



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

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

(11)



1-0038905

(51)^{2020.01} C07D 403/12; C07D 405/14; C07D
413/14; C07D 403/14

(13) B

(21) 1-2020-03390

(22) 20/11/2018

(86) PCT/US2018/062102 20/11/2018

(87) WO 2019/104086 31/05/2019

(30) 62/589,276 21/11/2017 US

(45) 26/02/2024 431

(43) 26/10/2020 391A1

(73) DENALI THERAPEUTICS INC. (US)

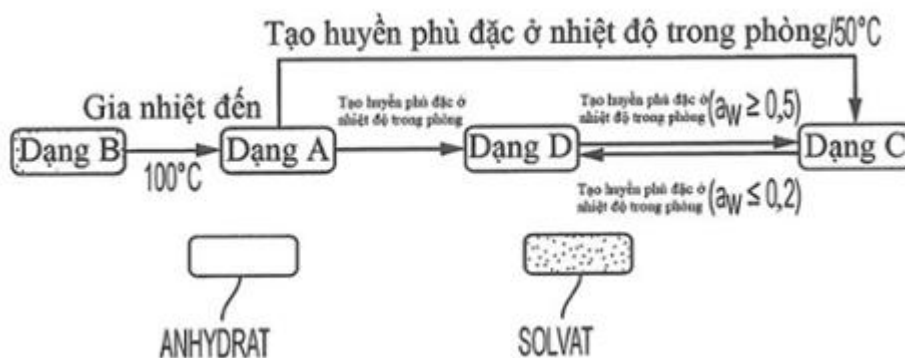
161 Oyster Point Blvd, South San Francisco, California 94080, United States of America

(72) REMARCHUK, Travis (US); SUDHAKAR, Anantha (US).

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

(54) HỢP CHẤT PYRIMIDINYLAMINO-PYRAZOL Ở DẠNG TINH THỂ, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY, VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể và vô định hình của 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril hoặc các solvat, các chất hỗn biến, và các muối được dụng hoặc các dạng đồng tinh thể của nó, và các quy trình để điều chế chúng.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng đa hình của 2-metyl-2-(3-metyl-4-((4-(methylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril để sử dụng trong việc điều trị các bệnh ngoại biên và thoái hóa thần kinh, bao gồm bệnh Parkinson. Sáng chế cũng đề cập đến các quy trình để có được các dạng đa hình.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bằng chứng di truyền và sinh hóa gộp lại cho thấy kinaza có chức năng nhất định trong cơ chế bệnh sinh của các rối loạn thoái hóa thần kinh (Christensen, K.V. (2017) Progress in medicinal chemistry 56:37-80; Fujii, R.N. các đồng tác giả (2015) Science Translational Medicine 7(273):273ra15; Taymans, J.M. các đồng tác giả (2016) Current Neuropsychopharmacology 14(3):214-225). Các chất ức chế kinaza đang được nghiên cứu để điều trị bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, ALS và các bệnh khác (Estrada, A.A. các đồng tác giả (2015) J. Med. Chem. 58(17): 6733-6746; Estrada, A.A. các đồng tác giả (2013) J. Med. Chem. 57:921-936; Chen, H. các đồng tác giả (2012) J. Med. Chem. 55:5536-5545; Estrada, A.A. các đồng tác giả (2015) J. Med. Chem. 58:6733-6746; Chan, B.K. các đồng tác giả (2013) ACS Med. Chem. Lett. 4:85-90; US 8354420; US 8569281; US8791130; US 8796296; US 8802674; US 8809331; US 8815882; US 9145402; US 9212173; US 9212186; và WO 2012/062783.

Nhiều dạng tinh thể với các đặc tính trạng thái rắn khác nhau của dược chất có thể thể hiện các khác biệt về độ sinh khả dụng, thời hạn sử dụng, tính chất hóa lý bao gồm điểm nóng chảy, hình thái tinh thể, tốc độ hòa tan nội tại, độ hòa tan và độ ổn định và trạng thái trong quá trình xử lý. Nhiễu xạ bột tia X (XRPD) là một công cụ rất hiệu quả trong việc xác định các pha tinh thể khác nhau bởi các mẫu hình nhiễu xạ độc nhất của chúng. Các kỹ thuật khác như quang phổ NMR cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn, quang phổ RAMAN, DSC (kỹ thuật đo nhiệt lượng quét vi sai) cũng hữu ích.

Ngành dược phẩm thường phải đối mặt với hiện tượng đa hình của cùng một thực thể hóa học tinh thể. Tính đa hình thường được đặc trưng ở khả năng của dược chất, tức là Hoạt chất Dược (API), tồn tại ở hai hoặc nhiều pha tinh thể có sự sắp xếp và/hoặc

hình thể khác nhau của các phân tử trong mạng tinh thể khiến cho các tinh thể có các tính chất hóa lý khác nhau. Khả năng sản xuất dạng đa hình được chọn chắc chắn là yếu tố chính quyết định sự thành công của sản phẩm thuốc.

