



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

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

(11)



1-0037305

(51)<sup>7</sup> C07D 471/04; A61K 31/438; A61P  
35/00

(13) B

(21) 1-2019-07403

(22) 25/05/2018

(86) PCT/US2018/034559 25/05/2018

(87) WO 2018/218100 29/11/2018

(30) 62/511,525 26/05/2017 US

(45) 25/10/2023 427

(43) 25/09/2020 390A

(73) INCYTE CORPORATION (US)

1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America

(72) PAN, Yongchun (US); SHI, Chongsheng Eric (US); TAO, Ming (US); HAN, Wayne (US); XIA, Michael (US); WANG, Dengjin (US); JIA, Zhongjiang (US); ZHOU, Jiacheng (US); LI, Qun (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) DẠNG RẮN CỦA CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR) VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẠNG RẮN NÀY

(57)

Sáng chế đề xuất các dạng rắn của N-{[2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit, các phương pháp điều chế chúng, và các chất trung gian trong quy trình điều chế chúng, mà hữu ích trong việc điều trị bệnh các bệnh liên quan đến FGFR hoặc các bệnh do FGFR gây ra như ung thư.

### **Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập**

Đơn sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể của chất ức chế các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR), bao gồm cả các phương pháp điều chế các dạng này, và các chất trung gian để điều chế các dạng này, mà hữu dụng trong việc điều trị các bệnh do FGFR gián tiếp gây ra như bệnh ung thư.

### **Tình trạng kỹ thuật của sáng chế**

Các thụ thể của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGFR) là thụ thể tyrosin kinaza mà liên kết với các phối tử của yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi (FGF). Có bốn protein FGFR (FGFR1-4) có khả năng liên kết các phối tử và tham gia vào quá trình điều hòa nhiều quy trình sinh lý bao gồm phát triển mô, tạo mạch, chữa lành vết thương và điều hòa chuyển hóa. Khi liên kết phối tử, các thụ thể này trải qua quá trình dimer hóa và phosphoryl hóa dẫn đến kích thích hoạt tính của protein kinaza và bổ sung nhiều protein cấp bên nội bào. Những tương tác này tạo điều kiện cho việc hoạt hóa một chuỗi các con đường dẫn truyền tín hiệu nội bào bao gồm Ras-MAPK, AKT-PI3K, và phospholipaza C rất quan trọng cho sự phát triển, tăng sinh và sống sót của tế bào (Reviewed in Eswarakumar et al. Xytokin & Growth Factor Reviews, 2005). Sự hoạt hóa bất thường con đường này thông qua sự biểu hiện quá mức của các phối tử FGF hoặc FGFR hoặc hoạt hóa các đột biến trong các FGFR có thể dẫn đến sự phát triển, tiến triển khối u và kháng lại các liệu pháp điều trị ung thư thông thường. Trong bệnh ung thư ở người, sự thay đổi di truyền bao gồm khuếch đại gen, chuyển vị nhiễm sắc thể và đột biến soma dẫn đến sự hoạt hóa thụ thể độc lập với phối tử đã được mô tả. Việc xác định trình tự ADN quy mô lớn của hàng ngàn mẫu khối u đã bộc lộ rằng các thành phần của con đường FGFR là một trong những đột biến thường gặp nhất trong ung thư ở người. Nhiều trong số các đột biến hoạt hóa này giống hệt với đột biến mầm dẫn đến hội chứng loạn sản xương. Các cơ chế dẫn đến sự truyền tín hiệu phụ thuộc phối tử bất thường ở bệnh ở người bao gồm sự biểu hiện quá mức các FGF và các thay đổi trong cấu trúc FGFR dẫn đến các thụ thể có khả năng liên kết phối tử tự do hơn (được đánh giá trong tài liệu của Knights và Cook Pharmacology & Therapeutics, 2010; của Turner và Grose, Nature Reviews Cancer, 2010). Do đó, việc phát triển các chất ức chế

nhắm đích FGFR có thể là hữu ích trong điều trị lâm sàng các bệnh có hoạt tính FGF hoặc FGFR tăng cao.

Các loại bệnh ung thư trong đó các FGF/FGFR có liên quan bao gồm, nhưng không giới hạn ở: ung thư biểu mô (ví dụ: bàng quang, vú, cổ tử cung, đại trực tràng, nội mạc tử cung, dạ dày, đầu và cổ, thận, gan, phổi, buồng trứng, tuyến tiền liệt); khối u ác tính tạo máu (ví dụ, đa u tủy xương, u lympho bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u lympho không phải dạng Hodgkin, bệnh tăng sinh tủy ác tính và bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom) và các khối u khác (ví dụ, u nguyên bào thần kinh đệm, khối u ác tính và sacom cơ vân). Ngoài vai trò trong các khối u gây ung thư, sự hoạt hóa của FGFR cũng có liên quan đến các rối loạn về tế bào sụn và xương bao gồm, nhưng không giới hạn ở các hội chứng chứng loạn sản sụn và dính liền sớm khớp sọ.

Trục tín hiệu FGFR4-FGF19, đặc biệt, đã được cho là liên quan đến sinh bệnh học của một số bệnh ung thư bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan (Heinzle et al., *Cur. Pharm. Des.* 2014, 20:2881). Biểu hiện lạc vị của FGF19 ở chuột biến đổi gen đã được chứng minh là dẫn đến sự hình thành khối u ở gan và kháng thể trung hòa với FGF19 đã được phát hiện là ức chế sự phát triển khối u ở chuột. Ngoài ra, sự biểu hiện quá mức của FGFR4 đã được quan sát thấy ở nhiều loại khối u bao gồm ung thư biểu mô tế bào gan, đại trực tràng, vú, tuyến tụy, tuyến tiền liệt, phổi và tuyến giáp. Hơn nữa, các đột biến hoạt hóa ở FGFR4 đã được báo cáo trong sacom cơ vân (Taylor et al. *JCI* 2009,119:3395).

Các chất ức chế FGFR hiện đang được phát triển để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, phân tử  $N\text{-}\{[2\text{'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3\text{'-oxo-2\text{'},3\text{'-dihydro-1\text{'H-spiro[xyclopropan-1,4\text{'-[2,7]naphtyridin]-6\text{'-yl]metyl}\}$ acrylamit và các chất ức chế phân tử nhỏ khác của FGFR được báo cáo trong các tài liệu, ví dụ, các Công bố đơn patent Mỹ số.: 2012/0165305; 2014-0045814; 2013-0338134; 2014/0171405; 2014/0315902; 2016/0115164; 2016/0244448; 2016/0244449; và 2016-0244450. Do đó, cần có các dạng phân tử ức chế FGFR mới để bào chế các công thức và dạng liều hữu dụng về mặt dược phẩm với các đặc tính phù hợp liên quan đến, ví dụ, tạo thuận lợi cho việc sản xuất các sản phẩm thuốc an toàn, hiệu quả và chất lượng cao.

### **Bản chất kỹ thuật của sáng chế**

Sáng chế đề cập đến các dạng rắn của N-{[2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit, hoặc các muối của nó.

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm, mà bao gồm các dạng rắn (ví dụ, các dạng tinh thể) như được mô tả ở đây, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp ức chế enzym FGFR4 bằng cách sử dụng các dạng rắn (ví dụ, các dạng tinh thể) như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất các phương pháp trị liệu bằng cách sử dụng các dạng rắn (ví dụ, các dạng tinh thể) như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất các quy trình điều chế N-{[2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit và các dạng rắn của nó (ví dụ, các dạng tinh thể) như được mô tả ở đây.

Sáng chế cũng đề xuất các chất trung gian hữu ích để điều chế N-{[2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl]metyl}acrylamit và các dạng rắn của nó (ví dụ, các dạng tinh thể) được mô tả ở đây.

### **Mô tả vắn tắt các hình vẽ**

Hình 1 thể hiện các giản đồ hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của Hợp chất 1, Dạng I.

Hình 2 thể hiện biểu đồ nhiệt nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của Hợp chất 1, Dạng I.

Hình 3 thể hiện biểu đồ nhiệt của phương pháp phân tích nhiệt trọng trường (TGA) của Hợp chất 1, Dạng I.

Hình 4 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng II.

Hình 5 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng II.

Hình 6 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng III.

Hình 7 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng III.

Hình 8 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng IV.

Hình 9 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng IV.

Hình 10 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng V.

Hình 11 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng V.

Hình 12 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng V.

Hình 13 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng VI.

Hình 14 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng VII.

Hình 15 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng VII.

Hình 16 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng VII.

Hình 17 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng VIII.

Hình 18 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng VIII.

Hình 19 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng VIII.

Hình 20 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng IX.

Hình 21 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng IX.

Hình 22 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng IX.

Hình 23 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng IXa.

Hình 24 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng IXa.

Hình 25 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng IXa.

Hình 26 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng X.

Hình 27 thể hiện mẫu XRPD của Hợp chất 1, Dạng XI.

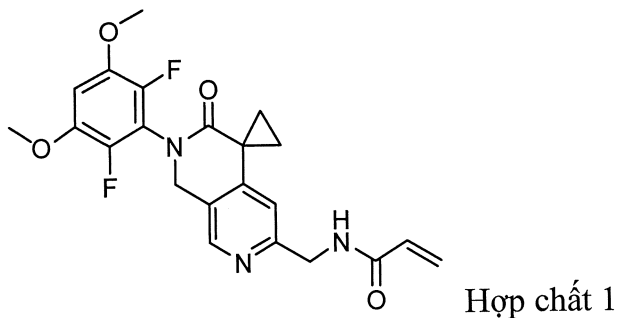
Hình 28 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của Hợp chất 1, Dạng XI.

Hình 29 thể hiện biểu đồ nhiệt TGA của Hợp chất 1, Dạng XI.

### Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến, *không kể các dạng khác*, các dạng chất rắn của N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit (Hợp chất 1), hoặc muối của nó, cấu trúc của nó

được thể hiện dưới đây.



Hợp chất 1 được mô tả trong đơn patent Mỹ số US 2016/0244448, toàn bộ tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Hợp chất 1 có thể được tách dưới dạng một hoặc nhiều dạng chất rắn. Các dạng chất rắn này (ví dụ, các dạng tinh thể) được mô tả ở đây có nhiều ưu điểm, ví dụ chúng có các tính chất mong muốn, như dễ gia công, dễ thao tác, ổn định trong bảo quản và dễ tinh chế. Ngoài ra, các dạng tinh thể này có thể hữu dụng để cải thiện các đặc tính hiệu suất của sản phẩm được phẩm như profin hòa tan, thời hạn sử dụng và tính sinh khả dụng.

Như được sử dụng ở đây, và trừ khi có chỉ dẫn khác, cụm từ "khoảng", khi được sử dụng cùng với giá trị số hoặc khoảng giá trị mà được cung cấp để mô tả dạng rắn cụ thể (ví dụ, nhiệt độ hoặc khoảng nhiệt độ cụ thể, như mô tả sự nóng chảy, khử nước, hoặc chuyển pha thủy tinh; thay đổi khối lượng, như sự thay đổi khối lượng là hàm của nhiệt độ hoặc độ ẩm; hàm lượng dung môi hoặc hàm lượng nước, về mặt, ví dụ, khối lượng hoặc phần trăm; hoặc vị trí pic, như khi phân tích bằng, ví dụ,  $^{13}\text{C}$  NMR, DSC, TGA và XRPD), chỉ ra rằng giá trị số hoặc khoảng giá trị này có thể sai lệch đến một mức độ được coi là hợp lý đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Cụ thể là, cụm từ "khoảng", khi được sử dụng trong ngữ cảnh này, chỉ ra rằng các giá trị số hoặc khoảng giá trị mà có thể thay đổi bằng 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,9%, 0,8%, 0,7%, 0,6%, 0,5%, 0,4%, 0,3%, 0,2% hoặc 0,1% của giá trị hoặc khoảng giá trị được đọc trong khi vẫn mô tả dạng rắn cụ thể. Cụm từ "khoảng", khi được sử dụng để tham chiếu đến giá trị độ 2-theta dùng để chỉ  $\pm 0,3$  độ 2-theta hoặc  $\pm 0,2$  độ 2-theta.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “dạng rắn” dùng để chỉ hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này ở trạng thái vô định hình hoặc trạng thái tinh thể (“dạng tinh thể” hoặc “rắn tinh thể” hoặc “dạng rắn tinh thể”), theo đó một hợp chất được đề xuất trong

bản mô tả này ở trạng thái tinh thể có thể tùy ý bao gồm dung môi hoặc nước trong mạng tinh thể, ví dụ, để tạo thành dạng tinh thể được solvat hóa hoặc hydrat hóa.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “pic” hoặc “pic đặc trưng” dùng để chỉ phản xạ có cường độ/chiều cao tương đối bằng ít nhất khoảng 3% cường độ/chiều cao pic cực đại.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “tinh thể” hoặc “dạng tinh thể” dùng để chỉ dạng rắn tinh thể của hợp chất hóa học, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dạng tinh thể một thành phần hoặc đa thành phần, ví dụ, bao gồm solvat, hydrat, clathrat, và đồng tinh thể. Ví dụ, tinh thể có nghĩa là có sự sắp xếp phân tử theo thứ tự và/hoặc lặp lại đều nhau, và có mạng tinh thể phân biệt được. Thuật ngữ “dạng tinh thể” nghĩa là cấu hình mạng tinh thể nhất định của chất kết tinh. Các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất thường có mạng tinh thể khác nhau (ví dụ, các ô đơn vị), thường có các tính chất vật lý khác nhau đặc trưng cho các mạng tinh thể khác nhau của chúng, và trong một số trường hợp, có hàm lượng nước hoặc dung môi khác nhau. Các mạng tinh thể khác nhau có thể được xác định bằng các phương pháp xác định đặc điểm ở trạng thái rắn như bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các phương pháp xác định đặc điểm khác như đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng trường (TGA), hấp phụ hơi động lực (DVS), và các phương pháp tương tự còn giúp xác định dạng tinh thể cũng như là giúp xác định độ ổn định và hàm lượng dung môi/nước.

Các dạng tinh thể khác nhau của một chất cụ thể, như Hợp chất 1 như được mô tả ở đây, có thể bao gồm cả các dạng khan của chất này và các dạng được solvat hóa/hydrat hóa của chất này, khi mỗi dạng trong số các dạng khan và các dạng được solvat hóa/hydrat hóa được phân biệt với nhau bởi các mẫu XRPD khác nhau, hoặc các phương pháp xác định đặc điểm ở trạng thái rắn khác, do đó biểu hiện các mạng lưới tinh thể khác nhau. Trong một số trường hợp, dạng tinh thể đơn (ví dụ, được xác định bằng một mẫu XRPD duy nhất) có thể có hàm lượng nước hoặc dung môi thay đổi, trong đó mạng tinh thể này duy trì gần như không thay đổi (cũng như mẫu XRPD) mặc dù sự thay đổi hợp phần liên quan đến nước và/hoặc dung môi.

Mẫu XRPD của phản xạ (pic) thường được coi là dấu vân tay của dạng tinh thể cụ thể. Đã biết rõ là cường độ tương đối của các pic XRPD có thể thay đổi nhiều phụ thuộc vào, *không kể các kỹ thuật khác*, kỹ thuật điều chế mẫu, phân bố kích thước tinh

thể, bộ lọc được sử dụng, quy trình lắp mẫu, và thiết bị cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, các pic mới có thể được quan sát hoặc các pic hiện có có thể biến mất, phụ thuộc vào loại máy hoặc các thiết lập (ví dụ, dù bộ lọc Ni có được sử dụng hay không). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “pic” dùng để chỉ phản xạ có cường độ/chiều cao pic tương đối bằng ít nhất khoảng 3% hoặc ít nhất khoảng 4% cường độ/chiều cao pic cực đại. Ngoài ra, sự thay đổi thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2-theta. Vì vậy, việc chỉ định pic, như các pic được báo cáo trong bản mô tả này, có thể biến thiên bằng cách cộng hoặc trừ khoảng  $0,2^\circ$  (2-theta) hoặc khoảng  $0,3^\circ$  (2-theta), và thuật ngữ “về cơ bản” như được sử dụng trong ngữ cảnh XRPD trong đây có nghĩa là bao gồm các biến thể được đề cập ở trên.

Theo cùng một cách, chỉ số nhiệt độ liên quan đến DSC, TGA, hoặc các thí nghiệm nhiệt khác có thể biến thiên khoảng  $\pm 3^\circ\text{C}$  phụ thuộc vào thiết bị, thiết lập cụ thể, kỹ thuật điều chế mẫu, v.v.. Vì vậy, dạng tinh thể được báo cáo ở đây có biểu đồ nhiệt DSC “về cơ bản” như được thể hiện trên Hình bất kỳ trong số các hình này được hiểu là phù hợp với biến thể này.

Các dạng tinh thể của một chất có thể thu được bằng một số phương pháp, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các phương pháp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phương pháp tái kết tinh nóng chảy, làm lạnh nóng chảy, tái kết tinh dung môi, tái kết tinh trong không gian giới hạn chẳng hạn như, ví dụ, trong các lỗ cỡ nano hoặc ống mao dẫn, tái kết tinh trên các bề mặt hoặc khuôn chẳng hạn như, ví dụ, trên các polyme, tái kết tinh khi có mặt các chất phụ gia, chẳng hạn như, ví dụ, các phân tử đối của đồng tinh thể, phương pháp khử solvat hóa, khử nước, bay hơi nhanh, làm lạnh nhanh, làm lạnh chậm, khuếch tán hơi, thăng hoa, tiếp xúc với hơi ẩm, nghiền và nghiền giọt dung môi.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “vô định hình” hoặc “dạng vô định hình” được dự định có nghĩa là chất, thành phần, hoặc sản phẩm được đề cập không phải là tinh thể như được xác định, chẳng hạn như, bằng XRPD hoặc trong đó chất, thành phần, hoặc sản phẩm được đề cập, ví dụ không phải là khúc xạ kép khi được quan sát bằng kính hiển vi. Ví dụ, vô định hình có nghĩa là về cơ bản không phải là sự sắp xếp phân tử lặp lại đều nhau hoặc thiếu trật tự xa của tinh thể, tức là, dạng vô định hình là phi tinh thể. Dạng vô định hình không hiển thị mẫu nhiễu xạ tia X xác định có các điểm cao nhất rõ nét. Theo một số phương án nhất định, một mẫu bao gồm một dạng vô định hình của

một chất có thể về cơ bản không chứa dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác. Ví dụ, một chất vô định hình có thể được xác định bằng phổ XRPD không có phản xạ.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "về cơ bản là vô định hình" có nghĩa là phần lớn trọng lượng của mẫu hoặc dạng điều chế của Hợp chất 1 là vô định hình và phần còn lại của mẫu này là dạng tinh thể của cùng một hợp chất. Theo một số phương án, một mẫu về cơ bản là vô định hình có độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 5% (ví dụ, khoảng 95% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 4% (ví dụ, khoảng 96% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 3% (ví dụ, khoảng 97% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 2% (ví dụ, khoảng 98% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 1% (ví dụ, khoảng 99% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), hoặc độ kết tinh khoảng 0% (ví dụ, khoảng 100% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất). Theo một số phương án, thuật ngữ "vô định hình hoàn toàn" có nghĩa là độ kết tinh nhỏ hơn khoảng 99% hoặc khoảng 0%.

Hợp chất 1 có thể được điều chế trong các hỗn hợp pha trộn được gọi là các hỗn hợp pha trộn, mẫu, hoặc dạng chế phẩm. Các hỗn hợp pha trộn, mẫu, hoặc dạng chế phẩm này có thể bao gồm Hợp chất 1 ở dạng tinh thể hoặc phi tinh thể bất kỳ được mô tả ở đây, bao gồm các dạng được hydrat hóa hoặc không được hydrat hóa, và các hỗn hợp của chúng.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ, Hợp chất 1) có thể còn bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử có mặt trong các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối. Các đồng vị bao gồm các nguyên tử của chúng có cùng số nguyên tử nhưng số khối khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri. Một hoặc nhiều nguyên tử cấu tạo của các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này có thể được thay thế hoặc được thế bằng các đồng vị của các nguyên tử xuất hiện phong phú trong tự nhiên hoặc không tự nhiên. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm ít nhất một nguyên tử đơteri. Ví dụ, một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong một hợp chất theo sáng chế có thể được thay thế hoặc được thế bằng đơteri. Theo một số phương án, hợp chất bao gồm hai hoặc nhiều nguyên tử đơteri. Theo một số phương án, hợp chất này bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 hoặc 8 nguyên tử đơteri. Các phương pháp tổng hợp để đưa các đồng vị vào hợp chất hữu cơ là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 về cơ bản được tách. Thuật ngữ "cơ bản được tách" có nghĩa là hợp chất này ít nhất được phân tách một phần hoặc đáng kể khỏi môi trường trong đó nó được tạo ra hoặc được phát hiện. Sự phân tách một phần có thể bao gồm, *ví dụ*, chế phẩm được làm giàu trong hợp chất, muối, hydrat, solvat, hoặc dạng rắn được đề xuất trong bản mô tả này. Sự phân tách đáng kể có thể bao gồm các chế phẩm chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% trọng lượng của hợp chất, muối, hydrat, solvat, hoặc dạng rắn được đề xuất trong bản mô tả này.

Thuật ngữ "hydrat" như được sử dụng ở đây, nghĩa là dạng rắn của Hợp chất 1 mà bao gồm nước. Nước trong hydrat có thể có mặt với lượng tỷ lệ tương ứng với lượng muối trong chất rắn, hoặc có thể có mặt với lượng thay đổi, như có thể được tìm thấy liên quan đến các hydrat dạng kênh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "về cơ bản" khi đề cập đến một hình đặc trưng của một dạng tinh thể, như mẫu XRPD, biểu đồ nhiệt DSC, biểu đồ nhiệt TGA, hoặc tương tự, có nghĩa là một hình chủ đề có thể không giống với hình tham chiếu được mô tả trong tài liệu này, nhưng nó nằm trong giới hạn của sai số thực nghiệm và do đó có thể được coi là xuất phát từ cùng một dạng tinh thể như được bộc lộ trong bản mô tả này, như được đánh giá bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "gần như tinh thể" có nghĩa là phần lớn trọng lượng của mẫu hoặc dạng điều chế của Hợp chất 1 là tinh thể và phần còn lại của mẫu này là dạng phi tinh thể (ví dụ, dạng vô định hình) của cùng một hợp chất. Theo một số phương án, mẫu gần như tinh thể có độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 95% (ví dụ, khoảng 5% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 96% (ví dụ, khoảng 4% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 97% (ví dụ, khoảng 3% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 98% (ví dụ, khoảng 2% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 99% (ví dụ, khoảng 1% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất), hoặc độ kết tinh bằng khoảng 100% (ví dụ, khoảng 0% dạng phi tinh thể của cùng một hợp chất). Theo một số phương án, thuật ngữ "kết tinh hoàn toàn" có nghĩa là độ kết tinh bằng ít nhất khoảng 99% hoặc khoảng 100%.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "% độ kết tinh" hoặc "độ tinh khiết tinh thể" có nghĩa là phần trăm dạng tinh thể trong dạng chế phẩm hoặc mẫu mà có thể chứa các dạng khác như dạng vô định hình của cùng một hợp chất, hoặc ít nhất một dạng tinh thể khác của hợp chất, hoặc các hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, các dạng tinh thể này có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, các dạng tinh thể này có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "phản ứng" được sử dụng như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và thường dùng để chỉ sự kết hợp các chất phản ứng hóa học theo cách thức sao cho cho phép tương tác của chúng ở mức độ phân tử để đạt được sự biến đổi vật lý hoặc hóa học. Theo một số phương án, phản ứng bao gồm ít nhất hai chất phản ứng, trong đó một hoặc nhiều đương lượng chất phản ứng thứ hai được sử dụng đối với chất phản ứng thứ nhất. Theo một số phương án, bước phản ứng của quá trình tổng hợp có thể gồm một hoặc nhiều chất ngoài các chất phản ứng như dung môi và/hoặc chất xúc tác. Các bước phản ứng của các quy trình được mô tả ở đây có thể được tiến hành trong một thời gian và trong các điều kiện thích hợp để điều chế sản phẩm xác định.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "biến đổi" liên quan đến sự thay đổi một chất trung gian hoặc chất phản ứng ban đầu hoặc vật liệu trong một phản ứng hóa học dùng để chỉ cho chất trung gian hoặc chất phản ứng ban đầu hoặc vật liệu qua các chất phản ứng và các điều kiện thích hợp (ví dụ, nhiệt độ, thời gian, dung môi, v.v..) để mang lại các thay đổi nhất định (ví dụ, phá vỡ hoặc hình thành liên kết hóa học) để tạo ra sản phẩm mong muốn.

Hợp chất 1 có thể được điều chế ở các dạng chất rắn khác nhau bao gồm, ví dụ, Dạng I, Dạng II, Dạng III, Dạng IV, Dạng V, Dạng VI, Dạng VII, Dạng VIII, Dạng IX, Dạng IXa, Dạng X, và Dạng XI.

#### *Hợp chất 1 Dạng I*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng I, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng I có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, và khoảng 12,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng I có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 12,3, khoảng 16,0, khoảng 18,0, và khoảng 23,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng I có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 11,5, khoảng 12,3, khoảng 15,1, khoảng 16,0, khoảng 18,0, khoảng 19,6, khoảng 20,0, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 23,3, khoảng 24,2, khoảng 24,7, và khoảng 27,1 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng I có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 11,5, khoảng 12,3, khoảng 15,1, khoảng 16,0, khoảng 18,0, khoảng 19,6, khoảng 20,0, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 23,3, khoảng 24,2, khoảng 24,7, và khoảng 27,1 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng I có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 1.

Theo một số phương án, Dạng I biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 2. Theo một số phương án, Dạng I có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 3.

Theo một số phương án, Dạng I có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, và khoảng 12,3 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng I có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 12,3, khoảng 16,0, khoảng 18,0, và khoảng 23,3 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng I có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 1 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 2.

Sáng chế cũng đề xuất các quy trình điều chế Dạng I của Hợp chất 1 bao gồm hòa tan Hợp chất 1 trong dung môi để tạo ra một dung dịch; và tách Dạng I khỏi dung dịch này. Quá trình tách có thể bao gồm kết tủa hoặc kết tinh Hợp chất 1 từ dung dịch này để tạo ra Dạng I.

Theo một số phương án, sự phân tách được thực hiện bằng cách (1) giảm nhiệt độ của dung dịch của Hợp chất 1, (2) cô dung dịch của Hợp chất 1, hoặc (3) kết hợp của chúng.

Sáng chế cũng đề xuất các quy trình điều chế Dạng I của Hợp chất 1 bao gồm trộn Hợp chất 1 với dung môi để tạo ra Dạng I. Quá trình này có thể còn bao gồm phân tách Dạng I. Theo một số phương án, trộn bao gồm khuấy hỗn hợp bao gồm hợp chất 1 và dung môi. Theo một số phương án, quá trình tách bao gồm lọc hỗn hợp này để thu được Dạng I.

Theo một số phương án, dung môi này bao gồm axeton, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án:

hòa tan bao gồm gia nhiệt dung dịch của Hợp chất 1 đến nhiệt độ bằng khoảng 40°C đến khoảng 60°C; và

sự tách bao gồm làm giảm thể tích dung dịch của Hợp chất 1 để tạo ra dung dịch có thể tích giảm của Hợp chất 1; và làm lạnh dung dịch có thể tích giảm của Hợp chất 1 để kết tủa Dạng I. Ví dụ, dung dịch này có thể được làm lạnh xuống 22°C.

Theo một số phương án:

hòa tan bao gồm gia nhiệt dung dịch của Hợp chất 1 đến nhiệt độ bằng khoảng 40°C đến khoảng 60°C, trong đó dung dịch này bao gồm axeton và nước là dung môi; và

sự tách bao gồm làm giảm thể tích dung dịch của Hợp chất 1 để tạo ra dung dịch có thể tích giảm của Hợp chất 1; và làm lạnh dung dịch có thể tích giảm của Hợp chất 1 để kết tủa Dạng I.

Theo một số phương án, Dạng I có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng I có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

### *Hợp chất 1 Dạng II*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng II, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng II có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,7, và khoảng 16,1 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng II có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn

từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, và khoảng 24,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng II có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, khoảng 24,8, khoảng 27,9, và khoảng 28,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng II có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, khoảng 24,8, khoảng 27,9, và khoảng 28,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng II có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 4.

Theo một số phương án, Dạng II biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 5. Theo một số phương án, Dạng II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 6.

Theo một số phương án, Dạng II có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,7, và khoảng 16,1 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng II có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, và khoảng 24,8 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng II có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 4 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 5.

Theo một số phương án, Dạng II có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng II có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

### *Hợp chất 1 Dạng III*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng III, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng III có một hoặc

nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, và khoảng 15,2 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng III có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 19,3, và khoảng 20,7 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng III có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 8,0, khoảng 12,5, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 16,0, khoảng 19,3, khoảng 20,7, và khoảng 25,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng III có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 8,0, khoảng 12,5, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 16,0, khoảng 19,3, khoảng 20,7, và khoảng 25,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng III có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 6.

Theo một số phương án, Dạng III biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C. Theo một số phương án, Dạng III có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 7.

Theo một số phương án, Dạng III có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, và khoảng 15,2 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C.

Theo một số phương án, Dạng III có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 19,3, và khoảng 20,7 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207 °C.

Theo một số phương án, Dạng III có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 6 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 7.

Theo một số phương án, Dạng III có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng III có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

*Hợp chất 1 Dạng IV*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng IV, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng IV có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, và khoảng 12,9 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IV có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, và khoảng 18,0 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IV có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, khoảng 15,5, khoảng 18,0, khoảng 23,3, khoảng 24,5, khoảng 25,1, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IV có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, khoảng 15,5, khoảng 18,0, khoảng 23,3, khoảng 24,5, khoảng 25,1, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IV có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 8.

Theo một số phương án, Dạng IV biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng IV có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 9.

Theo một số phương án, Dạng IV có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, và khoảng 12,9 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ bằng khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng IV có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, và khoảng 18,0 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng IV có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 8 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 9.

Theo một số phương án, Dạng IV có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng IV có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng V có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng VI*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng VI, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng VI có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, và khoảng 6,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VI có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, khoảng 6,8, khoảng 10,1, khoảng 10,5, khoảng 13,2, và khoảng 15,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VI có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, khoảng 6,8, khoảng 10,1, khoảng 10,5, khoảng 12,7, khoảng 13,2, khoảng 15,8, khoảng 18,4, khoảng 19,2, khoảng 19,6, và khoảng 20,4 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VI có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, khoảng 6,8, khoảng 10,1, khoảng 10,5, khoảng 12,7, khoảng 13,2, khoảng 15,8, khoảng 18,4, khoảng 19,2, khoảng 19,6, và khoảng 20,4 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VI có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 13.

Theo một số phương án, Dạng VI có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng VI có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng VII*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng VII, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng VII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, và khoảng 10,2 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VII có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, và

khoảng 16,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VII có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 16,3, khoảng 18,2, khoảng 21,3, khoảng 24,7, và khoảng 37,4 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VII có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 16,3, khoảng 18,2, khoảng 21,3, khoảng 24,7, và khoảng 37,4 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VII có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 14.

Theo một số phương án, Dạng VII biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 205°C. Theo một số phương án, Dạng VII có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 15. Theo một số phương án, Dạng VII có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 16.

Theo một số phương án, Dạng VII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, và khoảng 10,2 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 205°C.

Theo một số phương án, Dạng VII có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, và khoảng 16,3 độ 2-theta; biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 205°C.

Theo một số phương án, Dạng VII có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 14 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 15.

Theo một số phương án, Dạng VII có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng VII có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng VIII*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng VIII, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng VIII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, và khoảng 9,0

độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VIII có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, và khoảng 18,1 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VIII có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, khoảng 18,1, khoảng 19,6, khoảng 20,2, khoảng 20,7, khoảng 24,0, khoảng 25,4, và khoảng 26,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VIII có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, khoảng 18,1, khoảng 19,6, khoảng 20,2, khoảng 20,7, khoảng 24,0, khoảng 25,4, và khoảng 26,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng VIII có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 17.

Theo một số phương án, Dạng VIII biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C. Theo một số phương án, Dạng VIII có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 18. Theo một số phương án, Dạng VIII có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 19.

Theo một số phương án, Dạng VIII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, và khoảng 9,0 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C.

Theo một số phương án, Dạng VIII có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, và khoảng 18,1 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207 °C.

Theo một số phương án, Dạng VIII có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 17 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 18.

Theo một số phương án, Dạng VIII có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng VIII có thể được tách

*Hợp chất 1 Dạng V*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng V, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng V có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, và khoảng 17,9 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng V có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, và khoảng 20,7 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng V có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, khoảng 20,7, khoảng 23,5, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng V có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, khoảng 20,7, khoảng 23,5, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng V có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 10.

Theo một số phương án, Dạng V biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng V có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 11. Theo một số phương án, Dạng V có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 12.

Theo một số phương án, Dạng V có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, và khoảng 17,9 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng V có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, và khoảng 20,7 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng V có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 10 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 11.

Theo một số phương án, Dạng V có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất

với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng IX*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng IX, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng IX có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, và khoảng 9,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IX có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, và khoảng 17,9 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IX có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, khoảng 17,9, khoảng 18,7, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,4, khoảng 23,3, khoảng 24,2 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IX có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, khoảng 17,9, khoảng 18,7, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,4, khoảng 23,3, khoảng 24,2 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IX có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 20.

Theo một số phương án, Dạng IX biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207 °C. Theo một số phương án, Dạng IX có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 21. Theo một số phương án, Dạng IX có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 22.

Theo một số phương án, Dạng IX có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, và khoảng 9,6 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C.

Theo một số phương án, Dạng IX có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, và khoảng 17,9 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 207°C.

Theo một số phương án, Dạng IX có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 20 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 21.

Theo một số phương án, Dạng IX có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng IX có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng IXa*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng IXa, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng IXa có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, và khoảng 11,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IXa có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, và khoảng 19,0 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IXa có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, khoảng 19,0, khoảng 20,5, khoảng 21,3, khoảng 22,8, khoảng 23,3, khoảng 23,9, và khoảng 26,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IXa có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, khoảng 19,0, khoảng 20,5, khoảng 21,3, khoảng 22,8, khoảng 23,3, khoảng 23,9, và khoảng 26,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng IXa có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 23.

Theo một số phương án, Dạng IXa biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng IXa có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 24. Theo một số phương án, Dạng IXa có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 25.

Theo một số phương án, Dạng IXa có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, và khoảng 11,3 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt

DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng IXa có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, và khoảng 19,0 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng IXa có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 23 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 24.

Theo một số phương án, Dạng IXa có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng IXa có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng X*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng X, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng X có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, và khoảng 8,2 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng X có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 8,8, khoảng 12,9, khoảng 21,4, khoảng 22,4, và khoảng 23,3 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng X có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 8,8, khoảng 12,9, khoảng 16,3, khoảng 21,4, khoảng 22,4, khoảng 23,3, và khoảng 25,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng X có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 8,8, khoảng 12,9, khoảng 16,3, khoảng 21,4, khoảng 22,4, khoảng 23,3, và khoảng 25,8 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng X có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 26.

Theo một số phương án, Dạng X có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng X có thể được tách với

độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

#### *Hợp chất 1 Dạng XI*

Sáng chế đề xuất dạng rắn của Hợp chất 1 có Dạng XI, mà được mô tả dưới đây trong phần Các ví dụ thực hiện sáng chế. Theo một số phương án, Dạng XI có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, và khoảng 13,5 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng XI có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, và khoảng 22,7 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng XI có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, khoảng 18,9, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,7, và khoảng 23,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng XI có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, khoảng 18,9, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,7, và khoảng 23,6 độ 2-theta.

Theo một số phương án, Dạng XI có mẫu XRPD có các pic đặc trưng như về cơ bản được thể hiện trên Hình 27.

Theo một số phương án, Dạng XI biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C. Theo một số phương án, Dạng XI có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 28. Theo một số phương án, Dạng XI có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trong Hình 29.

Theo một số phương án, Dạng XI có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, và khoảng 13,5 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

Theo một số phương án, Dạng XI có ít nhất một pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, và khoảng 22,7 độ 2-theta; và biểu hiện biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở nhiệt độ vào khoảng 208°C.

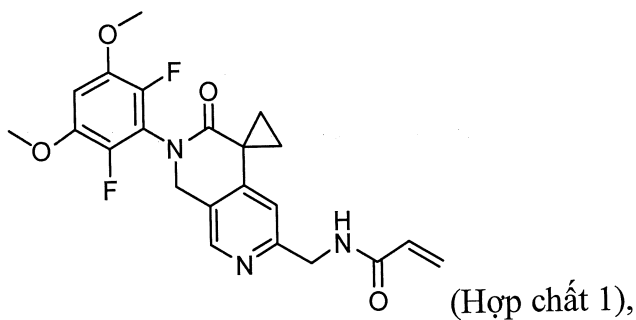
Theo một số phương án, Dạng XI có mẫu XRPD về cơ bản như được mô tả trong Hình 27 và biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trong Hình 28.

Theo một số phương án, Dạng XI có thể được tách với độ tinh khiết bằng ít nhất khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, hoặc khoảng 99%. Theo một số phương án, Dạng XI có thể được tách với độ tinh khiết lớn hơn khoảng 99%.

*Quy trình điều chế Hợp chất 1*

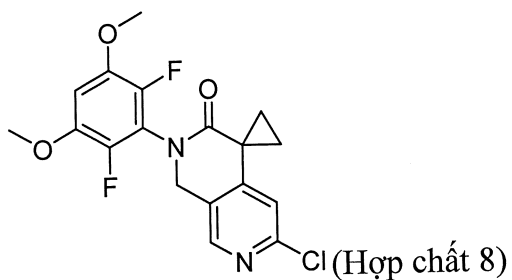
Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế Hợp chất 1, trong đó quy trình này có thể thích hợp đối với quy mô mở rộng. Quy trình điều chế Hợp chất 1 được mô tả trong US 2016/0244448, toàn bộ tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. So với quy trình được mô tả trong US 2016/0244448, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này có một số ưu điểm khiến nó thích hợp đối với quy mô mở rộng. Ví dụ, quy trình được đề xuất trong bản mô tả này mang lại năng suất cao và sản phẩm chất lượng tốt.

Theo một số phương án, quy trình điều chế Hợp chất 1:

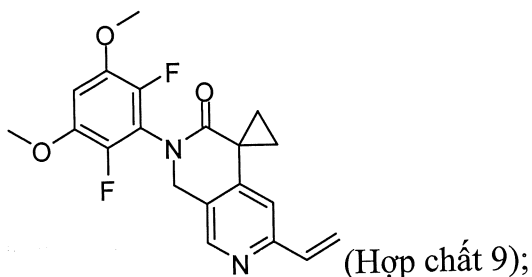


hoặc muối của nó, bao gồm:

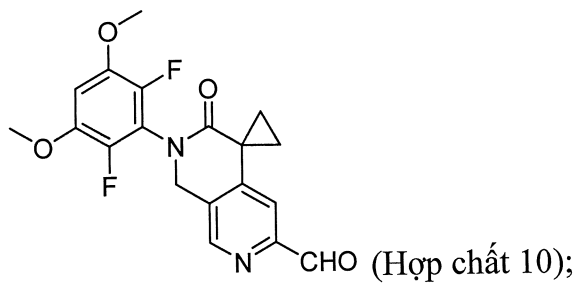
(i) biến đổi Hợp chất 8:



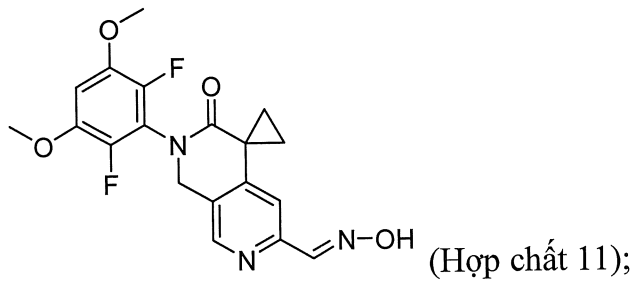
thành Hợp chất 9:



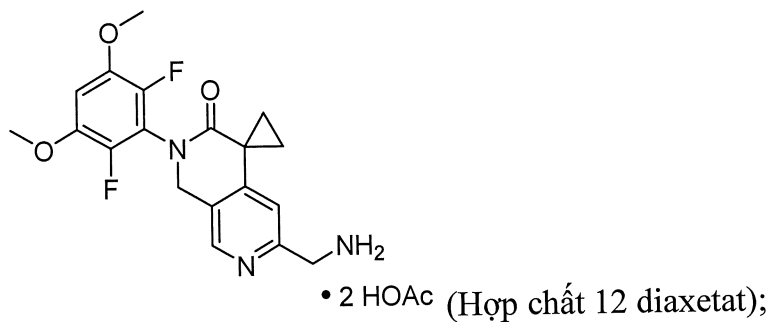
(ii) biến đổi Hợp chất 9 thành Hợp chất 10:



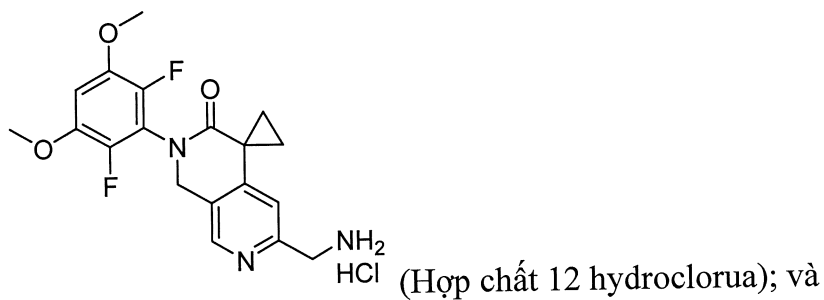
(iii) biến đổi Hợp chất 10 thành Hợp chất 11:



(iv) biến đổi Hợp chất 11 thành Hợp chất 12 diaxetat:



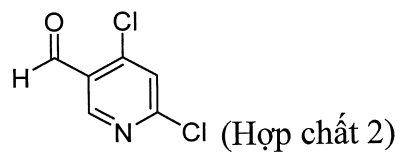
(v) biến đổi Hợp chất 12 diaxetat thành Hợp chất 12 hydroclorua:



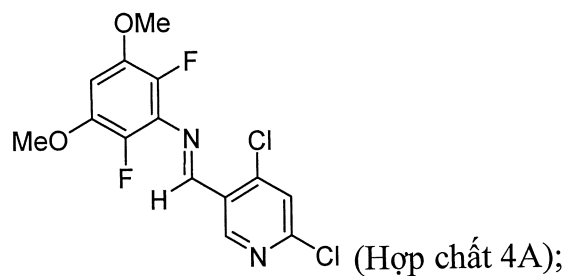
(vi) biến đổi Hợp chất 12 hydroclorua thành Hợp chất 1.

