



(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)



1-0035827

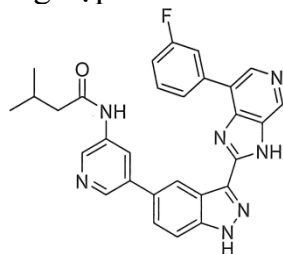
(51)⁷ C07D 471/04

(13) B

(21) 1-2018-06062 (22) 01/06/2017
(86) PCT/US2017/035411 01/06/2017 (87) WO 2017/210407 07/12/2017
(30) 62/344,170 01/06/2016 US; 62/418,657 07/11/2016 US
(45) 25/05/2023 422 (43) 27/05/2019 374A
(73) SAMUMED, LLC (US)
9381 Judicial Drive, Suite 160, San Diego, CA 92121, United States of America
(72) KC, Sunil Kumar (US).
(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ N-(5-(3-(7-(3-FLOPHENYL)-3H-IMIDAZO[4,5-C]PYRIDIN-2-YL)-1H-INDAZOL-5-YL)PYRIDIN-3-YL)-3-METYL BUTANAMIT

(57) Sáng chế đề xuất quy trình tổng hợp để điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

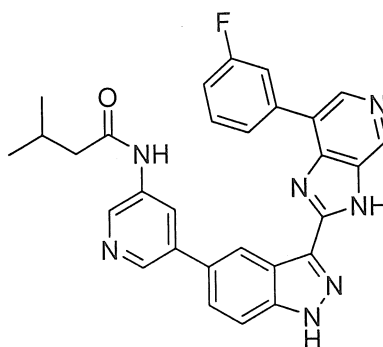
Sáng chế cũng đề xuất các chất trung gian và muối, dạng vô định hình và dạng đa hình của hợp chất có công thức (1). Các hợp chất theo sáng chế hữu dụng đối với các bệnh khác nhau bao gồm bệnh ung thư, bệnh tăng sinh tế bào bất thường, bệnh liên quan đến sự tạo mạch, bệnh Alzheimer, và bệnh viêm xương khớp cũng như bệnh liên quan đến Wnt.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế *N*-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit, bao gồm dạng vô định hình và đa hình của chúng. Cũng được đề xuất ở đây là dạng trung gian và muối được dụng của *N*-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit. Hợp chất này hữu ích để điều trị các bệnh khác nhau bao gồm bệnh ung thư, bệnh tăng sinh tế bào bất thường, sự hình thành mạch, bệnh Alzheimer, bệnh thoái hóa khớp và các bệnh liên quan đến Wnt khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất có công thức 1:

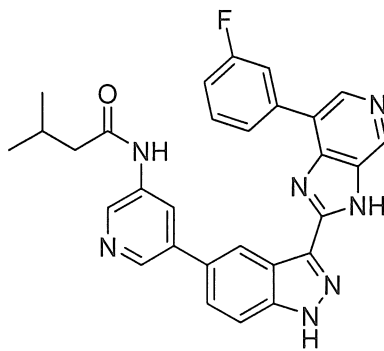


(1)

N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3*H*-imidazo[4,5-*c*]pyridin-2-yl)-1*H*-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit, là chất ức chế Wnt. Có thể điều chế hợp chất có công thức (1) như đã bộc lộ trong U.S. Patent số 8,252,812, được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu toàn bộ chúng. Cần có các quy trình tổng hợp khác để điều chế hợp chất có công thức (1). Quy trình tổng hợp khác này được bộc lộ ở đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

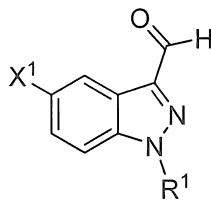
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối được dùng của chúng, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (2)



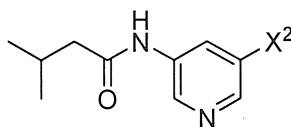
(2)

hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là nhóm bảo vệ nito, và

X^1 là nhóm rời chuyển thứ nhất;

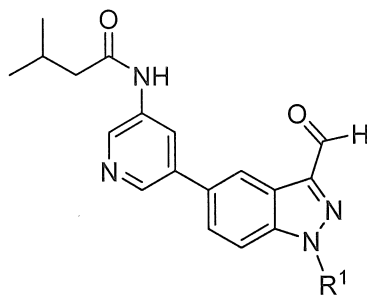
phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

hoặc muối của nó, trong đó X^2 là nhóm rời chuyển thứ hai;

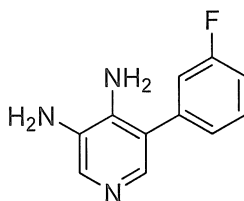
để điều chế hợp chất có công thức (5)



(5)

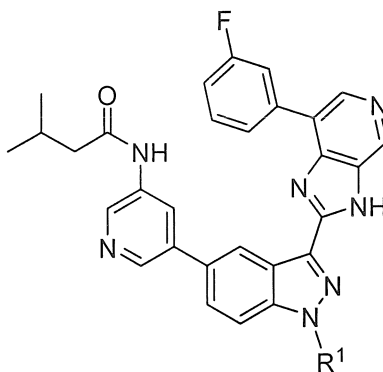
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7)

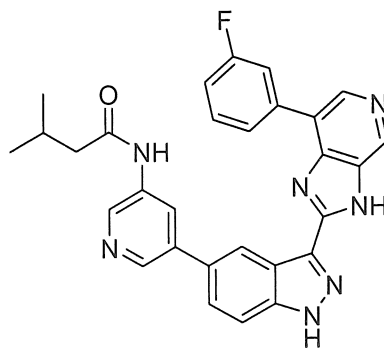


(7)

hoặc muối của nó; và

(c) khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó.

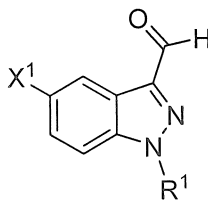
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

hoặc muối được dụng của nó, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (2)



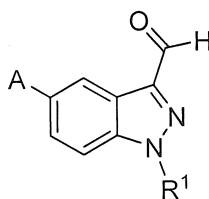
(2)

hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, và

X^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$;

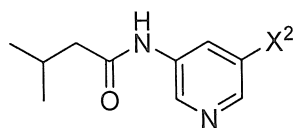
phản ứng với chất phản ứng Bo để điều chế hợp chất có công thức (3)



(3)

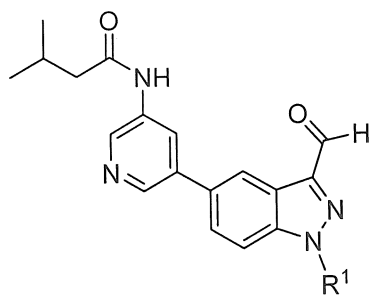
hoặc muối của nó, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat;

(b) cho hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

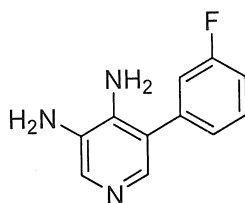
hoặc muối của nó, trong đó X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$; để điều chế hợp chất có công thức (5)



(5)

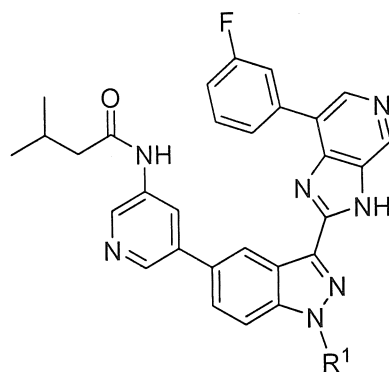
hoặc muối của nó;

(c) cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7)

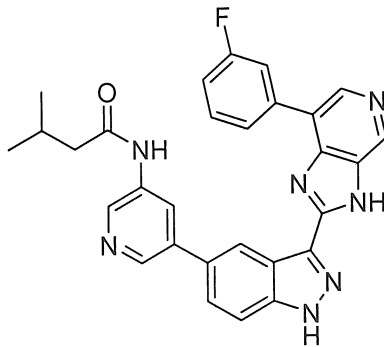


(7)

hoặc muối của nó; và

(d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng của nó.

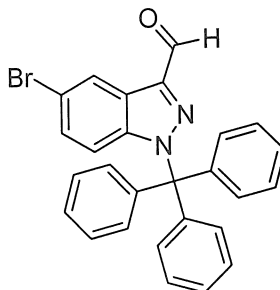
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

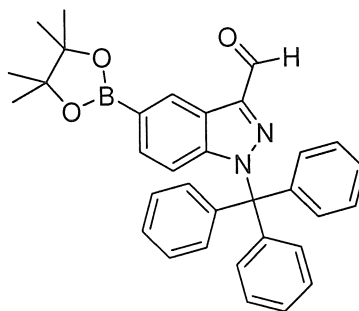
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (8)



(8)

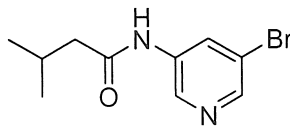
hoặc muối của nó, phản ứng với bis(pinacolato)diboron để tạo ra hợp chất có công thức (9)



(9)

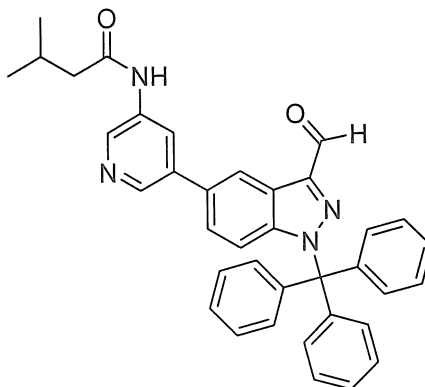
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10)



(10)

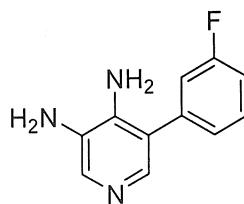
hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11)



(11)

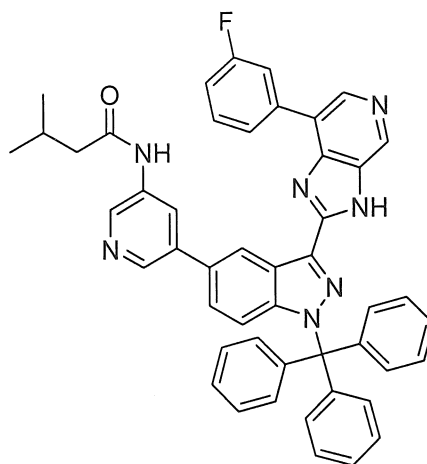
hoặc muối của nó;

(c) cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12)

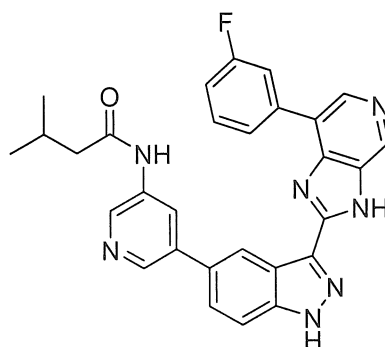


(12)

hoặc muối của nó; và

(d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

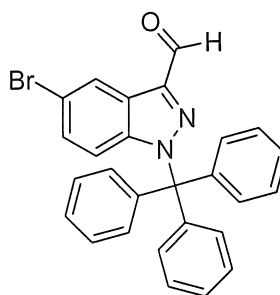
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

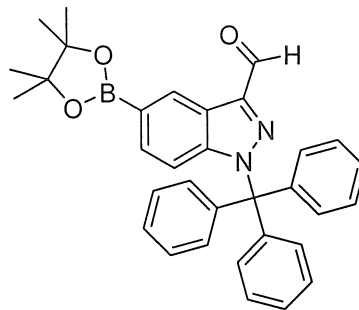
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (8)



(8)

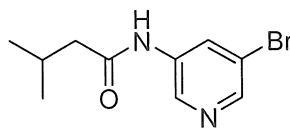
hoặc muối của nó, phản ứng với bis(pinacolato)diboron và Pd(dppf)Cl_2 để tạo ra hợp chất có công thức (9)



(9)

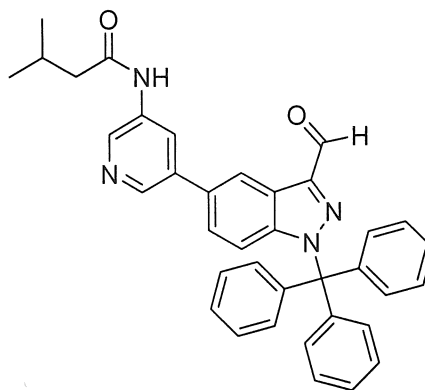
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10)



(10)

hoặc muối của nó, với $\text{Pd(PPh}_3)_4$ và K_3PO_4 để điều chế hợp chất có công thức (11)



(11)

hoặc muối của nó;

(c) cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)

CC(C)CC(=O)Nc1ccc(cc1-c2ccc3c(c2)c4c(c3)c5ccccc5C(c4)(c6ccccc6)c7ccccc7)n5c6c7c8c9c(c6)c(F)ccc9n8

-11-

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 7 giờ. Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 3 giờ đến khoảng 7 giờ. Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ. Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ. Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, bao gồm tạo ra hỗn hợp thứ nhất; và thêm nước vào hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ khoảng 0°C đến khoảng 10°C để tạo ra hỗn hợp thứ hai. Theo một số phương án, nước được thêm vào ở nhiệt độ khoảng 5°C để tạo ra hỗn hợp thứ hai. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ hai trong thời gian khoảng 0,5 giờ đến khoảng 1 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ hai trong thời gian khoảng 0,75 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ khoảng 0°C đến khoảng 10°C . Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ hai ở nhiệt độ khoảng 5°C .

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm lọc hỗn hợp thứ hai để tạo ra dịch lọc. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm thêm nước vào dịch lọc này ở nhiệt độ khoảng 0°C đến khoảng 10°C để tạo thành hỗn hợp thứ ba. Theo một số phương án, nước được thêm vào dịch lọc này ở nhiệt độ khoảng 5°C để tạo thành hỗn hợp thứ ba. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ ba ở nhiệt độ khoảng 5°C đến khoảng 15°C . Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ ba ở nhiệt độ khoảng 10°C . Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ ba trong thời gian khoảng 1 giờ đến khoảng 2 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ ba trong thời gian khoảng 1,5 giờ. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm lọc hỗn hợp thứ ba để tạo ra chất rắn dư thứ nhất.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình còn bao gồm thêm etanol vào chất rắn dư thứ nhất để tạo thành hỗn hợp thứ tư. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ tư ở nhiệt độ khoảng 25°C đến khoảng 35°C .

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ tư ở nhiệt độ khoảng 30°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ tư trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 4 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ tư trong thời gian khoảng 3 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm lọc hỗn hợp thứ tư để tạo ra chất rắn dư thứ hai.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình bao gồm thêm nước vào chất rắn dư thứ hai để tạo thành hỗn hợp thứ năm. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ năm ở nhiệt độ khoảng 20°C đến khoảng 30°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ năm ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ năm trong thời gian khoảng 0,5 giờ đến khoảng 1,5 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ năm trong thời gian khoảng 1 giờ.

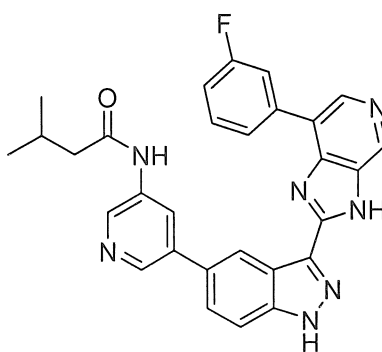
Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình bao gồm thêm bazơ vào hỗn hợp thứ năm để tạo thành hỗn hợp thứ sáu. Theo một số phương án, bazơ này được chọn từ nhóm bao gồm: lithi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat, natri sulfat, kali sulfat, xesi sulfat, lithi phosphat, natri phosphat, kali phosphat, và xesi phosphat. Theo một số phương án, bazơ này là natri cacbonat. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ sáu ở nhiệt độ khoảng 20°C đến khoảng 30°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ sáu ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ sáu trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 7 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ sáu trong thời gian khoảng 6 giờ. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm lọc hỗn hợp thứ sáu để tạo ra chất rắn dư thứ ba.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình còn bao gồm thêm nước vào chất rắn dư thứ ba để tạo thành hỗn hợp thứ bảy. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ bảy ở nhiệt độ khoảng 20°C đến khoảng 30°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ bảy ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ bảy trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 8 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ bảy trong thời gian khoảng 6,5 giờ. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm lọc hỗn hợp thứ bảy để tạo ra chất rắn dư thứ tư.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình còn bao gồm (a) thêm nước vào chất rắn dư thứ tư để tạo ra hỗn hợp thứ tám; (b) tạo bùn hỗn hợp thứ tám; và (c) lọc hỗn hợp thứ tám để tạo ra chất rắn dư thứ năm. Theo một số phương án, các bước (a)-(c) được thực hiện một hoặc nhiều lần bổ sung.

Theo một số phương án của quy trình được đề xuất ở đây, quy trình còn bao gồm thêm isopropanol vào chất rắn dư thứ năm để tạo thành hỗn hợp thứ chín. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ chín ở nhiệt độ khoảng 20°C đến khoảng 30°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ chín ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ chín trong thời gian khoảng 1 giờ đến khoảng 3 giờ. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hỗn hợp thứ chín trong thời gian khoảng 2 giờ. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm lọc hỗn hợp thứ chín để tạo ra chất rắn dư thứ sáu.

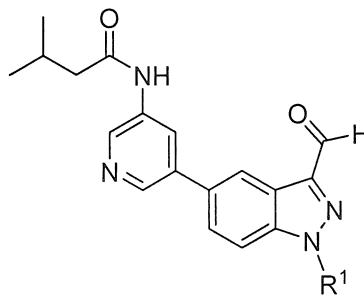
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

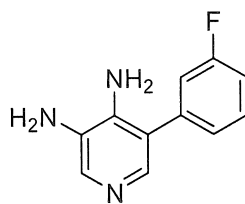
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (5)



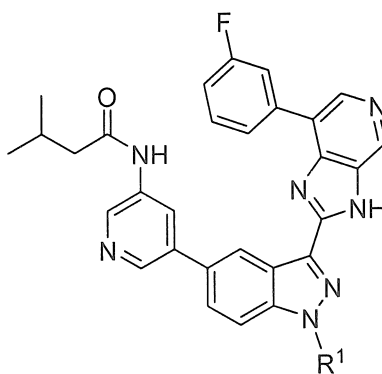
(5)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

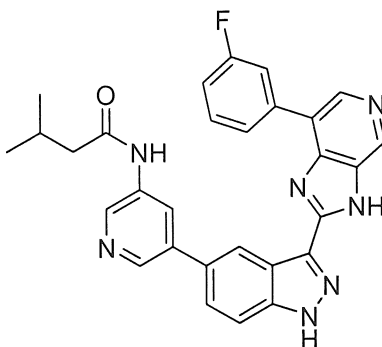
hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7)



(7)

hoặc muối của nó.

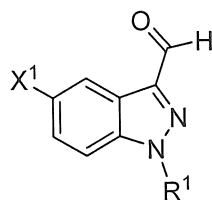
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

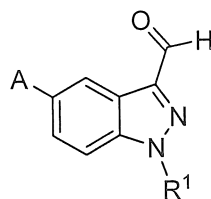
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm:

cho hợp chất có công thức (2)



(2)

hoặc muối của nó, trong đó X^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$, và R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, phản ứng với chất phản ứng Bo để điều chế hợp chất có công thức (3)

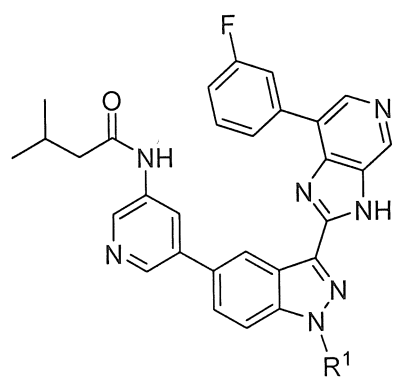


(3)

hoặc muối của nó, trong đó:

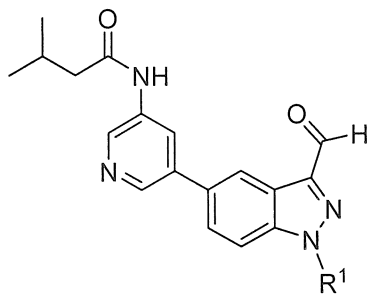
A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (7)



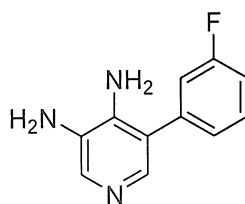
(7)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, bao gồm cho hợp chất có công thức (5)



(5)

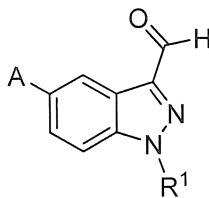
hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (3)



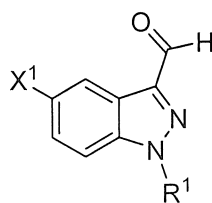
(3)

hoặc muối của nó, trong đó:

R¹ là nhóm bảo vệ nitơ, và

A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat;

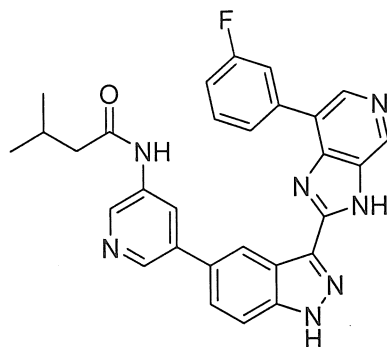
bao gồm cho hợp chất có công thức (2)



(2)

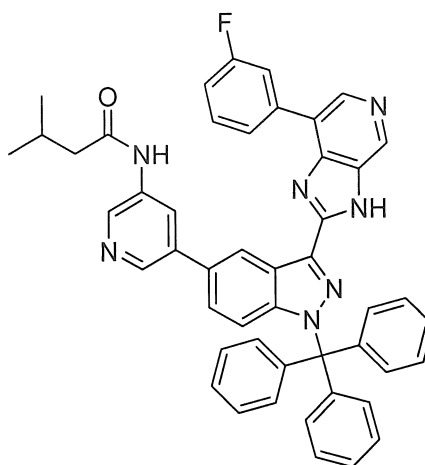
hoặc muối của nó, trong đó X^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$ phản ứng với chất phản ứng Bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

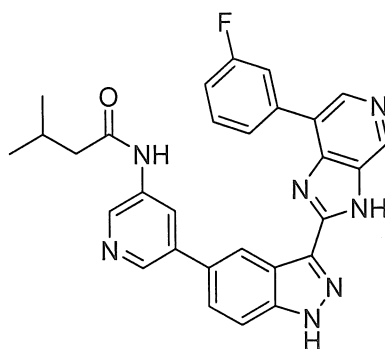
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức (12)



(12)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1) hoặc muối của nó.

Sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm, bao gồm trộn (i) hợp chất có công thức (1)

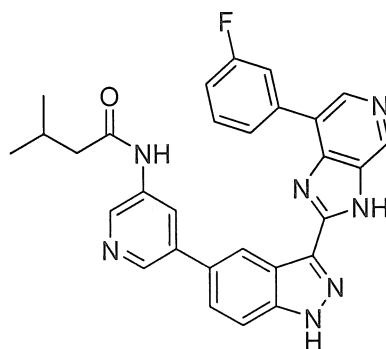


(1)

hoặc muối của nó, được điều chế bằng quy trình bất kỳ được mô tả ở đây, và (ii) chất mang (tá dược) được dụng, để tạo thành dược phẩm.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức

(1)



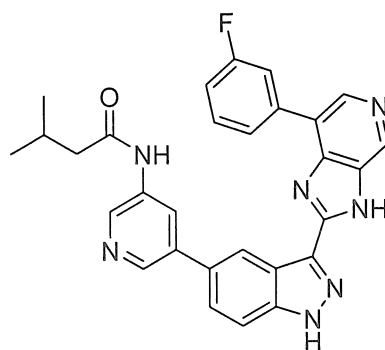
quy trình bao gồm: (a) điều chế hợp chất có công thức (1) theo quy trình bất kỳ trong số các quy trình được đề xuất ở đây; và (b) chuyển đổi hợp chất có công thức (1) thành dạng đa hình. Theo một số phương án, bước (b) bao gồm tạo bunn hợp chất có công thức (1) hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất có công thức (1) trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để sinh dạng đa hình. Theo một số phương án, tạo bunn được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Theo một số phương án, tạo bunn được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 50°C. Theo một số phương án, tạo bunn được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 30°C đến khoảng 35°C. Theo một số phương án, tạo bunn được thực hiện trong thời gian khoảng 10 giờ đến khoảng 80 giờ. Theo một số phương án, tạo bunn được thực hiện trong thời gian khoảng 58 giờ đến khoảng 80 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm bước lọc để tạo dạng đa hình dưới dạng chất rắn dư.

Theo một số phương án, tạo bùn bao gồm dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi được chọn từ metanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức của dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1)



(1),

quy trình bao gồm chuyển đổi hợp chất có công thức (1) thành dạng đa hình. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hợp chất có công thức (1) hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để sinh dạng đa hình. Theo một số phương án, tạo bùn được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Theo một số phương án, tạo bùn được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 50°C. Theo một số phương án, tạo bùn được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 30°C đến khoảng 35°C. Theo một số phương án, tạo bùn được thực hiện trong thời gian khoảng 10 giờ đến khoảng 80 giờ. Theo một số phương án, tạo bùn được thực hiện trong thời gian khoảng 58 giờ đến khoảng 80 giờ. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm bước lọc để tạo dạng đa hình dưới dạng chất rắn dư.

Theo một số phương án, tạo bùn bao gồm dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi được chọn từ metanol, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Các Fig. 1A-1D là các biểu đồ quét của dạng đa hình của hợp chất có công thức (I). FIG. 1A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 1 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 1B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 1. FIG. 1C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 1. FIG. 1D là biểu đồ quét hấp thụ hơi động của dạng 1.

Các Fig. 2A-2H là các biểu đồ quét của các dạng đa hình 2, 2*, và 2** của hợp chất có công thức (I). FIG. 2A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 2 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 2B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 2. FIG. 2C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 2. FIG. 2D là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 2* được sấy khô hoàn toàn. FIG. 2E là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 2*. FIG. 2F là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 2*. FIG. 2G là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 2**. FIG. 2H là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 2**.

Các Fig. 3A-3C là các biểu đồ quét của dạng đa hình 3 của hợp chất có công thức (I). FIG. 3A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 3 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 3B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 3. FIG. 3C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 3.

Các FIG. 4A-4I là các biểu đồ quét của các dạng đa hình 4, 4*, và 4** của hợp chất có công thức (I). FIG. 4A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 4 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 4B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 4. FIG. 4C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 4. FIG. 4D là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 4* được sấy khô hoàn toàn. FIG. 4E là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 4*. FIG. 4F là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 4*. FIG. 4G là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 4**. FIG. 4H là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 4**. FIG. 4I là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 4**.

Các FIG. 5A-5D là các biểu đồ quét của các dạng đa hình 5 và 5* của hợp chất có công thức (I). FIG. 5A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 5 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 5B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 5. FIG. 5C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 5. FIG. 5D là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 5*.

Các FIG. 6A và 6B là các biểu đồ quét của dạng đa hình 6 của hợp chất có công thức (I). FIG. 6A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 6. FIG. 6B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 6.

Các FIG. 7A-7C là các biểu đồ quét của dạng đa hình 7 của hợp chất có công thức (I). FIG. 7A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 7 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 7B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 7. FIG. 7C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 7.

Các FIG. 8A-8C là các biểu đồ quét của dạng đa hình 8 của hợp chất có công thức (I). FIG. 8A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 8 được sấy khô hoàn toàn. FIG. 8B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 8. FIG. 8C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 8.

Các FIG. 9A-9D là các biểu đồ quét của dạng đa hình 9 của hợp chất có công thức (I). FIG. 9A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng được sấy khô hoàn toàn 9. FIG. 9B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 9. FIG. 9C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 9. FIG. 9D là biểu đồ quét hấp thụ hơi động của dạng 9.

Các FIG. 10A-10E là các biểu đồ quét của các dạng đa hình 10 và 10* của hợp chất có công thức (I). FIG. 10A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng được sấy khô hoàn toàn 10. FIG. 10B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 10. FIG. 10C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 10. FIG. 10D là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 10*. FIG. 10E là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 10*.

Các FIG. 11A-11F là các biểu đồ quét của các dạng đa hình 11 và 11* của hợp chất có công thức (I). FIG. 11A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng được sấy khô hoàn toàn 11. FIG. 11B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 11. FIG. 11C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 11. FIG. 11D là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 11* được sấy khô hoàn toàn. FIG. 11E là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 11*. FIG. 11F là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 11*.

Các FIG. 12A-12C là các biểu đồ quét của dạng 12, ví dụ là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 của hợp chất có công thức (I). FIG. 12A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 12. FIG. 12B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 12. FIG. 12C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 12.

Các FIG. 13A-13D là các biểu đồ quét của dạng 13, ví dụ là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 của hợp chất có công thức (I). FIG. 13A là biểu đồ quét nhiễu xạ bột tia X của dạng 13. FIG. 13B là biểu đồ nhiệt quét vi sai của dạng 13. FIG. 13C là biểu đồ quét phân tích trọng lượng nhiệt của dạng 13. FIG. 13D là biểu đồ quét hấp thụ hơi động của dạng 13.

Mô tả chi tiết sáng chế

1. Định nghĩa

Được thừa nhận rằng các đặc tính nhất định của sự bộc lộ, mà rõ ràng, được mô tả trong phạm vi của các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất kết hợp trong một phương án duy nhất. Ngược lại, các đặc tính khác nhau của sự bộc lộ mà ngắn gọn được mô tả trong phạm vi của phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất riêng biệt hoặc trong bất kỳ theo kết hợp phụ thích hợp nào.

Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng ý nghĩa được hiểu một cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sự bộc lộ này thuộc về. Trong trường hợp phần lớn định nghĩa đối với các thuật ngữ được trích dẫn ở đây, chúng được chấp nhận trong phần này trừ khi có quy định khác. Tất cả các bằng sáng chế, đơn, đơn đã công bố, và các công bố khác được trích dẫn ở đây được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ chúng.

Đối với các thuật ngữ “ví dụ” và “chẳng hạn như,” và tương đương ngữ pháp của chúng, cụm từ “và không có giới hạn” được hiểu để theo trừ khi có quy định rõ ràng khác. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khoảng” có nghĩa để giải thích cho sự khác nhau do sai số thực nghiệm. Như được sử dụng ở đây, dạng số ít bao gồm các tham chiếu số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ ra điều kiện rõ ràng khác.

Thuật ngữ “muối” bao gồm dạng ion bất kỳ của hợp chất và một hoặc nhiều loại ion đối (cation và/hoặc anion). Muối cũng bao gồm ion hợp chất lưỡng tính (*nghĩa là*, phân tử chứa thêm một loại cation và anion, *ví dụ*, axit amin ion lưỡng tính). Các ion đối có trong muối có thể bao gồm các loại cation, anion, hoặc ion lưỡng tính bất kỳ. Các anion dẫn chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, bisulfat, sulfite, bisulfite, phosphat, phosphat axit, perchlorat, clorat, clorit, hypochlorit, periodat, iodat, iodit, hypoiodit, cacbonat, bicarbonat, isonicotinat, axetat, tricloaxetat, trifloaxetat, lactat, salixylat, xitrat, tartrat, pantothenat, bitartrat, ascorbat,

suxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, saccharat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, triflometansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat, *p*-triflometylbenzensulfonat, hydroxit, aluminat, và borat. Các cation dẫn chứng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các cation kim loại kiềm hóa trị đơn, chẳng hạn như lithi, natri, kali, và xesi, và các kim loại kiềm thổ hóa trị hai, chẳng hạn như berili, magie, canxi, stronti, và bari. Cũng bao gồm các cation kim loại chuyển tiếp, chẳng hạn như vàng, bạc, đồng và kẽm, cũng như các cation phi kim, chẳng hạn như các muối amoni.

Hợp chất được đề xuất ở đây có thể cũng bao gồm tất cả các chất đồng vị của các nguyên tử tìm thấy trong các hợp chất trung gian hoặc cuối cùng. Các chất đồng vị bao gồm các nguyên tử trên có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Ví dụ, các chất đồng vị của hydro bao gồm hydro, đơteri, và triti.

Thuật ngữ “hợp chất,” như được sử dụng ở đây, có nghĩa là bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân hình học, các tautome, và các chất đồng vị của các cấu trúc được mô tả. Hợp chất ở đây được xác định theo tên hoặc cấu trúc như một dạng tautome cụ thể được dự định bao gồm các dạng tautome khác trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ “chất đa hình,” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các tinh thể của phân tử giống nhau có các tính chất vật lý khác nhau là kết quả của thứ tự phân tử trong mạng lưới tinh thể. Chất đa hình của hợp chất đơn lẻ có một hoặc nhiều tính chất hóa học, vật lý, cơ học, điện tử, nhiệt động, và/hoặc sinh học khác nhau. Sự khác nhau ở tính chất vật lý biểu hiện bởi chất đa hình có thể tác động đến thông số được chẳng hạn như độ ổn định bảo quản, độ nén, mật độ (quan trọng trong sản xuất chế phẩm và sản phẩm), tốc độ phân hủy (yếu tố quan trọng trong xác định sinh khả dụng), độ hòa tan, điểm nóng chảy, độ ổn định hóa học, độ ổn định vật lý, độ chảy bột, độ hút nước, độ nén, và hình thái hạt. Sự khác nhau ở độ ổn định có thể là kết quả từ sự thay đổi trong độ phản ứng hóa học (ví dụ quá trình oxy hóa khác nhau, do đó dạng bào chế bị đổi màu nhanh hơn khi bao gồm một chất đa hình so với khi bao gồm một chất đa hình khác) hoặc các thay đổi cơ học (ví dụ, các thay đổi tinh thể khi bảo quản dưới dạng chất đa hình được ưu tiên động học chuyển đổi thành chất đa hình ổn định hơn về mặt nhiệt động) hoặc cả hai (ví dụ, một chất đa hình có tính hút ẩm cao hơn những loại khác). Do kết quả của sự khác nhau về độ hòa tan/phân hủy, một số chuyển tiếp tác động đến hiệu lực và/hoặc

độc tính. Ngoài ra, tính chất vật lý của tinh thể có thể quan trọng trong xử lý; ví dụ, một chất đa hình có thể dễ dàng hình thành các solvat hoặc có thể khó lọc và rửa không tạp chất (nghĩa là, sự phân bố hình dạng và kích thước hạt có thể khác nhau giữa một chất đa hình so với chất đa hình khác). “Chất đa hình” không bao gồm dạng vô định hình của hợp chất. Như được sử dụng ở đây, “vô định hình” dùng để chỉ dạng không kết tinh của hợp chất có thể là dạng rắn của hợp chất hoặc dạng hòa tan của hợp chất. Ví dụ, “vô định hình” dùng để chỉ hợp chất không có sự sắp xếp lặp lại thường xuyên của phân tử hoặc mặt phẳng bên ngoài.

Thuật ngữ “khan,” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có 1% hoặc ít hơn theo khối lượng nước. Ví dụ, 0,5% hoặc ít hơn, 0,25% hoặc ít hơn, hoặc 0,1% hoặc ít hơn theo khối lượng nước.

Thuật ngữ “solvat” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), chẳng hạn như dạng đa hình của hợp chất, nơi mạng lưới tinh thể bao gồm một hoặc nhiều dung môi của sự kết tinh.

Thuật ngữ “hydrat không hợp thức” dùng để chỉ dạng tinh thể của hợp chất có công thức I bao gồm nước, nhưng trong đó sự biến đổi lượng nước không gây ra các thay đổi đáng kể để chỉ cấu trúc tinh thể. Theo một số phương án, hydrat không hợp thức có thể để chỉ dạng tinh thể của hợp chất có công thức I có các kênh hoặc mạng lưới khắp cấu trúc tinh thể mà phân tử nước có thể khuếch tán. Trong quá trình làm khô hydrat không hợp thức, tỷ lệ nước đáng kể có thể bị loại bỏ mà không làm xáo trộn đáng kể mạng lưới tinh thể, và các tinh thể có thể thủy hóa sau đó để tạo ra hydrat không hợp thức dạng tinh thể ban đầu. Không giống các hydrat hợp thức, quá trình khử nước và quá trình bù nước của hydrat không hợp thức không được đi kèm bởi quá trình chuyển pha, và do đó tất cả trạng thái hydrat hóa của hydrat không hợp thức miêu tả dạng tinh thể giống nhau. Theo một số phương án, hydrat không hợp thức có thể có lên đến khoảng 20% theo khối lượng nước, chẳng hạn như, khoảng 20%, khoảng 19%, khoảng 18%, khoảng 17%, khoảng 16%, khoảng 15%, khoảng 14%, khoảng 13%, khoảng 12%, khoảng 11%, khoảng 10%, khoảng 9%, khoảng 8%, khoảng 7%, khoảng 6%, khoảng 5%, khoảng 4%, khoảng 3%, khoảng 2%, hoặc lớn hơn 1% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, hydrat không hợp thức có thể ở giữa 1% và khoảng 20% theo khối lượng nước, chẳng hạn như giữa 1% và khoảng 5%, 1% và khoảng 10%, 1% và khoảng 15%, khoảng 2% và khoảng 5%, khoảng 2% và khoảng 10%, khoảng 2% và khoảng

15%, khoảng 2% và khoảng 20%, khoảng 5% và khoảng 10%, khoảng 5% và khoảng 15%, khoảng 5% và khoảng 20%, khoảng 10% và khoảng 15%, khoảng 10% và khoảng 20%, hoặc khoảng 15% và khoảng 20% theo khối lượng nước.

Theo một số phương án % theo khối lượng nước ở dạng tinh thể, chẳng hạn như hydrat không hợp thức, được xác định bằng phương pháp chuẩn độ Karl Fischer. Theo một số phương án, dạng tinh thể được làm khô trước quá trình chuẩn độ Karl Fischer.

“Độ tinh khiết,” khi được sử dụng trong sự tham chiếu đến chế phẩm bao gồm chất đa hình của hợp chất có công thức (1), dùng để chỉ phần trăm một dạng đa hình cụ thể liên quan đến dạng đa hình hoặc vô định hình khác của hợp chất có công thức (1) trong chế phẩm tham chiếu. Ví dụ, chế phẩm bao gồm dạng đa hình 1 có độ tinh khiết 90% bao gồm 90 phần khối lượng dạng 1 và 10 phần khối lượng dạng đa hình và/hoặc vô định hình khác của hợp chất có công thức (1).

Như được sử dụng ở đây, hợp chất hoặc chế phẩm “về cơ bản không chứa” một hoặc nhiều thành phần khác nếu hợp chất hoặc chế phẩm không chứa lượng đáng kể thành phần khác này. Các thành phần này có thể bao gồm vật liệu khởi đầu, các dung môi dư, hoặc các tạp chất bất kỳ khác có thể là kết quả từ điều chế và/hoặc tách chiết hợp chất và chế phẩm được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, dạng đa hình được đề xuất về cơ bản không chứa dạng đa hình khác. Theo một số phương án, chất đa hình cụ thể của hợp chất có công thức (1) “về cơ bản không chứa” chất đa hình khác nếu chất đa hình cụ thể cấu tạo ít nhất khoảng 95% theo khối lượng của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chất đa hình cụ thể của hợp chất có công thức (1) “về cơ bản không chứa” chất đa hình khác nếu chất đa hình cụ thể cấu tạo ít nhất khoảng 97%, khoảng 98%, khoảng 99%, hoặc khoảng 99.5% theo khối lượng của hợp chất có công thức (1). Theo các phương án nhất định, chất đa hình cụ thể của hợp chất có công thức (1) “về cơ bản không chứa” nước nếu lượng nước cấu tạo không quá khoảng 2%, khoảng 1%, hoặc khoảng 0,5% theo khối lượng chất đa hình.

Như được sử dụng ở đây, hợp chất là “về cơ bản có mặt” như là chất đa hình xác định nếu ít nhất khoảng 50% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 60% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 70% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 80% theo khối lượng hợp chất là ở

dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 90% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 95% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 96% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 97% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 98% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 99% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó. Theo một số phương án, ít nhất khoảng 99,5% theo khối lượng hợp chất là ở dạng chất đa hình đó.

Theo một số phương án, hợp chất được đề xuất ở đây, bao gồm muối và dạng vô định hình và đa hình của chúng, được tách cơ bản. Theo “về cơ bản được tách” có nghĩa là hợp chất được phân tách ít nhất một phần hoặc đáng kể với môi trường trong đó nó được hình thành hoặc phát hiện. Sự phân tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, chế phẩm được làm giàu trong hợp chất được đề xuất ở đây. Sự phân tách đáng kể có thể bao gồm chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% theo khối lượng hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Phương pháp tách hợp chất và muối của chúng là thông thường trong lĩnh vực.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “khí quyển trơ” dùng để chỉ môi trường không oxy cơ bản và chủ yếu gồm có các khí không phản ứng. Khí quyển trơ dẫn chứng bao gồm khí quyển nitơ hoặc khí quyển argon.

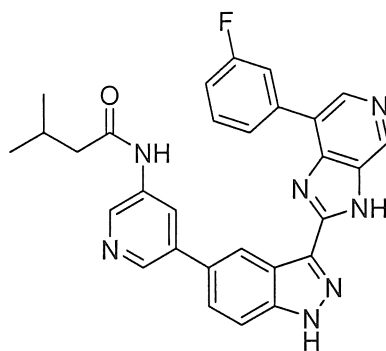
Cụm từ “được dụng” được sử dụng ở đây dùng để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng bào chế mà, trong phạm vi đánh giá y khoa, thích hợp để sử dụng tiếp xúc mô của người và động vật không có độc tính quá mức, kích thích, phản ứng dị ứng, hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “nhiệt độ môi trường” và “nhiệt độ phòng” hoặc “RT”, như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực, và để chỉ nhiệt độ nói chung, ví dụ nhiệt độ phản ứng, là khoảng nhiệt độ phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ từ khoảng 20°C đến khoảng 30°C, thường xoay quanh 25°C.

Cũng được đề xuất ở đây là muối được dụng của hợp chất được mô tả ở đây. Như được sử dụng ở đây, “muối được dụng” dùng để chỉ các dẫn xuất của hợp chất được bộc lộ trong đó hợp chất gốc được biến đổi bằng cách chuyển đổi gốc axit hoặc bazơ hiện có thành dạng muối của nó. Ví dụ muối được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối khoáng hoặc axit hữu cơ của chất dư cơ bản chẳng hạn như các amin; các muối kiềm hoặc hữu cơ của chất dư axit chẳng hạn như axit carboxylic; và tương tự. Muối được dụng của hợp chất được đề xuất ở đây bao gồm muối không độc thông thường của hợp chất gốc được hình thành, ví dụ, từ axit vô cơ hoặc hữu cơ không độc. Muối được dụng của hợp chất được đề xuất ở đây có thể được tổng hợp từ hợp chất gốc mà chứa một nửa bazơ hoặc axit bằng các phương pháp hóa học thông thường. Nói chung, có thể điều chế muối này bằng phản ứng các dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất với lượng cân bằng hóa học của bazơ hoặc axit tương thích trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ, hoặc trong hỗn hợp của cả hai; theo một số phương án, môi trường không chứa nước như, etyl axetat, alcohol (ví dụ, metanol, etanol, iso-propanol, hoặc butanol), hoặc axetonitril (ACN) có thể được sử dụng. Danh sách thích hợp có thể được tìm thấy trong *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 và *Journal of Pharmaceutical Science*, 66, 2 (1977), mỗi trong số đó được kết hợp ở đây bằng cách tham chiếu toàn bộ chúng. Thông thường phương pháp điều chế muối dạng được bộc lộ, ví dụ, trong *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, Wiley-VCH, 2002.

2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1) và các chất trung gian của nó

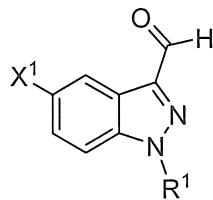
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

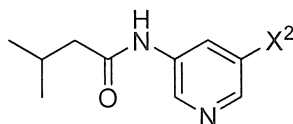
bao gồm muối và dạng vô định hình và đa hình của chúng. Quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (2)



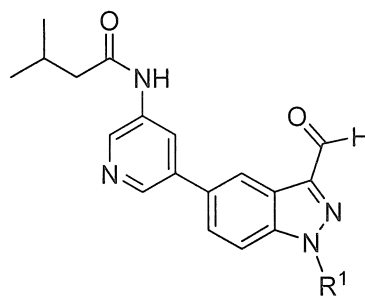
(2)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, và X^1 là nhóm rời chuyển thứ nhất, phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

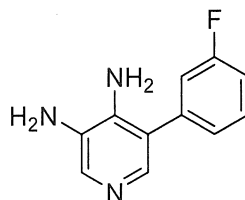
hoặc muối của nó, trong đó X^2 là nhóm rời chuyển thứ hai; để điều chế hợp chất có công thức (5)



(5)

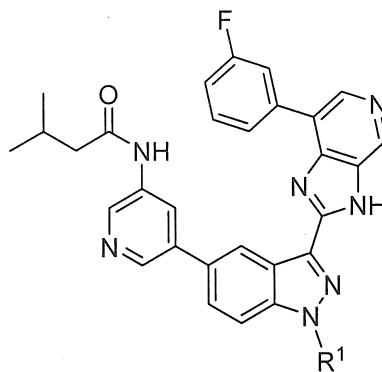
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7)



(7)

hoặc muối của nó; và

(c) khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành muối của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là dạng 1. Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

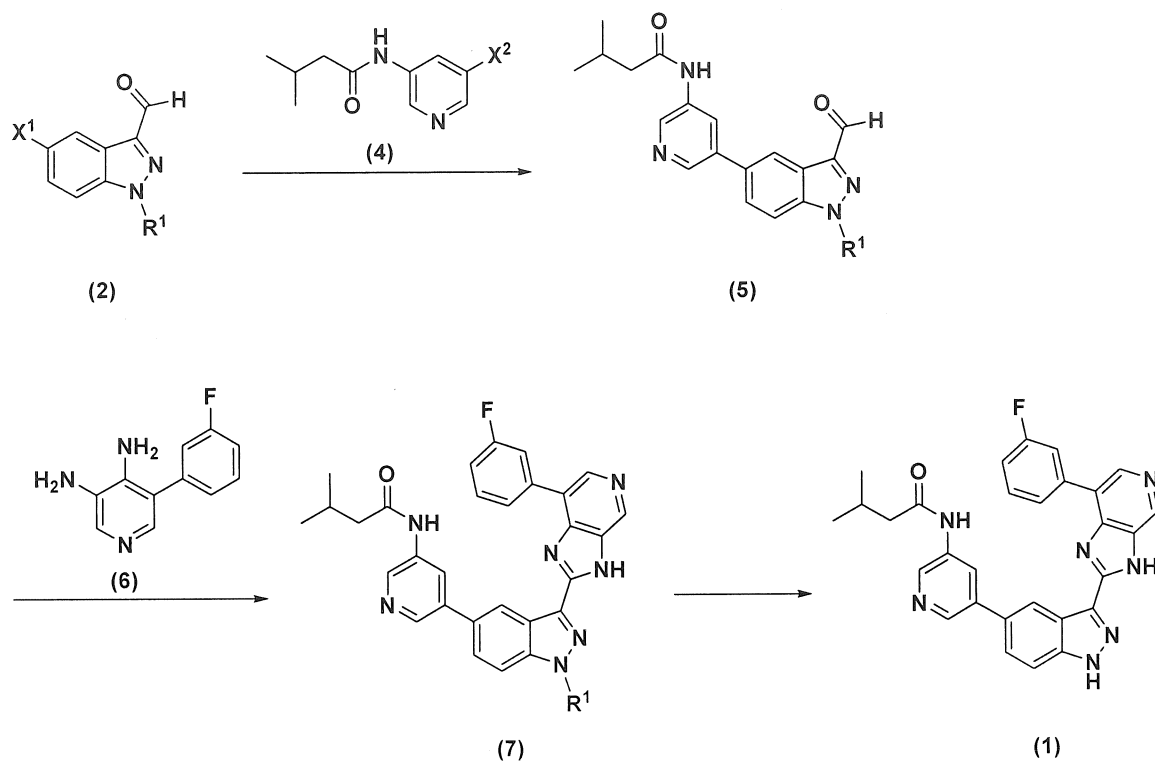
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nhóm rời chuyển” dùng để chỉ nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử nghiêng về cặp electron trong phân tách liên kết dị thể. Nhóm rời chuyển có thể là anion bền của axit mạnh, chẳng hạn như halogenua (ví dụ, florua, clorua, bromua, iodua) hoặc este sulfonat (ví dụ, metansulfonat, triflometansulfonat, 4-methylbenzensulfonat). Nhóm rời chuyển cũng có thể là nhóm, chẳng hạn như nhóm clorua, bromua, iodua, hoặc triflometansulfonat, có khả năng trải qua quá trình bổ sung oxy hóa paladi trong phản ứng xúc tác paladi, chẳng hạn như phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura xúc tác paladi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “nhóm bảo vệ nito” dùng để chỉ bất kỳ nhóm nào có khả năng bảo vệ đảo ngược nito chức năng (ví dụ, amin). Nhóm bảo vệ nito thích hợp có thể được tìm thấy trong các chương liên quan sự tham chiếu chuẩn chẳng hạn như *Protective Groups in Organic Chemistry*, J.F.W. McOmie, Plenum Press, London and New York, 1973; *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, P.G.M. Wuts, fourth edition, Wiley, New York, 2006; và *Protecting Groups*, P.J. Kocienski, ấn bản lần thứ ba, Thieme, New York, 2005.

Ví dụ không giới hạn về nhóm bảo vệ nito bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl (Trt), benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-floenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), tricloethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilylethoxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-methyl-1,1-dimethylbenzyl, (phenyl)methyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

Theo ví dụ, hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 1, trong đó X^1 , X^2 , và R^1 như được định nghĩa phía trên.

Sơ đồ 1



Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt chất xúc tác Paladi, chất xúc tác niken, chất xúc tác thiếc, chất xúc tác đồng, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt chất xúc tác Paladi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất xúc tác paladi” dùng để chỉ chất xúc tác chứa paladi, chẳng hạn như Pd(0) và Pd(II), và bất kỳ phối tử cần thiết được yêu cầu đối với chất xúc tác để phản ứng. Thuật ngữ “chất xúc tác paladi” có thể cũng để chỉ chất xúc tác paladi trên giá đỡ rắn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất xúc tác niken” dùng để chỉ chất xúc tác chứa niken, chẳng hạn như Ni(0) và Ni(II), và bất kỳ phối tử cần thiết yêu cầu đối với chất xúc tác để phản ứng. Thuật ngữ “chất xúc tác niken” có thể cũng để chỉ chất xúc tác niken trên giá đỡ rắn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất xúc tác đồng” dùng để chỉ chất xúc tác chứa đồng, chẳng hạn như Cu(0) và Cu(II), và bất kỳ phối tử cần thiết yêu cầu đối với chất xúc tác để phản ứng. Thuật ngữ “chất xúc tác đồng” có thể cũng để chỉ chất xúc tác đồng trên giá đỡ rắn.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, có thể được chuyển đổi thành chất trung gian hoạt động hơn trước khi phản ứng với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, có thể được chuyển đổi thành chất trung gian hoạt động hơn qua quá trình boryl hóa trước khi phản ứng với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó.

Cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 , nguyên tố lưu huỳnh, hoặc của chúng. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 . Na_2SO_3 có thể là Na_2SO_3 dạng hạt. Ví dụ, Na_2SO_3 dạng hạt có thể có kích cỡ hạt khoảng 100 micromet đến khoảng 300 micromet hoặc khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, Na_2SO_3 dạng hạt có kích cỡ hạt khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt SO_2 .

Cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó,

có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là *N*-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, *n*-butanol, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt *N*-methyl-2-pyrrolidon.

Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N₂) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N₂.

Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C, khoảng 100°C đến khoảng 120°C, hoặc khoảng 110°C đến khoảng 115°C. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 100°C, 105°C, 110°C, 115°C, hoặc khoảng 120°C.

Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ hoặc khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, hoặc khoảng 10 giờ.

Cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C hoặc khoảng 100°C đến khoảng 120°C trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ. Theo một số phương án, cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công

thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 110°C đến khoảng 115°C trong thời gian khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7) để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc có thể là muối axetat của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Điều chế muối của hợp chất có thể bao gồm điều chế muối của hợp chất từ dạng bazơ tự do của hợp chất; ví dụ bằng phản ứng của hợp chất với axit hoặc điều chế nó từ muối khác, bằng sự trao đổi anion.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7) để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là hydrocacbon thơm, chẳng hạn như benzen, toluen, và xylen, hoặc dung môi hữu cơ béo, chẳng hạn như hexan, heptan và octan. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong n-heptan trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối

của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

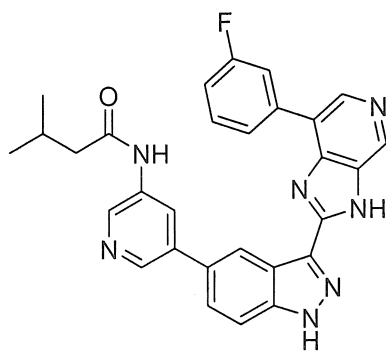
Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trong dung môi hữu cơ không phân cực.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc có thể muối axetat của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trong dung môi hữu cơ béo chẳng hạn như hexan, heptan và octan.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối oxalat của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do hợp chất của công thức (7) trong n-heptan, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7) để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách trước khi điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng sắc ký. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

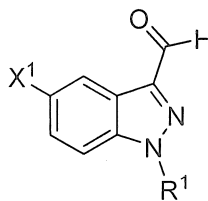
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

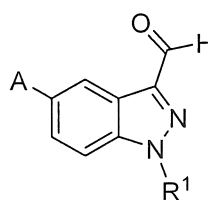
bao gồm muối và dạng vô định hình và đa hình của chúng. Quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (2)



(2)

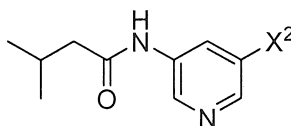
hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ, và X^1 là halogenua hoặc sulfonat (ví dụ, $-Cl$, $-Br$, $-I$, hoặc $-OTf$), phản ứng với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3)



(3)

hoặc muối của nó, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boranat liên kết phối trí với N, và trifloborat;

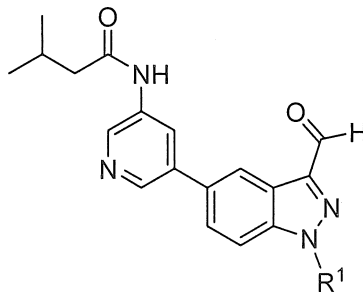
(b) cho hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

hoặc muối của nó, trong đó X^2 là halogenua hoặc sulfonat (ví dụ, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, hoặc $-\text{OTf}$);

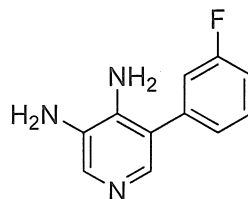
để điều chế hợp chất có công thức (5)



(5)

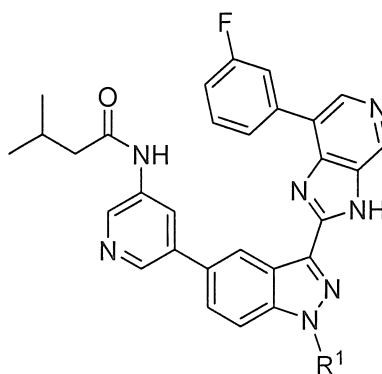
hoặc muối của nó;

(c) cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7)



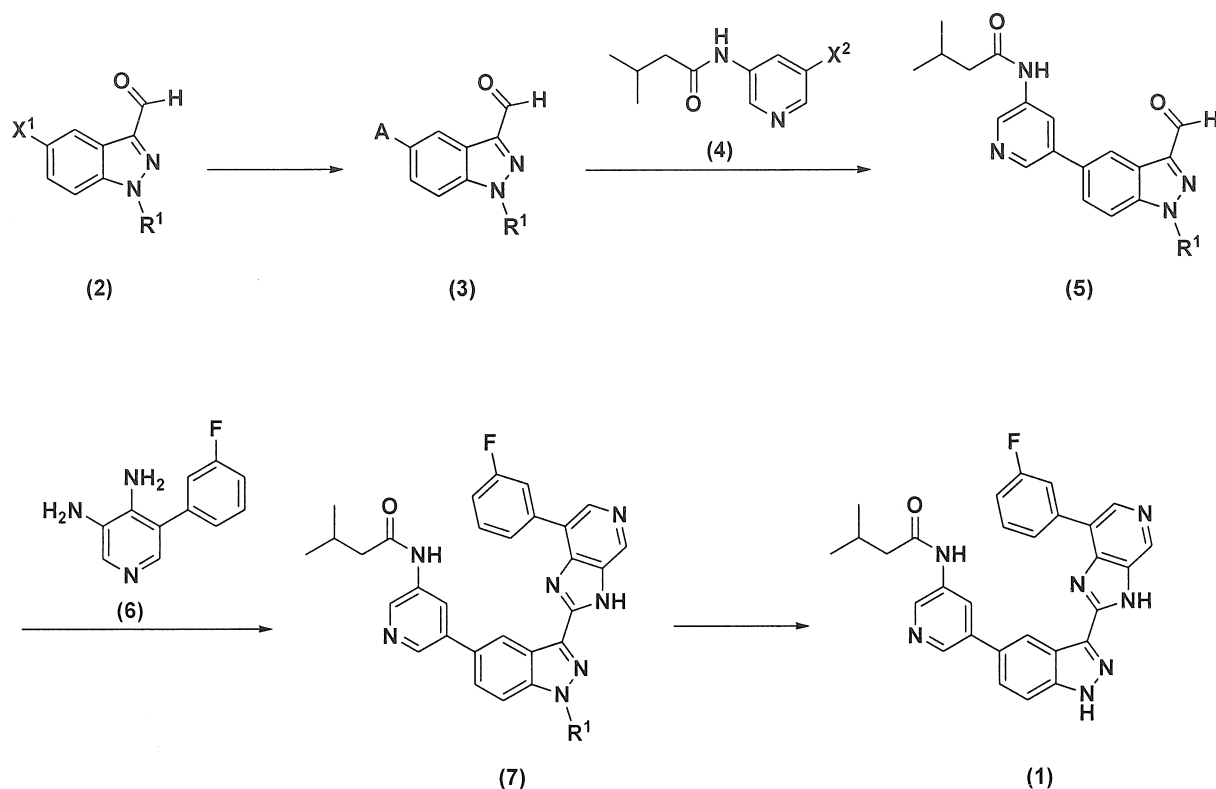
(7)

hoặc muối của nó; và

(d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành muối của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) của chúng. Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là dạng 1. Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 2, trong đó X^1 , X^2 , A, và R^1 như được định nghĩa phía trên.