Các cơ quan quản lý trên toàn thế giới đòi hỏi một nỗ lực hợp lý để xác định các dạng đa hình của dược chất và kiểm tra các chuyển hóa lẫn nhau giữa các dạng đa hình. Do hành vi của các dạng đa hình thường không thể đoán trước và sự khác biệt tương ứng của chúng về tính chất hóa lý, tính ổn định trong sản xuất giữa các mẻ của cùng một sản phẩm phải được chứng minh. Hiểu đúng về tổng quan về các dạng đa hình và bản chất của các dạng đa hình của dược chất sẽ góp phần giúp ổn định sản xuất.

Việc xác định cấu trúc tinh thể ở mức độ nguyên tử và tương tác giữa các phân tử cung cấp thông tin quan trọng để thiết lập cấu hình tuyệt đối (các chất đồng phân đối ảnh), xác định pha, kiểm soát chất lượng và kiểm soát và tối ưu hóa phát triển quy trình. Kỹ thuật nhiễu xạ tia X được công nhận rộng rãi là một công cụ đáng tin cậy để phân tích cấu trúc tinh thể của các dược chất rắn và xác định dạng tinh thể.

Tính khả dụng của tinh thể đơn của dược chất được ưu tiên do tốc độ và độ chính xác của phương pháp xác định cấu trúc. Tuy nhiên, không phải lúc nào cũng có thể có được tinh thể có kích thước phù hợp để thu thập dữ liệu. Nhiễu xạ bột tia X Synchrotron là kỹ thuật hữu dụng. Trong các tình huống như vậy, cấu trúc tinh thể có thể được giải từ dữ liệu nhiễu xạ bột tia X thu được bằng các kỹ thuật đo ở các điều kiện môi trường và/hoặc ở nhiệt độ hoặc độ ẩm thay đổi.

Vẫn có nhu cầu phát triển các dạng đa hình mới của các dược chất và các phương pháp điều chế chúng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện các mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa các dạng đa hình của hợp chất có Công thức I, các Dạng A, B, C, và D ở dạng biểu đồ.

Fig. 2 thể hiện các mẫu hình XRPD xếp chồng nhau của các dạng đa hình của hợp chất có Công thức I, các Dạng A, B, C, và D.

Fig. 3 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn được xác định bằng tia X của Dạng đa hình A.

Fig. 4 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn được xác định bằng tia X của Dạng đa hình C.

Fig. 5 thể hiện cấu trúc tinh thể đơn được xác định bằng tia X của Dạng đa hình

D.

Fig. 6 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng đa hình A (anhydrat).

Fig. 7 thể hiện dữ liệu TGA và DSC của Dạng đa hình A (anhydrat).

Fig. 8 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng đa hình B (xyclohexanol solvat).

Fig. 9 thể hiện dữ liệu TGA và DSC của Dạng đa hình B (xyclohexanol solvat).

Fig. 10 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng đa hình C (anhydrat).

Fig. 11 thể hiện dữ liệu TGA và DSC của Dạng đa hình C (anhydrat).

Fig. 12 thể hiện mẫu hình XRPD của Dạng đa hình D (anhydrat).

Fig. 13 thể hiện dữ liệu TGA và DSC của Dạng đa hình D (anhydrat).

Fig. 14 là hình ảnh PLM của các tinh thể đơn Dạng C.

Fig. 15 là hình ảnh PLM của các tinh thể đơn Dạng D.

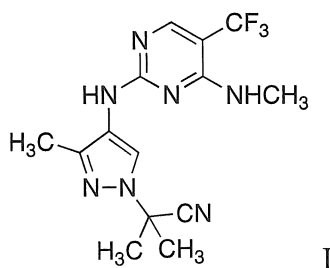
Fig. 16 thể hiện các hình ảnh dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực của Dạng vô định hình E.

Fig. 17 thể hiện nhiễu xạ đồ XRPD của Dạng vô định hình E.

Mô tả chi tiết sáng chế

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên đối với Đơn Tạm thời của Hoa Kỳ số 62/ 589.276 nộp vào ngày 21 tháng 11 năm 2017, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Sáng chế đề cập đến các dạng đa hình tinh thể hoặc vô định hình của chất ức chế pyrimidinylamino-pyrazol kinaza, được đề cập trong bản mô tả này là hợp chất có Công thức I và có cấu trúc:



hoặc các solvat, các chất hỗ biến, hoặc các muối được dụng hoặc các dạng đồng tinh thể của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược chứa dạng đa hình của hợp chất có Công thức I.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tinh thể, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-

yl)propannitril, được chọn từ:

Dạng đa hình B có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1, và 26,6;

Dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8; và

Dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình A có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 7,7, 9,9, 12,7, 13,6, 14,1, 15,4, 15,9, 19,2, 20,5, 21,6, 22,4, 23,2, và 24,7.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình B có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1, và 26,6. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình B có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở 12,9 và $14,8 \pm 0,05$ độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình B là xyclohexanol solvat. Theo một số khía cạnh, nhiệt lượng quét vi sai DSC của Dạng đa hình B cho thấy hai sự kiện thu nhiệt nóng chảy ở nhiệt độ khởi đầu khoảng 87,9 và 103,2 °C.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta xấp xỉ 6,4, 8,1, 8,6, 8,8, 9,9, 10,2, 12,9, 13,8, 15,1, 15,4, 16,5, 19,8, 21,2, 22,1, 23,7, 25,7, và 27,8.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8. Theo các khía cạnh này, Dạng đa hình C còn bao gồm các đỉnh ở 22,1. Theo các khía cạnh này, Dạng đa hình C còn bao gồm các đỉnh ở 16,5 và $22,1 \pm 0,05$ độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở 13,6 và $14,8 \pm 0,05$ độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình C là anhydrat. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình C có sự kiện thu nhiệt nóng chảy được đo bằng kỹ thuật nhiệt lượng quét vi sai (DSC) ở nhiệt độ khởi đầu khoảng 127,8 °C.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 8,0, 8,7, 9,2, 9,8, 10,4, 12,9, 13,4, 14,0, 14,8, 16,4, 18,5, 19,7, 20,0, 20,8, 23,1, 23,3, 23,9, 25,5, và 25,7.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến Dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ

bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở $13,6 \pm 0,05$ độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình D là anhydrat. Theo một số khía cạnh, Dạng đa hình D có sự kiện thu nhiệt nóng chảy được đo bằng kỹ thuật nhiệt lượng quét vi sai (DSC) ở nhiệt độ khởi đầu khoảng 129,1 °C.

Theo một khía cạnh, các hợp chất tinh thể được đề cập đến trong bản mô tả này có khối lượng tăng ít hơn khoảng 1% khi độ ẩm tương đối tăng khoảng từ 0% đến khoảng 95% trong khoảng 180 phút.

Theo một khía cạnh, các hợp chất tinh thể được đề cập đến trong bản mô tả này ổn định ở trong môi trường có nhiệt độ khoảng 40 °C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong ít nhất 6 tháng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tinh thể, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(methylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và $27,8 \pm 0,3$ độ 2-theta.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất tinh thể, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(methylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và $27,8 \pm 0,05$ độ 2-theta.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến chế phẩm dược chứa lượng hữu hiệu trong điều trị bệnh của dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình của hợp chất có Công thức I hoặc các solvat, các chất hỗ biến, hoặc các muối được dụng hoặc các dạng đồng tinh thể của chúng, và chất mang, chất chảy, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế dạng tinh thể đa hình hoặc vô định hình của hợp chất có Công thức I hoặc các solvat, các chất hỗ biến, hoặc các muối được dụng hoặc các dạng đồng tinh thể của chúng.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế dạng tinh thể đa hình bao gồm bước gia nhiệt ở 50°C hoặc cao hơn 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(methylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril trong methyl *tert*-butyl ete, xyclopentyl methyl ete, etyl axetat, isopropyl axetat, hoặc các dạng kết hợp của các dung môi này và dung môi không phân cực như heptan, và sau đó làm nguội hỗn hợp này để tạo ra tinh thể đa hình Dạng C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc

trung ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8 độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, hỗn hợp này được tạo mầm tinh thể.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế dạng tinh thể đa hình bao gồm bước gia nhiệt ở 50°C hoặc cao hơn, dung dịch khan chứa 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril trong metyl *tert*-butyl ete, xyclopentyl metyl ete, etyl axetat, isopropyl axetat, hoặc các dạng kết hợp của các dung môi này, và dung môi không phân cực như heptan, và sau đó làm nguội hỗn hợp này để tạo ra tinh thể đa hình Dạng D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0 độ 2-theta. Theo một số khía cạnh, hỗn hợp này được tạo mầm tinh thể.

Theo một khía cạnh, tinh thể đa hình được đề cập trong bản mô tả này được nghiền nhỏ. Theo một khía cạnh khác, tinh thể đa hình anhydrat được đề cập trong bản mô tả này được nghiền nhỏ.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất vô định hình, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất vô định hình, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril, bao gồm bước gia nhiệt dạng tinh thể của hợp chất này cho đến khi tan, sau đó làm lạnh tạo ra hợp chất vô định hình. Theo một khía cạnh bước làm lạnh là làm lạnh nhanh, như trong bể nitơ lỏng hoặc nước đá khô.

ĐỊNH NGHĨA

Trừ khi được định nghĩa khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa giống như được hiểu bởi người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật của sáng chế này, và phù hợp với:

Các từ "bao gồm", "gồm", "gồm có", "chứa" và "có chứa" khi được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ này được dự định để chỉ sự có mặt của các đặc điểm, số nguyên, thành phần hoặc các bước đã nêu, nhưng chúng không loại trừ sự có mặt hoặc có thêm một hoặc nhiều đặc điểm, số nguyên, thành phần, bước hoặc nhóm khác của chúng.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" khi được sử dụng liên quan đến các vị trí đỉnh của mẫu hình nhiễu xạ bột tia X chỉ sự biến

thiên vốn có của các đỉnh này phụ thuộc vào, ví dụ, hiệu chuẩn của thiết bị được sử dụng, quy trình được sử dụng để tạo ra dạng đa hình, tuổi của vật liệu được kết tinh và các yếu tố tương tự, tùy thuộc vào thiết bị được sử dụng. Trong trường hợp này, độ biến thiên đo của thiết bị là khoảng cộng/trừ $\pm 0,3$ độ 2-theta (θ). Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, từ bản mô tả này, sẽ hiểu việc sử dụng "khoảng" hoặc "xấp xỉ" trong ngữ cảnh này trừ khi được quy định khác (ví dụ: $\pm 0,05$ độ 2-theta). Thuật ngữ "khoảng" hoặc "xấp xỉ" liên quan đến các tham số được xác định khác, ví dụ, hàm lượng nước, C_{max} , t_{max} , AUC, tốc độ hòa tan nội tại, nhiệt độ và thời gian, chỉ mức độ biến thiên vốn có, ví dụ, trong quá trình đo thông số hoặc thu thập thông số đó. Người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này, từ bản mô tả này, sẽ hiểu được sự biến thiên của thông số đưa ra bằng cách sử dụng từ khoảng hoặc xấp xỉ.

