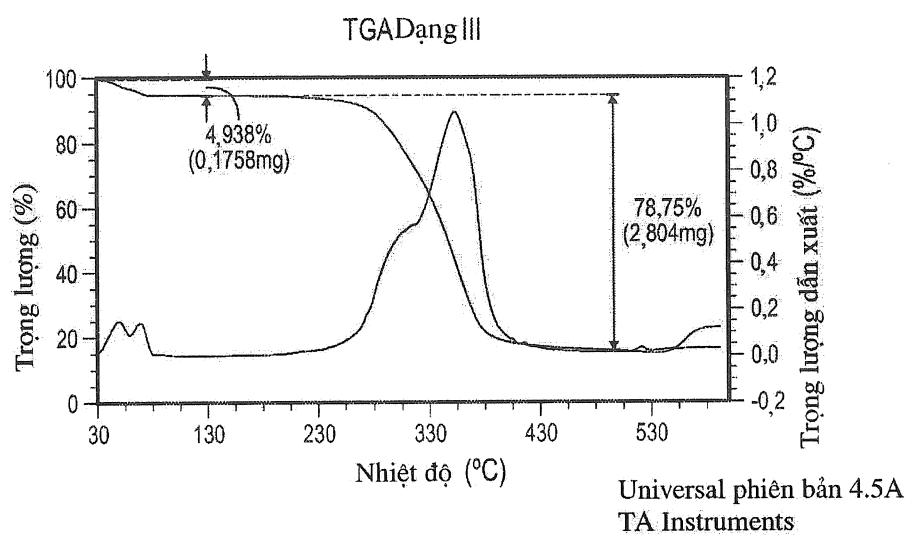
HÌNH 22

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



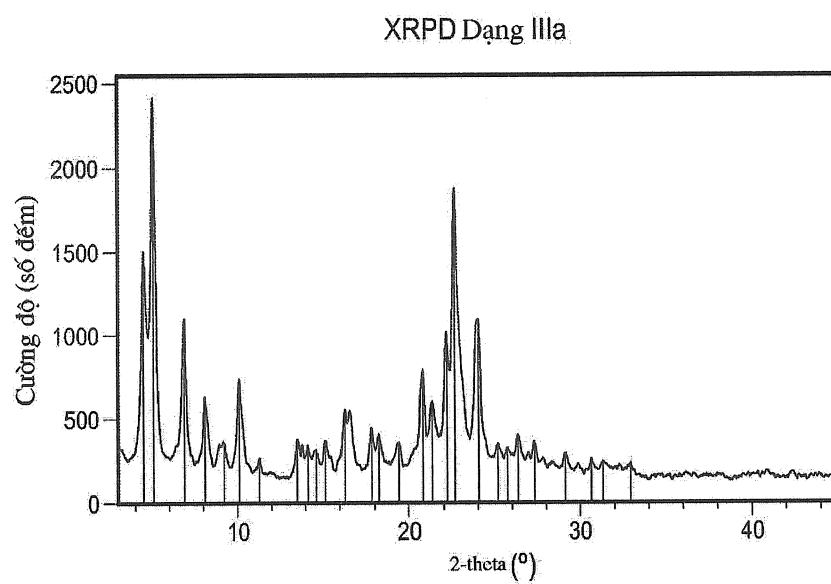
HÌNH 23

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



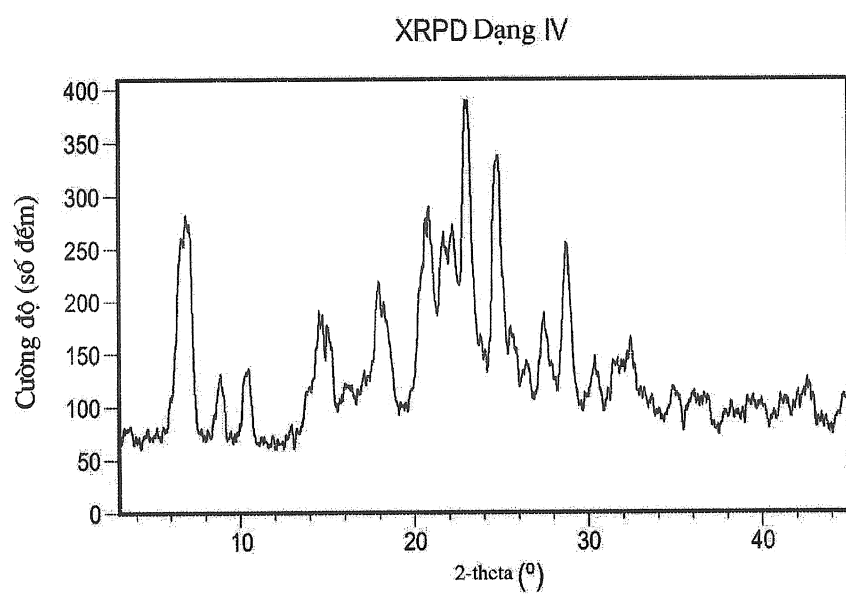
HÌNH 24

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



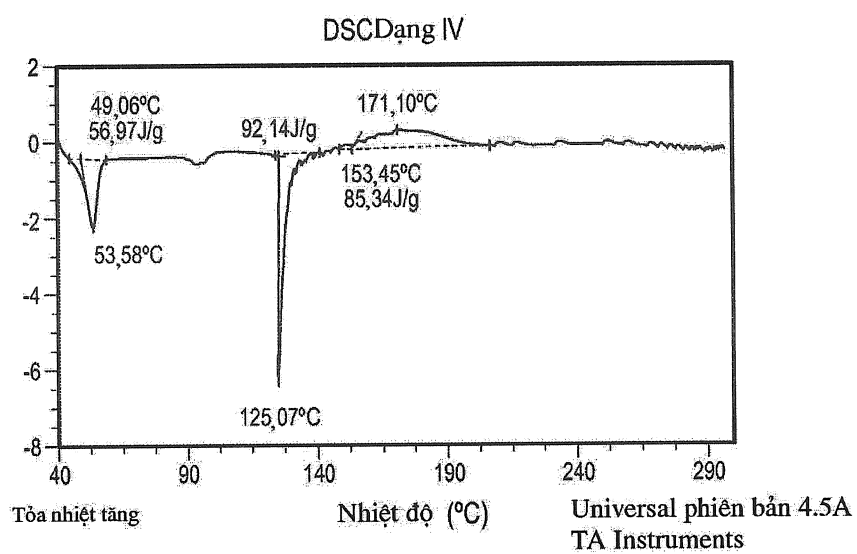
HÌNH 25

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