Sơ đồ 2



Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenlylmetyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymetyl (BOM), pivaloyl-oxy-metyl (POM), tricloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimetylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl, trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimetylsilyletoxymetyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metyl benzen,

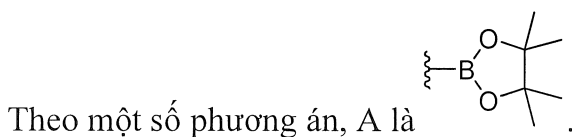
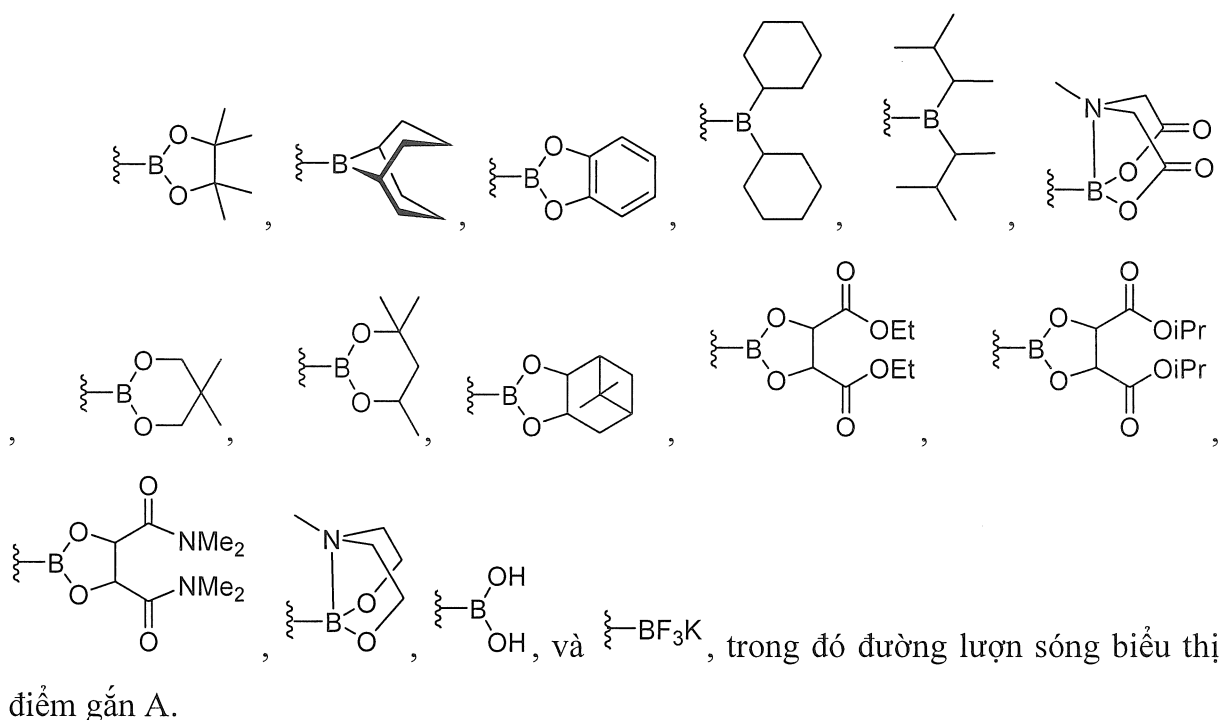
pyridinyl, và pivaloyl. Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là nhóm trityl (triphenylmetyl).

Theo một số phương án, X¹ được chọn từ nhóm bao gồm -Cl, -Br, -I, và -OTf.
Theo một số phương án, X¹ là -OTf.

Theo một số phương án, X² được chọn từ nhóm bao gồm -Cl, -Br, -I, và -OTf.
Theo một số phương án, X² là -OTf.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nito không là tetrahydropyran-2-yl.

Theo một số phương án, A được chọn từ nhóm bao gồm:



Theo một số phương án, X^1 là $-\text{Br}$. Theo một số phương án, X^1 là $-\text{I}$. Theo một số phương án, X^1 không là $-\text{I}$.

Theo một số phương án, X^2 là $-\text{Br}$. Theo một số phương án, X^2 là $-\text{I}$. Theo một số phương án, X^2 không là $-\text{I}$.

Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng b để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Chất xúc tác paladi có thể là chất xúc tác Pd(0). Theo một số

phương án, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm bao gồm paladi(II)axetat, Pd(dppf)Cl_2 , Pd(dba)_2 , tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0), $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0). Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là Pd(dppf)Cl_2 .

Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2) là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2) có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2) là 0,03:1.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt dung môi không proton phân cực. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3) được thực hiện khi có mặt *N,N*-dimetylformamit (DMF), 1,4-dioxan, *N,N*-dimetylaxetamit, hoặc kết hợp của chúng.

Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C, khoảng 85°C đến khoảng 100°C, hoặc khoảng 90°C đến khoảng 95°C. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, hoặc khoảng 110°C. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 92°C.

Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3) có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 10 giờ đến khoảng 25 giờ hoặc khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 10 giờ, 11 giờ, 12 giờ, 13 giờ, 14 giờ, 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22

giờ, 23 giờ, 24 giờ, hoặc khoảng 25 giờ. Theo một số phương án, khoảng thời gian là giữa khoảng 15 giờ và khoảng 25 giờ.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C trong thời gian khoảng 15 giờ đến khoảng 25 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 85°C đến khoảng 95°C trong thời gian khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Theo một số phương án, phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, từ hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, và công thức (4), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm bao gồm $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppf } \text{CH}_2\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)_2]$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tolyl})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})/\text{P}(\text{furyl})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furyl})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_6)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{2-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$, $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$, $\text{PdCl}_2[\text{PCy}_3]_2$, và $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3) hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3) là 0,03:1.

Phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt bazơ. Theo một số phương án, bazơ này được chọn từ nhóm bao gồm Na_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , TIOH , KF , CsF , KOtBu , NEt_3 , Bu_4F , và NaOH . Theo một số phương án, bazơ này là

K_3PO_4 . Tỷ lệ bazơ với hợp chất có công thức (4) có thể là khoảng 0,5:1, 1:1, 1,5:1, 2:1, 3,0:1, 4:1 hoặc khoảng 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ bazơ với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, là khoảng 3,0:1.

Phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm toluen, dimethylsulfoxit (DMSO), dimethylformamit (DMF), axeton, axetonitril, 1,4-dioxan, dimethylaxetamit (DMA), tetrahydrofuran (THF), và dimetoxietan, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan, DMA, THF, dimetoxietan, hoặc kết hợp của chúng và nước. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan và nước.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N_2) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N_2 .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 70°C đến khoảng 110°C, 80°C đến khoảng 100°C, hoặc khoảng 85°C đến khoảng 95°C. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 70°C, 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, hoặc khoảng 110°C.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 90°C.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 1 giờ đến khoảng 5 giờ hoặc khoảng 2 đến khoảng 3 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, hoặc khoảng 5 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (3) hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 100°C trong thời gian khoảng 1 giờ đến khoảng 5 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 85°C đến khoảng 95°C trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, trước khi phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (5) trong nước trước khi cho hợp chất có công thức (5) phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối của hợp chất có công thức (5) trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Ví dụ, quy trình có thể bao gồm thêm điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc muối axetat của hợp chất có công thức (5) trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy

trình còn bao gồm điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (5) trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình có thể bao gồm thêm điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) trước khi cho hợp chất có công thức (5) phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không phân cực là hydrocacbon thơm, chẳng hạn như benzen, toluen và xylen, hoặc dung môi hữu cơ béo, chẳng hạn như hexan, heptan và octan. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, trong n-heptan trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) kết tủa hợp chất có công thức (5); (b) điều chế muối của hợp chất có công thức (5) từ hợp chất được kết tủa của công thức (5); (c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) từ muối của hợp chất có công thức (5); và (d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5).

Theo một số phương án, trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) kết tủa hợp chất có công thức (5) trong nước; (b) điều chế muối oxalat, muối

xitrat, hoặc muối axetat của hợp chất có công thức (5) từ hợp chất được kết tủa của công thức (5); (c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) từ muối của hợp chất có công thức (5); và (d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) trong dung môi hữu cơ không phân cực. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không phân cực là dung môi hữu cơ béo. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ béo này được chọn từ nhóm bao gồm hexan, heptan và octan.

Theo một số phương án, trước khi cho hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) kết tủa hợp chất có công thức (5) trong nước; (b) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (5) từ hợp chất được kết tủa của công thức (5); (c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) từ muối của hợp chất có công thức (5); và (d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (5) trong n-heptan.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được tách trước khi điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 98%. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng sắc ký. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 , nguyên tố lưu huỳnh, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 . Na_2SO_3 có thể Na_2SO_3 dạng bột. Ví dụ, Na_2SO_3 bột có thể có kích cỡ hạt khoảng 100 micromet đến khoảng 300 micromet. Theo một số phương án, Na_2SO_3 bột có kích cỡ hạt khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt SO_2 .

Phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm *N*-metyl-2-pyrrolidon, dimetylaxetamit, *n*-butanol, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt *N*-metyl-2-pyrrolidon.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N₂) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N₂.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C, khoảng 100°C đến khoảng 120°C, hoặc khoảng 110°C đến khoảng 115°C. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 100°C, 105°C, 110°C, 115°C, hoặc khoảng 120°C.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ hoặc khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, hoặc khoảng 10 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó,

có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C, chẳng hạn như khoảng 100°C đến khoảng 120°C, trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 110°C đến khoảng 115°C trong thời gian khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó. Ví dụ, quy trình có thể bao gồm điều chế thêm muối oxalat, muối xitrat, hoặc muối axetat của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Ví dụ, quy trình có thể bao gồm thêm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không phân cực là hydrocacbon thơm, chẳng hạn như benzen, toluen và xylen, hoặc dung môi hữu cơ béo, chẳng hạn như hexan, heptan và octan. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, trong n-

heptan trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

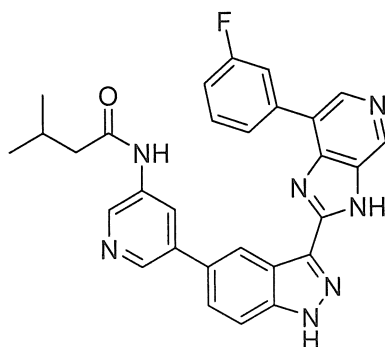
Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do hợp chất của công thức (7) trong dung môi hữu cơ không phân cực.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc muối axetat của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trong dung môi hữu cơ béo, chẳng hạn như hexan, heptan và octan.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (7); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) từ muối oxalat của hợp chất có công thức (7); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (7) trong n-heptan.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách trước khi điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng sắc ký. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

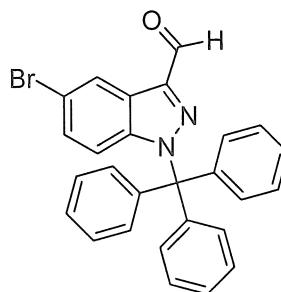
Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

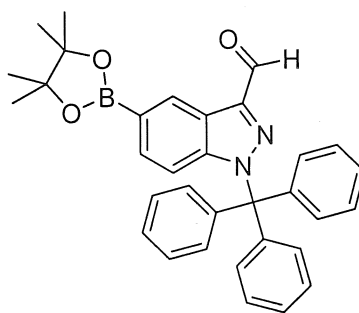
bao gồm muối và dạng vô định hình và đa hình của chúng. Quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (8)



(8)

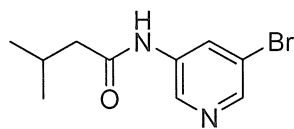
hoặc muối của nó, được tách chiết với bis(pinacolato)diboron để tạo ra hợp chất có công thức (9)



(9)

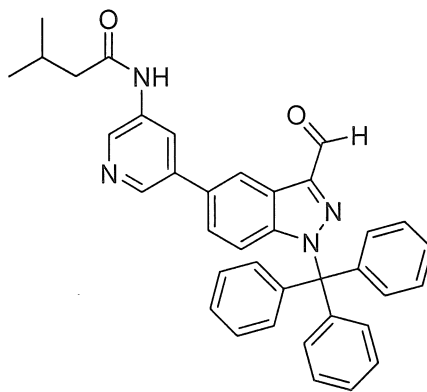
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10)



(10)

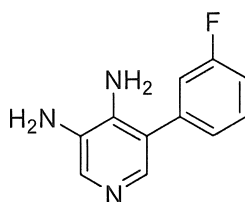
hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11)



(11)

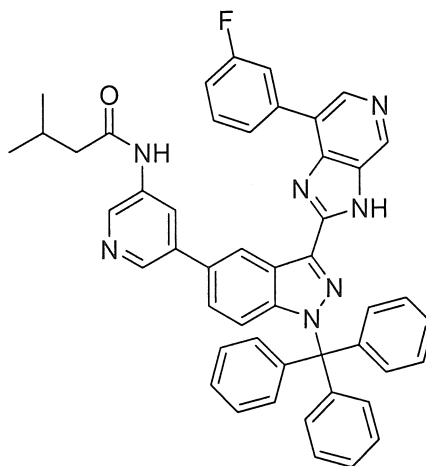
hoặc muối của nó;

(c) cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12)



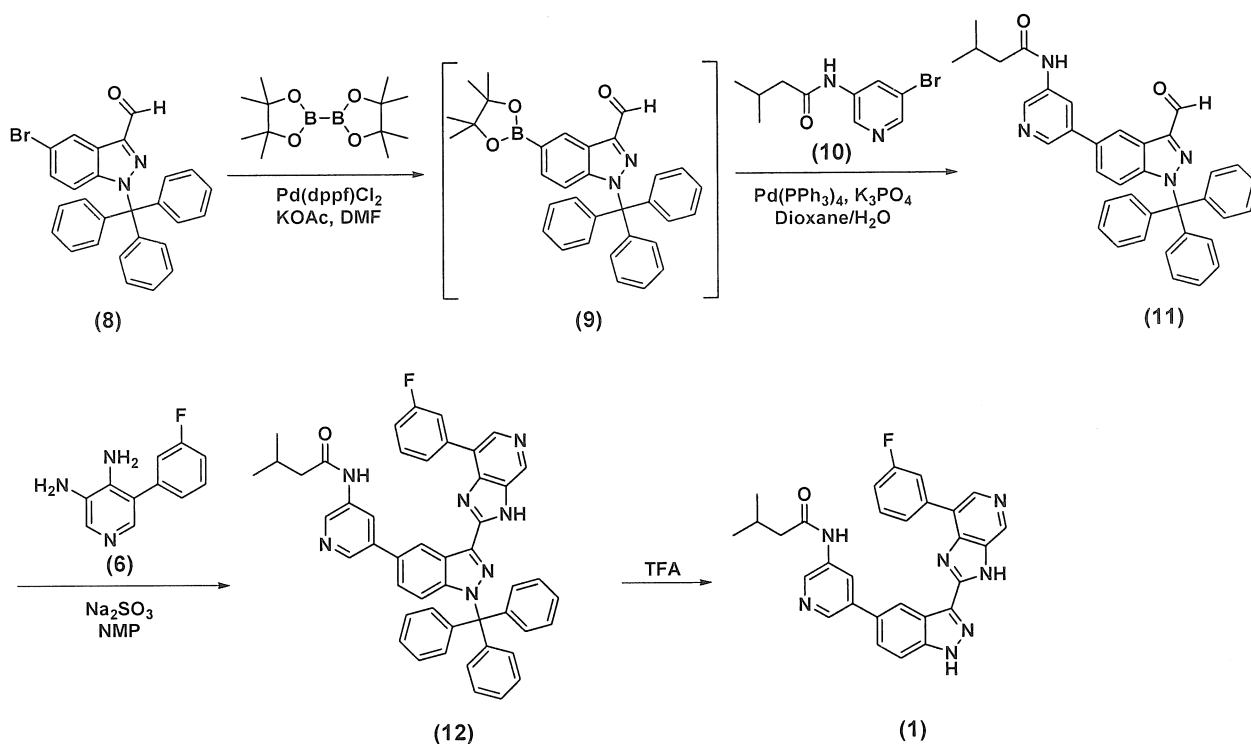
(12)

hoặc muối của nó; và

(d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc dạng vô định hình hoặc đa hình của chúng, được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 3.

Sơ đồ 3



Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Chất xúc tác paladi có thể được chọn từ nhóm bao gồm paladi(II)axetat, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0), (MeCN)₂PdCl₂, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0). Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là Pd(dppf)Cl₂.

Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc

khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó là 0,03:1.

Phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C, khoảng 85°C đến khoảng 100°C, hoặc khoảng 90°C đến khoảng 95°C. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, hoặc khoảng 110°C. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 92°C.

Phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 15 giờ đến khoảng 25 giờ hoặc khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện trong thời gian khoảng 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ, 24 giờ, hoặc khoảng 25 giờ.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C trong thời gian khoảng 15 giờ đến khoảng 25 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 85°C đến khoảng 95°C trong thời gian khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Theo một số phương án, phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura được sử dụng để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, từ hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, và công thức (10), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm bao

gồm $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{t-Bu})_3$, $\text{PdCl}_2 \text{ dppf}$, CH_2Cl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{OAc})/\text{PPh}_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[(\text{Pet}_3)]_2$, $\text{Pd}(\text{DIPHOS})_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{Bipy})$, $[\text{PdCl}(\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{PPh}_2)]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{o-tolyl})_3$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{P}(\text{furyl})_3$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{furyl})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}(\text{PMePh}_2)_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-F-Ph})_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{C}_6\text{F}_5)_3]_2$, $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{2-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$, $\text{Pd}[\text{P}(\text{t-Bu})_3]_2$, $\text{PdCl}_2(\text{dppe})$, $\text{PdCl}_2(\text{dppp})$, $\text{PdCl}_2[\text{PCy}_3]_2$, và $\text{Cl}_2\text{Pd}[\text{P}(\text{4-COOH-Ph})(\text{Ph})_2]_2$. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$.

Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó là 0,03:1.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt bazơ. Bazơ này có thể được chọn từ nhóm bao gồm Na_2CO_3 , $\text{Ba}(\text{OH})_2$, K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , TiOH , KF , CsF , Bu_4F , và NaOH . Theo một số phương án, bazơ này là K_3PO_4 .

Phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Ví dụ, dung môi hữu cơ có thể là toluen, dimetylsulfoxit (DMSO), dimetylformamit (DMF), axeton, axetonitril, 1,4-dioxan, dimetylaxetamit (DMA), tetrahydrofuran (THF), dimetoxyetan, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan, DMA, THF, dimetoxyetan, hoặc kết hợp của chúng và nước. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan và nước.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N_2) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N_2 .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $70^\circ C$ đến khoảng $110^\circ C$, $80^\circ C$ đến khoảng $100^\circ C$, hoặc khoảng $85^\circ C$ đến khoảng $95^\circ C$. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $70^\circ C$, $80^\circ C$, $85^\circ C$, $90^\circ C$, $95^\circ C$, $100^\circ C$, hoặc khoảng $110^\circ C$. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $90^\circ C$.

Phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $80^\circ C$ đến khoảng $100^\circ C$ trong thời gian khoảng 1 giờ đến khoảng 5 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng $85^\circ C$ đến khoảng $95^\circ C$ trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi và bazơ; trong khí quyển trơ; và hình thành trước ở nhiệt độ khoảng $85^\circ C$ đến khoảng $95^\circ C$ trong thời gian khoảng 2 giờ đến khoảng 3 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước trước khi phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó,

với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó. Ví dụ, quy trình có thể bao gồm thêm điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc muối axetat của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11) phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó. Ví dụ, quy trình có thể bao gồm thêm kết tủa hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ không phân cực là hydrocacbon thơm, chẳng hạn như benzen, toluen và xylen, hoặc dung môi hữu cơ béo, chẳng hạn như hexan, heptan và octan. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trong n-heptan trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước; (b) điều chế muối của hợp chất có công thức (11) từ hợp chất được kết tủa của công thức (11); (c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) từ muối của hợp chất có công thức (11); và (d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi cho hợp chất có công thức (11) phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều (a) kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước; (b) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (11) từ hợp chất được kết tủa của công thức (11); (c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) từ muối của hợp chất có công thức (11); và (d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trong n-heptan.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được tách trước khi điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 98%. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng sắc ký. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng phân tích sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC).

Phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 , nguyên tố lưu huỳnh, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 . Na_2SO_3 có thể là Na_2SO_3 bột. Ví dụ, Na_2SO_3 bột có thể có kích cỡ hạt khoảng 100 micromet đến khoảng 300 micromet hoặc khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số

phương án, Na_2SO_3 bột có kích cỡ hạt khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt SO_2 .

Phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là *N*-metyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, *n*-butanol, hoặc kết hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt *N*-metyl-2-pyrrolidon.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N_2) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N_2 .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 100°C đến khoảng 120°C hoặc khoảng 110°C đến khoảng 115°C . Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 100°C , 105°C , 110°C , 115°C , hoặc khoảng 120°C .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ hoặc khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế

hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành trong thời gian khoảng 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, hoặc khoảng 10 giờ.

Phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C, chẳng hạn như 100°C đến khoảng 120°C, trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 110°C đến khoảng 115°C trong thời gian khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó. Ví dụ, quy trình có thể còn bao gồm điều chế muối oxalat, muối xitrat, hoặc muối xitrat của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12) để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Ví dụ, quy trình có thể còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm kết tủa hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, trong n-heptan

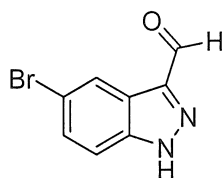
trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối của hợp chất có công thức (12); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) từ muối của hợp chất có công thức (12); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do hợp chất của công thức (12) trong dung môi hữu cơ không phân cực.

Theo một số phương án, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó, quy trình còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước: (a) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (12); (b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) từ muối oxalat của hợp chất có công thức (12); và (c) kết tủa dạng bazơ tự do hợp chất của công thức (12) trong n-heptan.

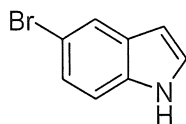
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được tách trước khi điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 90%, 92%, 94%, 96%, 98%, hoặc lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng sắc ký. Theo một số phương án, độ tinh khiết được xác định bằng phân tích sắc khí lỏng cao áp (HPLC).

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, bằng quy trình bao gồm bước bảo vệ hợp chất (14)



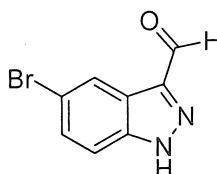
(14)

hoặc muối của nó, với nhóm trityl. Quy trình có thể còn bao gồm điều chế hợp chất (14) từ hợp chất (13)



(13)

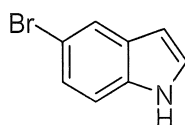
hoặc muối của nó, bằng cách cho hợp chất (13) tương tác với natri nitrit để điều chế hợp chất có công thức (14)



(14)

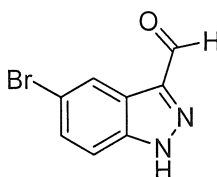
hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, bằng quy trình bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức (13)



(13)

hoặc muối của nó, phản ứng với nitrit để điều chế hợp chất có công thức (14)

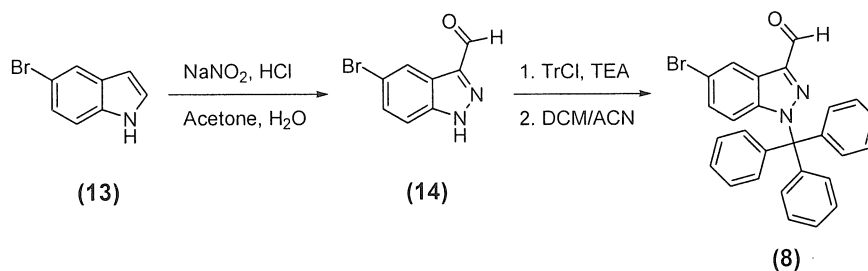


(14)

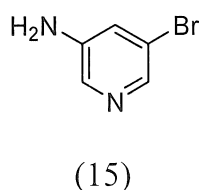
hoặc muối của nó; và (ii) bảo vệ hợp chất có công thức (14), hoặc muối của nó, nhóm trityl để điều chế hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, nitrit được chọn từ nhóm bao gồm natri nitrit, bạc nitrit, canxi nitrit, và kali nitrit.

Ví dụ, hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 4.

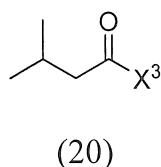
Sơ đồ 4



Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế hợp chất có công thức (10) bằng quy trình bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức (15)



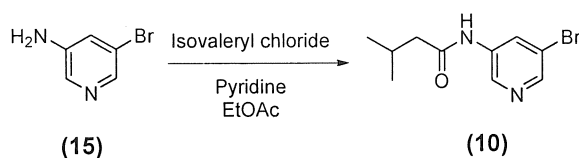
hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (20)



hoặc muối của nó, trong đó X^3 là nhóm rời chuyên, để điều chế hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó.

Ví dụ, hợp chất có công thức (10) có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 5.

Sơ đồ 5

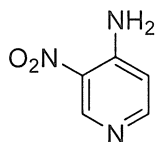


Theo một số phương án, X^3 có thể halogenua. Theo một số phương án, X^3 là $-Cl$. Ví dụ, hợp chất có công thức (20) có thể isovaleryl clorua (có nghĩa là, trong đó X^3 là $-Cl$).

Tỷ lệ của đương lượng mol của hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (20), hoặc muối của nó, có thể ít nhất là 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,5, hoặc ít nhất là 1:2. Tỷ lệ của đương lượng mol của hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (20), hoặc muối của nó, có thể là

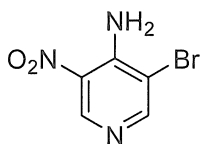
khoảng 1:1, 1:1,1, 1:1,2, 1:1,3, 1:1,5, hoặc khoảng 1:2. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (20), hoặc muối của nó, là khoảng 1:1,3.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, được điều chế bằng quy trình bao gồm: (i) cho hợp chất có công thức (16)



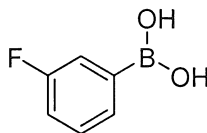
(16)

hoặc muối của nó, phản ứng với Br₂ để điều chế hợp chất có công thức (17)



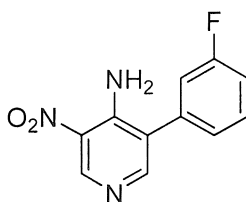
(17)

hoặc muối của nó; (ii) cho hợp chất có công thức (17), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (18)



(18)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (19)

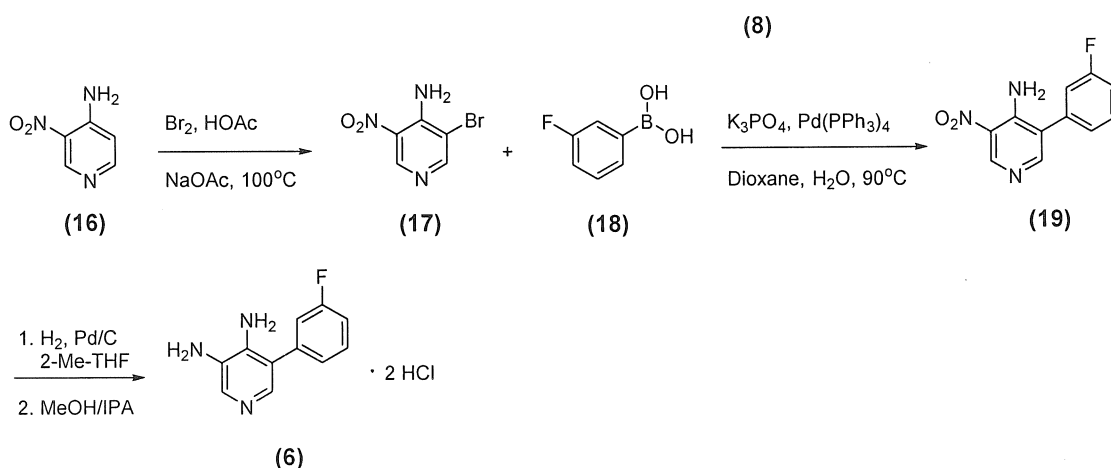


(19)

hoặc muối của nó; và (iii) giảm chọn lọc nhóm nitro của hợp chất có công thức (19), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó.

Ví dụ, hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, có thể được điều chế như được trình bày trong sơ đồ 6.

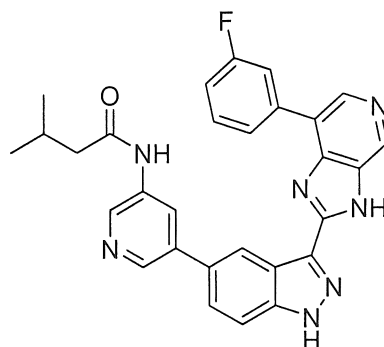
Sơ đồ 6



Phản ứng của hợp chất có công thức (17), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (18), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (19), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (17), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (18), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (19), hoặc muối của nó, được thực hiện dưới khí quyển N_2 . Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (17), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (18), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (19), hoặc muối của nó, còn chứa chất xúc tác paladi và được thực hiện dưới khí quyển N_2 .

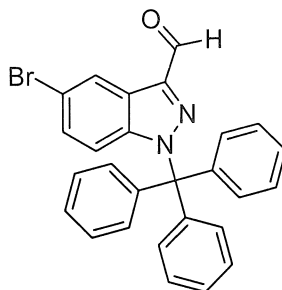
Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt axit. Theo một số phương án, axit là TFA. TFA có thể TFA nguyên chất. Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó, được hoàn thành bằng thủy phân.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



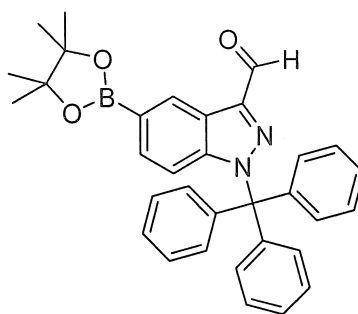
(1)

bao gồm muối và vô định hình và dạng đa hình của nó. Quy trình bao gồm: (a) cho hợp chất có công thức (8)



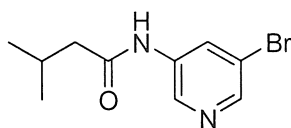
(8)

hoặc muối của nó, phản ứng với bis(pinacolato)diboron và Pd(dppf)Cl₂ để tạo hợp chất có công thức (9)



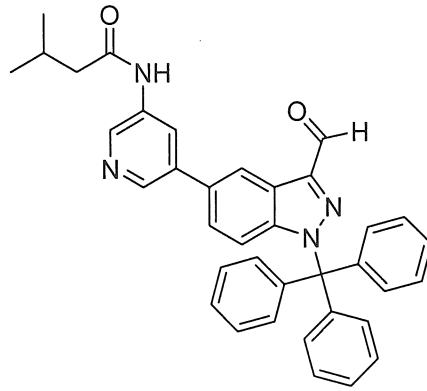
(9)

hoặc muối của nó; (b) cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10)



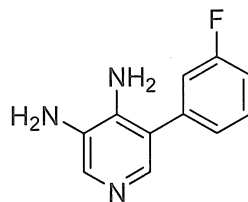
(10)

hoặc muối của nó, với Pd(PPh₃)₄ và K₃PO₄ để điều chế hợp chất có công thức (11)



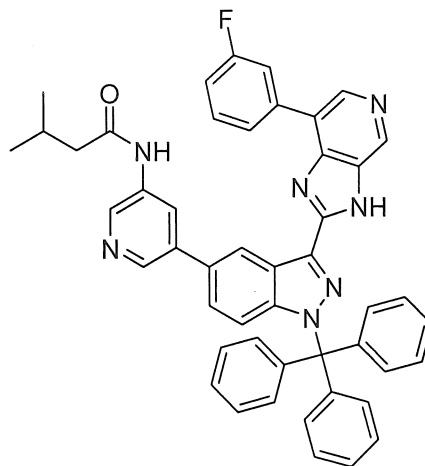
(11)

hoặc muối của nó; (c) cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12)



(12)

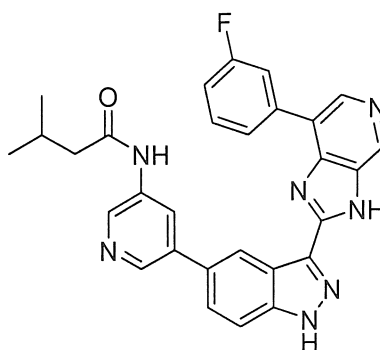
hoặc muối của nó; và (d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12) để điều chế hợp chất có công thức (1) chứa hợp chất có công thức (12) phản ứng với TFA. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành muối của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành dạng đa hình của

hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là dạng 1. Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của Pd(dppf)Cl_2 với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Ví dụ, tỷ lệ của đương lượng mol của Pd(dppf)Cl_2 với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, có thể khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1. Tỷ lệ của Pd(dppf)Cl_2 với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của Pd(dppf)Cl_2 với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, là khoảng 0,03:1.

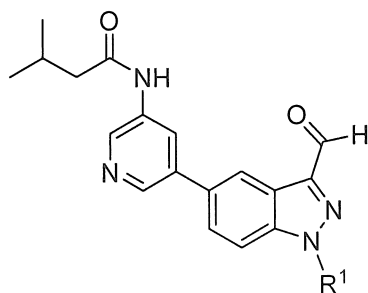
Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Ví dụ, tỷ lệ của đương lượng mol của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1. Tỷ lệ của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, là khoảng 0,03:1.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



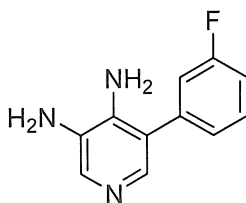
(1)

bao gồm muối và vô định hình và dạng đa hình của nó. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (5)



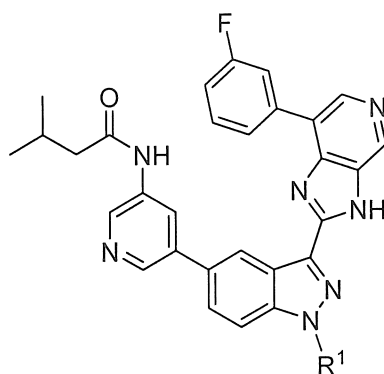
(5)

hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, trong đó R¹ là nhóm bảo vệ nitơ, để điều chế hợp chất có công thức (7)



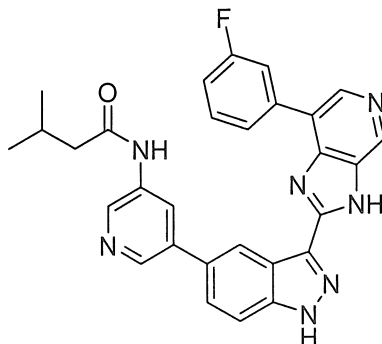
(7)

hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), tricloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilyletoxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl. Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là nhóm trityl.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ không phải là tetrahydropyran-2-yl.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức (7) hoặc muối của nó để điều chế hợp chất có công thức (1)

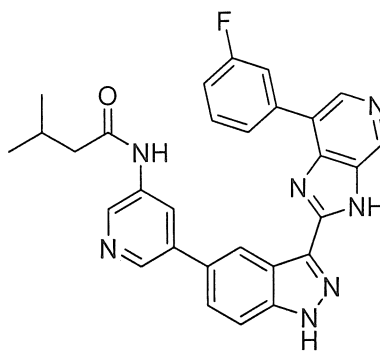


(1)

bao gồm muối và vô định hình và dạng đa hình của nó.

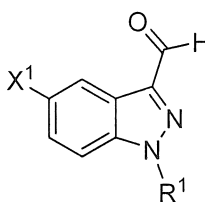
Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là nhóm trityl và khử bảo vệ hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó, bao gồm cho hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, phản ứng với TFA.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)

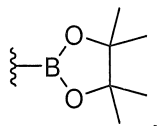


(1)

bao gồm muối và vô định hình và dạng đa hình của nó. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (2)



(2)



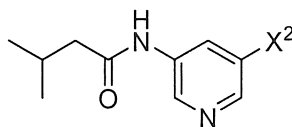
Theo một số phương án, X^1 là $-\text{Br}$. Theo một số phương án, X^1 là $-\text{I}$.

Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Chất xúc tác paladi có thể được chọn từ nhóm bao gồm paladi(II)axetat, $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$, $\text{Pd}(\text{dba})_2$, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), $(\text{MeCN})_2\text{PdCl}_2$, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0). Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$.

Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, là 0,03:1.

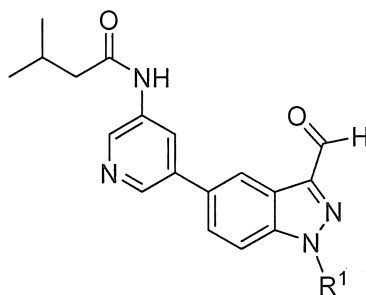
Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tách hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

hoặc muối của nó, trong đó X^2 là nhóm rời chuyển; để điều chế hợp chất có công thức (5)



(5)

hoặc muối của nó.

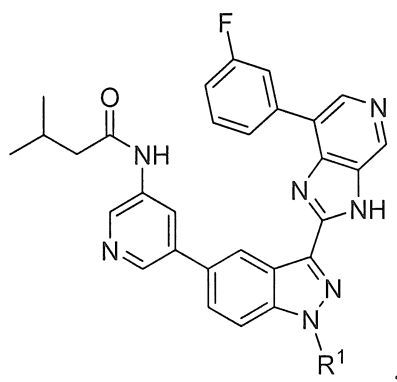
Theo một số phương án, X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$. Theo một số phương án, X^2 là $-Br$.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Chất xúc tác paladi có thể được chọn từ nhóm bao gồm $PdCl_2(PPh_3)_2$, $Pd(t-Bu)_3$, $PdCl_2 dppf$, CH_2Cl_2 , $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(OAc)/PPh_3$, $Cl_2Pd[(Pet_3)]_2$, $Pd(DIPHOS)_2$, $Cl_2Pd(Bipy)$, $[PdCl(Ph_2PCH_2PPh_2)]_2$, $Cl_2Pd[P(o-tolyl)]_3$, $Pd_2(dba)_3/P(o-tolyl)_3$, $Pd_2(dba)_3/P(furyl)_3$, $Cl_2Pd[P(furyl)]_3$, $Cl_2Pd(PMePh_2)_2$, $Cl_2Pd[P(4-F-Ph)]_3$, $Cl_2Pd[P(C_6F_5)]_3$, $Cl_2Pd[P(2-COOH-Ph)(Ph)_2]$, $Pd[P(t-Bu)]_3$, $PdCl_2(dppe)$, $PdCl_2(dppp)$, $PdCl_2[PCy_3]_2$, và $Cl_2Pd[P(4-COOH-Ph)(Ph)_2]$. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là $Pd(PPh_3)_4$.

Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, là 0,03:1.

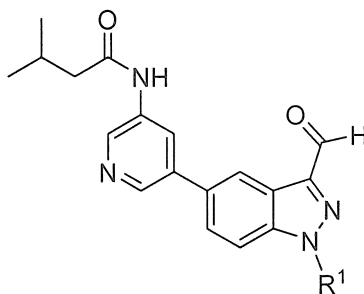
Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt bazơ. Bazơ này có thể được chọn từ nhóm bao gồm Na_2CO_3 , $Ba(OH)_2$, K_3PO_4 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , $TiOH$, KF , CsF , $KOtBu$, NEt_3 , Bu_4F , và $NaOH$. Theo một số phương án, bazơ này là K_3PO_4 . Tỷ lệ của bazơ với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,5:1, 1:1, 1,5:1, 2:1, 3,0:1, 4:1 hoặc khoảng 5:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của bazơ với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, là khoảng 3,0:1. Theo một số phương án, tỷ lệ K_3PO_4 với hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó, là khoảng 3,0:1.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (7)



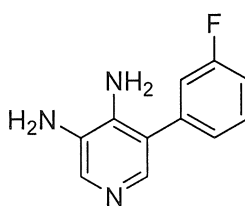
(7)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (5)



(5)

hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6)



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành muối của hợp chất có công thức (7). Theo một số phương án, quy trình bao gồm tiến hành phản ứng giữa hợp chất có công thức (5) và hợp chất có công thức (6) khi có mặt axit. Theo một số phương án, axit là axit hydrocloric (HCl). Theo một số phương án, lên đến 1 đương lượng mol của axit (tương ứng với hợp chất có công thức (6)) được bổ sung vào.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmethyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantylloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilyletoxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-methyl-1,1-dimethylbenzyl, (phenyl)methyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl. Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là trityl.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ không phải là tetrahydropyran-2-yl.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 , lưu huỳnh nguyên tố, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 . Theo một số phương án, Na_2SO_3 là Na_2SO_3 dạng bột. Ví dụ, Na_2SO_3 dạng bột có thể có kích cỡ hạt khoảng 100 micromet đến khoảng 300 micromet hoặc khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, Na_2SO_3 dạng bột có kích cỡ hạt khoảng 150 micromet đến khoảng 250 micromet. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt SO_2 .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt dung môi hữu cơ. Theo một số phương án, dung môi hữu cơ là *N*-methyl-2-pyrrolidon, dimethylacetamid, *n*-butanol, hoặc tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt *N*-methyl-2-pyrrolidon.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức

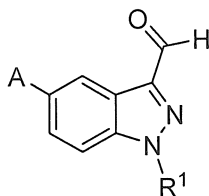
(7), hoặc muối của nó, được tiến hành trong khí quyển trơ. Ví dụ, khí quyển trơ có thể là khí quyển nitơ (N_2) hoặc khí quyển argon. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được tiến hành trong khí quyển N_2 .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C , khoảng 100°C đến khoảng 120°C , hoặc khoảng 110°C đến khoảng 115°C . Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 100°C , 105°C , 110°C , 115°C , hoặc khoảng 120°C .

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ hoặc khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành trong thời gian khoảng 5 giờ, 6 giờ, 7 giờ, 8 giờ, 9 giờ, hoặc khoảng 10 giờ.

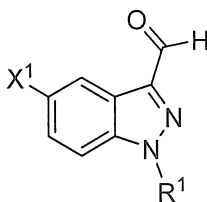
Phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6) hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7) hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 75°C đến khoảng 150°C , khoảng 100°C đến khoảng 120°C trong thời gian khoảng 5 giờ đến khoảng 10 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (5), hoặc muối của nó, với hợp chất có công thức (6) hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (7) hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 110°C đến khoảng 115°C trong thời gian khoảng 7 giờ đến khoảng 9 giờ.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (3)



(3)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ và A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (2)



(2)

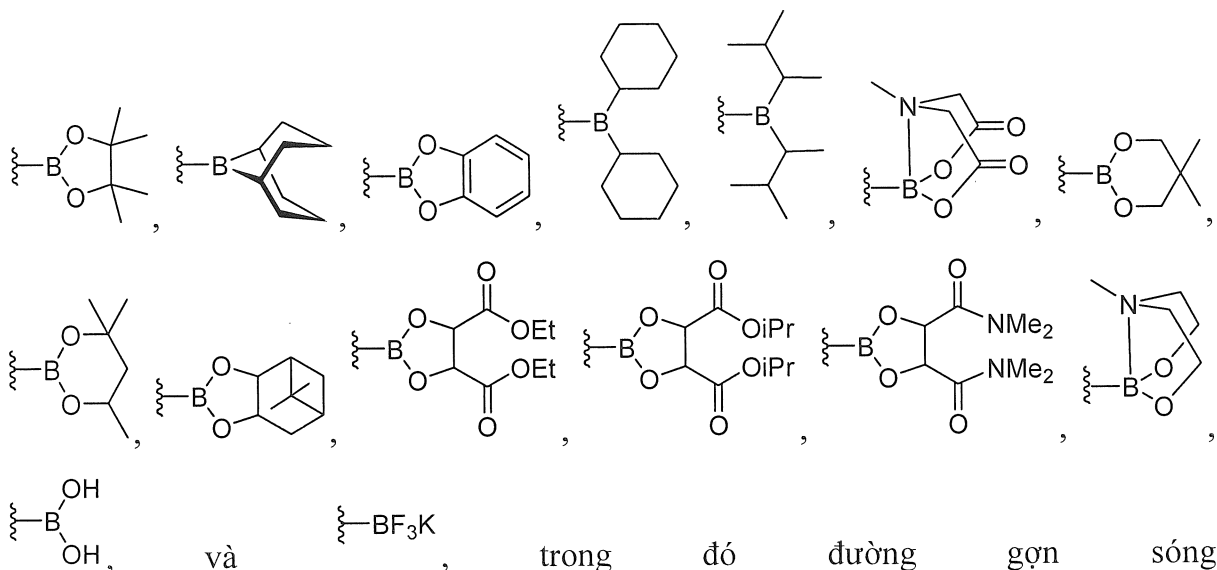
hoặc muối của nó, phản ứng với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, X^1 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloroethoxycarbonyl (Troc), 1-adamantylmethoxycarbonyl (Adoc), alyl, allyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilylethoxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-methyl-1,1-dimethylbenzyl, (phenyl)methyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

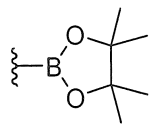
Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ là nhóm trityl.

Theo một số phương án, nhóm bảo vệ nitơ không phải là tetrahydropyran-2-yl.

Theo một số phương án, A được chọn từ nhóm bao gồm:



biểu thị điểm gần của A.



Theo một số phương án, A là

Theo một số phương án, X^1 là $-\text{Br}$. Theo một số phương án, X^1 là $-\text{I}$. Theo một số phương án, X^1 không phải là $-\text{I}$.

Theo một số phương án, X^2 là $-\text{Br}$. Theo một số phương án, X^2 là $-\text{I}$. Theo một số phương án, X^2 không phải là $-\text{I}$.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được thực hiện khi có mặt chất xúc tác paladi. Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là chất xúc tác Pd(0). Theo một số phương án, chất xúc tác paladi được chọn từ nhóm bao gồm paladi(II)axetat, Pd(dppf)Cl₂, Pd(dba)₂, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), (MeCN)₂PdCl₂, và tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0). Theo một số phương án, chất xúc tác paladi là Pd(dppf)Cl₂.

Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, là khoảng 0,01:1 đến khoảng 0,1:1 hoặc khoảng 0,02:1 đến khoảng 0,5:1. Tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, có thể là khoảng 0,01:1, 0,02:1, 0,03:1, 0,04:1, 0,05:1, hoặc khoảng 0,1:1. Theo một số phương án, tỷ lệ của đương lượng mol của chất xúc tác paladi với hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, là 0,03:1.

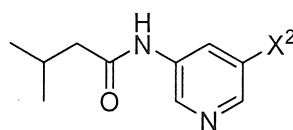
Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C, khoảng 85°C đến khoảng 100°C, hoặc khoảng 90°C đến khoảng 95°C. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3) được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C, 85°C, 90°C, 95°C, 100°C, 105°C, hoặc khoảng 110°C. Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 92°C.

Phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành trong thời gian khoảng 15 giờ đến khoảng 25 giờ hoặc khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ. Ví dụ, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3) có thể được tiến hành trong thời gian khoảng 15 giờ, 16 giờ, 17 giờ, 18 giờ, 19 giờ, 20 giờ, 21 giờ, 22 giờ, 23 giờ, 24 giờ, hoặc khoảng 25 giờ.

Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, có thể được tiến hành ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 110°C trong thời gian khoảng 15 giờ đến khoảng 25 giờ. Theo một số phương án, phản ứng của hợp chất có công thức (2), hoặc muối của nó, với chất phản ứng bo để điều chế hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 85°C đến khoảng 95°C trong thời gian khoảng 16 giờ đến khoảng 20 giờ.

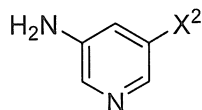
Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tách hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (3), hoặc muối của nó, được tách bằng cách lọc.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (4)



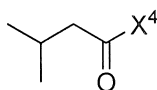
(4)

hoặc muối của nó, trong đó X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (21)



(21)

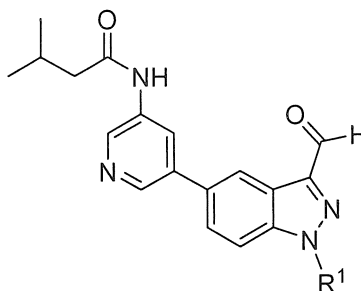
hoặc muối của nó, trong đó X^2 như được xác định ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (22)



(22)

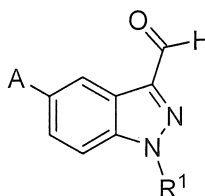
trong đó X^4 là nhóm rời chuyển, để điều chế hợp chất có công thức (4), hoặc muối của nó. Theo một số phương án, nhóm rời chuyển là halogenua hoặc este đã hoạt hóa.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất có công thức (5)



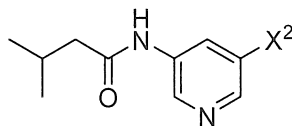
(5)

hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nhóm bảo vệ nitơ. Quy trình bao gồm cho hợp chất có công thức (3)



(3)

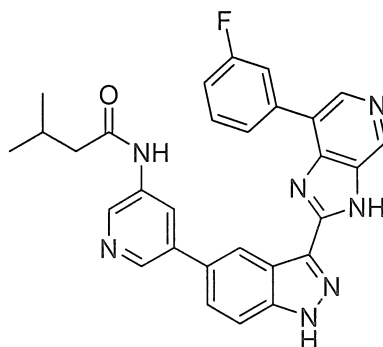
hoặc muối của nó, trong đó A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat, phản ứng với hợp chất có công thức (4)



(4)

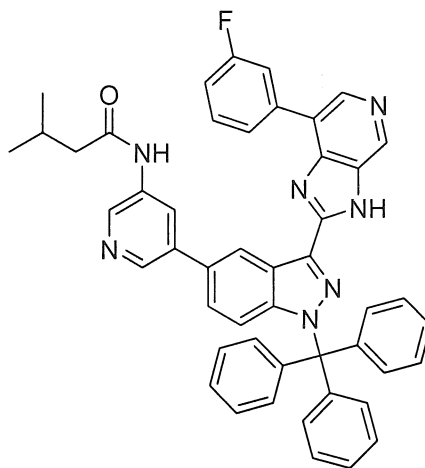
hoặc muối của nó, trong đó X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$; để điều chế hợp chất có công thức (5).

Cũng được đề cập ở đây quy trình điều chế hợp chất có công thức (1)



(1)

hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Quy trình bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức (12)

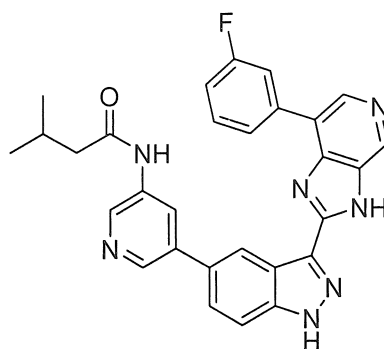


(12)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành muối của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm tạo thành dạng đa hình của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chất đa hình là dạng 1. Theo một số phương án, chất đa hình là hydrat

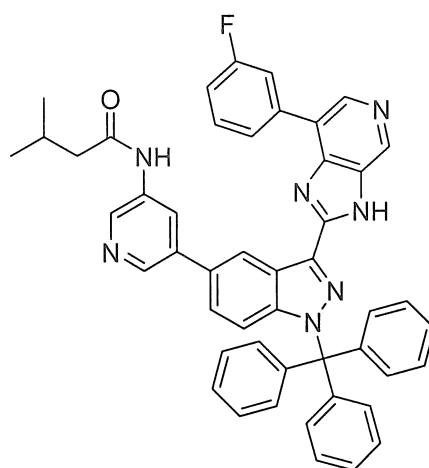
không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1)



(1).

Quy trình bao gồm khử bảo vệ hợp chất có công thức (12)



(12)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), và điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là dạng 1. Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước.

Theo một số phương án, khử bảo vệ hợp chất có công thức (12) để điều chế hợp chất có công thức (1) bao gồm cho hợp chất có công thức (12) phản ứng với TFA để thu được hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, quy trình bao

gồm chuyển đổi hợp chất có công thức (1) thành dạng đa hình. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn hợp chất có công thức (I) hoặc chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1) trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để sinh ra dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa hydrat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Hợp chất và chất trung gian được đề xuất ở đây, bao gồm muối của nó, có thể được điều chế sử dụng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo cách tổng hợp bất kỳ có thể.

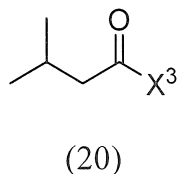
Các phản ứng để điều chế hợp chất được đề xuất ở đây có thể được tiến hành trong dung môi thích hợp mà dễ dàng được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Dung môi thích hợp có thể hầu như không phản ứng với vật liệu khởi đầu (chất phản ứng), chất trung gian, hoặc sản phẩm, ở nhiệt độ mà phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng trên có thể được tiến hành trong dung môi hoặc hỗn hợp chứa nhiều hơn một dung môi. Phụ thuộc vào bước phản ứng cụ thể, dung môi thích hợp cho bước phản ứng cụ thể có thể được chọn bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Việc điều chế hợp chất được đề xuất ở đây có thể liên quan đến bảo vệ và khử bảo vệ nhiều nhóm hóa học khác nhau. Hóa học các nhóm bảo vệ có thể tìm thấy, ví dụ, trong *Protecting Group Chemistry*, 1st Ed., Oxford University Press, 2000; *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th Ed., Wiley-Interscience Publication, 2006; và Petursson, S. *et al.*, "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," *J. Chem. Educ.*, 74(11), 1297 (1997) (mỗi tài liệu được đưa vào đây bằng cách tham khảo toàn bộ).

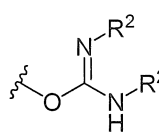
Các phản ứng được theo dõi theo bất kỳ phương pháp phù hợp được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, thông tin về sản phẩm có thể theo dõi bằng kính quang phổ

(ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), quang học hồng ngoại, quang phổ (ví dụ, UV có thể nhìn bằng mắt), khối phổ, hoặc bằng phương pháp sắc ký chẳng hạn như sắc ký lỏng cao áp (HPLC), sắc ký lỏng khối phổ (LCMS), hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC). Hợp chất có thể được tinh chế bằng nhiều phương pháp bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC) ("*Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization*" K.F. Blom, *et al.*, *J. Combi. Chem.* 6(6), 874 (2004), được kết hợp vào đây bằng cách tham khảo toàn bộ) và sắc ký silic đioxit pha thông thường.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 20:

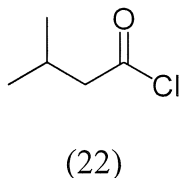


trong đó:

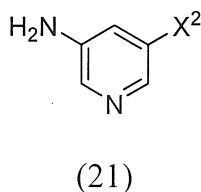
X^3 được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$, $-\text{I}$, $-\text{OH}$, và ; trong đó mỗi R^2 độc lập được chọn từ alkyl hoặc cycloalkyl.