Theo một số phương án, Hợp chất 8 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm:

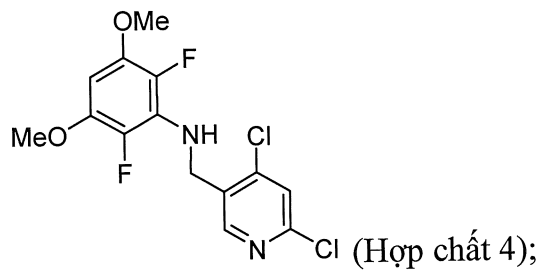
(i) biến đổi Hợp chất 2:



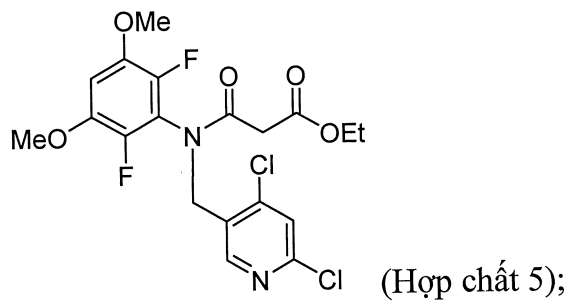
thành Hợp chất 4A:



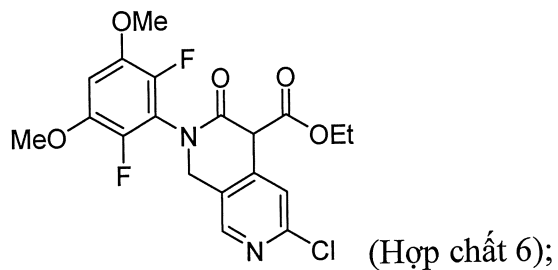
(ii) biến đổi Hợp chất 4A thành Hợp chất 4:



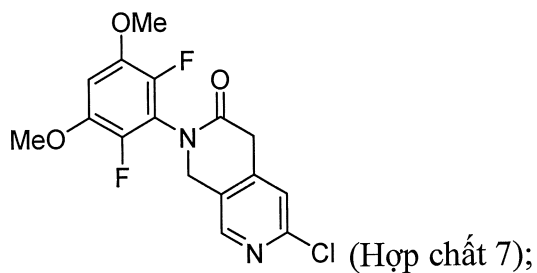
(iii) biến đổi Hợp chất 4 thành Hợp chất 5:



(iv) biến đổi Hợp chất 5 thành Hợp chất 6:



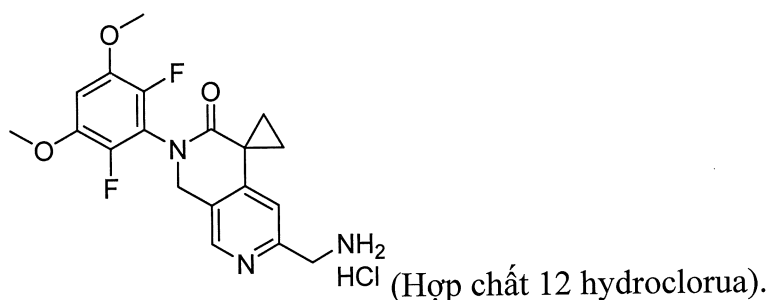
(v) biến đổi Hợp chất 6 thành Hợp chất 7:



(vi) biến đổi Hợp chất 7 thành Hợp chất 8.

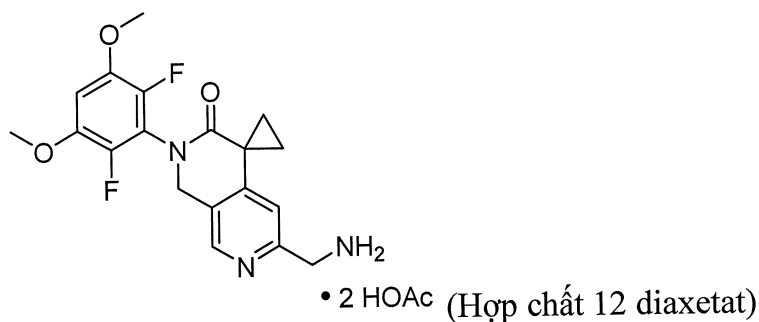
Sáng chế đề xuất các quy trình điều chế Hợp chất 1, hoặc muối của nó, mà bao gồm biến đổi Hợp chất 12 hoặc muối của nó thành Hợp chất 1.

Theo một số phương án, muối của Hợp chất 12 là Hợp chất 12 hydroclorua:



Quy trình biến đổi Hợp chất 12 hydroclorua thành Hợp chất 1 có thể bao gồm bước cho Hợp chất 12 hydroclorua phản ứng với acryloyl clorua khi có mặt B1 và S1, trong đó B1 là bazơ và S1 là dung môi. Ví dụ, B1 là bazơ hydroxit của kim loại kiềm (ví dụ, natri hydroxit). Theo một số phương án, S1 bao gồm dung môi được halogen hóa (ví dụ, diclometan). Quy trình biến đổi Hợp chất 12 hydroclorua thành Hợp chất 1 có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 30°C hoặc thấp hơn (ví dụ, khoảng -10°C đến khoảng 10°C, hoặc khoảng 0°C đến khoảng 10°C). Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, khoảng 3 đương lượng) B1 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 12 hydroclorua. Theo một số phương án, khoảng 1 đến khoảng 1,5 đương lượng (ví dụ, khoảng 1 đương lượng) acryloyl clorua được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 12 hydroclorua.

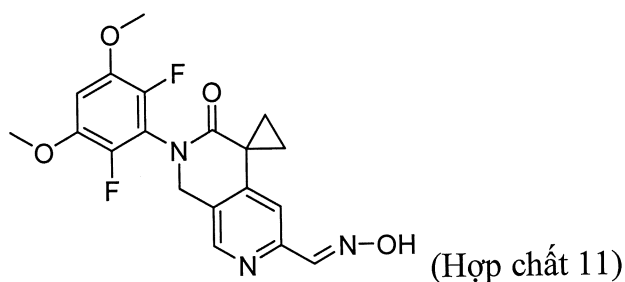
Theo một số phương án, Hợp chất 12 hydroclorua có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 12 diaxetat:



thành Hợp chất 12 hydroclorua.

Quy trình biến đổi Hợp chất 12 diaxetat thành Hợp chất 12 hydroclorua có thể bao gồm bước cho Hợp chất 12 diaxetat phản ứng với B2 và axit clohydric khi có mặt S2, trong đó B2 là bazơ hydroxit và S2 là dung môi. Ví dụ, B2 là bazơ hydroxit của kim loại kiềm như natri hydroxit và amoni hydroxit. Theo một số phương án, S2 bao gồm dung môi được halogen hóa, dung môi proton, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, S2 bao gồm diclometan, nước, hoặc hỗn hợp của chúng.

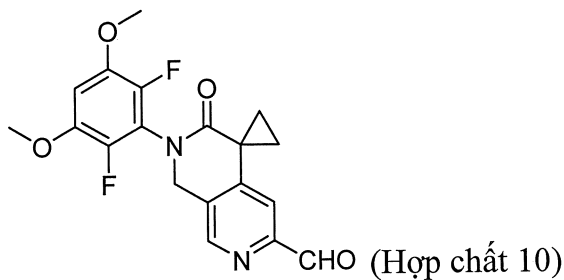
Theo một số phương án, Hợp chất 12 diaxetat có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 11:



thành Hợp chất 12 diaxetat.

Quy trình biến đổi Hợp chất 11 thành Hợp chất 12 diaxetat có thể bao gồm bước cho Hợp chất 11 phản ứng với axit axetic và kẽm. Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 11 thành Hợp chất 12 diaxetat được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 10°C đến khoảng 30°C (ví dụ, khoảng 15°C đến khoảng 25°C). Theo một số phương án, khoảng 5 đến khoảng 7 đương lượng (ví dụ, khoảng 6 đương lượng) kẽm được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 11.

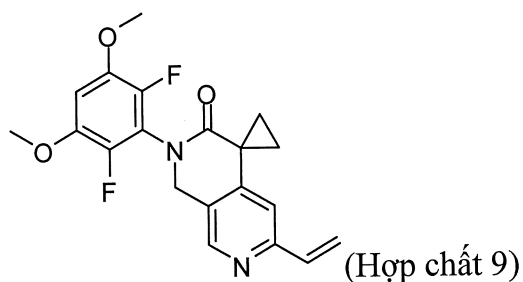
Theo một số phương án, Hợp chất 11 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 10:



thành Hợp chất 11.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 10 thành Hợp chất 11 bao gồm bước cho Hợp chất 11 phản ứng với hydroxylamin hydroclorua khi có mặt S3, trong đó S3 là dung môi. Ví dụ, S3 bao gồm dung môi proton, dung môi bazơ, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S3 bao gồm metanol, pyridin, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi Hợp chất 10 thành Hợp chất 11 có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 45°C hoặc thấp hơn (ví dụ, khoảng 15°C đến khoảng 45°C).

Theo một số phương án, Hợp chất 10 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 9:

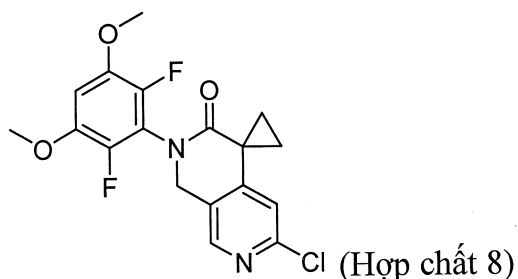


thành Hợp chất 10.

Quy trình biến đổi Hợp chất 9 thành Hợp chất 10 có thể bao gồm bước cho Hợp chất 10 phản ứng với natri periodat và osimi tetroxit khi có mặt S4, trong đó S4 là dung môi. Quy trình biến đổi này có thể còn bao gồm B4, trong đó B4 là bazơ. Theo một số phương án, B4 là bazơ bicacbonat của kim loại kiềm (ví dụ, natri bicacbonat). Theo một số phương án, S4 bao gồm dung môi ete, dung môi proton, dung môi không proton, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S4 bao gồm tetrahydrofuran, nước, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 40°C hoặc thấp hơn (ví dụ, khoảng 10°C đến khoảng 40°C). Theo một số phương án, khoảng 3 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, khoảng 3,5 đương lượng) natri periodat được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 9. Theo một số phương án, khoảng 0,05 đến khoảng 0,10 đương lượng (ví dụ, khoảng 0,07 đương lượng) osimi

tetroxit được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 9.

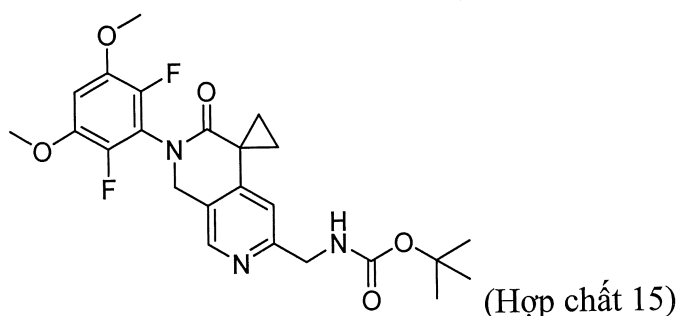
Theo một số phương án, Hợp chất 9 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 8:



thành Hợp chất 9.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 8 thành Hợp chất 9 bao gồm bước cho Hợp chất 8 phản ứng với 4,4,5,5-tetramethyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan, P1, và B5 khi có mặt S5, trong đó P1 là xúc tác kim loại chuyển tiếp, B5 là bazơ, và S5 là dung môi. Theo một số phương án, P1 là xúc tác paladi (ví dụ, [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi (II) (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>)). Theo một số phương án, B5 là xesi florua. Theo một số phương án, S5 bao gồm dung môi proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S5 bao gồm nước, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 100°C (ví dụ, khoảng 85°C đến khoảng 95°C). Theo một số phương án, khoảng 3 đến khoảng 5 đương lượng (ví dụ, khoảng 4 đương lượng) B5 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 8. Theo một số phương án, khoảng 0,01 đến khoảng 0,05 đương lượng (khoảng 0,02 đương lượng) P1 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 8.

Hợp chất 12 hydroclorua còn có thể được điều chế bằng cách sử dụng các quy trình khác. Ví dụ, Hợp chất 12 hydroclorua có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 15:



thành Hợp chất 12 hydroclorua.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 15 thành Hợp chất 12 hydroclorua bao gồm bước cho phản ứng Hợp chất 15 with axit clohydric khi có mặt S6, trong đó S6 là dung môi. Theo một số phương án, S6 bao gồm dung môi không proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S6 bao gồm diclometan, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, khoảng 5 đến khoảng 10 đương lượng (khoảng 8 đương lượng) axit clohydric được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 15.

Theo một số phương án, Hợp chất 15 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 8 thành Hợp chất 15.

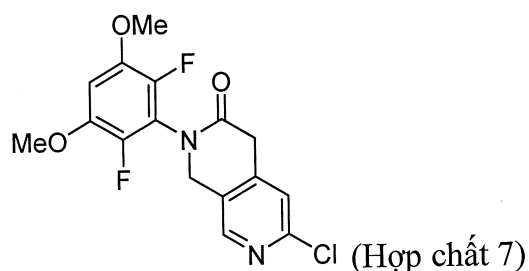
Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 8 thành Hợp chất 15 bao gồm bước cho Hợp chất 8 phản ứng với kali N-Boc-aminometyltrifloborat, P2, và B7, trong đó P2 là xúc tác kim loại chuyển tiếp và B7 là bazơ. Theo một số phương án, P2 là xúc tác paladi (ví dụ, cataCXium Pd G4). Theo một số phương án, B7 là bazơ cacbonat (ví dụ, bazơ xesi cacbonat). Theo một số phương án, quy trình biến đổi này được thực hiện trong S7, trong đó S7 là dung môi. S7 có thể bao gồm dung môi proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S7 bao gồm nước, dioxan, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 80°C đến khoảng 90°C (ví dụ, khoảng 85°C). Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 3 đương lượng (ví dụ, khoảng 2,5 đương lượng) N-Boc-aminometyltrifloborat được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 8. Theo một số phương án, khoảng 4 đến khoảng 5 đương lượng (khoảng 4,5 đương lượng) B7 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 8. Theo một số phương án, khoảng 0,01 đến khoảng 0,05 đương lượng (0,03 đương lượng) P2 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 8.

Theo một số phương án, Hợp chất 15 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 12 diaxetat thành Hợp chất 15.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 12 diaxetat thành Hợp chất 15 bao gồm bước cho Hợp chất 12 diaxetat phản ứng với di-tert-butylidicacbonat có mặt B8. Theo một số phương án, B8 là bazơ hydroxit của kim loại kiềm như natri hydroxit. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S8, trong đó S8 là dung môi. Theo

một số phương án, S8 bao gồm dung môi proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S8 bao gồm nước, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, khoảng 2 đương lượng di-tert-butylidicacbonat được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 12 diaxetat. Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, 3 đương lượng) B8 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 12 diaxetat.

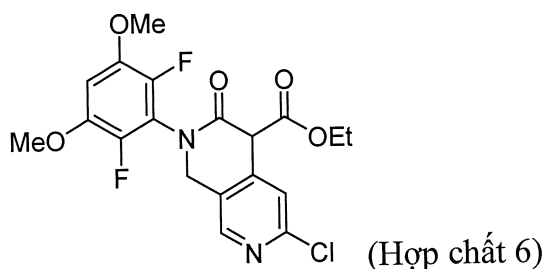
Theo một số phương án, Hợp chất 8 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 7:



thành Hợp chất 8.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 7 thành Hợp chất 8 bao gồm bước cho Hợp chất 7 phản ứng với 1-bromo-2-cloetan và B9, trong đó B9 là bazơ. Theo một số phương án, B9 là bazơ cacbonat (ví dụ, xesi cacbonat). Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S9, trong đó S9 là dung môi. Theo một số phương án, S9 bao gồm dung môi không proton như N,N-dimetylformamit. Theo một số phương án, khoảng 2 đương lượng (ví dụ, khoảng 1,5, khoảng 1,6, khoảng 1,7, khoảng 1,8, khoảng 1,9, hoặc khoảng 2,0 đương lượng) 1-bromo-2-cloetan được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 7. Theo một số phương án, khoảng 1 đến khoảng 3 đương lượng (2 đương lượng) B9 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 7.

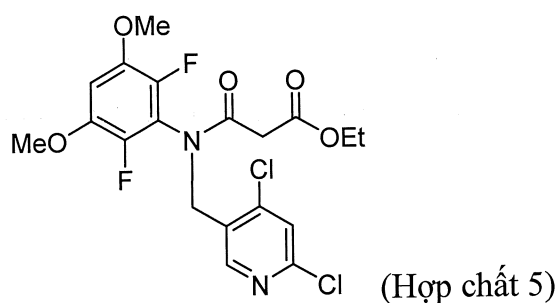
Theo một số phương án, Hợp chất 7 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 6:



thành Hợp chất 7.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 6 thành Hợp chất 7 bao gồm bước cho Hợp chất 6 phản ứng với hydro clorua. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S10, trong đó S10 là dung môi. Theo một số phương án, S10 bao gồm dung môi proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S10 bao gồm nước, 1,4-dioxan, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 70°C đến khoảng 90°C (ví dụ, khoảng 80°C). Theo một số phương án, khoảng 5 đến khoảng 15 đương lượng (ví dụ, khoảng 10 đương lượng) hydro clorua được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 6. Quy trình biến đổi Hợp chất 6 thành Hợp chất 7 có thể được coi là hoàn thành như được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Giá trị pH của hỗn hợp phản ứng có thể được điều chỉnh đến 8 bằng dung dịch của natri hydroxit trong nước.

Theo một số phương án, Hợp chất 6 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 5:

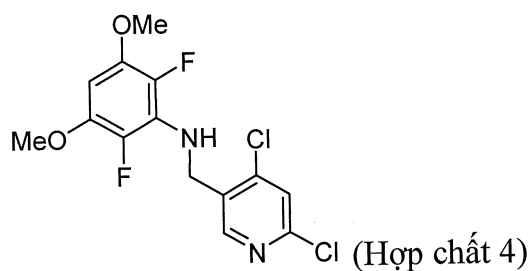


thành Hợp chất 6.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 5 thành Hợp chất 6 bao gồm bước cho Hợp chất 5 phản ứng với CuI, B11, và axit 2-pyridincarboxylic, trong đó B11 là bazơ. Theo một số phương án, B11 là bazơ cacbonat như xesi cacbonat. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S11, trong đó S11 là dung môi. Theo một số phương án, S11 bao gồm dung môi không proton như dimetylsulfoxit. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 110°C đến khoảng 130°C (ví dụ, khoảng 120°C). Theo một số phương án, khoảng 0,1 đến khoảng 0,3 đương lượng (ví dụ, khoảng 0,2 đương lượng) CuI được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 5. Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, khoảng 3 đương lượng) B11 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 5. Theo một số phương án, khoảng 0,5 đến khoảng 1 đương lượng (ví dụ, khoảng 0,8 đương lượng) axit 2-pyridincarboxylic được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 5.

Ngoài ra, quy trình biến đổi Hợp chất 5 thành Hợp chất 6 bao gồm bước cho Hợp chất 5 phản ứng với B12, trong đó B12 là bazơ. Theo một số phương án, B12 là bazơ phosphat như kali phosphat. Theo một số phương án, quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S12, trong đó S12 là dung môi. Theo một số phương án, S12 bao gồm dung môi không proton (ví dụ, dimetylsulfoxit). Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 5 thành Hợp chất 6 được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 70°C đến khoảng 100°C (ví dụ, khoảng 80°C đến khoảng 90°C). Theo một số phương án, khoảng 3 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, khoảng 3,5 đương lượng) B12 được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 5.

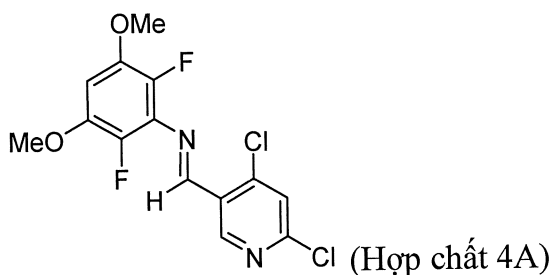
Theo một số phương án, Hợp chất 5 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 4:



thành Hợp chất 5.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 4 thành Hợp chất 5 bao gồm bước cho Hợp chất 4 phản ứng với ethyl malonyl clorua và B13, trong đó B13 là bazơ. Theo một số phương án, B13 là trimetylamin hoặc natri bicacbonat. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S13, trong đó S13 là dung môi. Theo một số phương án, S13 bao gồm dung môi không proton như diclometan. Theo một số phương án, khoảng 1 đến khoảng 1,5 đương lượng (ví dụ, 1 đương lượng) ethyl malonyl clorua được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 4. Theo một số phương án, khoảng 1 đến khoảng 2 đương lượng (ví dụ, 1,5 đương lượng) trimetylamin được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 4. Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 4 đương lượng (ví dụ, 3 đương lượng) natri bicacbonat được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 4.

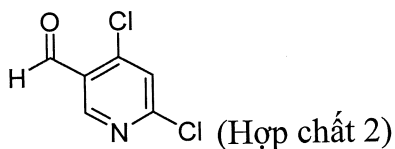
Theo một số phương án, Hợp chất 4 có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 4A:



thành Hợp chất 4.

Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 4A thành Hợp chất 4 bao gồm bước cho Hợp chất 4A phản ứng với natri borohydrua. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S14, trong đó S14 là dung môi. Theo một số phương án, S14 bao gồm dung môi được halogen hóa, dung môi proton, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S14 bao gồm diclometan, metanol, hoặc hỗn hợp của chúng. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện ở nhiệt độ khoảng 5°C đến khoảng 10°C (ví dụ, khoảng 8°C). Theo một số phương án, khoảng 1 đến khoảng 1,5 đương lượng (ví dụ, khoảng 1 đương lượng) natri borohydrua được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 4A.

Theo một số phương án, Hợp chất 4A có thể được điều chế bằng quy trình bao gồm biến đổi Hợp chất 2:



thành Hợp chất 4A.

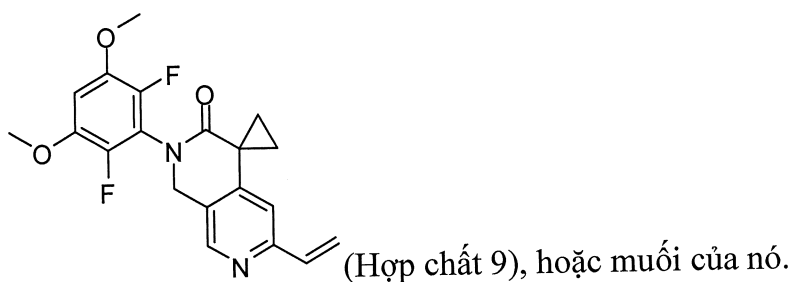
Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 2 thành Hợp chất 4A bao gồm bước cho Hợp chất 2 phản ứng với 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin và axit axetic. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S15, trong đó S15 là dung môi. Theo một số phương án, S15 bao gồm dung môi proton như etanol. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, khoảng 3 đương lượng axit axetic được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2.

Hợp chất 4 có thể còn được điều chế bắt đầu từ Hợp chất 2 mà không cần tách Hợp chất 4A. Ví dụ, quy trình biến đổi Hợp chất 2 thành Hợp chất 4A bao gồm bước cho Hợp chất 2 phản ứng với 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin và dibutyltin diclorua. Theo

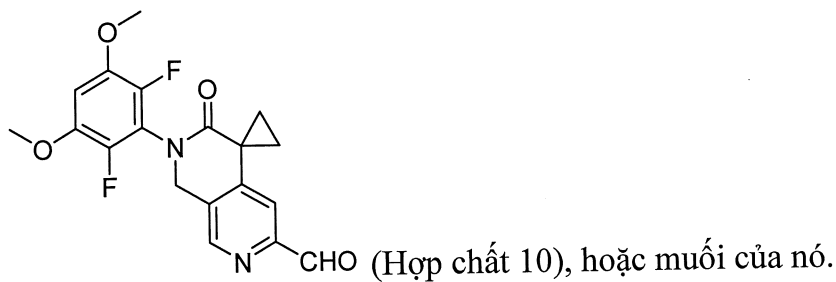
một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 2 thành Hợp chất 4 còn bao gồm phenylsilan. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S16, trong đó S16 là dung môi. Theo một số phương án, S16 bao gồm dung môi ete (ví dụ, tetrahydrofuran). Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, khoảng 0,1 đến khoảng 0,3 đương lượng (ví dụ, khoảng 0,2 đương lượng) dibutyltin diclorua được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng phenylsilan được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2.

Ngoài ra, Hợp chất 4 có thể được điều chế bắt đầu từ Hợp chất 2 mà không cần phân tách Hợp chất 4A như được mô tả dưới đây. Ví dụ, quy trình biến đổi Hợp chất 2 thành Hợp chất 4A bao gồm bước cho Hợp chất 2 phản ứng với 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin, TMSCl và boran. Quy trình biến đổi này có thể được thực hiện trong S17, trong đó S17 là dung môi. Theo một số phương án, S17 bao gồm dung môi proton, dung môi ete, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, S17 bao gồm nước, tetrahydrofuran, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, khoảng 2 đến khoảng 3 đương lượng (ví dụ, khoảng 2,5 đương lượng) TMSCl được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng boran được sử dụng trên cơ sở 1 đương lượng của Hợp chất 2. Theo một số phương án, quy trình biến đổi Hợp chất 2 thành Hợp chất 4 còn bao gồm xử lý hỗn hợp gồm Hợp chất 2, 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin, TMSCl, và boran với amoni hydroxit.

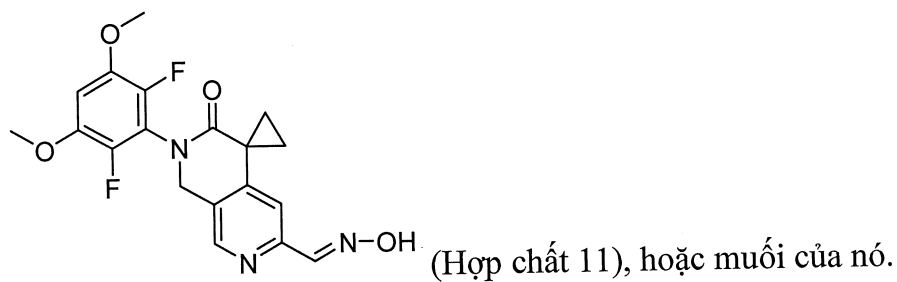
Theo một số phương án sáng chế đề xuất hợp chất là



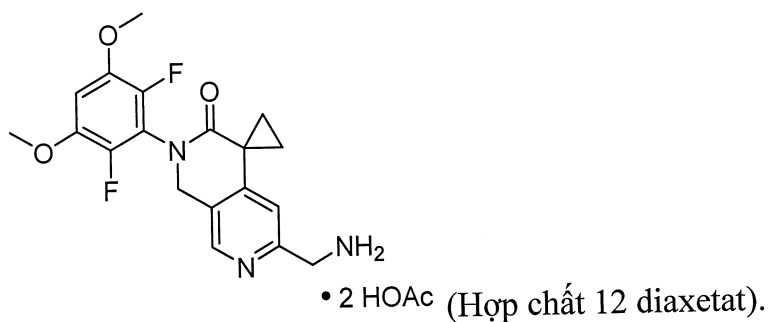
Theo một số phương án sáng chế đề xuất hợp chất là



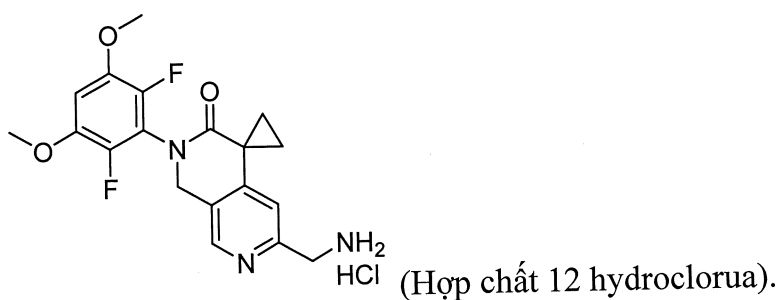
Theo một số phương án sáng chế đề xuất hợp chất là



Theo một số phương án sáng chế đề xuất hợp chất là



Theo một số phương án sáng chế đề xuất hợp chất là



Các quy trình được mô tả ở đây có thể được kiểm soát theo phương án thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, sự hình thành sản phẩm có thể được kiểm soát bằng các phương pháp quang phổ, như phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ,  $^1\text{H}$  hoặc  $^{13}\text{C}$ ), quang học hồng ngoại, đo quang phổ (ví dụ, UV-khả kiến), hoặc đo khối phổ; hoặc bằng phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng. Các hợp chất thu được từ các phản ứng này có thể được tinh chế bằng các phương

pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, sắc ký (áp suất trung bình) trên chất hấp thụ thích hợp (ví dụ, silica gel, nhôm ôxit và các chất tương tự), HPLC, hoặc sắc ký lớp mỏng điều chế; chưng cất; thăng hoa, nghiền nhỏ, hoặc tái kết tinh. Độ tinh khiết của các hợp chất này, nhìn chung, được xác định bằng các phương pháp vật lý như đo điểm nóng chảy (trong trường hợp là chất rắn), thu được quang phổ NMR, hoặc thực hiện phân tách bằng HPLC. Nếu điểm nóng chảy giảm, nếu các tín hiệu không mong muốn trên phổ NMR giảm, hoặc nếu các pic lạ trên vết HPLC được loại bỏ, thì hợp chất này có thể được coi là đã được tinh chế. Theo một số phương án, các hợp chất này về cơ bản là được tinh chế.

Điều chế các hợp chất có thể bao gồm bước bảo vệ hoặc khử bảo vệ các nhóm hóa học khác nhau. Nhu cầu bảo vệ và khử bảo vệ, và việc lựa chọn các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Hóa học về nhóm bảo vệ có thể được cung cấp, ví dụ, trong tài liệu Wuts và Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, xuất bản lần thứ 4, John Wiley & Sons: New York, 2006, mà được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp mà có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Nhiệt độ phản ứng phụ thuộc vào, ví dụ, điểm nóng chảy và điểm sôi của các chất phản ứng và dung môi, nếu có; nhiệt động học của phản ứng (ví dụ, các phản ứng tỏa nhiệt mạnh có thể cần phải được thực hiện ở nhiệt độ giảm); và động học của phản ứng (ví dụ, hàng rào năng lượng hoạt hóa cao có thể cần nhiệt độ cao).

Theo một số phương án, cô dung dịch như được mô tả ở đây dùng để chỉ một dung dịch trong đó thể tích của nó giảm bằng cách cho dung môi bay hơi, bằng cách gia nhiệt dung dịch, bằng cách cho dung dịch qua áp suất giảm, hoặc cách kết hợp bất kỳ của chúng.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “bazo bicacbonat của kim loại kiềm,” được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ bazo có công thức  $M(\text{HCO}_3)$ , trong đó M dùng để chỉ kim loại kiềm (ví dụ lithi, natri, hoặc kali). Các bazo bicacbonat của kim loại kiềm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, lithi bicacbonat, natri bicacbonat, và kali bicacbonat.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “bazo hydroxit của kim loại kiềm,” được sử

dùng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, dùng để chỉ bazơ có công thức MOH, trong đó M dùng để chỉ kim loại kiềm (ví dụ lithi, natri, hoặc kali). Các bazơ hydroxit của kim loại kiềm ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở lithi hydroxit, natri hydroxit, và kali hydroxit.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “chất xúc tác kim loại chuyển tiếp” dùng để chỉ chất xúc tác là kim loại (ví dụ, chất xúc tác paladi hoặc niken) thích hợp để xúc tác phản ứng tạo cặp cacbon-cacbon. Các chất xúc tác kim loại chuyển tiếp ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở,  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , diclo(bis{di-*tert*-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]-phosphoranyl})paladi (Pd-132),  $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$ , và  $\text{NiCl}_2(\text{dppp})$ , trong đó (dppf) dùng để chỉ 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen và (dppp) dùng để chỉ 1,3-bis(diphenylphosphino)propan.

Chất xúc tác paladi ví dụ bao gồm nhưng không giới hạn ở  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , diclo(bis{di-*tert*-butyl[4-(dimethylamino)phenyl]-phosphoranyl})paladi (Pd-132), paladi trên cacbon,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ , tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , 4-(di-*tert*-butylphosphino)-*N,N*-dimetylanilin-diclopaladi (2:1),  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$  (ví dụ,  $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ ), và tetrakis(tri(*o*-tolyl)phosphin)paladi(0).

Theo một số phương án, kháng dung môi như được mô tả ở đây dùng để chỉ dung môi trong đó Hợp chất 1 ít tan hơn so với dung môi khác hoặc hỗn hợp dung môi trong dung dịch. Ví dụ, kháng dung môi có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở benzen, xyclohexan, pentan, hexan, heptan (ví dụ, *n*-heptan), toluen, xycloheptan, metylxyclohexan, heptan, etylbenzen, *m*-, *o*-, hoặc *p*-xylen, octan, indan, nonan, hoặc naphtalen.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong các dung môi thích hợp mà có thể được chọn lựa dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Các dung môi thích hợp về cơ bản có thể không phản ứng với các vật liệu ban đầu (chất phản ứng), các chất trung gian, hoặc sản phẩm ở nhiệt độ mà tại đó các phản ứng này được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ mà có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ điểm kết đông của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã nêu có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp của nhiều hơn một dung môi. Phụ thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp đối với

bước phản ứng cụ thể có thể được chọn lựa. Theo một số phương án, các phản ứng có thể được thực hiện khi có mặt dung môi, chẳng hạn như khi ít nhất một chất phản ứng là lỏng hoặc khí.

Các dung môi thích hợp có thể bao gồm dung môi được halogen hóa như cacbon tetracloerua, bromodichlometan, dibromodichlometan, bromoform, cloroform, bromodichlometan, dibromometan, butyl clorua, dichlometan (metylen clorua), tetracloetylen, tricloetylen, 1,1,1-tricloetan, 1,1,2-tricloetan, 1,1-dicloetan, 2-clopropan, 1,1,1-triflotoluen, 1,2-dicloetan, 1,2-dibromoetan, hexaflorobenzen, 1,2,4-triclobenzen, 1,2-diclobenzen, clobenzen, florobenzen, các hỗn hợp của chúng và các chất tương tự.

Các dung môi ete thích hợp bao gồm: dimetoxymetan, tetrahydrofuran, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, furan, tetrahydrofuran (THF), dietylen ete, etylen glycol dimetylen ete, etylen glycol dietylen ete, dietylen glycol dimetylen ete (diglyme), dietylen glycol dietylen ete, trietylen glycol dimetylen ete, anisol, *tert*-butylen metylen ete, các hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các dung môi proton thích hợp có thể bao gồm, bằng cách ví dụ và không giới hạn ở, nước, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluorolan, 2,2,2-trifluorolan, etylen glycol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu *iso*-butylic, rượu *tert*-butylic, 2-etoxietanol, dietylen glycol, 1-, 2-, hoặc 3- pentanol, rượu neo-pentylic, rượu *tert*-pentylic, dietylen glycol monometylen ete, dietylen glycol monoetylen ete, xyclohexanol, rượu benzylic, phenol, hoặc glyxerol.

Các dung môi không proton thích hợp có thể bao gồm, bằng cách ví dụ và không giới hạn ở, N,N-dimetylformamit (DMF), N,N-dimetylaxetamit (DMA), 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-dimetyl-2-imidazolidinon (DMI), N-metylpyrrolidinon (NMP), formamit, N-metylaxetamit, N-metylformamit, axetonitril, dimetylen sulfoxit, propionitril, etylen format, metylen axetat, hexafluoraxeton, axeton, etylen metylen keton, etylen axetat, sulfolan, N,N-dimetylpropionamit, tetrametylenure, nitrometan, nitrobenzen, hoặc hexametylenphosphoramit.

Các dung môi hydrocacbon thích hợp bao gồm benzen, xyclohexan, pentan, hexan, toluen, xycloheptan, metylenxyclohexan, heptan, etylenbenzen, m-, o-, hoặc p-xylen, octan, indan, nonan, hoặc naphtalen.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả ở đây có thể được thực hiện trong

không khí hoặc trong môi trường khí trơ. Cụ thể là, các phản ứng chứa các chất phản ứng hoặc sản phẩm về cơ bản là phản ứng với không khí có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp nhạy cảm với không khí mà được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các thuật ngữ, "nhiệt độ môi trường" và "nhiệt độ trong phòng," như được sử dụng ở đây, được hiểu trong lĩnh vực kỹ thuật này, và nói chung chỉ nhiệt độ, 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.

#### *Các phương pháp sử dụng*

Hợp chất 1 hoặc các dạng rắn của nó như được mô tả ở đây có thể ức chế hoạt tính của enzym FGFR4. Ví dụ, Hợp chất 1 có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của enzym FGFR4 trong tế bào hoặc trong cá thể hoặc bệnh nhân cần ức chế enzym này bằng cách cấp lượng ức chế của Hợp chất 1 cho tế bào, cá thể hoặc bệnh nhân.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 có tính chọn lọc đối với enzym FGFR4 cao hơn so với một hoặc nhiều enzym FGFR1, FGFR2, và/hoặc FGFR3. Theo một số phương án, Hợp chất 1 có tính chọn lọc đối với enzym FGFR4 cao hơn so với enzym FGFR1, FGFR2, và FGFR3. Theo một số phương án, Hợp chất 1 có tính chọn lọc đối với enzym FGFR4 cao hơn so với VEGFR2. Theo một số phương án, độ chọn lọc này cao gấp 2 lần hoặc hơn, gấp 3 lần hoặc hơn, gấp 5 lần hoặc hơn, gấp 10 lần hoặc hơn, gấp 25 lần hoặc hơn, gấp 50 lần hoặc hơn, hoặc gấp 100 lần hoặc hơn.

Với vai trò là các chất ức chế FGFR4, Hợp chất 1 hữu ích để điều trị nhiều bệnh khác nhau liên quan đến sự biểu hiện bất thường hoặc hoạt tính của enzym FGFR4 hoặc các phối tử FGFR. Các hợp chất mà ức chế FGFR sẽ hữu ích trong việc cung cấp phương tiện ngăn ngừa sự phát triển và gây ra cái chết theo lập trình trong các khối u, cụ thể là bằng cách ức chế sự tạo mạch. Do đó, cần phải hiểu rằng Hợp chất 1 sẽ chứng tỏ tính hữu ích trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như ung thư. Cụ thể, các khối u có các đột biến hoạt hóa các thụ thể tyrosin kinaza hoặc sự điều hòa tăng cường của thụ thể tyrosin kinaza có thể đặc biệt nhạy cảm với các chất ức chế.

Theo một số phương án nhất định, FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính được ức chế theo kiểu không thể đảo ngược. Theo một số phương án nhất định, FGFR4, hoặc thể đột biến của nó, hoạt tính được ức chế theo kiểu không thể đảo ngược bằng

cách biến đổi kiểu cộng hóa trị Cys 552 của FGFR4.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị rối loạn do FGFR4 gián tiếp gây ra ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cấp cho bệnh nhân này Hợp chất 1, hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Ví dụ, Hợp chất 1 hoặc các dạng rắn của nó hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư. Các bệnh ung thư ví dụ bao gồm ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư đại trực tràng, ung thư ruột non, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư nội mạc tử cung, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư thanh quản, hạ hầu, vòm họng, hầu họng, môi và miệng), ung thư thận, ung thư gan (ví dụ ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô tế bào đường mật), ung thư phổi (ví dụ ung thư biểu mô tuyến, ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư biểu mô tế bào phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô các tế bào nhỏ, ung thư biểu mô các tế bào không phải tế bào nhỏ, ung thư biểu mô phế quản, u tuyến phế quản, u nguyên bào phổi-màng phổi), ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư túi mật, ung thư tuyến tụy (ví dụ ung thư biểu mô tuyến ngoại tiết tụy), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư da (ví dụ, ung thư biểu mô tế bào vảy, sacom Kaposi, ung thư da tế bào Merkel) và ung thư não (ví dụ, u tế bào hình sao, u nguyên thủy bào, u màng não thất, khối u thần kinh ngoại bì, khối u tuyến tủy).

Các bệnh ung thư lấy làm ví dụ khác nữa bao gồm các bệnh ác tính tạo máu như bệnh bạch cầu hoặc u lympho, đa u tủy, u lympho bạch huyết bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T ở da, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u lympho dạng Hodgkin hoặc không phải dạng Hodgkin, khối u tăng sinh tủy (ví dụ, bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ hóa tủy xương sơ khởi), bệnh tăng globulin đại phân tử Waldenstrom, u lympho tế bào lông, u lympho tủy xương miễn tính, u nguyên bào lympho cấp tính, u lympho liên quan đến bệnh AIDS, u lympho Burkitt.

Các bệnh ung thư khác có thể điều trị được bằng Hợp chất 1 hoặc các dạng rắn của nó bao gồm các khối u ở mắt, u nguyên bào thần kinh đệm, u hắc sắc tố, sacom cơ vân, sacom lympho, và sacom xương.