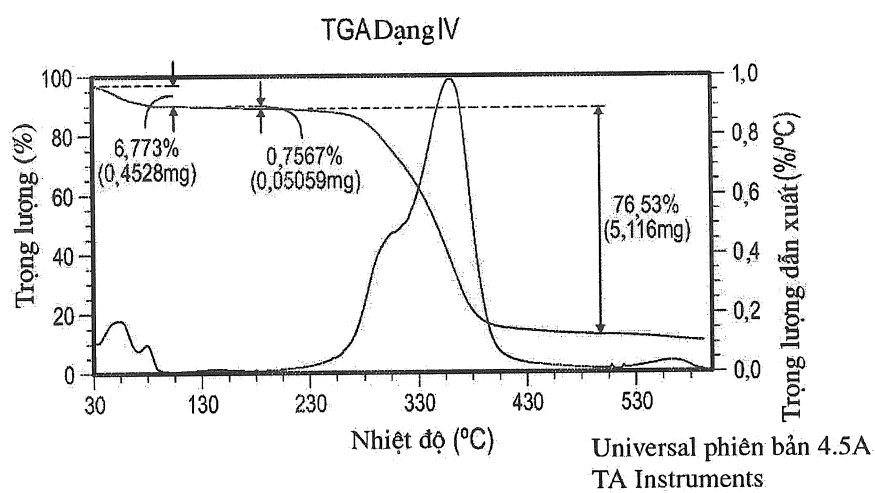
HÌNH 26

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



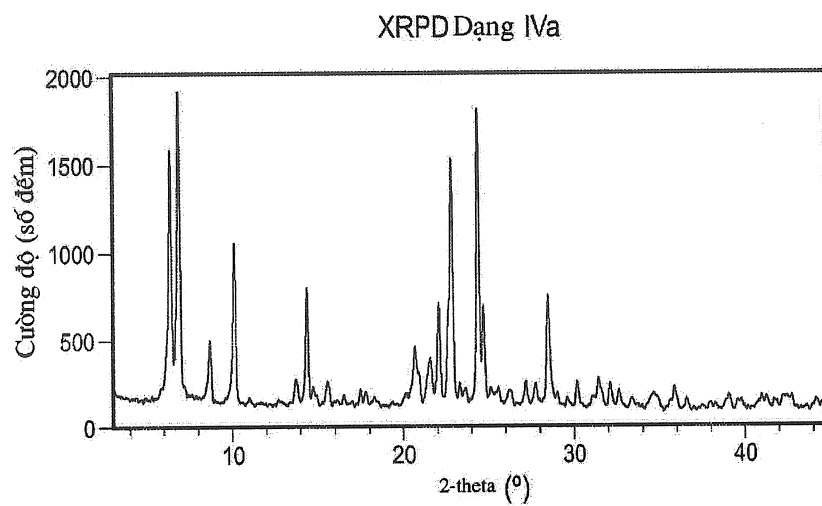
HÌNH 27

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



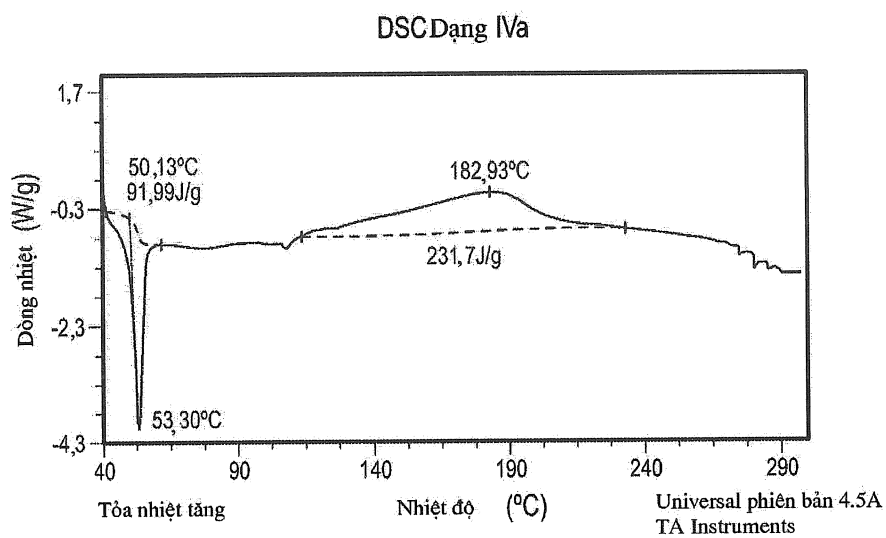
HÌNH 28

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



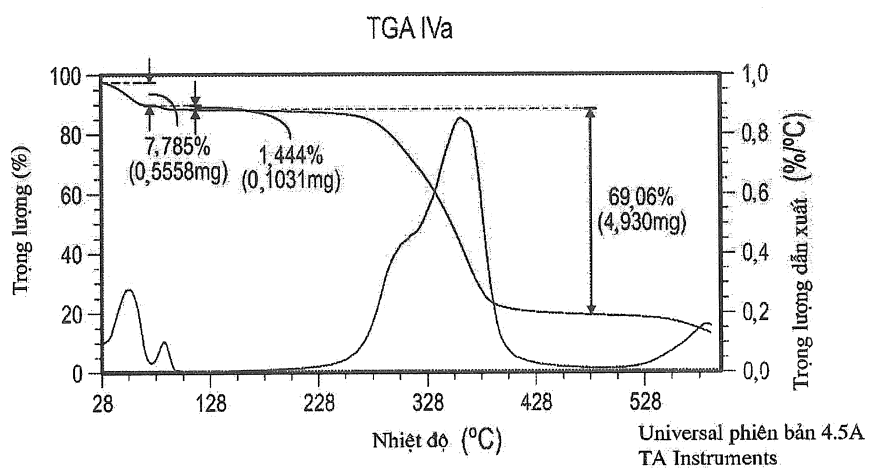
HÌNH 29

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