Theo một số phương án của công thức 20, X^3 là Cl .

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 20 có cấu trúc của công thức 22:



Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 21:

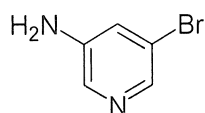


trong đó:

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$.

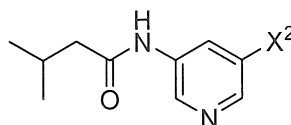
Theo một số phương án của công thức 21, X^2 là Br .

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 21 có cấu trúc của công thức 15:



(15)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, có công thức 4:



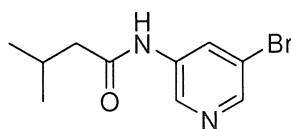
(4)

trong đó:

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$.

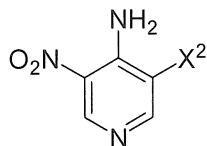
Theo một số phương án của công thức 4, X^2 là Br .

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 4 có cấu trúc của công thức 10:



(10)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, có công thức 23:



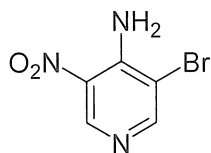
(23)

trong đó:

X^2 được chọn từ nhóm bao gồm $-Cl$, $-Br$, $-I$, và $-OTf$.

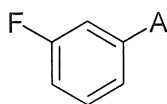
Theo một số phương án của công thức 23, X^2 là Br .

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dựng của nó, của công thức 23 có cấu trúc của công thức 17:



(17)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dựng của nó, của công thức 24:



(24)

trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat.

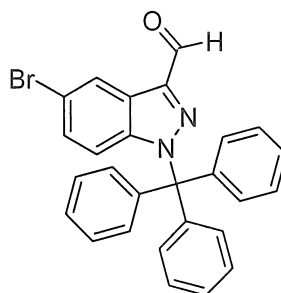
Theo một số phương án của công thức 24, A được chọn từ nhóm bao gồm:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymetyl (BOM), pivaloyl-oxy-metyl (POM), tricloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimetylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl, trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimetylsilyletoxymetyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

Theo một số phương án của công thức 2, X^1 là Br.

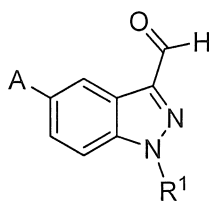
Theo một số phương án của công thức 2, R^1 là nhóm trityl.

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 2 có cấu trúc của công thức 8:



(8)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 3:



(3)

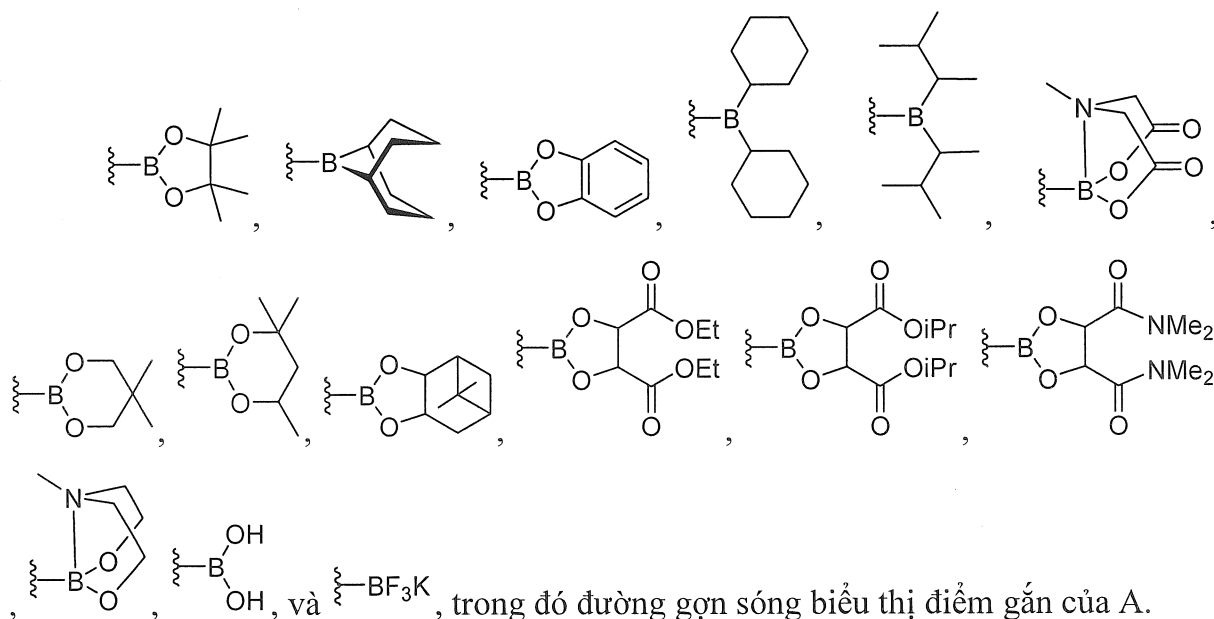
trong đó:

A được chọn từ nhóm bao gồm axit boronic, este boronic, boronat, borinat, boranat, boranamit, boronat liên kết phối trí với N, và trifloborat; và

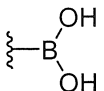
R^1 được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymetyl

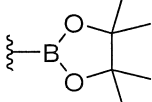
(BOM), pivaloyl-oxy-metyl (POM), tricloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimetylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl, trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimetylsilyletoxymetyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

Theo một số phương án của công thức 3, A được chọn từ nhóm bao gồm:



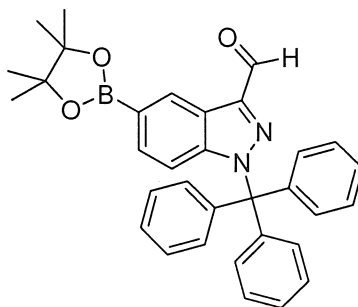
, trong đó đường gợn sóng biểu thị điểm gắn của A.

Theo một số phương án của công thức 3, A là .

Theo một số phương án của công thức 3, A là .

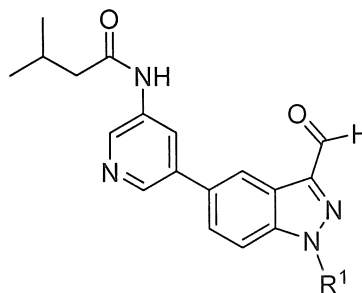
Theo một số phương án của công thức 3, R¹ là nhóm trityl.

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dựng của nó, của công thức 3 có cấu trúc của công thức 9:



(9)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, có công thức 5:



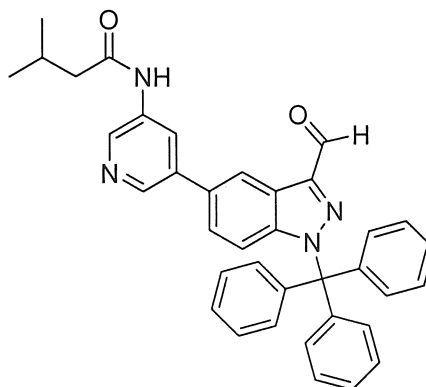
(5)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm an axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmetyloxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymetyl (BOM), pivaloyl-oxy-metyl (POM), tricloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantyloxycarbonyl (Adoc), alyl, alyloxycarbonyl, trimetylsilyl, tert-butyl-dimetylsilyl, trietylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimetylsilyletoxymetyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-metyl-1,1-dimetylbenzyl, (phenyl)metyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

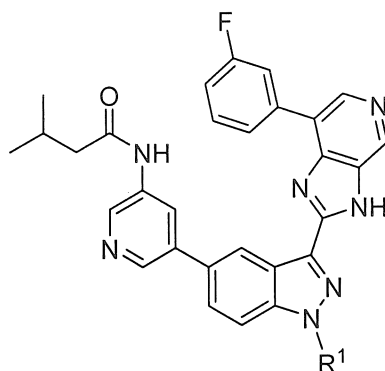
Theo một số phương án của công thức 5, R^1 là nhóm trityl.

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 5 có cấu trúc của công thức 11:



(11)

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, của công thức 7:



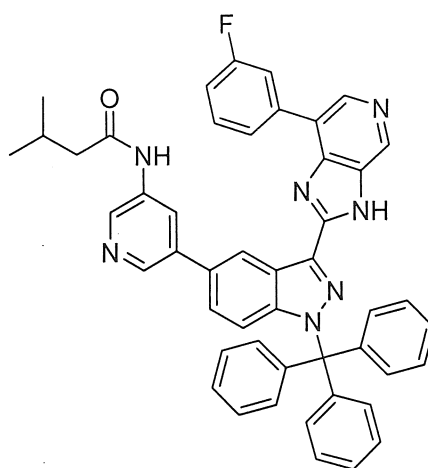
(7)

trong đó:

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, benzyl, cumyl, benzhydryl, trityl, benzyloxycarbonyl (Cbz), 9-florenylmethoxycarbonyl (Fmoc), benzyloxymethyl (BOM), pivaloyl-oxy-methyl (POM), trichloetoxycarbonyl (Troc), 1-adamantylloxycarbonyl (Adoc), allyl, allyloxycarbonyl, trimethylsilyl, tert-butyl-dimethylsilyl, triethylsilyl (TES), triisopropylsilyl, trimethylsilyletoxymethyl (SEM), t-butoxycarbonyl (BOC), t-butyl, 1-methyl-1,1-dimethylbenzyl, (phenyl)methyl benzen, pyridinyl, và pivaloyl.

Theo một số phương án của công thức 7, R^1 là nhóm trityl.

Theo một số phương án, hợp chất, hoặc muối được dựng của nó, của công thức 7 có cấu trúc của công thức 12:

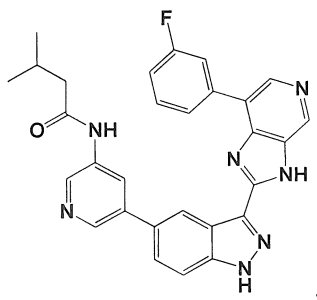


(12)

3. Quy trình điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức (1)

Cũng được đề xuất là quy trình điều chế dạng đa hình của hợp chất có công thức

(1):



(1).

Dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) bao gồm, ví dụ, solvat, hydrat, solvat không hợp thức, và dạng không solvat hóa của hợp chất có công thức (1), bao gồm, ví dụ, các dạng đa hình 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, và 13.

Một chất đa hình này là chất đa hình đã biết đến dưới dạng 1. Dạng 1 là chất đa hình khan của hợp chất có công thức (I). Theo một phương án, dạng 1 có mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD hoặc XRD), thu được với bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $6,8\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, và $18,5\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 1 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $6,8\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, và $19,2\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 1 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $6,8\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, và $24,6\pm 0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 1 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $6,8\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $12,4\pm 0,2$, $13,9\pm 0,2$, $14,5\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,3\pm 0,2$, và $24,6\pm 0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 1 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn khoảng 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%,

8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn khoảng 15% theo trọng lượng của dạng đa hình 9. Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của chất đa hình của dạng 9. Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn khoảng 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này. Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 1% theo khối lượng nước.

Theo một số phương án, dạng đa hình 1 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C đo được bởi đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC) liên quan đến nước đã hấp thu. Theo một số phương án, dạng đa hình 1 thể hiện việc tái tạo tinh thể mà quan sát được giữa khoảng 270-290°C, ví dụ, khoảng 280°C. Theo một số phương án, sự thu nhiệt và tỏa nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 1 tái kết tinh thành dạng đa hình 9 với điểm nóng chảy khoảng 363°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 1 trải qua sự mất lượng tổng khoảng 0,33% trước khoảng 100°C, ví dụ, từ khoảng 39°C đến khoảng 100°C, như đo được bằng phân tích nhiệt trọng lượng (Thermal Gravimetric Analysis - TGA).

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 1. Theo một số phương án, quy trình bao gồm sấy khô chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, để tạo thành dạng đa hình 1. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 1 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở nhiệt độ phòng (RT).

Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 1 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (1) là solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, dung môi là metanol. Theo một số phương án, dung môi là toluen. Theo một số phương án, dung môi là heptan. Theo một số phương án, dung môi là diclometan (DCM). Theo một số phương án, dung môi là nước. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và axetonitril, metanol, etyl axetat (EA), metyl tert-butyl ete (MtBE), rượu isopropyl (IPAc), metyl axetat (MA), metyl isobutyl keton (MIBK), DCM, n-butyl axetat, heptan, toluen, hoặc n-butanol. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở nhiệt độ phòng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, ví dụ, trên 30% độ ẩm tương đối (Relative Humidity - RH), dạng 1 dễ dàng hấp thu nước và cho thấy một sự thay đổi nổi bật ở dạng 1 đạt đỉnh từ $6,8 \pm 0,2$ đến $6,2 \pm 0,2$ và $12,6 \pm 0,2$ đến $11 \pm 0,2$. Theo một số phương án, solvat không hợp thức của dạng 1 chứa lên đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Ví dụ, lên đến khoảng 20%, khoảng 19%, khoảng 18%, khoảng 17%, khoảng 16%, khoảng 15%, khoảng 14%, khoảng 13%, khoảng 12%, khoảng 11%, khoảng 10%, khoảng 9%, khoảng 8%, khoảng 7%, khoảng 6%, khoảng 5%, khoảng 4%, khoảng 3%, khoảng 2%, hoặc lớn hơn 1% nước theo trọng lượng. Theo một số phương án, solvat không hợp thức của dạng 1 có giữa 1 đến khoảng 20% nước theo trọng lượng, ví dụ, giữa 1% và khoảng 10%, khoảng 5% và khoảng 15%, khoảng 10% và khoảng 20%, 1%

và khoảng 5%, khoảng 5% và khoảng 10%, khoảng 10% và khoảng 15%, khoảng 15% và khoảng 20%, hoặc khoảng 17% và khoảng 20% nước theo trọng lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1) (ví dụ, dạng khan của hợp chất có công thức (1)). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 20% theo trọng lượng có dạng đa hình 9 có mẫu nhiễu xạ tia X chứa các đỉnh ở giá trị 2θ là $4,9 \pm 0,2$, $18,6 \pm 0,2$, và $21,1 \pm 0,2$. Ví dụ, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của dạng 9, chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất dạng 9. Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Một ví dụ về solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 được đề cập đến là dạng 12.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng đa hình 12 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất là đạt đỉnh ở vị trí 2θ là $6,4 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, và $18,4 \pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 12 có mẫu XRPD với ít nhất là đạt đỉnh ở vị trí 2θ là $6,4 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $18,4 \pm 0,2$, và $19,7 \pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 12 có mẫu XRPD với ít nhất là đạt đỉnh ở vị trí 2θ là $6,4 \pm 0,2$, $9,2 \pm 0,2$, $11,0 \pm 0,2$, $15,6 \pm 0,2$,

18,4±0,2, 19,7±0,2, 24,4±0,2, và 25,2±0,2. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 12 có mẫu XRPD với ít nhất là đạt đỉnh ở vị trí $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 9,2±0,2, 11,0±0,2, 15,6±0,2, 16,1±0,2, 18,4±0,2, 19,7±0,2, 20,8±0,2, 24,4±0,2, và 25,2±0,2.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng đa hình 12 mà thể hiện sự hấp thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 12 thể hiện sự tỏa nhiệt ở khoảng 283°C. Theo một số phương án, sự thu nhiệt và tỏa nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dạng đa hình 12 mà có điểm nóng chảy khoảng 364°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 12 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 1,4% trước khoảng 100°C, ví dụ, từ khoảng 30°C đến khoảng 100°C, như đo được bởi TGA.

Một ví dụ về solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 được đề cập đến là dạng 13.

Theo một phương án, dạng đa hình 13 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất là đạt đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 11,0±0,2, và 18,4±0,2. Theo một số phương án, dạng 13 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 9,2±0,2, 11,0±0,2, 18,4±0,2, và 19,7±0,2. Theo một số phương án, dạng 13 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 9,2±0,2, 11,0±0,2, 15,6±0,2, 18,4±0,2, 19,7±0,2, 24,4±0,2, và 25,2±0,2. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 13 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 9,2±0,2, 11,0±0,2, 15,6±0,2, 16,1±0,2, 18,4±0,2, 19,7±0,2, 20,8±0,2, 24,4±0,2, và 25,2±0,2.

Theo một số phương án, dạng đa hình 13 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 13 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 265-285°C, ví dụ, khoảng 278°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 13 có điểm nóng chảy là khoảng 363°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 13 trải qua quá trình mất trọng lượng khoảng 1,9% trước khoảng 100°C như đo được bằng TGA.

Được đề xuất ở đây là phương pháp điều chế solvat không hợp thức có dạng đa hình 1. Theo một số phương án, phương pháp bao gồm tạo bunn chế phẩm chứa hợp chất

có công thức (I), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa hợp chất có công thức (I) là hỗn hợp của solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 và dạng 1. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, phương pháp còn chứa làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, phương pháp bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hỗn hợp của solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 và dạng 1 trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và axetonitril, metanol, MtBE, MA, MIBK, DCM, IPAc, n-butyl axetat, heptan, toluen, hoặc n-butanol. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 2. Dạng 2 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 2 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, và $22,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 2 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, và $24,2\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 2 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, và $26,4\pm 0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 2 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $14,1\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,9\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, và $26,4\pm 0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 2 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các

dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 2 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 2 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 220-230°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 2 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 233-238°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 2 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 290-295°C. Theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 2 có điểm nóng chảy là khoảng 363°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 2 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 2,7% trước khoảng 116°C, ví dụ, từ khoảng 36°C đến khoảng 116°C, như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 2. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 2 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức có dạng đa hình 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 2 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là axetonitril. Theo một số phương án, dung môi là etanol. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và etanol hoặc nước và n-propanol. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 3. dạng 3 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 3 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,2\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, và $24,4\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 3 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $6,3\pm0,2$, $7,2\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, và $24,4\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 3 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $6,3\pm0,2$, $7,2\pm0,2$, $11,0\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, và $24,4\pm0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 3 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $6,3\pm0,2$, $7,2\pm0,2$, $11,0\pm0,2$, $14,2\pm0,2$, $17,8\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $19,0\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,2\pm0,2$, và $24,4\pm0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 3 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%,

12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 3 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 190-220°C, như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 3 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 225-235°C, ví dụ, khoảng 230°C, như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 3 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 292-300°C, ví dụ, khoảng 297°C, như đo được bằng DSC. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 3 có điểm nóng chảy là khoảng 365°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 3 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 1,6% trước khoảng 81°C và sự mất trọng lượng khoảng 1,7% giữa khoảng 81-169°C như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 3. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 3 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 3 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là IPAc. Theo một số phương án, dung môi là n-butyl axetat. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 4. Dạng 4 là dạng đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 4 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, và $25,1\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 4 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, và $25,1\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 4 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, và $25,8\pm 0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 4 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $7,0\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $17,6\pm 0,2$, $18,3\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $21,8\pm 0,2$, $23,2\pm 0,2$, $25,1\pm 0,2$, $25,8\pm 0,2$, và $29,3\pm 0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 4 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 4 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 4 thể hiện sự thu nhiệt ở giữa khoảng 180-215°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 4 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 220-230°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 4 thể hiện sự tỏa

nhật giữa khoảng 230-240°C, ví dụ, khoảng 235°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 4 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 300-310°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 4 có điểm nóng chảy giữa khoảng 366-369°C, ví dụ, khoảng 367°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 4 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 8,3% trước khoảng 200°C, ví dụ, từ khoảng 42°C đến khoảng 200°C, như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 4. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 4 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 4 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là EA. Theo một số phương án, dung môi là MA. Theo một số phương án, dung môi là MtBE. Theo một số phương án, dung môi là n-propanol. Theo một số phương án, dung môi là axeton. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và MA, EA, hoặc axeton. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 5. Dạng 5 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 5 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 7,3 $\pm$ 0,2, 22,3 $\pm$ 0,2, và 24,5 $\pm$ 0,2. Theo một số phương án, dạng 5 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,3 $\pm$ 0,2, 7,3 $\pm$ 0,2, 21,7 $\pm$ 0,2,

22,3±0,2, và 24,5±0,2. Theo một số phương án, dạng 5 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,3±0,2, 7,3±0,2, 11,0±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 21,7±0,2, 22,3±0,2, và 24,5±0,2. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 5 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,3±0,2, 7,3±0,2, 11,0±0,2, 14,3±0,2, 19,1±0,2, 19,5±0,2, 21,7±0,2, 22,3±0,2, 24,5±0,2, và 26,5±0,2.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 5 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 5 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 50-100°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 5 thể hiện sự thu nhiệt ở giữa khoảng 210-235°C, ví dụ, khoảng 222°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 5 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 227-240°C, ví dụ, khoảng 235°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 5 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 280-300°C, ví dụ, khoảng 293°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 5 có điểm nóng chảy là khoảng 363°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 5 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 3,1% trước khoảng 100°C và khoảng 1,7% giữa khoảng 100-250°C như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 5. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 5 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 5 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là MtBE. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 6. dạng 6 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1).

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 6 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức

(1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 6 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 245-260°C như đo được bằng DSC. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút. Theo một số phương án, dạng đa hình 6 có điểm nóng chảy là khoảng 364°C.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 6. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 6 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 6 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là IPAc. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và IPAc. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, chất đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 7. Dạng 7 là dạng đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, dạng đa hình 7 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1,

với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $7,1\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, và $23,2\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 7 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $4,9\pm0,2$, $7,1\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, và $23,2\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 7 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $4,9\pm0,2$, $7,1\pm0,2$, $10,9\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $23,2\pm0,2$, và $30,3\pm0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 7 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị 2θ là $4,9\pm0,2$, $7,1\pm0,2$, $8,8\pm0,2$, $10,9\pm0,2$, $18,5\pm0,2$, $19,4\pm0,2$, $21,6\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $23,2\pm0,2$, và $30,3\pm0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 7 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 7 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 227-235°C, ví dụ, khoảng 232°C, như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 7 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 299-305°C, ví dụ, khoảng 303°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 7 có điểm nóng chảy là khoảng 365°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 7 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 12% trước khoảng 200°C, ví dụ, từ khoảng 36°C đến khoảng 200°C, như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 7. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 7 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 7 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là metyl etyl keton (MEK). Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và MEK. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 8. dạng 8 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 8 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ 6,9 $\pm$ 0,2, 17,7 $\pm$ 0,2, và 21,5 $\pm$ 0,2. Theo một số phương án, dạng 8 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,9 $\pm$ 0,2, 11,5 $\pm$ 0,2, 17,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, và 27,6 $\pm$ 0,2. Theo một số phương án, dạng 8 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,9 $\pm$ 0,2, 11,5 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 16,9 $\pm$ 0,2, 17,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 27,6 $\pm$ 0,2, và 28,9 $\pm$ 0,2. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 8 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,9 $\pm$ 0,2, 11,5 $\pm$ 0,2, 12,7 $\pm$ 0,2, 14,2 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 16,9 $\pm$ 0,2, 17,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 27,6 $\pm$ 0,2, và 28,9 $\pm$ 0,2.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 8 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 9, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 8 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 41-60°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 8 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 221-235°C, ví dụ, khoảng 231°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 8 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 279-290°C, ví dụ, khoảng 285°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 8 có điểm nóng chảy là khoảng 364°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 8 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 4,2% trước khoảng 190°C và khoảng 3,9% giữa khoảng 190-261°C như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 8. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 8 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng

nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 8 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là MIBK. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 9. Dạng 9 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 9 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $4,9\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, và $21,1\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 9 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $4,9\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, và $25,2\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng 9 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $4,9\pm0,2$, $15,3\pm0,2$, $16,5\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $22,4\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, và $25,2\pm0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 9 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $4,9\pm0,2$, $10,1\pm0,2$, $15,3\pm0,2$, $16,5\pm0,2$, $18,6\pm0,2$, $21,1\pm0,2$, $22,4\pm0,2$, $24,1\pm0,2$, $25,2\pm0,2$, và $28,6\pm0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 9 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc

nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 10, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 9 thể hiện sự thu nhiệt nóng chảy đơn ở khoảng 364°C như đo được bằng DSC. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút. Theo một số phương án, các dạng đa hình khác được đề xuất ở đây, chẳng hạn như, ví dụ, dạng 1 và dạng 2, có thể chuyển thành dạng 9 khi làm nóng đến điểm trước khi nóng chảy (có nghĩa là, khoảng 364°C).

Theo một số phương án, dạng đa hình 9 có điểm nóng chảy là khoảng 364°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 9 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 0,28% trước khoảng 100°C, ví dụ, từ khoảng 30,5°C đến khoảng 100°C, như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 9. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 9 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 9 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là n-butanol. Theo một số phương án, dung môi là IPAc. Theo một số phương án, dung môi là n-butyl axetat. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và etanol hoặc nước và n-propanol. Theo một số phương án, nước

xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 10. Dạng đa hình 10 được liên kết với DMSO. Ví dụ, DMSO trên bề mặt của chất đa hình. Theo một phương án, dạng đa hình 10 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, và $24,2\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 10 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $18,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, và $24,2\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng 10 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $17,8\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, và $27,9\pm 0,2$. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 10 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là $6,7\pm 0,2$, $17,8\pm 0,2$, $18,2\pm 0,2$, $19,0\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $23,4\pm 0,2$, $24,2\pm 0,2$, và $27,9\pm 0,2$.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 10 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 11, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 10 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 212-237°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 10 thể hiện sự thu

hiệt ở giữa khoảng 234-245°C, ví dụ, khoảng 237°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 10 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 300-325°C, ví dụ, khoảng 308°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 10 có điểm nóng chảy giữa khoảng 364-372°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 369°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 10 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 0,6% trước khoảng 100°C, sự mất trọng lượng khoảng 3,8% giữa khoảng 100-170°C, và sự mất trọng lượng khoảng 7,1% giữa khoảng 170-260°C như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 10. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 10 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 10 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là DMSO. Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và DMSO. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

Theo một số phương án, dạng đa hình của hợp chất có công thức (1) là chất đa hình được biết đến là dạng 11. Dạng 11 chất đa hình khan của hợp chất có công thức (1). Theo một phương án, dạng đa hình 11 có mẫu XRPD, thu được với bức xạ CuK α 1, với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4 $\pm$ 0,2, 18,5 $\pm$ 0,2, và 22,4 $\pm$ 0,2. Theo một số phương án, dạng 11 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở các giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4 $\pm$ 0,2, 17,8 $\pm$ 0,2,

18,5±0,2, 19,9±0,2, và 22,4±0,2. Theo một số phương án, dạng 11 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 8,4±0,2, 17,8±0,2, 18,5±0,2, 19,9±0,2, 22,4±0,2, 24,5±0,2, và 26,8±0,2. Ví dụ, theo một số phương án, dạng 11 có mẫu XRPD với ít nhất các đỉnh ở giá trị $^{\circ}2\theta$ là 6,4±0,2, 8,4±0,2, 17,8±0,2, 18,5±0,2, 19,9±0,2, 20,3±0,2, 22,4±0,2, 22,9±0,2, 24,5±0,2, và 26,8±0,2.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa dạng đa hình 11 hầu như là tinh khiết. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 90%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 95%. Theo một số phương án, chế phẩm có độ tinh khiết ít nhất là khoảng 98%. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ tinh khiết ít nhất là 98,5%, 98,6%, 98,7%, 98,8%, 98,9%, 99%, 99,1%, 99,2%, 99,3%, 99,4%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, hoặc 99,9%. Theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, theo một số phương án, chế phẩm hầu như không chứa dạng khan khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít hơn 15% theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1), chẳng hạn như ít hơn 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1% hoặc ít hơn theo trọng lượng của một hoặc nhiều các dạng khác của hợp chất có công thức (1). Ví dụ, chế phẩm có thể chứa ít hơn khoảng 15% của dạng 1, dạng 2, dạng 3, dạng 4, dạng 5, dạng 6, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, solvat không hợp thức của dạng 1, hoặc tổ hợp của hai hoặc nhiều hơn các dạng này.

Theo một số phương án, dạng đa hình 11 thể hiện sự thu nhiệt giữa khoảng 215-230°C như đo được bằng DSC. Theo một số phương án, dạng đa hình 11 thể hiện sự tỏa nhiệt giữa khoảng 230-240°C, ví dụ, khoảng 235°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 11 thể hiện sự tỏa nhiệt khoảng 300-315°C, ví dụ, khoảng 310°C. Ví dụ, theo một số phương án, sự thu nhiệt và mất nhiệt quan sát được khi sử dụng tốc độ quét là 10°C trên phút.

Theo một số phương án, dạng đa hình 11 có điểm nóng chảy là khoảng 368°C. Theo một số phương án, dạng đa hình 11 trải qua sự mất trọng lượng khoảng 0,8% trước

khoảng 100°C và sự mất trọng lượng khoảng 7,0% giữa khoảng 100-249°C, như đo được bằng TGA.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng đa hình 11. Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), bao gồm vô định hình và dạng đa hình của nó, trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng 11 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C. Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm làm khô chất rắn dư, ví dụ, trong chân không. Theo một số phương án, làm khô ở nhiệt độ giữa khoảng 60°C và 90°C, chẳng hạn như, ví dụ, khoảng 75°C.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm tạo bùn chế phẩm chứa solvat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước trong dung môi hoặc hỗn hợp các dung môi để tạo thành dạng đa hình 11 dưới dạng chất rắn dư. Theo một số phương án, dung môi là dimethylformamit (DMF). Theo một số phương án, dung môi là trong hỗn hợp với nước, ví dụ dung môi có thể trong hỗn hợp với nước và DMF. Theo một số phương án, nước xuất hiện với lượng khoảng 5% theo trọng lượng. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở RT. Theo một số phương án, việc tạo bùn diễn ra ở khoảng 50°C.

4. Quy trình điều chế chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1)

Ngoài ra, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm, bao gồm trộn (i) hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó, được điều chế theo quy trình bất kỳ mô tả ở trên, và (ii) chất mang dược dụng (tá dược), để tạo dược phẩm.

Trong việc tạo dược phẩm được đề xuất ở đây là hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó, có thể trộn với một tá dược, pha loãng bằng tá dược, hoặc được bọc trong chất mang này thành dạng, ví dụ, viên nang, gói, giấy, hoặc vật dụng khác. Khi tá dược dùng làm chất pha loãng, nó có thể là chất pha loãng, nó có thể là nguyên rắn, bán rắn hoặc liệu lỏng, mà làm vật truyền, chất mang, hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, chế phẩm có thể là dạng viên nén,

viên tròn, bột, viên ngậm, gói, viên trứng nhện, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, xi-rô, dạng xịt (như dạng môi trường rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ, lên đến 10% theo trọng lượng của hợp chất hoạt tính, viên nang mềm và cứng, thuốc hình viên đạn, dịch tiêm vô trùng, và bột đóng gói vô trùng. Theo một số phương án, chế phẩm được bào chế để dùng cho đường miệng. Theo một số phương án, được phẩm được bào chế dạng viên nén hoặc viên nang.

Như được sử dụng ở đây, “chất mang dược dụng” bao gồm vật liệu bất kỳ, khi kết hợp với thành phần hoạt tính, cho phép thành phần này giữ lại hoạt tính sinh học và không hoạt tính với hệ miễn dịch của đối tượng. Ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất mang dược chuẩn bất kỳ, chẳng hạn như dung dịch muối đệm phosphate, nước, nhũ tương chẳng hạn như nhũ tương dầu/nước, và các loại chất làm ẩm khác nhau. Dược phẩm chứa các chất mang này có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường đã biết (xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th edition, A. Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990; và Remington, *The Science và Practice of Pharmacy*, 20th Ed., Mack Publishing, 2000).

Chế phẩm chứa hợp chất có công thức (1), hoặc muối dược dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó, có thể bào chế thành dạng đơn vị liều. Theo một số phương án, mỗi liều chứa từ khoảng 1mg đến khoảng 1.000mg (1g). Thuật ngữ “dạng đơn vị liều” dùng để chỉ đơn vị vật lý riêng biệt phù hợp làm liều đơn nhất cho đối tượng là người và các bệnh nhân khác, mỗi đơn vị liều chứa lượng đã định của vật liệu hoạt tính được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, đi kèm với tá dược thích hợp. Theo một số phương án, vật liệu hoạt tính là hợp chất có công thức (1), hoặc muối hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một số phương án, chế phẩm được đề xuất ở đây có chứa từ khoảng 5mg đến khoảng 50mg của hợp chất có công thức (1), hoặc muối dược dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Ví dụ, chế phẩm được đề xuất ở đây có thể chứa khoảng 5mg đến khoảng 10mg, khoảng 10mg đến khoảng 15mg, khoảng 15mg đến khoảng 20mg, khoảng 20mg đến khoảng 25mg, khoảng 25mg đến khoảng 30mg, khoảng 30mg đến khoảng 35mg, khoảng 35mg đến khoảng 40mg, khoảng 40mg đến khoảng 45mg, hoặc khoảng 45mg đến khoảng 50mg của hợp chất có công thức (1), hoặc muối dược dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Theo một số phương án, chế phẩm được đề xuất ở đây chứa từ khoảng 50mg đến khoảng 500mg của hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Ví dụ, chế phẩm được đề xuất ở đây có thể chứa khoảng 50mg đến khoảng 100mg, khoảng 100mg đến khoảng 150mg, khoảng 150mg đến khoảng 200mg, khoảng 200mg đến khoảng 250mg, khoảng 250mg đến khoảng 300mg, khoảng 350mg đến khoảng 400mg, hoặc khoảng 450mg đến khoảng 500mg của hợp chất có công thức (1), hoặc muối được dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

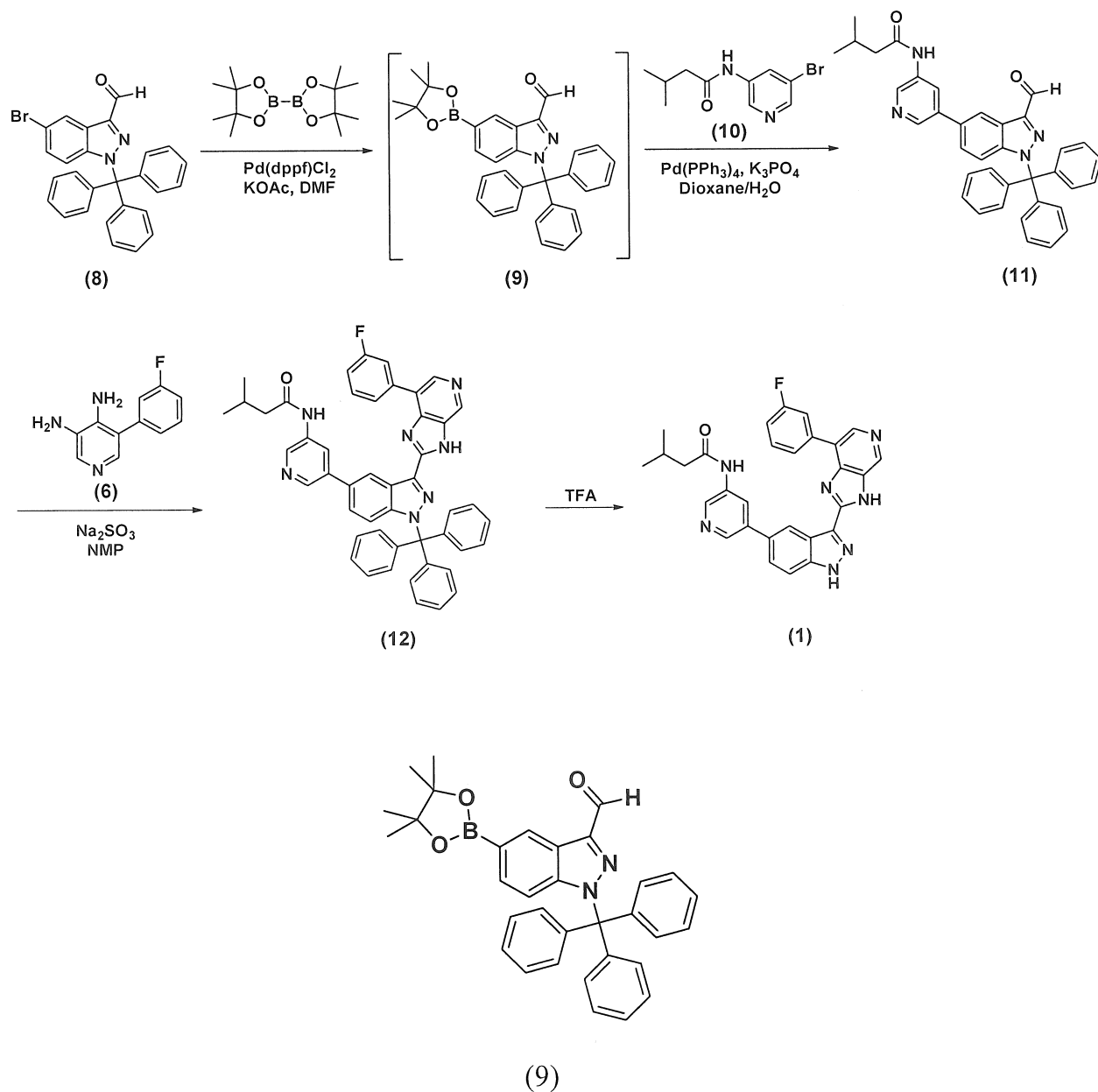
Theo một số phương án, the compositions được đề xuất ở đây chứa từ khoảng 500mg đến khoảng 1.000mg của công thức (1), hoặc muối được dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó. Ví dụ, chế phẩm được đề xuất ở đây có thể chứa khoảng 500mg đến khoảng 550mg, khoảng 550mg đến khoảng 600mg, khoảng 600mg đến khoảng 650mg, khoảng 650mg đến khoảng 700mg, khoảng 700mg đến khoảng 750mg, khoảng 750mg đến khoảng 800mg, khoảng 800mg đến khoảng 850mg, khoảng 850mg đến khoảng 900mg, khoảng 900mg đến khoảng 950mg, hoặc khoảng 950mg đến khoảng 1.000mg của công thức (1), hoặc muối được dụng hoặc vô định hình hoặc dạng đa hình của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Tổng hợp N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (1)

Hợp chất có công thức (1) được tổng hợp như được chi tiết hóa trong sơ đồ 7 và được mô tả dưới đây.

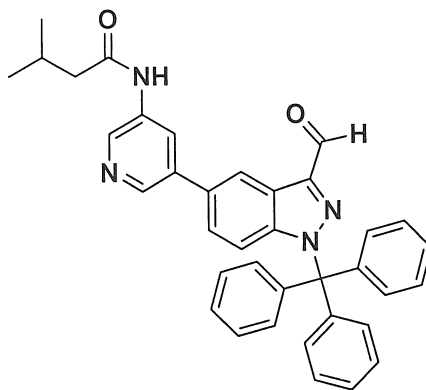
Sơ đồ 7



Tổng hợp 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-indazol-3-carbaldehyt (9).

Thêm vào bình phản ứng có vỏ hình trụ dung tích 10L, có nhiều cổ (8) (300,0g, 1,0 đương lượng, hiệu lực giả định 87,5%), bis(pinacolato)diboron (171,2g, 1,2 đương lượng), và KOAc (110,2g, 2,0 đương lượng). Thêm DMF (1575mL, 6 thể tích) vào bình thốt cổ và hút chân không bình này rồi nạp lại với N₂ ba lần. Tiếp theo, thêm Pd(dppf)Cl₂ (12,3g, 0,03 đương lượng) vào bình thốt cổ và hút chân không bình chứa rồi nạp lại với N₂ ba lần. Gia nhiệt bình thốt cổ đến 90 – 95°C sử dụng thiết bị điều khiển nhiệt (TCU) qua đêm (ví dụ, trên 20 giờ). Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và thêm nhỏ giọt H₂O (2100mL) vào bình chứa 104 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong trong

khoảng 15 – 25°C. Khuấy chất rắn kết tủa trong 30 phút bổ sung và sau đó lọc hỗn hợp phản ứng thông qua giấy lọc trên phễu Buchner. Sau đó, rửa bánh lọc bằng nước (1575mL, 6 thể tích). Bánh được điều chỉnh cho đến khi nó ngừng nhỏ giọt. Bánh ướt cân nặng được 840g. Giữ bánh này trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Khối lượng giảm xuống còn 685g.



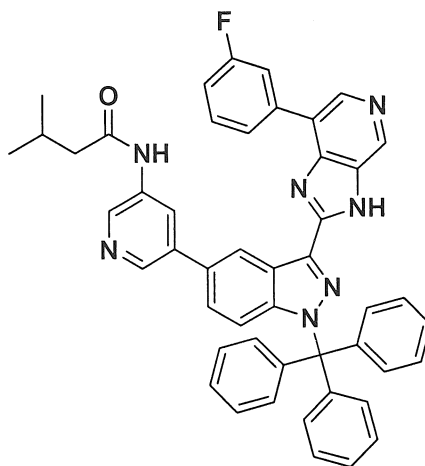
(11)

Tổng hợp N-(5-(3-dạngyl-1-trityl-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (11).

Nạp este boronat thô (9) vào bình thót cổ đáy tròn, 3 cổ dung tích 5L và nạp (10) (N-(5-bromopyridin-3-yl)-3-metylbutanamit) (159,9g, 1,0 đương lượng, hiệu lực giả định 90,3%), K₃PO₄ monohydrat (388,2 g, 3,00 đương lượng), 1,4-dioxan (1269mL, 5 thể tích), và H₂O (390mL, 1,5 thể tích) vào bình chứa. Bắt đầu quá trình khuấy trộn và tăng nhiệt độ bên trong từ 17°C lên 26,7°C. Bình thót cổ trải qua chu trình chân không/N₂ 3 lần. Tiếp theo, thêm Pd(PPh₃)₄ (19,7g, 0,03 đương lượng) vào bình thót cổ. Hoàn thành chu trình chân không/N₂ 3 lần. Gia nhiệt bình thót cổ bằng vỏ gia nhiệt đến 85 – 95°C trong 70 phút. Sau 180 phút, làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường và không phát hiện thấy còn 5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-trityl-1H-indazol-3-carbaldehyt (9) bằng phương pháp HPLC.

Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ phòng và thêm nhỏ giọt, qua phễu thêm, vào bình phản ứng hình trụ có vỏ nhiều cổ chứa H₂O (4,8L) trong hơn 126 phút. Rửa phần dư với dioxan (200mL) vào bình phản ứng dung tích 10L. Sau đó khuấy ở 15 – 25°C trong 90 phút và sau đó lọc thông qua giấy lọc trên phễu Buchner. Quá trình lọc mất khoảng 20 phút, và rửa bánh lọc bằng nước (1,6L). Quá trình này mất 25 phút, và

bánh lọc được điều chỉnh trong 45 phút. Chuyển bánh lọc đến đĩa sấy khô và giữ trong điều kiện chân không cao ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nạp lại các chất rắn vào bình phản ứng 10L sau khi mất khoảng 150g khối lượng. Thêm 2-metyl THF (1,69L) vào bình thốt cổ. Thu được dung dịch màu nâu tối sau khi khuấy trong khoảng 30 phút ở 40 – 50°C. Thêm nhỏ giọt dung dịch axit oxalic 9% (1348g) vào bình phản ứng trong 39 phút trong khi giữ nhiệt độ ở 40 – 50°C. Bùn được tạo thành, và được làm già trong 4h ở 40 – 50°C và sau đó khuấy ở 0 – 10°C trong 16h. Lọc hỗn hợp này (17 phút), và rửa bình phản ứng và các chất rắn màu nâu với 615mL 2-metyl THF lạnh, việc này loại bỏ lượng đáng kể màu khỏi các chất rắn. Độ pH của dịch lọc này là 1. Nạp lại các chất rắn bình phản ứng dung tích 10L, sau đó thêm 2-metyl-THF (1,69L). Thêm dung dịch K₂CO₃ 10% (1L, 1067g) vào phần bùn để điều chỉnh độ pH đến 9 ở 10 – 20°C trong 24 phút. Loại bỏ lớp chứa nước (ở dưới, không màu) và làm lạnh lớp hữu cơ đến 5 – 10°C. Thêm axit oxalic chứa nước (1360g) vào dung dịch này trong 60 phút. Các chất rắn được kết tủa từ dung dịch và, sau khi làm già qua đêm ở 5 – 10°C, thu thập các chất rắn (màu nâu sáng) bằng cách lọc (94 phút) và rửa với 2-metyl-THF lạnh (615mL, 68 phút), việc này loại bỏ lượng đáng kể màu khỏi các chất rắn. Nạp lại các chất rắn vào bình phản ứng 10L và tạo huyền phù trong 2-metyl-THF (1,84L). Điều chỉnh độ pH của hỗn hợp đến 9 bằng K₂CO₃ 10% (1,5L) để tạo thành dung dịch hai pha đồng nhất. Loại bỏ lớp chứa nước và rửa lớp hữu cơ với NaCl 25% (400mL) và H₂O (1575mL) hai lần. Độ pH của pha chứa nước xấp xỉ là 7 như được xác định bằng giấy đo độ pH. Chuyển nhỏ giọt lớp hữu cơ vào heptan (3860mL) trong khi khuấy ở tốc độ sao cho giữ nhiệt độ dưới 25°C. Quá trình thêm mất 3,5 giờ và thu được bùn chảy đều. Cô đặc bùn xuống còn khoảng 5 thể tích trên máy cô quay trong điều kiện chân không và sau đó lọc qua phễu Buchner (2 phút). Rửa bánh lọc với heptan (2,32L) và sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40 – 50°C qua đêm để tạo ra 225g N-(5-(3-dạngyl-1-trityl-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (hợp chất (11)) dưới dạng bột màu trắng nhạt ở hiệu suất 71%. Phân tích hợp chất (11) thô, muối oxalat của hợp chất tách thứ nhất (11), muối oxalat của hợp chất tách thứ hai (11) oxalat muối, và sản phẩm cuối của hợp chất (11). Độ tinh khiết tương ứng là: 90,89%, 97,54%, 97,94%, và 98,27%.

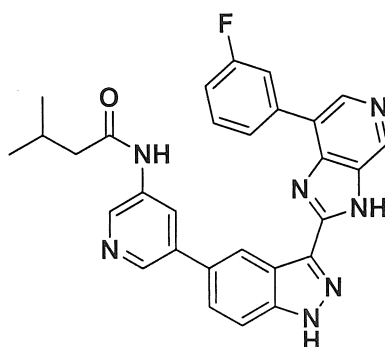


(12)

Tổng hợp N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1-trityl-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (12).

Nạp vào bình thót cổ có đáy tròn nhiều cổ, dung tích 2L hợp chất (11) (70g, 1,0 đương lượng, độ tinh khiết 98%), hợp chất (6) (5-(3-flophenyl)pyridin-3,4-diamin) (34,37g, 1,00 đương lượng, hiệu lực 97,6%), Na₂SO₃ đã nghiền (30,6g, 2,0 đương lượng) và NMP (1065mL). Phần 0,1mL của phản ứng được đem đi phân tích chuẩn độ Karl Fischer (KF), phép phân tích này cho thấy hàm lượng H₂O là 3129ppm. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 110 – 115°C bằng vỏ gia nhiệt. Phản ứng hoàn thành sau 24 giờ với 14,1% hợp chất (1), 78,3% hợp chất (12), và 0,42% hợp chất (11). Tôi hỗn hợp phản ứng vào hỗn hợp của nước (2135mL), NaHCO₃ (103g), và 1030mL EtOAc trong bình phản ứng dung tích 10L trong hơn 27 phút. Rửa bình thót cổ này với NMP (67mL) vào hỗn hợp đã tôi. Lọc hỗn hợp này qua miếng đệm Xelit và quá trình lọc mất 16 phút. Rửa bình phản ứng và bánh lọc với EtOAc (200mL). Chuyển lại dịch lọc này vào bình phản ứng 10L và phân tách các pha. Chiết lớp chứa nước bằng EtOAc (760mL). Rửa lớp hữu cơ kết hợp với hỗn hợp của nước (525mL) và dung dịch NaCl 25% (125mL). Thêm nhỏ giọt dung dịch axit oxalic 9% (308g) vào lớp hữu cơ trong 45 phút để đạt được độ pH là 1. Lọc bùn thông qua giấy lọc trong hơn 21 phút. Rửa bình phản ứng và bánh lọc với EtOAc (380mL) và việc này mất 10 phút nữa. Phân tích phần phân ước của bánh lọc ướat để biết độ tinh khiết và kết quả cho thấy độ tinh khiết 87,89% theo diện tích dưới đường cong (AUC) đối với hợp chất (12). Nạp lại bánh lọc ướat vào RBF 4 cổ dung tích 5L sau đó thêm MeOH (693mL) và DCM (1654mL). Gia nhiệt hỗn hợp lên để hồi lưu (35°C) và thêm Xelit (47g). Thiết lập phễu Buchner với đệm Xelit ở dưới đáy và đệm

cacbon hoạt tính (60g, DarcoTM G-60) ở trên đỉnh. Khuấy hỗn hợp ở chế độ hồi lưu trong 70 phút và sau đó lọc qua phễu Buchner nóng. Quá trình lọc mất 13 phút. Rửa bình phản ứng và bánh lọc với dung môi đã trộn của MeOH/DCM (173mL / 414mL). Quá trình này 10 phút để hoàn thành. Cô đặc dung dịch màu nâu tối trên máy cô quay đến khoảng 4 lần thể tích và thêm axeton (870mL) vào. Cô đặc hỗn hợp này đến khoảng 4 thể tích và thêm lại axeton ($2 \times 870\text{mL}$) một lần nữa. Cô đặc hỗn hợp xuống khoảng 3 lần thể tích và pha loãng với axeton (260mL). Phân tích ¹H NMR dung môi cho thấy 2,8% theo khối lượng MeOH so với axeton và sự hoán đổi dung môi dường như hoàn thành. Lọc bùn và rửa bánh lọc với axeton (430mL). Phân tích phần phân ước của bánh lọc ướt và nó có độ tinh khiết 99,10% AUC. Nạp lại bánh lọc ướt vào RBF nhiều cổ dung tích 5L sau đó thêm 2-metyl-THF (878mL). Thêm dung dịch K₂CO₃ 10% (440mL) vào hỗn hợp trong hơn 20 phút để đạt được độ pH xấp xỉ bằng 10. Chuyển hỗn hợp vào phễu phân tách dung tích 2L và phân tách các pha. Rửa lớp hữu cơ với dung dịch Na₂SO₄ 4,8% ($2 \times 526\text{ mL}$) và sau đó pha loãng với tert-butyl methyl ete (MTBE; 927mL). Thêm dung dịch hữu cơ vào heptan trong hơn 1 giờ và 51 phút; giữ nhiệt độ ở 15 – 25°C. Cô đặc bùn tạo thành còn khoảng 3 lần thể tích trên máy cô quay để tạo ra lớp bùn rất dày. Lọc nó thông qua giấy lọc (tổng 15 phút) và sấy khô bánh lọc trong điều kiện chân không cao ở 40 – 50°C trong 15h. Thu được hợp chất (12) (61,1g) ở hiệu suất 66%. Phân tích HPLC cho thấy độ tinh khiết 99,16%.



(1)

Tổng hợp N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (1).

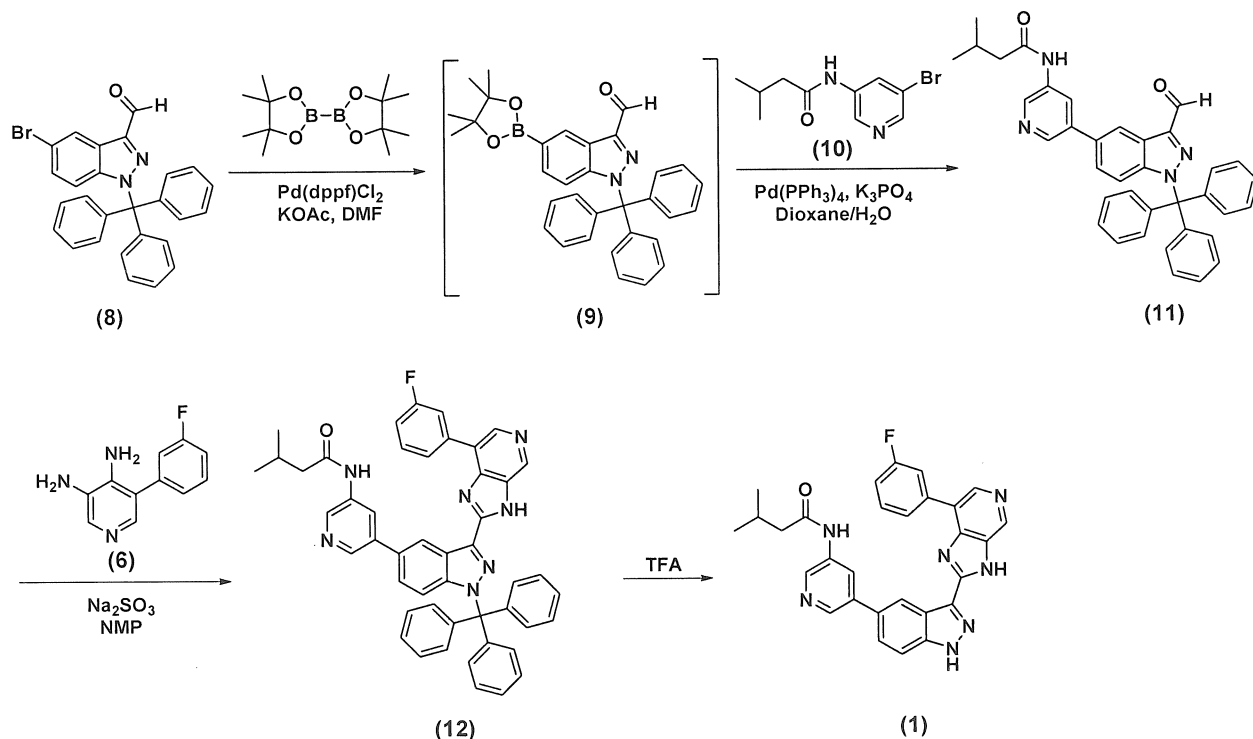
Nạp vào bình thót cổ có đáy tròn 3 cổ dung tích 1L TFA (250mL). Thêm nhỏ giọt hợp chất (12) (55g) trong hơn 12 phút vào bình thót cổ trong khi sử dụng bình đá

lạnh/nước để kiểm soát nhiệt độ dưới 20°C. Sau 2h, phân tích mẫu bằng HPLC và cho thấy không phát hiện ra hợp chất (12) nào. Thêm TFA (37mL) vào dung dịch màu nâu để tạo ra thể tích rửa. Thêm nhỏ giọt H₂O (275mL) trong hơn 1 giờ và 37 phút vào hỗn hợp TFA ở tốc độ sao cho giữ nhiệt độ dưới 10°C. Các chất rắn kết tủa trong suốt quá trình thêm. Thu được bùn chảy chậm lúc đầu và biến thành bùn cực kỳ đặc vào giai đoạn cuối của quá trình thêm. Khuấy bùn này ở 0 – 10°C trong 84 phút. Lọc hỗn hợp. Rửa bánh lọc với dung dịch TFA/H₂O 1,2:1 (110mL). Điều hòa bánh lọc ướt ở nhiệt độ phòng qua đêm. Bánh lọc ướt được tạo thành bùn trong EtOH/nước 90% (672mL) trong 3 giờ và 40 phút. Tách vật liệu bằng cách lọc qua vải lọc sợi dệt khít. Rửa bánh lọc với EtOH/nước 90% (134mL) và việc này mất 1 giờ và 12 phút nữa. Nạp lại bánh lọc ướt vào RBF 1L, sau đó thêm nước (385mL). Thêm dung dịch Na₂CO₃ 5% (19,25g Na₂CO₃ được hòa tan trong 366mL nước) vào bùn trong hơn 29 phút. Khuấy bùn này ở khoảng 20°C trong 5h và sau đó lọc qua vải lọc sợi dệt khít. Rửa bánh lọc bằng nước (110mL, quá trình này mất 64 phút) và sau đó giữ ở nhiệt độ phòng qua đêm. Tạo bùn lại bánh lọc ướt trong nước (550mL) ở khoảng 25°C hai lần (5 giờ và 2 giờ, tương ứng). Quá trình lọc lần lượt mất 47 phút và 54 phút. Tạo bùn lại bánh lọc ướt trong IPA/nước 90% (669mL) ở khoảng 25°C trong 67 phút và sau đó lọc qua vải lọc sợi dệt khít. Quá trình lọc mất 2 giờ và 9 phút. Rửa bánh lọc với IPA/nước 90% (200mL) và điều hòa ở RT qua đêm. Tạo bùn lại chất rắn trong MeOH/nước 90% (400mL) ở 30 – 35°C trong 46 giờ và sau đó lọc qua vải lọc sợi dệt khít. Rửa bánh lọc với MeOH/nước 90% (134mL). Sau khi sấy khô, thu được 18,48g hợp chất (1) ở hiệu suất 50%. Phân tích HPLC cho thấy độ tinh khiết 99,33%.