"Dạng đa hình", như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ sự xuất hiện của các dạng tinh thể khác nhau của một hợp chất khác nhau về cách sắp xếp hoặc cấu hình/cấu dạng nhưng có cùng thành phần hóa học. Các dạng tinh thể có sự sắp xếp và/hoặc các cấu dạng khác nhau của phân tử trong mạng tinh thể. Các solvat là các dạng tinh thể có chứa lượng dung môi tỷ lệ hoặc không tỷ lệ. Nếu dung môi được đưa vào là nước, solvat này thường được gọi là hydrat. Hydrat/solvat có thể tồn tại dưới các dạng đa hình đối với các hợp chất có cùng hàm lượng dung môi nhưng cách sắp xếp hoặc cấu trúc mạng tinh thể khác nhau. Do đó, hợp chất đơn lẻ có thể có nhiều dạng đa hình khác nhau trong đó mỗi dạng có các tính chất vật lý riêng biệt và khác nhau, như profin hòa tan, nhiệt độ điểm nóng chảy, độ hút ẩm, hình dạng hạt, hình thái, mật độ, độ chảy, độ xếp chặt và/hoặc các đỉnh nhiễu xạ tia X. Độ hòa tan của mỗi dạng đa hình có thể khác nhau, do đó, xác định sự tồn tại của các dạng dược chất đa hình là điều cần thiết để tạo ra các dược phẩm có profin hòa tan có thể dự đoán được. Điều mong muốn là xác định đặc điểm và nghiên cứu tất cả các dạng trạng thái rắn của dược chất, bao gồm tất cả các dạng đa hình, và để xác định độ ổn định, khả năng hòa tan và tính chất chảy của từng dạng đa hình. Các dạng đa hình của hợp chất có thể được phân biệt trong phòng thí nghiệm bằng cách đo nhiễu xạ tia X và bằng các phương pháp khác như, kỹ thuật đo quang phổ hồng ngoại hoặc Raman hoặc phổ NMR trạng thái rắn. Để hiểu tổng quan về các dạng đa hình và các ứng dụng dược phẩm của các dạng đa hình, xem tài liệu: G. M. Wall, Pharm Manuf. 3:33 (1986); J. K. Halebian và W. McCrone, J. Pharm. Sci., 58:911 (1969); "Polymorphism in Pharmaceutical Solids, xuất bản lần thứ hai (Drugs and the

Pharmaceutical Sciences)", Harry G. Brittain, Ed. (2011) CRC Press (2009); và J. K. Haleblan, J. Pharm. Sci., 64, 1269 (1975), tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Ký hiệu viết tắt "XRPD" nghĩa là nhiễu xạ bột tia X là kỹ thuật phân tích đo độ nhiễu xạ của các tia X với sự có mặt của thành phần rắn với sự thể hiện mẫu hình nhiễu xạ tia X. Mẫu hình nhiễu xạ tia X có thể được tạo ra bằng cách sử dụng phương pháp chiếu xạ $\text{CuK}\alpha 1$. Các vật liệu là tinh thể và có các mảng nguyên tử lặp lại đều đặn tạo ra mẫu hình bột đặc trưng. Các vật liệu có các ô đơn vị tương tự sẽ tạo ra các mẫu hình nhiễu xạ tia X ở vị trí tương tự như được đo theo độ 2θ (theta). Các solvat có tính chất này được gọi là các solvat đẳng cấu hoặc đẳng hình. Cường độ của các phản xạ thay đổi theo mật độ electron gây ra nhiễu xạ cũng như mẫu, phương pháp chuẩn bị mẫu và các thông số của thiết bị. Phân tích dữ liệu XRPD dựa trên sự xuất hiện tổng quát của (các) mẫu hình bột được đo tương ứng với phản ứng đã biết của hệ nhiễu xạ tia X được sử dụng để thu dữ liệu. Đối với các đỉnh nhiễu xạ có thể có mặt trong mẫu hình bột, vị trí, hình dạng, chiều rộng và phân bố cường độ tương đối của chúng có thể được sử dụng để mô tả kiểu trật tự trạng thái rắn trong mẫu hình bột này. Vị trí, hình dạng và cường độ phân tán khuếch tán rộng (quảng) bất kỳ trên đỉnh của đường nền thiết bị có thể được sử dụng để mô tả mức độ và kiểu rối loạn trạng thái rắn. Sự thể hiện kết hợp về trật tự và rối loạn trạng thái rắn có mặt trong mẫu hình bột là thước đo định tính về cấu trúc vĩ mô của mẫu.