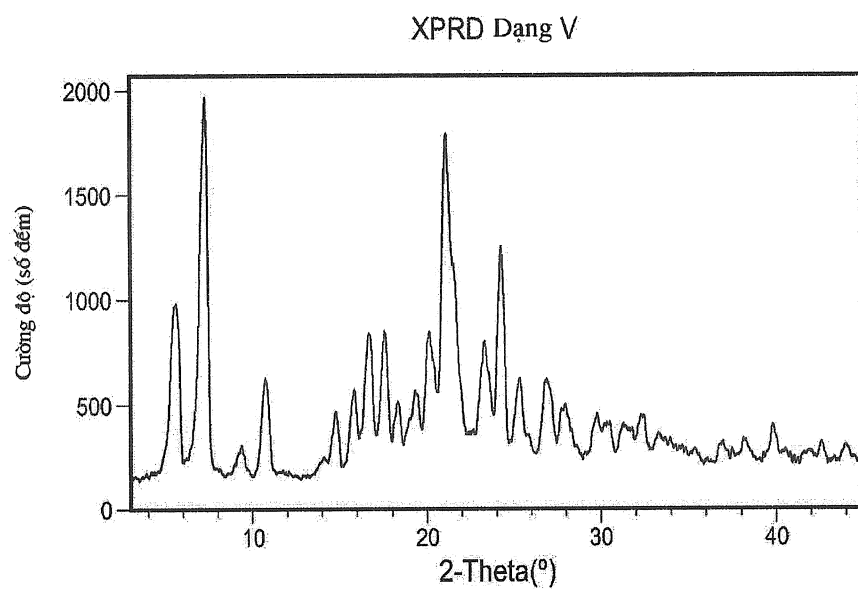
HÌNH 30

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



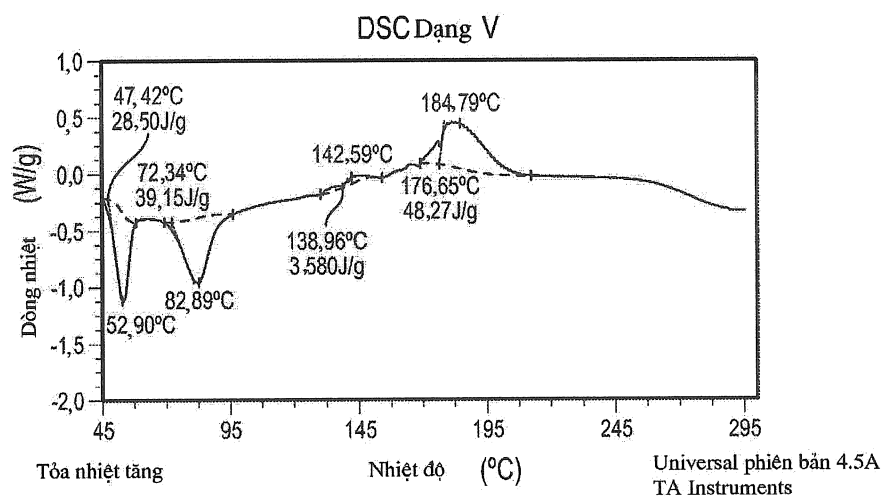
HÌNH 31

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



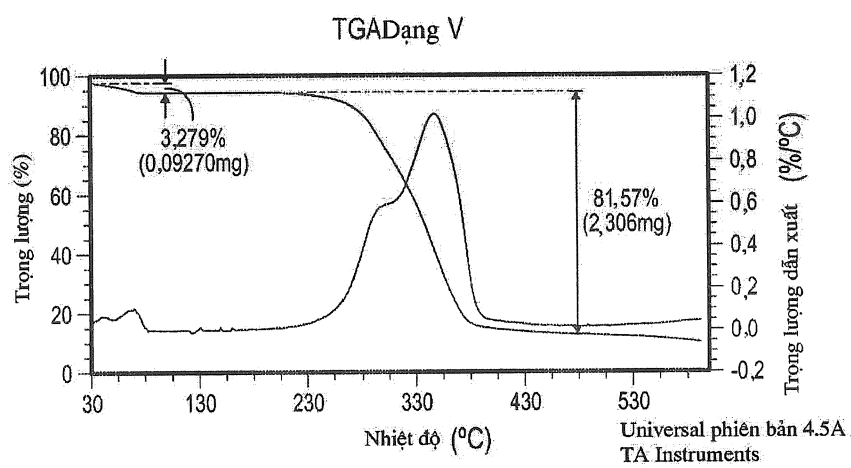
HÌNH 32

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



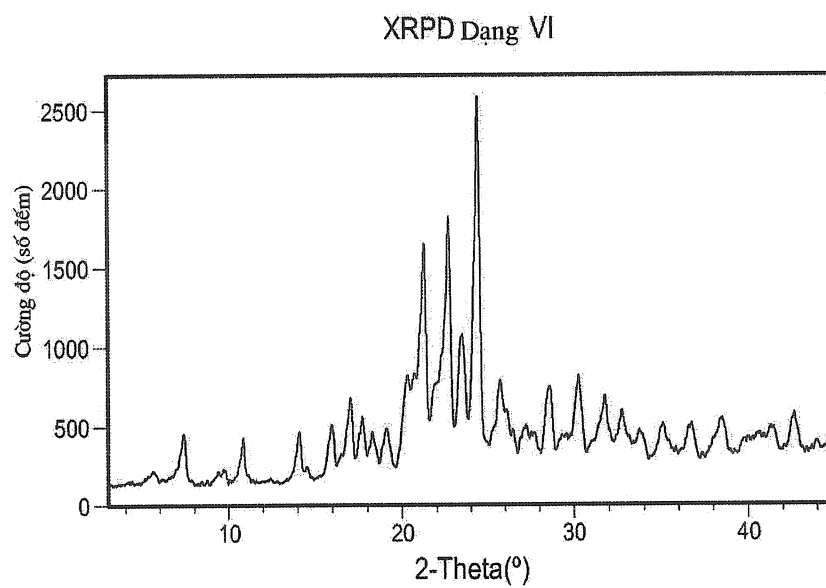
HÌNH 33

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)