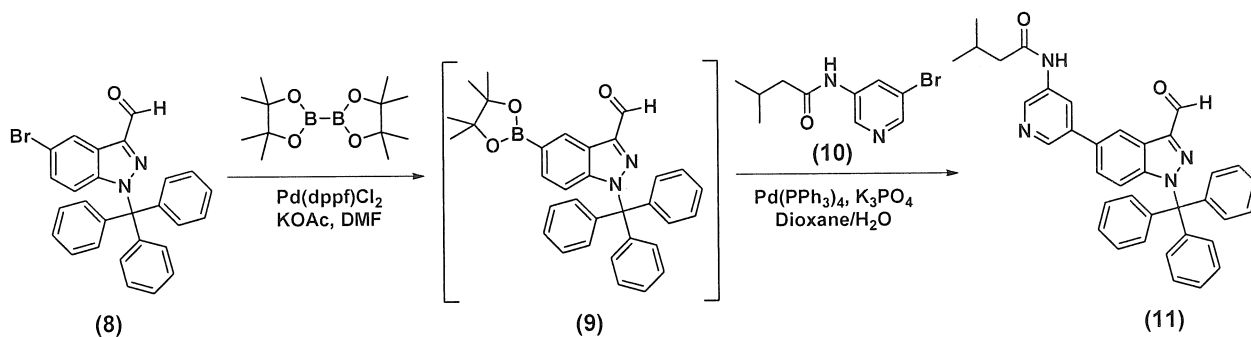
Ví dụ 2: Tổng hợp N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (1).

Tổng hợp hợp chất (1) (Sơ đồ 8) bắt đầu từ quá trình boryl hóa hợp chất (8) với bis(pinacolato)diboron để tạo thành hợp chất (9), sau đó bằng phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura *in situ* với hợp chất (10) để tạo thành (11). Quá trình tạo vòng hợp chất (11) với hợp chất (6) đã sinh ra hợp chất (12). Kết thúc quá trình tổng hợp với sự khử bảo vệ nhóm trityl của hợp chất (12) để tạo ra hợp chất (1).

Sơ đồ 8.



Boryl hóa và phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura. Điều chế hợp chất (11) và làm sạch bằng quá trình boryl hóa thứ nhất hợp chất (8) và sau đó thực hiện phản ứng liên kết chéo Suzuki-Miyaura như được mô tả trong quy trình bên dưới.



Quy trình
1. Nạp 50,0g (1,0 X, 1,00 eq.) (8) hoạt động vào R1. (R1= bình phản ứng).
2. Nạp 32,6g (0,652 X, 1,20 eq.) (0,625 ~ 0,679 X) bis(pinacolato)diboron vào R1.
3. Nạp 21,0g (0,42 X, 2,00 eq.) (0,40 ~ 0,44 X) KOAc vào R1.
4. Nạp 275,0g (5,5 X, 5,8 vol.) (5,0 ~ 6,0 X) DMF vào R1.
5. Bật khuấy R1.

6. Khử khí R1 với N ₂ 3 lần.
7. Nạp 2,35 g (0,047 X, 0,03 eq.) (0,039 ~ 0,055 X) Pd(dppf)Cl ₂ vào R1.
8. Khử khí R1 với N ₂ 3 lần.
9. Gia nhiệt R1 đến 92°C (87 ~ 97°C).
10. Khuấy R1 trong 18h (16 ~ 20h) ở 92°C (87 ~ 97°C).
11. Làm mát vật liệu trong R1 đến 20°C (15 ~ 25°C).
12. Thêm 375,0 g (7,5 X, 7,5 vol.) (7,0 ~ 8,0 X) nước của quy trình ở 20°C (15 ~ 25°C) vào R1 nhỏ giọt qua qua bể chịu áp NLT1,5 h.
13. Khuấy vật liệu trong R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
14. Lọc vật liệu. Chuyển dung dịch gốc vào T1.
15. Rửa R1 với 300,0g (6,0 X, 6,0 vol.) (5,5 ~ 6,5 X) nước của quy trình và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn bánh lọc. Chuyển dung dịch gốc vào T1.
16. Kiểm tra độ tinh khiết bằng HPLC:báo cáo.
17. Nạp (9) vào R1.
18. Nạp 27,5 g (0,550 X, 1,00 eq.) (0,539 ~ 0,561X) (10) hoạt động vào R1.
19. Nạp 85,5g (1,71 X, 3,0 eq.) (1,60 ~ 1,82 X) K ₃ PO ₄ ·3H ₂ O vào R1.
20. Nạp 275,0g (5,5 X, 5,3 vol.) (5,0 ~ 6,0 X) 1,4-dioxan vào R1.
21. Nạp 40,0 g (0,8 X, 0,8 vol.) (0,7 ~ 0,9 X) H ₂ O vào R1.
22. Bật khuấy R1.
23. Khử khí R1 với N ₂ ba lần.

24. Nạp 3,71g (0,0741 X, 0,03 eq.) (0,0692 ~ 0,0790 X) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ vào R1 trong điều kiện bảo vệ N_2 .
25. Khử khí R1 với N_2 ba lần.
26. Gia nhiệt R1 đến 90°C ($85 \sim 95^\circ\text{C}$).
27. Khuấy R1 ở 90°C ($85 \sim 95^\circ\text{C}$) trong 2,5h ($2,0 \sim 3,0\text{h}$).
28. Làm mát R1 đến 20°C ($15 \sim 25^\circ\text{C}$).
29. Chuyển vật liệu trong R1 vào thùng.
30. Nạp 775,0g (15,5 X, 15,5 vol.) ($15,0 \sim 16,0$ X) nước của quy trình vào R1.
31. Thêm chậm vật liệu trong thùng ở bước 29 vào R1 bằng cách nhỏ giọt trong khi giữ R1 ở 20°C ($15 \sim 25^\circ\text{C}$) khoảng 3,0 h ($2,0 \sim 4,0$ h).
32. Khuấy R1 trong 45 phút ($30 \sim 60$ phút) ở 20°C ($15 \sim 25^\circ\text{C}$).
33. Lọc vật liệu trong R1. Chuyển dung dịch gốc vào T2 ($\text{T2} = \text{bể}$).
34. Rửa R1 với 300,0g (6,0 X, 6,0 vol.) ($5,5 \sim 6,5$ X) nước của quy trình và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T2. Kiểm tra bánh lọc ướt về độ tinh khiết bằng HPLC: báo cáo. Kiểm tra F1 dư trong T2: báo cáo.
35. Nạp chất rắn trong phễu vào R1.
36. Nạp 275,0g (5,5 X, 6,4 vol.) ($5,0 \sim 6,0$ X) 2-Me-THF vào R1.
37. Khuấy R1 trong 45 phút ($30 \sim 60$ phút) ở 20°C ($15 \sim 25^\circ\text{C}$).
38. Gia nhiệt R1 đến 45°C ($40 \sim 50^\circ\text{C}$).
39. Thêm từ từ 275,0g (5,5 X, 2,85 eq.) ($5,0 \sim 6,0$ X) axit oxalic chứa nước 10% bằng cách nhỏ giọt vào R1 ở 45°C ($40 \sim 50^\circ\text{C}$).

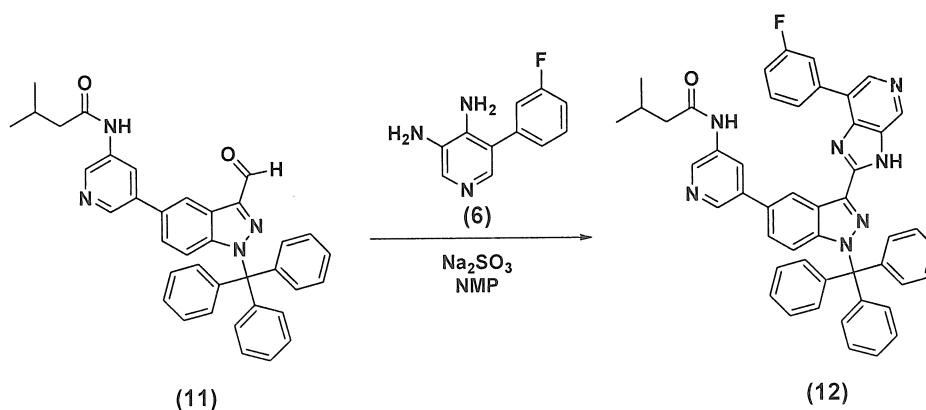
40. Khuấy R1 ở 45°C (40 ~ 50°C) trong 5h (4 ~ 6 h).
41. Làm lạnh R1 đến 7°C (5 ~ 10°C).
42. Khuấy R1 ở 7°C (5 ~ 10°C) trong 18h (16 ~ 20 h).
43. Lọc vật liệu trong R1, và chuyển dung dịch gốc vào T2.
44. Rửa R1 với 125,0g (2,5 X, 2,9 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) 2-Me-THF và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T3.
45. Nạp bánh lọc vào R1.
46. Nạp 275,0g (5,5 X, 6,4 vol.) (5,0 ~ 6,0 X) 2-Me-THF vào R1.
47. Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
48. Nạp 300,0g (6,0 X, 2,0 eq.) (5,0 ~ 7,0 X) K ₂ CO ₃ 10% chứa nước vào R1.
49. Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
50. Chuyển lớp đáy vào T4.
51. Làm lạnh R1 đến 7°C (5 ~ 10°C).
52. Thêm từ từ 275,0g (5,5 X, 2,85 eq.) (5,0 ~ 6,0 X) axit oxalic chứa nước 10% bằng cách nhỏ giọt vào R1 ở 7°C (5 ~ 10°C).
53. Khuấy R1 ở 7°C (5 ~ 10°C) trong 5h (4 ~ 6h).
54. Lọc vật liệu trong R1, và chuyển dung dịch gốc vào T2.
55. Rửa R1 với 125,0g (2,5 X, 2,9 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) 2-Me-THF và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T3.
56. Nạp bánh lọc vào R1.
57. Nạp 350,0g (7,0 X, 8,1 vol.) (6,5 ~ 7,5 X) 2-Me-THF vào R1.

58. Khuấy trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
59. Nạp 300,0g (6,0 X, 2,0 eq.) (5,0 ~ 7.0 X) K_2CO_3 10% chứa nước vào R1.
60. Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
61. Chuyển lớp đáy vào T4.
62. Nạp 350,0g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) NaCl 5% chứa nước vào R1.
63. Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
64. Chuyển lớp đáy vào T3.
65. Nạp 350,0g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) NaCl 5% chứa nước vào R1.
66. Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
67. Chuyển lớp đáy vào T4.
68. Nạp 350,0g (7,0 X) (6,0 ~ 8,0 X) NaCl 5% chứa nước vào R1.
69. Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
70. Chuyển lớp đáy vào T4.
71. Chuyển vật liệu trong R1 vào thùng.
72. Nạp 475,0g (9,5 X, 14,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) n-heptan vào R1.
73. Thêm từ từ vật liệu trong thùng của bước 71 vào R1 ở 20°C (15 ~ 25°C).
74. Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 20°C (15 ~ 25°C).
75. Cô đặc R1 còn 275,0mL (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) trong điều kiện chân không dưới 40°C.
76. Điều chỉnh R1 đến 20°C (15 ~ 25°C).
77. Lọc vật liệu trong R1. Dịch lọc này được chuyển vào T5.

78. Rửa R1 với 300,0g (6,0 X, 8,8 vol.) (5,5 ~ 6.5 X) n-heptan và sau đó chuyển sang bộ lọc. Chuyển dung dịch gốc vào T5.

79. Sấy khô sản phẩm (11) ở 45°C (40 ~ 50°C) trong 18h (16 ~ 20 h).

Tạo thành imidazopyridin. Hợp chất có công thức (11) có thể được chuyển hóa thành hợp chất có công thức (12) và được làm sạch như được mô tả trong quy trình bên dưới.



Quy trình
1) Nạp 50,0 g (1,0 X, 1,00 eq.) (11) hoạt động vào R1. (R1 = bình phản ứng).
2) Nạp 24,5g (0,49 X, 1,00 eq.) (0,48 ~ 0,50 X) muối bis hydroclorua của (6) hoạt động vào R1.
3) Nạp 12,5g (0,25 X, 1,10 eq.) (0,24 ~ 0,26 X) Na ₂ SO ₃ vào R1.
4) Nạp 775,0g (15,5 X, 15,5 vol.) (15,0 ~ 16,0 X) NMP trong R1.
5) Khuấy R1 trong 20 phút (10 ~ 30 phút).
6) Khử khí với N ₂ hai lần.
7) Gia nhiệt R1 đến 112°C (110 ~ 115°C).
8) Khuấy R1 ở 112°C (110 ~ 115°C) trong 8h (7 ~ 9h).

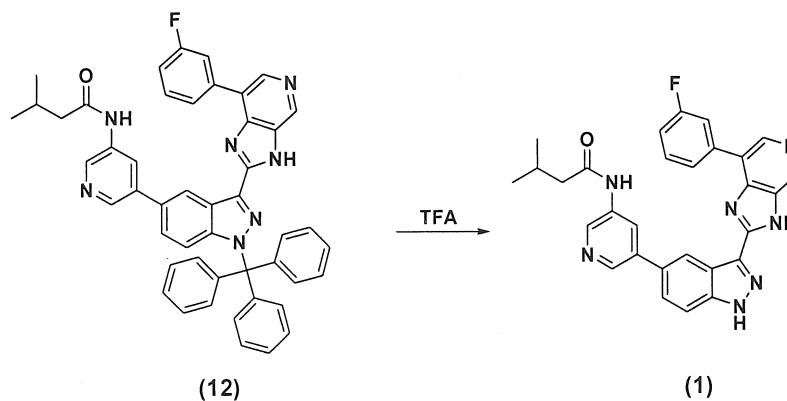
9) Làm lạnh R1 đến 25°C (20 ~ 30°C).
10) Chuyển vật liệu trong R1 vào thùng.
11) Nạp 1600,0g (32 X) (31 ~ 33 X) NaHCO ₃ 5% chứa nước vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
12) Nạp 675,0g (13,5 X, 15,0 vol.) (13,0 ~ 14,0 X) EA (etyl axetat) vào R1.
13) Thêm từ từ vật liệu trong thùng ở bước 11 vào R1 trong khi giữ R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
14) Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
15) Lưu R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
16) Chia vật liệu trong R1. Chuyển lớp đáy vào T1.
17) Lọc vật liệu trong R1 qua đệm diatomit, chuyển dịch lọc này vào T2.
18) Rửa đệm diatomit với 100,0g (2,0 X, 2,2 vol.) (1,5 ~ 2,5 X) EA, chuyển dịch lọc này vào T2.
19) Chuyển dịch lọc này trong T1 vào R1.
20) Nạp 475,0g (9,5 X, 10,6 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) EA vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
21) Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
22) Lưu R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
23) Chia vật liệu trong R1, chuyển lớp chứa nước vào T1.
24) Chuyển vật liệu trong T2 vào R1.
25) Nạp 475,0g (9,5 X) (9,0 ~ 10,0 X) dung dịch NaCl 5% vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
26) Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).

27)Lưu R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
28)Chia vật liệu trong R1. Chuyển lớp đáy vào T1.
29)Thêm từ từ 225,0g (4,5 X, 2,5 eq.) (4,2 ~ 4,7 X) dung dịch axit oxalic 9% vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
30)Khuấy R1 trong 1,0 h (0,5 ~ 1,5 h) ở 25°C (20 ~ 30°C).
31)Lọc vật liệu trong R1. Chuyển dung dịch gốc vào T3.
32)Rửa R1 với 175,0g (3,5 X, 3,9 vol.) (3,0 ~ 4,0 X) EA và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T3. K1 dư trong dung dịch EA.
33)Nạp bánh lọc vào R1.
34)Nạp 4000,0g (80,0 X) (78,0 ~ 82,0 X) MeOH/DCM (m:m = 1:4) vào R1.
35)Gia nhiệt R1 đến 38°C (35 ~ 40°C).
36)Khuấy R1 trong 45 phút (30 ~ 60 phút) để làm trong ở 38°C (35 ~ 40°C).
37)Lọc vật liệu trong R1 qua đệm diatomit và cacbon hoạt tính (0,15 X) (0,13 ~ 0,17 X). Dịch lọc này được chuyển sang R1.
38)Rửa bánh lọc với 500,0g (10,0 X) (9,0 ~ 11,0 X) MeOH/DCM (m:m=1:4) và sau đó chuyển sang bộ lọc. Chuyển dung dịch gốc vào R1.
39)Cô đặc đến 275,0 mL (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) trong điều kiện chân không dưới 45°C.
40)Nạp 475,0g (9,5 X, 12,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) axeton vào R1.
41)Cô đặc đến 225,0 mL (4,5 vol.) (4,0 ~ 5,0 vol.) trong điều kiện chân không dưới 45°C.

42) Nạp 475,0g (9,5 X, 12,0 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) axeton vào R1.
43) Cô đặc đến 275,0 mL (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) trong điều kiện chân không dưới 45°C.
44) Nạp 125,0g (2,5 X, 3,2 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) axeton vào R1. Báo cáo MeOH dư.
45) Làm lạnh R1 đến 25°C (20 ~ 30°C).
46) Lọc vật liệu trong R1. Chuyển dung dịch gốc vào T3.
47) Rửa R1 với 125,0g (2,5 X, 3,2 vol.) (2,0 ~ 3,0 X) axeton và sau đó chuyển sang máy ly tâm để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T3. Báo cáo: K1 dư trong dung dịch axeton; Kiểm tra độ tinh khiết của K1 ướt $\geq 98,5\%$, nếu đạt xử lý theo các bước sau, nếu không thì lặp lại các bước 35-47, Pd dư ≤ 20 ppm.
48) Nạp bánh lọc của bước 47 vào R1.
49) Nạp 525,0g (10,5 X, 12,2 vol.) (10,0 ~ 11,0 X) 2-Me-THF vào R1.
50) Khuấy trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
51) Nạp 310,0g (6,2 X, 2,5 eq.) (6,0 ~ 6,4 X) K_2CO_3 10% chứa nước vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
52) Khuấy R1 ở 25°C (20 ~ 30°C) trong 45 phút (30 ~ 60 phút).
53) Chuyển lớp đáy vào T4.
54) Nạp 350,0g (7,0 X, 1,38 eq.) (6,5 ~ 7,5 X) dung dịch Na_2SO_4 5% vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).
55) Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
56) Chuyển lớp đáy vào T4.
57) Nạp 350,0g (7,0 X, 1,38 eq.) (6,5 ~ 7,5 X) dung dịch Na_2SO_4 5% vào R1 ở 25°C (20 ~ 30°C).

58) Khuấy R1 trong 25 phút (15 ~ 35 phút) ở 25°C (20 ~ 30°C).
59) Chuyển lớp đáy vào T4.
60) Nạp 475,0g (9,5 X, 12,5 vol.) (9,0 ~ 10,0 X) MTBE vào R1.
61) Chuyển vật liệu trong R1 vào thùng.
62) Nạp 850,0g (17,0 X, 25,0 vol.) (16,5 ~ 17,5 X) n-heptan vào R1.
63) Thêm từ từ vật liệu trong thùng ở bước 61) vào R1 bằng cách nhỏ giọt ở 20°C (15 ~ 25°C).
64) Cô đặc đến 275mL (5,5 vol.) (5,0 ~ 6,0 vol.) trong điều kiện chân không dưới 45°C.
65) Làm lạnh R1 đến 25°C (20 ~ 30°C).
66) Lọc vật liệu trong R1. Chuyển dung dịch gốc vào T5.
67) Rửa R1 với 200,0g (4,0 X, 5,9 vol.) (3,5 ~ 4,5 X) n-heptan và sau đó chuyển vào phễu để tạo bùn chất rắn. Chuyển dung dịch gốc vào T5. Phần dư (12) trong dung dịch n-heptan.
68) Sấy khô sản phẩm (12) ở 45°C (40 ~ 50°C) trong 18h (16 ~ 20 h).

Khử bảo vệ nhóm trityl. Quá trình khử bảo vệ nhóm trityl để tạo ra hợp chất có công thức (1) được thực hiện được mô tả trong quy trình dưới đây.

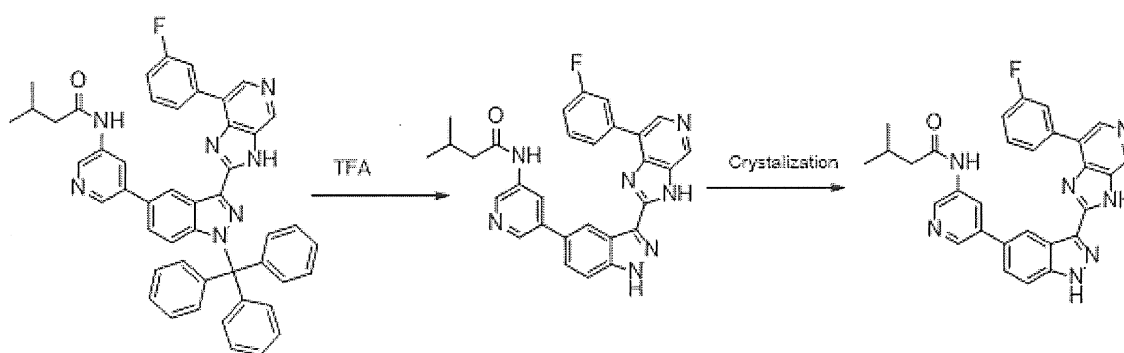


Quy trình
1) Nạp TFA vào R1.
2) Nạp (12) theo nhiều phần vào R1 duy trì nhiệt độ ở 15-25°C.
3) Khuấy dung dịch ở 15-25°C trong 2 h.
4) Nạp nhỏ giọt nước đã được làm sạch bằng cách duy trì nhiệt độ của dung dịch 0-10°C.
5) Nạp mầm tinh thể của muối TFA của (1) vào bình phản ứng.
6) Nạp nhỏ giọt lô nước đã được làm sạch lần hai bằng cách duy trì nhiệt độ của dung dịch 0-10°C.
7) Khuấy vật liệu trong R1 ở 5-15°C trong 2h.
8) Lọc các chất rắn và rửa với dung dịch TFA chứa nước.
9) Chuyển bánh lọc ướt của bước 8 vào R1.
10) Tạo bùn lại chất rắn trong EtOH/nước 90% ở 20-30°C trong 4h.
11) Lọc các chất rắn.
12) Tạo huyền phù các chất rắn trong nước đã được làm sạch.
13) Bazơ hóa hỗn hợp đến độ pH = 9-10 bằng cách thêm dung dịch Na_2CO_3 5%.
14) Khuấy hỗn hợp ở 20-30°C trong 5h.
15) Lọc các chất rắn và rửa với nước.
16) Chuyển các chất rắn vào R1 sạch lần nữa.
17) Tạo bùn lại chất rắn trong nước đã được làm sạch ở 20-30°C trong 6h.
18) Lọc các chất rắn.
19) Chuyển các chất rắn vào R1 lần nữa.
20) Tạo bùn lại các chất rắn trong nước đã được làm sạch ở 20-30°C trong 20h.

21) Lọc các chất rắn và rửa với nước.
22) Chuyển các chất rắn vào R1 lần nữa.
23) Tạo bùn lại các chất rắn trong isopropanol/nước 90% ở 20-30°C trong 2h.
24) Lọc các chất rắn và rửa với isopropanol/nước 90%.
25) Chuyển các chất rắn vào R1 lần nữa.
26) Nạp metanol/nước 90% vào R1.
27) Nạp mầm tinh thể của (1) vào R1.
28) Tạo bùn lại các chất rắn trong metanol/nước 90% ở 30-35°C trong 48h.
29) Lọc các chất rắn và rửa với metanol/nước 90%.
30) Sấy khô sản phẩm trong điều kiện chân không ở 40-50°C.

Ví dụ 3: Tổng hợp dạng đa hình 1 của N-(5-(3-(7-(3-flophenyl)-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)-1H-indazol-5-yl)pyridin-3-yl)-3-metylbutanamit (1)

Quá trình tổng hợp dạng đa hình 1 của hợp chất (1) từ hợp chất (12) bao gồm quá trình khử bảo vệ nhóm trityl sau đó là quá trình kết tinh như được mô tả dưới đây.



(12)

(1)

Dạng đa hình 1 của hợp chất (1)

A. Tổng hợp hợp chất (1)

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn 3 cổ dung tích 3L với axit trifloaxetic (TFA, 800g). Thêm từ từ hợp chất (12) (100g) vào bình thót cổ trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp

phản ứng ở 20°C. Khuấy phản ứng cho đến khi thu được sự chuyển hóa thành hợp chất (1) ít nhất là 99% (thường là 3 đến 5h). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến 5°C. Thêm từ từ nước (250g) vào bình thót cổ trong khi duy trì nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng ở 5°C, và khuấy trong 45 phút ở 5°C. Lọc hỗn hợp tạo thành. Rửa bình phản ứng với 8:2,5 m:m TFA:nước (150g) và đưa dung dịch tạo thành qua bánh lọc.

Nạp vào bình thót cổ đáy tròn các dịch cái đã kết hợp của hai lần lọc trước, và làm lạnh đến 5°C. Thêm nước (350g) vào hỗn hợp phản ứng ở 5°C, khuấy trong 1,5h ở 10°C, và lọc hỗn hợp tạo thành. Rửa bình phản ứng với 4:3 m:m TFA:nước (200g), tạo bùn hỗn hợp tạo thành với bánh lọc, và lọc bùn này. Kiểm tra hợp chất (1) dư trong các dịch cái của hai dịch lọc trước, cũng như độ tinh khiết của hợp chất (1) trong bánh lọc.

Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm etanol 90% (950g), và khuấy ở 30°C trong 3h. Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 30°C trong 2-4 giờ, lọc, và rửa bánh lọc với etanol 90% (200g). Kiểm tra các dịch cái của hai dịch lọc trước cho hợp chất (1) dư, và kiểm tra độ tinh khiết của hợp chất (1) trong bánh lọc.

Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm nước (700g), và khuấy ở 25°C trong 1h. Sau đó thêm Na₂CO₃ 5% (740g) và khuấy dung dịch ở 25°C trong 6h. Lọc hỗn hợp tạo thành, và rửa bánh lọc với nước (200g).

Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm nước (950g), và khuấy ở 25°C trong 6,5h. Lọc hỗn hợp tạo thành, và rửa bánh lọc với nước (200g). Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm nước (950g), và khuấy ở 25°C trong 3,5h. Lọc hỗn hợp tạo thành, và rửa bánh lọc với nước (200g). Kiểm tra độ tinh khiết của hợp chất (1), cũng như lượng Pd dư trong bánh lọc. Ngoài ra, kiểm tra TFA dư và phần tro của bánh lọc. Nếu TFA dư không phải là 0,07% hoặc thấp hơn, và/hoặc phần tro (sau khi sấy khô) không phải là 0,4% hoặc thấp hơn, thêm bánh lọc vào bình thót cổ có đáy tròn, sau đó thêm nước (950g). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 25°C trong 3,5h, lọc, và rửa với nước (200g). Kiểm tra lại TFA của bánh lọc. Nếu nồng độ TFA dư là 0,07% hoặc thấp hơn và phần tro (sau khi sấy khô) là 0,4% hoặc thấp hơn, thêm bánh lọc vào bình thót cổ có đáy tròn, sau đó thêm rượu isopropyl 90% (950g). Khuấy hỗn hợp tạo thành ở 25°C trong 2h. Lọc hỗn hợp tạo thành và rửa bánh lọc với rượu isopropyl 90% (200g).

B. Điều chế dạng đa hình 1 của hợp chất (1)

Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm metanol 90% (600g), và gia nhiệt hỗn hợp tạo thành đến 25°C. Thêm 4,5g dạng đa hình 1 của hợp chất (1) vào hỗn hợp, gia nhiệt hỗn hợp đến 33°C, và tạo bùn lại dung dịch ở 33°C trong 13h. Quan sát sự tạo thành dạng đa hình 1 của hợp chất (1) bằng cách lập biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của một mẫu nhỏ, sau đó tạo bùn lại tiếp tục ở 33°C trong 13h nữa. Thu được một mẫu khác. Thực hiện phân tích XRPD để kiểm tra liệu sự chuyển hóa hoàn toàn hợp chất (1) thành dạng đa hình 1 của hợp chất (1) đã xảy ra chưa. Đo sự phân bố kích cỡ hạt (PSD) để kiểm tra liệu các tinh thể có sự phân bố $2,0 \mu\text{m} \leq D_{50} \leq 5,0 \mu\text{m}$, $D_{90} \leq 15,0 \mu\text{m}$. Nếu sự chuyển hóa hoàn toàn thành dạng đa hình 1 chưa xảy ra hoặc PSD nằm ngoài khoảng trên, quá trình tạo bùn lại tiếp tục ở 33°C. Phân tích XRPD và phân bố kích cỡ hạt xảy ra mỗi 13-15 giờ cho đến khi cả hai thử nghiệm đạt được kết quả tích cực.

Sau đó lọc hỗn hợp, và rửa bánh lọc với metanol 90% (200g). Thực hiện các thử nghiệm để xác định liệu (1) độ tinh khiết của hợp chất (1) có phải ít nhất là 98% (kết quả tích cực), (2) paladi dư có nồng độ lớn nhất là 10 ppm (kết quả tích cực), (3) XRPD chỉ ra sự chuyển hóa hoàn toàn thành dạng đa hình 1 (kết quả tích cực), và (4) sự phân bố kích cỡ hạt là $2,0\mu\text{m} \leq D_{50} \leq 5,0\mu\text{m}$, $D_{90} \leq 15,0\mu\text{m}$ (kết quả tích cực). Khi mỗi trong số bốn thử nghiệm nêu trên đạt được kết quả tích cực, sấy khô dạng đa hình 1 của hợp chất (1) ở 55°C trong 27h. Nếu thử nghiệm bất kỳ trong số bốn thử nghiệm nêu trên đạt kết quả tiêu cực, thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm metanol 90% (600g), và tạo bùn lại 33°C trong 4h. Lọc hỗn hợp, và rửa bánh lọc với metanol 90% (200g). Thêm bánh lọc vào bình thót cổ đáy tròn, sau đó thêm metanol 90% (600g), và tạo bùn lại ở 33°C trong 18h. Lọc hỗn hợp, và rửa bánh lọc với metanol 90% (200g) để thu được dạng đa hình 1 của hợp chất (1). Sấy khô dạng đa hình 1 của hợp chất (1) ở 55°C trong 27h.

Ví dụ 4: Sàng lọc dạng đa hình

Thực hiện sàng lọc dạng đa hình trên hợp chất có công thức (1) để xác định độ hòa tan, tính đa hình, và độ ổn định nhiệt động.

A. Phân tích chất rắn ban đầu

Các biểu đồ quét của nhiễu xạ bột tia X (XRD), nhiệt quét vi sai (DSC), và phân tích trọng lực nhiệt (TGA) của hợp chất rắn ban đầu có công thức (1) thu được từ ví dụ

3A, ở trên, chỉ ra rằng chất rắn ban đầu là vật liệu tinh thể và là hỗn hợp của dạng 1 và hydrat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước. Theo biểu đồ quét DSC (FIG. 12B), chất rắn cho thấy sự thu nhiệt nằm trong khoảng 50°C-100°C; nó cũng cho thấy sự tỏa nhiệt ở 284°C; và chất rắn nóng chảy dần dần ở 364°C. Theo biểu đồ quét TGA (FIG. 12C), quan sát thấy sự mất mát khối lượng 1,4% trước khi đạt 100°C.

Độ hòa tan của chất rắn ban đầu được đo bằng phương pháp trọng lực và được chỉ ra rằng hợp chất này có độ hòa tan thấp ở RT và ở 50°C trong tất cả các dung môi được thử nghiệm ngoài trừ DMF và DMSO. Các kết quả từ thử nghiệm dữ liệu độ hòa tan ở RT và ở 50°C được chỉ ra trong bảng 1.

Bảng 1. Độ hòa tan data của chất rắn ban đầu thu được từ ví dụ 3A

Dung môi	Độ hòa tan ở RT (mg/mL)	Độ hòa tan ở 50°C (mg/mL)
Axeton	1	1
Axetontril	~0	0
MeOH	1	1
Toluen	1	1
EtOH	2	2
IPAc	~0	~0
EA	1	1
MtBE	~0	~0
IPA	2	5
MEK	1	1
MA	~0	~0
n-Propanol	1	2
MIBK	1	1
n-Butyl axetat	~0	~0

Dung môi	Độ hòa tan ở RT (mg/mL)	Độ hòa tan ở 50°C (mg/mL)
Nước	1	1
Heptan	~0	~0
n-Butanol	1	2
DMSO	n/a	n/a
DMF	12	16
DCM	2	2
Axit axetic	~0	3

Thực hiện các thử nghiệm tạo bùn lại trong nhiều dung môi khác nhau. Khoảng 30-80mg chất rắn ban đầu (hydrat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước) được tạo bùn trong 39 dung môi khác nhau (các dung môi tinh khiết và hai thành phần; tỷ lệ của dung môi hữu cơ/nước (theo thể tích) là 95%/5% ở RT và 50°C trong 5 ngày. Ba solvat, một hydrat không hợp thức, và mười một dạng không solvat hóa được xác định. Dấu “*” sau mỗi dạng cụ thể, ví dụ, dạng 2*, chỉ ra rằng các dạng đó có biểu đồ nhiệt quét XRD tương tự với sự khác biệt nhỏ và được xem là thuộc cùng nhóm. Nói chung, các dạng được xác định cho thấy nhiều quá trình thu nhiệt/tỏa nhiệt trên các biểu đồ nhiệt quét vi sai (DSC); dạng 9 cho thấy quá trình thu nhiệt duy nhất. XRD của cả mẫu ướt và khô được quét (FIG. 12A (mẫu khô)). Dữ liệu được chỉ ra trong các bảng 2 và 3 dưới đây.

Bảng 2. Kết quả của các thử nghiệm tạo bùn lại ở RT

Dung môi	Dạng tinh thể (ướt/khô)		Dung môi	Dạng tinh thể (ướt/khô)	
Axeton	Solvat 1	Dạng 2	Axeton/nước	Solvat 2	Dạng 4**
Axetontril	Dạng 2	Dạng 1	Axetontril/nước	Dạng 12	Dạng 1
MeOH	Dạng 13	Dạng 1	MeOH/nước	Dạng 12	Dạng 1
Toluen	Dạng 1	Dạng 2*	Toluen/nước	Dạng 13	Dạng 1
EtOH	Dạng 2*	Dạng 3	EtOH/nước	Solvat 3	Dạng 2

IPAc	Dạng 3	Dạng 4	IPAc/nước	Dạng 12	Dạng 1
EA	Dạng 4*	Dạng 5	EA/nước	Dạng 12	Dạng 1
MtBE	Dạng 5*	Dạng 6	MtBE/nước	Dạng 12	Dạng 1
IPA	Dạng 6	Dạng 7	IPA/nước	Dạng 6	Dạng 6
MEK	Dạng 7	Dạng 4	MEK/nước	Dạng 7	Dạng 7
MA	Dạng 4	Dạng 4*	MA/nước	Dạng 13	Dạng 1
n-Propanol	Dạng 4*	Dạng 8	n-Propanol/nước	Dạng 2**	Dạng 2**
MIBK	Dạng 8	Dạng 3	MIBK/nước	Dạng 12	Dạng 1
n-Butyl axetat	Dạng 3*	Dạng 1	n-Butyl axetat/nước	Dạng 13	Dạng 12
Nước	Dạng 13	Dạng 1	Heptan/nước	Dạng 13	Dạng 12
Heptan	Dạng 1	Dạng 9	n-Butanol/nước	Dạng 13	Dạng 13
n-Butanol	Dạng 9	Dạng 10	DMSO/nước	vô định hình	Dạng 10
DMSO	vô định hình	Dạng 11	DMF/nước	Dạng 11	Dạng 11
DMF	Dạng 11	Dạng 1	DCM/nước	Dạng 13	Dạng 1
DCM	Dạng 1	Dạng 2			

Bảng 3. Kết quả của các thử nghiệm tạo bùn lại ở 50°C

Dung môi	Dạng tinh thể (ướt/khô)		Dung môi	Dạng tinh thể (ướt/khô)	
Axeton	Solvat 2	Dạng 4**	Axeton/nước	Dạng 4**	Dạng 4**
Axetontril	Dạng 2*	Dạng 2	Axetontril/nước	Dạng 13	Dạng 13
MeOH	Dạng 1	Dạng 1	MeOH/nước	Dạng 13	Dạng 13
Toluen	Dạng 1	Dạng 1	Toluen/nước	Dạng 13	Dạng 13
EtOH	Dạng 2*	Dạng 2*	EtOH/nước	Dạng 9	Dạng 9

IPAc	Dạng 9	Dạng 9	IPAc/nước	Dạng 13	Dạng 13
EA	Dạng 4*	Dạng 4	EA/nước	Dạng 4*	Dạng 4*
MtBE	Dạng 5*	Dạng 4	MtBE/nước	Dạng 13	Dạng 13
IPA	Dạng 6	Dạng 6	IPA/nước	Dạng 6	Dạng 6
MEK	Dạng 7	Dạng 7	MEK/nước	Dạng 7	Dạng 7
MA	Dạng 4	Dạng 4	MA/nước	Dạng 12	Dạng 4
n-Propanol	Dạng 4	Dạng 4**	n-Propanol/nước	Dạng 9	Dạng 9
MIBK	Dạng 8	Dạng 8	MIBK/nước	Dạng 13	Dạng 1
n-Butyl axetat	Dạng 9	Dạng 9	n-Butyl axetat/nước	Dạng 13	Dạng 1
Nước	Dạng 13	Dạng 13	Heptan/nước	Dạng 13	Dạng 1
Heptan	Dạng 13	Dạng 13	n-Butanol/nước	Dạng 13	Dạng 1
n-Butanol	Dạng 9	Dạng 9	DMSO/nước	Vô định hình	Dạng 10
DMSO	Vô định hình	Dạng 10*	DMF/nước	Dạng 11	Dạng 11
DMF	Dạng 11	Dạng 11*	DCM/nước	Dạng 13	Dạng 1
DCM	Dạng 13	Dạng 13			

Các thử nghiệm bunn xác định 3 dạng được solvat hóa từ các mẫu ướt (Solvat 1, 2, và 3); 2 hydrat không hợp thức của dạng 1 (các dạng 12 và 13); và 11 dạng không được solvat hóa (các dạng 1-11). Trong một số trường hợp, thu được các biểu đồ quét XRD tương tự nhau với sự khác biệt nhỏ. Chúng được xem là một phần của nhóm giống nhau (ví dụ, dạng giống nhau). Ví dụ, các biểu đồ quét XRD của dạng 2 và dạng 2* là tương tự và được xem là thuộc về cùng nhóm. Thu được dạng được solvat hóa từ phân tích mẫu ướt; sau khi sấy khô, mẫu chỉ ra XRD khác nhau.

Thu được solvat 1 từ axeton ở RT, và sau khi sấy khô, chất rắn có độ kết tinh thấp được sinh ra. Thu được solvat 2 từ axeton (ở RT) và axeton/nước (ở RT), và sau khi sấy khô, dạng 4** được sinh ra. Thu được solvat 3 từ EtOH/nước ở RT, và sau khi sấy khô, dạng 2 được sinh ra.

B. Dạng 1

Các thử nghiệm mà sinh ra dạng 1 được chỉ ra trong bảng 4, bên dưới. Nói chung, thu được dạng 1 từ việc sấy khô dạng 13 hoặc dạng 12. Dạng 1 có thể được xem là hydrat tách nước. Tạo bùn lại trong nhiều dung môi hai thành phần (với 5% nước) sinh ra dạng 1. Độ tinh khiết của chất rắn dư là 98,9%. KF của chất rắn dạng 1 (một mẫu) là 5,8%; MeOH dư của chất rắn dạng 1 là 0,01%. Thực hiện quét TGA của chất rắn dạng 1 được sấy khô hoàn toàn (FIG. 1C). Quan sát thấy sự mất mát 0,33% khối lượng trước khi đạt 100°C.

Dạng 1 cho thấy các đỉnh tinh thể nhọn trên biểu đồ quét XRD (FIG. 1A). Các đỉnh XRD của dạng 1 được chỉ ra trong bảng 5, dưới đây. Theo biểu đồ quét DSC (FIG. 1B), chất rắn cho thấy sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C; nó cho thấy sự tỏa nhiệt ở 281°C; và điểm nóng chảy là 363°C.

Sấy khô chất rắn dạng 1 ở 75°C trong điều kiện chân không qua đêm, và thực hiện việc quét XRD, DSC, và TGA. So sánh các biểu đồ quét XRD thứ nhất và thứ hai (sau khi sấy khô ở 75°C trong điều kiện chân không qua đêm), cho thấy không có sự thay đổi. tuy nhiên, các biểu đồ quét DSC chỉ ra không có sự thu nhiệt. Sự biến mất của đỉnh đầu trên biểu đồ quét DSC không ảnh hưởng lên vết XRD, cho thấy rằng sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C trên biểu đồ quét DSC là do dung môi tự do.

Gia nhiệt chất rắn dạng 1 trong buồng DSC đến 305°C (trải qua sự thu nhiệt/exotherm around 280°C), và sau đó quét bằng XRD. So sánh các biểu đồ quét của XRD và DSC thứ nhất và thứ ba cho thấy sau khi gia nhiệt đến 305°C, dạng 1 được chuyển đổi thành dạng 9. Do đó, sự thu nhiệt/tỏa nhiệt quanh 280°C có thể là do các sự kiện nóng chảy/kết tinh.

Dạng 1 có khuynh hướng chuyển đổi thành hydrat không hợp thức của dạng 1 có khối lượng nằm trong khoảng từ 1% đến khoảng 20% theo khối lượng nước (ví dụ, dạng 13) ở độ ẩm tương đối (RH) trên 40~50%. Hydrat này mất nước dưới 30% RH. Dạng 1 được chuyển đổi thành hydrat không hợp thức của dạng 1 khi tiếp xúc với không khí.

Biểu đồ quét sự hấp thu hơi động (DVS) của chất rắn dạng 1 cho thấy sự hấp thu nước 17% ở 90% RH (FIG. 1D). Dữ liệu XRD chỉ ra rằng chất rắn được sử dụng trong thử nghiệm DVS được chuyển đổi thành dạng hydrat trước khi bắt đầu kiểm tra DVS. Tuy nhiên, ở 0% RH, nước bị mất đi, có lẽ chỉ ra rằng chất rắn là dạng 1.

Bảng 4. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 1

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 1	MeOH	RT	Dạng 13	Dạng 1
	MeOH	50°C	Dạng 1	Dạng 1
	Toluen	RT	Dạng 1	Dạng 1
	Toluen	50°C	Dạng 1	Dạng 1
	Nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	Heptan	RT	Dạng 1	Dạng 1
	DCM	RT	Dạng 1	Dạng 1
	Axetontril/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MeOH/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	Toluen/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	IPAc/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	EA/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MtBE/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MA/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	MIBK/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MIBK/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	DCM/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	DCM/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	n-Butyl axetat/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1

	Heptan/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	n-Butanol/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1

*Lượng nước trong dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 5. Các đỉnh XRD của dạng 1

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
5,778	15,2835	57	97	28,3	1765	18,5	0,309
6,801	12,9871	19	343	100	8306	87,1	0,412
9,26	9,5427	20	178	51,9	3884	40,7	0,371
12,421	7,1203	30	231	67,3	4862	51	0,358
13,919	6,357	35	147	42,9	3668	38,5	0,424
14,501	6,1033	40	133	38,8	3439	36,1	0,44
16,5	5,3681	47	196	57,1	4286	44,9	0,372
17,26	5,1333	53	46	13,4	560	5,9	0,207
18,52	4,7868	68	342	99,7	9539	100	0,474
19,161	4,6282	54	215	62,7	4130	43,3	0,327
20,302	4,3706	49	133	38,8	2823	29,6	0,361
20,619	4,304	43	80	23,3	2047	21,5	0,435
23,056	3,8543	41	38	11,1	765	8	0,342
24,642	3,6098	33	175	51	7235	75,8	0,703
25,302	3,5171	86	80	23,3	2345	24,6	0,498
26,1	3,4113	83	69	20,1	1545	16,2	0,381
27,46	3,2453	52	46	13,4	872	9,1	0,322
28,739	3,1038	39	84	24,5	2146	22,5	0,434
30,444	2,9337	34	32	9,3	1080	11,3	0,54

33,302	2,6882	30	27	7,9	683	7,2	0,405
--------	--------	----	----	-----	-----	-----	-------

C. Các dạng 2, 2*, và 2***

Các thử nghiệm sinh ra các dạng 2, 2*, và 2** được chỉ ra trong bảng 6, bên dưới. các biểu đồ quét XRD của các dạng 2, 2* và 2** được thực hiện (Các Fig. 2A, 2D, và 2G cho thấy các biểu đồ quét XRD của các dạng 2, 2*, và 2**, tương ứng). Các đỉnh XRD của các dạng 2 và 2* được chỉ ra trong các bảng 7 và 8, bên dưới, tương ứng. Các biểu đồ quét DSC cũng được thực hiện (Các Fig. 2B, 2E, và 2H thể hiện các biểu đồ quét DSC của các dạng 2, 2*, và 2**, tương ứng). Theo các biểu đồ quét DSC, mỗi dạng 2, 2* và 2** cho thấy sự thu nhiệt trong khoảng 50°C-100°C, và nhiều lần thu nhiệt và tỏa nhiệt trước khi nóng chảy ở 363°C. Sự thu nhiệt trước khi đạt 100°C có thể là do sự chứa nước/dung môi trong chất rắn. Thu được dạng 2 từ axetonitril; dạng 2* từ etanol; dạng 2** từ n-propanol/5% nước.

Biểu đồ quét TGA của dạng 2 (FIG. 2C) cho thấy mất 2,7% khối lượng trước khi đạt 116°C. FIG. 2F cho thấy biểu đồ quét TGA của dạng 2*.

Ảnh PLM của dạng 2 thu được (không được thể hiện), chỉ ra rằng kích cỡ hạt của chất rắn này là khoảng 50µm.

Gia nhiệt chất rắn dạng 2 trong máy DSC đến 90°C (trải qua sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C); đến 270°C (trải qua sự thu nhiệt/tỏa nhiệt xung quanh khoảng 240°C); và cuối cùng đến 330°C (trải qua tỏa nhiệt xung quanh khoảng 330°C). Phân tích chất rắn dư bằng XRD. Theo các biểu đồ quét XRD và DSC thứ nhất và thứ hai, dạng này không thay đổi trước và sau khi gia nhiệt đến 90°C. Sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C có thể là dung môi hoặc hydrat tự do. Theo các biểu đồ quét XRD và DSC thứ nhất và thứ ba, sau khi gia nhiệt mẫu dạng 2 đến 270°C, chất rắn chuyển đổi sang các chất rắn độ kết tinh thấp. Theo các biểu đồ quét XRD và DSC thứ nhất và thứ tư, sau khi gia nhiệt mẫu đến 330°C, chất rắn chuyển đổi thành dạng 9. Do đó, tỏa nhiệt xung quanh khoảng 290°C là sự kiện kết tinh lại. Theo lớp XRD và DSC, trạng thái của dạng 2* là tương tự dạng 2.

Axetonitril và EtOH dư trong dạng 2 và 2* không được phát hiện.

Bảng 6. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các dạng 2, 2*, và 2**

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Uớt	Khô
------	----------	----------	-----	-----

Dạng 2	Axetontril	RT	Dạng 2	Dạng 2
	Axetontril	50°C	Dạng 2*	Dạng 2
	EtOH/nước	RT	Solvat 3	Dạng 2
Dạng 2*	EtOH	RT	Dạng 2*	Dạng 2*
	EtOH	50°C	Dạng 2*	Dạng 2*
	Axetontril	50°C	Dạng 2*	Dạng 2
Dạng 2**	n- Propanol/nước	RT	Dạng 2**	Dạng 2**

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 7. Các đỉnh XRD của dạng 2

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
7,021	12,5802	164	2202	54,1	36151	38,2	0,279
8,298	10,6462	156	194	4,8	2332	2,5	0,204
10,399	8,5	193	397	9,8	6246	6,6	0,267
11,258	7,8531	206	151	3,7	1407	1,5	0,158
12,239	7,2259	181	287	7	5980	6,3	0,354
14,1	6,2759	186	648	15,9	14147	15	0,371
14,597	6,0632	195	182	4,5	7983	8,4	0,746
16,18	5,4734	235	201	4,9	4033	4,3	0,341
16,561	5,3484	251	280	6,9	8382	8,9	0,509
17,033	5,2013	288	160	3,9	1810	1,9	0,192
17,639	5,0238	295	366	9	3542	3,7	0,165
18,878	4,6968	316	1210	29,7	29303	31	0,412
19,22	4,614	333	585	14,4	21169	22,4	0,615

19,863	4,4662	340	95	2,3	437	0,5	0,078
20,411	4,3474	385	86	2,1	671	0,7	0,133
21,48	4,1335	532	1944	47,8	61345	64,8	0,536
22,04	4,0297	647	4071	100	94605	100	0,395
23,036	3,8576	634	142	3,5	1478	1,6	0,177
24,24	3,6686	497	1688	41,5	28976	30,6	0,292
25,561	3,482	422	120	2,9	2545	2,7	0,361
25,918	3,4349	365	271	6,7	11426	12,1	0,717
26,379	3,3759	349	497	12,2	15133	16	0,518
26,739	3,3313	387	181	4,4	2845	3	0,267
27,979	3,1863	297	235	5,8	4050	4,3	0,293
29,043	3,072	338	347	8,5	4584	4,8	0,225
29,661	3,0094	321	310	7,6	7879	8,3	0,432
30,204	2,9565	355	135	3,3	1501	1,6	0,189
31,58	2,8308	232	206	5,1	3991	4,2	0,329
32,602	2,7443	193	63	1,5	1129	1,2	0,305

Bảng 8. Các đỉnh XRD của dạng 2*

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
4,859	18,1701	127	87	1,2	1714	1,9	0,335
7,119	12,4067	148	3587	48,4	44853	50,4	0,213
8,321	10,6166	149	407	5,5	4871	5,5	0,203
10,439	8,4669	186	1184	16	13629	15,3	0,196
11,319	7,8109	190	413	5,6	4673	5,3	0,192
12,3	7,1899	179	1010	13,6	13220	14,9	0,223

12,803	6,9089	182	140	1,9	1587	1,8	0,193
14,121	6,2667	179	1966	26,5	27290	30,7	0,236
14,559	6,0791	199	169	2,3	4381	4,9	0,441
16,236	5,4546	244	436	5,9	5696	6,4	0,222
16,62	5,3297	271	674	9,1	7919	8,9	0,2
17,059	5,1935	313	629	8,5	6279	7,1	0,17
17,699	5,0071	303	1094	14,7	12619	14,2	0,196
18,858	4,7018	359	2334	31,5	31734	35,7	0,231
19,321	4,5903	325	1650	22,2	28313	31,8	0,292
19,823	4,4751	412	127	1,7	582	0,7	0,078
20,321	4,3665	327	333	4,5	3361	3,8	0,172
21,479	4,1336	451	3245	43,8	56365	63,3	0,295
22,119	4,0154	612	7417	100	89000	100	0,204
22,782	3,9	536	327	4,4	11890	13,4	0,618
23,098	3,8475	466	638	8,6	11127	12,5	0,296
24,3	3,6597	361	4873	65,7	61170	68,7	0,213
25,599	3,4769	487	475	6,4	7278	8,2	0,26
25,88	3,4399	541	562	7,6	10968	12,3	0,332
26,361	3,3782	372	1289	17,4	20859	23,4	0,275
26,739	3,3312	266	660	8,9	13196	14,8	0,34
27,938	3,1909	284	560	7,6	9888	11,1	0,3
28,641	3,1142	319	210	2,8	2324	2,6	0,188
29,398	3,0357	357	100	1,3	2376	2,7	0,404
29,779	2,9977	295	708	9,5	13168	14,8	0,316
30,3	2,9473	283	451	6,1	6600	7,4	0,249

31,658	2,8239	239	667	9	9228	10,4	0,235
32,519	2,7511	221	191	2,6	2896	3,3	0,258
33,903	2,6419	213	72	1	876	1	0,207
34,82	2,5744	229	110	1,5	3822	4,3	0,591
35,504	2,5264	230	97	1,3	3876	4,4	0,679

D. Dạng 3

Các thử nghiệm sinh ra dạng 3 được chỉ ra trong bảng 9, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD và DSC của dạng 3 có thể được lập (Các Fig. 3A và 3B, tương ứng). Bảng 10, bên dưới, thể hiện các đỉnh XRD của dạng 3. Quan sát được nhiều quá trình tỏa nhiệt và thu nhiệt từ biểu đồ quét DSC của dạng 3.

Biểu đồ quét TGA của dạng 3 được lập (FIG. 3C) và cho thấy mất 1,6% khối lượng của chất rắn trước khi đạt 81°C, sau đó mất 1,7% khối lượng trong khoảng 81°C và 169°C.

Thu được dạng 3 từ IPAc ở RT, trong khi thu được dạng 3* từ tạo bùn lại trong n-butyl axetat.

Bảng 9. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 3 và dạng 3*

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 3	IPAc	RT	Dạng 3	Dạng 3
	n-Butyl axetat	RT	Dạng 3*	Dạng 3
Dạng 3*	n-Butyl axetat	RT	Dạng 3*	Dạng 3

Bảng 10. Các đỉnh XRD của dạng 3

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
5,024	17,5739	231	87	4,4	845	1,9	0,165
6,34	13,9294	368	1030	52,5	12361	27,5	0,204
7,219	12,2357	182	1962	100	36491	81,1	0,316

8,441	10,4665	188	159	8,1	3261	7,2	0,349
9,237	9,5659	207	320	16,3	3365	7,5	0,179
10,561	8,37	240	278	14,2	6270	13,9	0,383
10,998	8,0381	217	849	43,3	17119	38,1	0,343
11,46	7,715	256	87	4,4	662	1,5	0,129
12,439	7,11	215	311	15,9	6502	14,5	0,355
12,865	6,8756	209	92	4,7	1599	3,6	0,295
14,22	6,2233	231	522	26,6	12265	27,3	0,399
15,524	5,7034	273	311	15,9	2957	6,6	0,162
16,021	5,5276	309	218	11,1	2669	5,9	0,208
16,78	5,2792	368	330	16,8	3780	8,4	0,195
17,181	5,1567	384	99	5	2614	5,8	0,449
17,782	4,9837	428	496	25,3	6264	13,9	0,215
18,381	4,8227	509	551	28,1	5102	11,3	0,157
19,02	4,6622	447	589	30	20513	45,6	0,592
19,758	4,4896	487	423	21,6	14362	31,9	0,577
20,8	4,267	520	214	10,9	1518	3,4	0,121
21,19	4,1893	408	418	21,3	4581	10,2	0,186
21,6	4,1107	553	1017	51,8	41986	93,3	0,702
22,181	4,0044	662	1736	88,5	44981	100	0,44
23,185	3,8333	508	259	13,2	3327	7,4	0,218
24,44	3,6392	467	1441	73,4	29510	65,6	0,348
25,198	3,5313	551	232	11,8	1362	3	0,1
25,618	3,4745	557	79	4	365	0,8	0,079
26,103	3,4109	512	180	9,2	7374	16,4	0,696

26,479	3,3634	475	306	15,6	11652	25,9	0,647
27,3	3,264	455	133	6,8	1016	2,3	0,13
28,04	3,1796	378	93	4,7	1485	3,3	0,271
28,82	3,0953	372	201	10,2	3455	7,7	0,292
29,258	3,0499	362	76	3,9	2580	5,7	0,577
29,88	2,9878	334	191	9,7	4011	8,9	0,357
31,802	2,8115	251	205	10,4	4094	9,1	0,34
32,62	2,7429	231	87	4,4	1109	2,5	0,217
32,943	2,7167	215	52	2,7	1107	2,5	0,362
33,961	2,6375	217	101	5,1	1686	3,7	0,284

E. Dạng 4

Các thử nghiệm sinh ra các dạng 4, 4*, và 4** được chỉ ra trong bảng 11, bên dưới. XRD của các dạng 4, 4*, và 4** được lập (Các Fig. 4A, 4D, và 4G, tương ứng). Các bảng 12 và 13, bên dưới, thể hiện các đỉnh XRD của dạng 4 và dạng 4*, tương ứng. Quét DSC của các dạng 4, 4*, và 4** cũng được thực hiện (Các Fig. 4B, 4E, và 4H, tương ứng). Theo các biểu đồ quét DSC, dạng 4 cho thấy thu nhiệt trong khoảng 50°C-100°C, sau đó bởi nhiều quá trình thu nhiệt/tỏa nhiệt, và sau đó nóng chảy xung quanh khoảng 367°C. Các dạng 4* và 4** cho thấy các biểu đồ DSC tương tự như dạng 4.