Hợp chất 1 hoặc các dạng rắn của nó cũng có thể hữu ích trong việc ức chế sự di

căn của khối u.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư biểu mô tế bào gan ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cấp cho đối tượng này Hợp chất 1, hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị u nguyên bào cơ vân, ung thư thực quản, ung thư vú, hoặc ung thư đầu và cổ, ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cấp cho đối tượng này Hợp chất 1, hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được lựa chọn từ ung thư tế bào gan, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư đại trực tràng, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp, ung thư biểu mô tế bào vảy, u nguyên bào đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư tử cung, và sacom cơ vân.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tế bào” có nghĩa là tế bào *in vitro*, *ex vivo* hoặc *in vivo*. Theo một số phương án, tế bào *ex vivo* có thể là một phần của mẫu mô được lấy ra từ sinh vật như động vật có vú. Theo một số phương án, tế bào *in vitro* có thể là tế bào trong môi trường nuôi cấy tế bào. Theo một số phương án, tế bào *in vivo* là tế bào đang sống trong sinh vật như động vật có vú.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tiếp xúc” dùng để chỉ việc đưa các gốc được chỉ ra vào hệ *in vitro* hoặc hệ *in vivo*. Ví dụ, “tiếp xúc” enzym FGFR4 với hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, Hợp chất 1) bao gồm việc cấp hợp chất được mô tả ở đây cho cá thể hoặc bệnh nhân, như người, có FGFR, cũng như, ví dụ, đưa hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, Hợp chất 1) vào mẫu chứa chế phẩm được tinh chế hoặc chế phẩm tế bào chứa enzym FGFR4.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “cá thể” hoặc “bệnh nhân,” được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột cống, các động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là con người.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ “lượng hữu hiệu trong trị liệu”, dùng để chỉ lượng hợp chất hoạt tính hoặc được chất, như lượng các chất rắn bất kỳ hoặc các muối của nó như được bộc lộ trong bản mô tả này mà tạo ra phản ứng sinh học hoặc được học

trong mô, hệ thống, động vật, cá thể hoặc con người đang được nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác tìm kiếm. Lượng "hữu hiệu" thích hợp trong trường hợp riêng lẻ bất kỳ có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết đến.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây dùng để chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều, trong phạm vi phán đoán y khoa hợp lý, thích hợp để sử dụng cho việc tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây tính sinh miễn dịch, phản ứng dị ứng, độc tính quá mức hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng ở đây, cụm từ "chất mang hoặc tá dược dược dụng" dùng để chỉ vật liệu, chế phẩm hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, như chất độn rắn hoặc lỏng, chất pha loãng, dung môi hoặc vật liệu bao gói. Nói chung, các tá dược hoặc chất mang là an toàn, không độc và không có tác dụng về mặt sinh học cũng như không có các tác dụng không mong muốn và bao gồm tá dược hoặc chất mang được chấp nhận sử dụng cho thú y cũng như sử dụng làm dược phẩm cho con người. Theo một phương án, mỗi thành phần là có tính "dược dụng" như được định nghĩa trong bản mô tả này. Xem, ví dụ, tài liệu của *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, xuất bản lần thứ 21; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, Pa., 2005; *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, xuất bản lần thứ 6; Rowe et al., Eds.; The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2009; *Handbook of Pharmaceutical Additives*, xuất bản lần thứ 3; Ash and Ash Eds.; Gower Publishing Company: 2007; *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*, xuất bản lần thứ 2; Gibson Ed.; CRC Press LLC: Boca Raton, Fla., 2009.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" hoặc "việc điều trị" dùng để chỉ sự ức chế bệnh; ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá nhân đang bị hoặc mắc bệnh lý hoặc hội chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (tức là, ngăn chặn sự phát triển tiếp của bệnh lý và/hoặc hội chứng bệnh) hoặc cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở một cá nhân đang bị hoặc mắc phải bệnh lý hoặc hội chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, đảo ngược bệnh lý và/hoặc hội chứng) như làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh.

Cần phải hiểu rằng các điểm đặc trưng nhất định của sáng chế, mà để rõ ràng,

được mô tả trong phạm vi ngữ cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất dưới dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (mặc dù các phương án được dự định để kết hợp như thể là được viết ở dạng đa phụ thuộc). Ngược lại, nhiều điểm đặc trưng khác nhau của sáng chế mà, để ngắn gọn, được mô tả trong phạm vi ngữ cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất một cách riêng biệt hoặc dưới dạng kết hợp phân nhóm thích hợp bất kỳ.

### *Liệu pháp kết hợp*

Một hoặc nhiều dược chất hoặc phương pháp điều trị khác như, ví dụ, chất chống virus, các chất hóa trị liệu hoặc các chất chống ung thư khác, chất tăng cường miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, liệu pháp xạ trị, vắc-xin chống khối u và chống vi-rút, liệu pháp xytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v...) và/hoặc các chất ức chế tyrosin kinaza có thể được sử dụng kết hợp với Hợp chất 1 để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến FGFR, hoặc các bệnh hoặc tình trạng như được mô tả ở đây. Các chất này có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế dưới dạng liều duy nhất, hoặc các chất có thể được cấp đồng thời hoặc lần lượt dưới dạng các dạng liều riêng biệt.

Hợp chất 1 có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế kinaza khác để điều trị các bệnh, như ung thư, bị tác động bởi nhiều con đường truyền tín hiệu. Ví dụ, dạng kết hợp có thể bao gồm một hoặc nhiều chất ức chế kinaza sau đây để điều trị bệnh ung thư: Akt1, Akt2, Akt3, TGF- $\beta$ R, Pim, PKA, PKG, PKC, CaM-kinaza, phosphorylaza kinaza, MEKK, ERK, MAPK, mTOR, EGFR, HER2, HER3, HER4, INS-R, IGF-1R, IR-R, PDGF $\alpha$ R, PDGF $\beta$ R, CSFIR, KIT, FLK-II, KDR/FLK-1, FLK-4, flt-1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, c-Met, Ron, Sea, TRKA, TRKB, TRKC, FLT3, VEGFR/Flt2, Flt4, EphA1, EphA2, EphA3, EphB2, EphB4, Tie2, Src, Fyn, Lck, Fgr, Btk, Fak, SYK, FRK, JAK, ABL, ALK và B-Raf. Ngoài ra, Hợp chất 1 có thể được kết hợp với các chất ức chế kinaza liên quan đến con đường truyền tín hiệu PIK3/Akt/mTOR, như PI3K, Akt (bao gồm Akt1, Akt2 và Akt3) và các mTOR kinaza.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất ức chế enzym hoặc các thụ thể protein như HPK1, SBLB, TUT4, A2A/A2B, CD47, CDK2, STING, ALK2, LIN28, ADAR1, MAT2a, RIOK1, HDAC8, WDR5, SMARCA2, và DCLK1 để điều trị các bệnh và rối loạn. Các bệnh và rối loạn lấy làm ví dụ bao gồm bệnh ung thư, nhiễm trùng, viêm và các rối loạn thoái hóa thần kinh.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 có thể được sử dụng kết hợp với tác nhân trị liệu nhắm đích chất điều hòa biểu sinh. Các ví dụ về các chất điều hòa biểu sinh bao gồm các chất ức chế vùng chức năng bromo, histon lysin methyltransferaza, histon arginin methyl transferaza, histon demethylaza, histon deacetylaza, histon acetylaza, và ADN methyltransferaza. Các chất ức chế histon deacetylaza bao gồm, ví dụ, vorinostat.

Để điều trị ung thư và các bệnh tăng sinh khác, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với các liệu pháp nhắm đích, bao gồm các chất ức chế JAK kinaza (Ruxolitinib, có tính chọn lọc với JAK1 và JAK1/2 khác, baricitinib hoặc INCB39110), các chất ức chế Pim kinaza (ví dụ, INCB53914), các chất ức chế PI3 kinaza bao gồm các chất ức chế chọn lọc PI3K-delta và PI3K phổ rộng (ví dụ, INCB50465 và INCB54707), các chất ức chế PI3K-gama như các chất ức chế chọn lọc PI3K-gama, các chất ức chế MEK, các chất ức chế CSF1R, các chất ức chế tyrosin kinaza thụ thể TAM (Tyro-3, Axl, và Mer; ví dụ, INCB81776), các chất ức chế sự tạo mạch, các chất ức chế thụ thể interleukin, các chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, các chất ức chế BRAF, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế proteasom (Bortezomib, Carfilzomib), các chất ức chế - HDAC (panobinostat, vorinostat), các chất ức chế ADN methyl transferaza, các chất ức chế dexamethason, bromo và các thành viên thuộc họ có đầu cùng bổ sung (ví dụ, các chất ức chế vùng chức năng bromo hoặc các chất ức chế BET, như INCB54329 hoặc INCB57643), các chất ức chế LSD1 (ví dụ, INCB59872 hoặc INCB60003), các chất ức chế arginaza (ví dụ, INCB1158), các chất ức chế indoleamin 2,3-dioxygenaza (ví dụ, epacadostat, NLG919 hoặc BMS-986205), và các chất ức chế PARP (ví dụ, olaparib hoặc rucaparib).

Để điều trị ung thư và các bệnh tăng sinh khác, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với tác nhân hóa trị liệu, chất chủ vận hoặc chất đối kháng của thụ thể nhân hoặc các chất chống tăng sinh khác. Hợp chất 1 hoặc các dạng rắn của nó cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp dược học như phẫu thuật hoặc xạ trị, ví dụ, xạ trị gama, trị liệu bức xạ bằng chùm tia neutron, trị liệu bức xạ bằng chùm tia điện tử, liệu pháp proton, liệu pháp tia phóng xạ để gần và đồng vị phóng xạ toàn thân. Ví dụ về các tác nhân hóa trị liệu phù hợp bao gồm chất bất kỳ trong số các chất sau: abarelix, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, altretamin, anastrozol, arsenic trioxit, asparaginaza, azacitidin, baricitinib, bendamustin, bevacizumab, bexaroten, bleomycin, bortezomib, bortezomib, busulfan intravenous, busulfan oral, calusteron,

capecitabin, carboplatin, carmustin, cetuximab, chlorambuxil, cisplatin, cladribin, clofarabin, xyclophosphamit, cytarabin, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, decitabin, denileukin, denileukin diftitox, dexrazoxan, docetaxel, doxorubixin, dromostanolon propionat, eculizumab, epirubixin, erlotinib, estramustin, etopozit phosphat, etopozit, exemestan, fentanyl xitrat, filgrastim, floxuridin, fludarabin, flouracil, fulvestrant, gefitinib, gemcitabin, gemtuzumab, ozogamixin, goserelin axetat, histrelin axetat, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, ifosfamid, imatinib mesylat, interferon alfa 2a, irinotecan, lapatinib ditosylat, lenalidomid, letrozol, leucovorin, leuprolit axetat, levamisole, lomustin, meclorethamin, megestrol axetat, melphalan, mercaptopurin, methotrexat, methoxsalen, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, nandrolon phenpropionat, nelarabin, niraparib, nofetumomab, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, panobinostat, panitumumab, pegaspargaza, pegfilgrastim, pemetrexed dinatri, pentostatin, pipobroman, plicamycin, procarbazine, quinacrin, rasburicaza, rituximab, rucaparib, ruxolitinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, sunitinib maleat, tamoxifen, temozolomid, tenipozit, testolacton, thalidomid, thioguanin, thiotepa, topotecan, toremifen, tositumomab, trastuzumab, tretinoin, uracil mustard, valrubicin, vinblastin, vincristin, vinorelbin, vorinostat, veliparib, talazoparib và zoledronat.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gamma, TAM, arginaza, CD137 (cũng được gọi là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3 (ví dụ, INCAGN2385), TIM3 (ví dụ, INCB2390), VISTA, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40 (ví dụ, INCAGN1949), GITR (ví dụ, INCAGN1876) và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, và VISTA. Theo một số phương án, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFβ beta.

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1 phân tử nhỏ. Theo một số phương án, chất ức chế PD-L1 phân tử nhỏ có giá trị IC50 nhỏ hơn 1  $\mu$ M, nhỏ hơn 100 nM, nhỏ hơn 10 nM hoặc nhỏ hơn 1 nM trong thử nghiệm PD-L1 được mô tả trong các đơn Patent Mỹ số US 20170107216, US 20170145025, US 20170174671, US 20170174679, US 20170320875, US 20170342060, US 20170362253, và US 20180016260, mỗi đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là MGA012, nivolumab, pembrolizumab (cũng được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, ipilimumab hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab hoặc pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là MGA012. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là SHR-1210. (Các) chất chống ung thư khác bao gồm các chất trị liệu kháng thể như 4-1BB (ví dụ urelumab, utomilumab).

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

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

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất

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

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế OX40, ví dụ, kháng thể kháng OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Theo một số phương án, Hợp chất 1 có thể sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bệnh như ung thư. Theo một số phương án, tác nhân này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid, hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Các ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm cyclophosphamid (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid là dexamethason (DEX). Theo một số phương án, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Các chất chống virus thích hợp được dự tính để sử dụng kết hợp với Hợp chất 1 có thể bao gồm các chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleosit và nucleotit (NRTI), các chất ức chế enzym phiên mã ngược không phải nucleosit (NNRTI), các chất ức chế proteaza và các thuốc chống virus khác.

Các NRTI thích hợp ví dụ bao gồm zidovudin (AZT); didanosin (ddI); zalcitabin (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emtricitabin [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (cũng được gọi là beta-L-D4C và được đặt tên là beta-L-2', 3'-dideoxy-5-flo-cytiden); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diamino-purin dioxolane); và lodenosin (FddA). Các NNRTI thích hợp điển hình bao gồm nevirapin (BI-RG-587); delaviradin (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidin-2-ylideneamino)-2,3-dihydro-4H-pyrimidin-4-one); và (+)-calanolit A (NSC-675451) và B. các chất ức chế proteaza thích hợp điển hình bao gồm saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfinavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1549. Các chất chống virus khác bao gồm hydroxyurea, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafluzit và Yisum Project No,11607.

Các chất thích hợp để sử dụng kết hợp với Hợp chất 1 để điều trị ung thư bao

gồm các tác nhân hóa trị liệu, các liệu pháp điều trị ung thư nhắm đích, các liệu pháp miễn dịch hoặc liệu pháp xạ trị. Hợp chất 1 có thể có hữu hiệu khi kết hợp với các chất kháng nội tiết tố để điều trị ung thư vú và các khối u khác. Ví dụ thích hợp là các chất kháng estrogen bao gồm nhưng không giới hạn ở tamoxifen và toremifen, chất ức chế aromataza bao gồm nhưng không giới hạn ở letrozol, anastrozol, và exemestan, các adrenocorticosteroid (ví dụ prednison), progestins (ví dụ megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ fulvestrant). Các chất kháng nội tiết tố thích hợp được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh ung thư khác cũng có thể được kết hợp với Hợp chất 1. Các chất này bao gồm các chất kháng androgen bao gồm nhưng không giới hạn ở flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hooc-môn giải phóng hooc-môn kích thích hoàng thể (LHRH) bao gồm leuprolit, goserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ degarelix), các chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ enzalutamit) và các chất ức chế sự sản xuất androgen (ví dụ abirateron).

Hợp chất 1 có thể kết hợp với hoặc được sử dụng theo trình tự với các tác nhân khác chống lại kinaza thụ thể màng đặc biệt là cho những bệnh nhân đã phát triển đề kháng nguyên phát hoặc mắc phải đối với liệu pháp nhắm đích. Những tác nhân trị liệu này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể chống lại EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, hoặc Flt-3 và chống lại các protein kinaza dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế chống lại EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế chống lại EGFR/Her2 bao gồm nhưng không giới hạn ở dacomitinib, afatinib, lapatinib và neratinib. Các kháng thể chống lại EGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế chống lại FGFR. Các chất này bao gồm onartumzumab, tivantinib, và INC-280. Các tác nhân chống lại Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các chất chống lại Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế sự tạo mạch có thể có hiệu quả ở một số khối u kết hợp với chất ức chế FGFR. Các chất này bao gồm các kháng thể chống lại VEGF hoặc VEGFR hoặc các chất ức chế kinaza của VEGFR. Kháng thể hoặc các protein trị liệu khác chống lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm nhưng không giới hạn ở sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Việc hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu nội bào là thường xuyên trong bệnh ung thư và các tác nhân nhắm đích các thành phần của các con đường này đã được kết hợp với các tác nhân nhắm đích thụ thể để tăng cường hiệu quả và giảm sự đề kháng. Ví dụ về các tác nhân mà có thể kết hợp với Hợp chất 1 bao gồm các chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế con đường Raf-MAPK, các chất ức chế con đường JAK-STAT, và các chất ức chế protein chaperon và sự tiến triển chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại PI3 kinaza bao gồm nhưng không giới hạn ở pilaralisib, idelalisib, buparlisib. Các chất ức chế mTOR như rapamycin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus có thể kết hợp với các chất ức chế FGFR. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimycin), các kinaza phụ thuộc cyclin (ví dụ, palbociclib), các HDAC (ví dụ, panobinostat), PARP (ví dụ, olaparib), và các proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với Hợp chất 1. Theo một số phương án, chất ức chế JAK có tính chọn lọc đối với JAK1 cao hơn so với JAK2 và JAK3.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với Hợp chất 1 bao gồm các kết hợp hóa liệu pháp như các chùm vạch đôi nền platin được sử dụng trong ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng với gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng với docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin p cộng với lus paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng với pemetrexed) hoặc gemcitabin cộng với các hạt liên kết paclitaxel (Abraxane®).

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp và các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất alkyl hóa (bao gồm, không giới hạn ở, mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, alkyl sulfonat, nitrosoure và triazen) như mù tạc uraxil, chlormethin, xyclophosphamit (Cytosan<sup>TM</sup>), ifosfamid, melphalan, chlorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, triethylthiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, dacarbazin, và temozolomit.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với Hợp chất 1 bao gồm: dacarbazin (DTIC), tùy ý, cùng với thuốc hóa trị liệu khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; thuật ngữ “phác đồ điều trị Dartmouth,” bao gồm DTIC, BCNU, cisplatin và

tamoxifen; kết hợp cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Hợp chất 1 cũng có thể được kết hợp với các thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm các xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và yếu tố hoại tử khối u (TNF) in.

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp và các chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm, không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexat, 5-flouraxil, floxuridin, cytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemcitabin.

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp và các chống ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloid, kháng sinh kháng khối u, enzym, lymphokin và epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, epirubixin, idarubixin, ara-C, paclitaxel (TAXOL<sup>TM</sup>), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, interferons (especially IFN-a), etopozit, và tenipozit.

Các tác nhân gây độc tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamit, ifosamit, và droloxafin.

Cũng thích hợp làm các tác nhân gây độc tế bào như epidophyllotoxin; enzym chống ung thư; chất ức chế topoisomeraza; procarbazin; mitoxantron; các phức phối trí platin như cis-platin và carboplatin; các chất cải biến đáp ứng sinh học; chất ức chế tăng trưởng; các chất trị liệu kháng nội tiết tố; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

(Các) chất chống ung thư khác bao gồm các chất trị liệu kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể đối với phân tử đồng kích thích như các kháng thể CTLA-4, 4-1BB, PD-L1 và PD-1, hoặc các kháng thể đối với các xytokin (IL-10, TGF- $\beta$ , etc.).

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất phong bế sự di cư tế bào miễn dịch như các chất đối kháng các thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các chất chống ung thư khác cũng bao gồm các chất mà làm tăng hệ miễn dịch như các chất dẫn thuốc hoặc tế bào chuyển giao T nuôi.

Các vắc-xin chống ung thư bao gồm các tế bào đuôi gai, các peptit tổng hợp, các

vắc-xin ADN và các virus tái tổ hợp.

Các phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này được biết rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, phương pháp sử dụng chúng được mô tả các tài liệu tiêu chuẩn. Ví dụ, phương pháp sử dụng nhiều tác nhân hóa trị liệu được mô tả trong tài liệu "Physicians' Desk Reference" (PDR, ví dụ, xuất bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

#### *Các công thức dược phẩm và dạng bào chế*

Khi được sử dụng làm dược phẩm, Hợp chất 1 như được mô tả ở đây có thể được cho sử dụng dưới dạng các chế phẩm dược, dùng để chỉ dạng kết hợp của Hợp chất 1 như được mô tả ở đây, và ít nhất một chất mang dược dụng. Các chế phẩm dược này có thể được bào chế theo cách đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được cấp qua nhiều đường dùng khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị là khu trú hay hệ thống được mong muốn và tùy thuộc vào vùng được điều trị. Việc sử dụng có thể là qua đường khu trú (bao gồm phân phối tới mắt và vào niêm mạc bao gồm trong mũi, âm đạo và trực tràng), phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm bột hoặc khí dung, bao gồm việc sử dụng máy xông khí dung; trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), qua mắt, miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp phân phối đến mắt có thể bao gồm việc cấp khu trú (thuốc nhỏ mắt), cấp dưới kết mạc, quanh mắt hoặc tiêm trong dịch kính hoặc cấp vào bằng ống catheter dạng bóng hoặc hoặc thuốc gài vào mắt được đặt bằng cách phẫu thuật trong túi kết mạc. Việc cấp ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng, hoặc trong cơ; hoặc trong sọ, ví dụ, cấp trong vỏ hoặc trong não thất. Việc cấp ngoài đường tiêu hóa có thể dưới dạng liều bolus đơn, hoặc có thể, ví dụ, bằng cách bơm truyền liên tục. Các chế phẩm dược hoặc công thức dược phẩm để cấp khu trú có thể bao gồm cao dán chứa thuốc thấm qua da, thuốc mỡ, thuốc rửa, thuốc dạng kem, thuốc dạng gel, thuốc nước nhỏ giọt, thuốc viên đạn, thuốc dạng xịt, thuốc dạng lỏng và thuốc bột. Các chất mang dược dụng thông thường, các chất nền dạng nước, dạng bột hoặc dạng dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể là cần thiết hoặc được mong muốn.

Sáng chế cũng bao gồm các chế phẩm dược mà chứa, dưới dạng thành phần hoạt tính, Hợp chất 1 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược dược dụng. Để bào chế các chế

phẩm được được mô tả ở đây, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng với tá dược hoặc được bao gói trong chất mang này dưới dạng, ví dụ, bao nang, gói nhỏ, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược được sử dụng làm chất pha loãng, nó có thể là vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà đóng vai trò là chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Như vậy, các chế phẩm được này có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thuốc hình thoi, túi nhỏ, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, si-rô, hoặc khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường chất lỏng), mỡ, chứa, ví dụ, tối đa 10% khối lượng hợp chất hoạt tính, viên bao nang gelatin cứng hoặc mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, bột đóng bao gói vô trùng.

Khi bào chế công thức được phẩm, hợp chất hoạt tính có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt thích hợp trước khi trộn với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản là không tan, nó có thể được nghiền thành cỡ hạt nhỏ hơn 200 mesh. Nếu hợp chất hoạt tính về cơ bản là tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân phối về cơ bản là đồng nhất trong công thức được phẩm, ví dụ khoảng 40 mesh.

Một số ví dụ về các tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, si rô, và metyl xenluloza. Công thức được phẩm này có thể còn bao gồm: các chất làm trơn như bột talc, magiê stearat, và dầu khoáng; các chất làm ướt; các chất tạo hỗn dịch hoặc tạo nhũ dịch; các chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; các chất làm ngọt; và các chất tạo hương vị. Các chế phẩm này được mô tả ở đây có thể được bào chế theo công thức để tạo ra sự giải phóng nhanh, duy trì trì hoặc chậm thành phần hoạt tính sau khi cấp cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm này có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa khoảng từ 5 đến khoảng 100 mg, thông thường hơn là từ khoảng 10 đến khoảng 30 mg, thành phần hoạt tính. Thuật ngữ "dạng liều đơn vị" chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng hoạt chất được xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn, kết hợp với tá dược được dùng phù hợp.

Các hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả trong khoảng liều phạm vi liều lượng

rộng và thường được cấp với lượng hữu hiệu làm được phẩm. Tuy nhiên, phải hiểu rằng lượng hợp chất thực sự được cấp thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các trường hợp có liên quan, bao gồm tình trạng bệnh cần điều trị, đường dùng thuốc được lựa chọn, hợp chất thực tế được cấp, tuổi, cân nặng và phản ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các hội chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt chất chính được trộn với tá dược để tạo thành dạng chế phẩm tiền thuốc dạng rắn có chứa hỗn hợp đồng nhất của Hợp chất 1. Khi đề cập đến các chế phẩm tiền bào chế này dưới dạng đồng nhất, thành phần hoạt tính thường được phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm để chế phẩm này có thể được chia nhỏ dễ dàng thành các dạng liều đơn vị có hiệu quả bằng nhau như viên nén, viên tròn và viên bao nang. Sau đó, chế phẩm tiền được phẩm rắn được chia thành các dạng liều đơn vị của loại được mô tả ở trên có chứa từ ví dụ, 0,1 đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính theo sáng chế.

Viên nén hoặc thuốc viên theo sáng chế có thể được bọc hoặc cách khác trộn với nhau để tạo ra dạng liều có lợi thế về hoạt tính kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc thuốc viên có thể bao gồm thành phần liều bên trong và thành phần liều lượng bên ngoài, thành phần liều lượng bên ngoài ở dạng bao vỏ bọc thành phần liều lượng bên trong. Hai thành phần có thể được phân tách bằng lớp tan trong ruột để chống lại sự phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua một cách nguyên vẹn vào tá tràng hoặc bị tri hoãn giải phóng. Nhiều vật liệu khác nhau có thể được sử dụng làm các lớp hoặc lớp bao tan trong ruột như vậy, các vật liệu này bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp axit polyme với các vật liệu như sen-lắc, rượu xetyl, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó Hợp chất 1, hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây có thể được đưa kết hợp để sử dụng theo đường miệng hoặc bằng cách tiên bao gồm các dung dịch nước, các si-rô có hương vị thích hợp, các hỗn dịch dạng dầu hoặc nước, các nhũ dịch có hương vị với các dầu ăn như dầu hạt bông, dầu mè, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các loại chất dẫn thuốc tương tự.

Các chế phẩm để xông hít và bơm phun bao gồm dung dịch và hỗn dịch trong dung môi hữu cơ hoặc nước được dụng, hoặc hỗn hợp của chúng, và bột. Các chế phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa các tá dược được dụng thích hợp như được mô tả trên đây. Theo một số phương án, các chế phẩm được cấp theo đường hô hấp mũi hoặc miệng

cho hiệu quả cục bộ hoặc hệ thống. Các chế phẩm có thể được xông khí dung bằng cách sử dụng khí trơ. Các dung dịch xông khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị xông khí dung hoặc thiết bị xông khí dung có thể được gắn vào nút gạc trên mặt nạ hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Các chế phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc bột có thể được cấp theo đường miệng hoặc mũi từ các thiết bị phân phối chế phẩm một cách thích hợp.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm được cấp cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào các chất được cấp, mục đích của việc cấp, như để điều trị dự phòng hoặc điều trị, tình trạng của bệnh nhân, phương thức cấp và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng trị liệu, các chế phẩm có thể được cấp cho bệnh nhân đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa trị hoặc ít nhất là ngăn chặn một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của nó. Liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh đang được điều trị cũng như phán đoán của bác sĩ lâm sàng thường trực tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, cân nặng và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

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

Liều trị liệu của Hợp chất 1 có thể khác nhau tùy theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện cho, phương thức cấp hợp chất, sức khỏe và tình trạng bệnh của bệnh nhân và phán đoán của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của Hợp chất 1 trong dược phẩm có thể khác nhau tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều, đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và con đường cấp. Ví dụ, Hợp chất 1 có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý nước chứa khoảng từ 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng/thể tích hợp chất để cấp ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều điển hình là khoảng từ 1 □g/kg đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là khoảng từ 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều

này có thể phụ thuộc vào các biến số như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, độ hiệu nghiệm sinh học tương đối của hợp chất được chọn, công thức của tá dược và con đường cấp của nó. Liều hiệu quả có thể được ngoại suy từ các đường cong phản ứng liều được lập từ các hệ thử nghiệm mô hình in vitro hoặc động vật

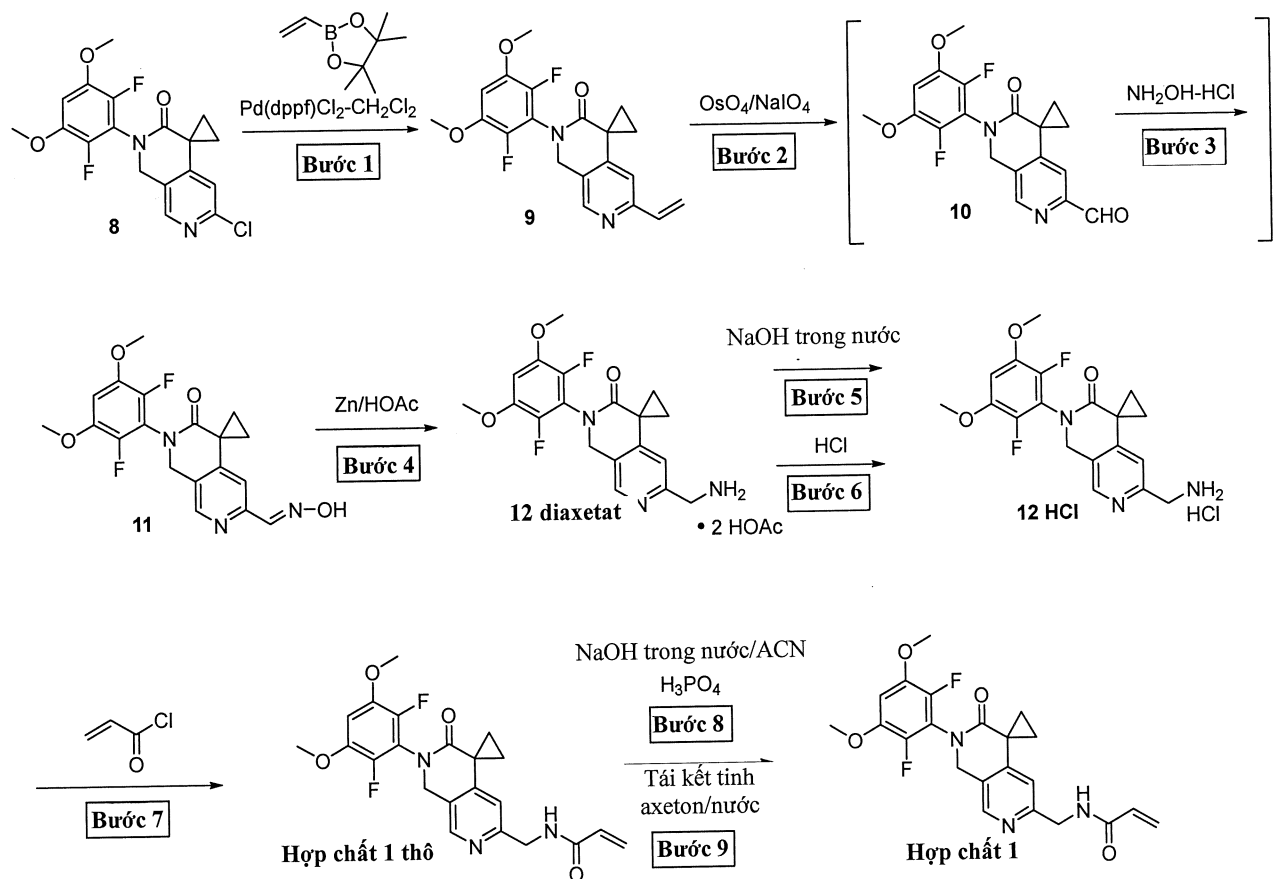
Hợp chất 1 cũng có thể được lập công thức bào chế kết hợp với một hoặc nhiều các thành phần hoạt tính khác nữa bao gồm dược chất bất kỳ như các chất chống virus, vắc-xin, kháng thể, chất tăng cường miễn dịch, thuốc ức chế miễn dịch, chất chống viêm và các chất tương tự.

### Ví dụ thực hiện sáng chế

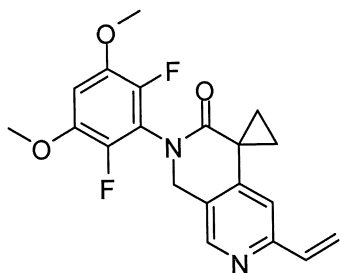
#### Ví dụ 1

Tổng hợp N-((2'-(2,6-difluo-3,5-dimethoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)methyl)acrylamit (Hợp chất 1)

#### Sơ đồ 1



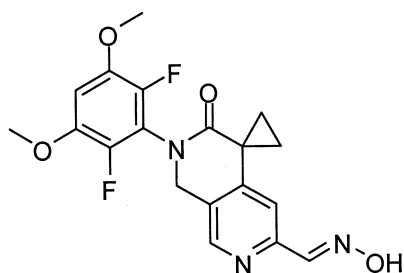
*Bước 1: 2'-(2,6-Diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-6'-vinyl-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (9)*



Nạp lần lượt nước (9,5 L), xesi florua (CsF, 3,0 kg, 19,75 mol), 1,4-dioxan (8,0 L), 6'-clo-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (2000 g, 5,25 mol) và 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,2-dioxaborolan (971 g, 6,30 mol) vào bình phản ứng cùng với khuấy. Sau khi sục hỗn hợp này bằng khí nitơ, nạp [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi (II), phức với diclometan (Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) (64 g, 0,08 mol) vào bình phản ứng. Sau khi sục hỗn hợp phản ứng bằng khí nitơ, gia nhiệt hỗn hợp này đến 85-95 °C và khuấy ở nhiệt độ này cho đến khi kết thúc phản ứng được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Cô hỗn hợp phản ứng bằng chưng cất chân không, sau đó làm nguội xuống xấp xỉ 40-50°C. Nạp nước (8,0 L) vào hỗn hợp phản ứng. Làm nguội hỗn hợp này đến 15-30°C và khuấy trong không ít hơn 1 giờ. Lọc các chất rắn, rửa bằng n-heptan (10,0 L), làm khô từng phần để thu được sản phẩm mong muốn (2772 g).

Hòa tan lại sản phẩm thô (7692 g, được gộp từ hai mẻ bắt đầu bằng 5,9 kg muối clorua ban đầu) trong DCM (41,3 L). Loại bỏ pha nước và nạp dung dịch DCM chứa sản phẩm mong muốn lên cột silica gel (17,7 kg) cùng với cát biển (5,9 kg) trên đỉnh của cột. Rửa giải cột này bằng DCM, tiếp đó là bằng hỗn hợp gồm etyl axetat (EtOAc) và DCM. Gộp các phân đoạn mong muốn và cô trong áp suất giảm thu được sản phẩm mong muốn (5386 g, hiệu suất 93,4%). LCMS được tính cho C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 373,14; Được tìm thấy: 373,2; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (s, 1 H), 6,80-6,60 (m, 3 H), 6,18 (m, 1 H), 5,45 (m, 1 H), 4,95 (s, 2 H), 3,90 (s, 6 H), 2,0 (m, 2 H), 1,35 (m, 2 H).

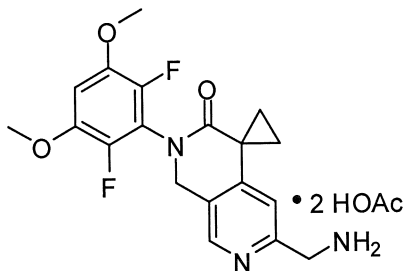
*Các bước 2 và 3: (E)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-carbaldehyt oxime (11)*



Nạp natri periodat ( $\text{NaIO}_4$ , 3476 g, 16,25 mol) và nước (8,7 L) vào dung dịch chứa 2'-(2,6-Difluo-3,5-dimethoxyphenyl)-6'-vinyl-1',2'-dihydro-3'H-spiro[cyclo-propan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (1700 g, 4,57 mol) trong tetrahydrofuran (THF, 30,1 L). Nạp dung dịch chứa osimi tetroxit ( $\text{OsO}_4$ , 80 g, 0,32 mol) trong THF (300 mL) trong các phần nhỏ vào bình phản ứng trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng dưới  $40^\circ\text{C}$ . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở xấp xỉ  $10-40^\circ\text{C}$  cho đến khi kết thúc phản ứng được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Nếu cần thiết, có thể bổ sung thêm  $\text{OsO}_4$  trong THF vào. Nạp etyl axetat ( $\text{EtOAc}$ , 8,5 L) vào bình phản ứng tiếp theo là natri bicacbonat ( $\text{NaHCO}_3$ , 1534 g, 18,26 mol) trong các phần nhỏ cùng với khuấy để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp thu được đến 6-8. Lọc hỗn hợp phản ứng để loại bỏ các chất rắn. Rửa bình phản ứng và bánh lọc bằng  $\text{EtOAc}$  bổ sung (17,0 L). Nạp lại dịch lọc và dịch rửa chứa sản phẩm mong muốn vào bình phản ứng và phân tách các pha. Rửa lần lượt pha hữu cơ bằng  $\text{NaHCO}_3$  trong nước (238 g trong 3,4 L nước) và nước (3,4 L). Thêm hydroxylamin hydroclorua (698 g, 10,04 mol) trong các phần nhỏ, tiếp theo là pyridin (1,1 L) và nước rửa metanol (0,9 L) vào dung dịch hữu cơ, kết hợp khuấy, duy trì nhiệt độ dưới  $40^\circ\text{C}$ . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở xấp xỉ  $15-45^\circ\text{C}$  cho đến khi kết thúc phản ứng được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Thêm methyl t-butyl ete (MTBE, 8,2 L) vào bình phản ứng và làm nguội hỗn hợp phản ứng xuống xấp xỉ  $0-10^\circ\text{C}$  và khuấy ở nhiệt độ này trong không ít hơn 1 giờ. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng MTBE (5,4 L), làm khô thu được sản phẩm mong muốn (1233,0 g).

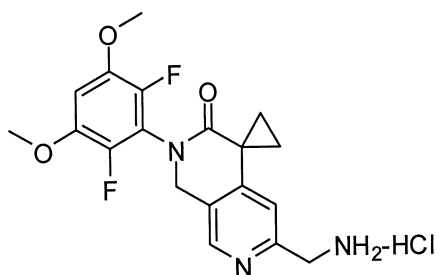
Gộp dịch lọc và nước rửa MTBE và cô trong áp suất giảm. Chuyển phần cặn vào bình phản ứng sử dụng MeOH (6,1 L). Làm nguội hỗn hợp này và khuấy trong không ít hơn 1 giờ. Lọc chất rắn kết tủa, rửa bằng MTBE (4,3 L) và làm khô thu được thêm hợp chất mong muốn (439,6 g). Tổng lượng chất rắn: 1672,6 g (hiệu suất 94%) trong hai mẻ. LCMS được tính cho  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 390,13; Được tìm thấy: 390,1;  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  11,60 (s, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 4,96 (s, 2 H), 3,88 (s, 6 H), 1,75 (m, 2 H), 1,49 (m, 2 H).

*Bước 4: 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on diaxetat (12 diaxetat)*



Nạp bột kẽm (Zn, 1656 g, 25,32 mol) trong các phần nhỏ vào dung dịch được khuấy gồm (E)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-carbaldehyt oxime (1700 g, 4,37 mol) và axit axetic (HOAc, 42,5 L) được làm nguội xuống xấp xỉ 15-25°C, trong khi duy trì nhiệt độ bằng hoặc dưới 25°C. Sau khi phản ứng kết thúc như được chỉ ra bởi sắc ký HPLC, lọc hỗn hợp này qua Celite (850 g). Rửa bánh lọc bằng HOAc (3,4 L). Gộp dịch lọc và nước rửa và cô trong áp suất giảm, bổ sung n-heptan (17,0 L) để hỗ trợ quá trình chưng cất, thu được amin mong muốn ở dạng muối diacetat, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

*Các bước 5 và 6: 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on hydroclorua (12 HCl)*



Nạp dung dịch natri hydroxit trong nước (NaOH, 1823 g trong nước 22,8 L) vào hỗn hợp gồm 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on diacetat (4560 g, 10,47 mol) trong DCM (45,6 L) trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng bằng hoặc dưới 30°C. Sau khi khuấy hỗn hợp phản ứng trong không ít hơn 30 phút, phân tách các pha. Nếu cần thiết, có thể lọc hỗn hợp này qua Celite để thuận lợi phân tách các pha. Chiết pha nước bằng DCM bổ sung (36,5 L). Gộp các pha hữu cơ, làm khô qua magiê sulfat (MgSO<sub>4</sub>, 4560 g) và cô trong áp suất giảm thu được bazơ tự do (1532,6 g).

Ngoài ra, diaxetat được bazơ hóa tự do bằng cách sử dụng dung dịch amoni hydroxit trong nước. Thêm nước (50 ml, 2775 mmol) vào hỗn hợp vẫn đun gồm 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on thô (9,70 g, 25,8 mmol) trong metylen clorua (150,0 ml). Các chất rắn kết tủa. Thêm amoniac đậm đặc trong H<sub>2</sub>O (28%) (16,0 mL, 237 mmol) vào. Hòa tan chất rắn thu được hỗn hợp hai pha. Phân tách pha hữu cơ và rửa bằng dung dịch được trộn sơ bộ gồm amoniac trong H<sub>2</sub>O (28%) (16,0 mL, 846 mmol) và nước (50,0 mL). Gộp các pha nước và chiết lại bằng diclometan (50,0 ml). Gộp tất cả các pha hữu cơ, rửa bằng nước (75,0 ml x 2) và cô đến khô thu được bazơ tự do, mà sau bước tạo thành muối thu được 10,5 g muối hydroclorua.

Thêm DCM (70,4 L) vào bazơ tự do 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (3352 g, 8,93 mol). Làm nguội dung dịch thu được đến xấp xỉ 15-30°C. Thêm dung dịch chứa HCl trong 1,4-dioxan (4 N, 2,46 L, 9,82 mol) vào dung dịch này trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng bằng hoặc dưới 30°C. Sau khi khuấy trong không ít hơn 1 giờ, lọc chất rắn, rửa bằng DCM (25,1 L) và làm khô thu được muối HCl mong muốn của hợp chất 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (3552 g, hiệu suất 96,6%, độ tinh khiết 97,55A%).

*Các bước 7, 8 và 9: N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit (Hợp chất 1)*

Thêm dung dịch natri hydroxit trong nước (NaOH, 291 g, 7,28 mol, trong 3,4 L nước) vào hỗn hợp được làm lạnh gồm muối HCl của 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (1000 g, 2,43 mol) trong DCM (15,0 L) trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng bằng hoặc dưới 30°C. Khuấy hỗn hợp thu được trong không ít hơn 1 giờ và làm lạnh xuống -10-10°C. Thêm acryloyl clorua (216 mL, 2,67 mol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở xấp xỉ 0-10°C cho đến khi kết thúc phản ứng được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Tăng nhiệt hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và phân tách các pha. Chiết pha nước bằng DCM bổ sung (7,5 L). Gộp các pha hữu cơ, rửa bằng nước và nạp lên cột silica gel (15 kg) cùng với cát biển (5 kg) trên đỉnh của cột. Rửa giải cột này bằng hỗn hợp gồm axeton và DCM. Gộp các phân đoạn mong muốn và cô trong áp suất giảm thu được amit thô (782,7 g, hiệu suất 75%).