Thuật ngữ "đồng tinh thể" chỉ phức hợp phân tử tinh thể gồm hai hoặc nhiều hợp chất phân tử khác nhau nói chung theo hệ số tỷ lệ lượng, không phải là dung môi hay muối đơn giản. Các đồng tinh thể này bao gồm phức hợp liên kết hydro với coforme "được dụng" (Aitipamula, S. các đồng tác giả (2012) Cryst. Growth Des. 12(5):2147–2152). Các coforme bao gồm, nhưng chỉ không giới hạn, axit axetylsalixylic, axit trans-acontic, axit adipic, axit L-ascorbic, axit benzoic, axit xitric, fructoza, axit fumaric, axit gallic, glucoza, axit glutaric, axit hippuric, axit 4-hydroxybenzoic, axit maleic, axit malonic, manitol, nicotinamit, axit nicotinic, phenylalanin, riboflavin, axit salixylic, axit succinic, và axit vanillic.

Cụm từ "muối được dụng" như được sử dụng trong bản mô tả này, đề cập đến muối hữu cơ hoặc muối vô cơ được dụng của hợp chất theo sáng chế. Các muối lấy làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn, các muối sulfat, xitrat, axetat, oxalat, clorua,

bromua, iodia, nitrat, bisulfat, phosphat, phosphat axit, isonicotinat, lactat, salixylat, xitrat axit, tartrat, oleat, tannat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat “mesylat”, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat, và pamoat (tức là, 1,1'-metylen-bis -(2-hydroxy-3-naphtoat)). Các muối khác bao gồm muối axit như các coforme được mô tả ở trên. Muối được dụng có thể bao gồm phân tử tạp chất khác như ion axetat, ion succinat hoặc ion đối khác. Ion đối có thể là gốc hữu cơ hoặc vô cơ bất kỳ có điện tích ổn định trên hợp chất gốc. Ngoài ra, muối được dụng có thể có nhiều hơn một nguyên tử tích điện trong cấu trúc của nó. Các trường hợp trong đó nhiều nguyên tử tích điện là một phần của muối được dụng thể có nhiều ion đối. Do đó, muối được dụng có thể có một hoặc nhiều nguyên tử tích điện và/hoặc một hoặc nhiều ion đối.

Muối được dụng mong muốn này có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này. Ví dụ, xử lý bazơ tự do với axit vô cơ, như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit maleic, axit succinic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha hydroxy, như axit xitric hoặc axit tartaric, axit amin, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinnamic, axit sulfonic, như axit *p*-toluensulfonic hoặc axit etansulfonic, hoặc các axit tương tự. Các axit được cho là phù hợp để tạo ra các muối được dụng hoặc có ích về mặt dược phẩm từ các hợp chất được bazơ được thảo luận, ví dụ, trong tài liệu của Stahl PH, Wermuth CG. editors. Handbook of Pharmaceutical Salts; Properties, Selection và Use, tái bản có chỉnh sửa lần thứ 2 (International Union of Pure và Applied Chemistry). 2012, New York: Wiley-VCH; S. Berge các đồng tác giả, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1 19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201 217; Anderson các đồng tác giả, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; Remington's Pharmaceutical Sciences, xuất bản lần thứ 18, (1995) Mack Publishing Co., Easton PA; và trong tài liệu The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. trên website của họ). Các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Cụm từ "được dụng" chỉ chất hoặc chế phẩm phải tương thích về mặt hóa học

và/hoặc độc tính học, với các yếu tố khác bao gồm dạng công thức chế phẩm và/hoặc động vật có vú được điều trị bằng chất hoặc chế phẩm đó.

"Solvat" chỉ liên hợp hoặc phức hợp gồm một hoặc nhiều phân tử dung môi và hợp chất theo sáng chế. Các ví dụ về các dung môi tạo ra solvat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nước, isopropanol, etanol, metanol, xyclohexanol, DMSO, etyl axetat, axit axetic, và etanolamin. Các dung môi khác có thể tạo thành các solvat gồm có các nhóm Lớp 2 và 3 trong tài liệu "Q3C - Tables and List Guidance for Industry:" (Tháng 06 năm 2017) US Dept. HHS, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation và Research (CDER) and Center for Biologics Evaluation và Research (CBER). Nhóm Lớp 2 gồm các dung môi có thể tạo ra các solvat là: Axetonitril, clobenzen, cloroform, xyclohexan, Cumen, 1,2-Dicloeten, Diclometan, 1,2-Dimetoxyetan, *N,N*-Dimetylxetamit, *N,N*-Dimetylformamit, 1,4-Dioxan, 2-etoxyetanol, etylenglycol, formamit, hexan, Metanol, 2-Metoxyetanol, Metylbutyl keton, Metylxcyclohexan, Metylisobutylketon, *N*-Metylpyrrolidon, Nitrometan, Pyridin, Sulfolan, Tetrahydrofuran (THF), Tetralin, toluen, Tricloeten, và Xylen. Nhóm Lớp 3 gồm các dung môi có thể tạo thành các solvat là: axit Axetic, Heptan, Axeton, Isobutyl axetat, Anisol, Isopropyl axetat, 1-Butanol, Metyl axetat, 2-Butanol, 3-Metyl-1-butanol, Butyl axetat, Metyletyl keton, *tert*-Butylmetyl ete, 2-Metyl-1-propanol, Dimetyl sulfoxit, Pentan, Etanol, 1-Pentanol, Etyl axetat, 1-Propanol, Etyl ete, 2-Propanol, Etyl format, Propyl axetat, axit Formic, và Trietylamin.