Các biểu đồ quét TGA của dạng 4, dạng 4*, và dạng 4** được lập (Các Fig. 4C, 4F, và 4I, tương ứng). Đối với dạng 4, mất 8,3% khối lượng trước khi đạt 200°C; đối với dạng 4*, mất 4,4% khối lượng trước khi đạt 102°C, sau đó mất 0,5% khối lượng trong khoảng 102°C và 250°C; và đối với dạng 4**, có ba giai đoạn mất khối lượng, là 2,8%, 1,9%, và 1,3%, tương ứng.

Các dạng rắn này thu được từ methyl axetat, n-propanol, MIBK, MtBE, ethyl axetat, axeton/nước, và ethyl axetat/nước.

Bảng 11. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các dạng 4, 4*, và 4**

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
------	----------	----------	-----	-----

Dạng 4	EA	RT	Dạng 4*	Dạng 4
	EA	50°C	Dạng 4*	Dạng 4
	MA	RT	Dạng 4	Dạng 4
	MA	50°C	Dạng 4	Dạng 4
	MA/nước	50°C	Dạng 12	Dạng 4
	MtBE	50°C	Dạng 5*	Dạng 4
	n-Propanol	RT	Dạng 4	Dạng 4*
Dạng 4*	EA	RT	Dạng 4*	Dạng 4*
	EA	50°C	Dạng 4*	Dạng 4
	EA/nước	50°C	Dạng 4*	Dạng 4*
	n-Propanol	RT	Dạng 4	Dạng 4*
Dạng 4**	Axeton/nước	RT	Solvat 2	Dạng 4**
	Axeton	50°C	Solvat 2	Dạng 4**
	n-Propanol	50°C	Dạng 4	Dạng 4**
	Axeton/nước	50°C	Dạng 4**	Dạng 4**

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 12. Các đỉnh XRD của dạng 4

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
3,433	25,7129	197	48	1	697	0,7	0,247
7,019	12,5829	222	3897	77,3	66968	69,4	0,292
8,659	10,203	242	448	8,9	8198	8,5	0,311
8,98	9,8395	223	219	4,3	7649	7,9	0,594
9,64	9,1672	251	516	10,2	6969	7,2	0,23
10,917	8,0978	210	77	1,5	1041	1,1	0,23

12,339	7,1673	220	465	9,2	9572	9,9	0,35
13,82	6,4023	268	501	9,9	11493	11,9	0,39
14,278	6,1981	271	192	3,8	7288	7,6	0,645
14,923	5,9314	288	172	3,4	1636	1,7	0,162
16,462	5,3804	310	329	6,5	3066	3,2	0,158
17,041	5,199	375	105	2,1	942	1	0,153
17,638	5,0241	435	1073	21,3	13511	14	0,214
18,281	4,8488	487	772	15,3	9782	10,1	0,215
19,52	4,5437	504	1590	31,5	31949	33,1	0,342
21,759	4,081	677	5040	100	96504	100	0,326
23,22	3,8275	693	1457	28,9	28109	29,1	0,328
25,12	3,5421	710	3091	61,3	69330	71,8	0,381
25,76	3,4556	455	827	16,4	22029	22,8	0,453
27,221	3,2733	419	180	3,6	2915	3	0,275
28,638	3,1145	409	210	4,2	4338	4,5	0,351
29,259	3,0498	461	568	11,3	11998	12,4	0,359
30,137	2,9629	409	149	3	1946	2	0,222
31,817	2,8102	253	110	2,2	4034	4,2	0,623
32,319	2,7677	245	137	2,7	3829	4	0,475

Bảng 13. Các đỉnh XRD của dạng 4*

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
4,981	17,7282	270	684	15,8	12231	12,6	0,304
7,22	12,2329	244	3416	79	65744	67,8	0,327
8,459	10,4447	202	335	7,7	4814	5	0,244

10,56	8,3707	219	629	14,5	10739	11,1	0,29
11,42	7,7419	240	203	4,7	2908	3	0,244
12,42	7,1209	221	614	14,2	11445	11,8	0,317
13,019	6,7947	238	59	1,4	423	0,4	0,122
14,26	6,2057	227	1052	24,3	20787	21,4	0,336
16,318	5,4274	409	85	2	665	0,7	0,133
16,722	5,2973	332	496	11,5	8980	9,3	0,308
17,199	5,1515	393	226	5,2	3448	3,6	0,259
17,82	4,9733	402	725	16,8	8502	8,8	0,199
18,98	4,672	432	1352	31,3	36895	38,1	0,464
19,44	4,5623	439	990	22,9	28546	29,4	0,49
20,46	4,3371	444	119	2,8	1163	1,2	0,166
21,58	4,1144	458	1982	45,8	71568	73,8	0,614
22,22	3,9974	837	4325	100	96937	100	0,381
23,16	3,8373	758	114	2,6	1085	1,1	0,162
24,42	3,6421	522	2466	57	48977	50,5	0,338
25,679	3,4663	590	252	5,8	5211	5,4	0,352
26,5	3,3607	470	671	15,5	23177	23,9	0,587
26,95	3,3056	356	313	7,2	3645	3,8	0,198
28,118	3,1709	385	255	5,9	5045	5,2	0,336
29,9	2,9858	360	383	8,9	13112	13,5	0,582
30,421	2,9359	346	239	5,5	5602	5,8	0,398
31,779	2,8134	293	336	7,8	5905	6,1	0,299
32,618	2,743	267	124	2,9	1934	2	0,265

F. Các dạng 5 và 5*

Các thử nghiệm sinh ra các dạng 5 và 5* được chỉ ra trong bảng 14, bên dưới. Biểu đồ quét XRD của các dạng 5 và 5* được lập (Các Fig. 5A và 5D, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 5 được chỉ ra trong bảng 15, bên dưới. Quét DSC của dạng 5 cũng được thực hiện và cho thấy thu nhiệt trong khoảng 50°C-100°C, và nhiều lần thu nhiệt và tỏa nhiệt trước khi nóng chảy ở 363°C (Fig. 5B).

Biểu đồ quét TGA của chất rắn dạng 5 cho thấy mất 3,1% khối lượng trước khi đạt 100°C, sau đó mất 1,7% khối lượng trong khoảng 100°C và 250°C (FIG. 5C).

Các dạng 5 và 5* thu được từ tạo bùn dạng 12 trong MtBE ở RT và 50°C. Chất rắn ướt thể hiện dạng 5*, trong khi chất rắn khô chỉ ra dạng 5.

Bảng 14. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các dạng 5 và 5*

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 5	MtBE	RT	Dạng 5*	Dạng 5
Dạng 5*	MtBE	RT	Dạng 5*	Dạng 5
	MtBE	50°C	Dạng 5*	Dạng 4

Bảng 15. Các đỉnh XRD của dạng 5

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
5,098	17,3185	260	155	2,4	2464	2,1	0,27
6,38	13,8428	256	1778	27,7	34733	29,6	0,332
7,28	12,1332	214	3964	61,6	78158	66,5	0,335
8,518	10,3715	234	241	3,7	3170	2,7	0,224
9,24	9,5627	227	472	7,3	6614	5,6	0,238
10,639	8,3083	266	765	11,9	20508	17,5	0,456
11,019	8,0226	242	1596	24,8	37620	32	0,401
11,483	7,6998	398	133	2,1	949	0,8	0,121
12,44	7,1091	246	584	9,1	11910	10,1	0,347
12,94	6,8358	249	152	2,4	4189	3,6	0,469

14,301	6,1883	279	1114	17,3	22226	18,9	0,339
14,839	5,9648	300	167	2,6	5989	5,1	0,61
15,581	5,6827	404	376	5,8	4045	3,4	0,183
16,08	5,5073	452	459	7,1	9013	7,7	0,334
16,357	5,4146	509	260	4	11967	10,2	0,782
16,839	5,2606	521	473	7,4	7195	6,1	0,259
17,254	5,1351	550	258	4	4373	3,7	0,288
17,839	4,968	562	414	6,4	4207	3,6	0,173
18,439	4,8078	667	590	9,2	5946	5,1	0,171
19,059	4,6527	616	1603	24,9	35964	30,6	0,381
19,5	4,5486	671	1163	18,1	30384	25,9	0,444
20,882	4,2506	850	305	4,7	2860	2,4	0,159
21,679	4,0959	935	2272	35,3	66194	56,4	0,495
22,28	3,9867	1083	6430	100	117449	100	0,311
23,221	3,8273	856	564	8,8	9429	8	0,284
24,461	3,6361	697	4250	66,1	74709	63,6	0,299
25,276	3,5206	726	170	2,6	1349	1,1	0,135
26,081	3,4137	756	442	6,9	17518	14,9	0,674
26,52	3,3582	689	1014	15,8	34615	29,5	0,58
28,139	3,1686	528	306	4,8	4846	4,1	0,269
28,821	3,0952	533	463	7,2	7067	6	0,259
29,94	2,9819	499	755	11,7	15565	13,3	0,35
30,458	2,9324	435	467	7,3	9861	8,4	0,359
31,86	2,8065	343	648	10,1	13697	11,7	0,359
32,642	2,741	314	125	1,9	2403	2	0,327

34,002	2,6344	298	123	1,9	1956	1,7	0,27
--------	--------	-----	-----	-----	------	-----	------

G. Dạng 6

Các thử nghiệm sinh ra dạng 6 được chỉ ra trong bảng 16, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD và DSC của dạng 6 được lập (Các Fig. 6A và 6B, tương ứng). Theo biểu đồ quét DSC, chất rắn cho thấy sự tỏa nhiệt nhẹ ở 250°C và nhiệt độ nóng chảy ở 358°C.

Dạng 6 thu được bằng cách tạo bùn vật liệu ban đầu trong IPA và IPA/5% nước ở RT và 50°C.

Bảng 16. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 6

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Uớt	Khô
Dạng 6	IPA	RT	Dạng 6	Dạng 6
	IPA	50°C	Dạng 6	Dạng 6
	IPA/nước	RT	Dạng 6	Dạng 6
	IPA/nước	50°C	Dạng 6	Dạng 6

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

H. Dạng 7

Các thử nghiệm sinh ra dạng 7 được chỉ ra trong bảng 17, bên dưới. các biểu đồ quét XRD và DSC của dạng 7 được lập (Các Fig. 7A và 7B, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 7 được chỉ ra trong bảng 18, bên dưới. Theo biểu đồ quét DSC, chất rắn thể hiện hai lần tỏa nhiệt ở 227°C và 299°C, sau đó nóng chảy ở 365°C. Dạng 7 thể hiện mức kết tinh thấp trên XRD. Tỏa nhiệt hai lần trên biểu đồ quét DSC có thể liên quan đến độ kết tinh thấp quan sát được trên biểu đồ quét XRD.

Biểu đồ quét TGA của chất rắn dạng 7 cho thấy mất 12% khối lượng trước khi đạt 200°C (FIG. 7C).

Dạng 7 thu được từ MEK và MEK/5% nước ở RT và 50°C.

Bảng 17. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 7

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Uớt	Khô
Dạng 7	MEK	RT	Dạng 7	Dạng 7

	MEK	50°C	Dạng 7	Dạng 7
	MEK/nước	RT	Dạng 7	Dạng 7
	MEK/nước	50°C	Dạng 7	Dạng 7

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 18. Các đỉnh XRD của dạng 7

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
4,94	17,8745	362	1384	23,3	50829	29,2	0,624
7,06	12,5111	286	3171	53,3	69159	39,8	0,371
8,759	10,0876	370	628	10,6	9606	5,5	0,26
9,9	8,9272	429	537	9	11110	6,4	0,352
10,881	8,1241	546	879	14,8	16425	9,4	0,318
11,84	7,4681	588	413	6,9	7187	4,1	0,296
12,997	6,8061	463	135	2,3	1351	0,8	0,17
14,404	6,1442	604	126	2,1	3331	1,9	0,449
15,1	5,8626	791	596	10	8819	5,1	0,252
15,92	5,5622	792	593	10	24460	14,1	0,701
16,581	5,3421	739	641	10,8	14919	8,6	0,396
18,5	4,7919	1066	1555	26,1	43174	24,8	0,472
19,4	4,5717	1087	930	15,6	17521	10,1	0,32
20,382	4,3535	1178	154	2,6	867	0,5	0,096
21,56	4,1183	1424	5949	100	173972	100	0,497
22,098	4,0192	1830	692	11,6	17678	10,2	0,434
23,22	3,8275	1749	1971	33,1	42151	24,2	0,364
24,203	3,6743	1776	351	5,9	11935	6,9	0,578

24,884	3,5751	1658	271	4,6	2378	1,4	0,149
25,759	3,4556	1416	492	8,3	19894	11,4	0,687
26,3	3,3858	1335	499	8,4	23631	13,6	0,805
27,34	3,2594	1192	307	5,2	4494	2,6	0,249
28,641	3,1142	1004	382	6,4	18030	10,4	0,802
29,078	3,0684	979	324	5,4	14234	8,2	0,747
30,28	2,9492	759	711	12	16004	9,2	0,383
31,985	2,7959	551	111	1,9	4816	2,8	0,738
33,402	2,6804	509	102	1,7	2060	1,2	0,343
34,24	2,6167	474	92	1,5	1901	1,1	0,351

I. Dạng 8

Các thử nghiệm sinh ra dạng 8 được chỉ ra trong bảng 19, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD và DSC của dạng 8 được lập (Các Fig. 8A và 8B, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 8 được chỉ ra trong bảng 20, bên dưới. Theo biểu đồ quét DSC, chất rắn cho thấy hai lần thu nhiệt ở 205°C và 231°C, sau đó tỏa nhiệt ở 279°C, sau đó nóng chảy ở 362°C. Dạng 8 cho thấy mức kết tinh thấp trên biểu đồ quét XRD. Sự tỏa nhiệt kép trên biểu đồ quét DSC có thể xác nhận sàng lọc độ kết tinh thấp trên XRD (vật liệu độ kết tinh thấp chuyển đổi sang chất rắn độ kết tinh cao hơn).

Biểu đồ quét TGA của dạng 8 cho thấy mất 4,2% khối lượng trước khi đạt 190°C, sau đó mất 3,9% khối lượng trong khoảng 190°C và 261°C (FIG. 8C).

Thu được dạng 8 từ MIBK ở RT và 50°C. Tạo bùn lại MIBK/5% nước không tạo ra cùng dạng.

Bảng 19. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 8

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 8	MIBK	RT	Dạng 8	Dạng 8
	MIBK	50°C	Dạng 8	Dạng 8

Bảng 20. Các đỉnh XRD của dạng 8

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
6,88	12,8368	318	2815	80,8	71578	51,7	0,432
10,699	8,2619	380	70	2	722	0,5	0,175
11,48	7,7016	344	466	13,4	9513	6,9	0,347
12,66	6,9866	348	136	3,9	1759	1,3	0,22
14,16	6,2496	435	166	4,8	3298	2,4	0,338
15,259	5,8017	483	269	7,7	6267	4,5	0,396
16,879	5,2484	669	333	9,6	7638	5,5	0,39
17,681	5,0121	780	1959	56,2	76035	54,9	0,66
19,618	4,5213	833	134	3,8	2110	1,5	0,268
21,5	4,1296	1116	3484	100	138450	100	0,676
24,244	3,6682	899	99	2,8	2643	1,9	0,454
27,559	3,234	753	366	10,5	11182	8,1	0,519
28,881	3,0889	636	279	8	8137	5,9	0,496
30,878	2,8935	403	87	2,5	1890	1,4	0,369
31,221	2,8624	386	69	2	1898	1,4	0,468

J. Dạng 9

Các thử nghiệm sinh ra dạng 9 được chỉ ra trong bảng 21, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD và DSC của dạng 9 được lập (Các Fig. 9A và 9B, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 9 được chỉ ra trong bảng 22, bên dưới. Theo biểu đồ quét DSC, chất rắn cho thấy nhiệt độ nóng chảy duy nhất ở 364°C.

Biểu đồ quét TGA của dạng 9 cho thấy mất 0,28% khối lượng trước khi đạt 100°C (FIG. 9C).

Các dạng khác, khi được gia nhiệt đến ngay trước khi nóng chảy ở 364°C, dường như chuyển đổi thành dạng 9. Việc này có thể được xác nhận đối với các dạng 1 và 2.

Biểu đồ quét DVS của dạng 9 cho thấy sự hấp thu nước 0,8% ở 90% RH. Dạng 9 không thay đổi dạng của nó trước và sau khi quét DVS (FIG. 9D).

Bảng 21. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 9

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
	n-Butanol	RT	Dạng 9	Dạng 9
Dạng 9	IPAc	50°C	Dạng 9	Dạng 9
	n-Butyl axetat	50°C	Dạng 9	Dạng 9
	n-Butanol	50°C	Dạng 9	Dạng 9
	EtOH/nước	50°C	Dạng 9	Dạng 9
	n- Propanol/nước	50°C	Dạng 9	Dạng 9

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 22. Các đỉnh XRD của dạng 9

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
4,94	17,8746	21	895	100	23398	100	0,444
6,26	14,1076	21	34	3,8	513	2,2	0,257
10,099	8,7516	28	66	7,4	1172	5	0,302
11,883	7,4413	30	46	5,1	828	3,5	0,306
13,16	6,7221	27	37	4,1	400	1,7	0,184
15,341	5,771	39	71	7,9	1541	6,6	0,369
16,518	5,3622	40	93	10,4	1728	7,4	0,316
18,622	4,7608	46	260	29,1	7069	30,2	0,462
19,74	4,4938	80	138	15,4	1937	8,3	0,239
21,101	4,2068	64	342	38,2	8314	35,5	0,413
22,42	3,9622	56	77	8,6	1721	7,4	0,38

24,1	3,6897	58	198	22,1	3904	16,7	0,335
25,2	3,5311	63	157	17,5	3615	15,5	0,391
26,897	3,312	46	44	4,9	1307	5,6	0,505
28,577	3,121	35	54	6	1754	7,5	0,552
29,884	2,9874	32	30	3,4	477	2	0,254
30,926	2,8891	35	32	3,6	682	2,9	0,341

K. Các dạng 10 và 10*

Các thử nghiệm sinh ra các dạng 10 và 10* được chỉ ra trong bảng 23, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD của các dạng 10 và 10* được lập (Các Fig. 10A và 10D, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 10 được chỉ ra trong bảng 24, bên dưới. Các biểu đồ quét DSC của các dạng 10 và 10* cũng được lập và chỉ ra nhiều quá trình thu nhiệt/tỏa nhiệt, sau đó nóng chảy ở 367°C (Các Fig. 10B và 10E, tương ứng).

Các dạng 10 và 10* được tạo ra bằng cách sấy khô các chất rắn vô định hình (thu được từ tạo bùn lại DMSO và DMSO/nước ở RT và 50°C). Cả hai dạng 10 và 10* đều liên kết với DMSO.

Biểu đồ quét TGA của chất rắn dạng 10 cho thấy mất 0,6% khối lượng trước khi đạt 100°C, sau đó mất 3,8% khối lượng trong khoảng 100°C và 170°C, sau đó mất 7,1% khối lượng trong khoảng 170°C và 260°C (FIG. 10C).

Bảng 23. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các dạng 10 và 10*

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 10	DMSO	RT	vô định hình	Dạng 10
	DMSO/nước	RT	vô định hình	Dạng 10
	DMSO/nước	50°C	vô định hình	Dạng 10
Dạng 10*	DMSO	50°C	vô định hình	Dạng 10*

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 24. Các đỉnh XRD của dạng 10

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
6,701	13,1792	148	1553	32,1	31364	34,4	0,343
8,3	10,6444	207	1026	21,2	17914	19,6	0,297
9,38	9,4203	212	1352	27,9	21528	23,6	0,271
10,819	8,1705	223	514	10,6	8714	9,6	0,288
11,919	7,4192	271	635	13,1	9435	10,3	0,253
12,919	6,8469	266	1160	24	22094	24,2	0,324
13,718	6,45	242	81	1,7	856	0,9	0,18
14,84	5,9646	271	244	5	4716	5,2	0,329
15,536	5,6988	312	147	3	1304	1,4	0,151
16,58	5,3424	392	1813	37,5	30451	33,4	0,286
17,821	4,9731	434	2208	45,6	58342	64	0,449
18,16	4,881	434	2862	59,2	89029	97,6	0,529
19,001	4,6667	1021	3215	66,5	45840	50,2	0,242
19,88	4,4623	1163	1454	30,1	19014	20,8	0,222
20,701	4,2873	1514	4838	100	78140	85,7	0,275
21,66	4,0994	596	4067	84,1	91229	100	0,381
23,38	3,8017	596	2251	46,5	64928	71,2	0,49
24,22	3,6717	663	4578	94,6	84228	92,3	0,313
26	3,4242	595	430	8,9	11172	12,2	0,442
27,12	3,2853	639	146	3	1986	2,2	0,231
27,88	3,1974	642	2073	42,8	48132	52,8	0,395
28,88	3,089	638	477	9,9	14155	15,5	0,504

29,867	2,9891	544	205	4,2	4572	5	0,379
30,32	2,9454	528	568	11,7	11936	13,1	0,357
31,098	2,8735	517	443	9,2	5841	6,4	0,224
31,661	2,8236	433	118	2,4	953	1	0,137
33,379	2,6822	433	311	6,4	9235	10,1	0,505
34,22	2,6181	444	281	5,8	6059	6,6	0,367
34,822	2,5743	460	84	1,7	2707	3	0,548
35,438	2,5309	465	89	1,8	858	0,9	0,164

L. Các dạng 11 và 11*

Các thử nghiệm sinh ra các dạng 11 và 11* được chỉ ra trong bảng 25, bên dưới. Các biểu đồ quét XRD của các dạng 11 và 11* được lập (Các Fig. 11A và 11D, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 11 và dạng 11* lần lượt được chỉ ra trong các bảng 26 và 27, bên dưới. Các biểu đồ quét DSC của các dạng 11 và 11* cũng được lập (Các Fig. 11B và 11E, tương ứng). Theo các biểu đồ quét DSC, chất rắn cho thấy nhiều quá trình thu nhiệt/tỏa nhiệt và dần dần nóng chảy ở 368°C. Quan sát thấy halo vô định hình trong XRD của cả hai dạng. Sự tỏa nhiệt kép trên DSC của cả hai dạng cũng có thể liên kết với halo vô định hình được quan sát thấy trên các biểu đồ quét XRD.

Các biểu đồ quét TGA của dạng 11 và 11* được lập (Các Fig. 11C và 11F, tương ứng). Các chất rắn dạng 11 cho thấy mất 0,8% khối lượng trước khi đạt 100°C, sau đó mất 7,0% khối lượng trong khoảng 100°C và 249°C. Các chất rắn dạng 11* cho thấy mất 1,0% khối lượng trước khi đạt 100°C, sau đó mất 7,0% khối lượng trước khi đạt 250°C.

Thu được các dạng 11 và 11* từ DMF và DMF/5% nước ở RT và 50°C.

Bảng 25. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các dạng 11 và 11*

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 11	DMF	RT	Dạng 11	Dạng 11
	DMF	50°C	Dạng 11	Dạng 11*

	DMF/nước	RT	Dạng 11	Dạng 11
	DMF/nước	50°C	Dạng 11	Dạng 11
Dạng 11*	DMF	50°C	Dạng 11	Dạng 11*

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 26. Các đỉnh XRD của dạng 11

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
6,42	13,7554	19	496	81,7	9502	100	0,326
8,421	10,4908	20	335	55,2	5775	60,8	0,293
8,86	9,9726	24	166	27,3	4268	44,9	0,437
10,859	8,1404	21	91	15	1292	13,6	0,241
12,479	7,0871	44	83	13,7	1004	10,6	0,206
12,977	6,8165	29	51	8,4	1542	16,2	0,514
14,519	6,0957	28	91	15	1421	15	0,265
16,801	5,2727	57	104	17,1	2226	23,4	0,364
17,801	4,9787	103	358	59	5109	53,8	0,243
18,519	4,7871	101	607	100	8460	89	0,237
18,861	4,7011	102	125	20,6	1763	18,6	0,24
19,922	4,453	85	383	63,1	7376	77,6	0,327
20,258	4,38	79	180	29,7	5778	60,8	0,546
20,899	4,247	76	105	17,3	1291	13,6	0,209
21,738	4,085	86	55	9,1	757	8	0,234
22,441	3,9585	94	471	77,6	7125	75	0,257
22,859	3,8871	78	167	27,5	3724	39,2	0,379
24,458	3,6365	60	298	49,1	4544	47,8	0,259

26,82	3,3213	45	195	32,1	4777	50,3	0,416
29	3,0764	43	99	16,3	3112	32,8	0,534
29,524	3,023	63	37	6,1	190	2	0,087
31,04	2,8788	38	46	7,6	826	8,7	0,305
31,825	2,8095	36	56	9,2	737	7,8	0,224
32,456	2,7563	31	40	6,6	857	9	0,364

Bảng 27. Các đỉnh XRD của dạng 11*

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
6,441	13,7116	24	424	93,4	8643	100	0,347
6,944	12,7196	20	84	18,5	2078	24	0,421
8,518	10,3718	22	227	50	4871	56,4	0,365
8,86	9,9721	23	147	32,4	3581	41,4	0,414
10,859	8,141	26	107	23,6	1695	19,6	0,269
12,519	7,0648	34	90	19,8	2165	25	0,409
13,021	6,7935	31	54	11,9	1517	17,6	0,478
14,618	6,0547	32	76	16,7	1605	18,6	0,359
16,638	5,3238	55	115	25,3	2410	27,9	0,356
17,838	4,9684	71	368	81,1	6709	77,6	0,31
18,522	4,7864	130	454	100	7473	86,5	0,28
19,96	4,4447	109	315	69,4	6433	74,4	0,347
20,26	4,3795	109	146	32,2	5359	62	0,624
20,904	4,2461	127	58	12,8	559	6,5	0,164
21,639	4,1034	142	194	42,7	4690	54,3	0,411

22,441	3,9586	161	368	81,1	5409	62,6	0,25
22,94	3,8735	78	150	33	6057	70,1	0,686
23,398	3,7988	78	116	25,6	2330	27	0,341
24,44	3,6391	75	305	67,2	5097	59	0,284
26,819	3,3215	68	206	45,4	4795	55,5	0,396
29,018	3,0745	56	109	24	4093	47,4	0,638
29,566	3,0188	82	43	9,5	341	3,9	0,135
31,022	2,8804	58	55	12,1	509	5,9	0,157
31,881	2,8047	49	48	10,6	482	5,6	0,171
32,338	2,7661	42	50	11	1360	15,7	0,462

M. Dạng 13 và dạng 12

Các thử nghiệm sinh ra dạng 13 và dạng 12 lần lượt được chỉ ra trong các bảng 28 và 30, bên dưới. Các dạng 12 và 13 là các ví dụ về các dạng hydrat không hợp thức của dạng 1 mà có trong khoảng 1% và 20% theo khối lượng nước. Các biểu đồ quét XRD của dạng 13 và dạng 12 được lập (Các Fig. 13A và 12A, tương ứng). Các đỉnh XRD của dạng 13 được chỉ ra trong bảng 29, bên dưới. Các biểu đồ quét DSC của dạng 13 và dạng 12 cũng được lập (Các Fig. 13B và 12B, tương ứng). Theo biểu đồ quét DSC, các chất rắn dạng 13 cũng cho thấy sự thu nhiệt trong khoảng 50°C-100°C, sau đó là sự tỏa nhiệt nhẹ ở 278°C; và nóng chảy ở 363°C. Theo biểu đồ quét DSC, các chất rắn dạng 12 cho thấy sự thu nhiệt trong khoảng 50°C-100°C, sau đó tỏa nhiệt ở 283°C; và nhiệt độ nóng chảy ở 364°C.

Độ tinh khiết của mẫu dạng 13 là 98,8%; KF của mẫu không được sấy khô dạng 13 là 35,7%. Biểu đồ quét DVS scan của chất rắn dạng 13 cho thấy sự hấp thụ nước 17% ở 90% RH (FIG. 13D). Dạng 13 được chuyển đổi thành dạng 1 khi sấy khô.

Biểu đồ quét TGA của chất rắn dạng 13 cho thấy sự mất mát khối lượng 1,9% trước khi đạt 100°C (FIG. 13C).

Gia nhiệt chất rắn dạng 13 trong buồng DSC đến 170°C (trải qua sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C), và sau đó quét bằng XRD. Sự so sánh các biểu đồ quét XRD và DSC thứ nhất và thứ hai, sau khi gia nhiệt đến 170°C, cho thấy rằng dạng 13 đã chuyển đổi sang dạng 1. Có thể kết luận rằng sự thu nhiệt trong khoảng 50-100°C là do nước liên kết.

Gia nhiệt chất rắn dạng 13 trong buồng DSC đến 330°C (trải qua sự thu nhiệt/tỏa nhiệt xung quanh 300°C), và sau đó quét bằng XRD. Sự so sánh các biểu đồ quét XRD và DSC thứ nhất và thứ ba, sau khi gia nhiệt đến 170°C, cho thấy rằng dạng 13 được chuyển đổi thành dạng 9. Có thể kết luận rằng sự thu nhiệt/tỏa nhiệt là do các sự kiện nóng chảy/kết tinh.

Bảng 28. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 13

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 13	MeOH	RT	Dạng 13	Dạng 1
	MeOH/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	Toluen/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	Toluen/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	MA/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	n-Butyl axetat/nước	RT	Dạng 13	Dạng 12
	n-Butyl axetat/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	Heptan	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	Heptan/nước	RT	Dạng 13	Dạng 12
	Heptan/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	n-Butanol/nước	RT	Dạng 13	Dạng 13

	n-Butanol/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	DCM	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	DCM/nước	RT	Dạng 13	Dạng 1
	DCM/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1
	Axetontril/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	IPAc/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	MtBE/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 13
	MIBK/nước	50°C	Dạng 13	Dạng 1

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

Bảng 29. Các đỉnh XRD của dạng 13

2- Theta	d(A)	BG	Chiều cao	I%	Diện tích	I%	FWHM
5,06	17,45	278	309	6,5	3685	4,8	0,203
6,379	13,8451	223	4743	100	76110	100	0,273
9,24	9,5632	164	1370	28,9	20018	26,3	0,248
11	8,0364	173	3445	72,6	51777	68	0,256
12,899	6,8574	195	173	3,6	3114	4,1	0,306
13,462	6,572	199	204	4,3	2376	3,1	0,198
14,159	6,2498	202	390	8,2	5424	7,1	0,236
15,56	5,6901	262	1335	28,1	19295	25,4	0,246
16,059	5,5145	302	1002	21,1	17561	23,1	0,298
16,841	5,26	313	774	16,3	7797	10,2	0,171
17,46	5,075	322	314	6,6	3863	5,1	0,209
18,419	4,8128	339	2354	49,6	29374	38,6	0,212
19,3	4,5951	357	210	4,4	8112	10,7	0,657

19,741	4,4935	329	1566	33	30236	39,7	0,328
20,202	4,3919	342	210	4,4	2880	3,8	0,233
20,84	4,2589	300	1054	22,2	18033	23,7	0,291
21,201	4,1873	284	964	20,3	15700	20,6	0,277
22,121	4,015	259	197	4,2	2208	2,9	0,191
23,2	3,8307	268	482	10,2	7844	10,3	0,277
24,42	3,642	280	1101	23,2	16244	21,3	0,251
24,839	3,5816	303	468	9,9	9306	12,2	0,338
25,219	3,5284	385	1093	23	16646	21,9	0,259
26,164	3,4032	359	357	7,5	5064	6,7	0,241
26,499	3,3609	402	317	6,7	7316	9,6	0,392
26,798	3,324	346	179	3,8	8025	10,5	0,762
27,339	3,2594	394	720	15,2	13063	17,2	0,308
27,639	3,2247	341	318	6,7	5673	7,5	0,303
28,799	3,0974	256	805	17	16756	22	0,354
29,902	2,9857	262	234	4,9	3508	4,6	0,255
31,234	2,8613	230	106	2,2	1473	1,9	0,236
31,96	2,798	226	308	6,5	3908	5,1	0,216
32,939	2,717	208	117	2,5	1444	1,9	0,21
33,962	2,6375	199	266	5,6	4617	6,1	0,295
34,917	2,5675	217	73	1,5	736	1	0,171

Bảng 30. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra dạng 12

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Dạng 12	Axetontril/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MeOH/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1

	IPAc/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	EA/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MtBE/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	MIBK/nước	RT	Dạng 12	Dạng 1
	n-Butyl axetat/nước	RT	Dạng 13	Dạng 12
	Heptan/nước	RT	Dạng 13	Dạng 12
	MA/nước	50°C	Dạng 12	Dạng 4

*Lượng nước trong các dung môi hai thành phần là 5%

N. Các solvat 1-3

Các thử nghiệm sinh ra các solvat 1, 2, và 3 được chỉ ra trong bảng 31, bên dưới. các chất rắn solvat 1 và 2 được cho tiếp xúc với không khí qua đêm, và sau đó phân tích bằng XRD. Sau khi phân tích, sấy khô các chất rắn ở 50°C trong điều kiện chân không, và sau đó phân tích lại bằng XRD.

Sau khi tiếp xúc với không khí qua đêm, solvat 1 được chuyển đổi thành dạng có độ kết tinh thấp; sau khi sấy khô ở 50°C, mẫu này vẫn là chất rắn có độ kết tinh thấp. Sau khi tiếp xúc với không khí qua đêm, biểu đồ XRD của solvat 2 thay đổi một chút; sau khi sấy khô ở 50°C, dạng vẫn giống như chất rắn đã tiếp xúc với không khí qua đêm.

Bảng 31. Tóm tắt các thử nghiệm sinh ra các solvat 1-3

Dạng	Dung môi	Nhiệt độ	Ướt	Khô
Solvat 1	Axeton	RT	Solvat 1	Độ kết tinh thấp
Solvat 2	Axeton/nước	RT	Solvat 2	Dạng 4**
	Axeton	50°C	Solvat 2	Dạng 4**
Solvat 3	EtOH/nước	RT	Solvat 3	Dạng 2

*Lượng nước trong dung môi hai thành phần là 5%

Ví dụ 5: Thử nghiệm tạo bùn cạnh tranh giữa các dạng đa hình

Để tìm ra độ ổn định nhiệt động giữa các dạng khác nhau, tiến hành một số thử nghiệm tạo bùn lại cạnh tranh. Trộn dạng 1, dạng 2, dạng 2*, dạng 3, dạng 4, dạng 4*, dạng 4**, dạng 5, dạng 7, dạng 8, dạng 9, dạng 10, dạng 11, dạng 11*, và dạng 13 (10mg cho mỗi dạng) và tạo bùn trong 2mL dung môi ở cả RT và 50°C. Tạo bùn các chất rắn trong 3-5 ngày và sau đó phân tích bằng XRD. Theo dữ liệu phân tích, dạng 2* là dạng ổn định nhất trong hệ MeOH, EtOH, và axeton ở cả RT và 50°C. Dạng 4 hoặc 4* là ổn định nhất trong EA ở RT và 50°C. Dạng 13 là ổn định nhất trong nước ở RT và 50°C. Bảng 32 cho thấy các kết quả quét XRD từ các thử nghiệm tạo bùn lại cạnh tranh.

Bảng 32. Các kết quả quét XRD của thử nghiệm tạo bùn lại cạnh tranh

Nhiệt độ	Dung môi	Dạng sau 3 ngày; ướn/khô	Dạng sau 5 ngày; ướn/khô
RT	MeOH	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	EtOH	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	Axeton	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	EA	Dạng 4/ Dạng 4	Dạng 4/ Dạng 4
	nước	Dạng 13/ Dạng 13	Dạng 13/Dạng 1&Dạng 13
50°C	MeOH	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	EtOH	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	Axeton	Dạng 2*/Dạng 2*	Dạng 2*/Dạng 2*
	EA	Dạng 4/ Dạng 4	Dạng 4*/ Dạng 4*
	nước	Dạng 13/ Dạng 13	Dạng 13/ Dạng 13

Để tìm ra độ ổn định nhiệt động trong khoảng dạng 13 và dạng 9, một số thử nghiệm tạo bùn lại cạnh tranh được tiến hành. Trộn 15mg của chất rắn dạng 1, dạng 9 và dạng 13 trong 1mL toluen, IPAc, và n-butyl axetat, và được tạo bùn trong 3 ngày ở RT và 50°C.

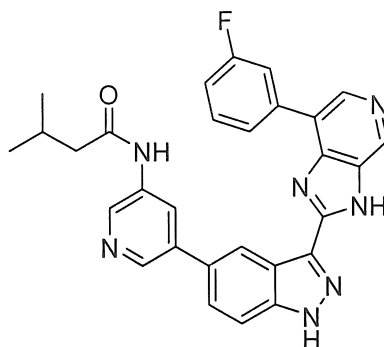
Phân tích chất rắn dư bằng XRD. Sau khi tạo bùn lại 3 ngày, khó mà nói chất nào ổn định hơn trong khoảng dạng 13 và dạng 9. Các kết quả quét XRD của thử nghiệm được chỉ ra trong bảng 33, bên dưới.

Bảng 33. Các kết quả quét XRD của thử nghiệm tạo bùn lại cạnh tranh

Nhiệt độ	Dung môi	Dạng sau 3 ngày; ướt/khô
RT	Toluen	Dạng 13/Dạng 1
	IPAc	Dạng 9+Dạng 13/Dạng 9+Dạng 1
	n-Butyl axetat	Dạng 9+Dạng 13/Dạng 9+Dạng 1
50°C	Toluen	Dạng 9+Dạng 13/Dạng 9+Dạng 1
	IPAc	Dạng 9/Dạng 9
	n-Butyl axetat	Dạng 9+Dạng 13/Dạng 9+Dạng 1

YÊU CẦU BẢO HỘ

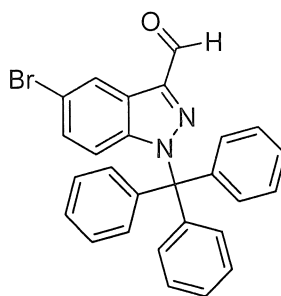
1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (1):



(1)

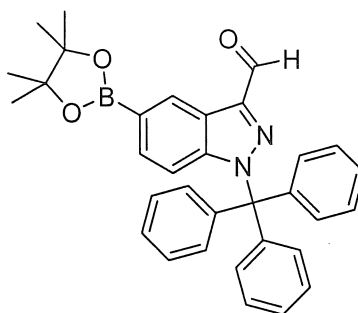
hoặc muối của nó, quy trình bao gồm:

(a) cho hợp chất có công thức (8):



(8)

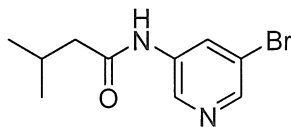
hoặc muối của nó, phản ứng với bis(pinacolato)diboron và Pd(dppf)Cl_2 để tạo ra hợp chất có công thức (9):



(9)

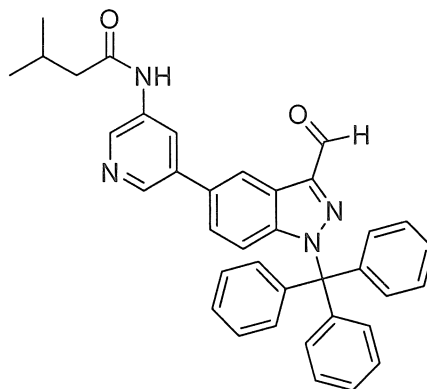
hoặc muối của nó;

(b) cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10):



(10)

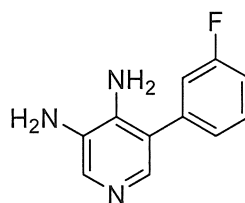
hoặc muối của nó, phản ứng với $\text{Pd(PPh}_3)_4$ và K_3PO_4 để điều chế hợp chất có công thức (11):



(11)

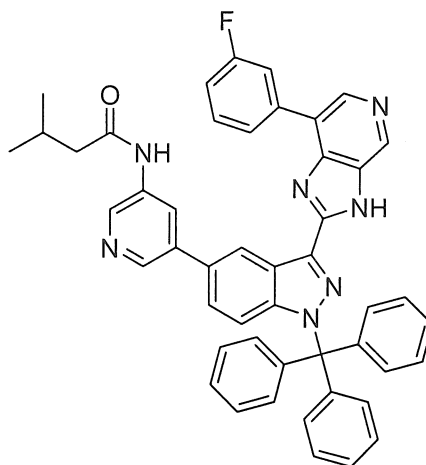
hoặc muối của nó,

(c) cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6):



(6)

hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12):



(12)

hoặc muối của nó; và

(d) khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12) để điều chế hợp chất có công thức (1) bao gồm cho hợp chất có công thức (12) phản ứng với TFA tinh khiết.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó tỷ lệ đương lượng mol của Pd(dppf)Cl_2 so với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, là 0,01:1 đến 0,1:1.

3. Quy trình theo điểm 2, trong đó tỷ lệ đương lượng mol của Pd(dppf)Cl_2 so với hợp chất có công thức (8), hoặc muối của nó, là 0,03:1.

4. Quy trình theo điểm 1, trong đó tỷ lệ đương lượng mol của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ so với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, là 0,01:1 đến 0,1:1.

5. Quy trình theo điểm 4, trong đó tỷ lệ đương lượng mol của $\text{Pd(PPh}_3)_4$ so với hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, là khoảng 0,03:1.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó tỷ lệ của K_3PO_4 so với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của chúng, là 3:1.

7. Quy trình theo điểm 6, trong đó cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt 1,4-dioxan.

8. Quy trình theo điểm 7, trong đó cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ.

9. Quy trình theo điểm 8, trong đó cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N_2 .

10. Quy trình theo điểm 9, trong đó cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ từ $80^{\circ}C$ đến $100^{\circ}C$ trong thời gian từ 1 giờ đến 5 giờ.

11. Quy trình theo điểm 10, trong đó cho hợp chất có công thức (9), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (10), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (511), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ từ $85^{\circ}C$ đến $95^{\circ}C$ trong thời gian từ 2 giờ đến 3 giờ.

12. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

13. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế muối của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

14. Quy trình theo điểm 13, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

16. Quy trình theo điểm 12, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tủa hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

17. Quy trình theo điểm 16, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tủa hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, trong n-heptan trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

18. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước:

(a) kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước;

(b) điều chế muối của hợp chất có công thức (11) từ hợp chất có công thức (11) kết tủa;

(c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) từ muối của hợp chất có công thức (11); và

(d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trong dung môi hữu cơ không phân cực, trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

19. Quy trình theo điểm 18, trong đó quy trình này còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước:

(a) kết tủa hợp chất có công thức (11) trong nước;

(b) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (11) từ hợp chất có công thức (11) kết tủa;

(c) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) từ muối của hợp chất có công thức (11); và

(d) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (11) trong n-heptan,

trước khi cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó.

20. Quy trình theo điểm 1, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt Na_2SO_3 .

21. Quy trình theo điểm 20, trong đó Na_2SO_3 là Na_2SO_3 bột.

22. Quy trình theo điểm 20, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện khi có mặt *N*-metyl-2-pyrrolidon.

23. Quy trình theo điểm 22, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển trơ.

24. Quy trình theo điểm 23, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong khí quyển N₂.

25. Quy trình theo điểm 24, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ từ 100°C đến 120°C trong thời gian từ 5 giờ đến 10 giờ.

26. Quy trình theo điểm 26, trong đó cho hợp chất có công thức (11), hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức (6), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ từ 110°C đến 115°C trong thời gian từ 7 giờ đến 9 giờ.

27. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế muối của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

28. Quy trình theo điểm 27, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

29. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

30. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tủa hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, trong dung môi hữu cơ không phân cực trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

31. Quy trình theo điểm 30, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tủa hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, trong n-heptan trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

32. Quy trình theo điểm 6, trong đó quy trình này còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước:

(a) điều chế muối của hợp chất có công thức (12);

(b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) từ muối của hợp chất có công thức (12); và

(c) kết tủa dạng bazơ tự do hợp chất của công thức (12) trong dung môi hữu cơ không phân cực, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1), hoặc muối của nó.

33. Quy trình theo điểm 32, trong đó quy trình này còn bao gồm một hoặc nhiều trong số các bước:

(a) điều chế muối oxalat của hợp chất có công thức (12);

(b) điều chế dạng bazơ tự do của hợp chất có công thức (12) từ muối oxalat của hợp chất có công thức (12); và

(c) kết tủa dạng bazơ tự do của hợp chất của công thức (12) trong n-heptan, trước khi khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, để điều chế hợp chất có công thức (1).

34. Quy trình theo điểm 1, trong đó tỷ lệ đương lượng khối lượng của TFA so với hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, là 2:1 đến 16:1.

35. Quy trình theo điểm 34, trong đó tỷ lệ đương lượng khối lượng của TFA so với hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, là 8:1.

36. Quy trình theo điểm 34, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện ở nhiệt độ từ 15°C đến 25°C.

37. Quy trình theo điểm 36, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian từ 2 giờ đến 7 giờ.

38. Quy trình theo điểm 37, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian là 5 giờ.

39. Quy trình theo điểm 37, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, được thực hiện trong thời gian là 3 giờ.

40. Quy trình theo điểm 1, trong đó khử bảo vệ hợp chất có công thức (12), hoặc muối của nó, bao gồm:

tạo ra hỗn hợp thứ nhất; và

thêm nước vào hỗn hợp thứ nhất này ở nhiệt độ từ 0°C đến 10°C để tạo ra hỗn hợp thứ hai.

tạo bùn lại hỗn hợp thứ hai trong thời gian từ 0,5 giờ đến 1 giờ ở nhiệt độ từ 0°C đến khoảng 10°C;

lọc hỗn hợp thứ hai để tạo ra dịch lọc;

thêm nước vào dịch lọc ở nhiệt độ từ 0°C đến 10°C để tạo thành hỗn hợp thứ ba;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ ba ở nhiệt độ từ 5°C đến 15°C trong thời gian từ 1 giờ đến 2 giờ; và

lọc hỗn hợp thứ ba để tạo ra chất rắn dư thứ nhất.

41. Quy trình theo điểm 40, trong đó quy trình này còn bao gồm:

thêm etanol vào chất rắn dư thứ nhất để tạo thành hỗn hợp thứ tư;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ tư ở nhiệt độ từ 25°C đến 35°C trong thời gian từ 2 giờ đến 4 giờ;

lọc hỗn hợp thứ tư để tạo ra chất rắn dư thứ hai;

thêm nước vào chất rắn dư thứ hai để tạo thành hỗn hợp thứ năm;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ năm ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong thời gian từ 0,5 giờ đến 1,5 giờ;

thêm bazơ vào hỗn hợp thứ năm để tạo thành hỗn hợp thứ sáu;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ sáu ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong thời gian từ 5 giờ đến 7 giờ;

lọc hỗn hợp thứ sáu để tạo ra chất rắn dư thứ ba;

thêm nước vào chất rắn dư thứ ba để tạo thành hỗn hợp thứ bảy;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ bảy ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong thời gian từ 5 giờ đến 8 giờ;

lọc hỗn hợp thứ bảy để tạo ra chất rắn dư thứ tư;

thêm nước vào chất rắn dư thứ tư để thu được hỗn hợp thứ tám;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ tám;

lọc hỗn hợp thứ tám để thu được chất rắn dư thứ năm;

thêm isopropanol vào chất rắn dư thứ năm để tạo thành hỗn hợp thứ chín;

tạo bùn lại hỗn hợp thứ chín ở nhiệt độ từ 20°C đến 30°C trong thời gian từ 1 giờ đến 3 giờ; và

lọc hỗn hợp thứ chín để thu được chất rắn dư thứ sáu.