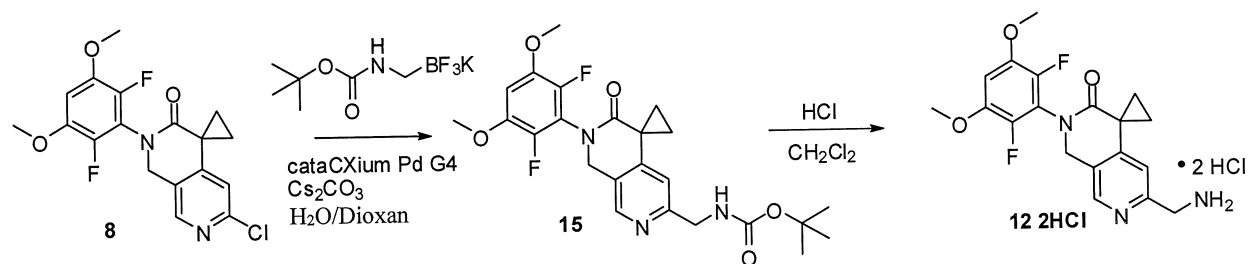
Thêm dung dịch NaOH trong nước (234,2 g, 5,86 mol, trong 5,65 L nước) vào hỗn hợp gồm acrylamit thô (2675 g, 6,23 mol), axetonitril (53,5 L), và nước (18,7 L) ở 30-40 °C. Khuấy hỗn hợp này ở 30-40 °C cho đến khi loại bỏ hoàn toàn tạp chất clo được chứng minh bởi sắc ký HPLC. Làm mát hỗn hợp phản ứng và nạp từ từ dung dịch axit phosphoric trong nước (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 85%, 321,5 g, 2,79 mol, được pha loãng trong 1,67 L nước) vào để điều chỉnh độ pH của hỗn hợp phản ứng đến khoảng 8-10. Khuấy mẻ này trong 1 giờ và cô trong áp suất giảm. Nạp nước (13,4 L) vào phần cạn phản ứng và khuấy hỗn hợp này. Thu hồi các chất rắn và rửa bằng nước (2,7 L). Chuyển lại bánh lọc ướt vào bình phản ứng và tạo lại huyền phù đặc trong nước (13,4 L) kết hợp khuấy trong không ít hơn 30 phút. Lặp lại thao tác thu hồi chất rắn và tạo lại huyền phù đặc trong nước (13,4 L) một lần nữa. Thu hồi các chất rắn và làm khô trong chân không thu được acrylamit đã tinh chế (2962,9 g).

Chất rắn (2950 g, 6,87 mol) được tạo lại huyền phù đặc trong axeton (17,7 L) ở 40-60°C trong không ít hơn 1 giờ. Sau khi làm lạnh xuống 0-10°C, thu hồi các chất rắn bằng cách lọc tiếp đó bằng cách rửa với axeton lạnh (3,0 L).

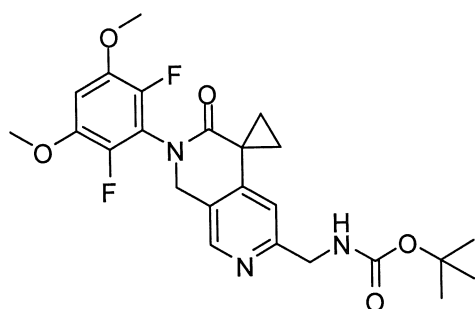
Hòa tan các chất rắn đã thu hồi trong axeton (59,0 L)/ Nước tinh khiết theo tiêu chuẩn USP (17,7 L) ở 40-60°C và khuấy cùng với than hoạt tính (590 g) trong 0,5-2 giờ. Khi còn nóng, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite (590 g). Rửa đệm Celite bằng hỗn hợp nóng gồm axeton (6,64 L) và nước (2,21 L). Gộp dịch lọc và nước rửa và nước tráng được lọc vào bình phản ứng sạch. Cô hỗn hợp này trong áp suất giảm và làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Lọc các chất rắn, rửa bằng nước tinh khiết đã lọc theo tiêu chuẩn USP (14,8 L) và làm khô trong chân không ở 40-50°C thu được hợp chất cuối N-((2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metyl)acrylamit (2301 g, hiệu suất 78%). Hợp chất đã phân tách được xác định là ở Dạng I.

LC-MS được tính cho C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> *m/z*: 430,15; được tìm thấy 430,1; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8,58 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,06 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,32 (dd, *J* = 17,1, 10,2 Hz, 1H), 6,11 (dd, *J* = 17,1, 2,1 Hz, 1H), 5,61 (dd, *J* = 10,2, 2,1 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,41 (d, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,74 (dd, *J* = 3,9, 3,9 Hz, 2H), 1,43 (dd, *J* = 4,0, 4,0 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (150 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 168,7, 164,6, 157,6, 145,6, 145,1, 143,5, 141,3, 131,6, 125,4, 125,0, 119,7, 114,4, 100,0, 56,9, 49,2, 44,1, 23,6, 20,4; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ -150,9.

Tổng hợp theo cách khác 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (12)

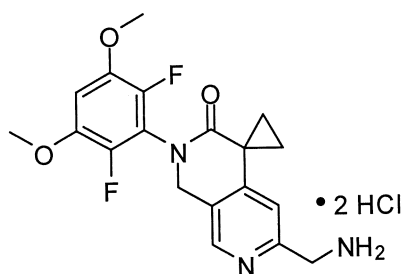


*tert-butyl* (2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metylcarbamat (15)



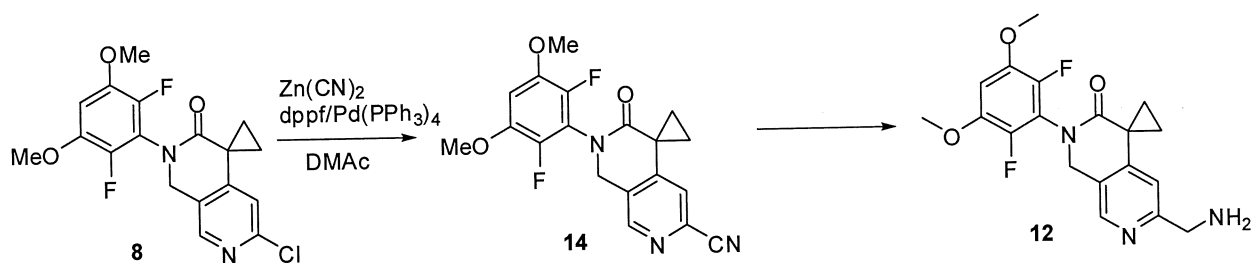
Gia nhiệt hỗn hợp đã khử khí gồm 6'-clo-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (2000,0 mg, 5,25 mmol), kali N-Boc-aminometyltrifloborat (3213 mg, 13,55 mmol), xesi cacbonat (7838 mg, 24,06 mmol), cataCXium Pd G4 (116 mg, 0,157 mmol), nước (20,0 ml, 1110 mmol) và dioxan (20,0 ml) ở 85°C trong 3 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Phân tách pha hữu cơ và thêm heptan (10 mL), tiếp theo là MTBE (10 mL) vào. Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút. Lọc các chất rắn, làm khô trong chân không ở 50°C qua đêm thu được 1,78 g sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn màu nâu. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 6,68 – 6,59 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,00 (m, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on dihydroclorua (12 2HCl)

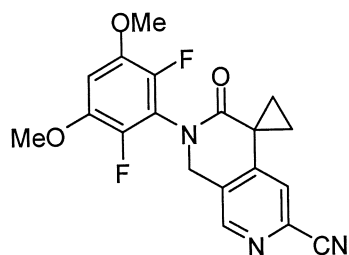


Nạp tert-butyl {[2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin-yl]metyl}carbamát (14,7 g, 30,9 mmol) và metylen clorua (250,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào bình đáy tròn dung tích 500mL có trang bị que khuấy thu được huyền phù đặc mỏng. Thêm hydro clorua 4,0M trong dioxan (59,1 mL, 236 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp này trong 4 giờ. Lọc các chất rắn, rửa bằng thể tích DCM dư và làm khô trên thiết bị lọc qua đệm trong chân không thu được 14,14 g muối bis-HCl mong muốn (hiệu suất 102%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,73 (s, 3H), 8,52 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,08 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,32 – 4,08 (m, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,82 (q,  $J = 3,9$  Hz, 2H), 1,59 (q,  $J = 4,0$  Hz, 2H).

Tổng hợp theo cách khác 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (12)



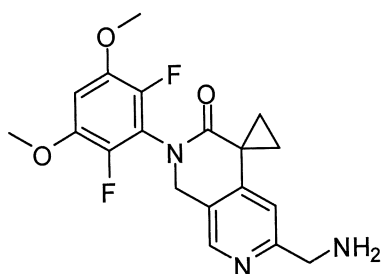
2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-carbonitril (14)



Khuấy hỗn hợp đã khử khí gồm 6'-clo-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xycyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (2,25 g, 5,91 mmol), kẽm xyanua (1,39 g, 11,8 mmol), dppf (0,15 g, 0,26 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,1 g, 0,089 mmol)

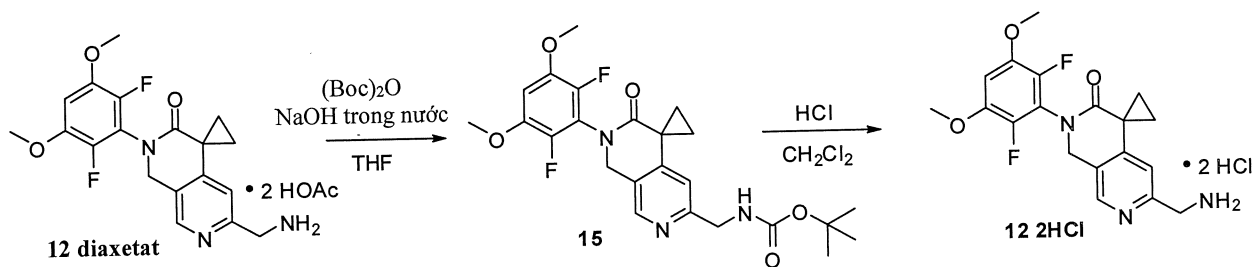
và N,N-dimetylaxetamit (25 mL, 270 mmol) ở 100°C trong 1 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite. Rửa đệm Celite bằng 25 mL DMAC. Gộp dịch lọc và nước rửa và làm lạnh xuống 5°C và thêm 100 mL nước vào. Khuấy huyền phù đặc màu vàng thu được trong 1,5 giờ và lọc. Rửa các chất rắn này bằng nước (3 x 30 mL) và heptan (3 x 20 mL) và làm khô thu được 2,3 g sản phẩm thô mong muốn. LC-MS được tính cho  $C_{19}H_{16}F_2N_3O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 372,11; được tìm thấy 372,1.  $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,55 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,08 (t,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 3,89 (s, 6H), 1,79 (q,  $J = 4,0, 3,6$  Hz, 2H), 1,64 (q,  $J = 4,1$  Hz, 2H).

*6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (12)*

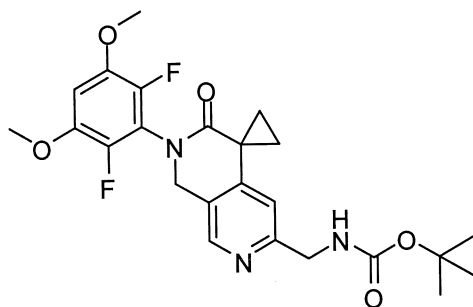


Khuấy 2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-carbonitril (37,1 mg, 0,100 mmol) trong EtOH (2,0 ml) trong  $N_2$  ở nhiệt độ trong phòng. Thêm kali borohydrua (32,3 mg, 0,600 mmol) và niken Raney (11,7 mg, 0,200 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút và sau đó ở 60°C trong 4 giờ. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua đệm Celite. Rửa đệm Celite bằng DCM. Gộp dịch lọc và nước rửa và cô thu được sản phẩm thô. LC-MS được tính cho  $C_{19}H_{20}F_2N_3O_3$   $[M+H]^+$  m/z: 376,1; được tìm thấy: 376,1.

Quá trình tinh chế theo cách khác *6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'(2'H)-on (12)*

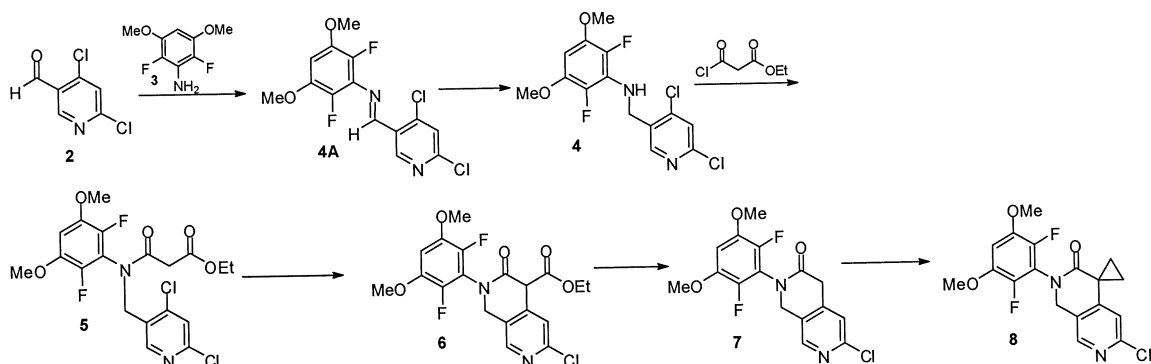


*tert-butyl* (2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3'-oxo-2',3'-dihydro-1'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-6'-yl)metylcarbammat (15)

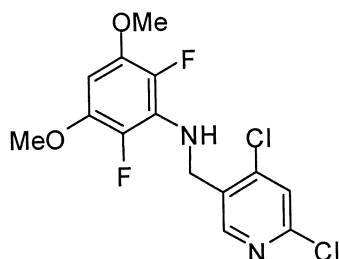


Nạp [A] 6'-(aminometyl)-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on axetat (17,5 g, 40,2 mmol) và Tetrahydrofuran (350,0 mL) vào bình đáy tròn dung tích 1L có trang bị que khuấy thu được huyền phù đặc. Thêm natri hydroxit 2,0 M trong nước (60,3 mL, 1,20E2 mmol) vào và khuấy hỗn hợp thu được trong 5 phút thu được dung dịch đồng nhất. Thêm di-*tert*-Butyldicacbonat (17,5 g, 80,4 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng trong một phần. Phản ứng hoàn thành sau 2 giờ như được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với nước (350,0 mL) và etyl axetat (350,0 mL). Sau khi phân tách pha, chiết phân đoạn chứa nước bằng etyl axetat (100,0 mL). Gộp các dịch chiết hữu cơ, làm khô qua MgSO<sub>4</sub>, lọc và cô thành lớp huyền phù đặc dày. Thêm MTBE vào và cô hỗn hợp này lại thành lớp huyền phù đặc tương đối dày. Thêm heptan vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lọc các chất rắn, rửa bằng heptan mới và làm khô trong chân không thu được 15,3 g chất rắn màu trắng nhờ (hiệu suất 80,1%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,26 (s, 1H), 6,68 – 6,59 (m, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,37 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 2,00 (m, *J* = 3,6 Hz, 2H), 1,64 (s, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,36 (q, *J* = 4,2 Hz, 2H).

Tổng hợp 6'-clo-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (8)



*N*-[(4,6-diclopýridin-3-yl)metyl]-2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin



#### Quy trình 1:

Thêm 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (109,6 g, 573,8 mmol) và dibutyltin diclorua (3,46 g, 10,9 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 4,6-diclonicotinaldehyt (105,7 g, 546,5 mmol) trong THF khan (200 mL) trong khí N<sub>2</sub>. Sau khi khuấy 6 phút ở nhiệt độ môi trường, thêm phenylsilan (65,1 g, 601,2 mmol) vào trong các phần nhỏ, và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng các hexan (1400 mL), khuấy trong 2 giờ, và lọc kết tủa thu được thu được sản phẩm thô (141 g). Tinh chế sản phẩm này bằng cách lọc qua gói silica gel trên phễu dùng một lần rửa giải bằng EtOAc thu được sản phẩm mong muốn (138,6 g, 72,6%). LC-MS được tính cho C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> m/z [M+H]<sup>+</sup>; 349; được tìm thấy 349.

#### Quy trình 2:

Thêm từng giọt TMSCl (16,70 ml, 131 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (10,09 g, 53,3 mmol) và 4,6-diclonicotinaldehyt (10,0 g, 52,3 mmol) và DMF (150 ml) trong bình đáy tròn dung tích 100mL được làm khô trong lò trong khí N<sub>2</sub> trong bể nước ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút thu được một dung dịch. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ thu được lớp huyền phù đặc dày. Thêm boran trong THF (1,0 M, 52,3 ml, 52,3 mmol) vào. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và làm lạnh xuống 0°C. Thêm nước (110 ml) vào và khuấy hỗn hợp này trong 20 phút. Thêm từng giọt amoni hydroxit (14,2 ml, 89 mmol)

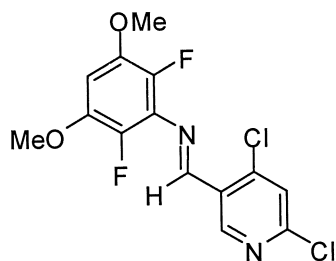
trong nước (21,6 ml, 1197 mmol) vào hỗn hợp phản ứng và khuấy hỗn hợp này trong 20 phút nữa. Thêm nước (184 ml) vào và tiếp tục khuấy. Lọc chất rắn, rửa lần lượt bằng nước (3 x 15 mL) và heptan (2 x 15 mL) và làm khô trong chân không ở 50°C thu được sản phẩm thô (17,1 g, hiệu suất 94%, độ tinh khiết 99,55A%).

#### Quy trình 3:

Thêm 4,6-diclonicotinaldehyt (8,00 g, 45,5 mmol) trong các phần nhỏ vào dung dịch được khuấy chứa 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (9,03 g, 47,7 mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (38,0 g, 180 mmol) trong metylen clorua (60 mL) /axit trifloaxetic (30 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 1 giờ, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và thêm NaHCO<sub>3</sub> bão hòa trong nước (200 mL) vào. Chiết hỗn hợp thu được bằng DCM (3 x 150 mL). Gộp các lớp hữu cơ, làm khô qua Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, và cô. Tinh chế phân cận trên silica gel (rửa giải bằng EtOAc 0 đến 0-40% trong các hexan) thu được sản phẩm mong muốn (15,0 g). LC-MS được tính cho C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> m/z: 349,0; được tìm thấy 349,1.

#### Quy trình 4:

*(E)*-1-(4,6-diclopyridin-3-yl)-N-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)metan-imin (4A).



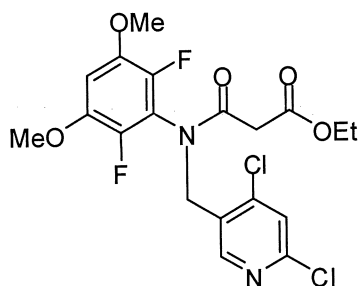
Thêm lần lượt 4,6-diclonicotinaldehyt (1293 g, 7,347 mol, 1,00 đương lượng) và axit axetic (1300 mL, 22,86 mol, 3,1 đương lượng) vào dung dịch chứa 2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (1409 g, 7,449 mol, 1,014 đương lượng) trong etanol (9 L) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 18 giờ, gom các chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng etanol (4 L). Cô dịch lọc trong áp suất giảm đến thể tích bằng 3L. Gom các chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng etanol (2 L). Cô dịch lọc trong áp suất giảm đến thể tích bằng 1,5 L. Gom các chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng etanol (1 L). Làm khô riêng rẽ ba mẻ chất rắn trong chân không ở 40°C qua đêm thu được sản phẩm mong muốn (1509 g, 360 g và 419 g tương ứng). Gộp ba mẻ này lại và trộn khô thu được sản phẩm mong muốn (2287 g, hiệu suất 89,7%, độ tinh khiết >97%). LCMS được tính cho C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

(M+H): 347,02; Được tìm thấy: 347,1.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,23 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,50 (m, 1H), 3,90 (s, 6H).

*N-((4,6-diclopyridin-3-yl)metyl)-2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (4)*

Thêm từng phần nhỏ natri borohydrua rắn (88 g, 2,33 mol, 1,1 đương lượng) giữ nhiệt độ trong khoảng 27-33°C vào dung dịch chứa hợp chất (E)-1-(4,6-diclopyridin-3-yl)-N-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)metan-imin (732 g, 2,11 mol, 1,0 đương lượng) trong diclometan (3,65 L) và metanol (1,8 L) ở 8°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tại thời điểm đó sắc ký LCMS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với diclometan (1,5 L) và nước (3,0 L) và khuấy trong một giờ. Phân tách lớp hữu cơ và chiết lại lớp nước bằng diclo-metan (2 x 1 L). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại trong áp suất giảm thu được sản phẩm thô (739,5 g, nhiều hơn lý thuyết), mà được sử dụng sau đó. LCMS được tính cho  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$  (M+H): 349,03; Được tìm thấy: 349,2.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,32 (s, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 6,10 (m, 1 H), 4,62 (s, 2H), 4,25 (s, 1H), 3,85 (s, 6H).

*etyl 3-[[[(4,6-diclopyridin-3-yl)metyl](2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (5)*



Quy trình 1:

Thêm NaH (60% trọng lượng/trọng lượng trong dầu khoáng, 10,0 g, 417 mmol) trong các phần nhỏ vào dung dịch được khuấy chứa N-[(4,6-diclopyridin-3-yl)metyl]-2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (138,6 g, 397,0 mmol) trong THF (500 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút, làm lạnh dung dịch này xuống 0°C, và thêm từng giọt etyl malonyl clorua (92,5 g, 614,4 mmol) vào trong khí  $\text{N}_2$ . Bỏ bẻ nước đá sau 10 phút, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng DCM và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung  $\text{NH}_4\text{Cl}$  bão hòa trong nước, và chiết bằng DCM (3 x 1000 mL). Gộp các lớp hữu cơ, rửa bằng dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  5%, làm khô qua  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , và cô. Thêm MTBE 25% trong

hexan vào sản phẩm thô, và tạo thành chất rắn không màu. Quá trình lọc thu được sản phẩm ở dạng chất rắn tinh thể không màu (177,5 g, 96,5%). LC-MS được tính cho  $C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_2O_5$   $m/z$   $[M+H]^+$ : 463; được tìm thấy 463.

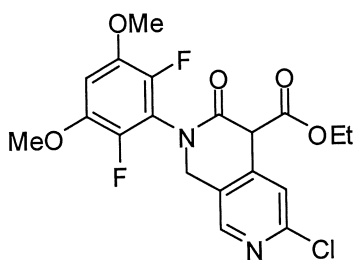
#### Quy trình 2:

Thêm từng giọt ethyl malonyl clorua (65 g, 430 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa N-[(4,6-diclopyridin-3-yl)methyl]-2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin (138,6 g, 397,0 mmol) và triethylamin (44 g, 430 mmol) trong DCM (500 mL) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 10 phút, LC-MS cho thấy kết thúc phản ứng. Phân pha hỗn hợp phản ứng vào giữa DCM và dung dịch HCl 1,0 N. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch  $NaHCO_3$  bão hòa, nước muối, làm khô và cô thu được sản phẩm dầu thô. Bước xử lý bằng MTBE 25% trong hexan tạo ra sản phẩm (131 g, hiệu suất 98,7%) cho bước tiếp theo.

#### Quy trình 3:

Thêm từng giọt ethyl malonyl clorua (477 g, 3,17 mol, 1,5 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp gồm N-[(4,6-diclopyridin-3-yl)methyl]-2,6-diflo-3,5-dimetoxyanilin thô (739,5 g, 2,11 mol, 1 đương lượng) và natri bicacbonat (550 g, 6,55 mol, 3,1 đương lượng) trong diclometan (3 L). Sau khi khuấy trong 1 giờ, thêm nước (3 L) vào và phân tách các lớp. Chiết lại lớp nước bằng diclometan (1 L). Cô các lớp hữu cơ được gộp lại trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô qua silica gel (6,5 kg), rửa giải bằng gradien ethyl axetat 20 đến 50% trong các heptan thu được sản phẩm mong muốn (754,5 g, hiệu suất 77%, độ tinh khiết >95%). LCMS được tính cho  $C_{19}H_{19}Cl_2F_2N_2O_5$   $[M+H]^+$ : 463,06; Được tìm thấy: 462,9.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,35 (s, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 6,67 (m, 1 H), 5,02 (s, 2H), 4,10 (m, 2H), 3,82 (s, 6H), 3,23, (s, 2H), 1,21 (m, 3H).

*6-clo-2-(2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphtyridin-4-carboxylat (6)*



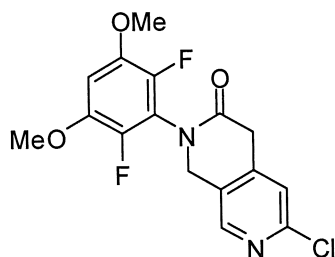
## Quy trình 1:

Khuấy hỗn hợp gồm ethyl 3-[[[(4,6-diclopyridin-3-yl)metyl](2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (36,0 g, 77,7 mmol), Cu(I)I (2,80 g, 14,7 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70,0 g, 215 mmol), và axit 2-pyridincarboxylic (7,23 g, 58,7 mmol) trong DMSO (204 mL) và khử khí bằng N<sub>2</sub> ba lần, sau đó gia nhiệt đến 120°C trong 2 giờ, HPLC chỉ ra không còn vật liệu ban đầu. Bỏ nguồn nhiệt, làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và sau đó lọc từ từ hỗn hợp phản ứng vào 500 mL HCl 2N trong nước trong bể nước đá kết hợp với khuấy, và rửa bằng dung dịch HCl 2N dư. Lọc chất rắn thu được trong dung dịch HCl trong nước, rửa bằng nước (3 x 300 mL), làm khô trong không khí thu được sản phẩm thô. Khuấy sản phẩm thô và tạo huyền phù đặc trong EtOAc 60% trong hexan (400 mL). Lọc, rửa thêm bằng EtOAc 60% dư trong hexan tạo ra sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng nhờ (28,6 g, hiệu suất 86,2%). LC-MS được tính cho C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> m/z [M+H]<sup>+</sup>: 427; được tìm thấy 427.

## Quy trình 2:

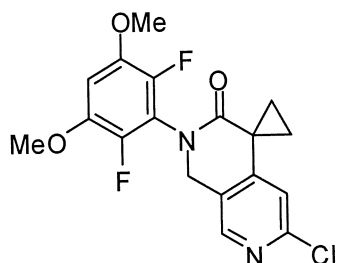
Nạp ethyl 3-[[[(4,6-diclopyridin-3-yl)metyl](2,6-diflo-3,5-dimetoxyphenyl)amino]-3-oxopropanoat (107,9 g, 232,9 mmol), dimetyl sulfoxit (647 mL) và K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (173 g, 813 mmol) vào bình đáy tròn 4 cổ, dung tích 2L được trang bị que khuấy, cặp nhiệt điện, bình ngưng và van ba ngã thu được huyền phù đặc. Sau khi khử khí 4 lần nạp đầy lại bằng khí nitơ mỗi lần, khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C qua đêm và ở 90 °C trong 1 giờ, tại thời điểm này phản ứng hoàn thành như được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và thêm từ từ trong các phần nhỏ trong 52 phút vào hydro clorua 1,0 M đã làm lạnh trong nước (1295 mL, 1295 mmol) trong bình đáy tròn 4 cổ, dung tích 5L cùng với khuấy trên đầu, trong khi duy trì nhiệt độ < 15 °C. Sau khi bổ sung, khuấy huyền phù đặc trong 90 phút trong bể nước đá. Lọc chất rắn, rửa bằng nước (1000 mL) và làm khô trên bộ lọc trong chân không qua đêm thu được 141,2 g chất rắn màu vàng nâu. Hòa tan lại các chất rắn trong metylen clorua (720 mL) và ethyl axetat (500 mL). Rửa dung dịch thu được bằng nước (1000 mL x 2) và cô trên máy cô quay chân không trong chân không nhẹ (~200mbar) được 314 g. Thêm từng giọt heptan (3500 mL) vào trong 35 phút. Khuấy huyền phù đặc qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Lọc các chất rắn, rửa bằng dung dịch ethyl axetat (135 mL) và heptan (180 mL) và làm khô trên phễu trong chân không thu được 88 g (hiệu suất 88,5%) chất rắn màu vàng.

*6-clo-2-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-1,2-dihydro-2,7-naphtyridin-3(4H)-on (7)*



Nạp etyl 6-clo-2-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphtyridin-4-carboxylat (227,1 g, 532,1 mmol) và 1,4-dioxan (900 mL) tiếp theo là hydro clorua 12,0 M trong nước (448 mL, 5380 mmol) và nước (1695 mL) vào bình đáy tròn 4 cổ, dung tích 5L có trang bị khuấy trên đầu, cặp nhiệt điện, vỏ gia nhiệt, bình ngưng và cửa nạp khí nitơ. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 80°C trong 6 giờ và sau đó cho làm mát đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Phản ứng hoàn thành sau khi khuấy qua đêm như được chỉ ra bởi sắc ký HPLC. Làm nguội hỗn hợp này trong bể nước đá đến 7,5°C và điều chỉnh độ pH đến 8 bằng cách thêm từng giọt dung dịch natri hydroxit 6,0 M trong nước (941 mL, 5646 mmol) trong 75 phút qua phễu bổ sung, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng < 15°C. Sau khi điều chỉnh độ pH, bỏ bể làm lạnh và thêm từng giọt nước (1695 mL) qua phễu bổ sung trong 17 phút. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Lọc các chất rắn, rửa bằng nước (1695 mL), làm khô trên thiết bị lọc và sau đó ở 50°C trong lò chân không qua đêm thu được 180,5 g (hiệu suất 85,1%) chất rắn màu vàng nhạt/màu vàng nâu. Độ tinh khiết bằng 99,2%.

*6'-clo-2'-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-1',2'-dihydro-3'H-spiro[xyclopropan-1,4'-[2,7]naphtyridin]-3'-on (8)*

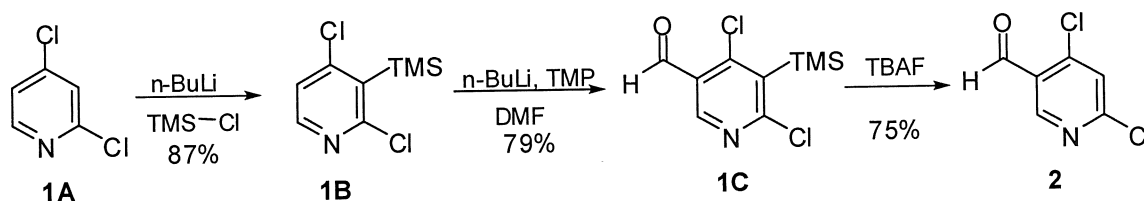


Nạp 6-clo-2-(2,6-diflo-3,5-dimetoxypheyl)-1,4-dihydro-2,7-naphtyridin-3(2H)-on (189,8 g, 519,0 mmol), N,N-dimetylformamit (570 mL) và xesi cacbonat (377,3 g, 1157 mmol) vào bình đáy tròn 3 cổ, dung tích 5L được trang bị que khuấy, cặp nhiệt điện, phễu bổ sung và cửa nạp khí nitơ trong khí nitơ. Làm nguội hỗn hợp này

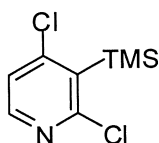
trong bể nước đá đến 12°C. Nạp từng giọt 1-bromo-2-cloetan (130,6 g, 892,1 mmol) vào qua phễu bổ sung trong 12 phút. Nhiệt độ bên trong hỗn hợp tăng đến 19,5°C tại thời điểm kết thúc bổ sung. Sau khi bổ sung, bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và ở 30°C trong 1 giờ. Bổ sung thêm 1-bromo-2-cloetan (5,0 mL, 60,0 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng trong 5 giờ nữa ở 30°C và qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Nạp thêm xesi cacbonat (12,0 g, 36,8 mmol) vào và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 35°C trong 2 giờ tiếp theo là ở 40°C trong 4 giờ. Phản ứng được thấy là hoàn thành bởi sắc ký HPLC.

Thêm heptan (750 mL) tiếp theo là nước (2300 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Khuấy hỗn hợp này trong 1 giờ. Lọc các chất rắn, rửa bằng nước (2300 mL), làm khô trên bộ lọc trong chân không thu được 207 g (105%) sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng trong phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

#### Điều chế 4,6-Diclonicotinaldehyt (2)



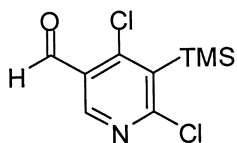
#### 2,4-Diclo-3-(trimetylsilyl)pyridin (1B)



Thêm từng giọt dung dịch chứa 2,4-diclopyridin (650 g, 4,39 mol, 1 đương lượng) trong THF (2 L) trong 1 giờ, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng dưới -65 °C, vào dung dịch chứa  $n$ -butyllithi 2,5 M trong các hexan (1,95 L, 4,875 mol, 1,1 đương lượng) trong THF (5,2 L) ở -78°C. Sau khi khuấy ở -78°C trong 30 phút, thêm trimetylclosilan (580 g, 680 mL, 5,34 mol, 1,2 đương lượng) vào trong một phút. Tăng nhiệt độ bên trong hỗn hợp đến -50°C. Khuấy hỗn hợp phản ứng lạnh trong 10 phút và dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung amoni clorua 20% trong nước (4,3 L) và nước muối bão hòa (1,45 L). Chiết sản phẩm này bằng MTBE (2 x 6 L). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối (2x 0,9 L) và cô trong áp suất giảm. Tinh chế phần cặn qua silica gel (4 kg), rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 20% trong các heptan,

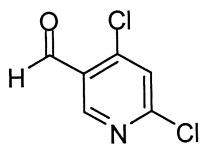
thu được sản phẩm mong muốn (841 g, hiệu suất 87%, độ tinh khiết 97%) ở dạng dầu màu sẫm. LCMS được tính cho  $C_8H_{12}Cl_2NSi$   $[M+H]^+$ : 220,01; Được tìm thấy: 219,9.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,20 (d, 5,27 Hz, 1 H), 7,20 (d, 5,27 Hz, 1 H), 0,52 (s, 9 H).

*4,6-Diclo-5-(trimetylsilyl)nicotinaldehyt (1C)*



Thêm *n*-Butyllithi 2,5 M trong hexan (1540 mL, 3,85 mol, 1,4 đương lượng) trong 10 phút, trong khi duy trì nhiệt độ dưới  $-10^\circ C$ , vào dung dịch chứa 2,2,6,6-tetrametylpiperidin (568 g, 4,02 mol, 1,46 đương lượng) trong THF (5 L) ở  $-40^\circ C$ . Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến  $0^\circ C$  và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Làm lạnh hỗn hợp này đến  $-78^\circ C$  và thêm dung dịch chứa 2,4-diclo-3-(trimetylsilyl)pyridin (604 g, 2,74 mol, 1 đương lượng) trong THF (2,9 L) vào trong 30 phút duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp dưới  $-70^\circ C$ . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở  $-78^\circ C$  trong 90 phút nữa. Thêm 4-formylmorpholin (552 g, 4,8 mol, 1,75 đương lượng) vào trong 30 phút, trong khi duy trì nhiệt độ bên trong hỗn hợp phản ứng dưới  $-70^\circ C$ , và khuấy hỗn hợp phản ứng ở  $-78^\circ C$  trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung HCl 1N và chiết sản phẩm này bằng MTBE (2 x 8 L). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước muối bão hòa (2 x 4 L) và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thô bằng qua silica gel (3 kg), rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 20% trong các heptan, thu được sản phẩm mong muốn (538 g, hiệu suất 79%, độ tinh khiết 95%) ở dạng dầu màu vàng nhạt mà bị hóa rắn từng phần khi để yên. LCMS được tính cho  $C_9H_{12}Cl_2NOSi$   $[M+H]^+$ : 248,01; Được tìm thấy: 248,1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,49 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 0,57 (s, 9 H).

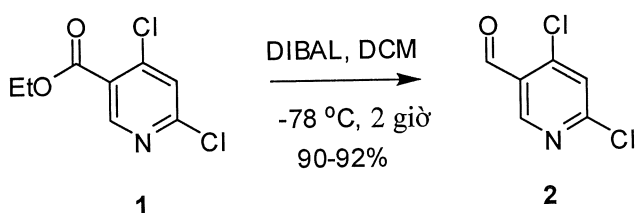
*4,6-Diclonicotinaldehyt (2)*



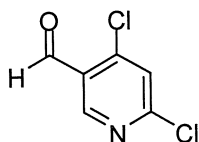
Làm lạnh dung dịch chứa 4,6-diclo-5-(trimetylsilyl)-nicotinaldehyt (1112 g, 4,48 mol, 1 đương lượng) trong THF (8,8 L) và nước (4,4 L) trong bể nước/đá đến  $5^\circ C$ . Thêm

từng phần nhỏ tetrabutylamoni florua trihydrat (1556 g, 4,92 mol, 1,1 đương lượng) vào trong 5 phút. Sử dụng THF (2 L) để rửa các chất phản ứng trong bình. Quan sát thấy hiệu ứng tỏa nhiệt nhẹ (nhiệt độ tăng lên đến 15°C). Bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tại thời điểm đó sắc ký LCMS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Thêm nước (11 L) vào và chiết sản phẩm này bằng etyl axetat (3 x 12 L). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng natri bicacbonat 10% (10 L) và nước muối bão hòa (10 L). Làm bay hơi dung môi trong áp suất giảm và tinh chế phần cặn qua silica gel (3 kg), rửa giải bằng gradien etyl axetat 0 đến 6% trong các heptan. Làm khô sản phẩm này trong chân không ở 30°C trong một giờ thu được sản phẩm mong muốn (596 g, hiệu suất 75%, độ tinh khiết 99%) ở dạng chất rắn màu trắng. LCMS được tính cho  $C_6H_6Cl_2NO_2$   $[M+H_2O+H]^+$ : 193,98; Được tìm thấy: 194,1.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  10,44 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 7,49 (s, 1 H).

Tổng hợp theo cách khác 4,6-Diclonicotinaldehyt (2)



4,6-Diclonicotinaldehyt (2)



Thêm từng giọt dung dịch chứa diisobutylnhôm hydrua trong metylen clorua (994,8 mL, 1,0 M, 994,8 mmol) vào dung dịch được khuấy chứa 2,4-diclo-5-carbetoxypyridin (199,0 g, 904,3 mmol) trong metylen clorua (2000,0 mL) ở -78°C trong khí  $N_2$  trong 85 phút. Sau 2 giờ, LCMS chỉ ra phản ứng hoàn thành. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch HCl 2N trong nước (600 mL), làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và khuấy trong 30 phút. Phân tách lớp hữu cơ, và chiết lớp nước bằng DCM (300 ml). Rửa các lớp hữu cơ được gộp lại bằng nước (500 mL), làm khô qua  $Na_2SO_4$  và cô trong chân không thu được aldehyt thô (161,5 g có độ tinh khiết 91,7%), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LC-MS được tính cho  $C_6H_4Cl_2NO$   $m/z$   $[M+H]^+$ : 176; được tìm thấy 176.

## Ví dụ 2

## Điều chế và xác định đặc điểm Dạng I

Trong một thí nghiệm, Dạng I được điều chế theo các quy trình trong Ví dụ 1. Dạng I được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được từ nhiều xạ kế bột tia X (XRPD) Rigaku MiniFlex. Các quy trình thí nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) bức xạ tia X từ đồng ở 1,054056 Å có bộ lọc K $\beta$ ; (2) bột tia X ở 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 1 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 1

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 8,1     | 974       | 92,5 |
| 9,0     | 235       | 22,3 |
| 11,5    | 54        | 5,1  |
| 12,3    | 602       | 57,2 |
| 15,2    | 94        | 8,9  |
| 16,0    | 226       | 21,5 |
| 17,2    | 48        | 4,6  |
| 18,0    | 202       | 19,2 |
| 18,8    | 66        | 6,3  |
| 19,5    | 118       | 11,2 |
| 20,0    | 130       | 12,3 |
| 20,4    | 85        | 8,1  |
| 21,1    | 142       | 13,5 |
| 21,6    | 49        | 4,7  |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 22,6 | 83   | 7,9  |
| 23,3 | 1053 | 100  |
| 24,2 | 342  | 32,5 |
| 24,7 | 446  | 42,4 |
| 25,5 | 47   | 4,5  |
| 26,5 | 147  | 14   |
| 27,1 | 374  | 35,5 |
| 28,1 | 42   | 4    |
| 28,6 | 67   | 6,4  |
| 29,3 | 196  | 18,6 |
| 30,1 | 45   | 4,3  |
| 31,7 | 81   | 7,7  |
| 32,2 | 120  | 11,4 |
| 33,8 | 51   | 4,8  |
| 35,1 | 42   | 4    |
| 36,7 | 115  | 10,9 |
| 37,3 | 69   | 6,6  |
| 38,8 | 38   | 3,6  |
| 40,1 | 41   | 3,9  |
| 41,4 | 240  | 22,8 |
| 42,2 | 73   | 6,9  |
| 42,6 | 179  | 17   |
| 43,3 | 40   | 3,8  |
| 43,8 | 42   | 4    |

Dạng I được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; Cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 2. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,9°C có nhiệt độ pic là 207,7°C.

Dạng I được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thí nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 3.

### Ví dụ 3

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng II

Trong một thí nghiệm, Dạng II được điều chế bằng cách bổ sung khoảng 30 mg Dạng I vào khoảng 3 mL dung dịch bão hòa hoặc dung dịch vẩn đục của Dạng I được điều chế trong cloroform tiếp theo là khuấy ở  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  trong 3 ngày, lọc dung dịch này. Dạng II còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Các ví dụ 15 và 19.

Dạng II được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 4 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 2

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 11,4    | 120       | 8,2  |
| 12,6    | 237       | 16,3 |
| 14,5    | 117       | 8,1  |
| 14,7    | 123       | 8,4  |
| 16,1    | 134       | 9,2  |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 17,5 | 52   | 3,6  |
| 18,3 | 224  | 15,4 |
| 19,0 | 41   | 2,8  |
| 20,0 | 56   | 3,8  |
| 21,2 | 544  | 37,3 |
| 23,3 | 86   | 5,9  |
| 24,8 | 1457 | 100  |
| 26,2 | 110  | 7,5  |
| 26,7 | 146  | 10   |
| 27,9 | 167  | 11,5 |
| 28,3 | 256  | 17,6 |
| 29,7 | 157  | 10,8 |
| 31,3 | 53   | 3,7  |
| 32,1 | 130  | 8,9  |
| 32,4 | 198  | 13,6 |
| 33,6 | 39   | 2,7  |
| 34,9 | 106  | 7,3  |
| 36,6 | 71   | 4,9  |
| 39,3 | 56   | 3,8  |
| 40,0 | 54   | 3,7  |
| 41,0 | 51   | 3,5  |
| 44,3 | 137  | 9,4  |

Dạng II được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 5. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,5°C

có nhiệt độ pic là 207,8°C.