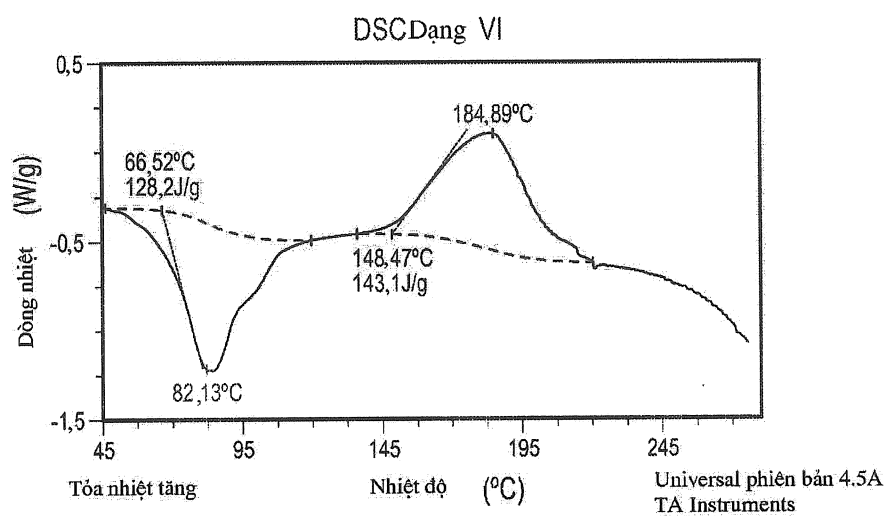


HÌNH 34

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)