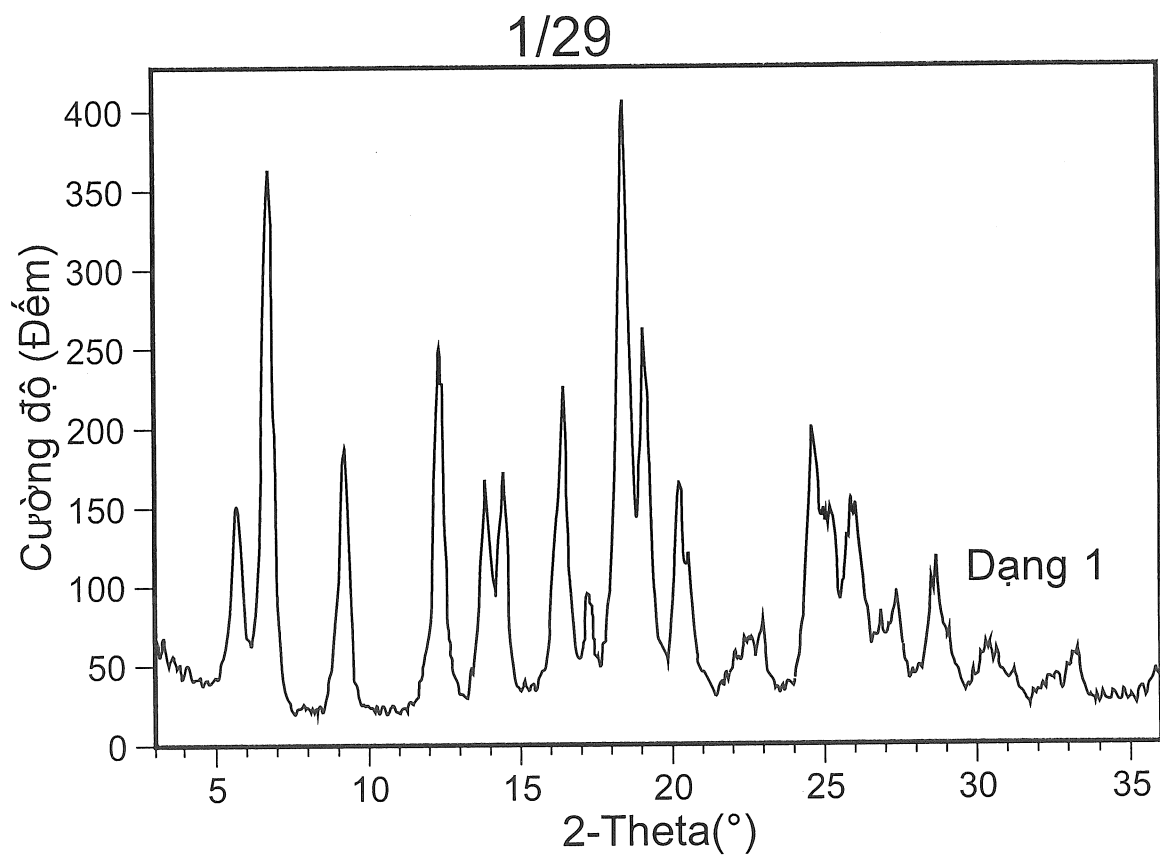


FIG. 1A

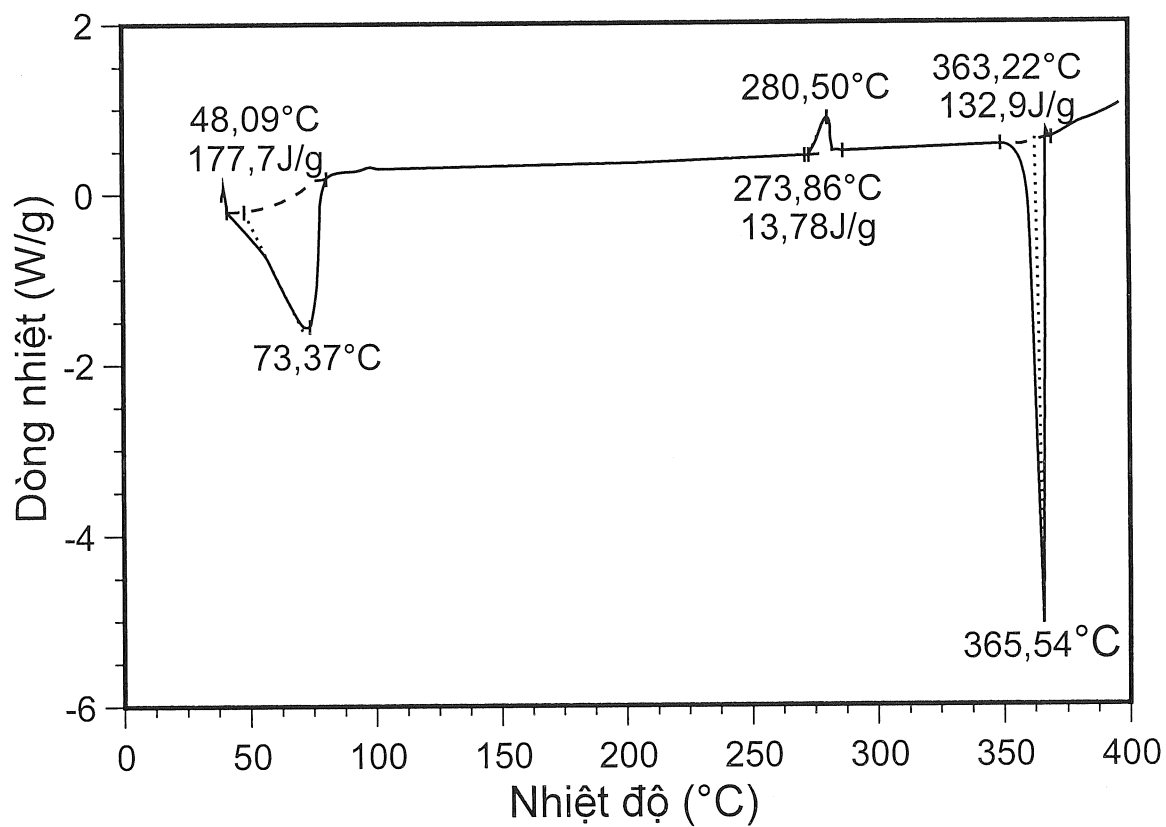


FIG. 1B

2/29

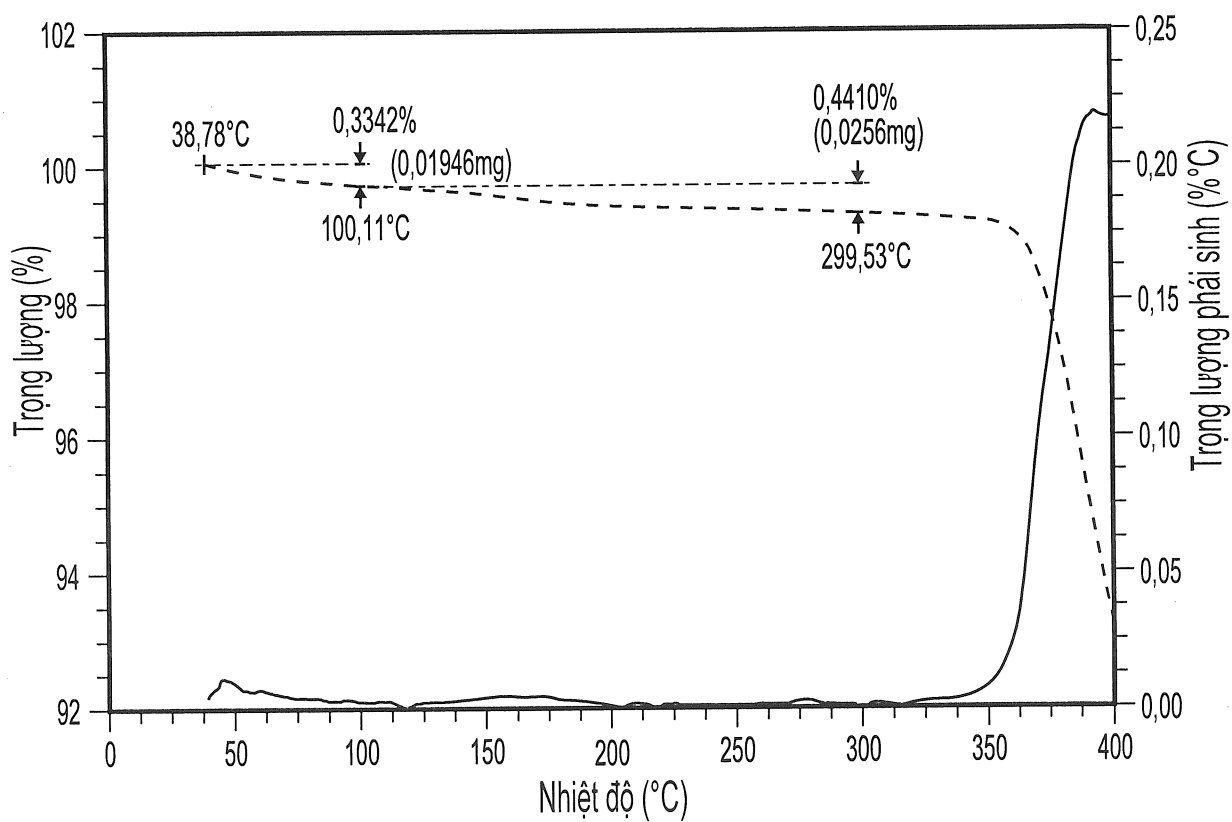


FIG. 1C

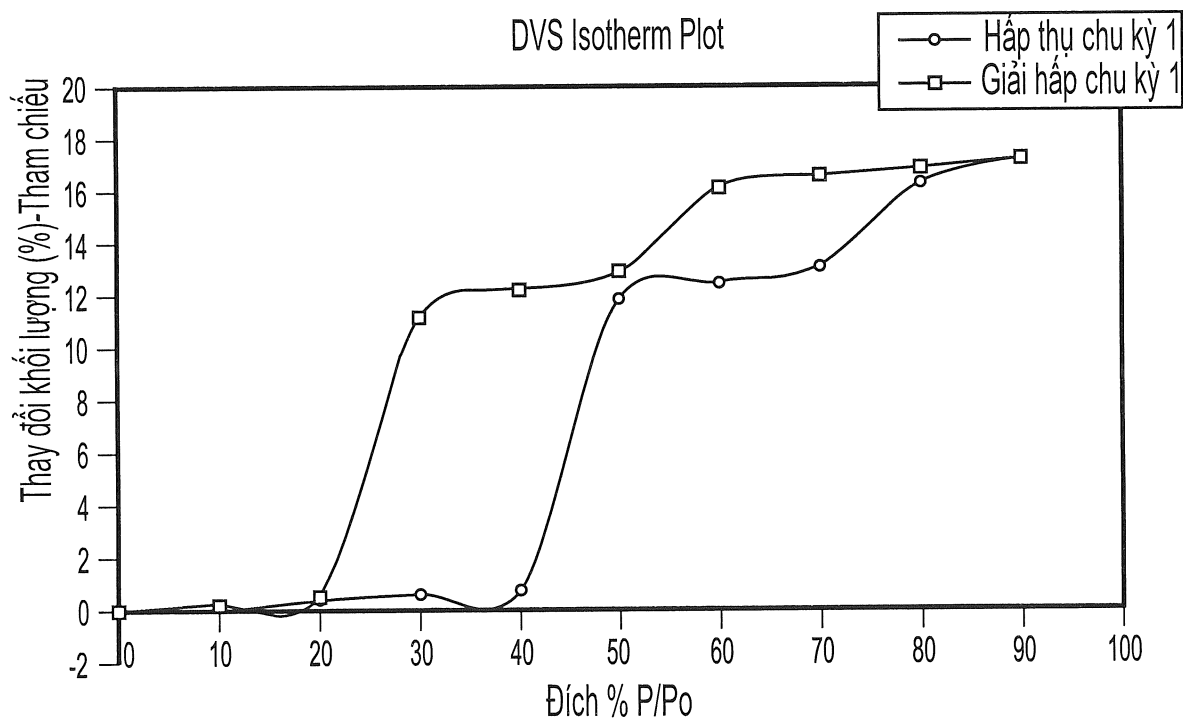


FIG. 1D

3/29

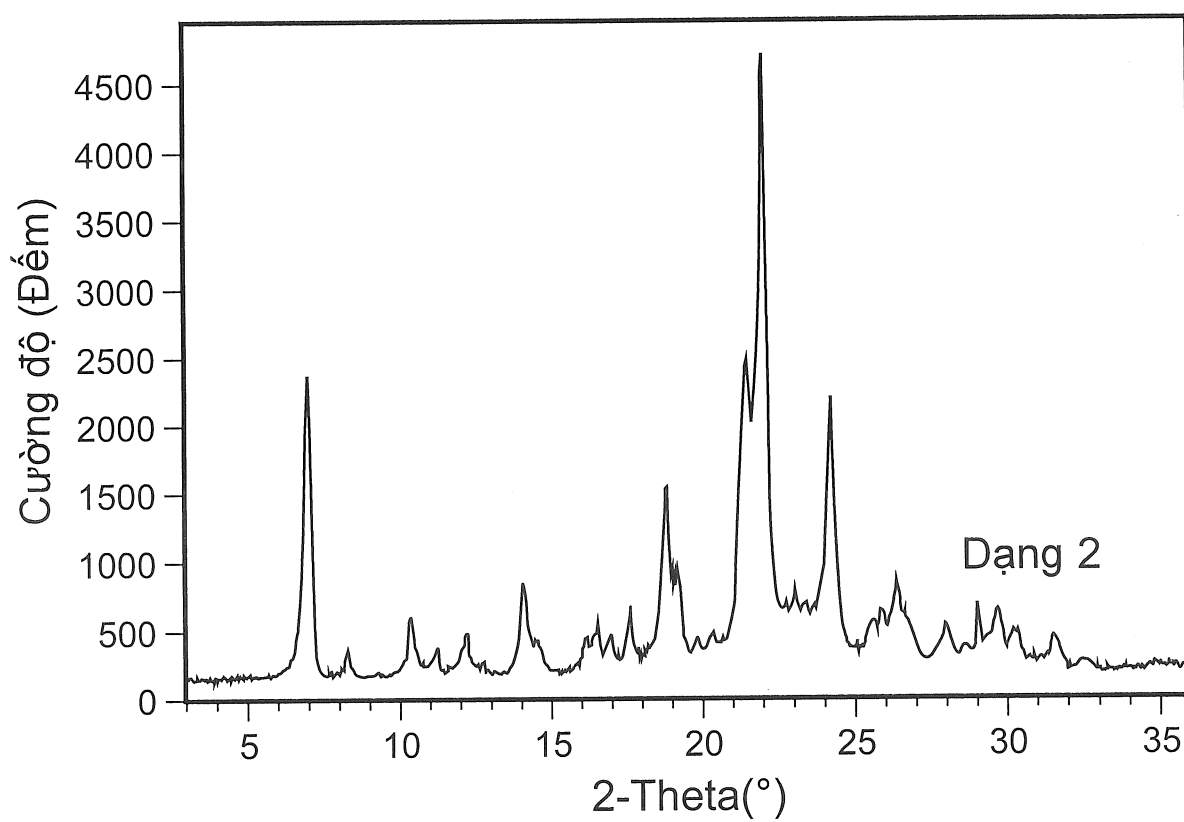


FIG. 2A

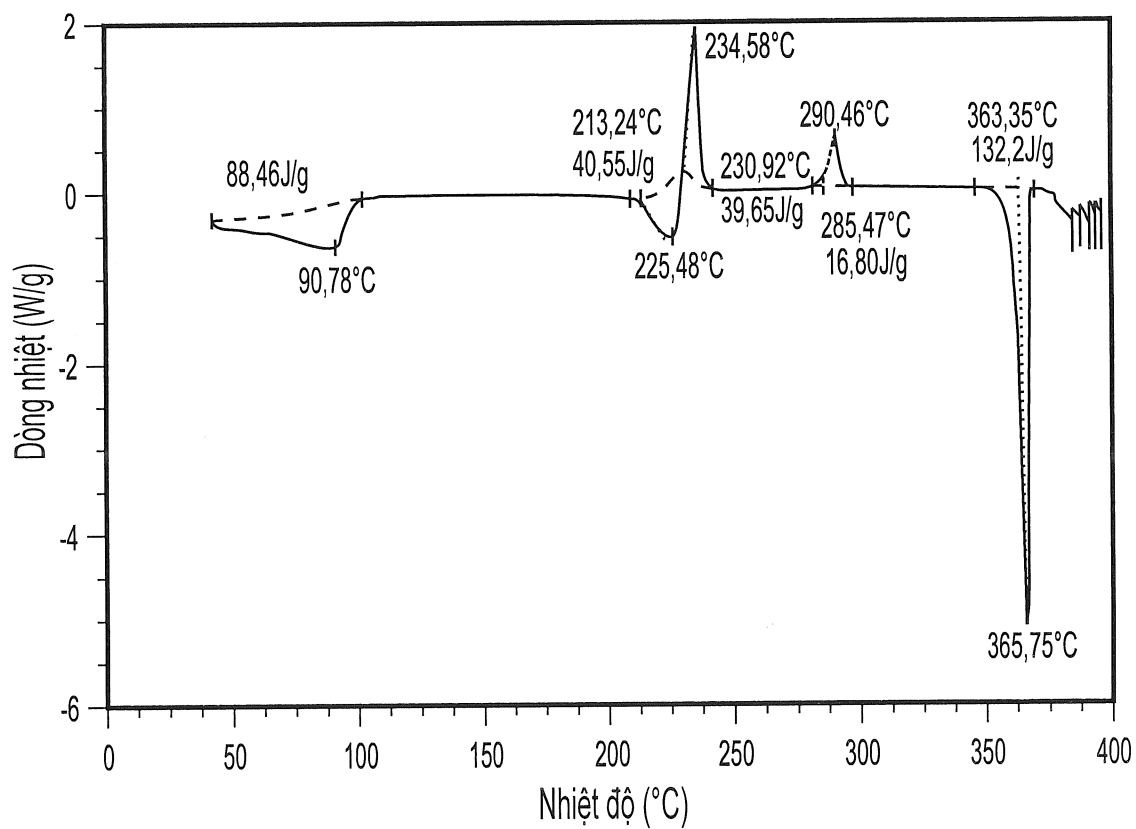


FIG. 2B

4/29

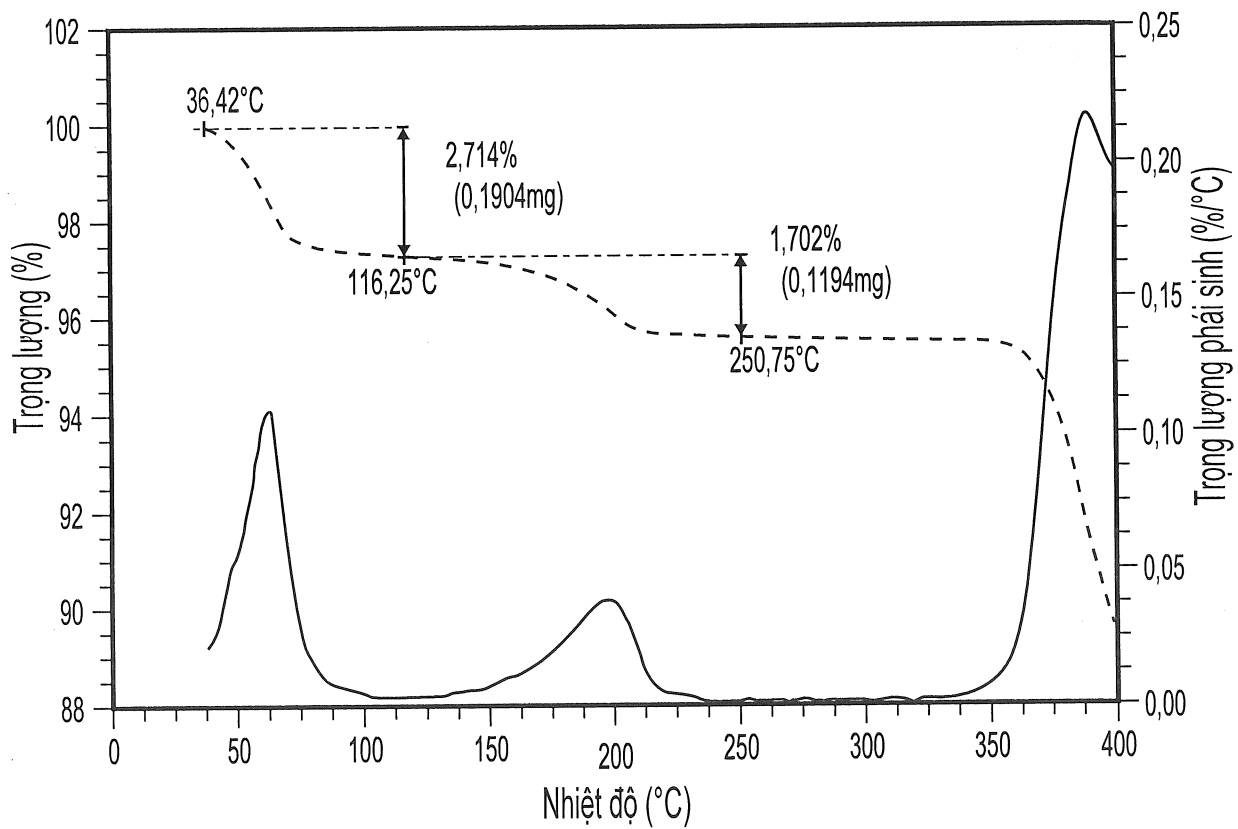


FIG. 2C

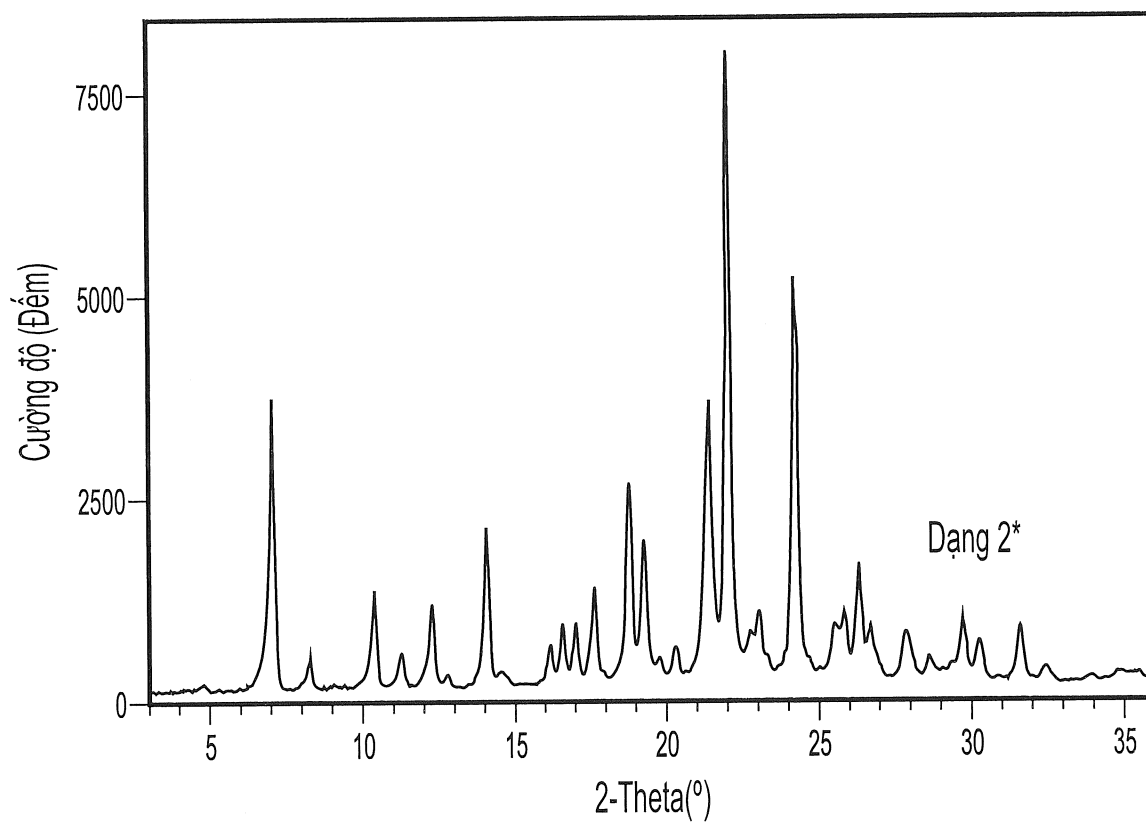


FIG. 2D

5/29

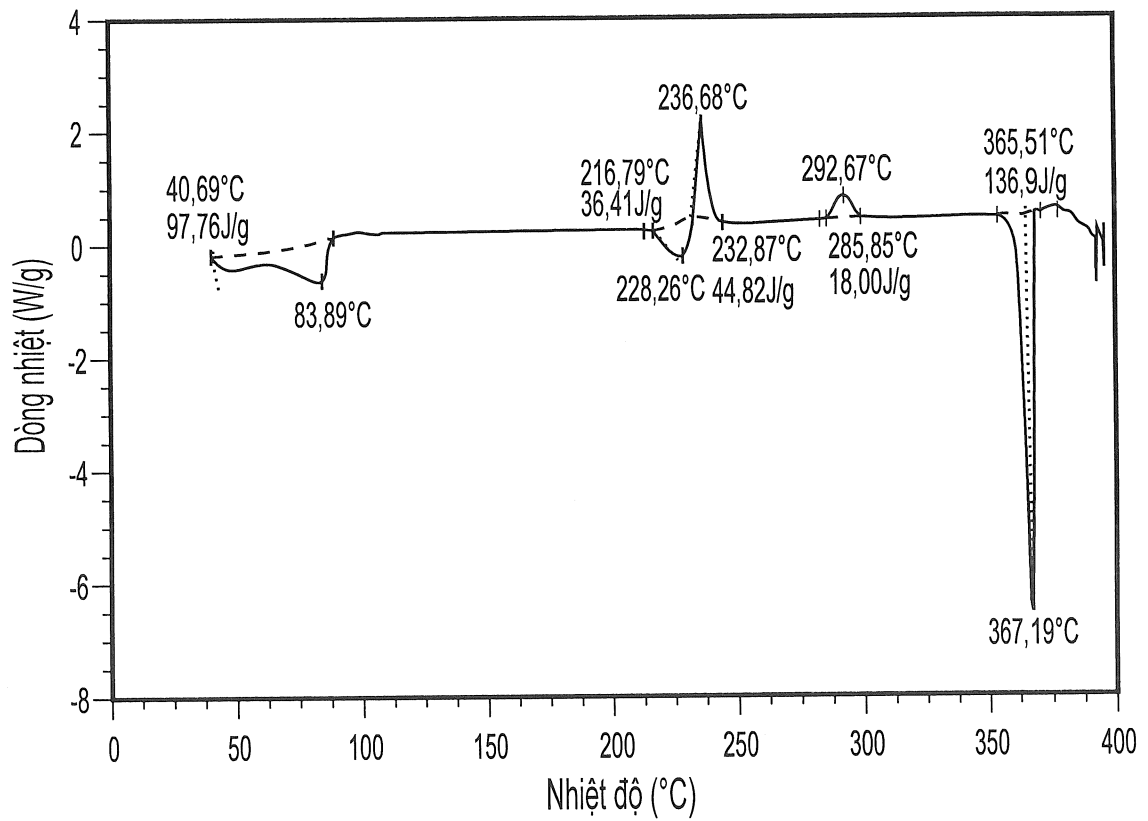


FIG. 2E

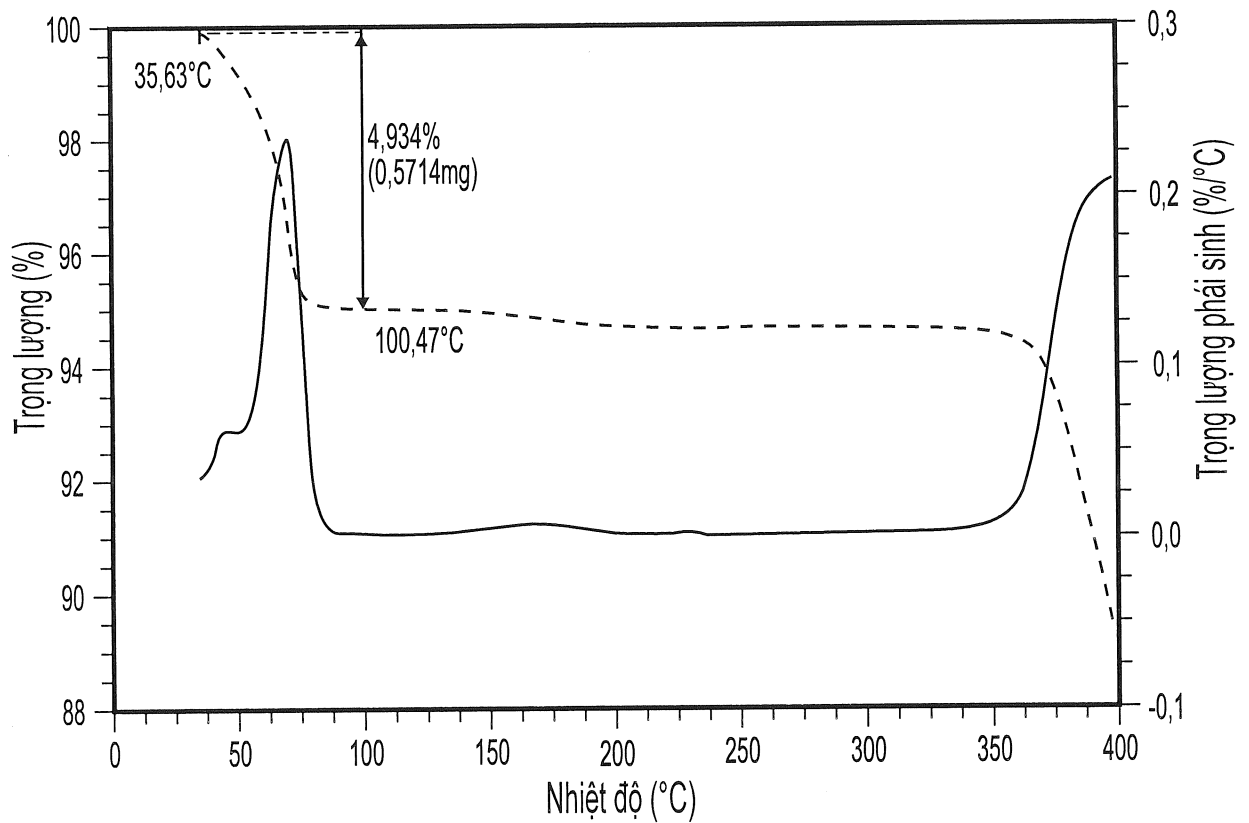


FIG. 2F

6/29

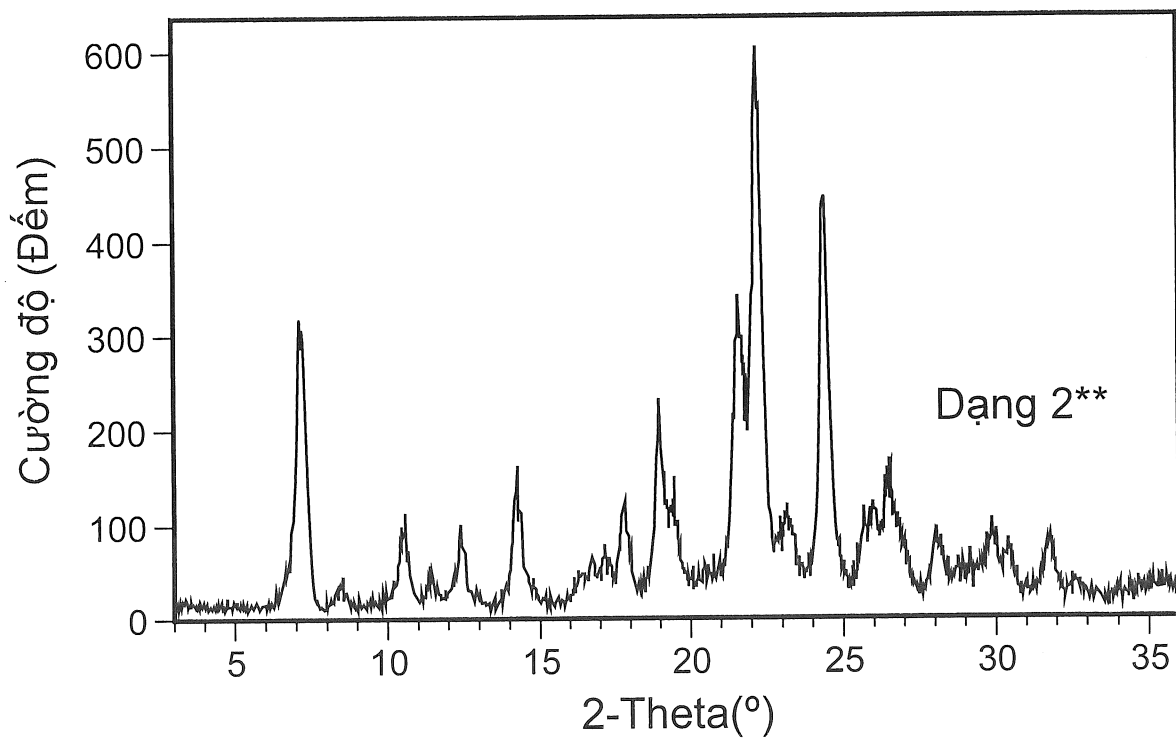


FIG. 2G

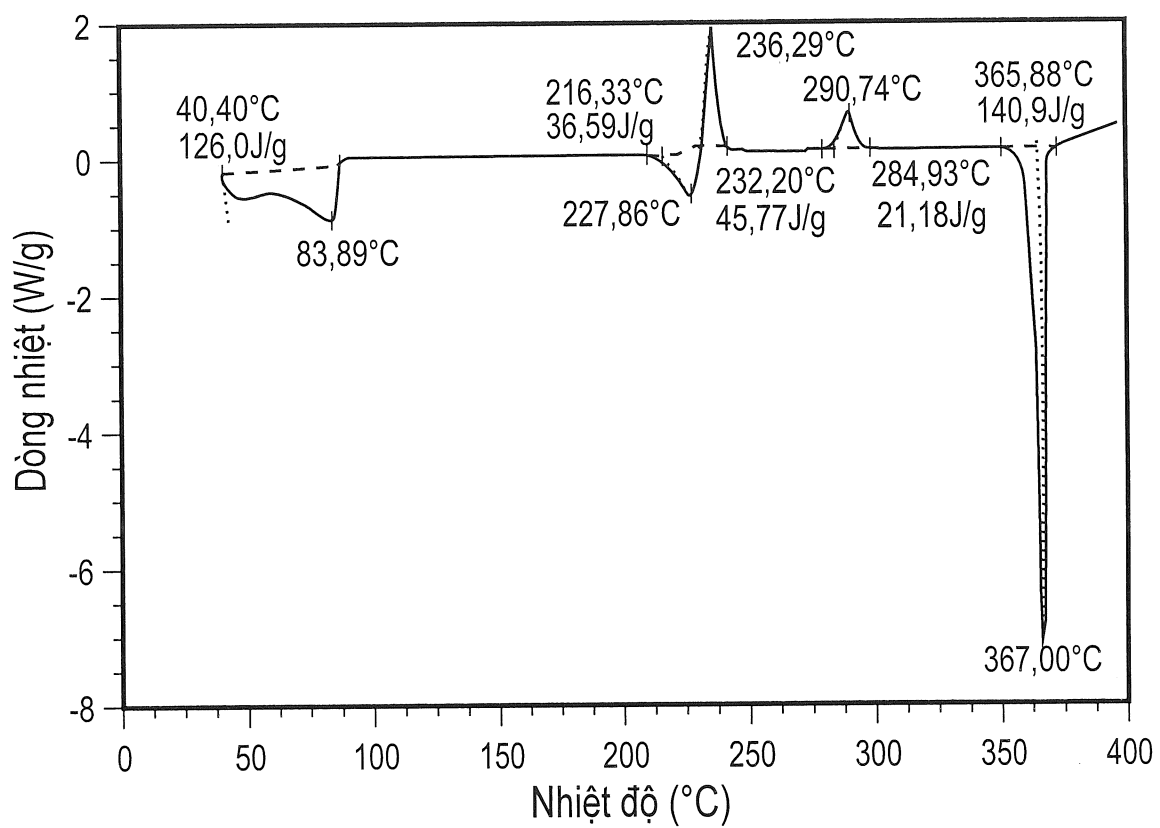


FIG. 2H

7/29

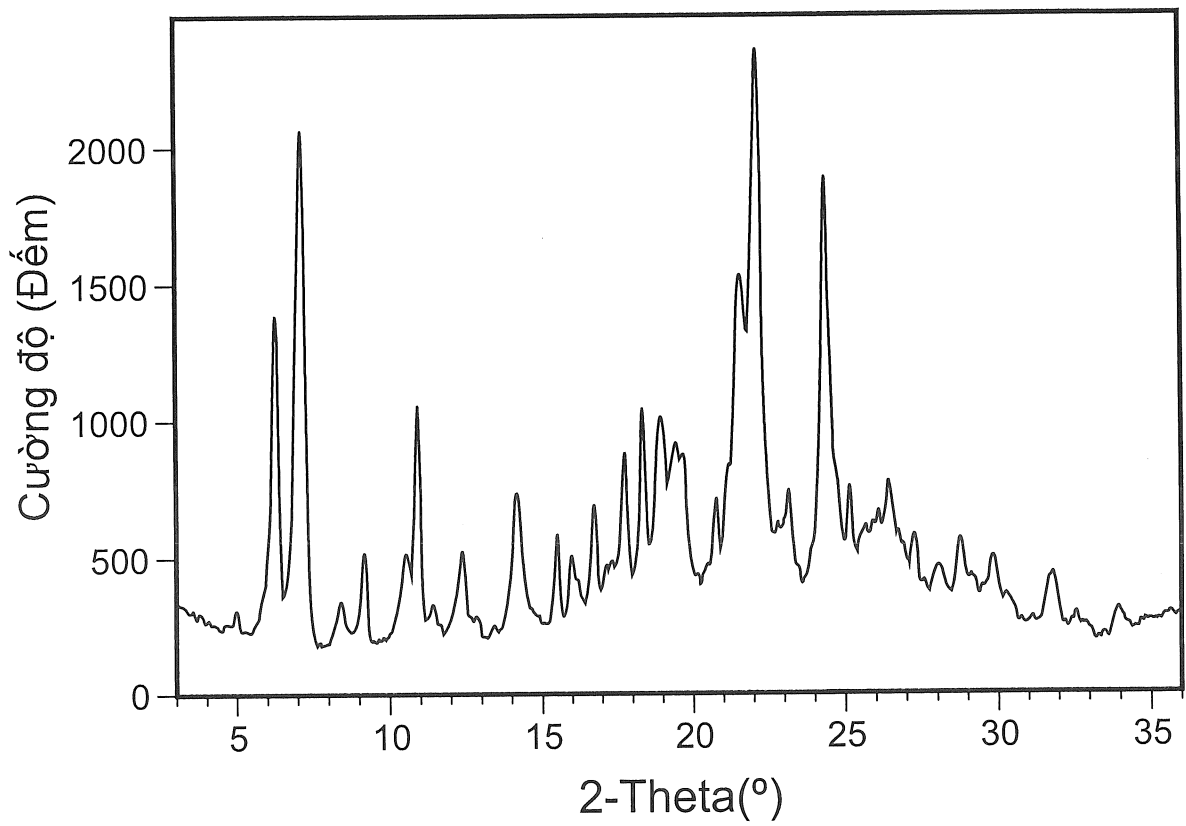


FIG. 3A

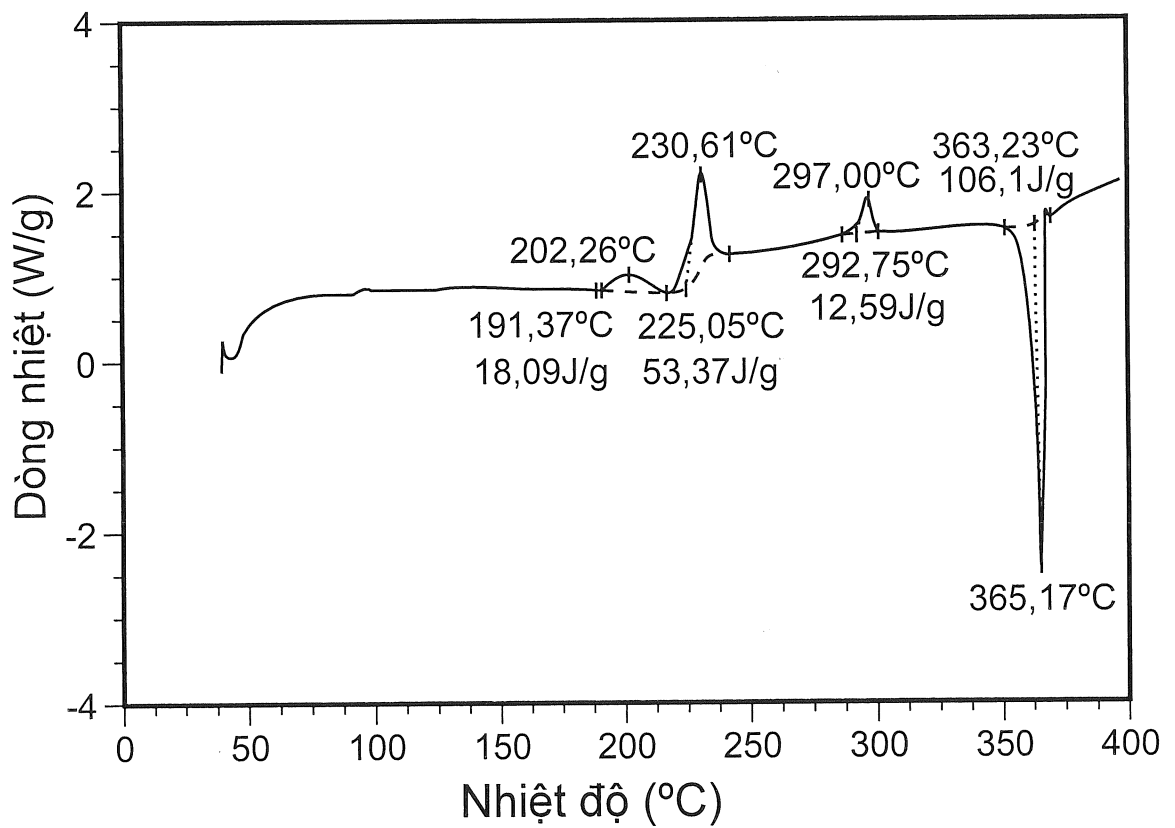


FIG. 3B

8/29

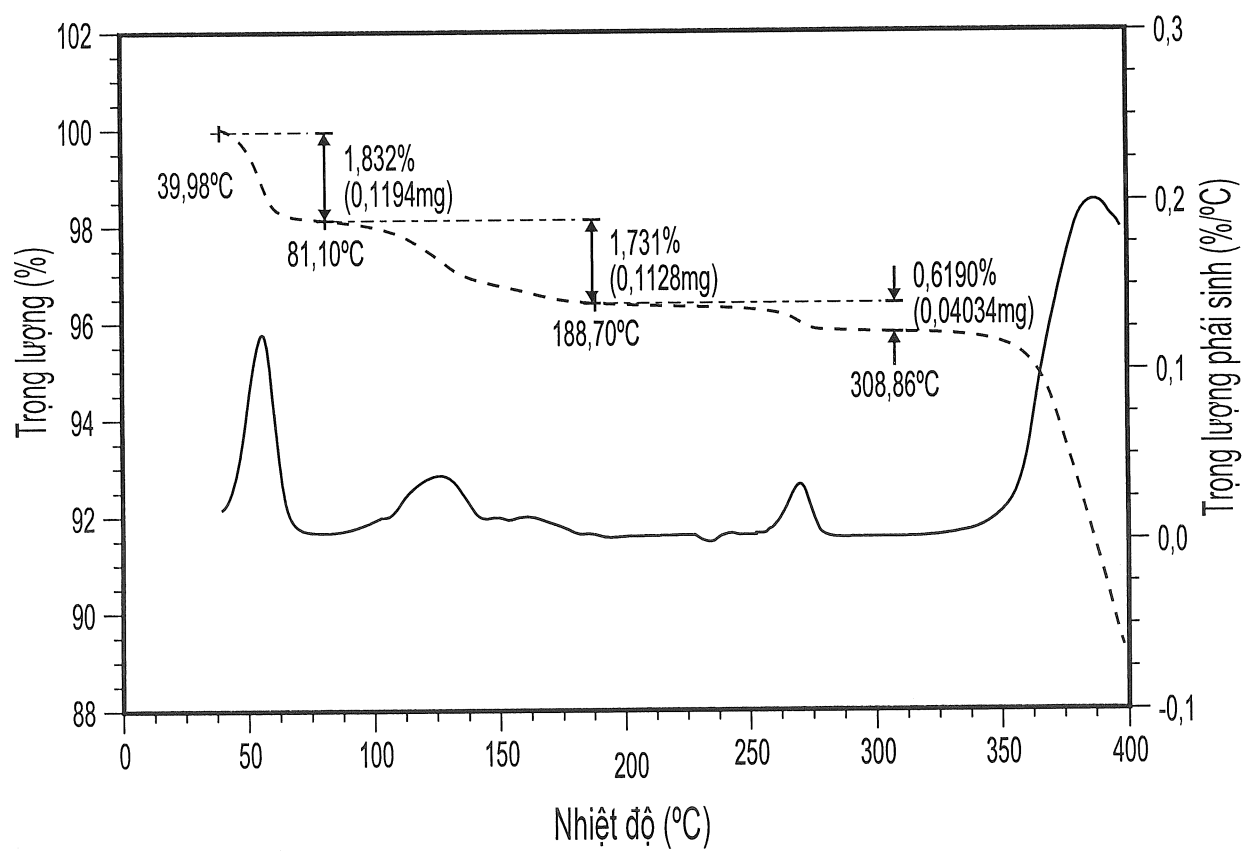


FIG. 3C

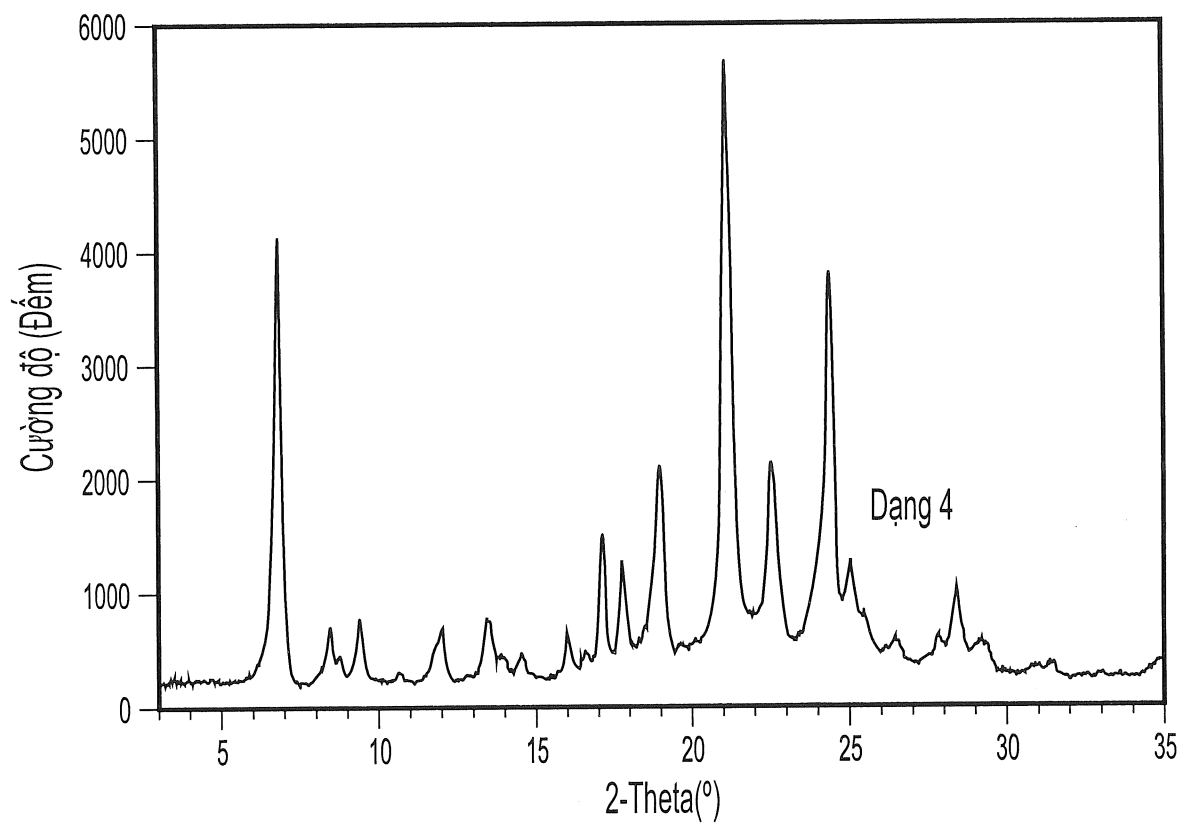


FIG. 4A

9/29

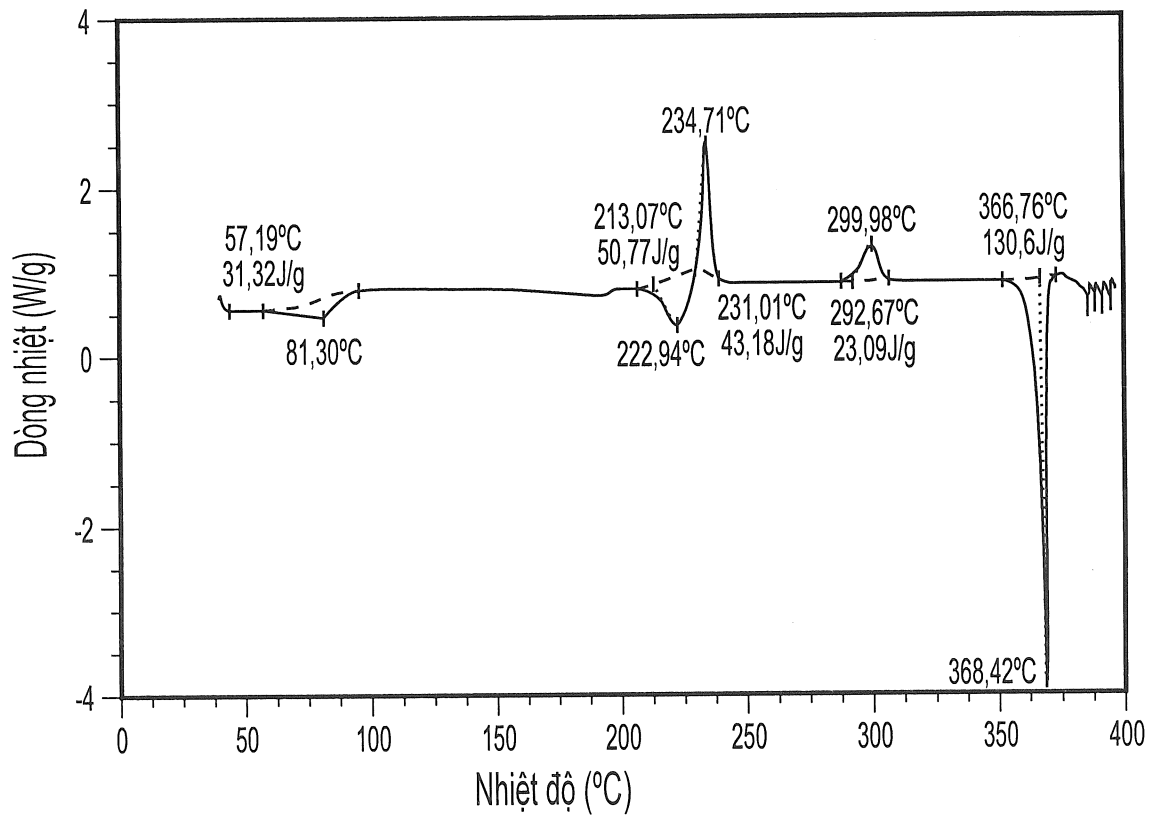


FIG. 4B

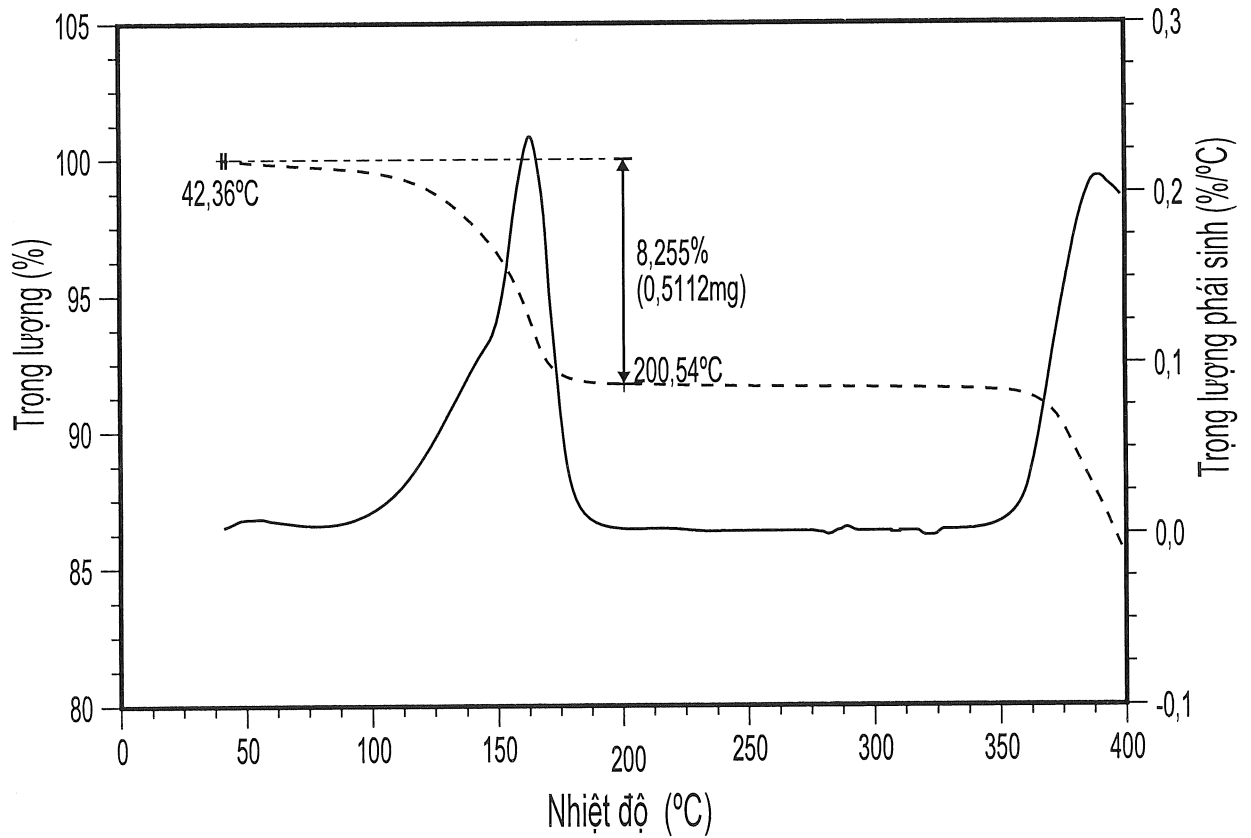


FIG. 4C

10/29

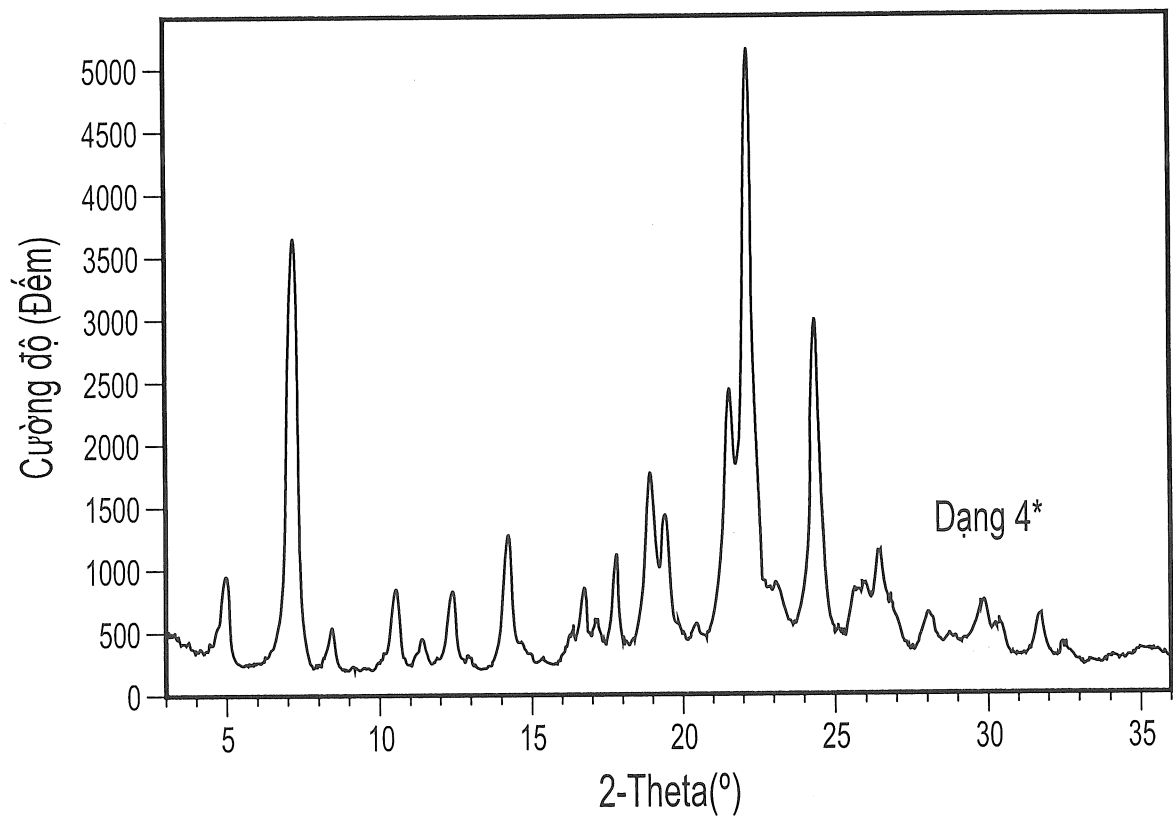


FIG. 4D

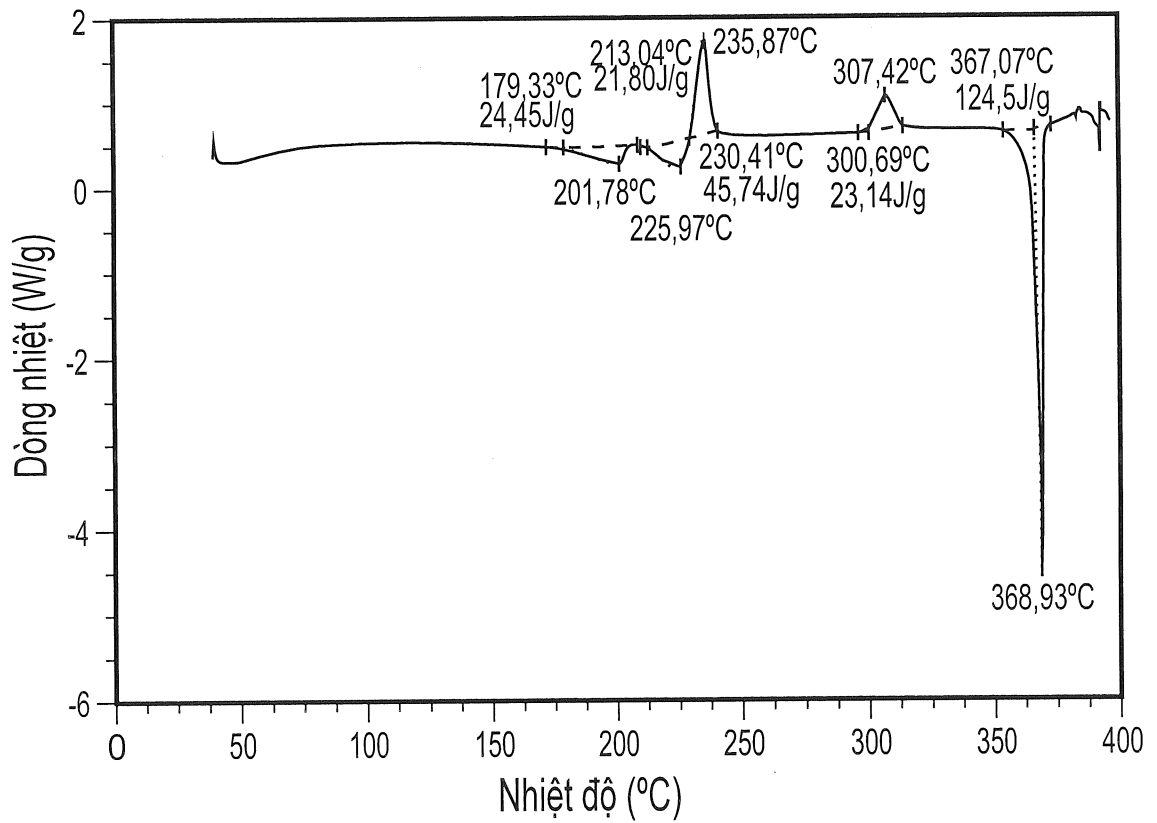