Thuật ngữ "hydrat" để chỉ phức hợp trong đó phân tử dung môi là nước.

Thuật ngữ "bất đối xứng" chỉ các phân tử có đặc tính không chồng khít với hình ảnh gương của chúng, trong khi thuật ngữ "đối xứng" dùng để chỉ các phân tử có thể chồng khít với hình ảnh qua gương của chúng.

Thuật ngữ "đồng phân lập thể" dùng để chỉ các hợp chất có cấu tạo hóa học giống hệt nhau, nhưng khác nhau về sự sắp xếp của các nguyên tử hoặc nhóm trong không gian.

"Chất đồng phân không đối quang" dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng và có các phân tử không phải là các hình ảnh qua gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các tính chất vật lý khác nhau, ví dụ: điểm nóng chảy, điểm sôi, tính chất quang phổ và độ phản ứng. Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có thể tách theo các quy trình phân tích có độ phân giải cao

như điện di và sắc ký.

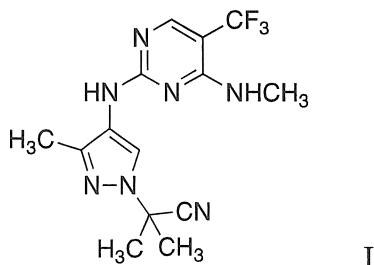
"Các chất đồng phân đối ảnh" đề cập đến hai đồng phân lập thể của một hợp chất mà các hình ảnh qua gương của chúng không chồng khít nhau.

Các định nghĩa và các quy ước hóa học lập thể được sử dụng ở đây nói chung tuân theo tài liệu của S. P. Parker, Ed., *McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; và Eliel, E. và Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa các trung tâm bất đối xứng hoặc đối xứng, và do đó tồn tại dưới các dạng đồng phân lập thể khác nhau. Tất cả các dạng đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế được dự định bao gồm nhưng không giới hạn ở các chất đồng phân không đối quang, các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân cản quay, cũng như các hỗn hợp của các đồng phân này như các hỗn hợp raxemic, tạo thành một phần của sáng chế. Nhiều hợp chất hữu cơ tồn tại ở dạng quang hoạt, tức là, chúng có khả năng làm quay mặt phẳng của ánh sáng phân cực phẳng. Để mô tả về hợp chất quang hoạt, tiền tố D và L, hoặc R và S, được sử dụng để biểu thị cấu hình tuyệt đối của phân tử với (các) trung tâm bất đối xứng của nó. Các tiền tố d và l hoặc (+) và (-) được sử dụng để chỉ định dấu hiệu quay của ánh sáng phân cực phẳng bởi hợp chất, với (-) hoặc l có nghĩa là hợp chất đó là có cấu hình quay trái. Hợp chất có tiền tố (+) hoặc d là có cấu hình quay phải. Đối với cấu trúc hóa học nhất định, các đồng phân lập thể này giống hệt nhau ngoại trừ chúng là hình ảnh qua gương của nhau. Đồng phân lập thể cụ thể cũng có thể được gọi là chất đồng phân đối ảnh và hỗn hợp các đồng phân như vậy thường được gọi là hỗn hợp đồng phân đối ảnh. Hỗn hợp các chất đồng phân đối ảnh có tỷ lệ 50:50 được gọi là hỗn hợp raxemic hoặc raxemat, có thể xảy ra khi không xảy ra sự chọn lọc lập thể hoặc đặc thù lập thể trong phản ứng hoặc quy trình hóa học. Các thuật ngữ "hỗn hợp raxemic" và "raxemat" dùng để chỉ hỗn hợp đẳng mol của hai loại đồng phân đối ảnh, không có tính quang hoạt.

Thuật ngữ "chất hỗ biến" hay "dạng hỗ biến" dùng để chỉ các đồng phân cấu trúc có các mức năng lượng khác nhau mà có thể chuyển đổi qua lại lẫn nhau thông qua hàng rào năng lượng thấp. Ví dụ, các chất hỗ biến proton (còn được gọi là các chất hỗ biến hướng proton) bao gồm dạng chuyển hóa lẫn nhau thông qua sự di chuyển của proton, như các đồng phân keto-enol và imin-enamin. Các chất hỗ biến hóa trị bao gồm các dạng chuyển hóa lẫn nhau bằng cách tổ chức lại một số electron liên kết.

HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Sáng chế đề cập đến các dạng đa hình hoặc vô định hình của hợp chất có Công thức I, (Số đăng ký CAS là 1374828-69-9), có cấu trúc:



và có tên là: 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metyl-amino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril (WO 2012/062783; US 8815882; US 2012/0157427, mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn). Như được sử dụng trong bản mô tả này, hợp chất có Công thức I bao gồm các chất hỗn biến, và các muối được dùng hoặc các dạng đồng tinh thể của nó. Hợp chất có Công thức I là API (Thành phần Hoạt chất Dược) trong các dạng công thức chế phẩm để sử dụng trong điều trị thoái hóa thần kinh và các rối loạn khác với pKa khi được proton hóa tính toán được là 6,7 và 2,1.