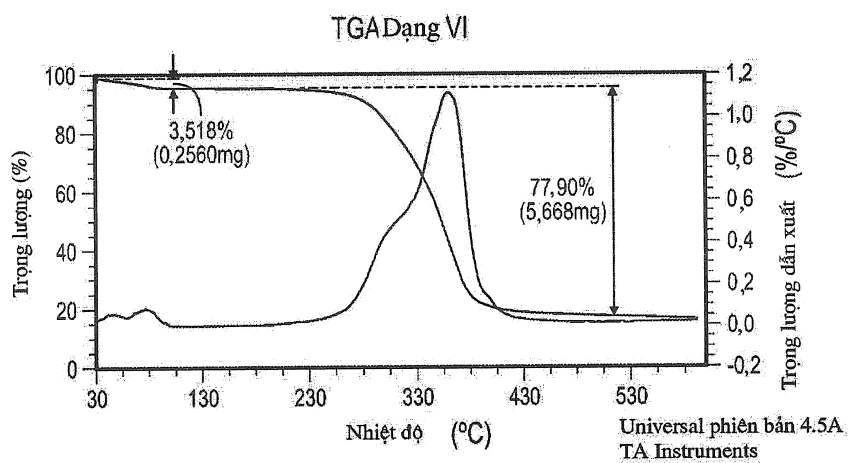


TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



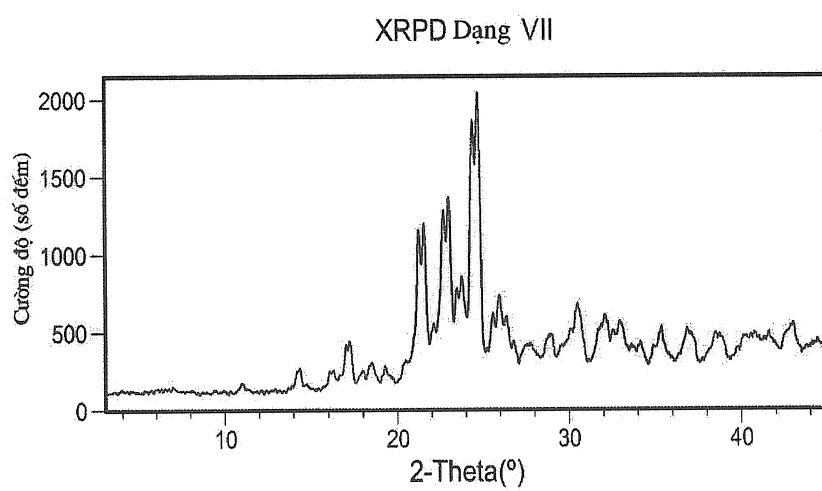
HÌNH 36

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



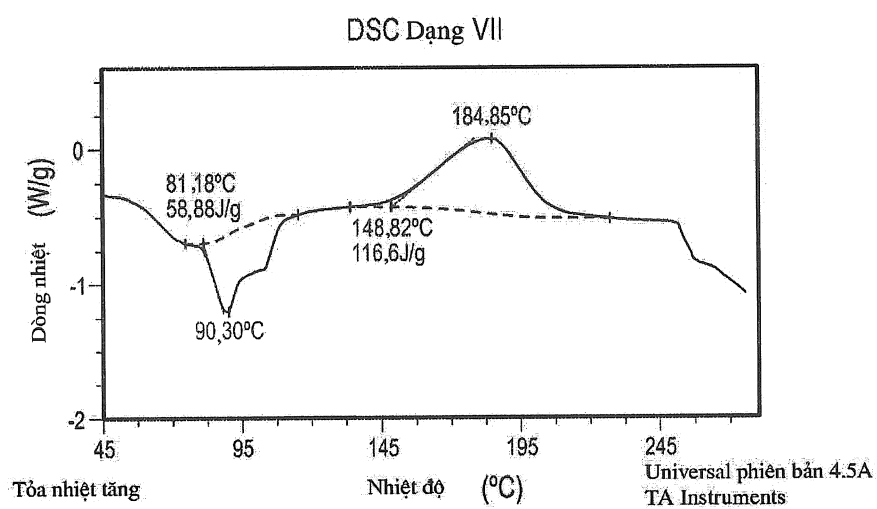
HÌNH 37

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



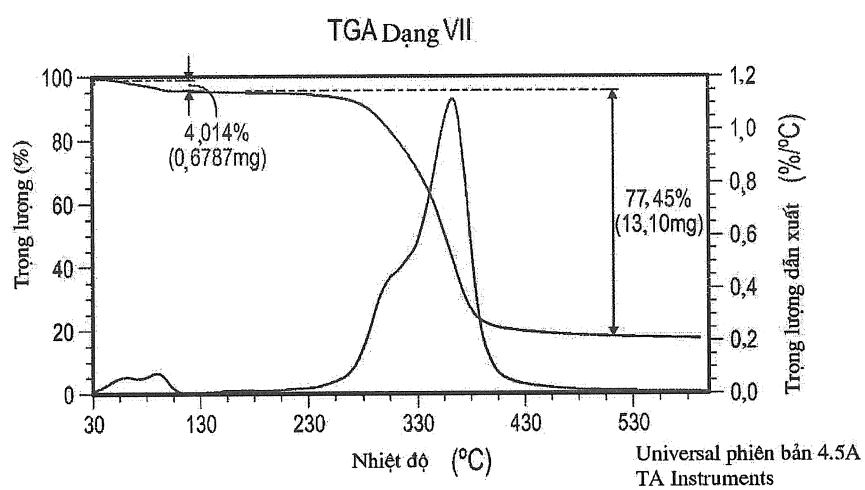
HÌNH 38

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



HÌNH 39

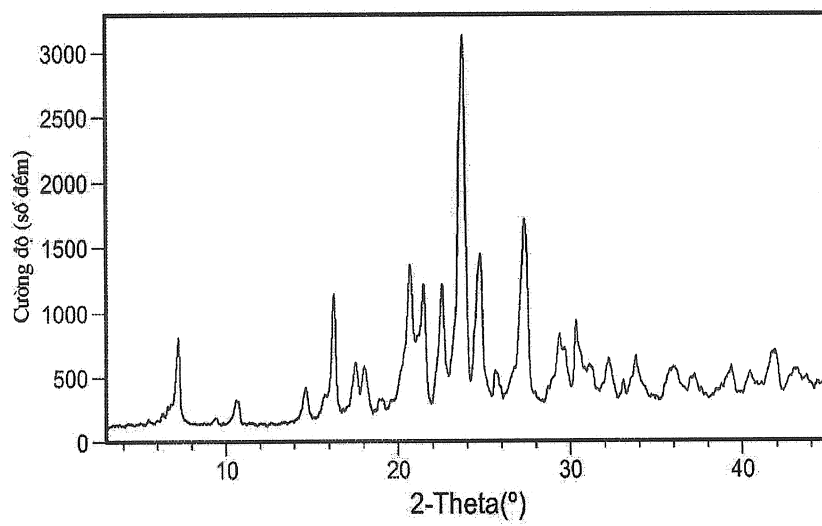
TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



HÌNH 40

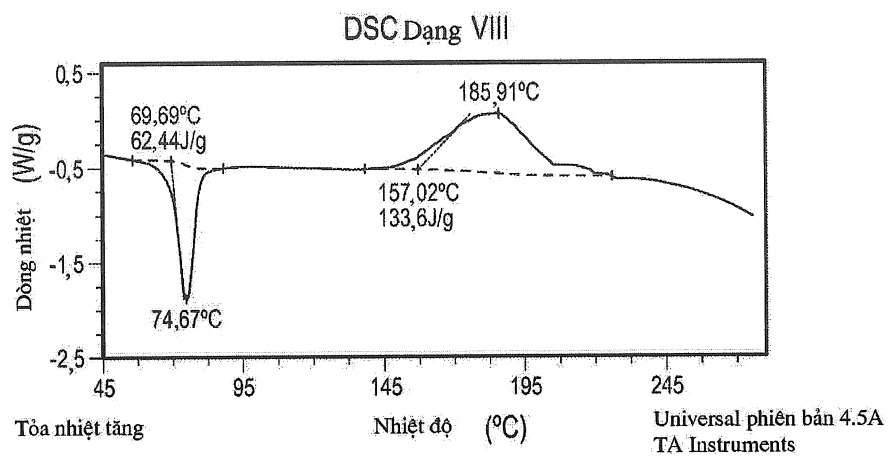
TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)