FIG. 4E

11/29

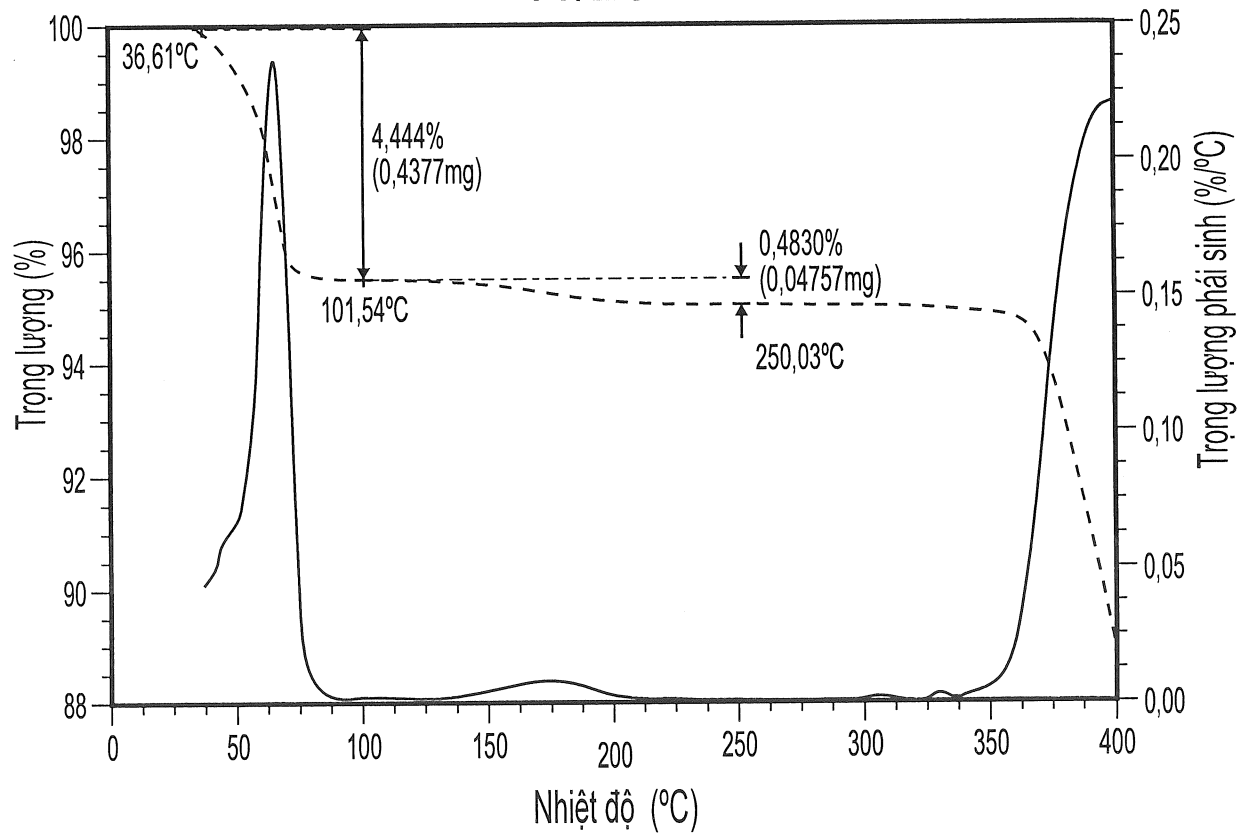


FIG. 4F

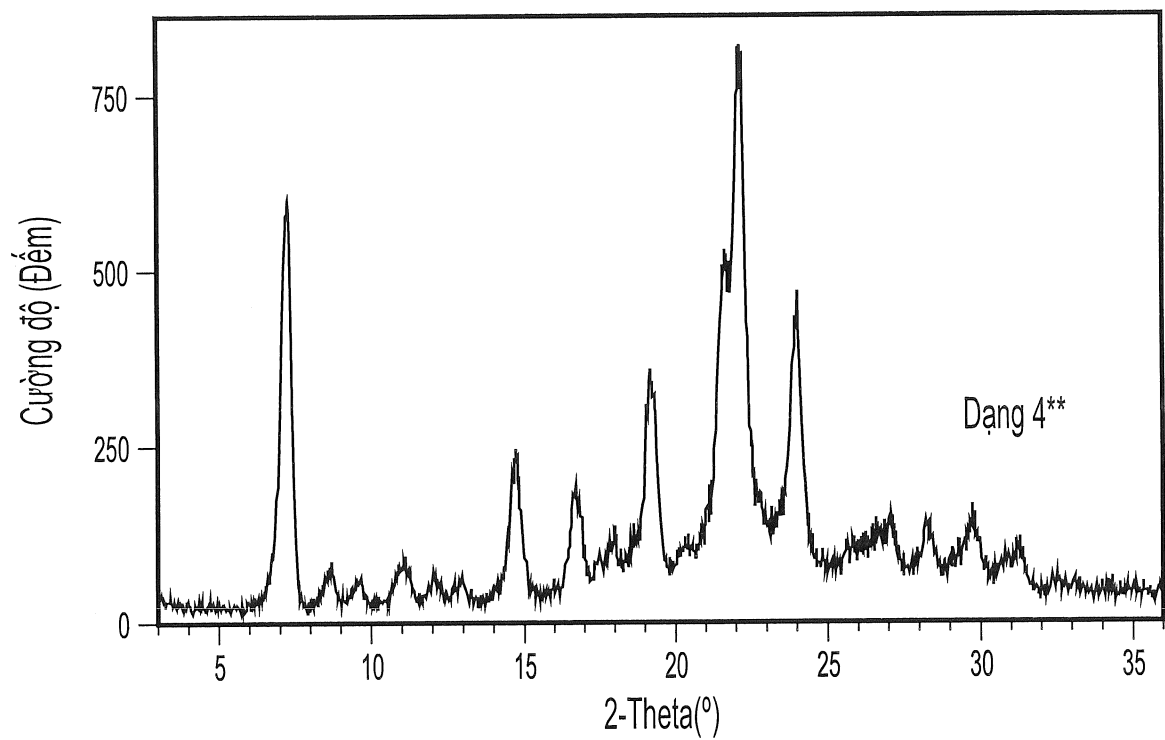


FIG. 4G

12/29

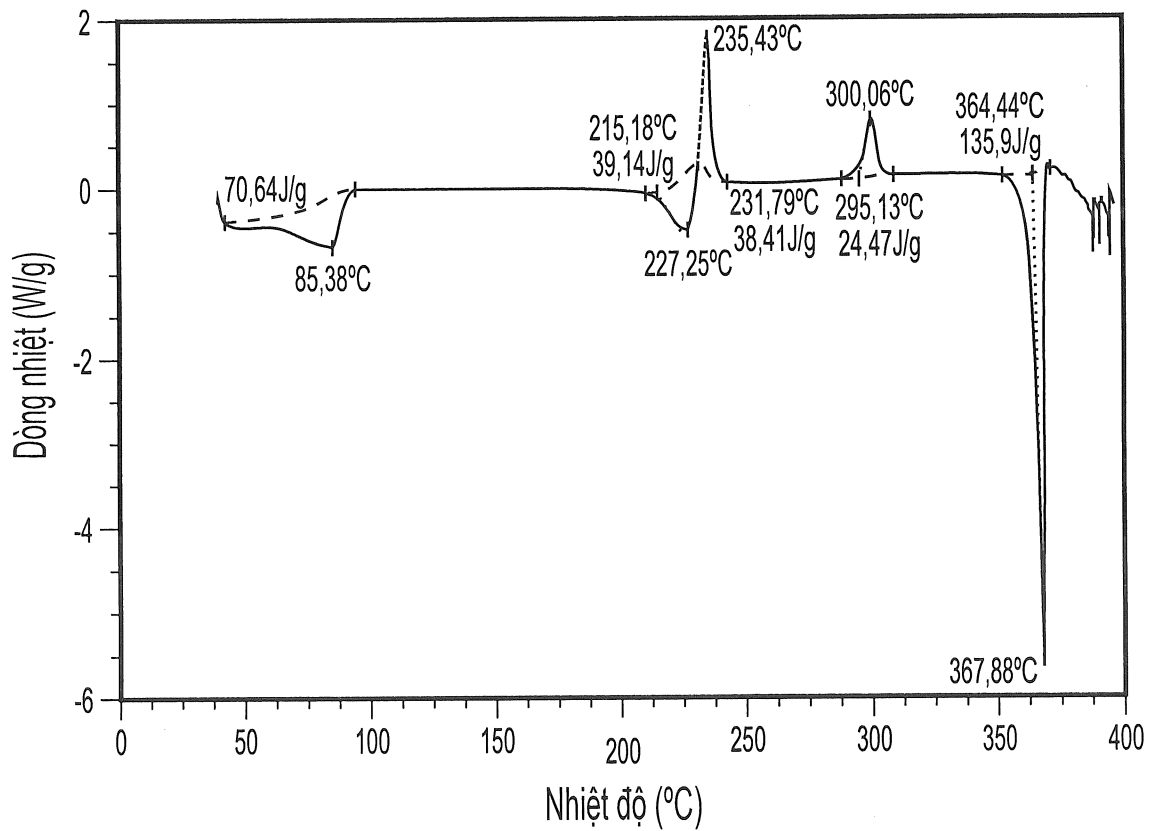


FIG. 4H

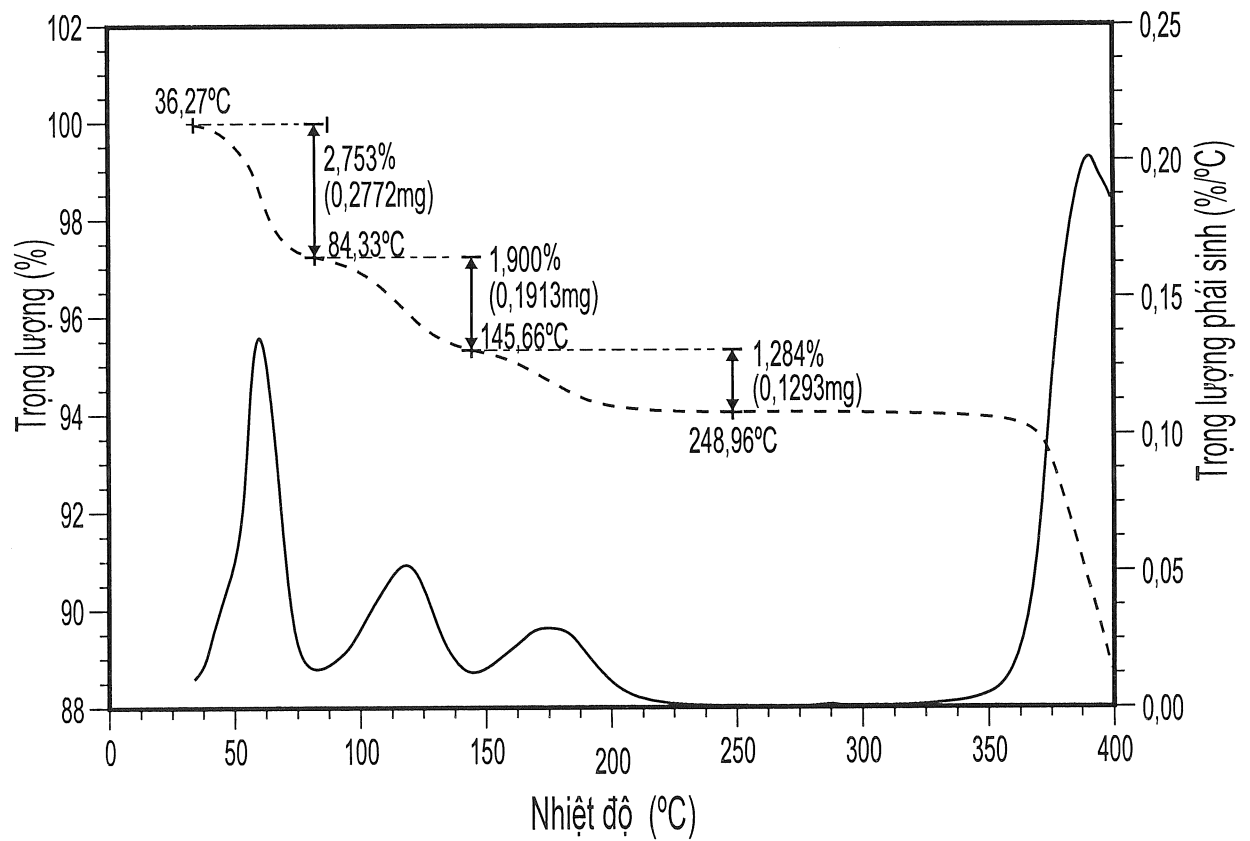


FIG. 4I

13/29

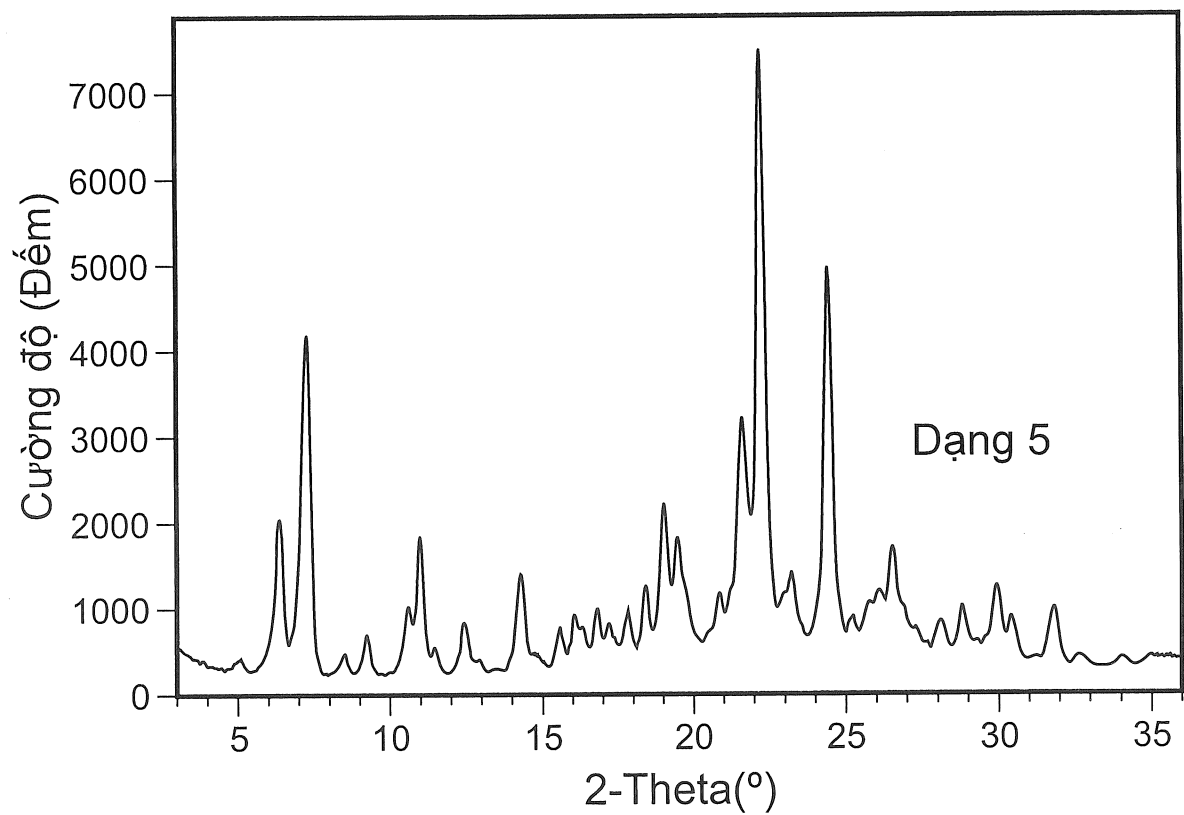


FIG. 5A

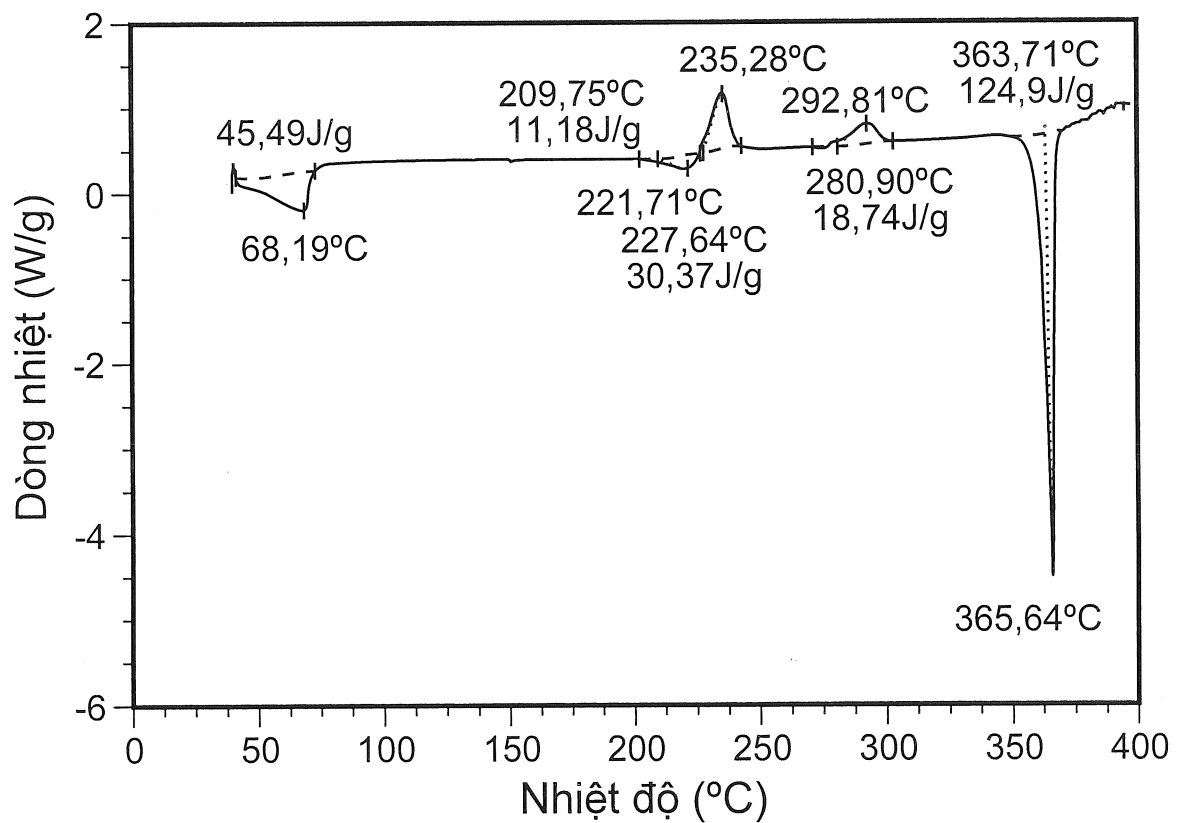


FIG. 5B

14/29

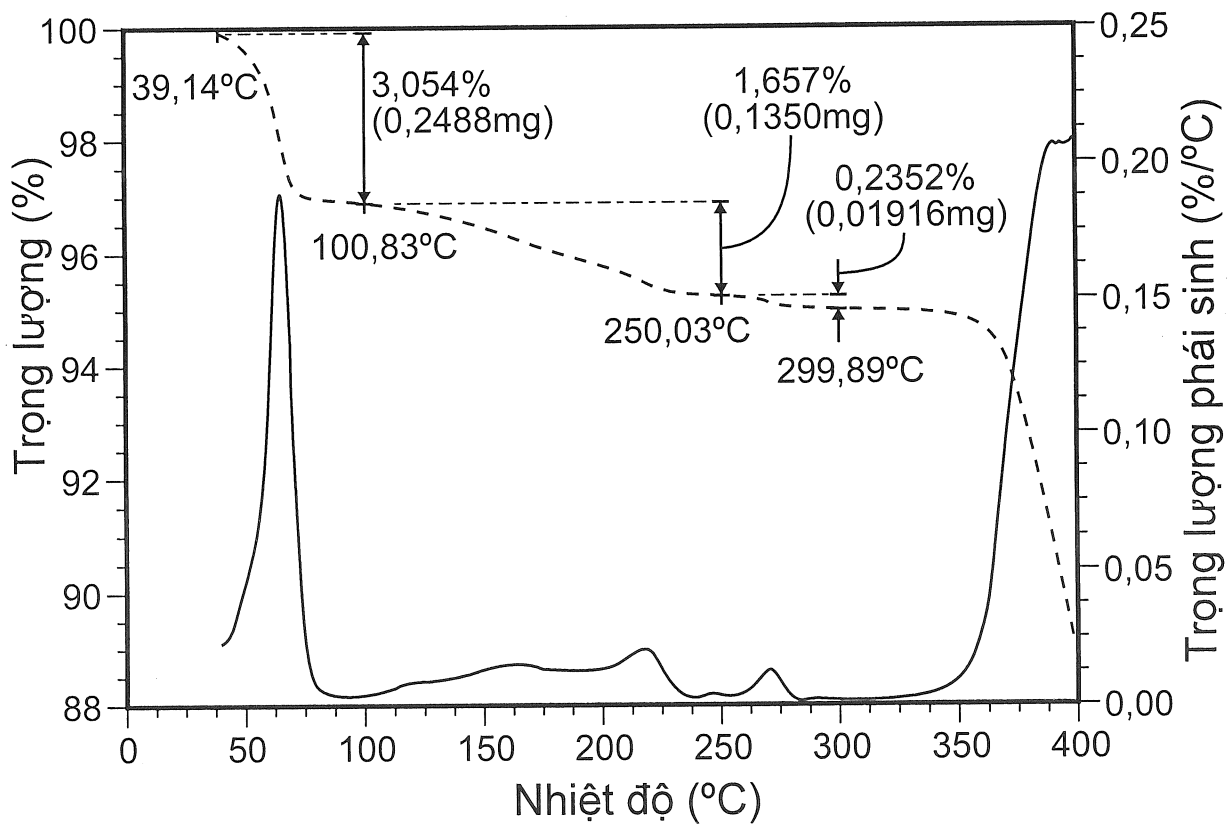


FIG. 5C

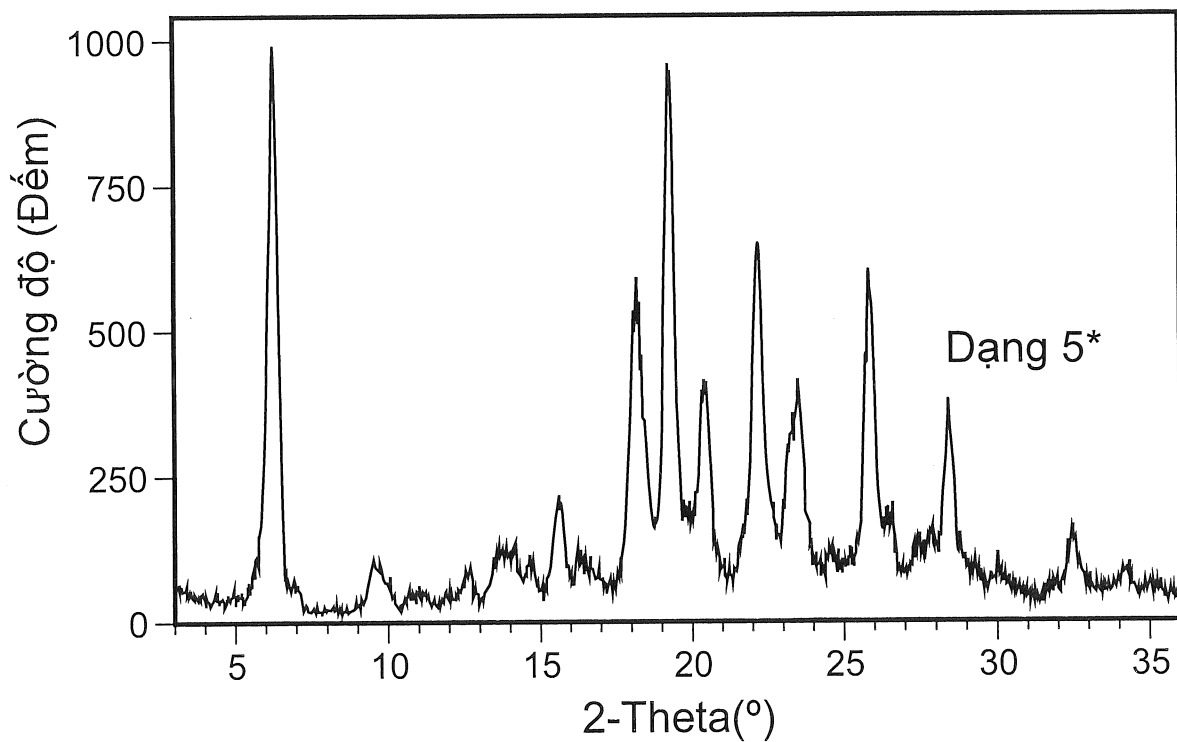


FIG. 5D

15/29

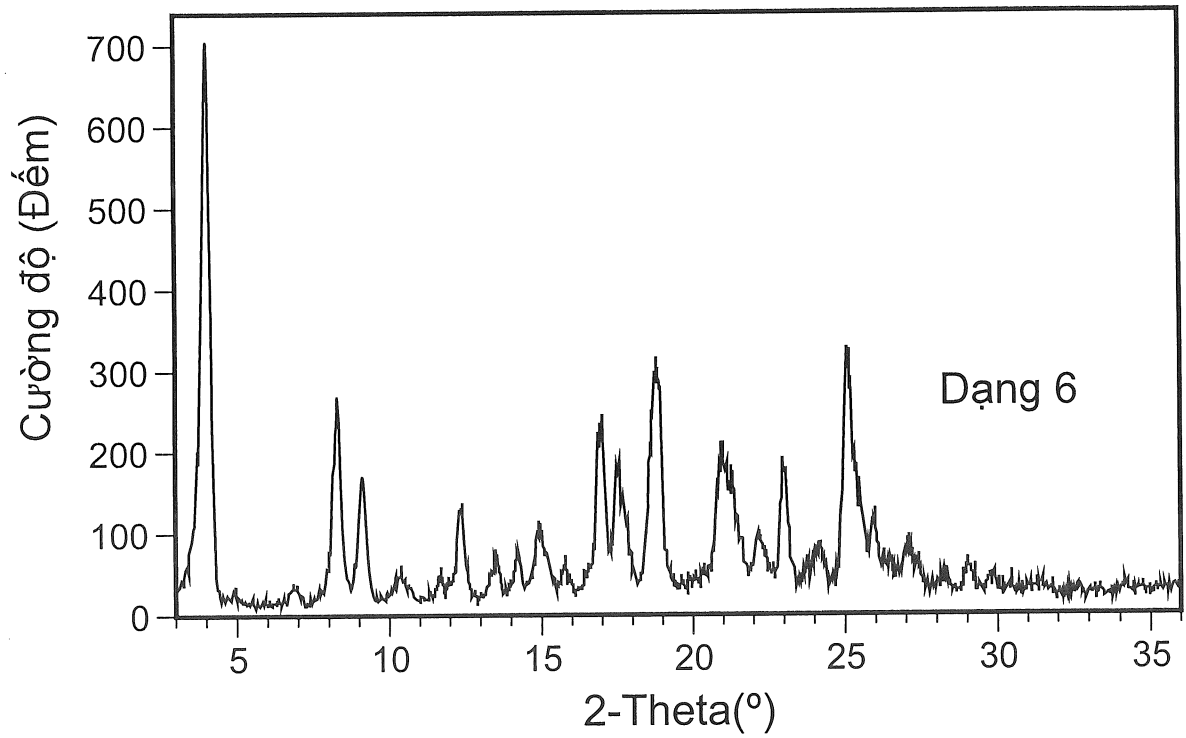


FIG. 6A

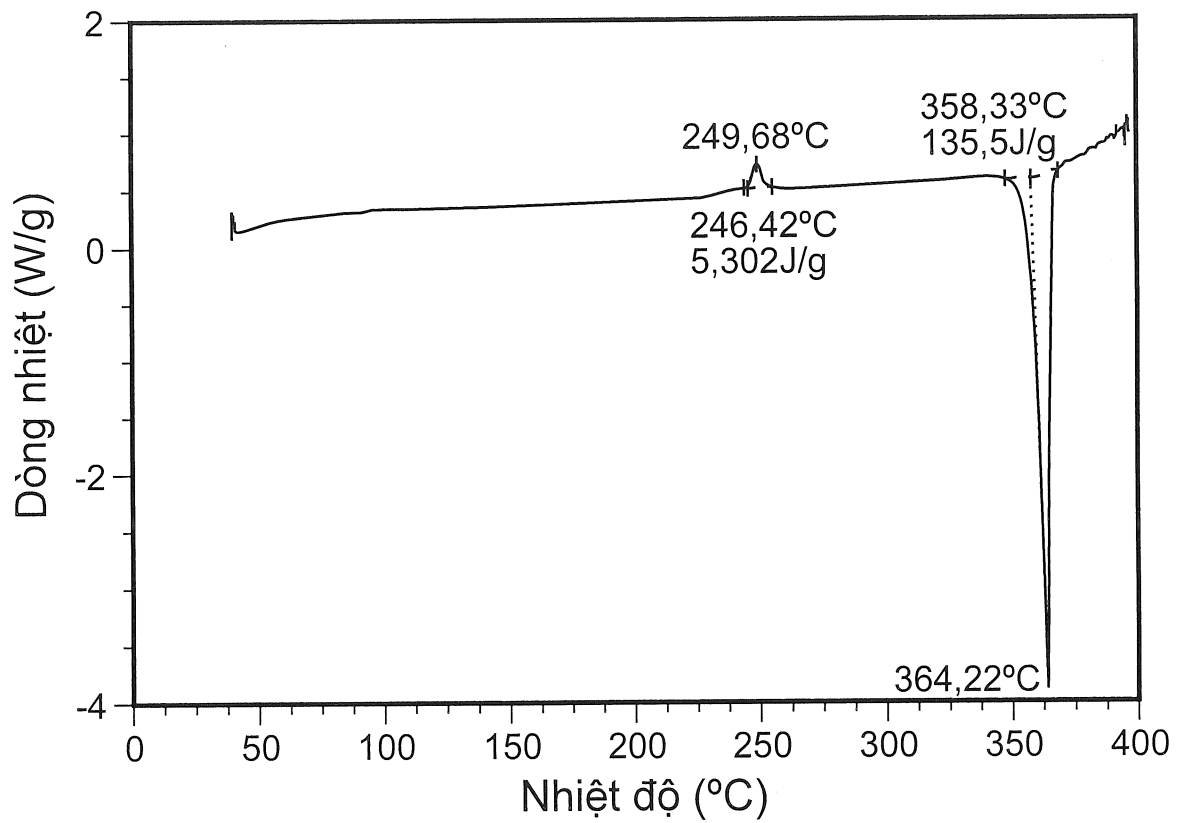


FIG. 6B

16/29

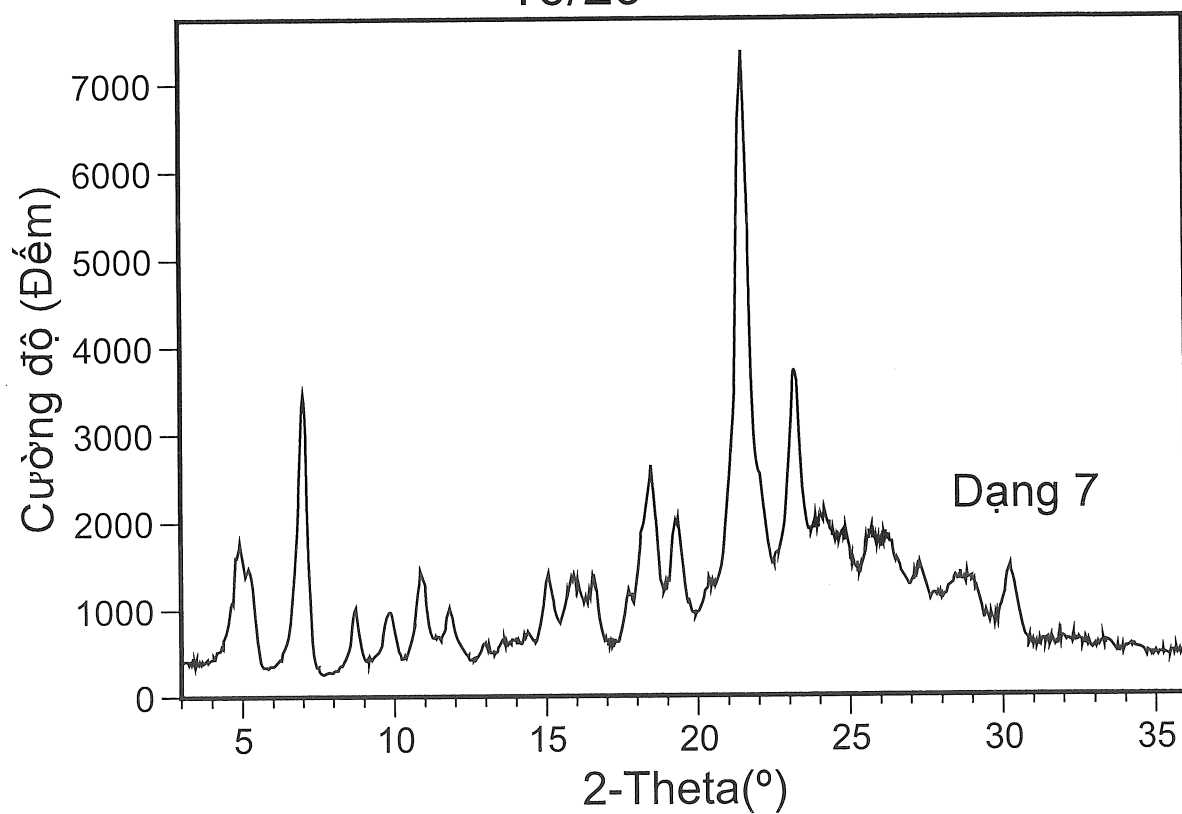


FIG. 7A

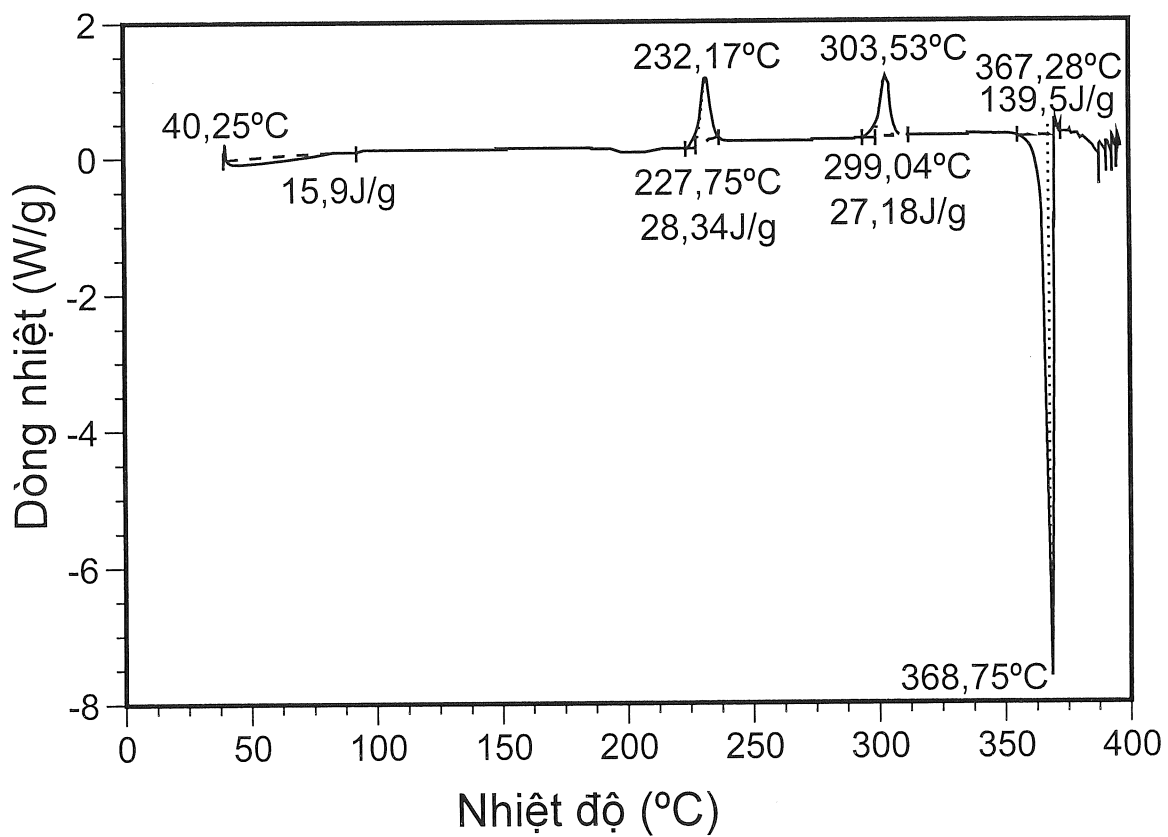


FIG. 7B

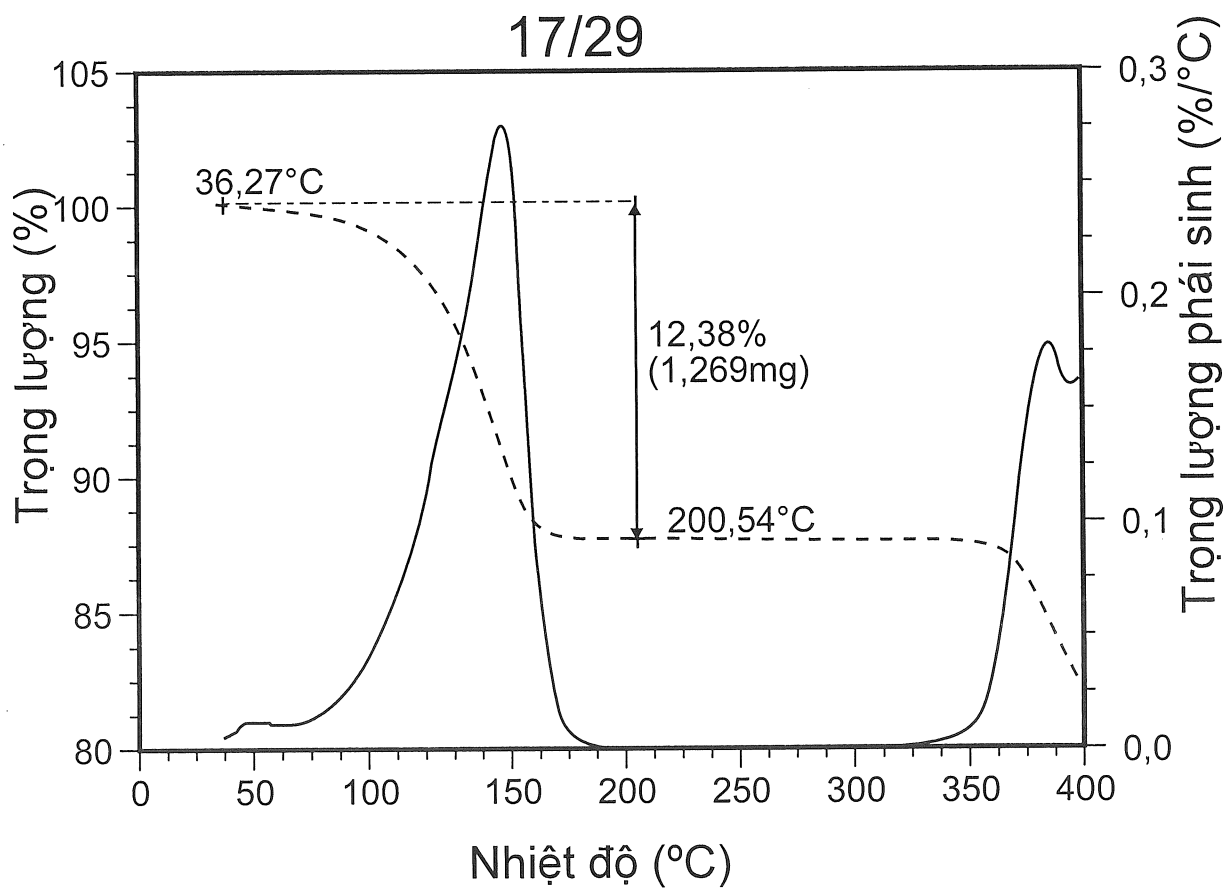


FIG. 7C

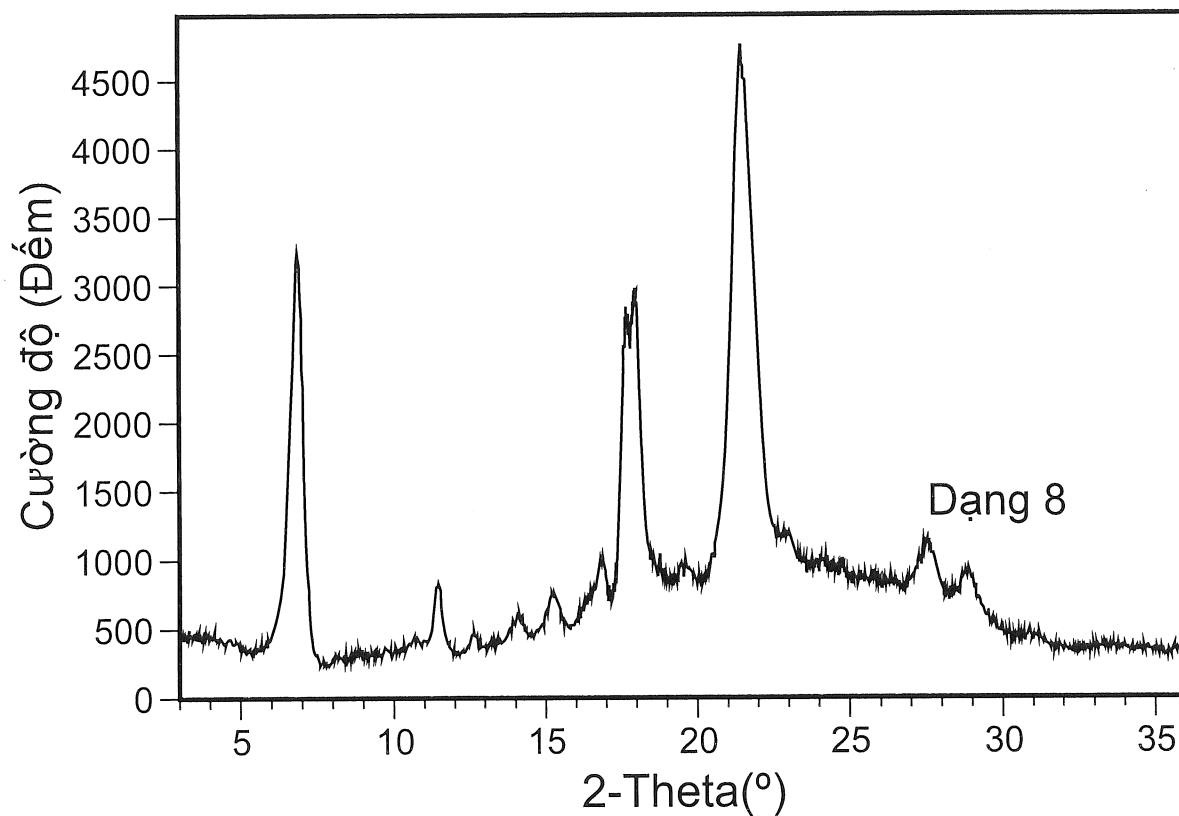


FIG. 8A

18/29

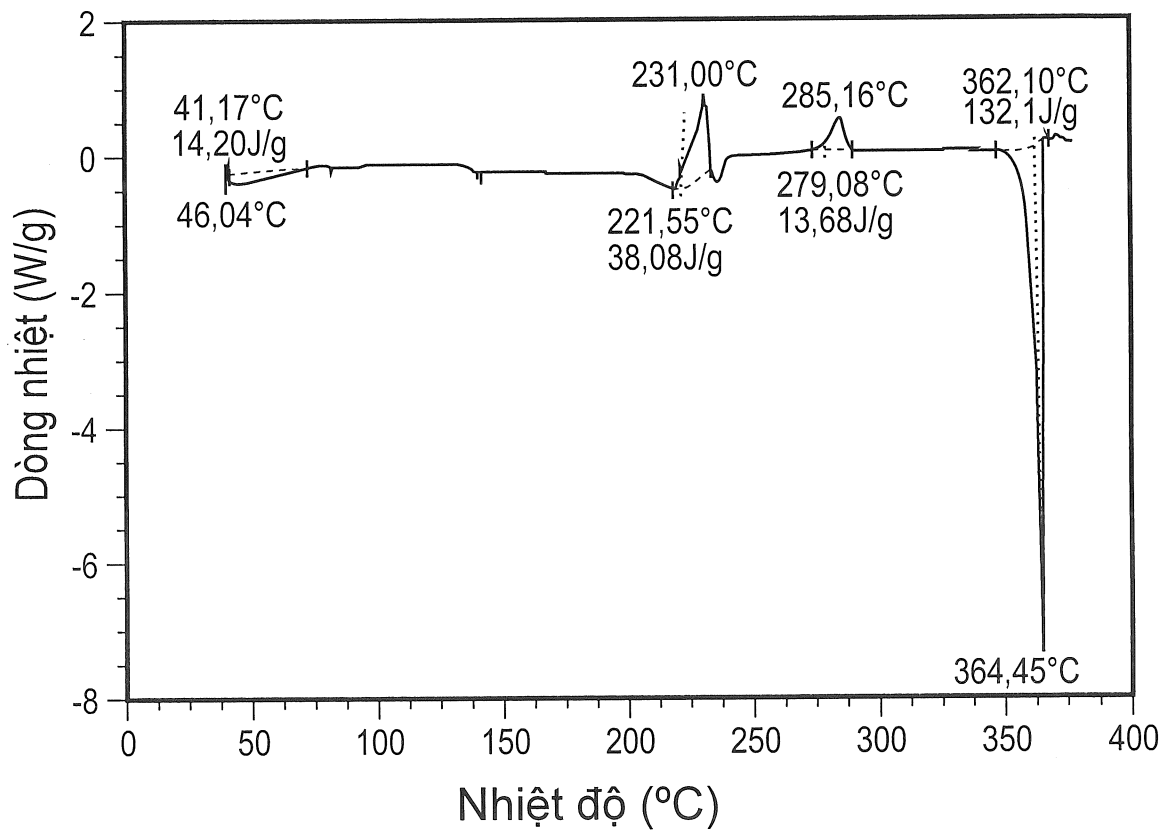


FIG. 8B

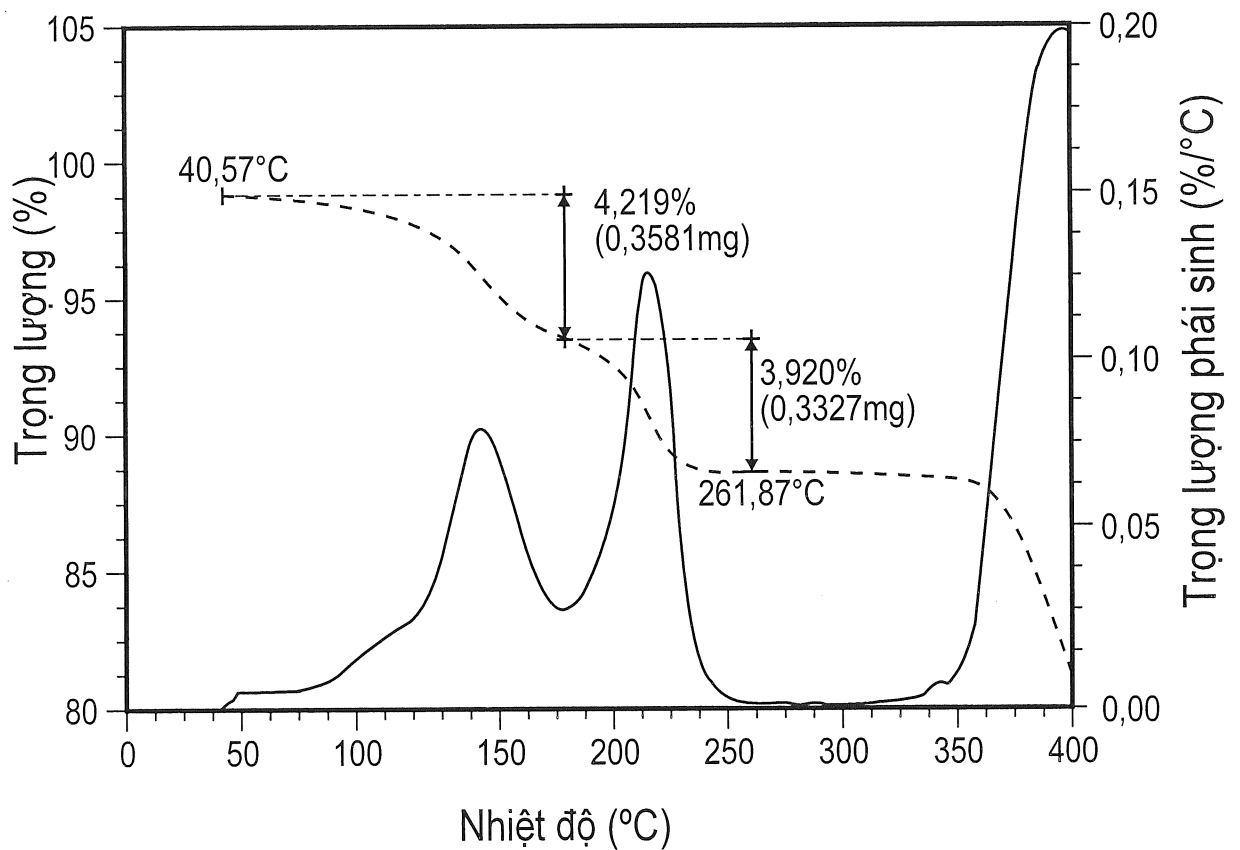


FIG. 8C

19/29

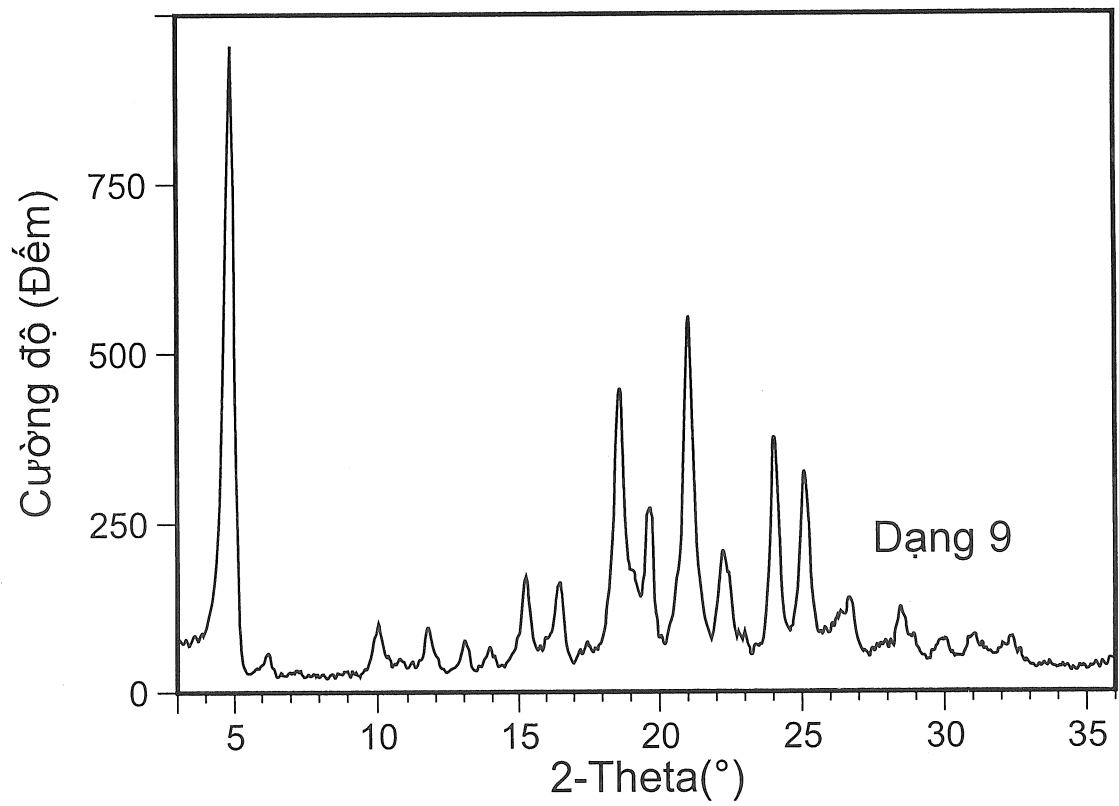


FIG. 9A

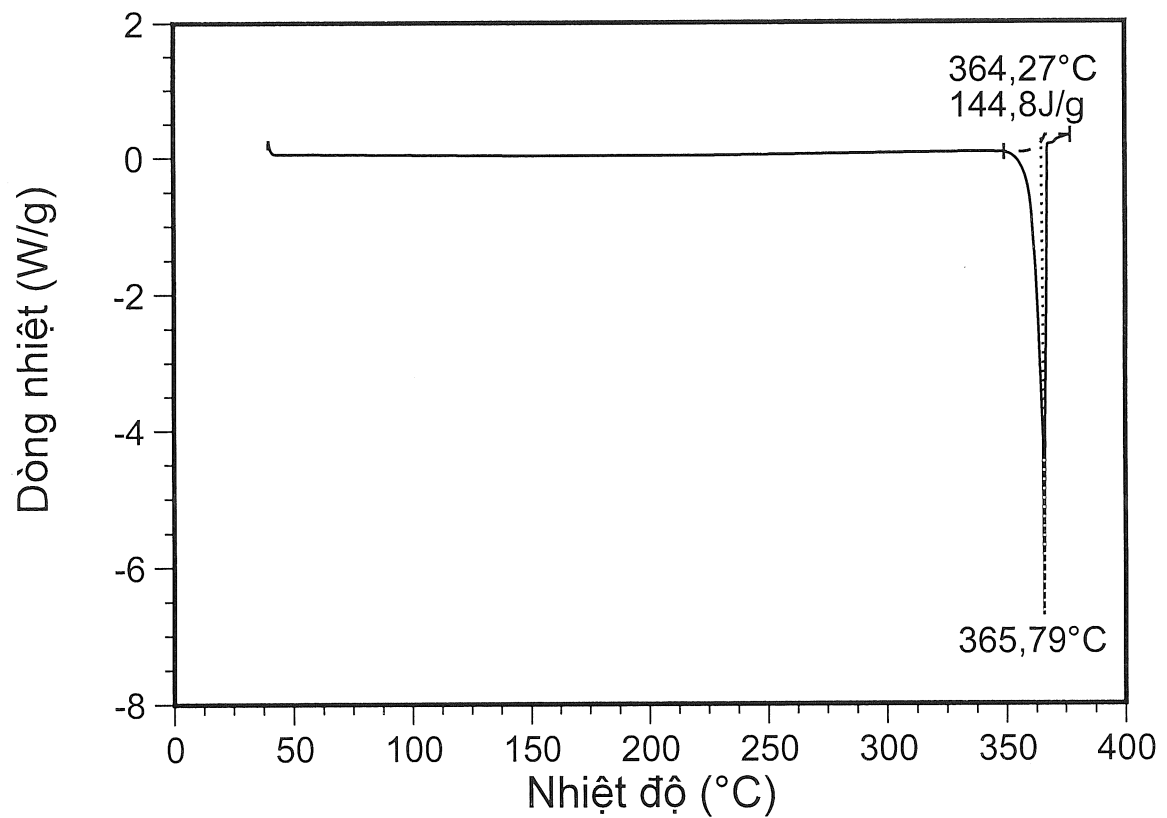


FIG. 9B

20/29

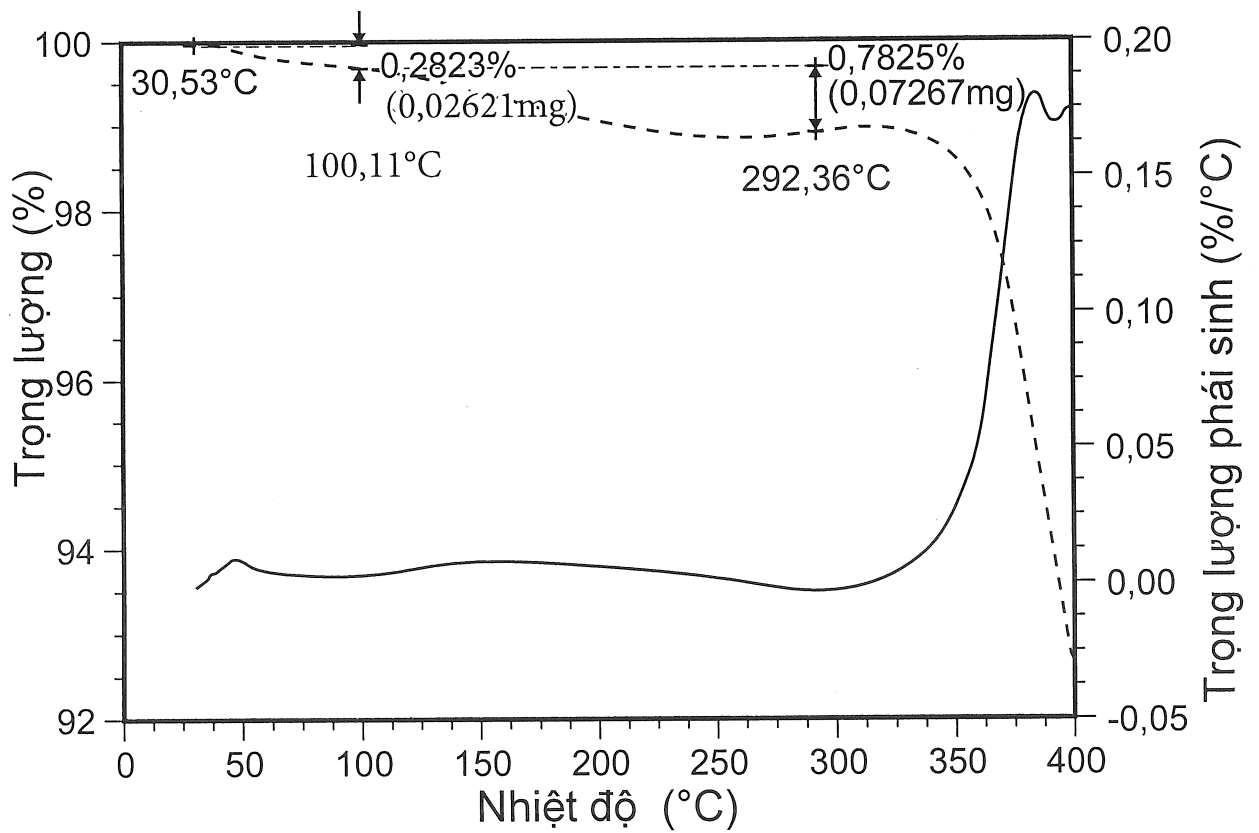


FIG. 9C