TẠO TINH THỂ VÀ SÀNG LỌC HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Các thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình ban đầu được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều phương pháp kết tinh hoặc chuyển tiếp dạng rắn, bao gồm: bổ sung phản dung môi, bổ sung phản dung môi ngược, bay hơi chậm, làm lạnh chậm, tạo huyền phù đặc ở nhiệt độ phòng (RT), tạo huyền phù đặc ở 50 °C, khuếch tán hơi rắn, khuếch tán hơi lỏng và kết tinh do polyme gây ra. Sử dụng tất cả các phương pháp này, xác định được loại tinh thể Dạng A. Hình ảnh qua kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM) của Dạng A nhận được từ các phương pháp sàng lọc dạng đa hình khác nhau đã được thu thập (Ví dụ 5). Các hạt thu được thông qua phương pháp bổ sung phản dung môi cho thấy hạt có kích thước nhỏ với đường kính khoảng 20 đến 50 micron (μm) trong khi các phương pháp bay hơi chậm, làm lạnh chậm (trừ THF/isooctan), khuếch tán hơi lỏng và kết tinh do polyme gây ra tạo thành các hạt có kích thước lớn hơn. Phương pháp bổ sung isooctan vào dung dịch diclometan (DCM) chứa hợp chất Công thức I tạo thành các hạt có kích thước đồng đều nhất. Hợp chất có Công thức I thô được kết tinh từ THF/*n*-heptan và sau đó được micron hóa. Quy trình kết tinh được phát triển để kiểm soát kích thước hạt.

Tổng cộng có bốn dạng tinh thể (Dạng A, B, C và D) và dạng vô định hình E của

hợp chất Công thức I đã được điều chế, bao gồm 3 anhydrat (Dạng A, C và D) và một solvat (Dạng B). Các thí nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc chỉ ra rằng Dạng D ổn định hơn về mặt nhiệt động khi hoạt độ nước $a_w \leq 0,2$ ở nhiệt độ trong phòng, trong khi Dạng C ổn định hơn khi $a_w \geq 0,5$ ở nhiệt độ trong phòng. Thử nghiệm đánh giá độ hòa tan trong 24 giờ cho thấy độ hòa tan của Dạng A, C và D trong H₂O ở nhiệt độ trong phòng lần lượt là 0,18, 0,14 và 0,11 mg/mL. Kết quả DVS (hấp thụ hơi động) chỉ ra rằng Dạng A và D không hút ẩm như được xác định bởi lượng nước hút vào có thể đảo ngược là nhỏ hơn 0,1% trong thử nghiệm DVS, trong khi Dạng C hơi hút ẩm. Một số dữ liệu đặc trưng của và các quan sát nhất định về các dạng tinh thể được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1 Tóm tắt đặc điểm của các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức I

Dạng Tinh thể	Khối lượng mất đi trong phân tích TGA (%)	Hiện tượng thu nhiệt trong phân tích DSC (°C, nhiệt độ khởi đầu)	Nhận biết Dạng	Độ tan trong 24 giờ trong H ₂ O ở nhiệt độ trong phòng (mg/mL)	Độ hút ẩm	Entanpi ΔH (J/g)
Dạng A	0,6	122,8	Anhydrat	0,18	Không hút ẩm	91,2
Dạng B	13,9	87,9, 103,2	Xyclohexanol solvat	Không xác định	Không xác định	65,3
Dạng C	0,8	127,8	Anhydrat	0,14	Hút ẩm nhẹ	94,37
Dạng D	0,5	129,1	Anhydrat	0,11	Không hút ẩm	90,28

Phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với Dạng A và C cho thấy Dạng C có điểm nóng chảy cao hơn và nhiệt nóng chảy cao hơn (Bảng 1), cho thấy hai dạng này là đơn hướng với Dạng C là dạng ổn định hơn. Các thử nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc của Dạng A và C với tỷ lệ 1: 1 trong nhiều loại dung môi khác nhau luôn tạo ra Dạng C xác nhận rằng Dạng C ổn định hơn Dạng A. Theo đó, Dạng C được tạo ra ngay cả khi mẻ kết tinh được tạo mầm tinh thể là mầm Dạng A.

CÁC DẠNG ĐA HÌNH CỦA HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Các đặc điểm vật lý và các mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau được đánh giá để xác định dạng tinh thể phù hợp của hợp chất có Công thức I để tiếp tục phát triển. Đến nay, tổng cộng bốn dạng tinh thể A, B, C và D đã được điều chế. Dạng vô định hình E