#### Ví dụ 4

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng III

Trong một thí nghiệm, Dạng III được điều chế như sau. Thêm khoảng 30 mg Dạng I vào khoảng 3 mL dung dịch bão hòa hoặc dung dịch vẩn đục của Dạng I được điều chế trong 1,4-dioxan tiếp theo là khuấy ở  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  trong 3 ngày, lọc dung dịch này. Dạng III còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, các ví dụ 15, 19, và 20.

Dạng III được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 6 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 3

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,2     | 335       | 23,1 |
| 7,6     | 1448      | 100  |
| 8,0     | 180       | 12,5 |
| 12,5    | 83        | 5,8  |
| 13,2    | 946       | 65,4 |
| 15,2    | 299       | 20,6 |
| 16,0    | 117       | 8,1  |
| 18,2    | 45        | 3,1  |
| 19,3    | 166       | 11,5 |
| 20,7    | 1158      | 80   |
| 21,2    | 168       | 11,6 |
| 22,3    | 77        | 5,4  |
| 22,8    | 135       | 9,3  |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 25,6 | 305 | 21,1 |
| 26,7 | 166 | 11,5 |
| 27,2 | 100 | 6,9  |
| 27,4 | 80  | 5,5  |
| 28,4 | 51  | 3,5  |
| 29,3 | 45  | 3,1  |
| 30,7 | 44  | 3    |
| 33,9 | 37  | 2,6  |
| 42,4 | 30  | 2,1  |

Dạng III được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 7. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 205,5°C có nhiệt độ pic là 206,9 °C.

Ví dụ 5

Điều chế và xác định đặc điểm Dạng IV

Trong một thí nghiệm, Dạng IV được điều chế như sau. Thêm khoảng 30 mg Dạng I vào khoảng 3 mL dung dịch bão hòa hoặc dung dịch vẩn đục của Dạng I được điều chế trong toluen tiếp theo là khuấy ở  $25 \pm 1^\circ\text{C}$  trong 3 ngày, lọc dung dịch này. Dạng IV còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, ví dụ 15.

Dạng IV được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 8 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 4

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,3     | 251       | 33,4 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 11,9 | 689 | 91,9 |
| 12,9 | 353 | 47,1 |
| 14,3 | 270 | 36   |
| 15,1 | 198 | 26,5 |
| 15,5 | 109 | 14,5 |
| 16,6 | 61  | 8,1  |
| 16,8 | 39  | 5,3  |
| 18,0 | 322 | 42,9 |
| 19,6 | 57  | 7,7  |
| 19,7 | 69  | 9,2  |
| 18,0 | 55  | 7,3  |
| 21,1 | 113 | 15,1 |
| 21,4 | 91  | 12,2 |
| 22,1 | 48  | 6,5  |
| 22,9 | 555 | 74   |
| 23,3 | 750 | 100  |
| 24,5 | 149 | 19,9 |
| 25,1 | 160 | 21,4 |
| 26,8 | 337 | 44,9 |
| 28,6 | 68  | 9,1  |
| 29,6 | 100 | 13,3 |
| 32,6 | 77  | 10,3 |
| 33,6 | 47  | 6,3  |
| 33,8 | 42  | 5,6  |
| 36,7 | 48  | 6,4  |

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 41,0 | 38 | 5,1 |
| 41,4 | 34 | 4,5 |
| 42,2 | 42 | 5,6 |
| 43,6 | 72 | 9,5 |

Dạng IV được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 9. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,7°C có nhiệt độ pic là 208,2 °C.

#### Ví dụ 6

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng V

Trong một thí nghiệm, Dạng V được điều chế theo các quy trình dưới đây. Xấp xỉ 3-4 mL dung dịch bão hòa của Dạng I trong cloroform được làm bay hơi trong không khí mà không cần khuấy ở  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Dạng V còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Các ví dụ 16 và 20.

Dạng V được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 10 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 5

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 6,6     | 121       | 4    |
| 8,2     | 94        | 3,1  |
| 9,2     | 128       | 4,2  |
| 11,5    | 1696      | 55,9 |
| 12,5    | 84        | 2,8  |
| 13,5    | 302       | 10   |
| 14,0    | 79        | 2,6  |

|      |      |      |
|------|------|------|
| 15,6 | 3031 | 100  |
| 17,9 | 307  | 10,1 |
| 19,0 | 207  | 6,8  |
| 19,4 | 336  | 11,1 |
| 20,7 | 1025 | 33,8 |
| 21,4 | 282  | 9,3  |
| 23,5 | 922  | 30,4 |
| 24,1 | 523  | 17,3 |
| 25,2 | 219  | 7,2  |
| 26,8 | 1010 | 33,3 |
| 27,5 | 149  | 4,9  |
| 28,5 | 194  | 6,4  |
| 30,8 | 146  | 4,8  |
| 32,0 | 172  | 5,7  |
| 33,9 | 143  | 4,7  |
| 34,5 | 66   | 2,2  |
| 36,3 | 47   | 1,5  |
| 38,6 | 42   | 1,4  |
| 41,1 | 68   | 2,2  |
| 42,2 | 90   | 3    |
| 42,7 | 64   | 2,1  |

Dạng V được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 11. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,6°C có nhiệt độ pic là 208,1°C.

Dạng V được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 12.

Ví dụ 7

Điều chế và xác định đặc điểm Dạng VI

Trong một thí nghiệm, Dạng VI được điều chế theo các quy trình dưới đây. Xấp xỉ 3-4 mL dung dịch bão hòa của Dạng I trong 1,4-dioxan được làm bay hơi trong không khí mà không cần khuấy ở  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Dạng VI còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Ví dụ 16.

Dạng VI được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 13 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 6

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,4     | 267       | 25,8 |
| 5,2     | 1034      | 100  |
| 6,9     | 148       | 14,3 |
| 8,0     | 51        | 4,9  |
| 8,8     | 36        | 3,5  |
| 10,1    | 178       | 17,2 |
| 10,5    | 90        | 8,7  |
| 12,7    | 58        | 5,6  |
| 13,2    | 146       | 14,1 |
| 15,8    | 206       | 20   |
| 18,4    | 67        | 6,5  |
| 19,2    | 73        | 7    |
| 19,6    | 68        | 6,6  |

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 20,4 | 76 | 7,4 |
| 21,3 | 66 | 6,4 |
| 21,9 | 52 | 5,1 |
| 22,5 | 33 | 3,2 |
| 23,4 | 92 | 8,9 |
| 23,6 | 44 | 4,3 |
| 24,2 | 50 | 4,9 |
| 24,5 | 47 | 4,5 |
| 24,7 | 34 | 3,3 |
| 25,5 | 75 | 7,2 |
| 26,0 | 34 | 3,3 |
| 26,7 | 58 | 5,6 |
| 27,6 | 53 | 5,2 |
| 28,9 | 31 | 3   |
| 29,6 | 50 | 4,8 |
| 31,2 | 39 | 3,7 |
| 32,1 | 34 | 3,3 |
| 35,4 | 30 | 2,9 |
| 42,5 | 36 | 3,5 |

#### Ví dụ 8

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng VII

Trong một thí nghiệm, Dạng VII được điều chế theo các quy trình dưới đây. Xấp xỉ 3-4 mL dung dịch bão hòa của Dạng I trong THF được làm bay hơi trong không khí mà không cần khuấy ở  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . Dạng VII còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Các ví dụ 16, 17, và 18.

Dạng VII được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 14 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 7

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 3,6     | 123       | 14,2 |
| 5,1     | 330       | 38,2 |
| 8,0     | 865       | 100  |
| 8,9     | 44        | 5    |
| 10,2    | 75        | 8,7  |
| 12,3    | 508       | 58,7 |
| 13,0    | 174       | 20,2 |
| 13,5    | 251       | 29,1 |
| 14,8    | 51        | 5,9  |
| 15,7    | 66        | 7,6  |
| 16,3    | 289       | 33,4 |
| 17,5    | 43        | 4,9  |
| 18,2    | 99        | 11,4 |
| 20,0    | 161       | 18,6 |
| 21,3    | 533       | 61,6 |
| 23,4    | 74        | 8,6  |
| 24,1    | 209       | 24,1 |
| 24,7    | 856       | 99   |
| 25,7    | 71        | 8,2  |
| 26,5    | 148       | 17,2 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 27,3 | 121 | 13,9 |
| 28,2 | 63  | 7,3  |
| 29,7 | 71  | 8,2  |
| 31,6 | 69  | 8    |
| 32,2 | 36  | 4,1  |
| 33,3 | 36  | 4,1  |
| 37,4 | 430 | 49,7 |
| 40,0 | 57  | 6,5  |
| 42,2 | 38  | 4,4  |
| 43,7 | 74  | 8,5  |

Dạng VII được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 15. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 201,7°C có nhiệt độ pic là 204,9°C.

Dạng VII được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 16.

#### Ví dụ 9

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng VIII

Trong một thí nghiệm, Dạng VIII được điều chế theo các quy trình dưới đây. Xấp xỉ 3-4 mL dung dịch bão hòa của Dạng I trong 1,4-dioxan được làm bay hơi trong không khí mà không cần khuấy ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$ . Dạng VIII còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Ví dụ 18.

Dạng VIII được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 17 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 8

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,5     | 188       | 18,2 |
| 8,0     | 181       | 17,5 |
| 9,0     | 477       | 46,1 |
| 12,7    | 202       | 19,5 |
| 13,3    | 230       | 22,2 |
| 14,3    | 987       | 95,5 |
| 15,5    | 198       | 19,1 |
| 16,4    | 573       | 55,4 |
| 16,9    | 104       | 10   |
| 18,1    | 902       | 87,3 |
| 19,6    | 664       | 64,2 |
| 20,2    | 281       | 27,2 |
| 20,7    | 157       | 15,2 |
| 21,7    | 135       | 13,1 |
| 23,1    | 191       | 18,5 |
| 24,0    | 1034      | 100  |
| 24,4    | 421       | 40,7 |
| 25,4    | 490       | 47,4 |
| 26,6    | 476       | 46,1 |
| 27,3    | 151       | 14,6 |
| 27,9    | 270       | 26,1 |
| 29,8    | 40        | 3,8  |
| 30,5    | 48        | 4,6  |
| 31,2    | 199       | 19,3 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 32,2 | 86  | 8,3  |
| 32,8 | 53  | 5,2  |
| 33,4 | 55  | 5,3  |
| 34,0 | 135 | 13   |
| 38,6 | 41  | 4    |
| 39,0 | 69  | 6,6  |
| 39,6 | 41  | 3,9  |
| 40,2 | 44  | 4,3  |
| 41,7 | 108 | 10,5 |

Dạng VIII được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 18. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 205,6°C có nhiệt độ pic là 207,3°C.

Dạng VIII được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 19.

Ví dụ 10

Điều chế và xác định đặc điểm Dạng IX

Trong một thí nghiệm, Dạng IX được điều chế theo các quy trình dưới đây. Thêm 5,0 mL hexan vào 1 mL dung dịch bão hòa của Dạng I được điều chế trong cloroform thu được huyền phù đặc, lọc huyền phù đặc này. Dạng IX còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Ví dụ 17.

Dạng IX được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 20 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 9

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 6,4     | 1533      | 75   |
| 8,0     | 1091      | 53,4 |
| 9,6     | 284       | 13,9 |
| 11,3    | 133       | 6,5  |
| 12,3    | 47        | 2,3  |
| 13,3    | 2043      | 100  |
| 15,3    | 479       | 23,4 |
| 16,0    | 228       | 11,1 |
| 17,9    | 303       | 14,8 |
| 18,7    | 181       | 8,9  |
| 19,0    | 191       | 9,4  |
| 19,7    | 180       | 8,8  |
| 20,5    | 251       | 12,3 |
| 21,2    | 176       | 8,6  |
| 22,4    | 838       | 41   |
| 23,3    | 214       | 10,5 |
| 24,2    | 333       | 16,3 |
| 26,6    | 177       | 8,7  |
| 27,2    | 130       | 6,4  |
| 28,2    | 109       | 5,3  |
| 28,5    | 73        | 3,6  |
| 29,3    | 41        | 2    |
| 30,8    | 50        | 2,4  |
| 31,9    | 224       | 11   |

|      |    |     |
|------|----|-----|
| 35,3 | 43 | 2,1 |
| 41,3 | 52 | 2,5 |
| 42,3 | 46 | 2,3 |

Dạng IX được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 21. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 205,5°C có nhiệt độ pic là 207,2°C.

Dạng IX được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 22.

#### Ví dụ 11

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng IXa

Trong một thí nghiệm, Dạng IXa được điều chế theo các quy trình dưới đây. Thêm 7,5 mL MTBE vào 1 mL dung dịch bão hòa của Dạng I được điều chế trong cloroform thu được huyền phù đặc, lọc huyền phù đặc này. Dạng IXa còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Ví dụ 17.

Dạng IXa được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 23 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 10

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 6,4     | 88        | 8,7  |
| 8,1     | 1005      | 100  |
| 11,3    | 600       | 59,7 |
| 12,4    | 177       | 17,7 |
| 13,2    | 178       | 17,7 |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 13,8 | 77  | 7,7  |
| 15,4 | 935 | 93,1 |
| 16,0 | 58  | 5,8  |
| 16,7 | 56  | 5,6  |
| 17,8 | 303 | 30,1 |
| 19,0 | 409 | 40,7 |
| 19,9 | 43  | 4,3  |
| 20,5 | 366 | 36,5 |
| 21,3 | 232 | 23,1 |
| 22,8 | 358 | 35,7 |
| 23,3 | 809 | 80,5 |
| 23,9 | 341 | 33,9 |
| 24,7 | 202 | 20,1 |
| 25,0 | 207 | 20,6 |
| 26,6 | 673 | 67   |
| 27,3 | 112 | 11,1 |
| 28,3 | 234 | 23,2 |
| 30,6 | 188 | 18,7 |
| 32,0 | 111 | 11   |
| 33,8 | 102 | 10,2 |
| 36,6 | 70  | 7    |
| 40,9 | 75  | 7,5  |
| 41,2 | 61  | 6,1  |
| 41,9 | 55  | 5,5  |
| 42,3 | 101 | 10   |

Dạng IXa được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 24. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,7°C có nhiệt độ pic là 208,0°C.

Dạng IXa được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 25.

#### Ví dụ 12

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng X

Trong một thí nghiệm, Dạng X được điều chế theo các quy trình dưới đây. Thêm 5,0 mL heptan vào 1 mL dung dịch bão hòa của Dạng I được điều chế trong 1,4-dioxan thu được huyền phù đặc, lọc huyền phù đặc này. Dạng X còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Các ví dụ 17 và 18.

Dạng X được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 26 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 11

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,4     | 5308      | 100  |
| 6,6     | 293       | 5,5  |
| 8,2     | 779       | 14,7 |
| 8,7     | 164       | 3,1  |
| 9,5     | 51        | 1    |
| 10,1    | 56        | 1,1  |
| 12,5    | 77        | 1,4  |
| 12,9    | 409       | 7,7  |
| 16,3    | 158       | 3    |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 16,5 | 141 | 2,6  |
| 17,2 | 58  | 1,1  |
| 18,3 | 127 | 2,4  |
| 19,8 | 74  | 1,4  |
| 21,4 | 494 | 9,3  |
| 22,4 | 502 | 9,5  |
| 23,3 | 324 | 6,1  |
| 25,8 | 767 | 14,5 |
| 29,8 | 61  | 1,2  |
| 30,8 | 206 | 3,9  |
| 32,5 | 54  | 1    |
| 33,0 | 56  | 1,1  |
| 35,1 | 81  | 1,5  |
| 38,1 | 49  | 0,9  |
| 39,0 | 88  | 1,7  |
| 39,5 | 60  | 1,1  |
| 42,4 | 139 | 2,6  |
| 43,6 | 94  | 1,8  |
| 43,8 | 76  | 1,4  |

### Ví dụ 13

#### Điều chế và xác định đặc điểm Dạng XI

Trong một thí nghiệm, Dạng XI được điều chế theo các quy trình dưới đây. Thêm 1,5 mL dung dịch bão hòa của Dạng I được điều chế trong diclometan vào 5,0 mL heptan thu được huyền phù đặc, lọc huyền phù đặc này. Dạng XI còn được điều chế theo các quy trình được nêu trong các ví dụ được cung cấp trong bản mô tả này, ví dụ, Ví dụ 18.

Dạng XI được xác định đặc điểm bằng XRPD. XRPD thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Mẫu XRPD được thể hiện trên Hình 27 và dữ liệu XRPD được cung cấp trong bảng dưới đây.

Bảng 12

| 2-Theta | Chiều cao | H%   |
|---------|-----------|------|
| 4,6     | 104       | 1,9  |
| 6,5     | 91        | 1,6  |
| 8,2     | 5604      | 100  |
| 9,1     | 58        | 1    |
| 9,8     | 269       | 4,8  |
| 12,2    | 83        | 1,5  |
| 13,5    | 1859      | 33,2 |
| 14,5    | 45        | 0,8  |
| 15,4    | 66        | 1,2  |
| 15,6    | 58        | 1    |
| 16,1    | 731       | 13   |
| 18,0    | 362       | 6,5  |
| 18,9    | 186       | 3,3  |
| 19,7    | 185       | 3,3  |
| 20,5    | 134       | 2,4  |
| 21,3    | 104       | 1,9  |
| 22,7    | 1590      | 28,4 |
| 23,6    | 507       | 9    |
| 24,3    | 330       | 5,9  |
| 24,7    | 171       | 3    |

|      |     |      |
|------|-----|------|
| 25,6 | 47  | 0,8  |
| 26,2 | 84  | 1,5  |
| 27,3 | 344 | 6,1  |
| 28,1 | 150 | 2,7  |
| 28,8 | 113 | 2    |
| 30,2 | 44  | 0,8  |
| 31,4 | 76  | 1,3  |
| 32,5 | 572 | 10,2 |
| 34,0 | 112 | 2    |
| 35,2 | 58  | 1    |
| 36,4 | 61  | 1,1  |
| 38,1 | 37  | 0,7  |
| 41,4 | 52  | 0,9  |
| 42,4 | 311 | 5,5  |

Dạng XI được xác định đặc điểm bằng DSC. DSC thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự các điều kiện đối với Dạng I. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Hình 28. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt ở nhiệt độ khởi đầu là 206,5°C có nhiệt độ pic là 207,6°C.

Dạng XI được xác định đặc điểm bằng TGA. TGA thu được bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự như Dạng I. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Hình 29.

#### Ví dụ 14

##### Đo độ hòa tan

Độ hòa tan của Hợp chất 1 Dạng I được đo theo quy trình 1 đối với độ hòa tan ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 13) và Quy trình 2 đối với độ hòa tan ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 14) và các kết quả được tổng kết trong Bảng 15.

Hợp chất 1 Dạng I hòa tan hoàn toàn ( $>50 \text{ mg/mL}$ ) trong DMSO, DMF,

DCM/MeOH (1:1), và THF/nước (4:1) ở 23 °C và 50 °C, và trong axeton/nước (4:1) và cloroform ở 50°C. Nó không tan (<1 mg/mL) trong heptan, hexan, toluen, MTBE, isobutyl axetat, IPAc, nước, và axeton nước (1:4) ở 23°C và 50°C, và trong MIBK, EtOAc, IPA, và axeton nước (1:2) ở 23 °C. Nó tan ít (1-50 mg/mL) trong MeCN, 1,4-dioxan, MeOH, 2-metoxyetanol, THF, axeton, *n*-BuOH, EtOH, etyl format, 1-propanol, MEK, axeton nước (2:1), và axeton nước (1:1) ở 23°C và 50°C, và trong cloroform và diclometan ở 23°C, và trong MIBK, EtOAc, IPA, và axeton nước (1:2) ở 50°C.

Bảng 13. Quy trình 1 để đo độ hòa tan của Hợp chất 1 Dạng I trong các dung môi khác nhau ở  $23 \pm 1$  °C

| Thao tác# | Thao tác                                                                                                                                      |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | Thêm 2 mL các dung môi được liệt kê trong Bảng 15 vào các lọ riêng biệt                                                                       |
| 2         | Thêm Hợp chất 1 Dạng I vào dung dịch vẫn đục ở $23 \pm 1$ °C                                                                                  |
| 3         | Thêm khoảng 20 mg Hợp chất 1 Dạng I khác vào                                                                                                  |
| 4         | Khuấy hỗn hợp này ở $23 \pm 1$ °C qua cuối tuần, mà được kiểm soát bởi bộ điều chỉnh nhiệt độ IKA® ETS-D5 và kiểm soát an toàn cơ sở IKA® RCT |
| 5         | Lọc dịch nổi sử dụng đầu lọc ống tiêm (PTFE, 0,22 µm, 13 mm, Agela Technologies Inc.)                                                         |
| 6         | Chuyển bằng pipet dung dịch bão hòa vào lọ HPLC                                                                                               |
| 7         | Pha loãng dung dịch bão hòa trong lọ HPLC bằng axetonitril.                                                                                   |
| 8         | Phân tích bằng sắc ký HPLC                                                                                                                    |
| 9         | Tính toán độ hòa tan như được chỉ ra trong Bảng 15                                                                                            |

Bảng 14. Quy trình 2 để đo độ hòa tan của Hợp chất 1 Dạng I trong các dung môi khác nhau ở  $50 \pm 1$  °C

| Thao tác# | Thao tác |
|-----------|----------|
|-----------|----------|

|   |                                                                                                                                                         |
|---|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Thêm 2 mL các dung môi được liệt kê trong Bảng 15 vào các lọ riêng biệt                                                                                 |
| 2 | Thêm Hợp chất 1 Dạng I vào dung dịch vẫn đục ở 50°C                                                                                                     |
| 3 | Thêm khoảng 30 - 40 mg Hợp chất 1 Dạng I khác vào                                                                                                       |
| 4 | Khuấy hỗn hợp này ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 24 giờ, mà được kiểm soát bởi bộ điều chỉnh nhiệt độ IKA® ETS-D5 và kiểm soát an toàn cơ sở IKA® RCT |
| 5 | Lọc nhanh dịch nổi sử dụng đầu lọc ống tiêm được làm nóng ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$ (PTFE, 0,22 $\mu\text{m}$ , 13 mm, Agela Technologies Inc.)        |
| 6 | Chuyển bằng pipet dung dịch bão hòa vào lọ HPLC                                                                                                         |
| 7 | Pha loãng dung dịch bão hòa trong lọ HPLC bằng axetonitril.                                                                                             |
| 8 | Phân tích bằng sắc ký HPLC và tính toán độ hòa tan như được chỉ ra trong Bảng 15                                                                        |

Bảng 15. Độ hòa tan của Hợp chất 1 Dạng I trong các dung môi khác nhau

| Dung môi                | Độ hòa tan ở<br>$23 \pm 1^\circ\text{C}$<br>(mg/mL) | Độ hòa tan ở<br>$50 \pm 1^\circ\text{C}$<br>(mg/mL) |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| MeCN                    | 4,59                                                | 11,57                                               |
| Cloroform <sup>1</sup>  | 26,66                                               | >50                                                 |
| Diclometan              | 12,45                                               | N/A                                                 |
| DMF                     | >50                                                 | >50                                                 |
| 1,4-Dioxan <sup>2</sup> | 3,02                                                | 37,78                                               |
| Metanol                 | 5,35                                                | 17,86                                               |
| 2-Metoxyetanol          | 20,20                                               | 36,63                                               |
| MIBK                    | 0,91                                                | 2,95                                                |
| Toluen <sup>3</sup>     | 0,15                                                | 0,17                                                |

| Dung môi              | Độ hòa tan ở<br>$23 \pm 1^\circ\text{C}$<br>(mg/mL) | Độ hòa tan ở<br>$50 \pm 1^\circ\text{C}$<br>(mg/mL) |
|-----------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Axeton/ nước<br>(1:1) | 3,97                                                | 12,63                                               |
| Axeton/ nước<br>(1:2) | 0,86                                                | 3,53                                                |
| Axeton/ nước<br>(1:4) | 0,17                                                | 0,57                                                |

Chú thích: 1. Độ hòa tan của Dạng II trong cloroform; 2. Độ hòa tan của Dạng III trong 1,4-Dioxan; 3. Độ hòa tan của Dạng IV trong Toluen.

Ví dụ 15

Sự cân bằng pha ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  và  $50 \pm 1^\circ\text{C}$

Các nghiên cứu cân bằng pha được thiết kế để cung cấp thông tin về dạng tinh thể chiếm ưu thế đối với sự đồng nhất pha. Dựa trên độ hòa tan của nó trong các hệ dung môi khác nhau trong Ví dụ 14, Hợp chất 1 được cân bằng trong nhóm dung môi đại diện ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 16) và ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 17). Thêm Hợp chất 1 Dạng I vào các dung môi được liệt kê trong Bảng 16 ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) và Bảng 17 ( $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ) đến khi thu được dung dịch vẩn đục, sau đó thêm khoảng 20-40 mg Hợp chất 1 Dạng I vào dung dịch vẩn đục này. Khuấy hỗn hợp này ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  qua cuối tuần và ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  trong 2 ngày. Lọc chất rắn và phân tích bằng XRPD thu được các kết quả trong Bảng 16 và Bảng 17.

Ba dạng thù hình mới được tìm thấy bằng XRPD trong sự cân bằng pha ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  bao gồm Dạng II (cloroform), Dạng III (1,4-dioxan), và Dạng IV (toluen). Dạng III (1,4-dioxan) cũng được xác định trong sự cân bằng pha ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Bảng 16: Dạng tinh thể đối với sự cân bằng pha ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$

| Số | Dung môi    | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-------------|-----------------------|
| 1  | Axetonitril | I                     |

| Dung môi              | Độ hòa tan ở<br>23 ± 1°C<br>(mg/mL) | Độ hòa tan ở<br>50 ± 1°C<br>(mg/mL) |
|-----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Hexan                 | 0,00                                | 0,06                                |
| THF                   | 3,77                                | 11,31                               |
| Axeton                | 5,10                                | 15,52                               |
| <i>n</i> -BuOH        | 1,18                                | 6,20                                |
| MTBE                  | 0,00                                | 0,00                                |
| DMSO                  | >50                                 | >50                                 |
| EtOH                  | 2,01                                | 8,56                                |
| EtOAc                 | 0,89                                | 2,71                                |
| Etyl format           | 2,20                                | 6,58                                |
| Heptan                | 0,00                                | 0,00                                |
| Isobutyl axetat       | 0,28                                | 0,75                                |
| IPAc                  | 0,44                                | 0,98                                |
| 1-Propanol            | 1,72                                | 2,89                                |
| IPA                   | 0,90                                | 2,22                                |
| Nước                  | 0,01                                | 0,01                                |
| MEK                   | 3,58                                | 3,73                                |
| DCM/MeOH<br>(1:1)     | >50                                 | >50                                 |
| THF/nước (4:1)        | >50                                 | >50                                 |
| Axeton/ nước<br>(4:1) | 19,41                               | >50                                 |
| Axeton/ nước<br>(2:1) | 12,47                               | 46,97                               |

| Số | Dung môi              | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 2  | Cloroform             | II                    |
| 3  | DCM                   | I                     |
| 4  | 1,4-Dioxan            | III                   |
| 5  | Metanol               | I                     |
| 6  | 2-Metoxyetanol        | I                     |
| 7  | MIBK                  | I                     |
| 8  | Toluen                | IV                    |
| 9  | Hexan                 | I                     |
| 10 | THF                   | I                     |
| 11 | Axeton                | I                     |
| 12 | <i>n</i> -BuOH        | I                     |
| 13 | MTBE                  | I                     |
| 14 | EtOH                  | I                     |
| 15 | EtOAc                 | I                     |
| 16 | Etyl format           | I                     |
| 17 | Heptan                | I                     |
| 18 | Isobutyl axetat       | I                     |
| 19 | IPAc                  | I                     |
| 20 | 1-Propanol            | I                     |
| 21 | IPA                   | I                     |
| 22 | Nước                  | I                     |
| 23 | MEK                   | I                     |
| 24 | Axeton/<br>(4:1) nước | I                     |

| Số | Dung môi              | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 25 | Axeton/ nước<br>(2:1) | I                     |
| 26 | Axeton/ nước<br>(1:1) | I                     |
| 27 | Axeton/ nước<br>(1:2) | I                     |
| 28 | Axeton/ nước<br>(1:4) | I                     |

Bảng 17: Dạng tinh thể đối với sự cân bằng pha ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$

| Số | Dung môi       | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|----------------|-----------------------|
| 1  | Axetonitril    | I                     |
| 2  | Cloroform      | I                     |
| 3  | 1,4-Dioxan     | III                   |
| 4  | Metanol        | I                     |
| 5  | 2-Metoxyetanol | I                     |
| 6  | MIBK           | I                     |
| 7  | Toluen         | I                     |
| 8  | Hexan          | I                     |
| 9  | THF            | I                     |
| 10 | Axeton         | I                     |
| 11 | <i>n</i> -BuOH | I                     |
| 12 | MTBE           | I                     |
| 13 | EtOH           | I                     |
| 14 | EtOAc          | I                     |

| Số | Dung môi              | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 15 | Etyl format           | I                     |
| 16 | Heptan                | I                     |
| 17 | Isobutyl axetat       | I                     |
| 18 | IPAc                  | I                     |
| 19 | 1-Propanol            | I                     |
| 20 | IPA                   | I                     |
| 21 | Nước                  | I                     |
| 22 | MEK                   | I                     |
| 23 | DCM/MeOH<br>(1:1)     | I                     |
| 24 | Axeton/ nước<br>(4:1) | I                     |
| 25 | Axeton/ nước<br>(2:1) | I                     |
| 26 | Axeton/ nước<br>(1:1) | I                     |
| 27 | Axeton/ nước<br>(1:2) | I                     |
| 28 | Axeton/ nước<br>(1:4) | I                     |

## Ví dụ 16

Quá trình bay hơi ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  và  $50 \pm 1^\circ\text{C}$

Các nghiên cứu về quá trình bay hơi được thực hiện để xác định dạng tinh thể chiếm ưu thế trong quá trình kết tủa không kiểm soát. Các thí nghiệm mà không tạo ra các chất rắn dạng hạt bất kỳ (tức là các màng mỏng hoặc dầu trong suốt) không được nghiên cứu thêm.

XRPD được sử dụng để nghiên cứu hình thái rắn của các dạng tinh thể của các mẫu bay hơi ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  và ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$ . Các kết quả được thể hiện trong Bảng 18 ( $23 \pm 1^\circ\text{C}$ ) và Bảng 19 ( $50 \pm 1^\circ\text{C}$ ).

Quá trình bay hơi ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 18) dẫn đến Dạng V (cloroform), Dạng VI (1,4-dioxan), và Dạng VII (THF) thù hình mới. Quá trình bay hơi ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$  (Bảng 19) dẫn đến Dạng VIII (1,4-dioxan) thù hình mới.

Bảng 18: Xác định dạng tinh thể từ quá trình bay hơi ở  $23 \pm 1^\circ\text{C}$

| Số | Dung môi        | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------|-----------------------|
| 1  | Axetonitril     | I                     |
| 2  | Cloroform       | V                     |
| 3  | DCM             | I                     |
| 4  | DMF             | I                     |
| 5  | 1,4-Dioxan      | VI                    |
| 6  | Metanol         | I                     |
| 7  | 2-Metoxyetanol  |                       |
| 8  | MIBK            | N/A                   |
| 9  | THF             | VII                   |
| 10 | Axeton          | I                     |
| 11 | <i>n</i> -BuOH  | N/A                   |
| 12 | DMSO            | I                     |
| 13 | EtOH            | I                     |
| 14 | EtOAc           | N/A                   |
| 15 | Etyl format     | I                     |
| 16 | Isobutyl axetat | N/A                   |
| 17 | IPAc            | I                     |

| Số | Dung môi              | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 18 | 1-Propanol            | I                     |
| 19 | IPA                   | I                     |
| 20 | MEK                   | I                     |
| 21 | DCM/MeOH<br>(1:1)     | I                     |
| 22 | THF/nước (4:1)        | I                     |
| 23 | Axeton/ nước<br>(4:1) | I                     |
| 24 | Axeton/ nước<br>(2:1) | I                     |

Bảng 19: Xác định dạng tinh thể từ quá trình bay hơi ở  $50 \pm 1^\circ\text{C}$

| Số | Dung môi       | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|----------------|-----------------------|
| 1  | Axetonitril    | I                     |
| 2  | Cloroform      | I                     |
| 3  | DCM            | I                     |
| 4  | DMF            | I                     |
| 5  | 1,4-Dioxan     | VIII                  |
| 6  | Metanol        | I                     |
| 7  | 2-Metoxyetanol | I                     |
| 8  | MIBK           | N/A                   |
| 9  | THF            | I                     |
| 10 | Axeton         | I                     |
| 11 | <i>n</i> -BuOH | I                     |

| Số | Dung môi              | Dạng ở trạng thái rắn |
|----|-----------------------|-----------------------|
| 12 | EtOH                  | I                     |
| 13 | EtOAc                 | I                     |
| 14 | Etyl format           | I                     |
| 15 | Isobutyl axetat       | I                     |
| 16 | IPAc                  | N/A                   |
| 17 | 1-Propanol            | I                     |
| 18 | IPA                   | I                     |
| 19 | MEK                   | I                     |
| 20 | DCM/MeOH<br>(1:1)     | I                     |
| 21 | THF/nước (4:1)        | I                     |
| 22 | Axeton/ nước<br>(4:1) | I                     |
| 23 | Axeton/ nước<br>(2:1) | I                     |
| 24 | Axeton/ nước<br>(1:1) | I                     |
| 25 | Axeton/ nước<br>(1:2) | I                     |
| 26 | Axeton/ nước<br>(1:4) | I                     |

### Ví dụ 17

#### Bổ sung kháng dung môi

Các dung dịch bão hòa của Hợp chất 1 được điều chế bằng cách thêm hợp chất (Hợp chất 1 Dạng I) vào các dung môi tương ứng. Thêm kháng dung môi để tạo ra kết

tủa. MTBE, toluen, nước, heptan, và hexan được chọn làm các kháng dung môi. Các thí nghiệm mà không tạo ra chất rắn dạng hạt bất kỳ khi bổ sung kháng dung môi không được nghiên cứu thêm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 20. Việc bổ sung kháng dung môi đem lại kết quả là Dạng IX (cloroform-hexan), Dạng IXa (cloroform-MTBE), Dạng X (1,4-dioxan-heptan và 1,4-dioxan-hexan), và Dạng VII (THF-hexan).

Bảng 20. Bổ sung kháng dung môi của Hợp chất 1 Dạng I trong các dung môi khác nhau

| Số | Dung môi<br>(mL)      | Kháng dung môi<br>(mL) | Dạng |
|----|-----------------------|------------------------|------|
| 1  | Cloroform<br>(1,0)    | Heptan<br>(5,0)        | I    |
| 2  | Cloroform<br>(1,0)    | Hexan<br>(5,0)         | IX   |
| 3  | Cloroform<br>(1,0)    | MTBE<br>(7,5)          | IXa  |
| 4  | Cloroform<br>(1,0)    | Toluen<br>(5,0)        | N/A  |
| 5  | Diclo-metan<br>(2,0)  | Heptan<br>(5,0)        | I    |
| 6  | Diclo-metan<br>(2,0)  | Hexan<br>(5,0)         | I    |
| 7  | Diclo-metan<br>(2,0)  | MTBE<br>(5,0)          | I    |
| 8  | Diclo-metan<br>(2,0)  | Toluen<br>(5,0)        | N/A  |
| 9  | 1,4-Dioxan<br>(1.,0)* | Heptan<br>(5,0)        | X    |

|    |                           |                 |     |
|----|---------------------------|-----------------|-----|
| 10 | 1,4-Dioxan<br>(1,0)*      | Hexan<br>(5,0)  | X   |
| 11 | 1,4-Dioxan                | MTBE            | N/A |
| 12 | 1,4-Dioxan                | Toluen          | N/A |
| 13 | Metanol (1,0)             | MTBE (5,0)      | N/A |
| 14 | Metanol (1,0)             | Toluen (5,0)    | N/A |
| 15 | 2-Metoxi-<br>etanol (1,0) | MTBE<br>(5,0)   | N/A |
| 16 | THF (5,0)                 | Heptan<br>(2,0) | I   |
| 17 | THF (5,0)                 | Hexan (2,0)     | VII |
| 18 | THF (5,0)                 | MTBE (1,5)      | N/A |
| 19 | Axeton (5,0)              | Heptan (2,5)    | I   |
| 20 | Axeton (5,0)              | Hexan<br>(2,5)  | I   |
| 21 | Axeton (5,0)              | MTBE<br>(2,5)   | N/A |
| 22 | Axeton (5,0)              | Toluen<br>(2,5) | N/A |
| 23 | DCM/MeOH<br>(1:1, 1,5 mL) | Heptan<br>(5,0) | I   |
| 24 | DCM/MeOH<br>(1:1, 1,5 mL) | Hexan<br>(5,0)  | I   |
| 25 | DCM/MeOH<br>(1:1, 1,5 mL) | MTBE<br>(5,0)   | I   |

|    |                           |                 |     |
|----|---------------------------|-----------------|-----|
| 26 | DCM/MeOH<br>(1:1, 1,5 mL) | Toluen<br>(5,0) | N/A |
| 27 | THF/nước<br>(4:1, 1,0 mL) | MTBE<br>(5,0)   | I   |
| 28 | THF/nước<br>(4:1, 1,0 mL) | Toluen<br>(5,0) | I   |

\*Dung dịch bão hòa được điều chế ở 30°C

Ví dụ 18

Bổ sung ngược

Các dung dịch bão hòa của Hợp chất 1 Dạng I được điều chế trong các dung môi được liệt kê trong Bảng 21, và thêm vào một thể tích lớn hơn của kháng dung môi trộn lẫn được. Các thí nghiệm mà không tạo ra chất rắn dạng hạt bất kỳ khi bổ sung kháng dung môi không được nghiên cứu thêm. Bổ sung ngược tạo ra Dạng XI (diclometan-heptan), Dạng X (1,4-dioxan-heptan và 1,4-dioxan-hexan), và Dạng VII (THF-hexan).

Bảng 21. Bổ sung ngược của INCB062079 trong các dung môi khác nhau

| Số | Dung môi (mL)        | Kháng dung môi (mL) | Dạng            |
|----|----------------------|---------------------|-----------------|
| 1  | Axetonitril<br>(1,0) | MTBE (5,0)          | N/A             |
| 2  | Cloroform (1,0)      | Heptan (5,0)        | I               |
| 3  | Cloroform (1,0)      | Hexan (5,0)         | I               |
| 4  | Cloroform (1,0)      | MTBE (7,5)          | I               |
| 5  | Cloroform (1,0)      | Toluen (5,0)        | N/A             |
| 6  | Diclometan<br>(1,5)  | Heptan (5,0)        | XI              |
| 7  | Diclometan<br>(1,5)  | Hexan (5,0)         | XI<br>(chính)+I |

|    |                            |              |     |
|----|----------------------------|--------------|-----|
| 8  | Diclonometan<br>(2,0)      | MTBE (5,0)   | I   |
| 9  | Diclonometan<br>(1,5)      | Toluen (5,0) | N/A |
| 10 | 1,4-Dioxan*<br>(2,0)       | Heptan (5,0) | X   |
| 11 | 1,4-Dioxan*<br>(2,0)       | Hexan (5,0)  | X   |
| 12 | 1,4-Dioxan*<br>(2,0)       | MTBE (5,0)   | N/A |
| 13 | Metanol (1,5)              | MTBE (6,0)   | N/A |
| 14 | THF (2,0)                  | Heptan (5,0) | I   |
| 15 | THF (2,0)                  | Hexan (5,0)  | VII |
| 16 | THF (1,5)                  | MTBE (5,0)   | N/A |
| 17 | Axeton (2,0)               | Heptan (5,0) | I   |
| 18 | Axeton (2,5)               | Hexan (5,0)  | I   |
| 19 | Axeton (2,5)               | MTBE (5,0)   | N/A |
| 20 | Axeton (2,5)               | Toluen (5,0) | N/A |
| 21 | DCM/<br>MeOH (1:1,<br>1,5) | Heptan (5,0) | I   |
| 22 | DCM/<br>MeOH (1:1,<br>1,5) | Hexan (5,0)  | I   |
| 23 | DCM/<br>MeOH (1:1,         | MTBE (5,0)   | I   |

|    |                            |              |     |
|----|----------------------------|--------------|-----|
|    | 1,5)                       |              |     |
| 24 | DCM/<br>MeOH (1:1,<br>1,5) | Toluen (5,0) | N/A |
| 25 | THF/<br>nước (4:1, 1,0)    | Heptan (5,0) | I   |
| 26 | THF/<br>nước (4:1, 1,0)    | Hexan (5,0)  | I   |
| 27 | THF/<br>nước (4:1, 1,0)    | MTBE (5,0)   | I   |
| 28 | THF/<br>nước (4:1, 1,0)    | Toluen (5,0) | I   |
| 29 | THF/<br>nước (4:1, 1,0)    | Nước (5,0)   | I   |

## Ví dụ 19

Làm lạnh đột ngột dung dịch bão hòa

Các dung dịch bão hòa của Hợp chất Dạng I được điều chế ở khoảng 35 °C được làm lạnh đột ngột để tạo ra kết tủa của các dạng năng lượng cao hơn. Các dung môi đại diện được chọn trên cơ sở dữ liệu độ hòa tan được đo ở 23 °C và 50 °C. Các dung môi được nghiên cứu và dạng tinh thể của mẫu trong mỗi dung môi được thể hiện trong Bảng 22. Việc làm lạnh đột ngột đem lại kết quả là Dạng II (cloroform) và Dạng III (1,4-dioxan).