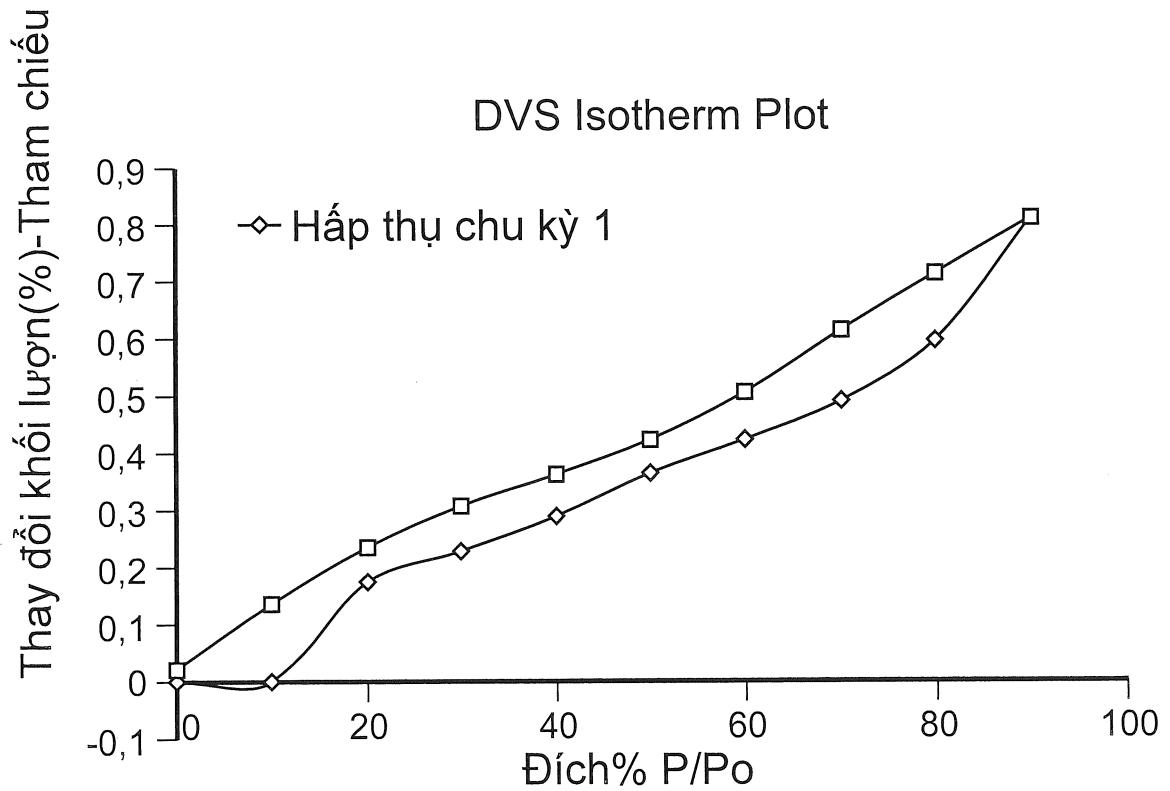


FIG. 9D

21/29

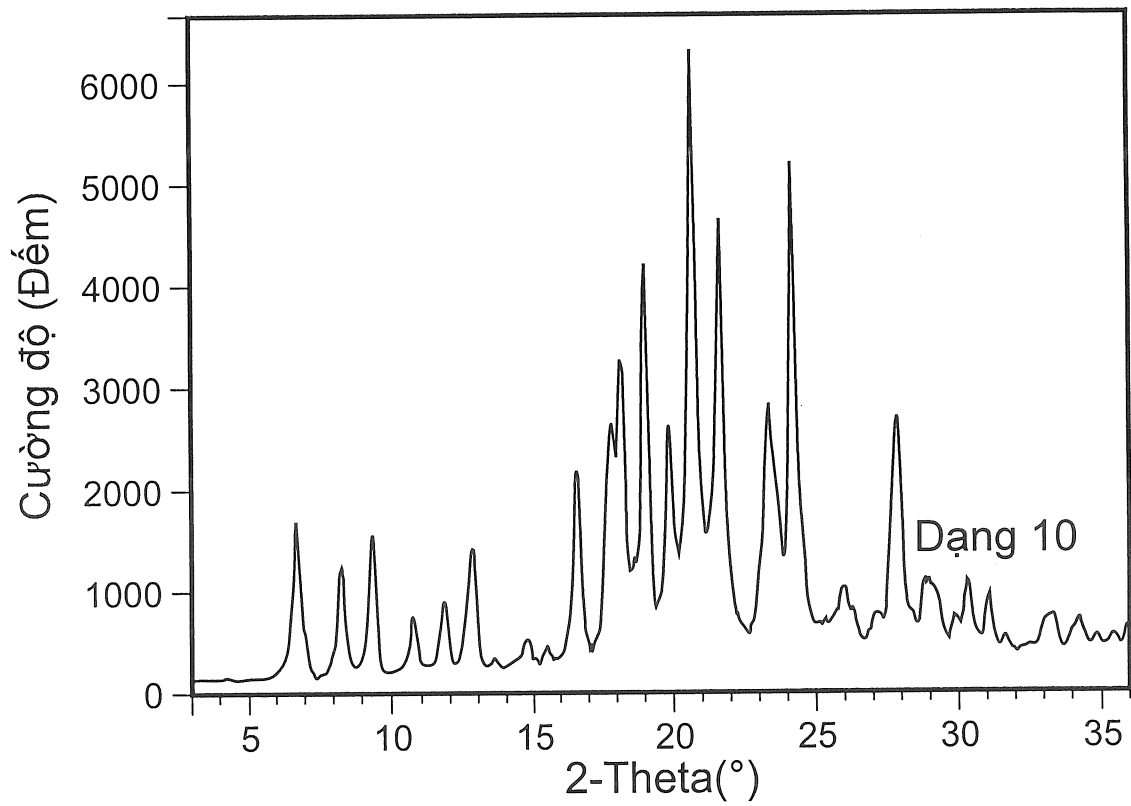


FIG. 10A

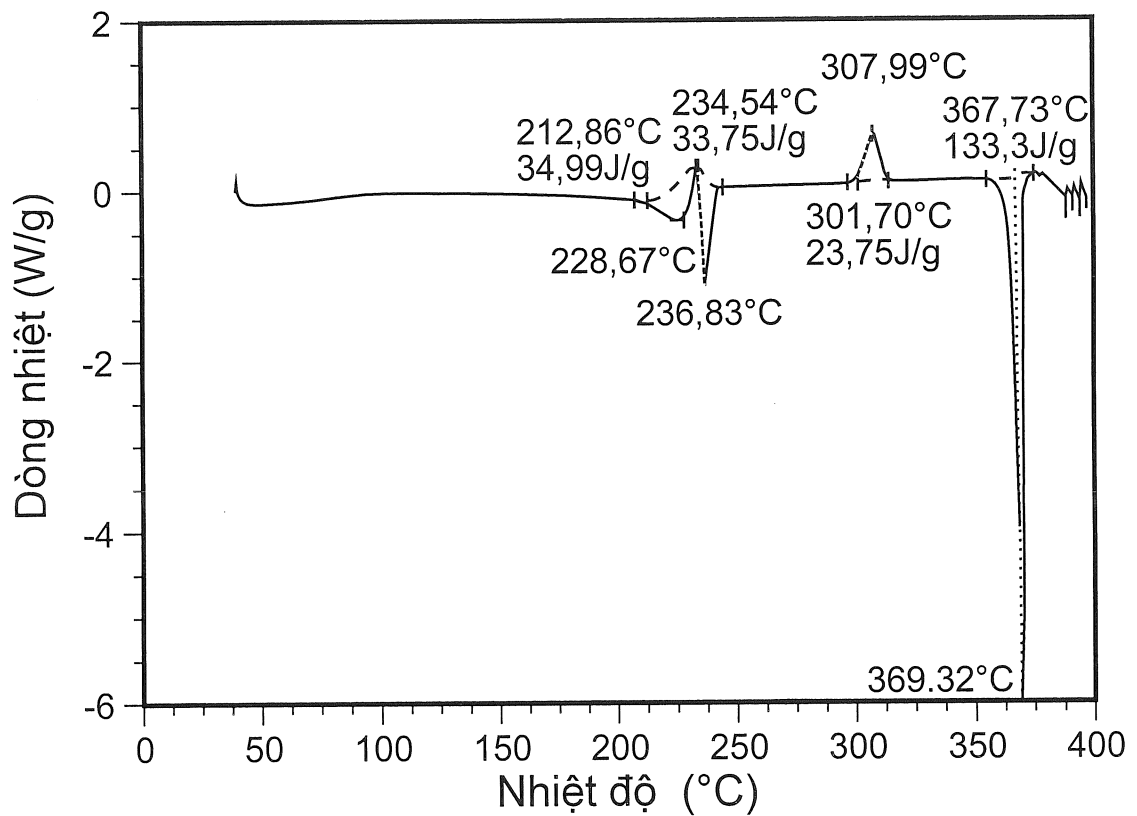


FIG. 10B

22/29

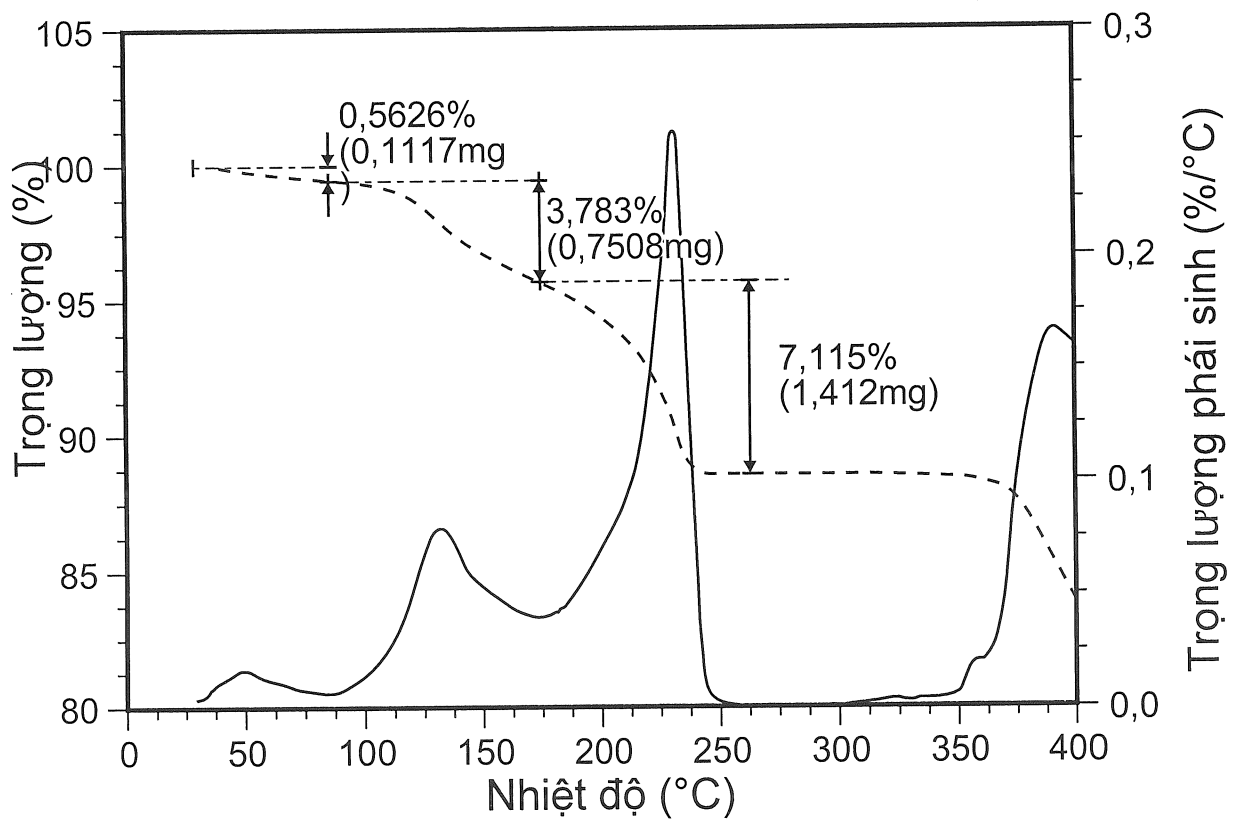


FIG. 10C

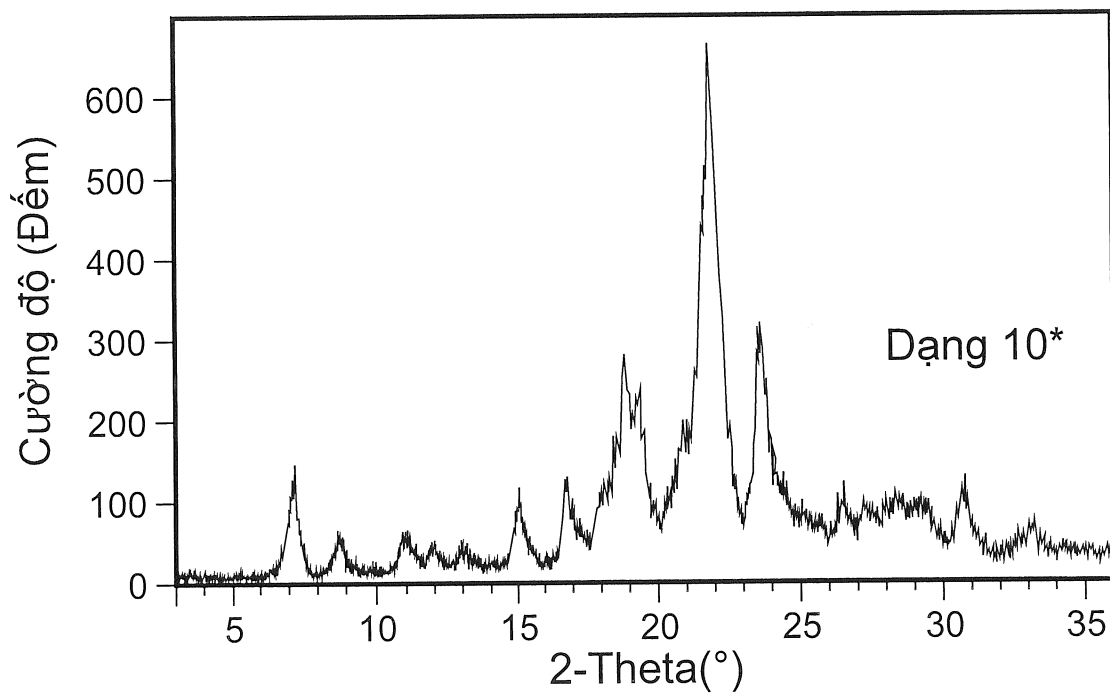


FIG. 10D

23/29

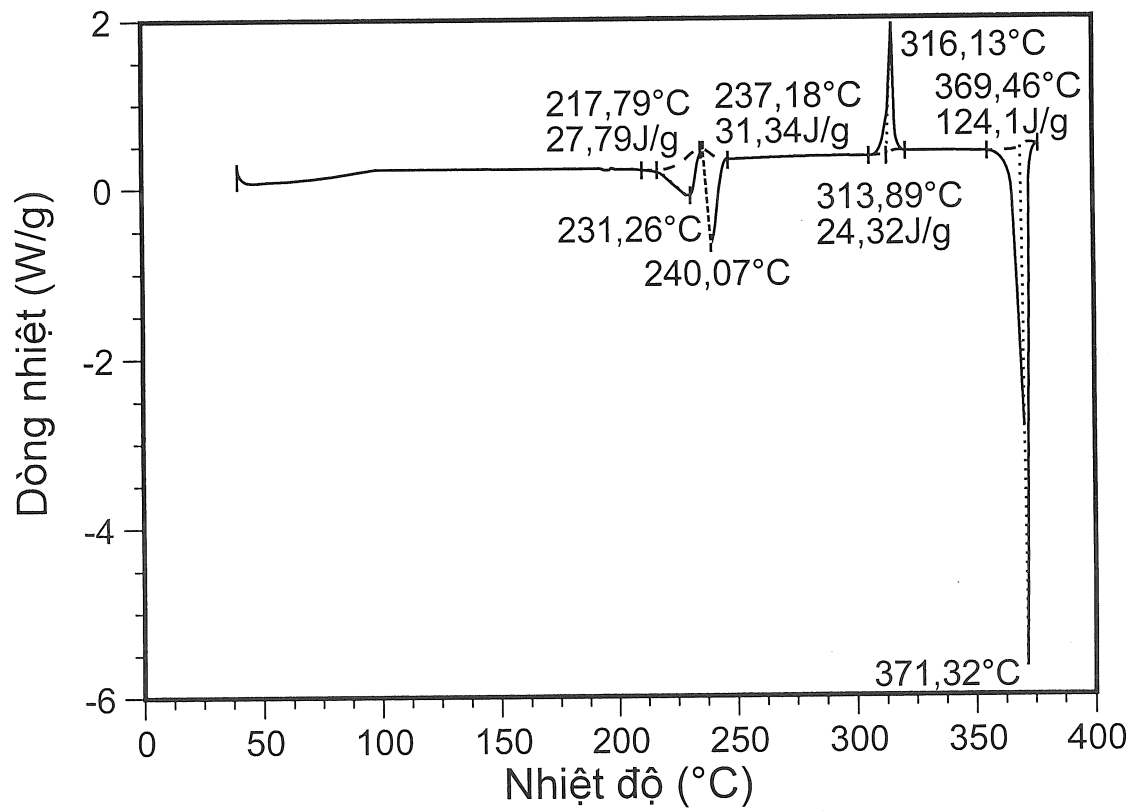


FIG. 10E

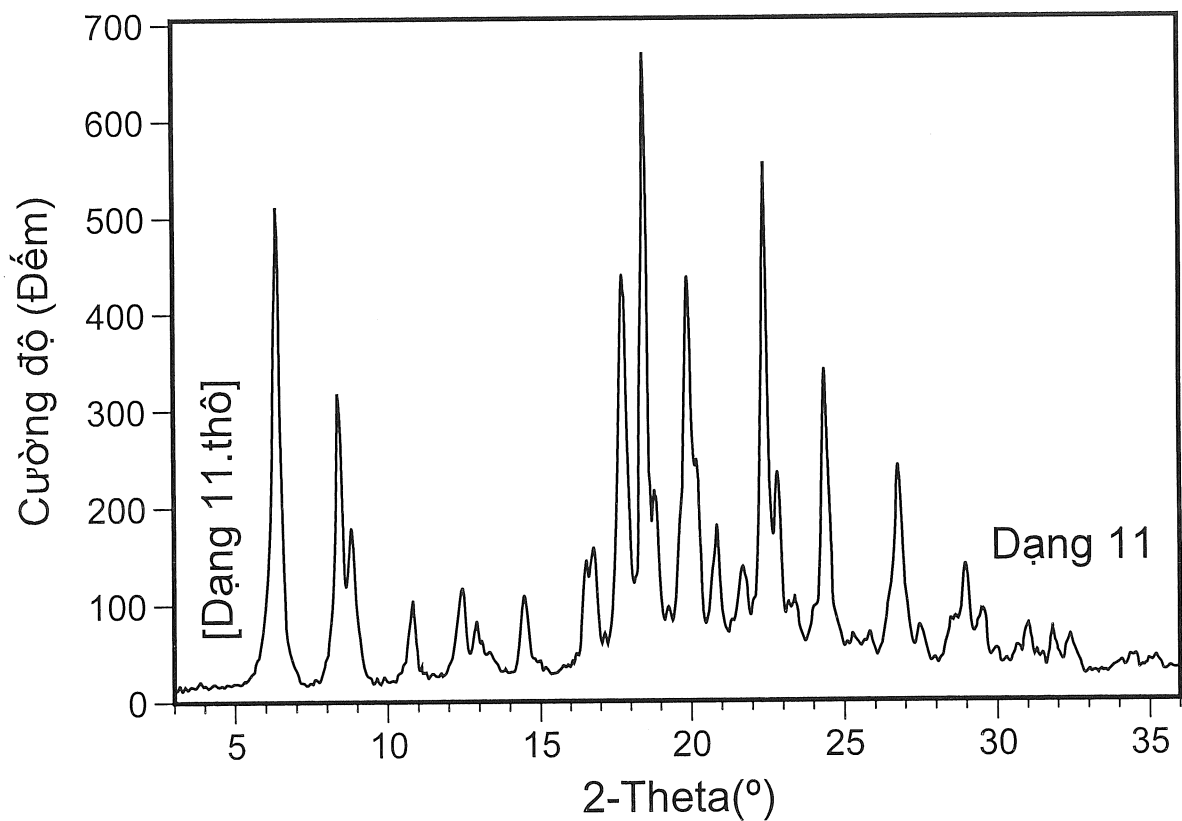


FIG. 11A

24/29

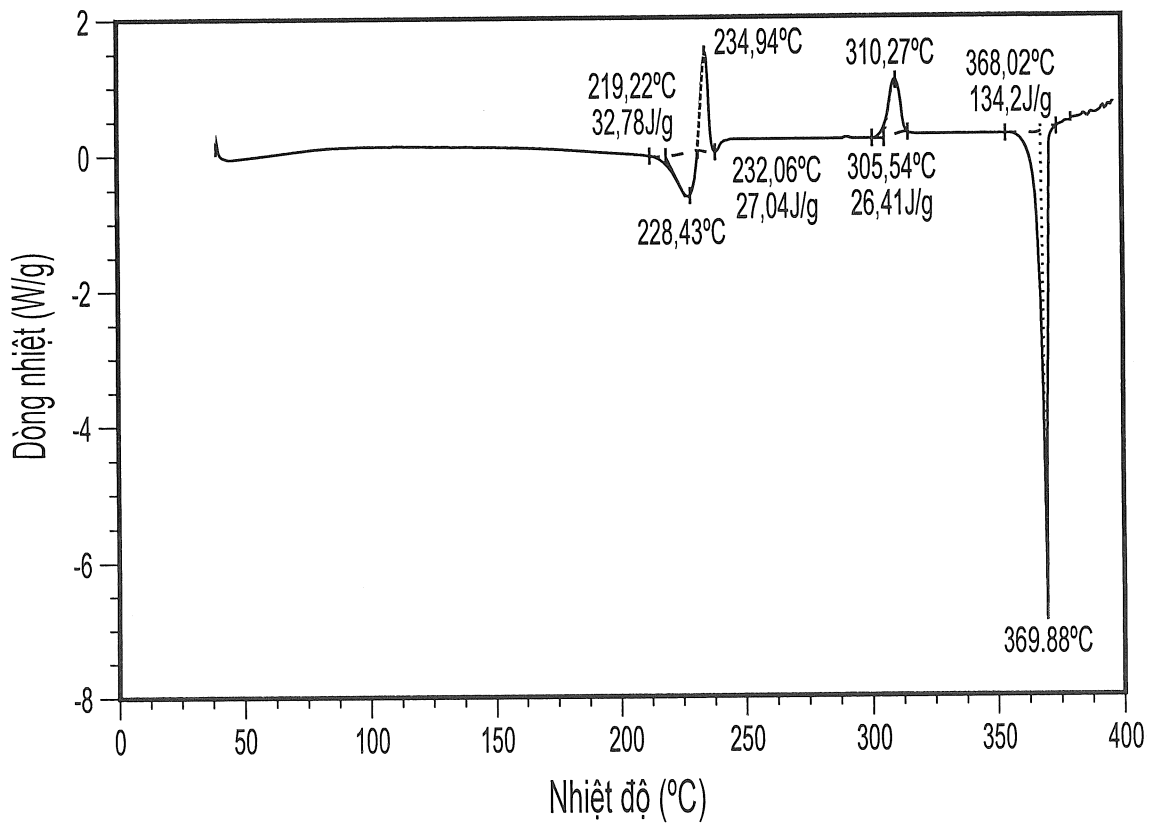


FIG. 11B

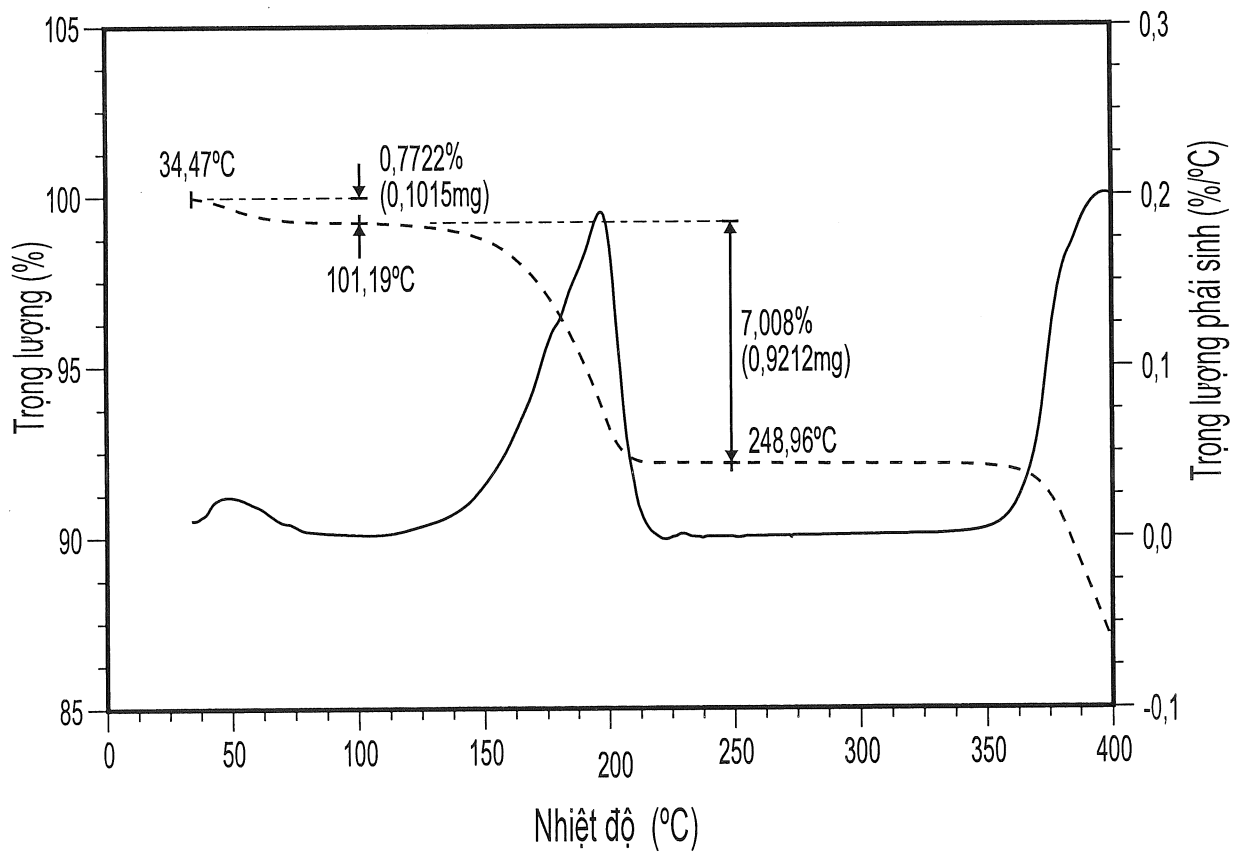


FIG. 11C

25/29

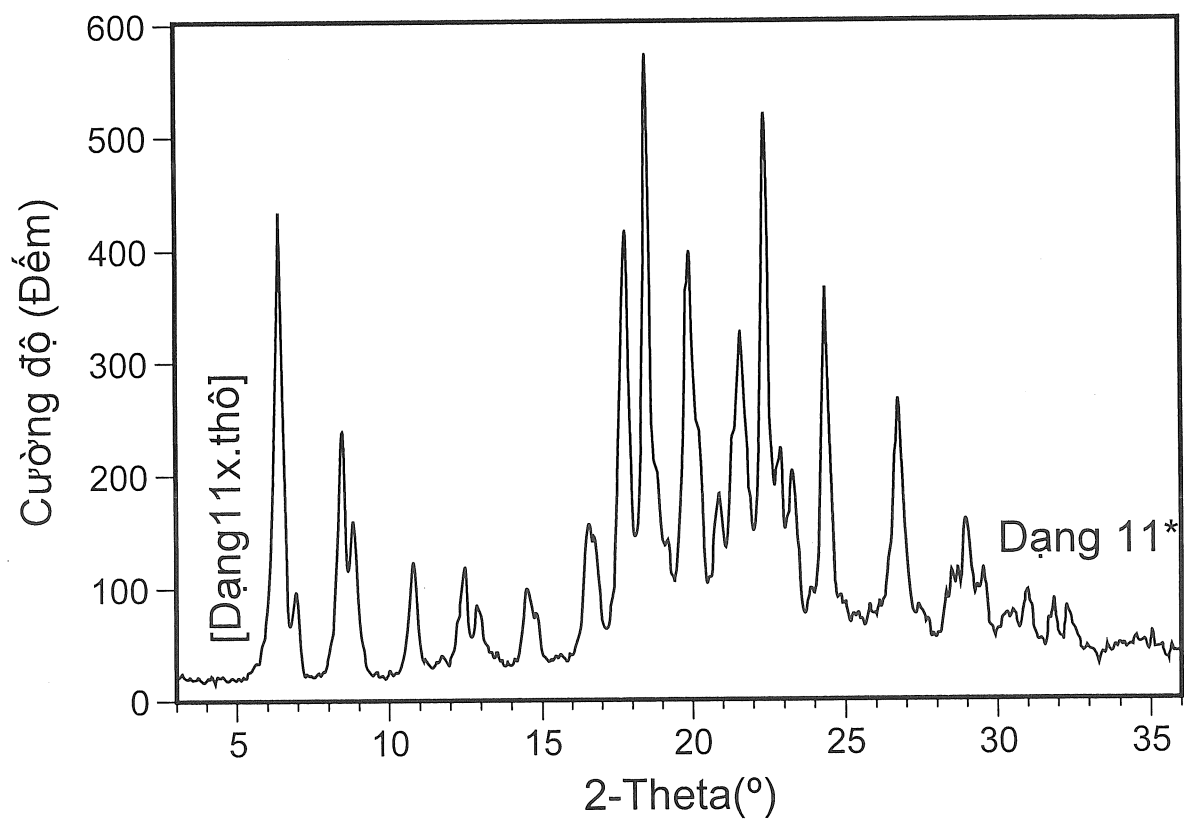


FIG. 11D

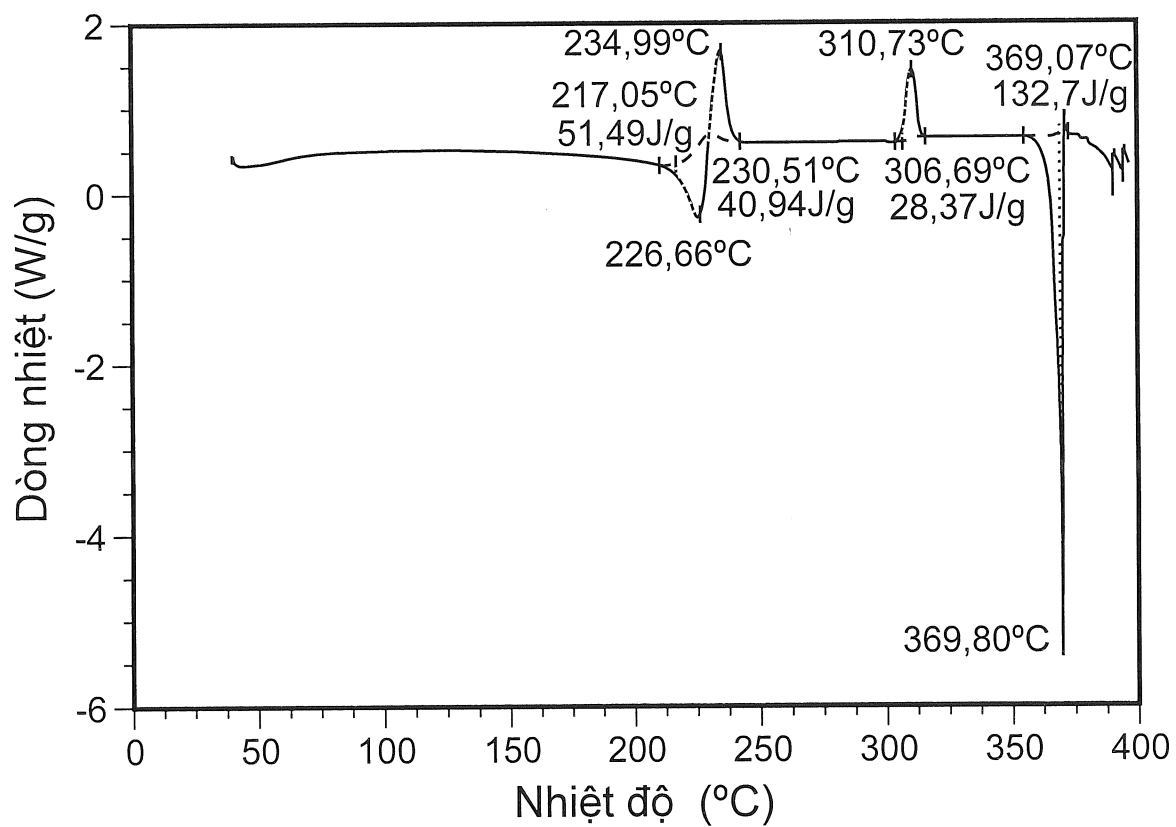


FIG. 11E

26/29

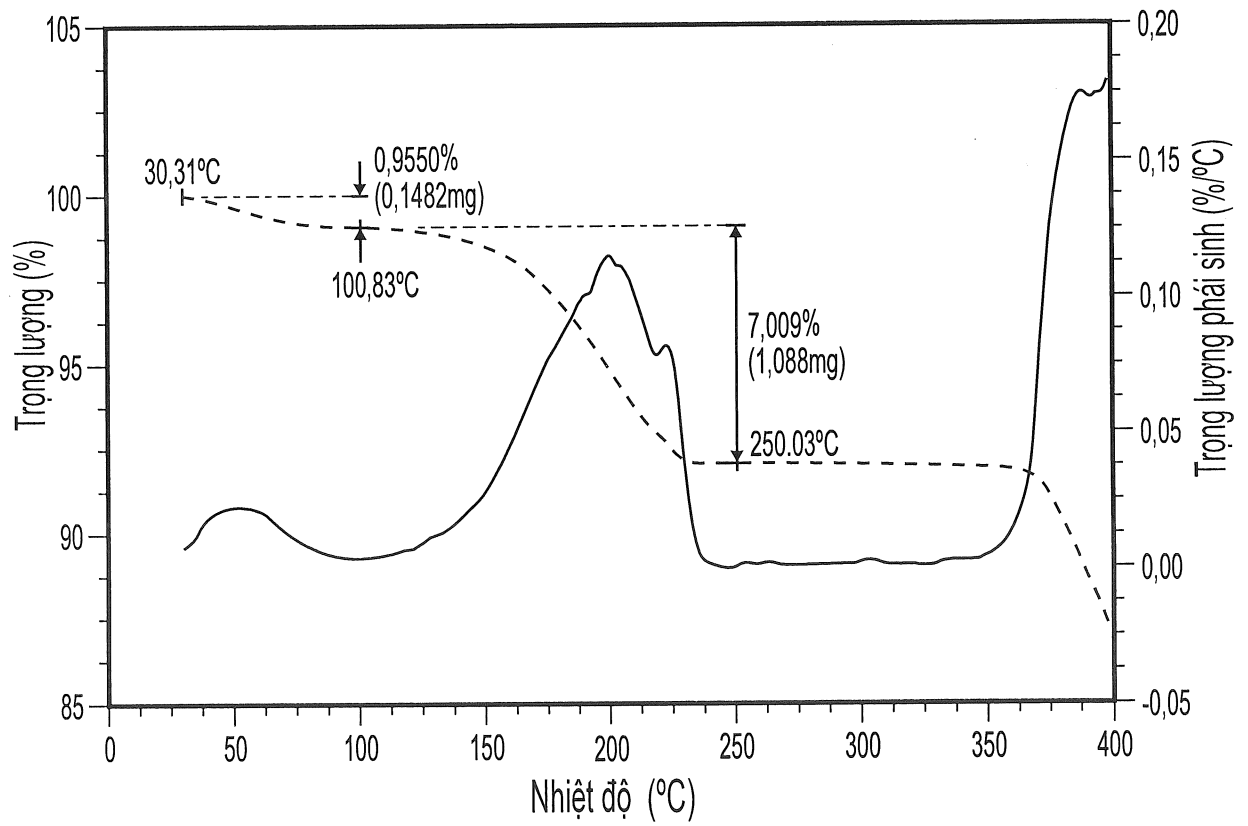


FIG. 11F

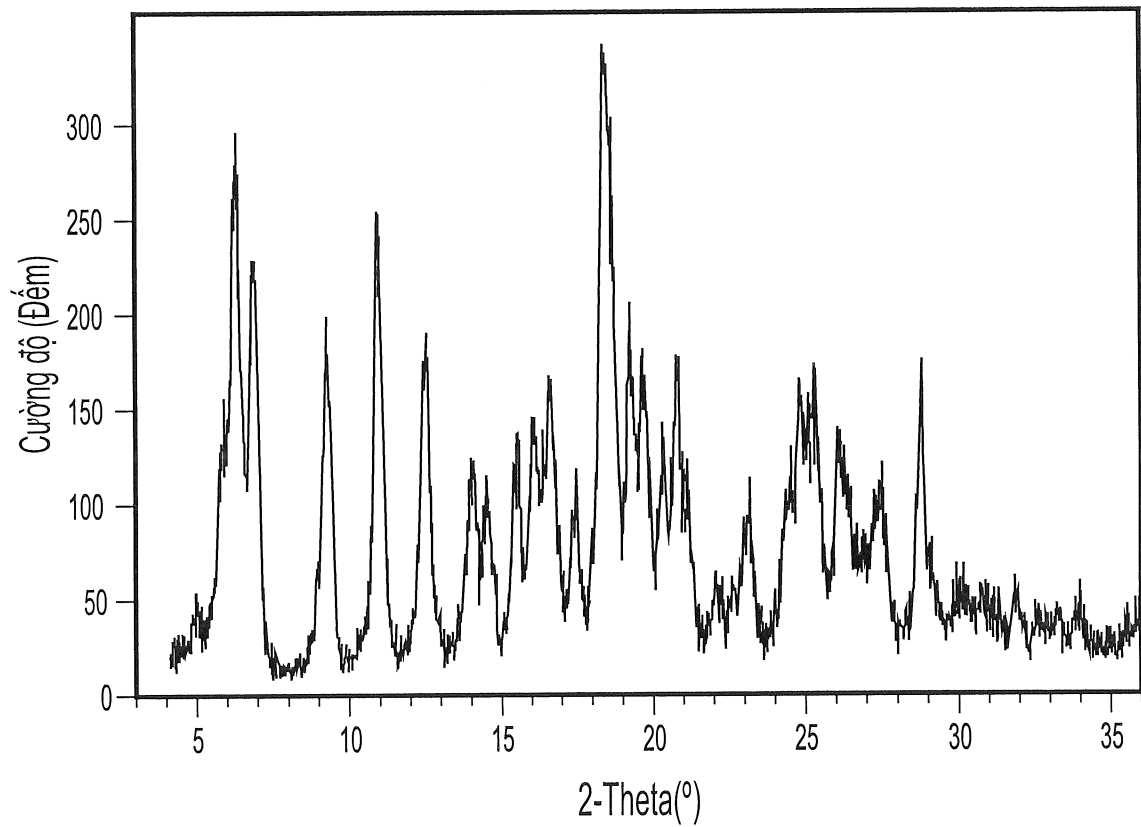


FIG. 12A

27/29

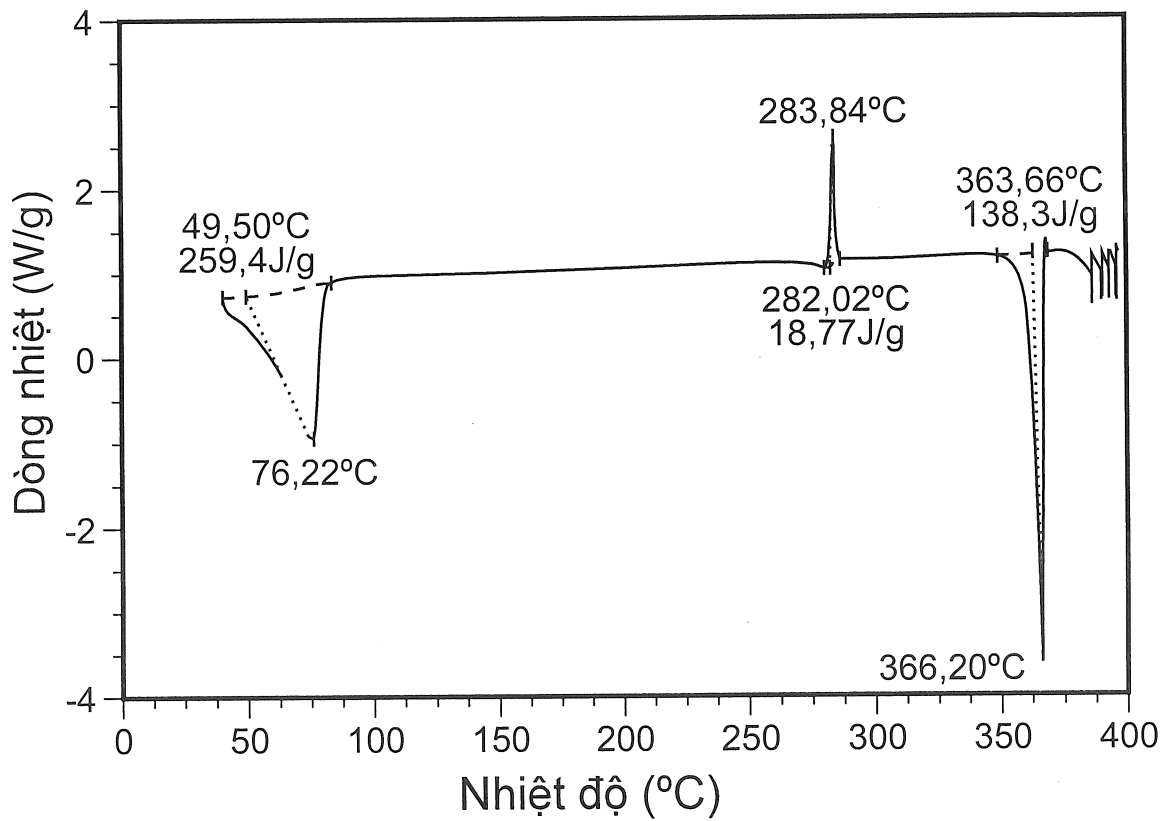


FIG. 12B

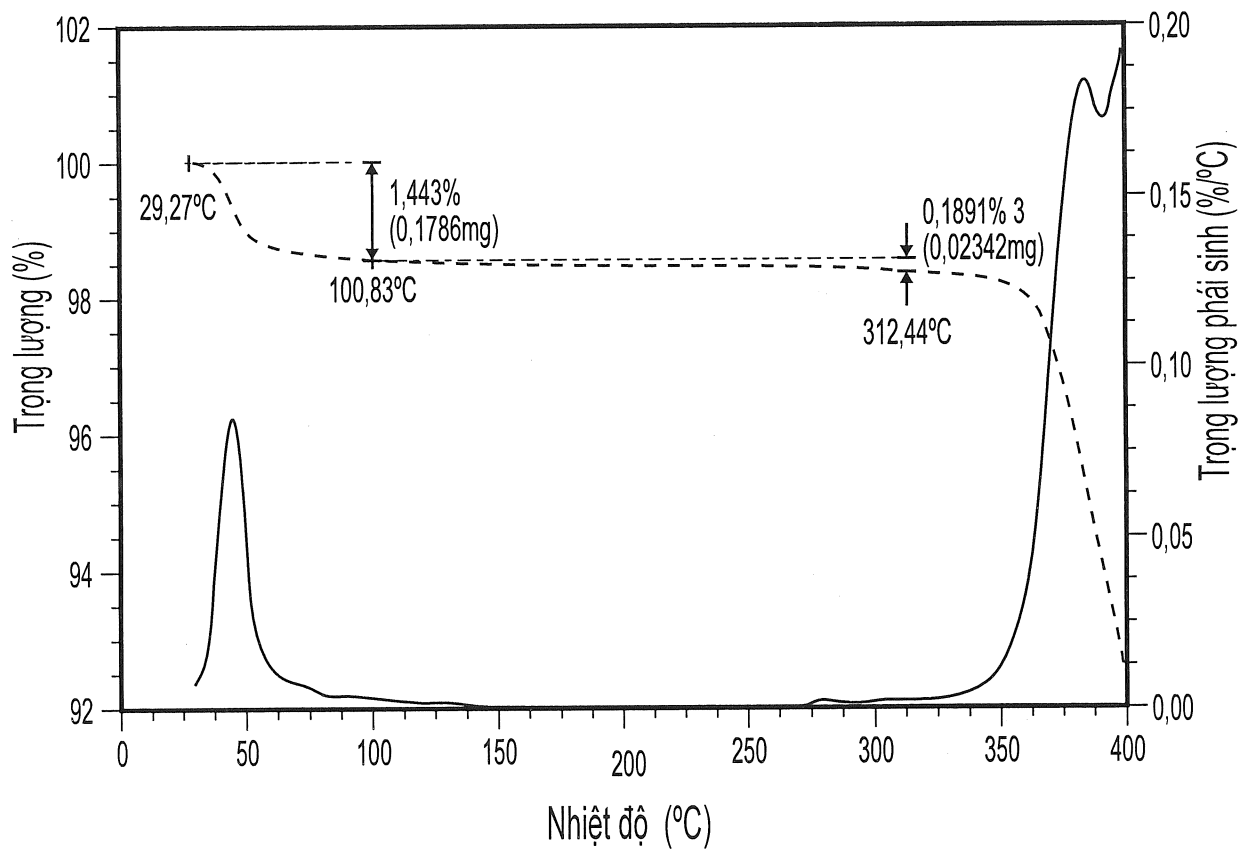


FIG. 12C

28/29

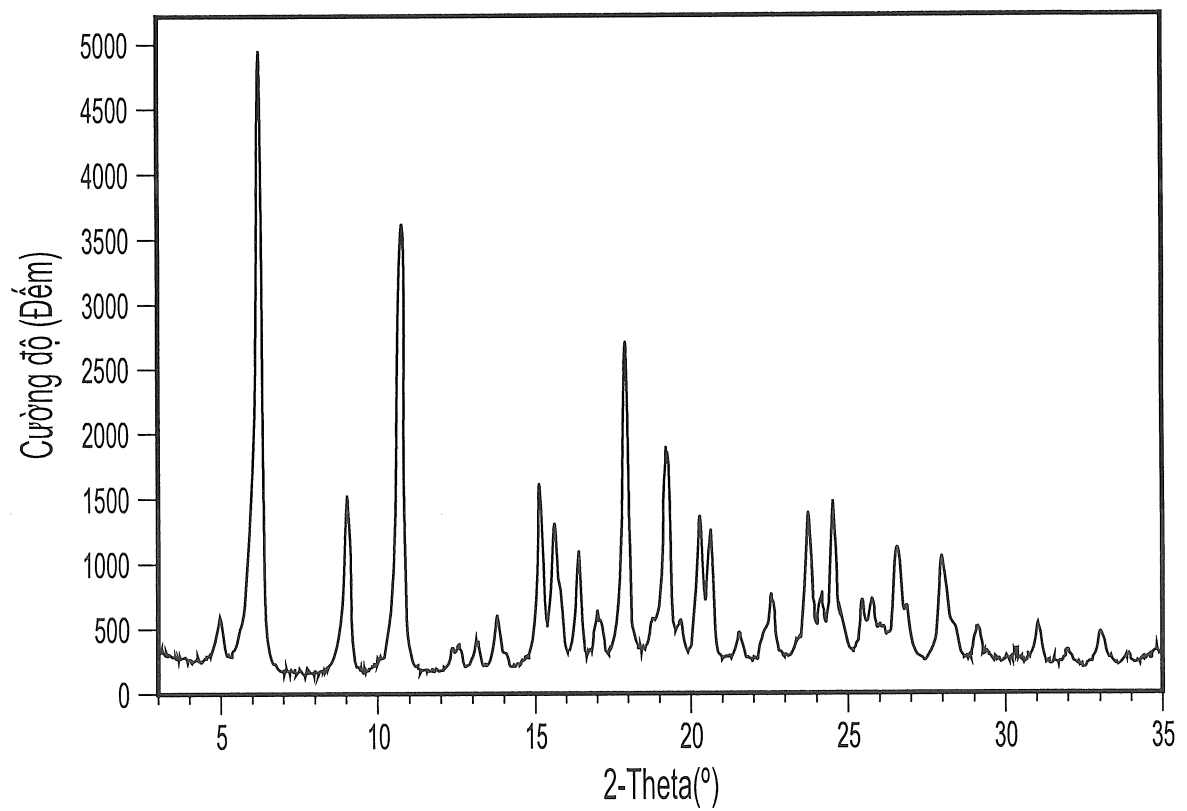


FIG. 13A

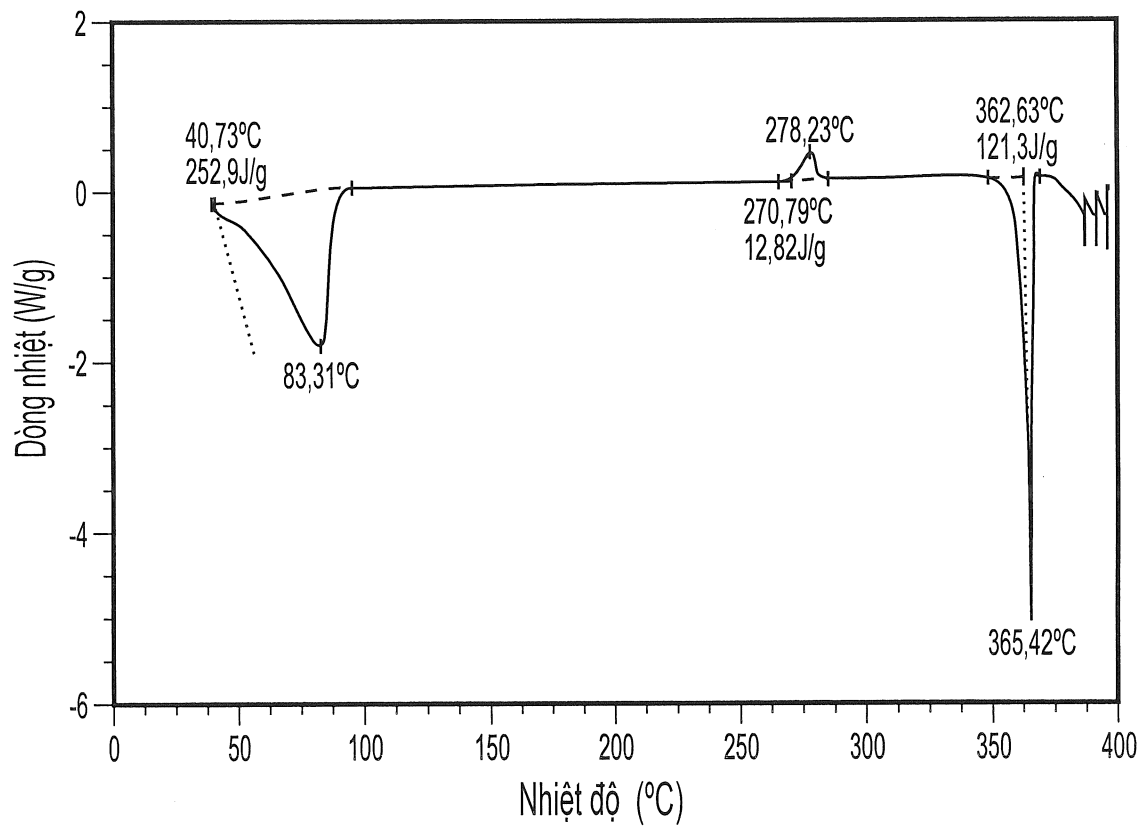


FIG. 13B

29/29

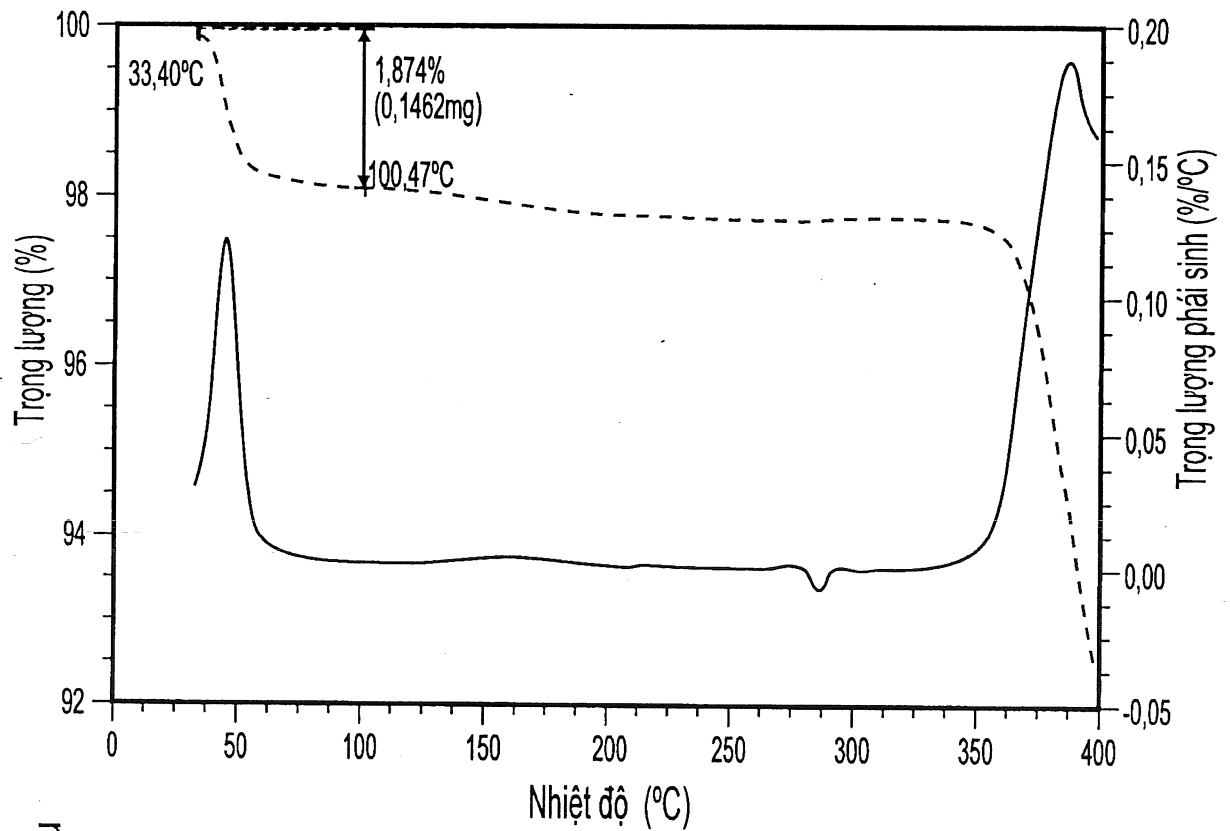


FIG. 13C

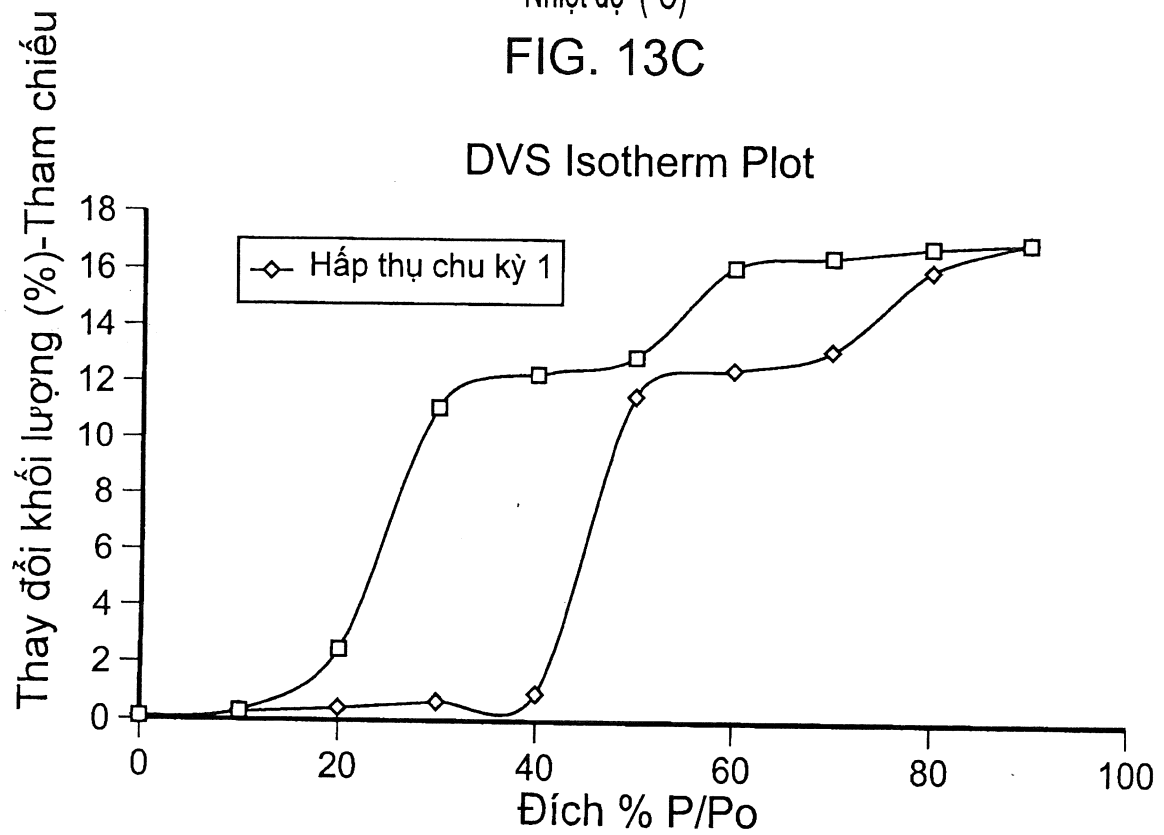


FIG. 13D