XRPD Dạng VIII



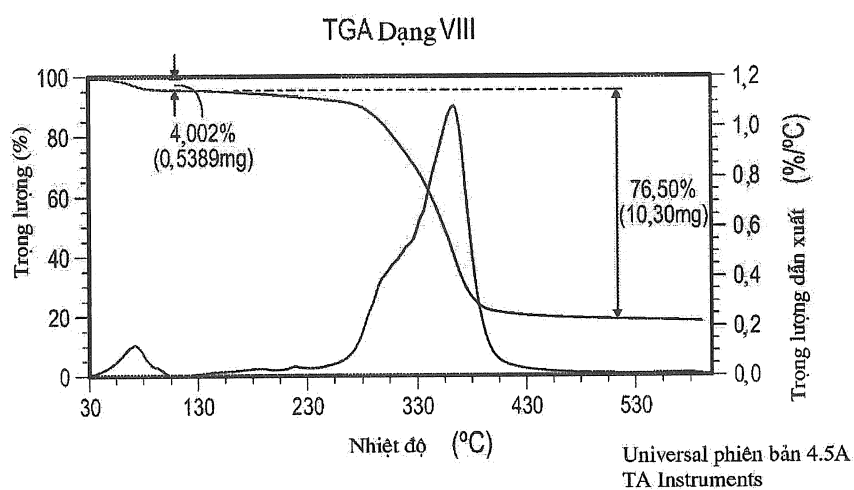
HÌNH 41

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



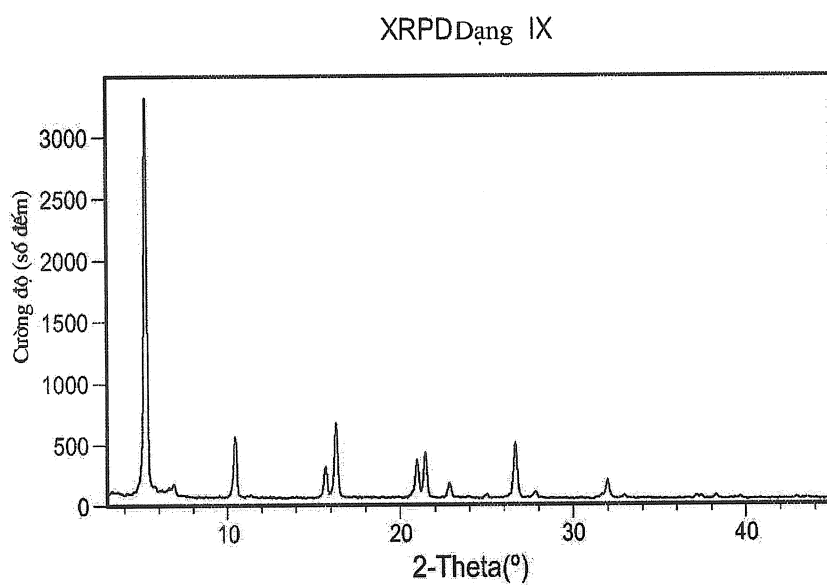
HÌNH 42

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



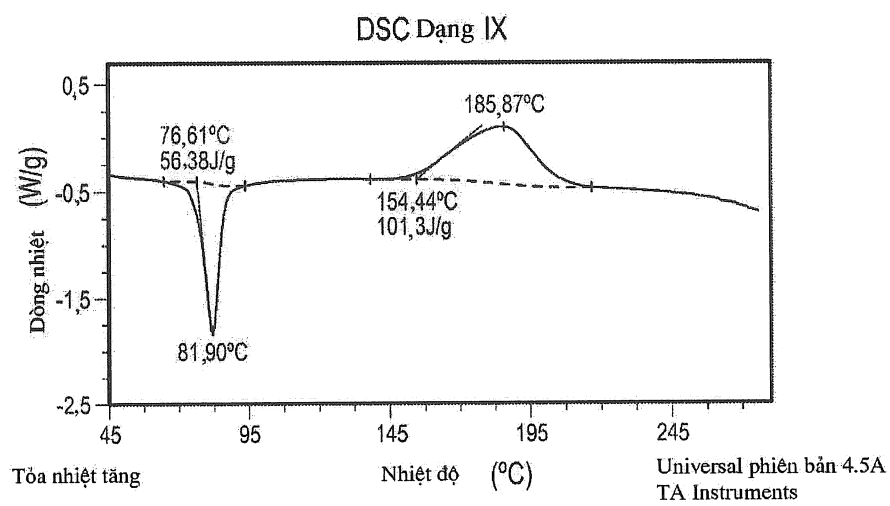
HÌNH 43

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



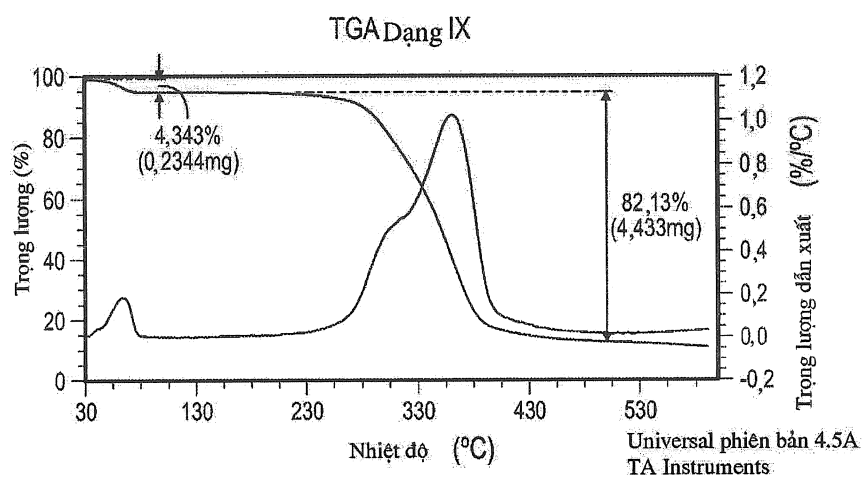
HÌNH 44

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



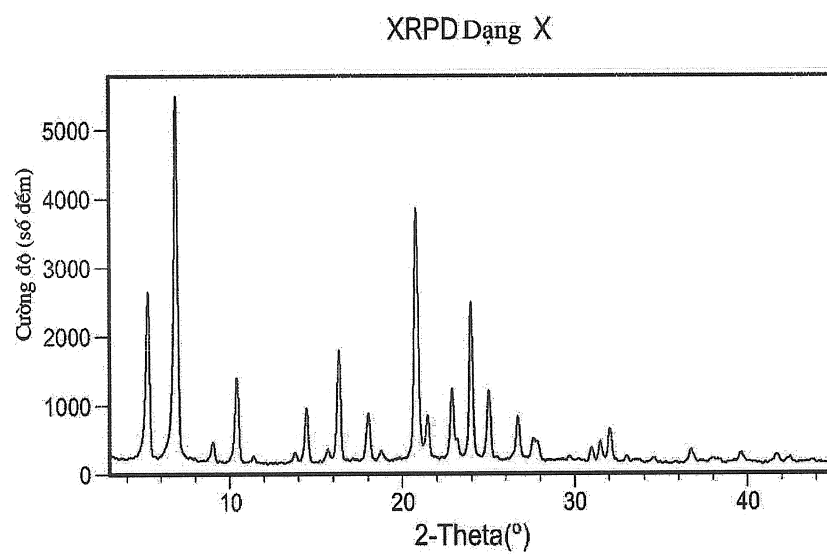
HÌNH 45

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



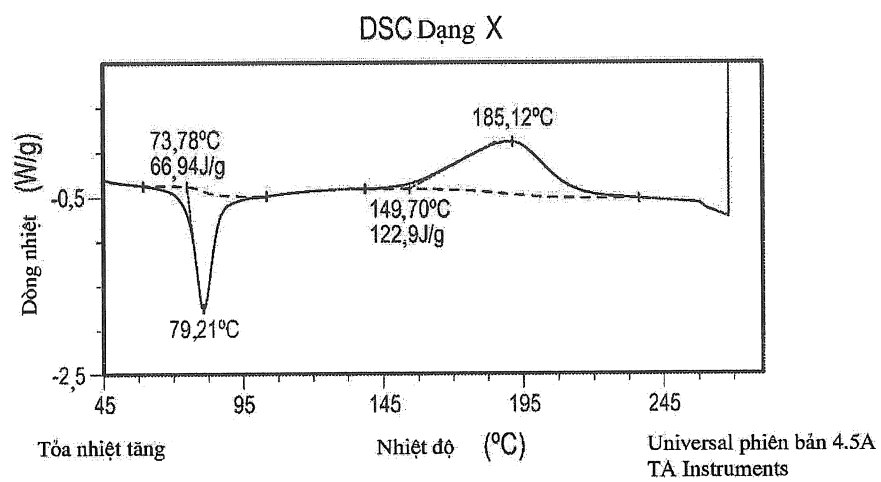
HÌNH 46

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



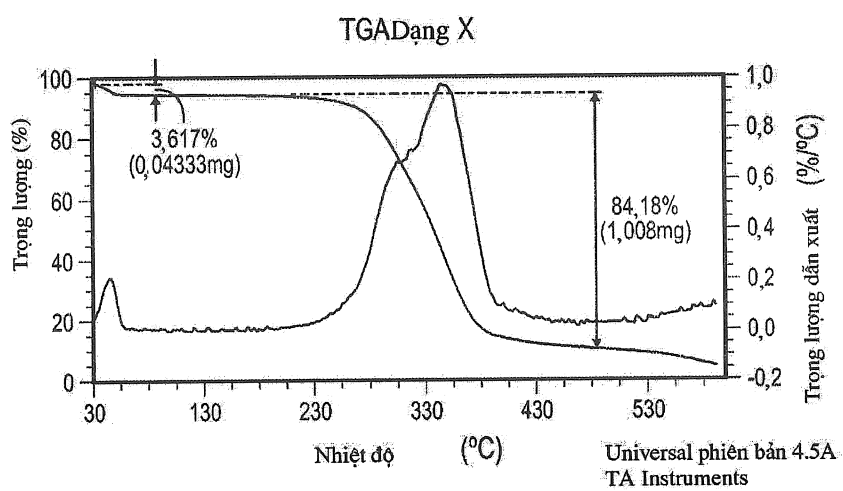
HÌNH 47

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