Bảng 22. Xác định dạng tinh thể đối với Hợp chất 1 Dạng I từ quá trình làm lạnh đột ngột

| Số | Dung môi                                   | Dạng |
|----|--------------------------------------------|------|
| 1  | MeCN<br>(làm lạnh xuống -15°C)             | I    |
| 2  | Cloroform<br>(làm lạnh xuống -5°C)         | II   |
| 3  | 1,4-Dioxan<br>(làm lạnh xuống 13°C)        | III  |
| 4  | Metanol<br>(làm lạnh xuống -15°C)          | I    |
| 5  | 2-Metoxyetanol<br>(làm lạnh xuống -15°C)   | I    |
| 6  | THF                                        |      |
| 7  | Axeton<br>(làm lạnh xuống -15°C)           | I    |
| 8  | <i>n</i> -BuOH<br>(làm lạnh xuống -15°C)   |      |
| 9  | Axeton/ nước (4:1)<br>(làm lạnh xuống 5°C) | I    |
| 10 | Axeton/ nước (2:1)<br>(làm lạnh xuống 5°C) | I    |
| 12 | Axeton/ nước (1:1)<br>(làm lạnh xuống 5°C) | I    |

Ví dụ 20

Kết tinh dung dịch bão hòa bằng các chu trình gia nhiệt và làm lạnh

Các dung dịch bão hòa của Hợp chất 1 Dạng I được điều chế ở 50°C, và được làm lạnh từ từ trong bể bằng cách sử dụng bể tuần hoàn theo chương trình. Thêm khoảng 10 mg Hợp chất 1 Dạng I vào dung dịch trong suốt thu được huyền phù đặc. Sau đó gia nhiệt huyền phù đặc tạo thành đến 50°C trong 2 giờ và sau đó làm lạnh xuống 5°C trong 2 giờ. Lặp lại quá trình này trong 3 ngày và lọc chất rắn để phân tích thêm. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 23. Chu trình gia nhiệt và làm lạnh đem lại kết quả là Dạng V (cloroform) và Dạng III (1,4-dioxan).

Bảng 23: Kết tinh dung dịch bão hòa của Hợp chất 1 bằng sự tái tuần hoàn gia nhiệt và làm lạnh

| Số | Dung môi           | Dạng |
|----|--------------------|------|
| 1  | MeCN               | I    |
| 2  | Cloroform          | V    |
| 3  | 1,4-Dioxan         | III  |
| 4  | Metanol            | I    |
| 5  | 2-Metoxyetanol     | I    |
| 6  | THF                | I    |
| 7  | Axeton             | I    |
| 8  | Axeton/ nước (4:1) | I    |
| 9  | Axeton/ nước (2:1) | I    |
| 10 | Axeton/ nước (1:1) | I    |
| 11 | Axeton/ nước (1:2) | I    |
| 12 | Axeton/ nước (1:4) | I    |

#### Ví dụ 21

Các nghiên cứu về mối quan hệ ổn định giữa các dạng Hợp chất 1

Để đánh giá sự biến đổi của các dạng rắn của Hợp chất 1, các thử nghiệm huyền phù đặc cạnh tranh trong các dung môi kết tinh sản phẩm ở 23-25°C được thực hiện với

hỗn hợp gồm mười hai (12) chất đa hình (Dạng I đến Dạng XI) theo các quy trình trong Bảng 25 (axeton/nước 2:1) và Bảng 26 (axeton/nước 1:1). Hỗn hợp của các dạng (Dạng I đến Dạng XI) được biến đổi thành Dạng I sau khi khuấy trong 3,5 giờ như được thể hiện bởi XRPD (dữ liệu không được thể hiện). Các kết quả này chỉ ra rằng Dạng I là dạng thù hình ổn định nhất trong axeton/ nước (2:1) và axeton/nước (1:1).

Bảng 24. Các mẫu được hỗn hợp trong các dung môi khác nhau (các huyền phù đặc cạnh tranh) 23-25°C

| Số | Dung môi          | Dạng ở trạng thái rắn (sau khi khuấy 3,5 giờ) | Dạng ở trạng thái rắn (sau khi khuấy 24 giờ) |
|----|-------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 1  | Axeton/nước (2:1) | Dạng I                                        | Dạng I                                       |
| 2  | Axeton/nước (1:1) | Dạng I                                        | Dạng I                                       |

Bảng 25. Quy trình đối với thử nghiệm cạnh tranh trong axeton/nước (2:1) ở 23-25°C

| THAO TÁC# | Thao tác                                                                         |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1         | Thêm dung dịch bão hòa của Dạng I (1,5 mL) trong axeton/nước (2:1)               |
| 2         | Thêm 3 mg Dạng I, và khuấy thu được dung dịch vẫn đục                            |
| 3         | Thêm dung dịch gồm 3 mg mỗi Dạng II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X và XI |
| 4         | Khuấy trong 3,5 giờ ở 23-25 °C: XRPD chỉ ra Dạng I                               |
| 5         | Khuấy trong 26 giờ ở 25,5-28,8 °C: XRPD chỉ ra Dạng I                            |

Bảng 26. Quy trình đối với thử nghiệm cạnh tranh trong axeton/nước (1:1) ở 23-25°C

| THAO<br>TÁC# | Thao tác                                                                         |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 1            | Thêm dung dịch bão hòa của Hợp chất 1 Dạng I (1,5 mL) trong axeton/nước (1:1)    |
| 2            | Thêm 3 mg Dạng I và khuấy thu được dung dịch vẩn đục,                            |
| 3            | Thêm dung dịch gồm 3 mg mỗi Dạng II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, IXa, X và XI |
| 4            | Khuấy trong 3,5 giờ ở 23-25°C: XRPD chỉ ra Dạng I                                |
| 5            | Khuấy trong 26 giờ ở 25,5-28,8°C: XRPD chỉ ra Dạng I                             |

#### Ví dụ A

#### Thử nghiệm emzym FGFR

Hiệu lực ức chế của các hợp chất lấy làm ví dụ được đo trong thử nghiệm enzym đo mức độ phosphoryl hóa peptit bằng cách sử dụng các phép đo FRET để phát hiện sự tạo thành sản phẩm. Các chất ức chế được pha loãng liên tục trong DMSO và thể tích 0,5 µL được chuyển đến các giếng của đĩa 384 giếng. Đối với FGFR3, 10 µL thể tích enzym FGFR3 (Millipore) được pha loãng trong đệm thử nghiệm (HEPES 50 mM, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, EGTA 1 mM, Tween-20 0,01%, DTT 5 mM, pH 7,5) được thêm vào đĩa và ủ trước trong khoảng thời gian từ 5-10 phút và lên đến 4 giờ. Các mẫu đối chứng thích hợp (enzym trắng và enzym không có chất ức chế) được đưa vào đĩa. Thử nghiệm được bắt đầu bằng việc bổ sung 10 µL dung dịch chứa cơ chất peptit EQEDEPEGDYFEWLE được biotatin hóa (SEQ ID NO: 1) và ATP (nồng độ cuối lần lượt là 500 nM và 140 µM) trong đệm thử nghiệm vào các giếng. Đĩa này được ủ ở 25°C trong 1 giờ. Các phản ứng được kết thúc bằng cách bổ sung 10 µL/giếng dung dịch làm nguội (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, BSA 0,5 mg/mL, pH 7,8; EDTA 30 mM với thuốc thử Perkin Elmer Lance ở nồng độ Eu-kháng thể PY20 3,75 nM và PY20 APC-Streptavidin 180 nM). Đĩa này được để cho cân bằng trong khoảng 1 giờ trước khi quét các giếng trên đầu đọc đĩa PheraStar (BMG Labtech).

FGFR1, FGFR2 và FGFR4 được đo trong các điều kiện tương đương với các

thay đổi sau đây về nồng độ enzym và ATP: FGFR1, lần lượt là 0,02 nM và 210 uM, FGFR2, lần lượt là 0,01 nM và 100 uM, và FGFR4, lần lượt là 0,04 nM và 600 uM. Các enzym có thể mua được từ hãng Millipore hoặc Invitrogen.

Phần mềm GraphPad prism3 được sử dụng để phân tích dữ liệu. Các giá trị  $IC_{50}$  được tính bằng lắp dữ liệu vào phương trình đáp ứng liều xicmoit với độ dốc biến đổi.  $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{HillSlope}))}$  trong đó X là logarit của nồng độ và Y là mức độ đáp ứng. Các hợp chất có  $IC_{50}$  từ 1  $\mu\text{M}$  trở xuống được coi là có hoạt tính.

#### Ví dụ B

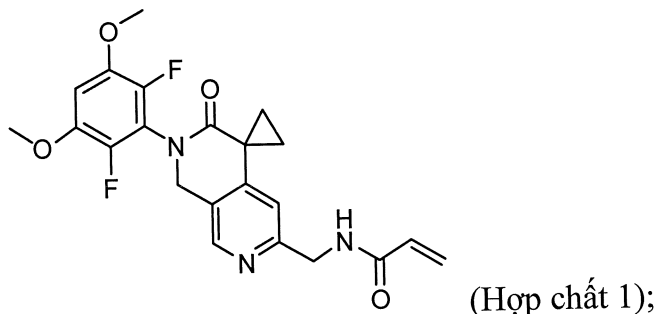
##### Các thử nghiệm *in vivo* và tế bào FGFR4

Hoạt tính ức chế FGFR4 của các hợp chất ví dụ trong tế bào, mô, và/hoặc động vật có thể được minh họa theo một hoặc nhiều thử nghiệm hoặc mô hình được mô tả trong lĩnh vực này như, ví dụ, trong tài liệu của French et al. "Targeting FGFR4 Inhibits Hepatocellular Carcinoma in Preclinical Mouse Models," PLoS ONE, tháng 5 năm 2012, Tập 7, Số phát hành 5, e36713, tài liệu này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Nhiều nội dung thay đổi khác nhau của sáng chế, ngoài những nội dung được mô tả ở đây, sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ việc đọc phần mô tả ở trên. Những thay đổi này cũng được dự định nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm toàn bộ các patent, đơn sáng chế, và các tài liệu công bố, được trích dẫn trong đơn sáng chế này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

## YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng rắn của Hợp chất 1 có công thức:



trong đó dạng rắn này là tinh thể có Dạng I, trong đó Dạng I có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 11,5, khoảng 12,3, khoảng 15,1, khoảng 16,0, khoảng 18,0, khoảng 19,6, khoảng 20,0, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 23,3, khoảng 24,2, khoảng 24,7, và khoảng 27,1 độ 2-theta.

2. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 11,5, khoảng 12,3, khoảng 15,1, khoảng 16,0, khoảng 18,0, khoảng 19,6, khoảng 20,0, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 23,3, khoảng 24,2, khoảng 24,7, và khoảng 27,1 độ 2-theta.

3. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có ít nhất ba pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,1, khoảng 9,0, khoảng 11,5, khoảng 12,3, khoảng 15,1, khoảng 16,0, khoảng 18,0, khoảng 19,6, khoảng 20,0, khoảng 20,4, khoảng 21,0, khoảng 23,3, khoảng 24,2, khoảng 24,7, và khoảng 27,1 độ 2-theta.

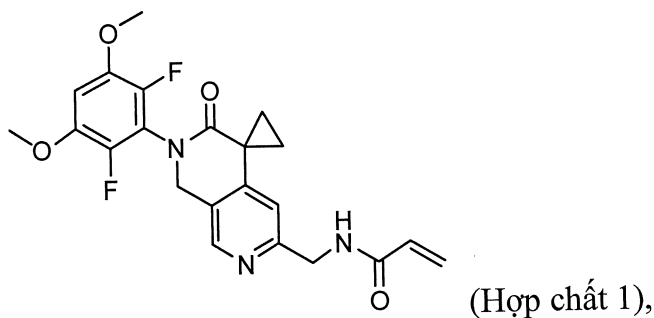
4. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 1.

5. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.

6. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 2.

7. Dạng rắn theo điểm 1, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 3.

8. Dạng rắn của Hợp chất 1 có công thức:



trong đó dạng rắn là tinh thể; và có Dạng II, Dạng III, Dạng IV, Dạng V, Dạng VI, Dạng VII, Dạng VIII, Dạng IX, Dạng IXa, Dạng X, hoặc Dạng XI; và trong đó:

Dạng II có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, khoảng 24,8, khoảng 27,9, và khoảng 28,3 độ 2-theta;

Dạng III có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 8,0, khoảng 12,5, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 16,0, khoảng 19,3, khoảng 20,7, và khoảng 25,6 độ 2-theta;

Dạng IV có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, khoảng 15,5, khoảng 18,0, khoảng 23,3, khoảng 24,5, khoảng 25,1, và khoảng 26,8 độ 2-theta;

Dạng V có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, khoảng 20,7, khoảng 23,5, và khoảng 26,8 độ 2-theta;

Dạng VI có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, khoảng 6,8, khoảng 10,1, khoảng 10,5, khoảng 12,7, khoảng 13,2, khoảng 15,8, khoảng 18,4, khoảng 19,2, khoảng 19,6, và khoảng 20,4 độ 2-theta;

Dạng VII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 16,3, khoảng 18,2, khoảng 21,3, khoảng 24,7, và khoảng 37,4 độ 2-theta;

Dạng VIII có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, khoảng 18,1, khoảng 19,6, khoảng 20,2, khoảng 20,7, khoảng 24,0,

khoảng 25,4, và khoảng 26,6 độ 2-theta;

Dạng IX có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, khoảng 17,9, khoảng 18,7, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,4, khoảng 23,3, khoảng 24,2 độ 2-theta;

Dạng IXa có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, khoảng 19,0, khoảng 20,5, khoảng 21,3, khoảng 22,8, khoảng 23,3, khoảng 23,9, và khoảng 26,6 độ 2-theta;

Dạng X có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 8,8, khoảng 12,9, khoảng 16,3, khoảng 21,4, khoảng 22,4, khoảng 23,3, và khoảng 25,8 độ 2-theta; và

Dạng XI có một hoặc nhiều pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, khoảng 18,9, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,7, và khoảng 23,6 độ 2-theta.

9. Được phẩm chứa dạng rắn theo điểm 1, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dùng.
10. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng II.
11. Dạng rắn theo điểm 10, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 11,4, khoảng 12,6, khoảng 14,5, khoảng 14,7, khoảng 16,1, khoảng 18,3, khoảng 21,2, khoảng 24,8, khoảng 27,9, và khoảng 28,3 độ 2-theta.
12. Dạng rắn theo điểm 10, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 4.
13. Dạng rắn theo điểm 10, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.
14. Dạng rắn theo điểm 10, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 5.
15. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng III.
16. Dạng rắn theo điểm 15, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng

được chọn từ khoảng 4,2, khoảng 7,6, khoảng 8,0, khoảng 12,5, khoảng 13,2, khoảng 15,2, khoảng 16,0, khoảng 19,3, khoảng 20,7, và khoảng 25,6 độ 2-theta.

17. Dạng rắn theo điểm 15, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 6.

18. Dạng rắn theo điểm 15, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 207°C.

19. Dạng rắn theo điểm 15, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 7.

20. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng IV.

21. Dạng rắn theo điểm 20, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,3, khoảng 11,9, khoảng 12,9, khoảng 14,3, khoảng 15,1, khoảng 15,5, khoảng 18,0, khoảng 23,3, khoảng 24,5, khoảng 25,1, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

22. Dạng rắn theo điểm 20, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 8.

23. Dạng rắn theo điểm 20, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.

24. Dạng rắn theo điểm 20, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 9.

25. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng V.

26. Dạng rắn theo điểm 25, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 9,2, khoảng 11,5, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 17,9, khoảng 19,4, khoảng 20,7, khoảng 23,5, và khoảng 26,8 độ 2-theta.

27. Dạng rắn theo điểm 25, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 10.

28. Dạng rắn theo điểm 25, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.

29. Dạng rắn theo điểm 25, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 11.

30. Dạng rắn theo điểm 25, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như

được mô tả trên Hình 12.

31. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng VI.

32. Dạng rắn theo điểm 31, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 5,2, khoảng 6,8, khoảng 10,1, khoảng 10,5, khoảng 12,7, khoảng 13,2, khoảng 15,8, khoảng 18,4, khoảng 19,2, khoảng 19,6, và khoảng 20,4 độ 2-theta.

33. Dạng rắn theo điểm 31, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 13.

34. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng VII.

35. Dạng rắn theo điểm 34, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 5,1, khoảng 8,0, khoảng 10,2, khoảng 12,3, khoảng 13,0, khoảng 13,5, khoảng 15,6, khoảng 16,3, khoảng 18,2, khoảng 21,3, khoảng 24,7, và khoảng 37,4 độ 2-theta.

36. Dạng rắn theo điểm 34, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 14.

37. Dạng rắn theo điểm 34, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 205°C.

38. Dạng rắn theo điểm 34, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 15.

39. Dạng rắn theo điểm 34, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 16.

40. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng VIII.

41. Dạng rắn theo điểm 40, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,5, khoảng 8,0, khoảng 9,0, khoảng 12,7, khoảng 13,3, khoảng 14,3, khoảng 15,5, khoảng 16,4, khoảng 18,1, khoảng 19,6, khoảng 20,2, khoảng 20,7, khoảng 24,0, khoảng 25,4, và khoảng 26,6 độ 2-theta.

42. Dạng rắn theo điểm 40, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 17.

43. Dạng rắn theo điểm 40, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt

ở nhiệt độ khoảng 207°C.

44. Dạng rắn theo điểm 40, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 18.
45. Dạng rắn theo điểm 40, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 19.
46. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng IX.
47. Dạng rắn theo điểm 46, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 9,6, khoảng 13,3, khoảng 15,3, khoảng 16,0, khoảng 17,9, khoảng 18,7, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,4, khoảng 23,3, khoảng 24,2 độ 2-theta.
48. Dạng rắn theo điểm 46, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 20.
49. Dạng rắn theo điểm 46, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 207°C.
50. Dạng rắn theo điểm 46, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 21.
51. Dạng rắn theo điểm 46, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 22.
52. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng IXa.
53. Dạng rắn theo điểm 52, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 6,4, khoảng 8,1, khoảng 11,3, khoảng 12,4, khoảng 13,2, khoảng 15,4, khoảng 17,8, khoảng 19,0, khoảng 20,5, khoảng 21,3, khoảng 22,8, khoảng 23,3, khoảng 23,9, và khoảng 26,6 độ 2-theta.
54. Dạng rắn theo điểm 52, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 23.
55. Dạng rắn theo điểm 52, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.
56. Dạng rắn theo điểm 52, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 24.

57. Dạng rắn theo điểm 52, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 25.
58. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng X.
59. Dạng rắn theo điểm 58, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 4,4, khoảng 6,6, khoảng 8,2, khoảng 8,8, khoảng 12,9, khoảng 16,3, khoảng 21,4, khoảng 22,4, khoảng 23,3, và khoảng 25,8 độ 2-theta.
60. Dạng rắn theo điểm 58, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 26.
61. Dạng rắn theo điểm 8, có Dạng XI.
62. Dạng rắn theo điểm 61, trong đó dạng này có ít nhất hai pic XRPD đặc trưng được chọn từ khoảng 8,2, khoảng 9,8, khoảng 13,5, khoảng 16,1, khoảng 18,0, khoảng 18,9, khoảng 19,7, khoảng 20,5, khoảng 22,7, và khoảng 23,6 độ 2-theta.
63. Dạng rắn theo điểm 61, trong đó dạng này có mẫu XRPD với các pic đặc trưng về cơ bản như được thể hiện trên Hình 27.
64. Dạng rắn theo điểm 61, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC với pic thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 208°C.
65. Dạng rắn theo điểm 61, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được mô tả trên Hình 28.
66. Dạng rắn theo điểm 61, trong đó dạng này có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được mô tả trên Hình 29.
67. Dược phẩm chứa dạng rắn theo điểm 8, và một hoặc nhiều chất mang hoặc tá dược được dụng.

## DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation

<120> DẠNG RẮN CỦA CHẤT ỨC CHẾ YẾU TỔ TĂNG TRƯỞNG NGUYÊN BÀO SỢI (FGFR)  
VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẠNG RẮN NÀY

<130> 20443-0512WO1

<150> US 62/511,525

<151> 26-05-2017

<160> 1

<170> FastSEQ cho Windows phiên bản 4.0

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

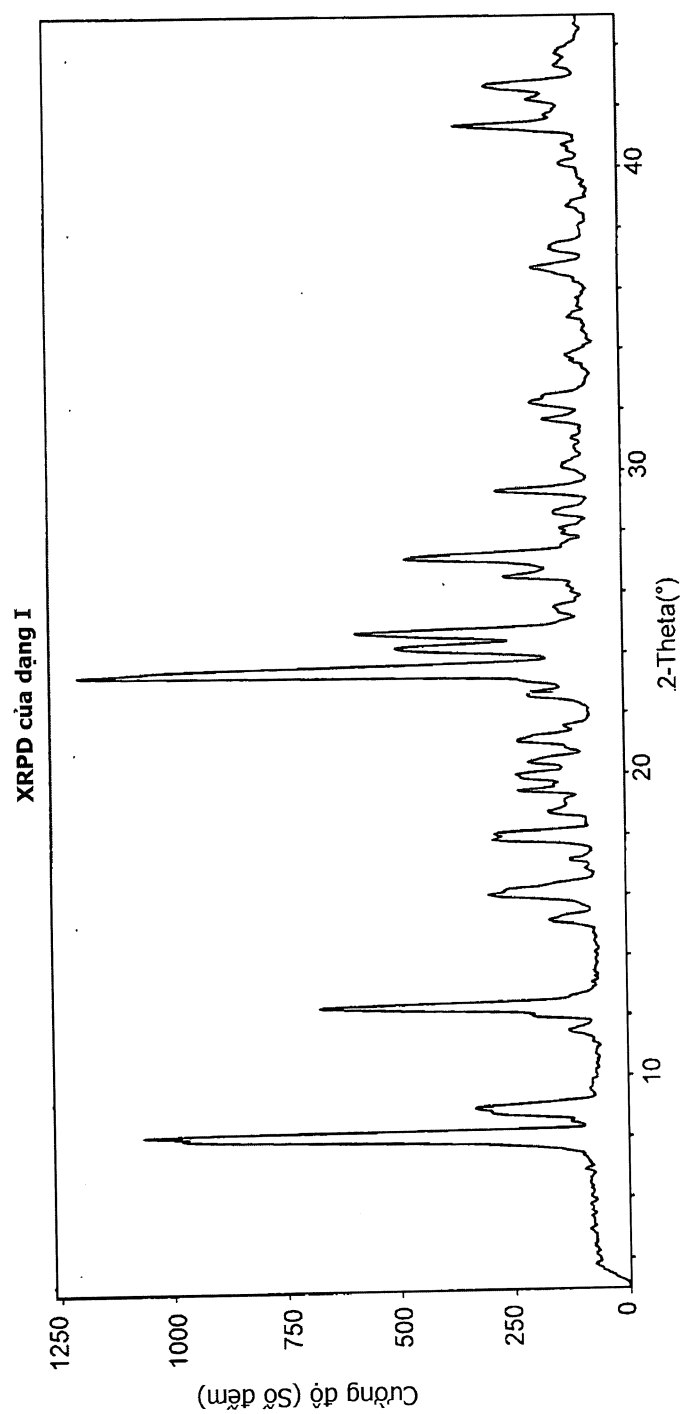
<213> Trình tự nhân tạo

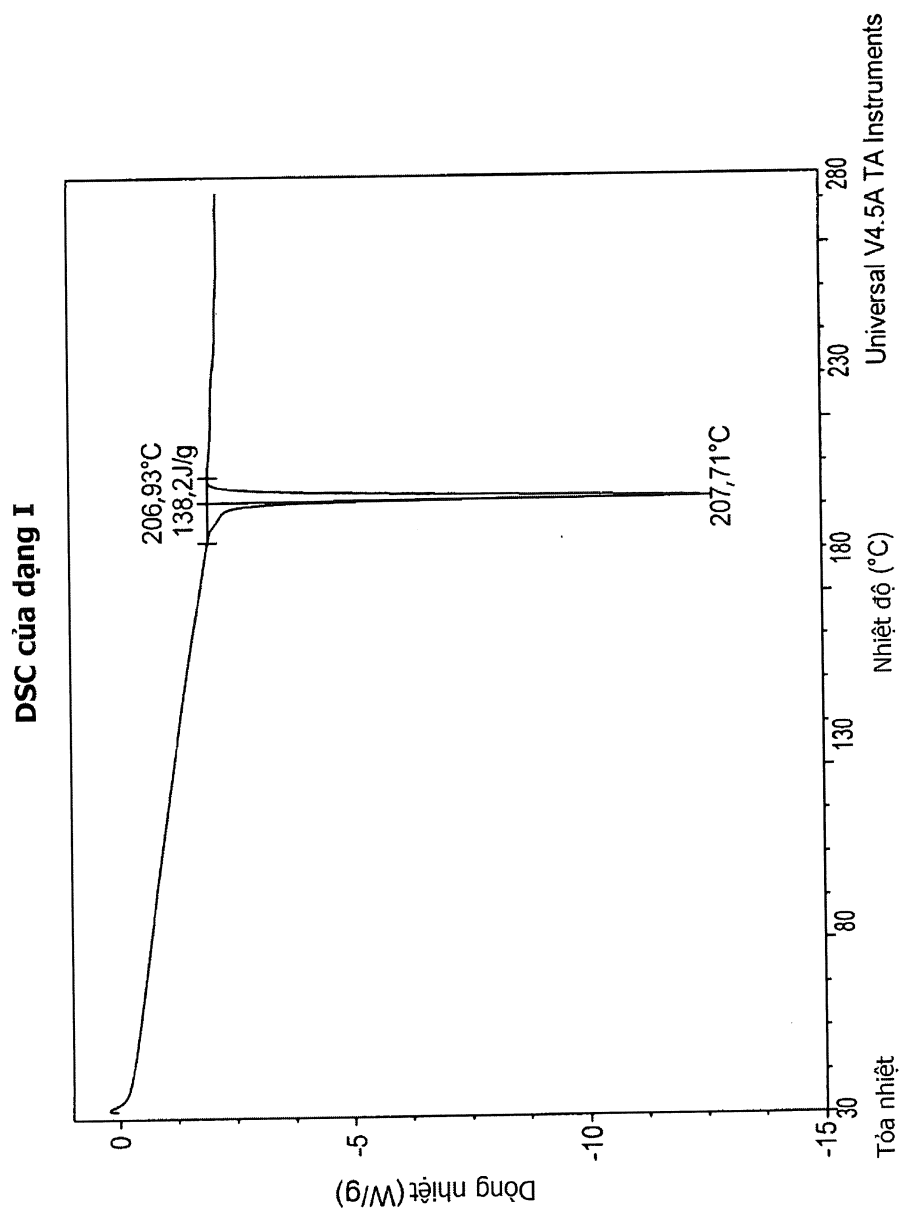
<220>

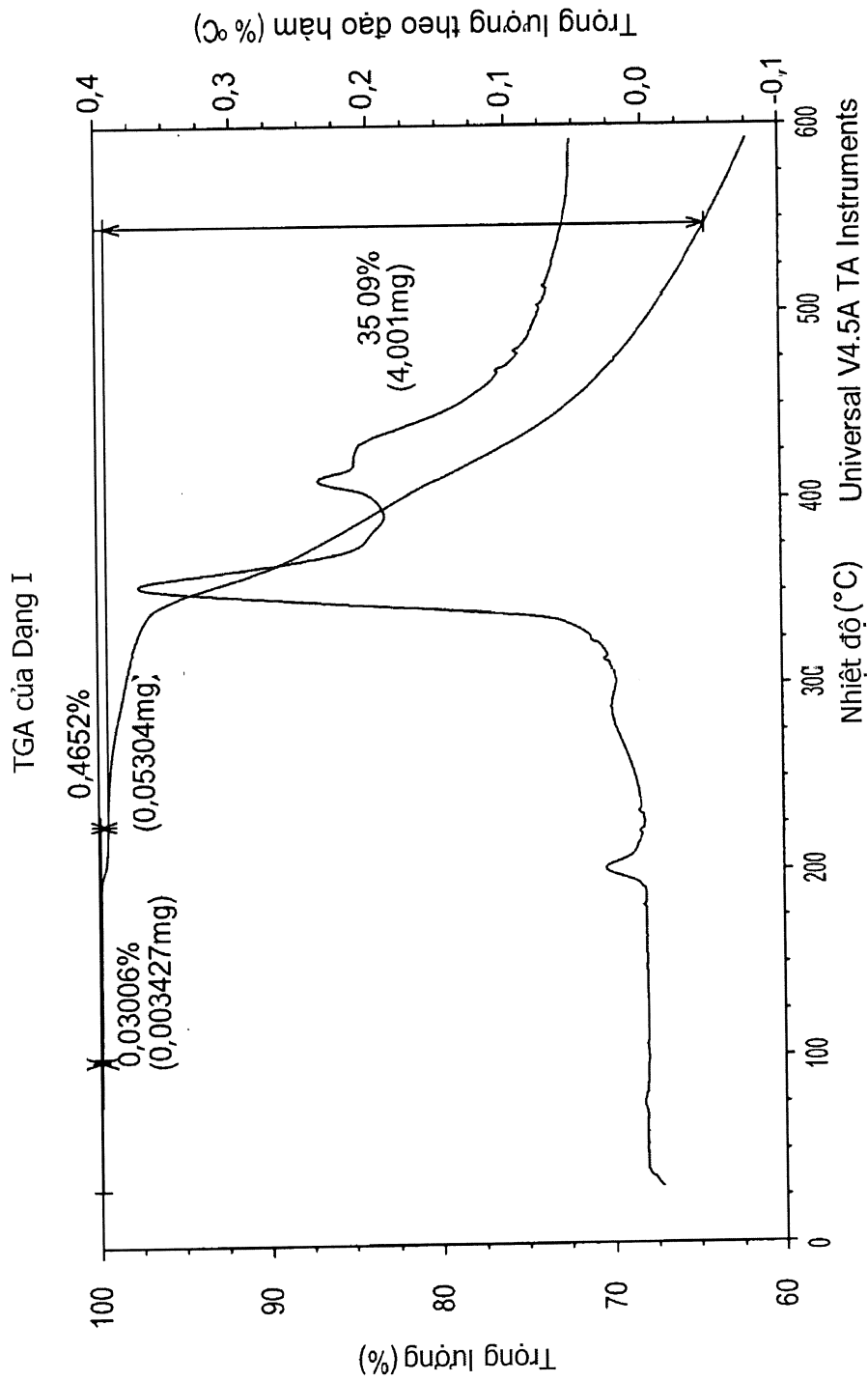
<223> peptit tổng hợp

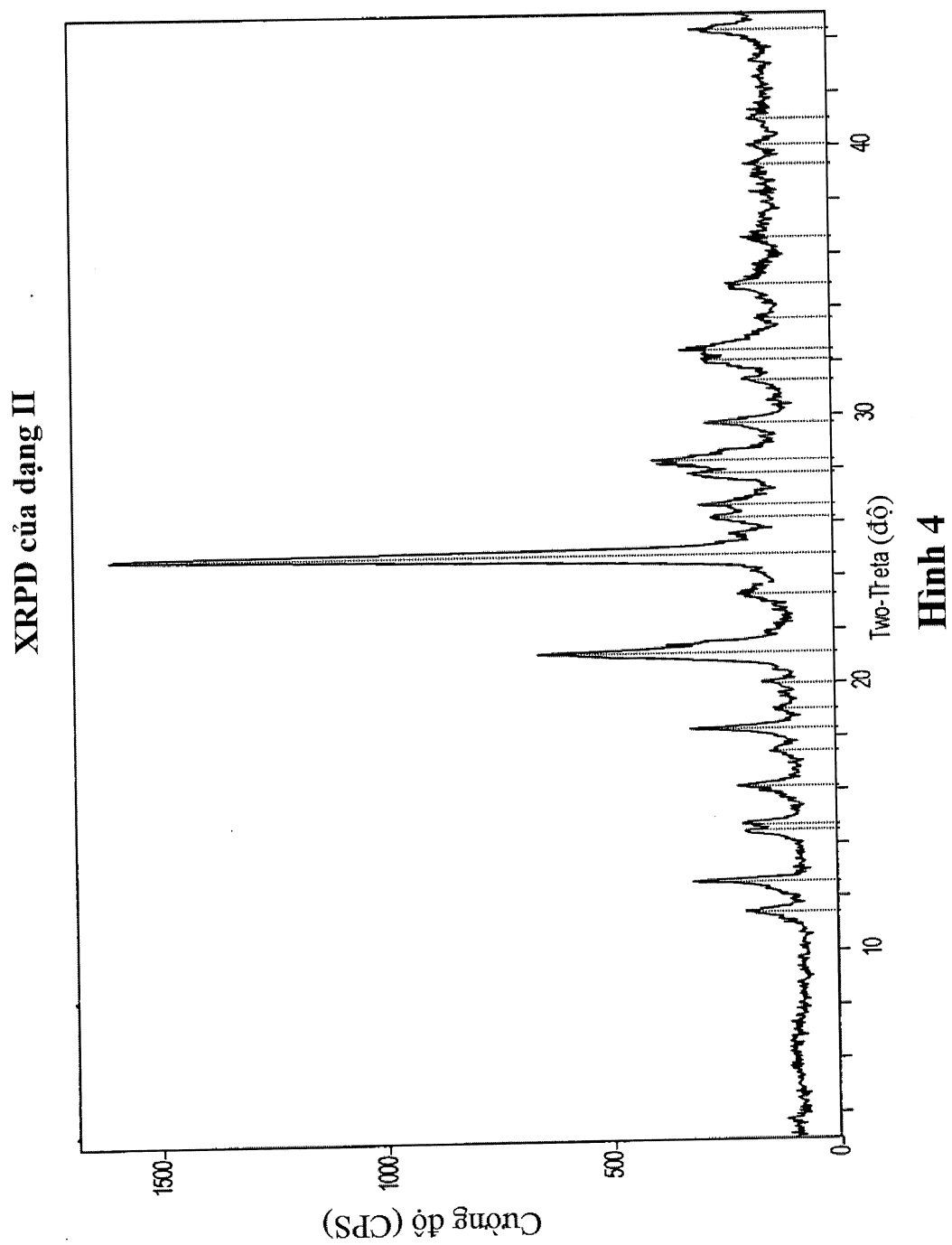
<400> 1

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Glu | Gln | Glu | Asp | Glu | Pro | Glu | Gly | Asp | Tyr | Phe | Glu | Trp | Leu | Glu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |

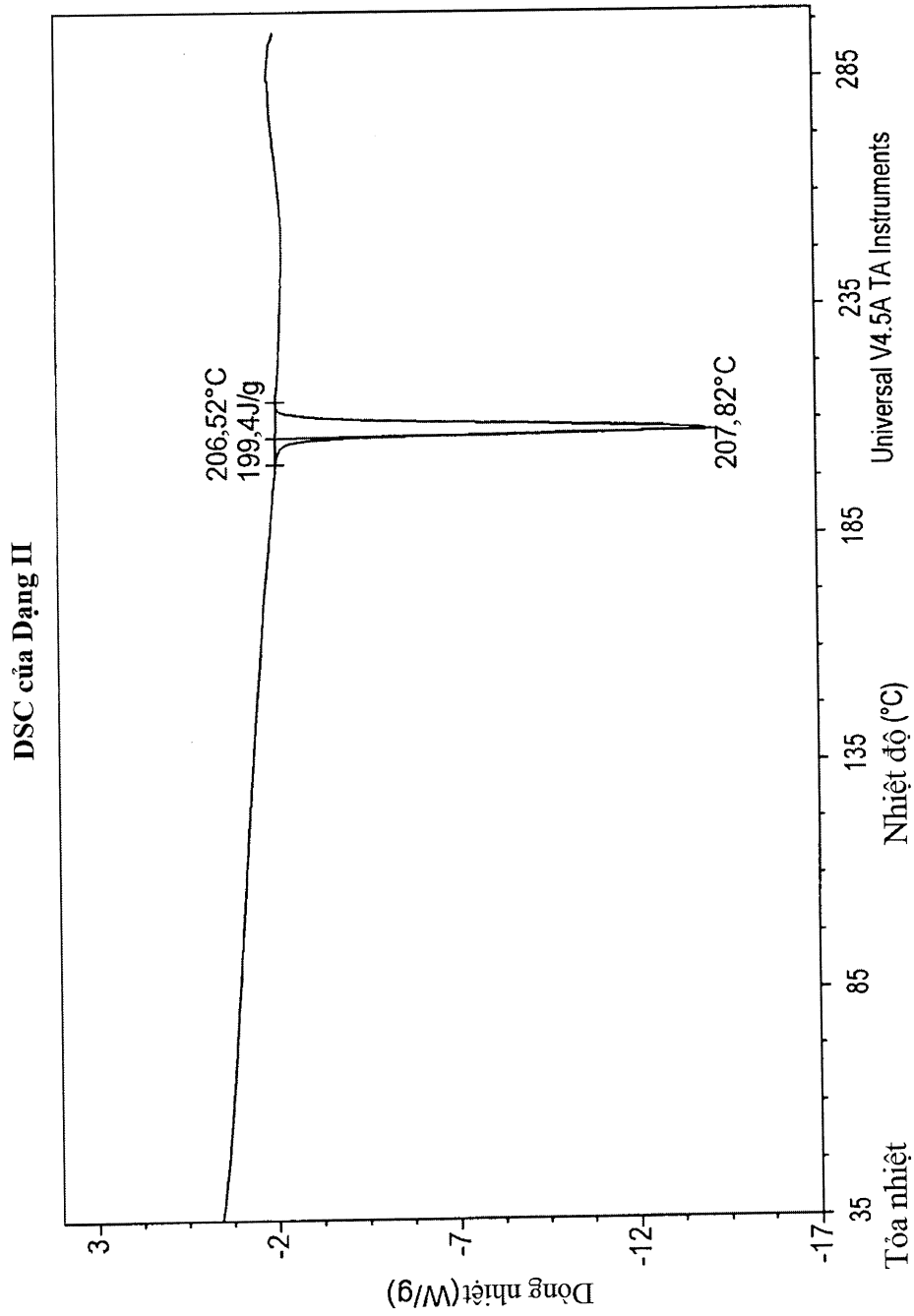
**Hình 1**

**Hình 2**

**Hình 3**

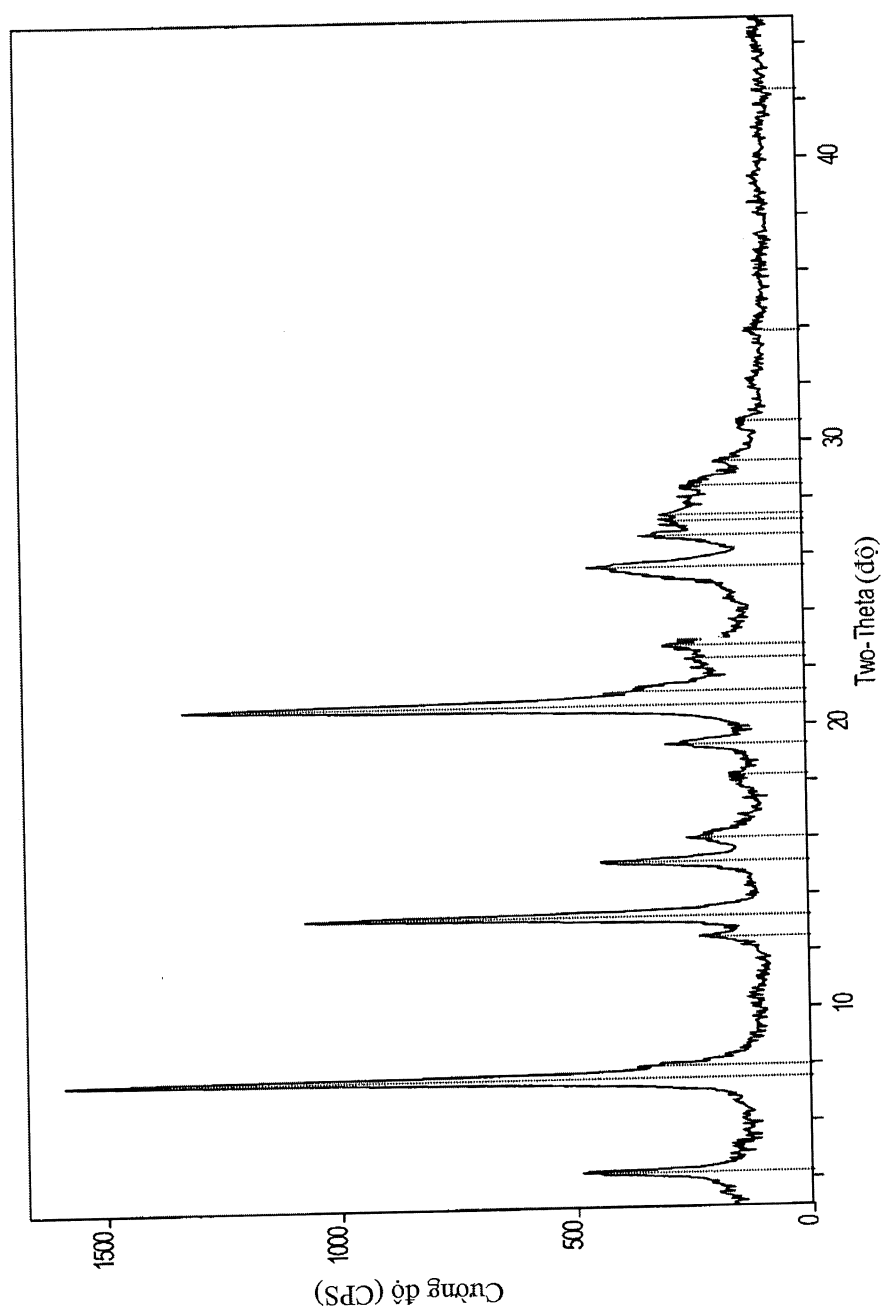


5/29

**Hình 5**

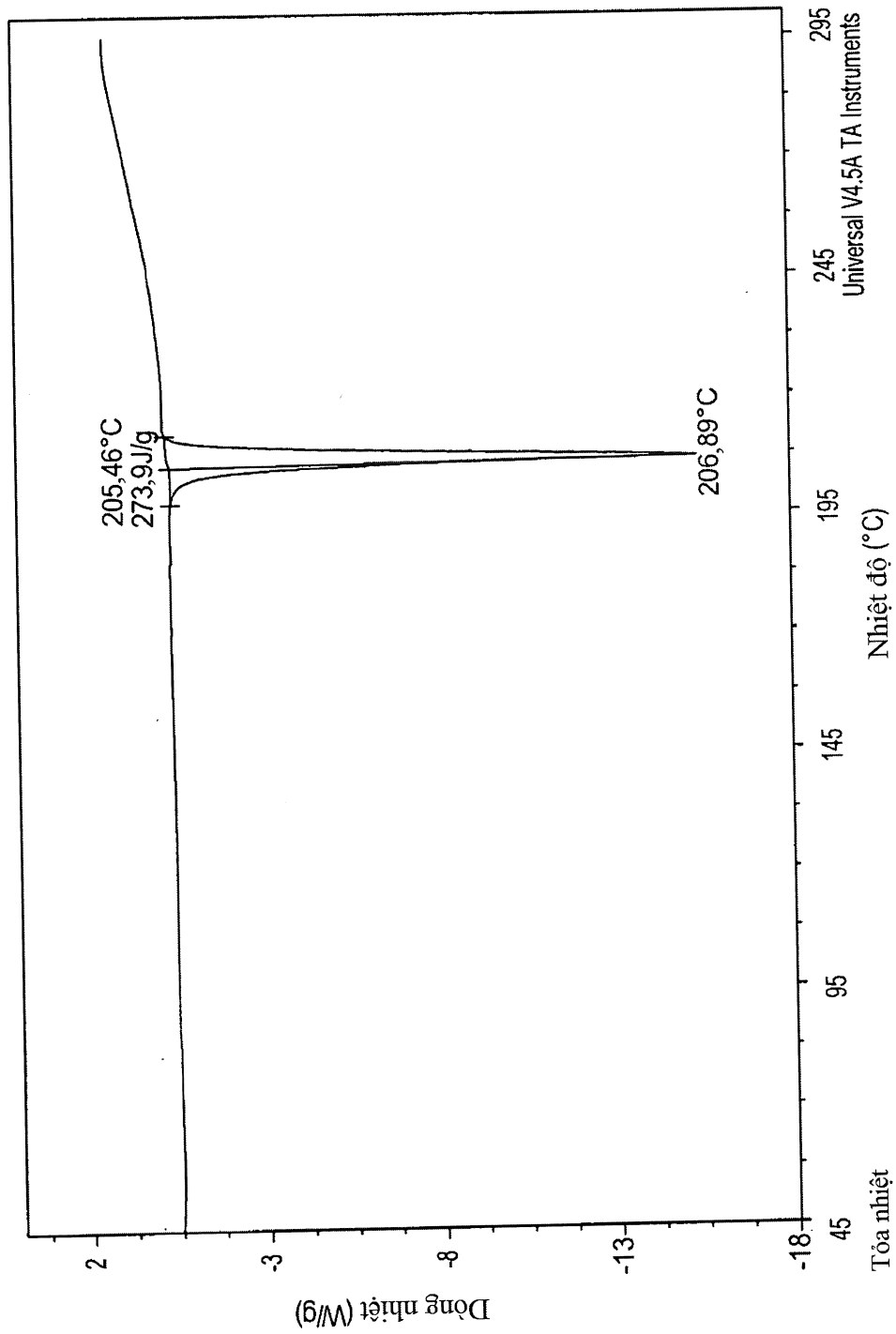
6/29

## XRPD của dạng III

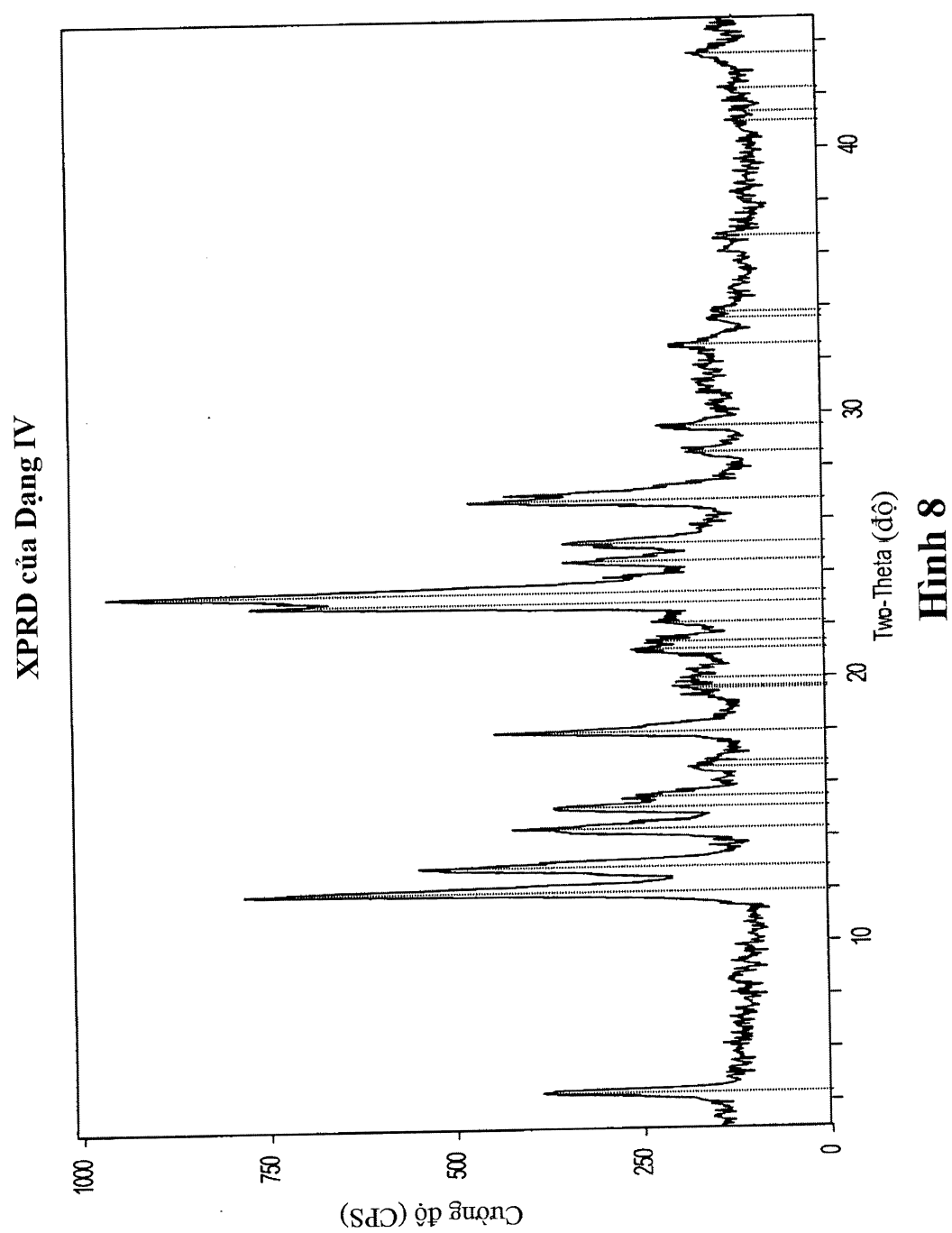


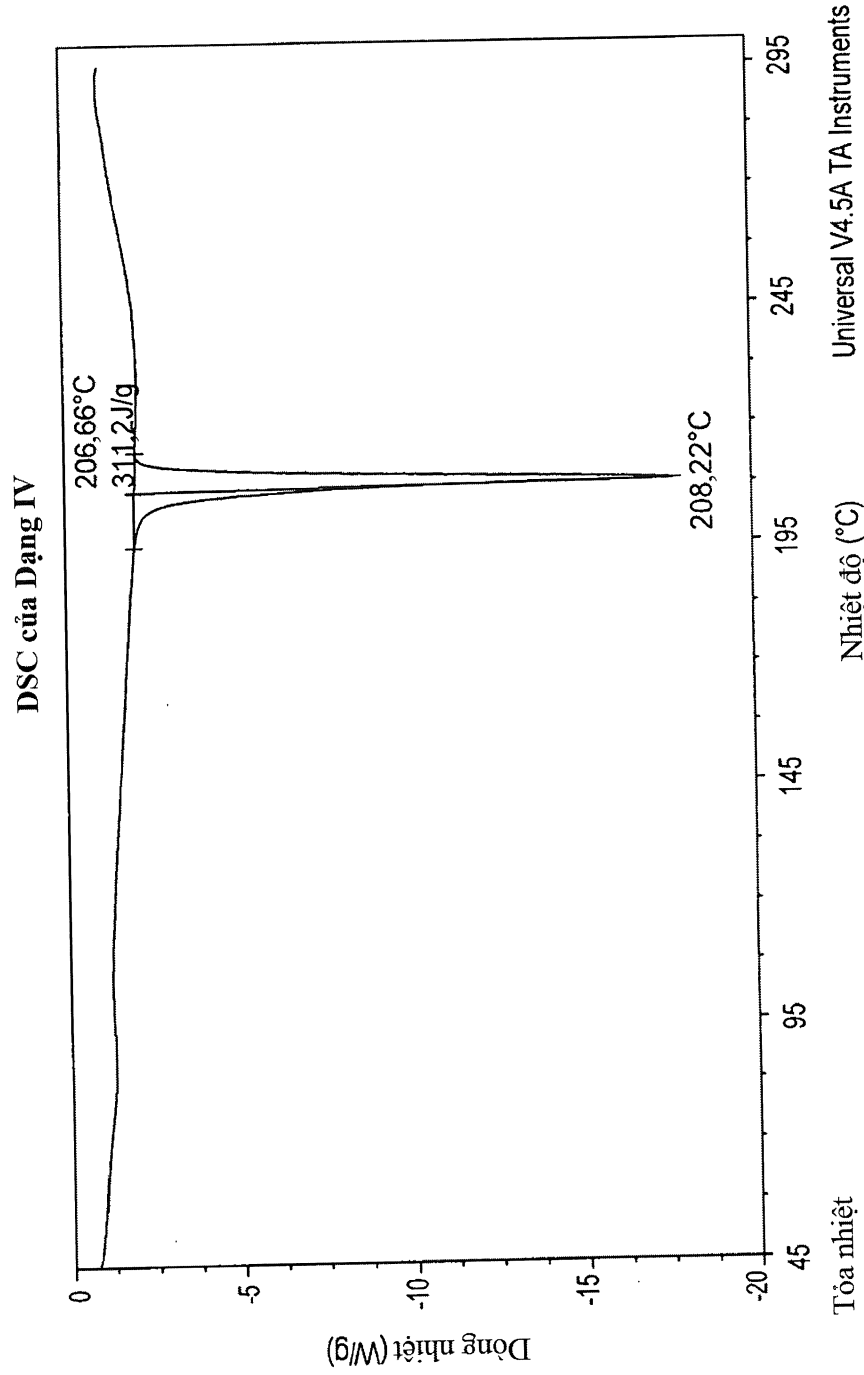
Hình 6

7/29

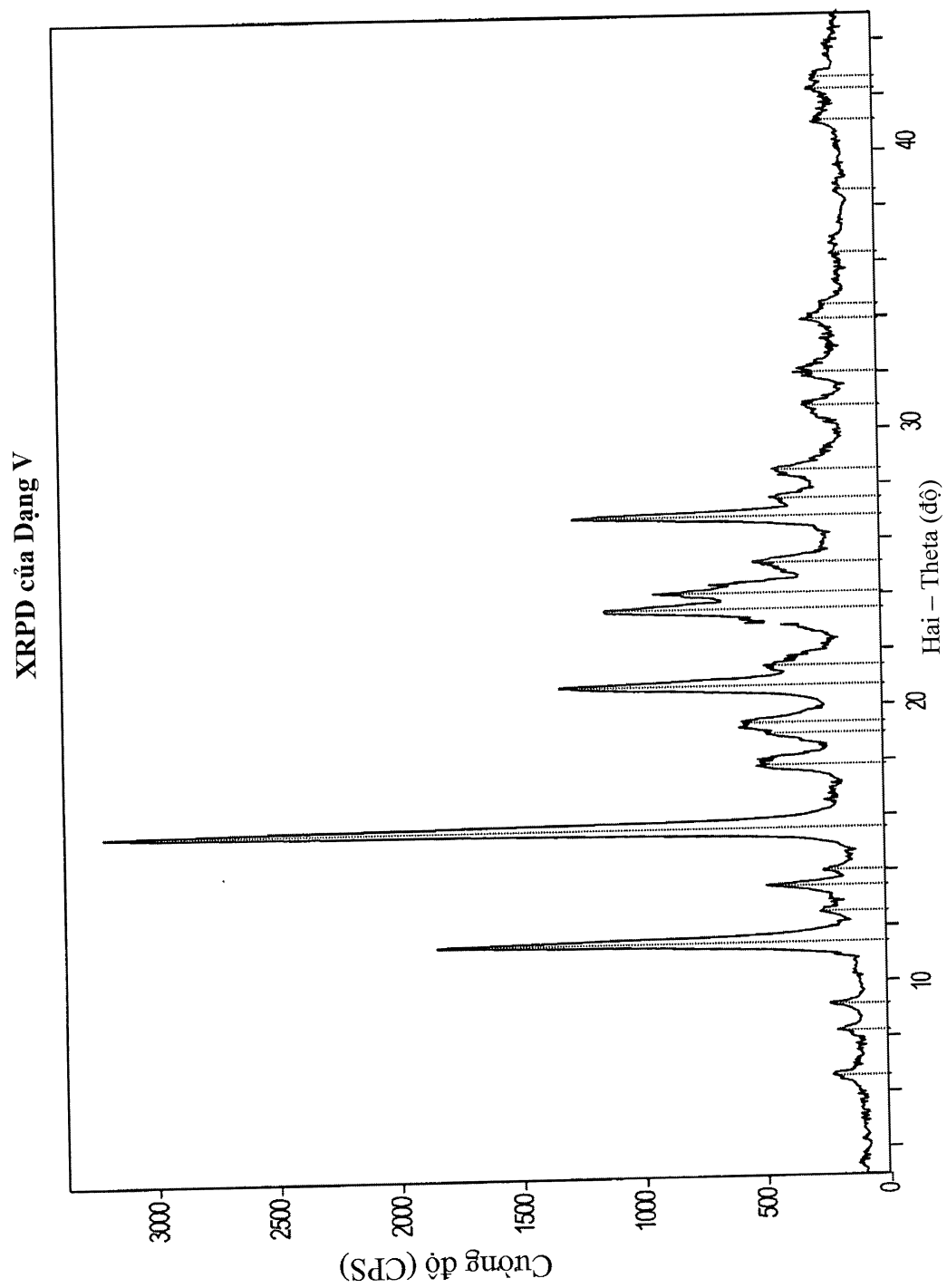
**DSC của Dạng III****Hình 7**

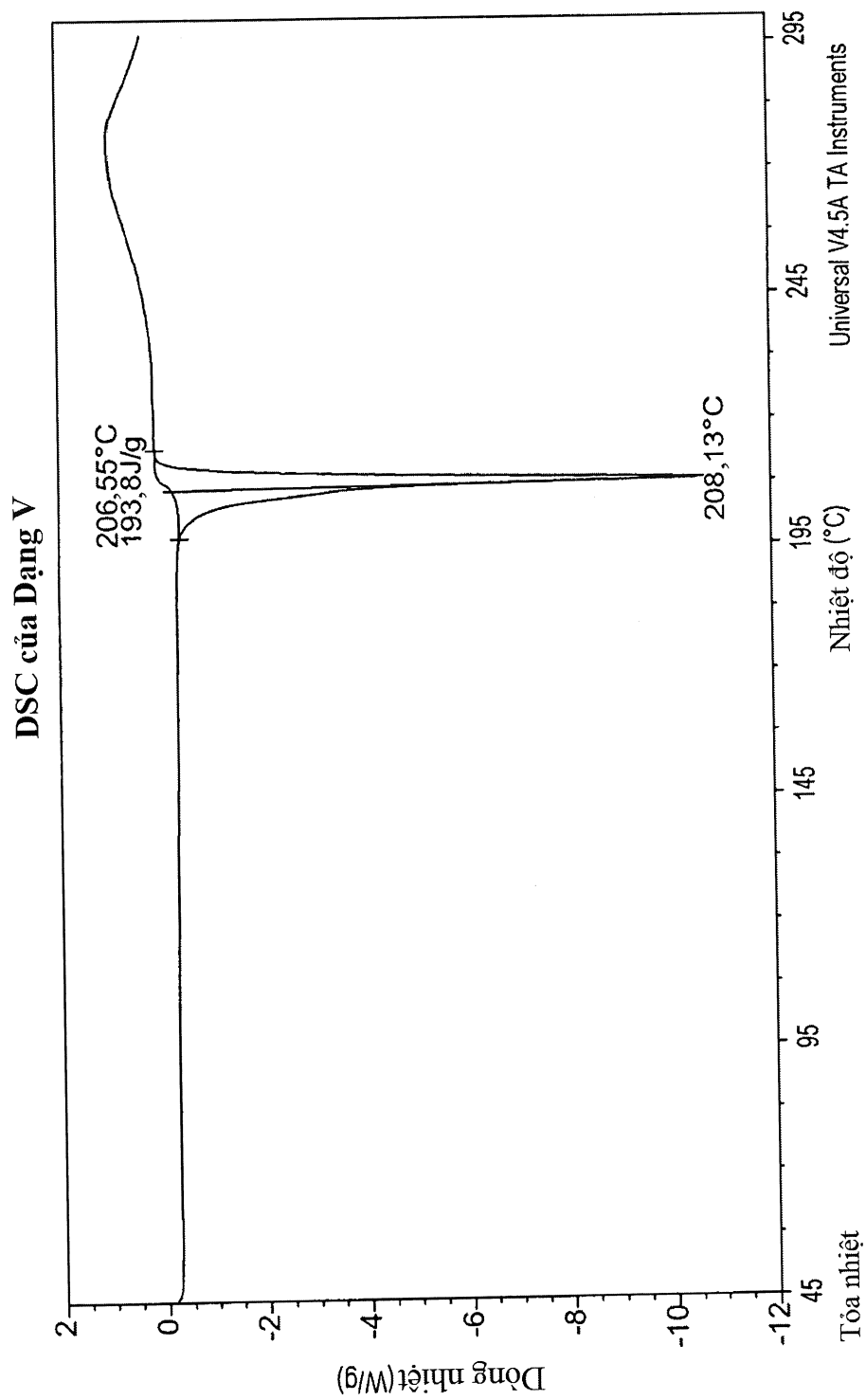
8/29



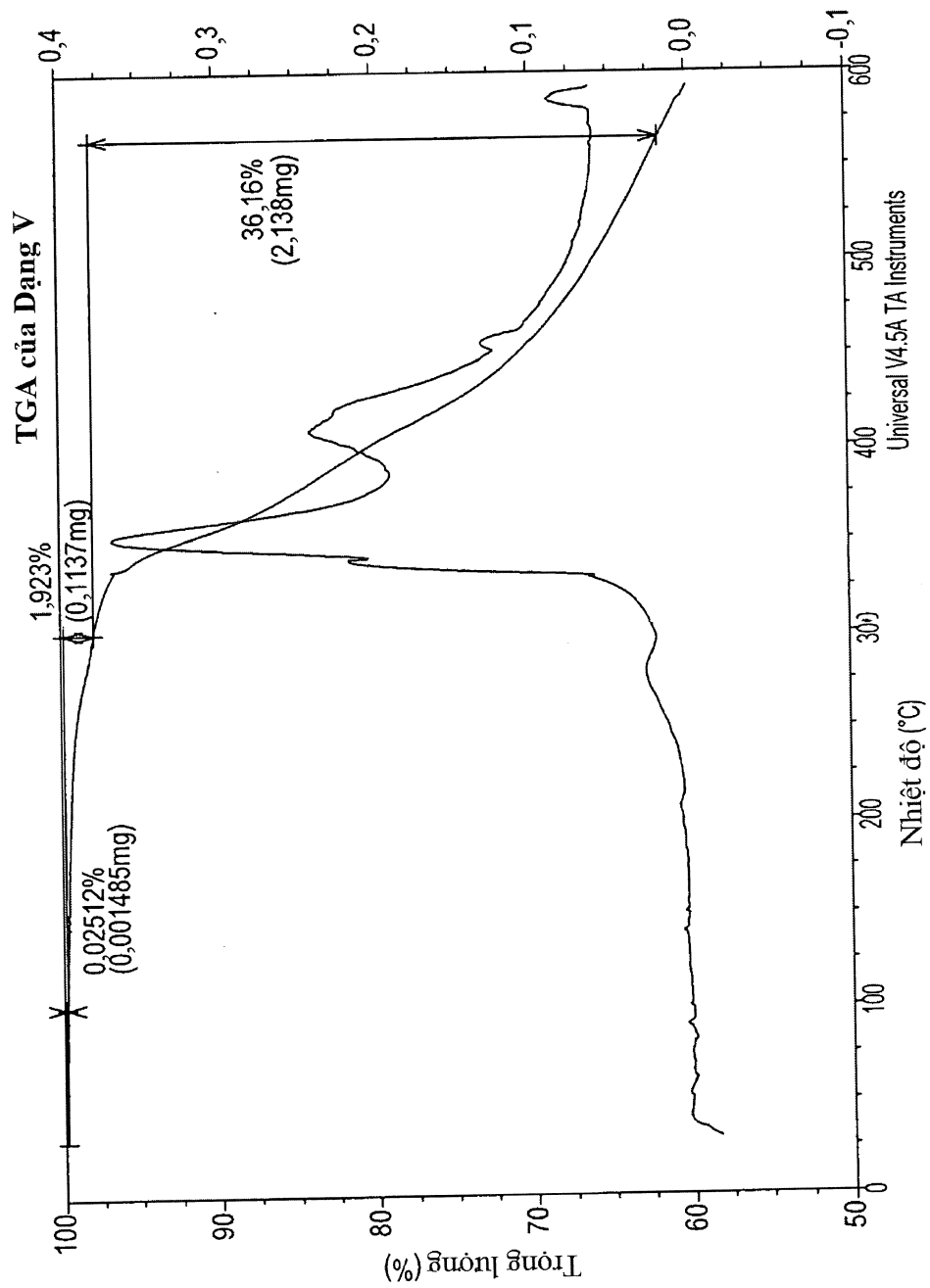
**Hình 9**

10/29

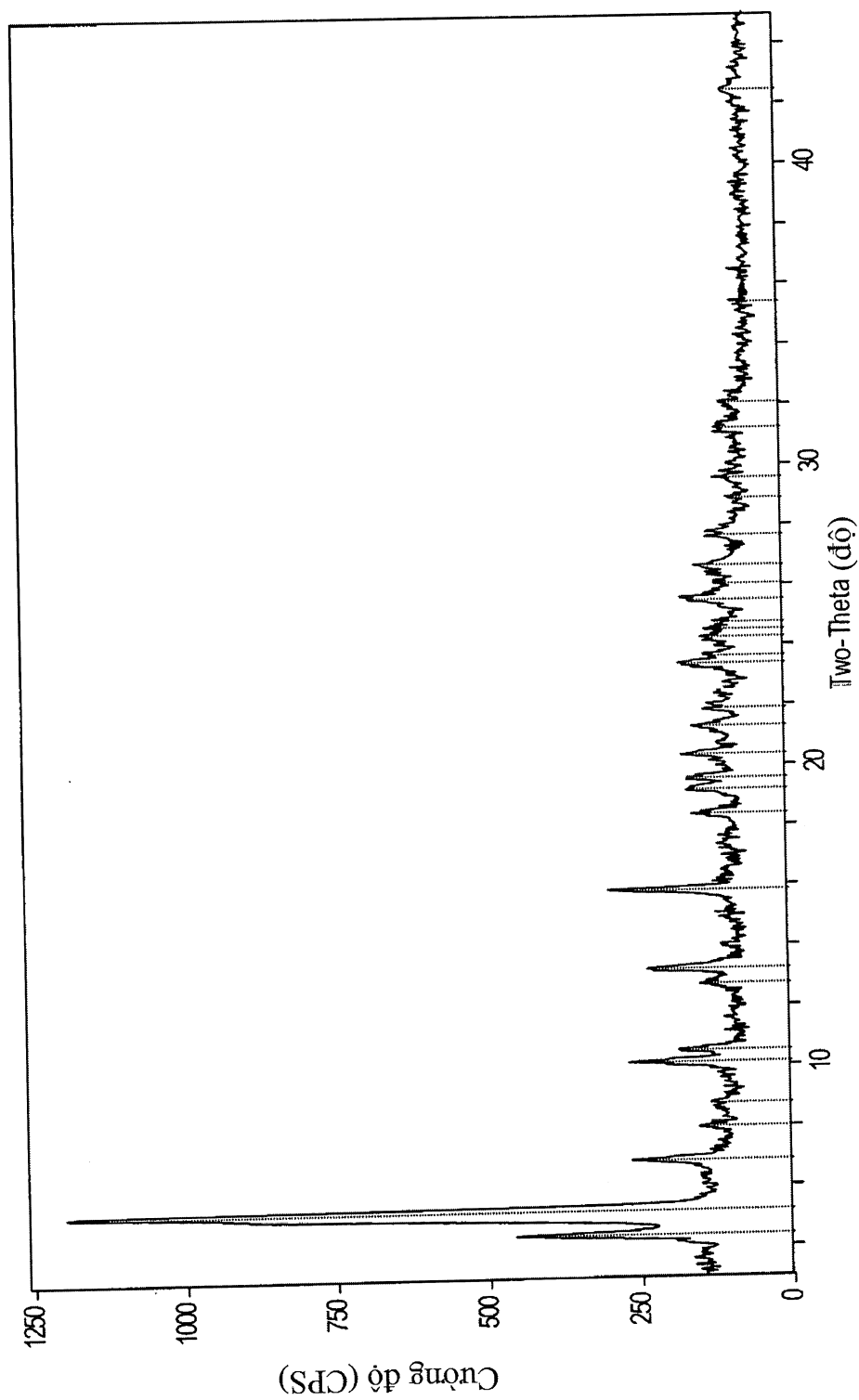
**Hình 10**

**Hình 11**

12/29

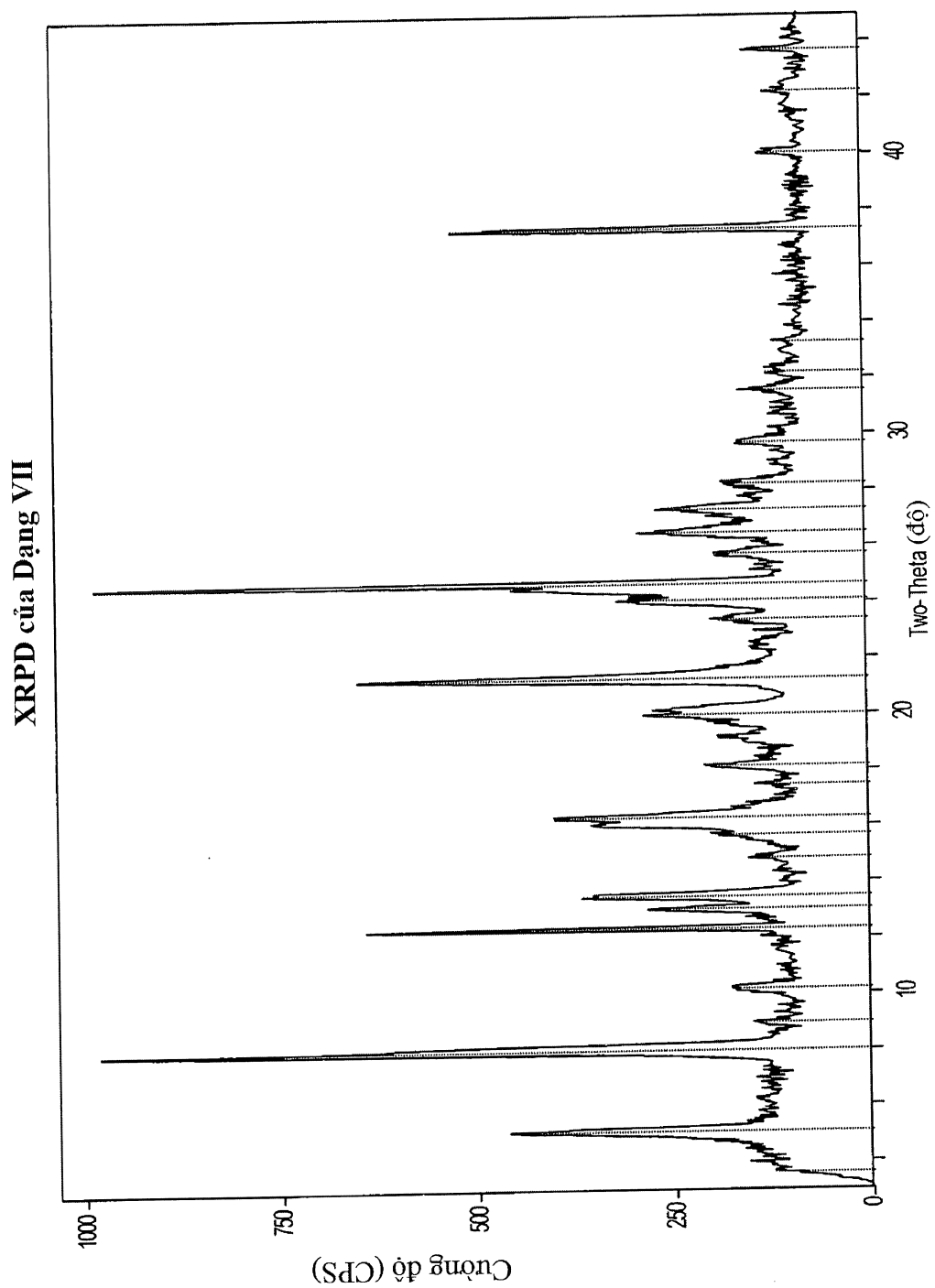
**Hình 12**

## XRPD của Dạng VI

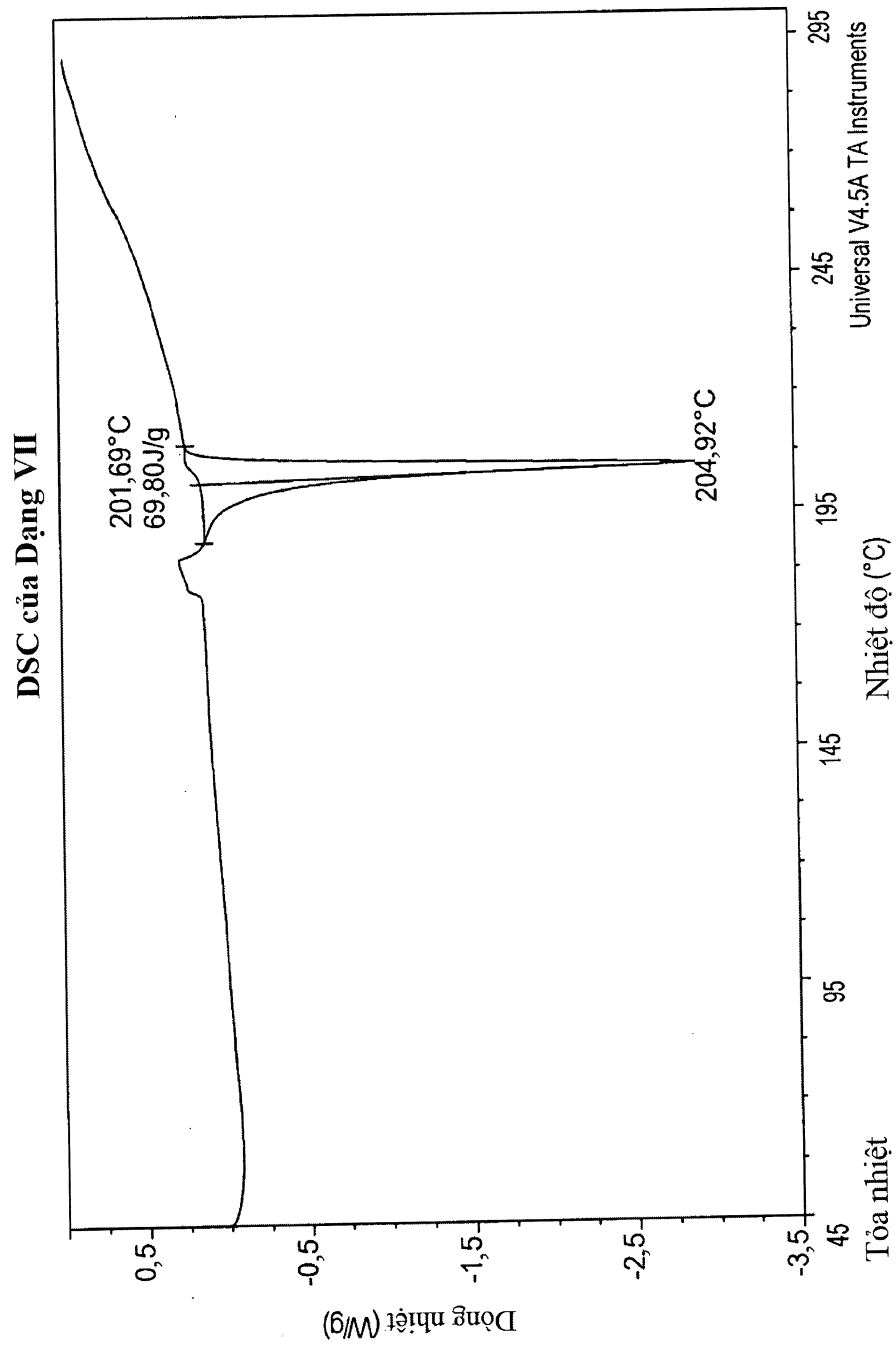


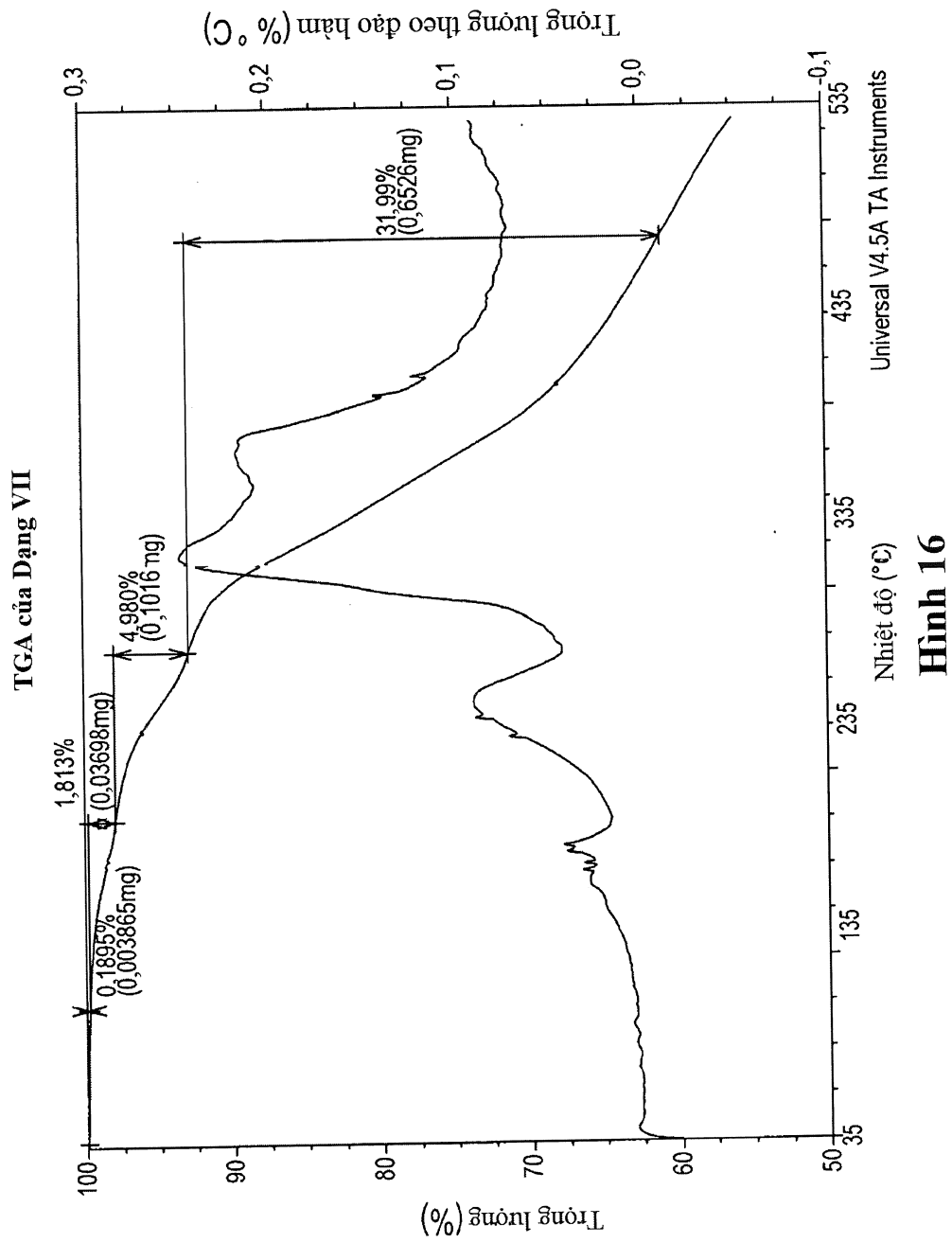
Hình 13

14/29