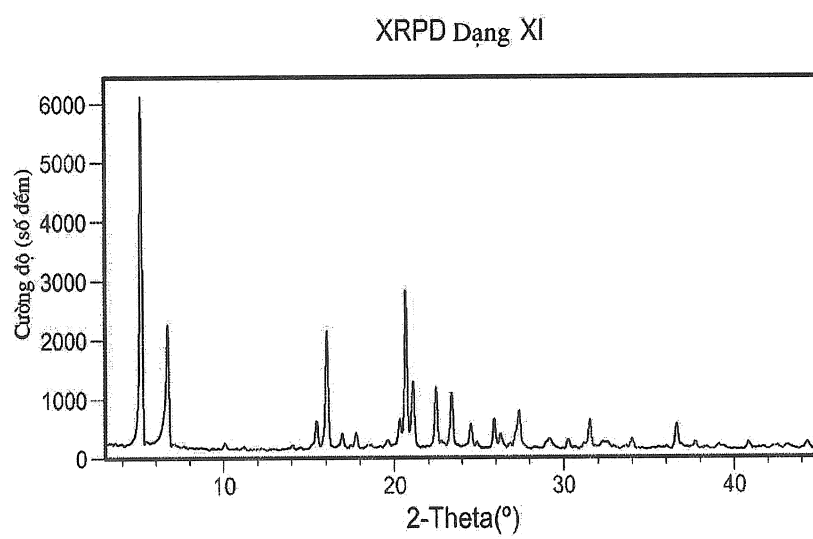
HÌNH 48

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



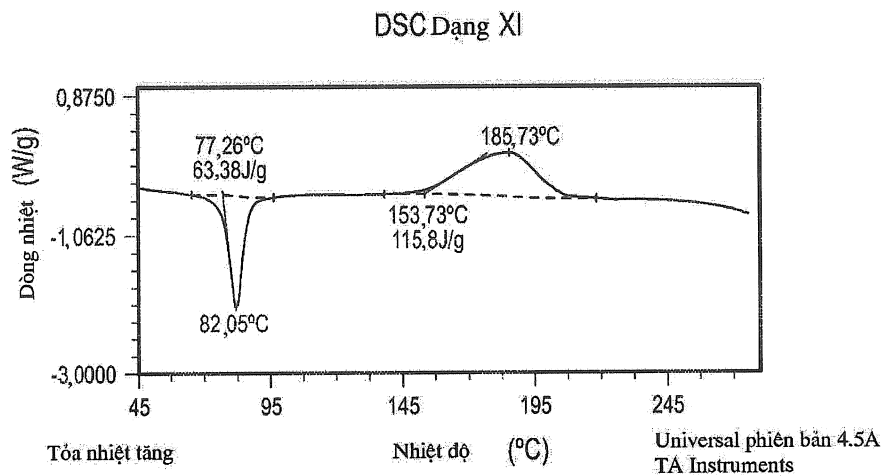
HÌNH 49

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



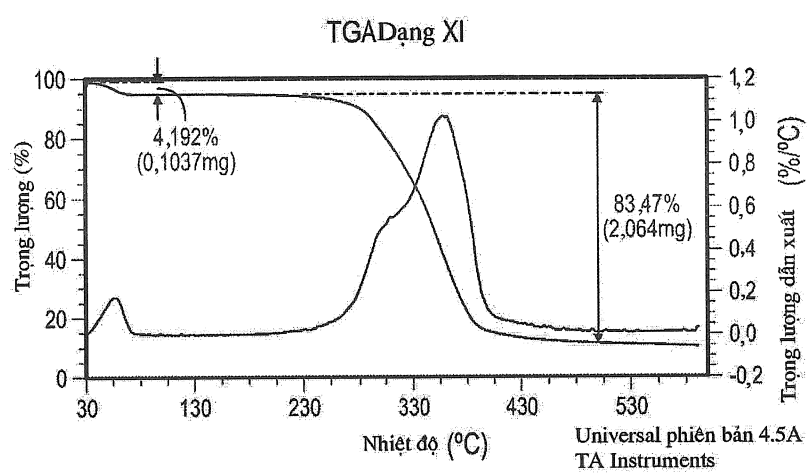
HÌNH 50

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



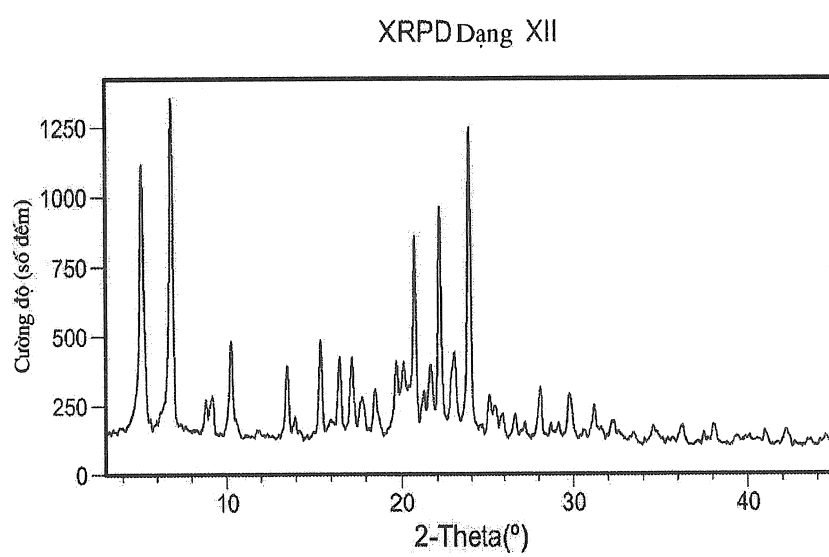
HÌNH 51

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



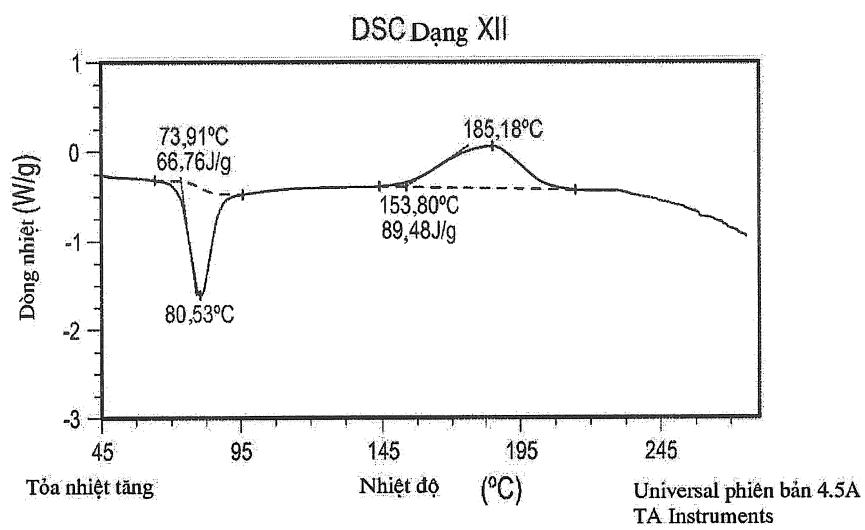
HÌNH 52

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



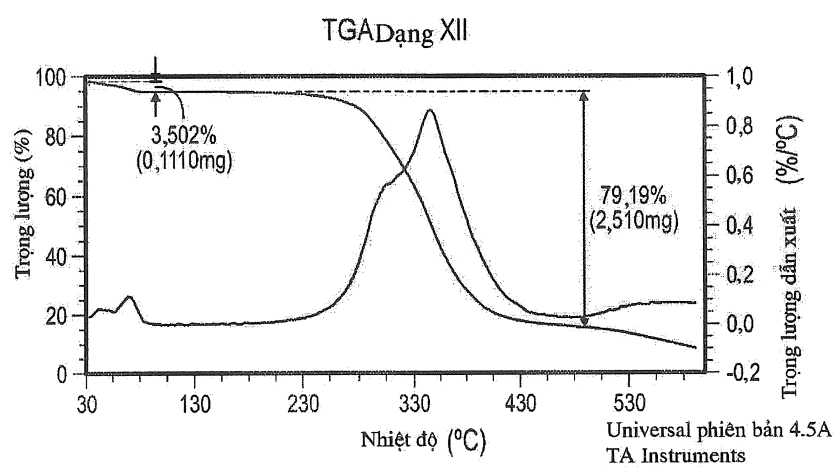
HÌNH 53

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



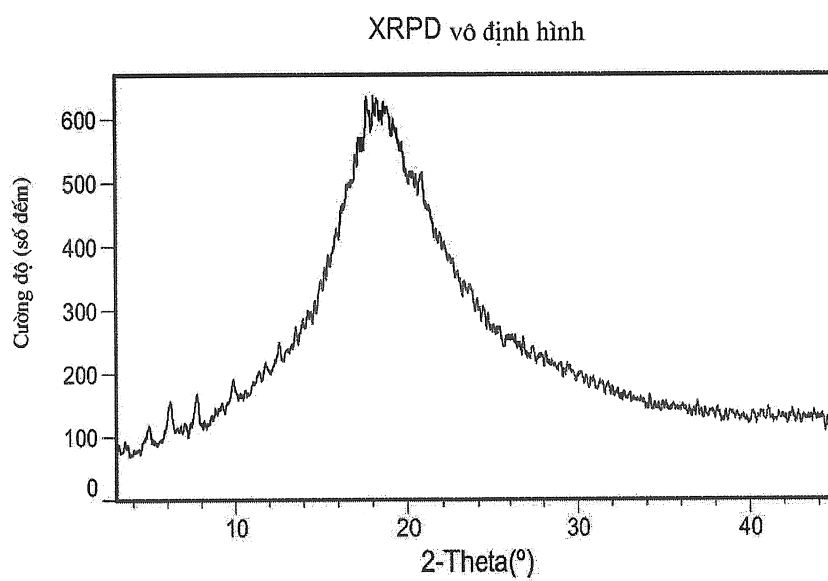
HÌNH 54

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



HÌNH 55

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)



HÌNH 56

TRANG THAY THẾ (QUY TẮC 26)

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation
LI, Qun

<120> MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ ĐEMETYLaza-1 ĐẶC HIỆU VỚI LYSIN (LSD1), PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ, DƯỢC PHẨM CHỨA MUỐI NÀY

<130> 20443-0426W01

<150> US 62/326,246

<151> 2016-04-22

<150> US 62/204,105

<151> 2015-08-12

<160> 1

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 24

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> peptit tổng hợp

<220>

<221> INIT_MET

<222> (4)..(4)

<400> 1

Ala	Arg	Thr	Lys	Gln	Thr	Ala	Arg	Lys	Ser	Thr	Gly	Gly	Lys	Ala	Pro
1				5					10					15	

Arg	Lys	Gln	Leu	Ala	Gly	Gly	Lys
			20				