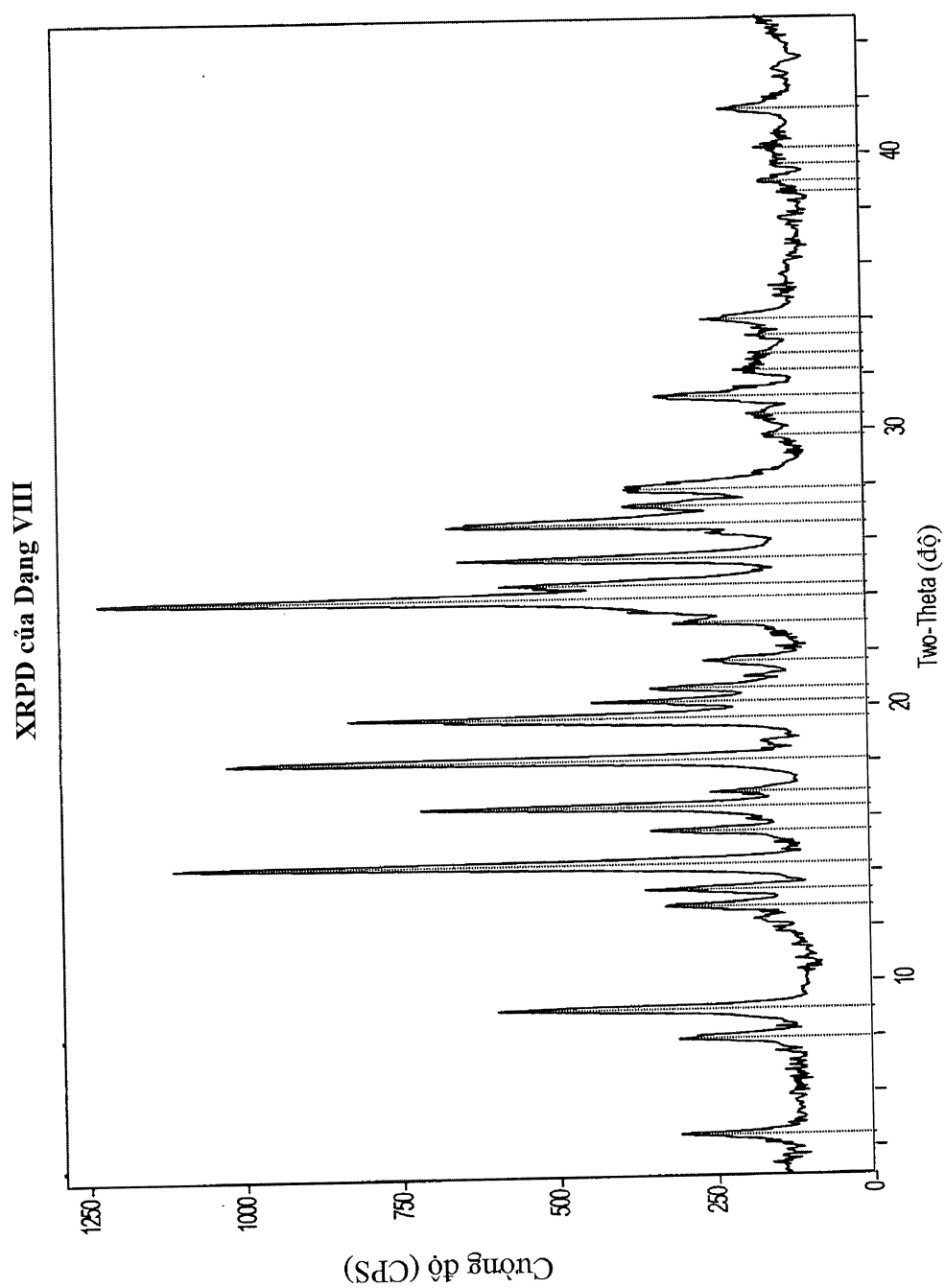


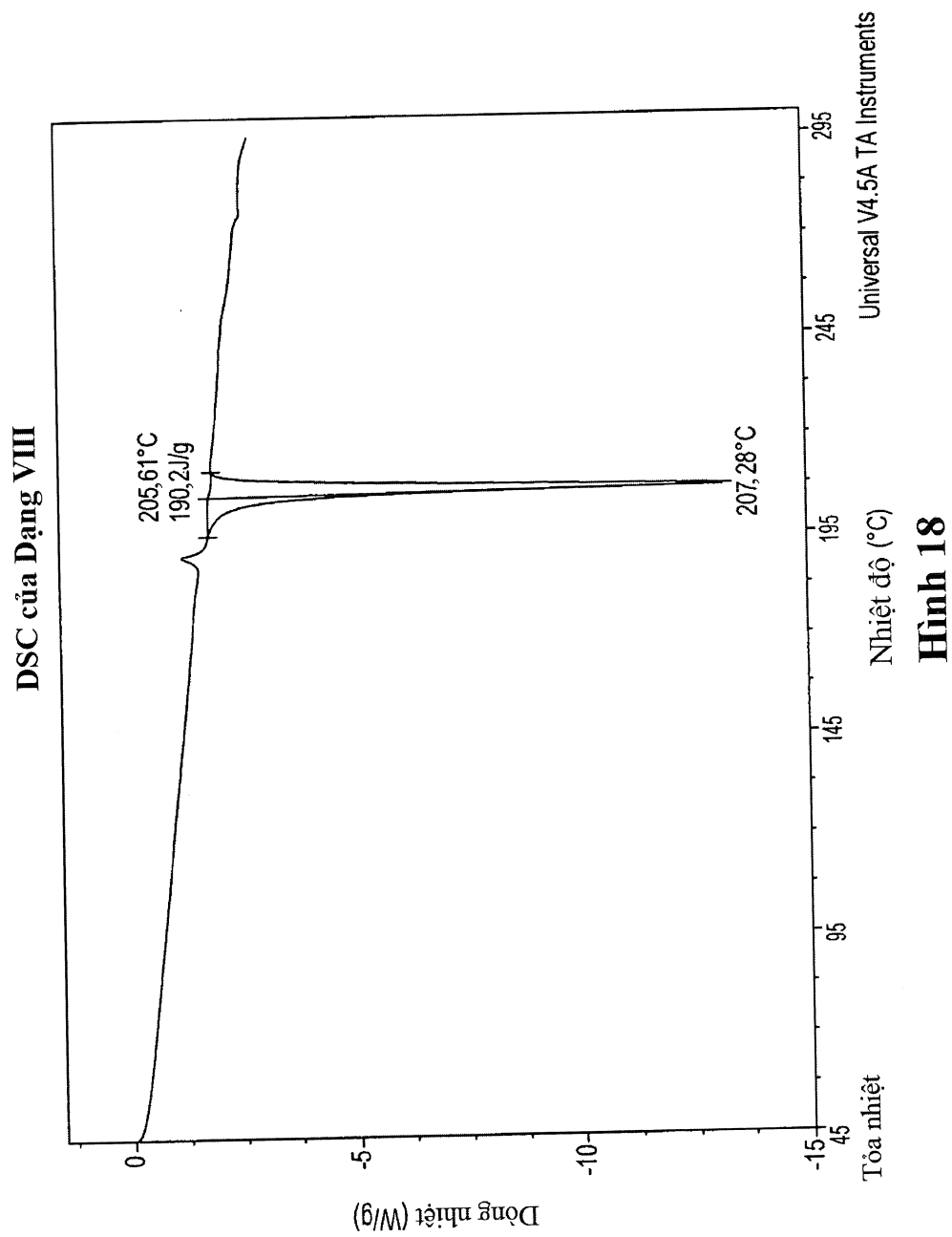
Hình 14

**Hình 15**

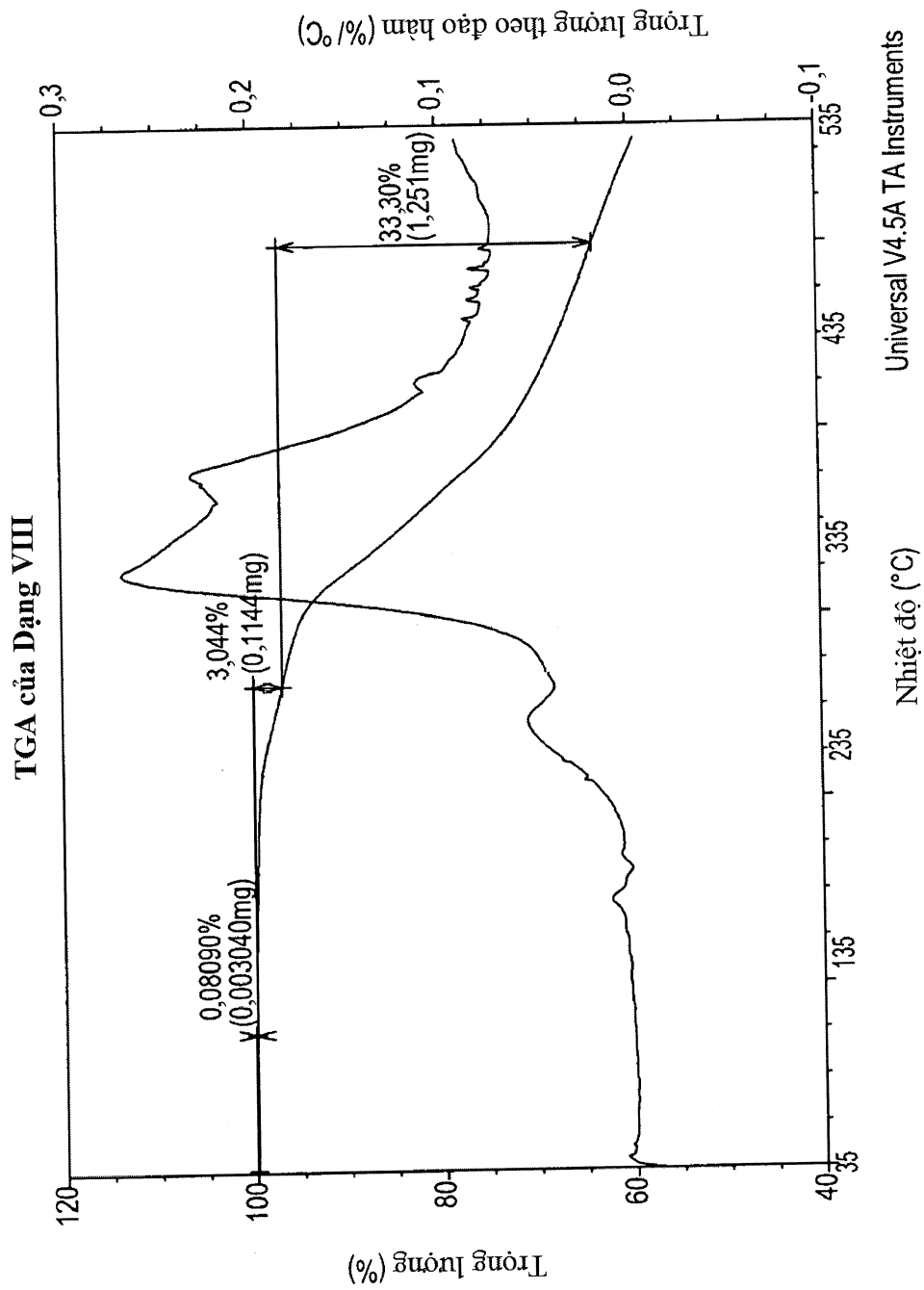
**Hình 16**

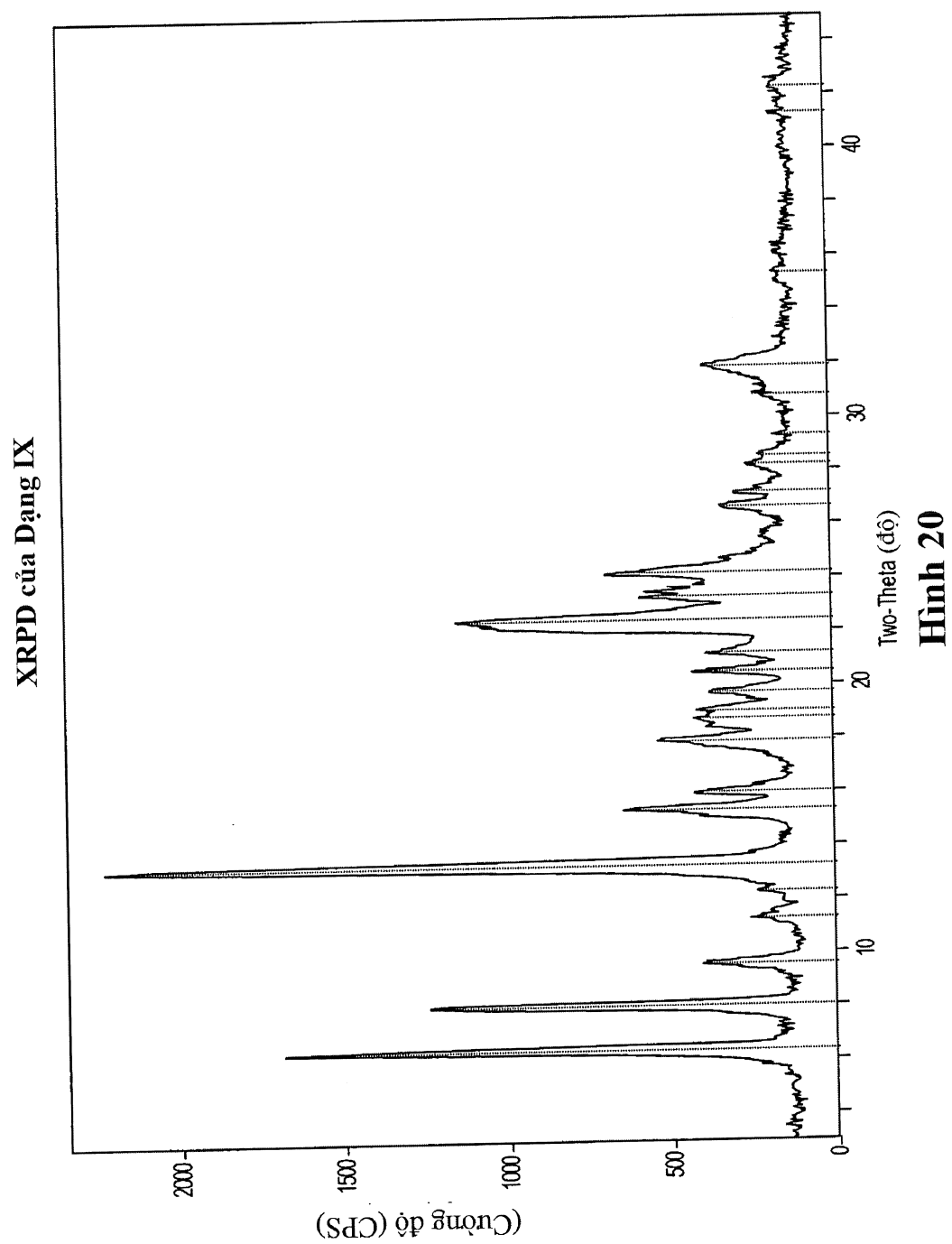
17/29

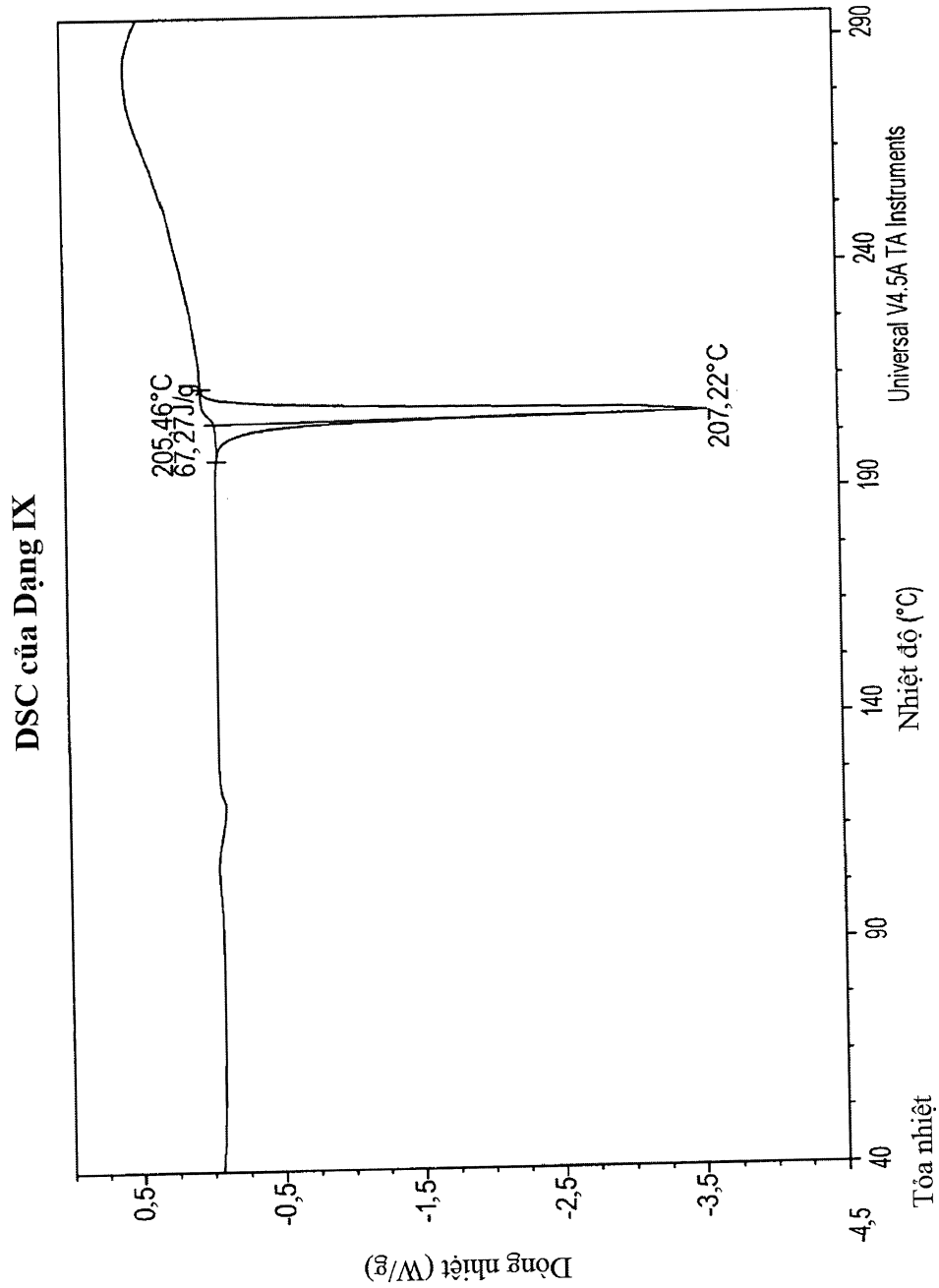
**Hình 17**



19/29

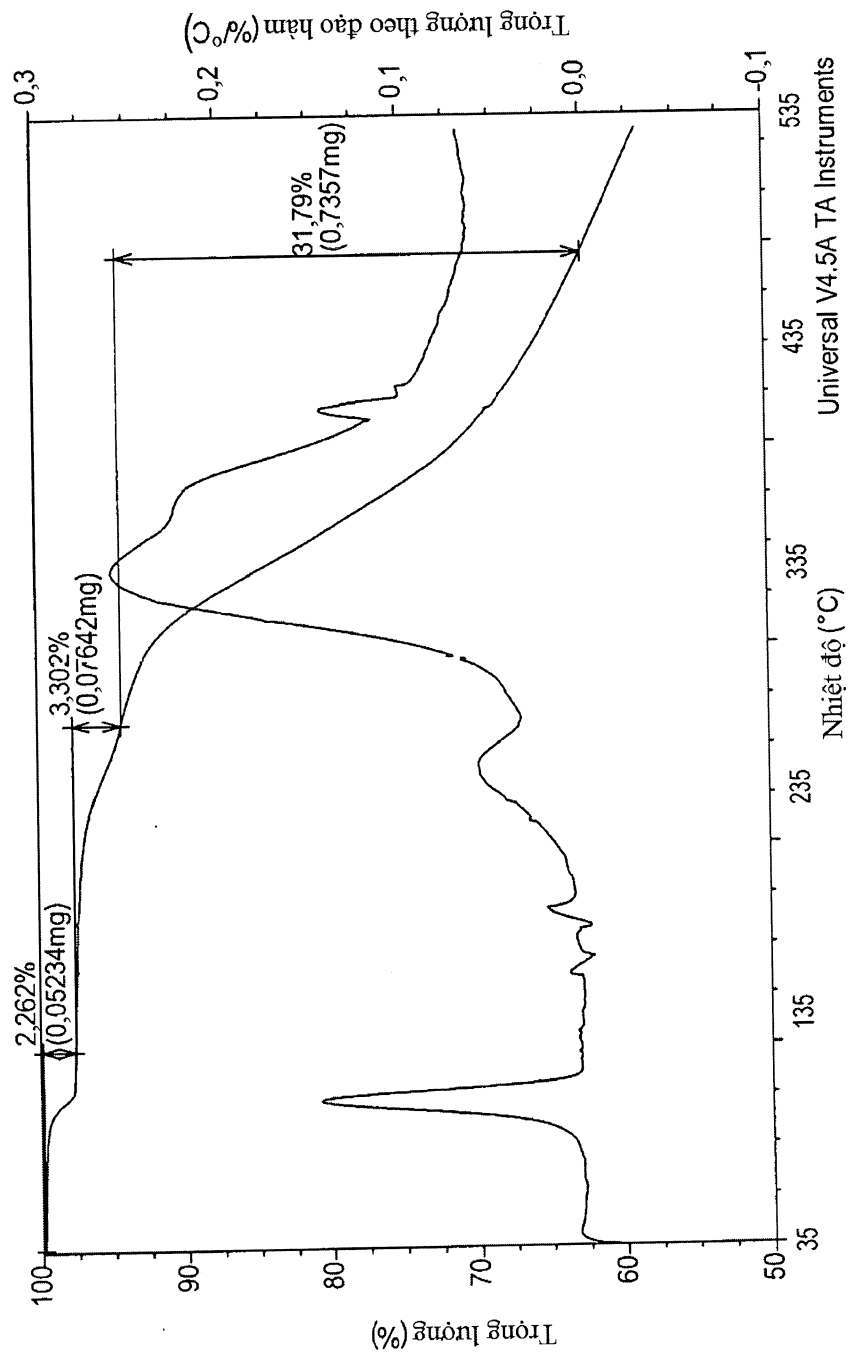
**Hình 19**



**Hình 21**

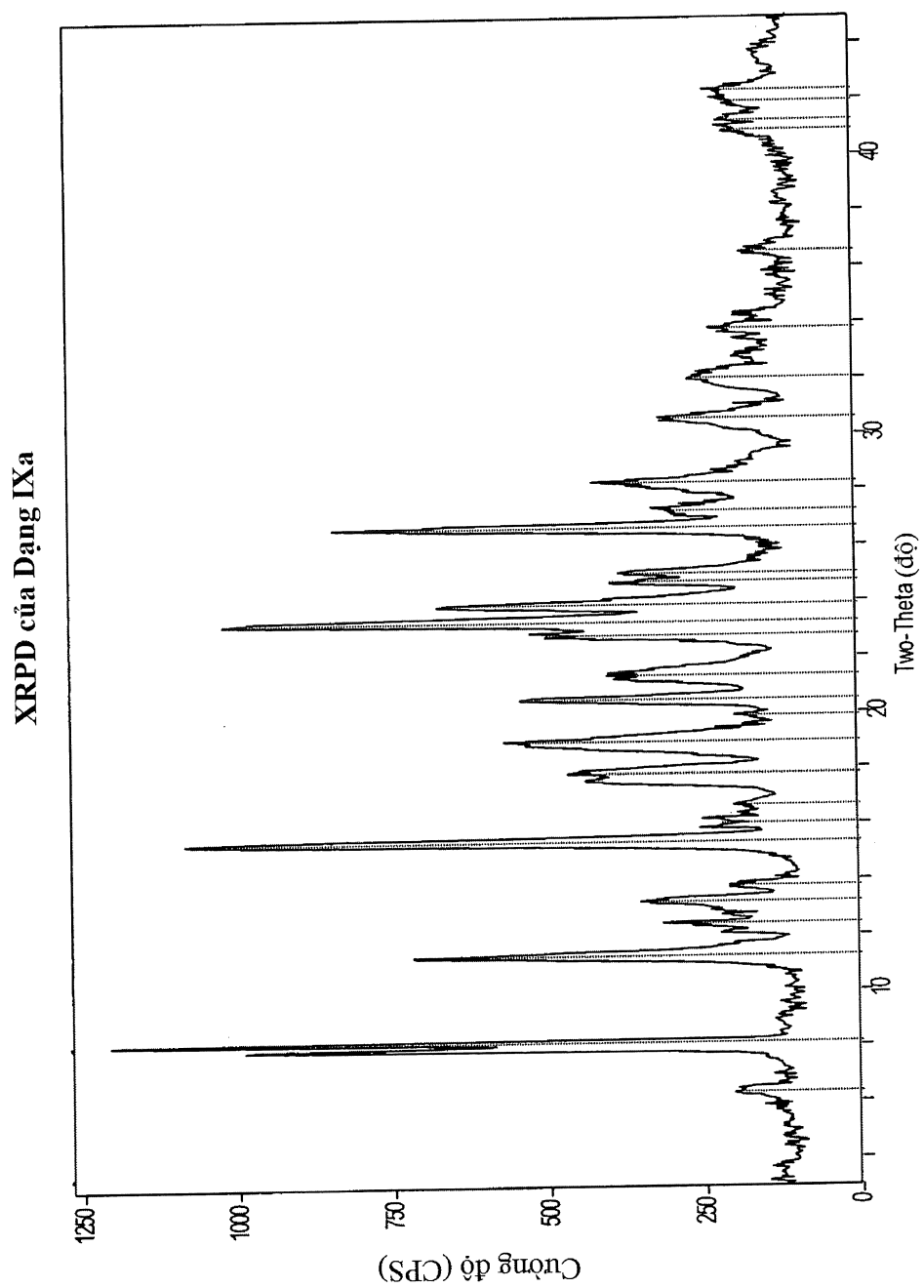
22/29

TGA của Dạng IX

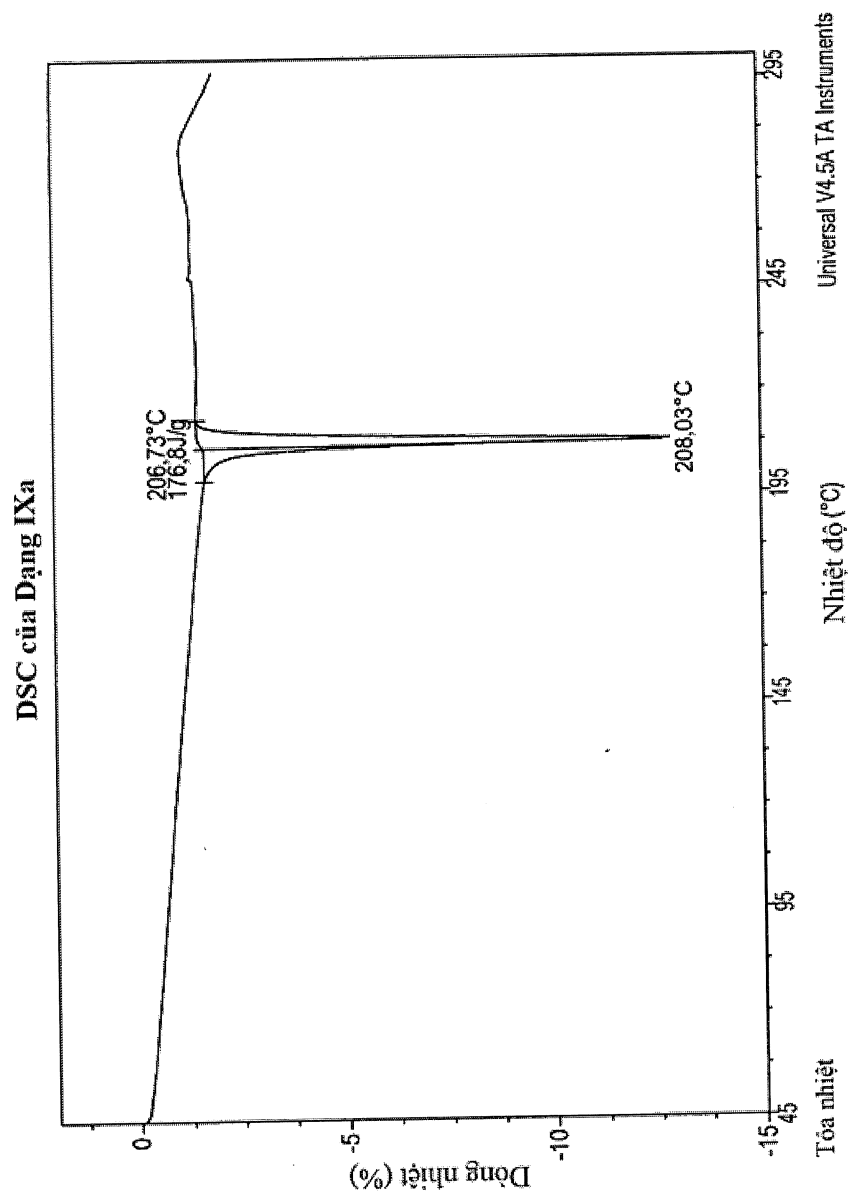


Hình 22

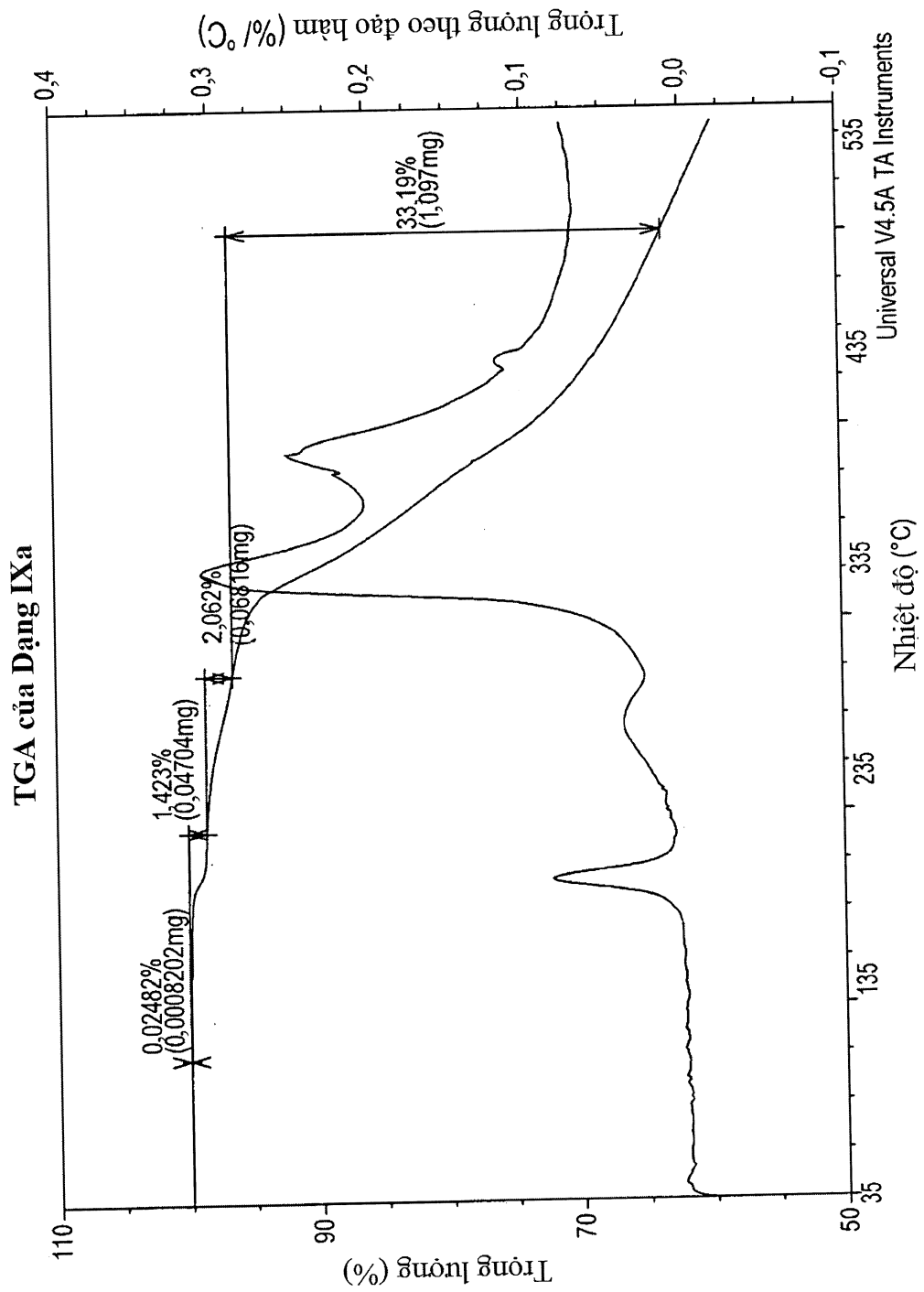
23/29

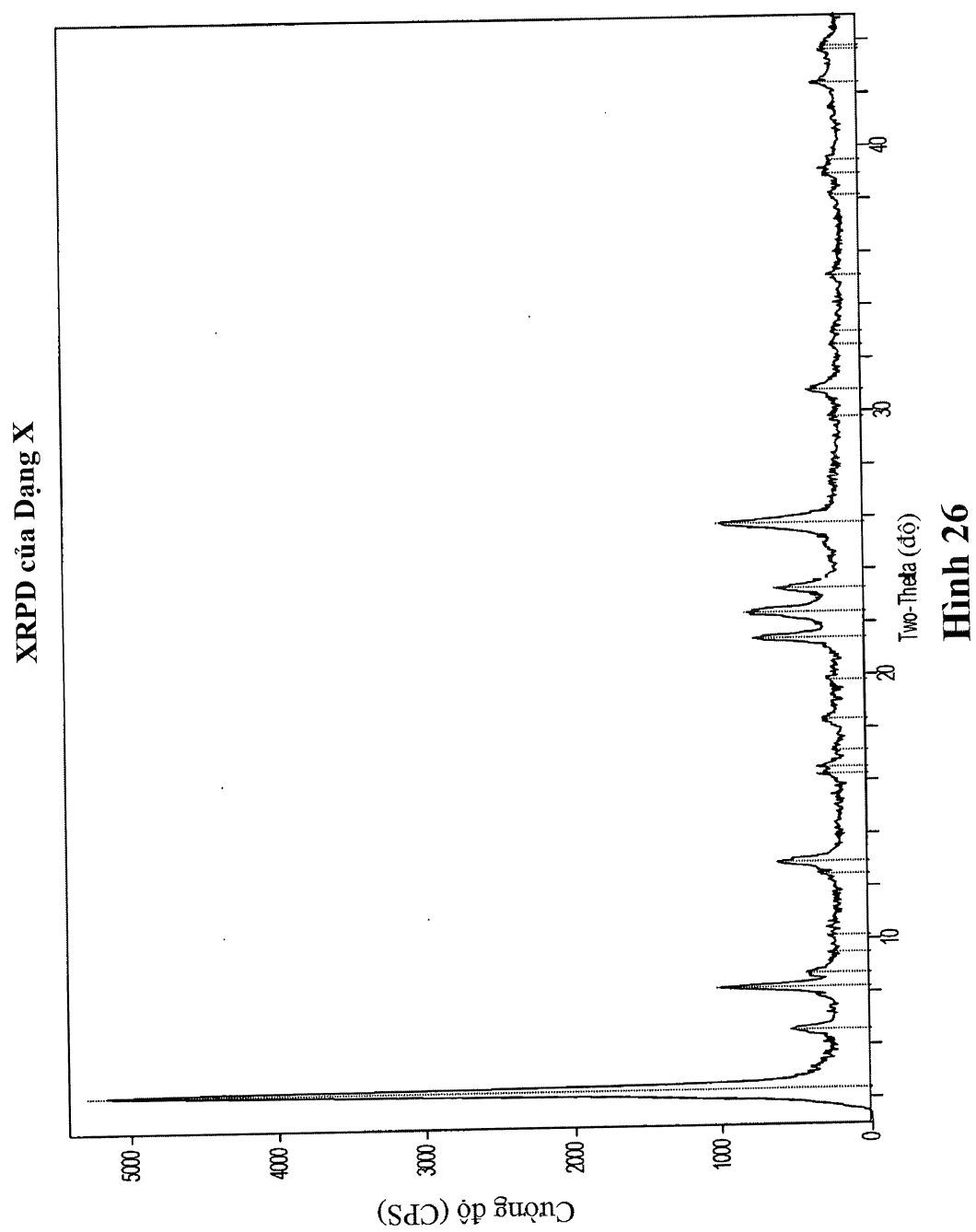
**Hình 23**

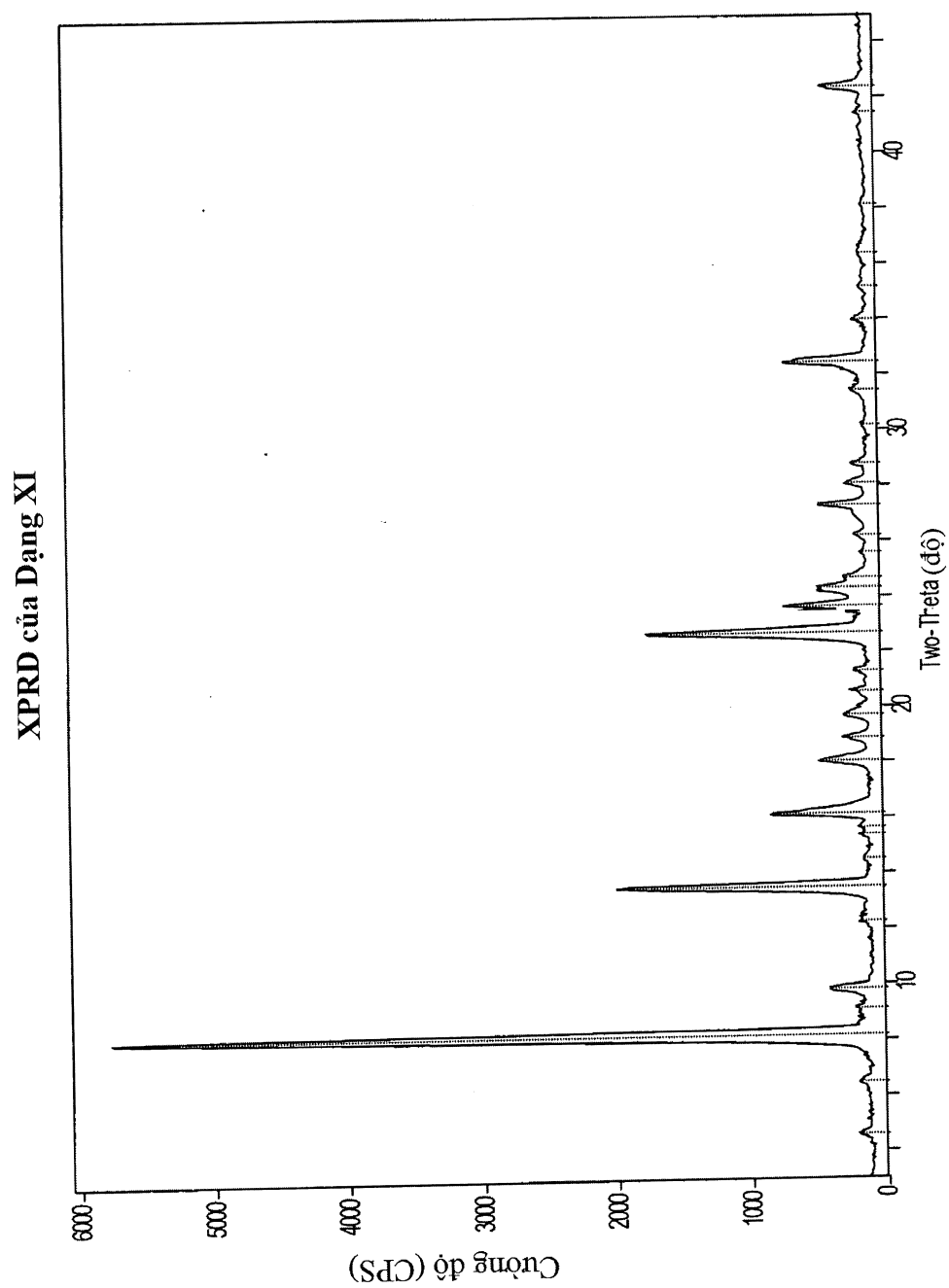
24/29

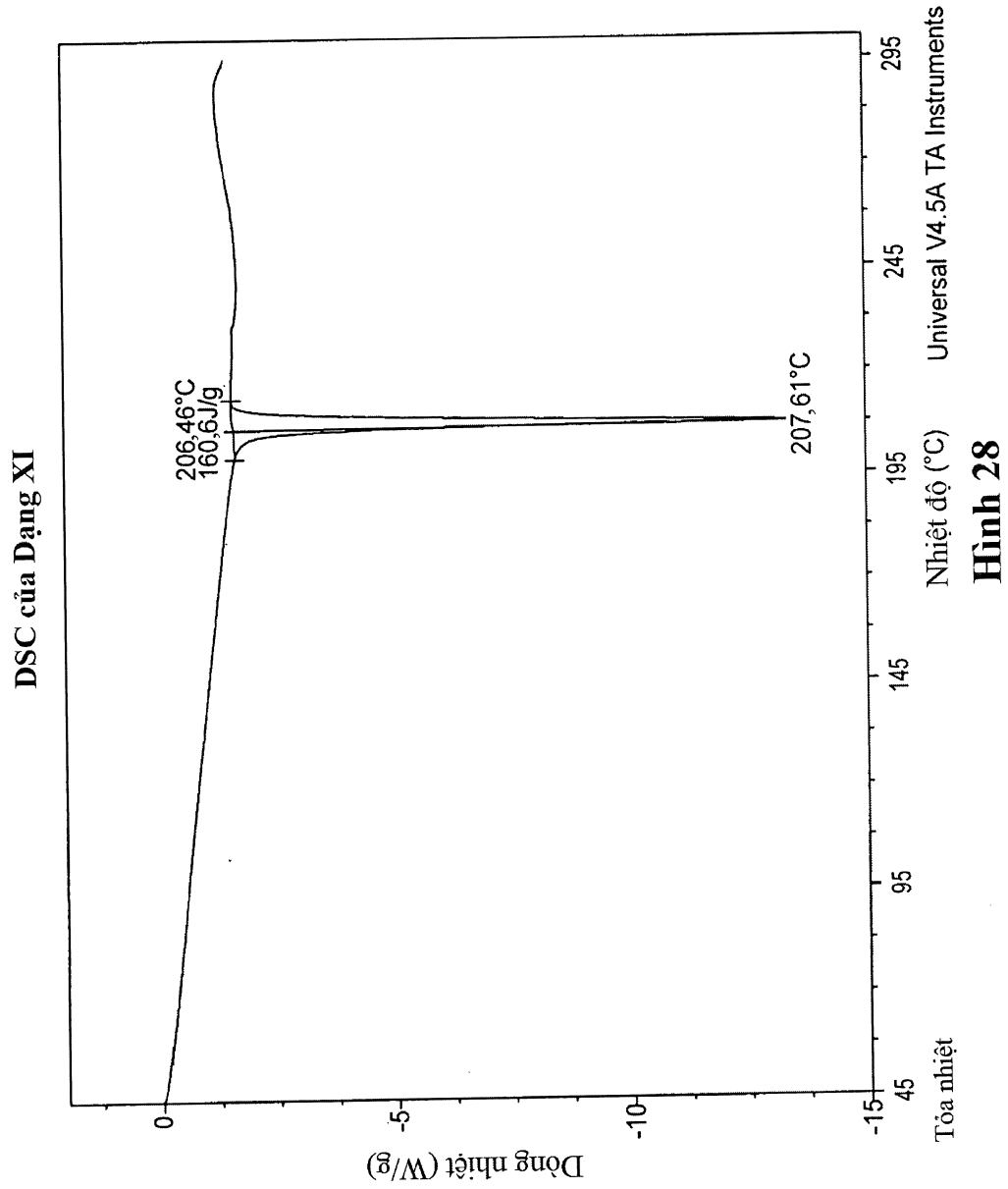


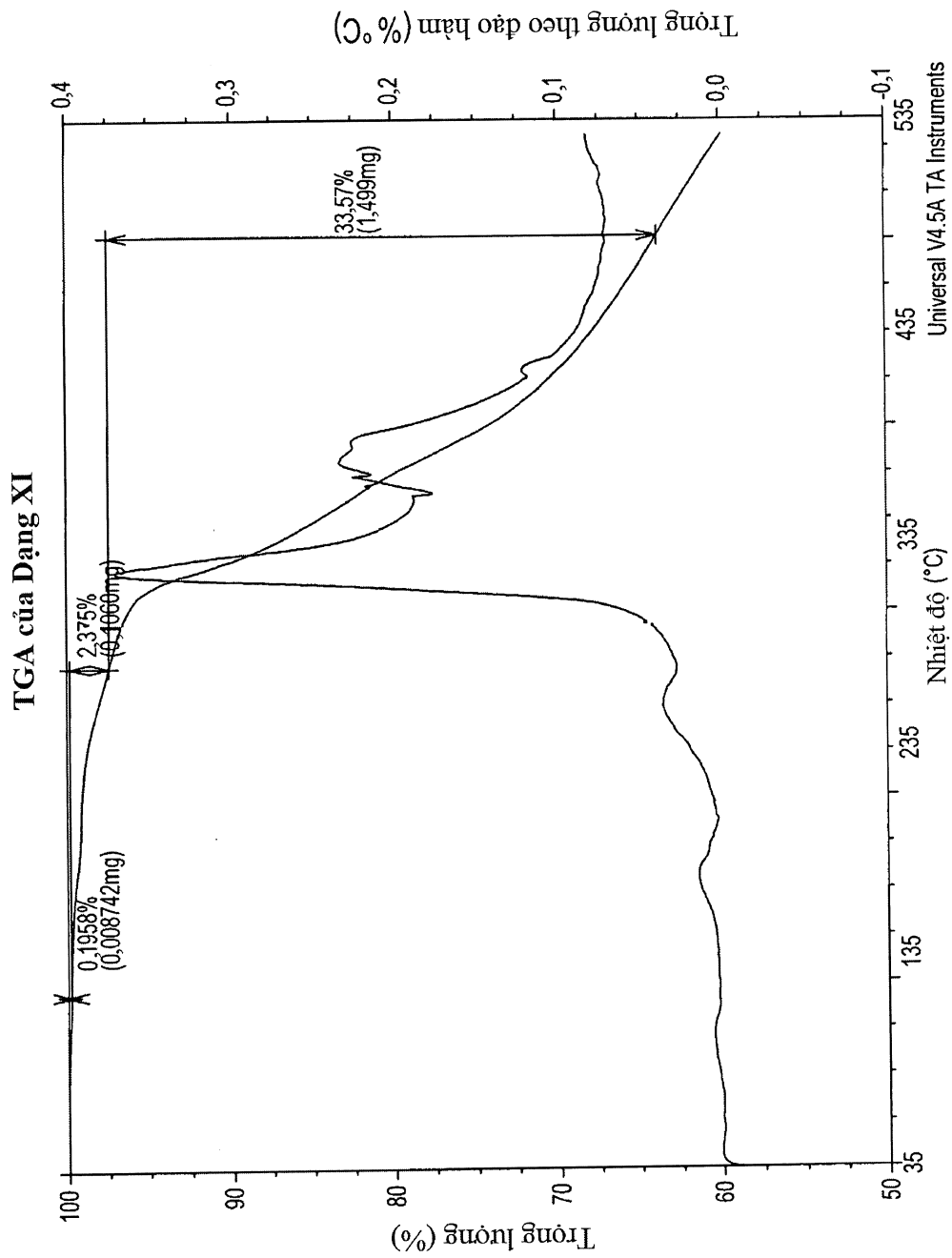
Hình 24

**Hình 25**



**Hình 27**



**Hình 29**