cũng đã được điều chế. Tất cả các dạng tinh thể được xác định đặc điểm bằng phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD) theo các quy trình trong Ví dụ 6, và phân tích nhiệt trọng trường (TGA) và phân tích nhiệt lượng quét vi sai (DSC) theo các quy trình trong Ví dụ 7, nghiên cứu nhận dạng dạng tinh thể đã xác nhận rằng Dạng A, C và D là anhydrat và Dạng B là xylohexanol solvat. Tóm tắt đặc điểm cho tất cả các dạng tinh thể được trình bày trong Bảng 1. Mỗi quan hệ ổn định nhiệt động giữa ba anhydrat (Dạng A, C và D) đã được nghiên cứu thông qua các thí nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc. Chi tiết mỗi quan hệ chuyển hóa lẫn nhau được mô tả trong biểu đồ (thể hiện trong Fig. 1). Mỗi quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa Dạng C và D có liên quan đến hiệu ứng dung môi của H₂O. Dạng D ổn định hơn về mặt nhiệt động học khi $a_w \leq 0,2$ ở nhiệt độ trong phòng (nhiệt độ trong phòng, 25 ± 2 °C), trong khi Dạng C ổn định hơn khi $a_w \geq 0,5$ ở nhiệt độ trong phòng. Các Dạng A, C và D được đánh giá tiếp bằng độ hòa tan trong 24 giờ trong H₂O và độ hút ẩm. Độ hòa tan trong 24 giờ của Dạng A, C và D trong H₂O ở nhiệt độ trong phòng lần lượt là 0,18, 0,14 và 0,11 mg/mL. Không quan sát thấy có sự thay đổi dạng tinh thể sau thử nghiệm đánh giá độ hòa tan trong 24 giờ. Dữ liệu hấp phụ hơi động (DVS) cho thấy Dạng A và D không hút ẩm, trong khi Dạng C hơi hút ẩm. Dựa trên các kết quả đánh giá và phân tích đặc điểm, cả hai Dạng C và D đều cho thấy có các đặc tính hóa lý vượt trội, bao gồm độ tinh thể cao, trọng lượng bị mất thấp theo đánh giá TGA (Wt) và đường thu nhiệt DSC đơn sắc nét. Tuy nhiên, việc xem xét hiệu ứng dung môi của H₂O liên quan đến mỗi quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa Dạng C và D, có thể giúp để kiểm soát hàm lượng nước trong các dung môi xử lý và độ ẩm tương đối của môi trường trong quá trình sản xuất và lưu trữ ($a_w \geq 0,5$ đối với Dạng C, $a_w \leq 0,2$ đối với Dạng D).

Tổng cộng có bốn dạng tinh thể A, B, C và D của hợp chất có Công thức I và một dạng vô định hình E được điều chế. Sự xếp chồng của các mẫu hình XRPD của các dạng tinh thể của hợp chất có Công thức I được thể hiện trong Fig. 2.

SỰ CHUYỂN HÓA LẦN NHAU GIỮA CÁC DẠNG TINH THỂ

Các thử nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc được thực hiện để xem xét mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa ba anhydrat (Dạng A, C và D). Bởi vì hợp chất có Công thức I thể hiện khả năng hòa tan thấp (< 2 mg/mL) trong H₂O và các dung môi không phân cực (ví dụ, *n*-heptan, xyclohexan) và độ hòa tan tốt (> 40 mg/mL) trong các dung môi khác, các hệ dung môi hỗn hợp đã được sử dụng cho hầu hết các thí nghiệm

cạnh tranh tạo huyền phù đặc. Thử nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc đầu tiên được thực hiện giữa Dạng A và C ở nhiệt độ trong phòng và 50 °C. Dạng C thu được sau khi tạo huyền phù đặc trong 40 giờ ở nhiệt độ trong phòng hoặc 2 giờ ở 50°C. Việc tạo huyền phù thêm ba tuần nữa dẫn đến tạo thành Dạng D có dạng anhydrat mới, trừ khi được tiếp xúc với H₂O. Do đó, thử nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc được tiếp tục thực hiện giữa Dạng C và D trong các hệ dung môi khác nhau. Hiệu ứng dung môi của H₂O được phát hiện có liên quan đến mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa Dạng C và D, với dạng D hình thành trong các điều kiện khan.

Để hiểu mối quan hệ ổn định nhiệt động giữa Dạng A và Dạng C, các thí nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng và 50 °C trong các hệ dung môi khác nhau, bao gồm axeton/*n*-heptan, methyl *tert*-butylete (MTBE)/heptan, và nước. Dạng A được sử dụng để làm bão hòa dung môi tương ứng trước khi lọc để thu được dung dịch gần bão hòa. Cân lượng bằng nhau của các mẫu Dạng A và C và sau đó trộn với dung dịch gần bão hòa đã được chuẩn bị để tạo huyền phù mới, được khuấy từ (~ 1000 vòng/phút) ở nhiệt độ trong phòng và 50 °C. Các mẫu hình XRPD của các chất rắn còn lại sau khi tạo huyền phù đặc được đo. Dạng C thu được sau khi tạo huyền phù đặc ở nhiệt độ trong phòng trong 40 giờ hoặc tạo huyền phù đặc ở 50 °C trong 2 giờ, cho thấy Dạng C ổn định hơn về mặt nhiệt động so với Dạng A ở nhiệt độ từ nhiệt độ trong phòng đến 50 °C. Việc tiếp tục tạo huyền phù đặc trong 3 tuần dẫn đến sự tạo thành Dạng D, ngoại trừ trong H₂O ở 50 °C. Dạng D thu được thông qua quá trình tạo huyền phù đặc Dạng A trong MTBE/*n*-heptan (1: 4, thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày, với sự bổ sung Dạng D vào để tạo mầm tinh thể.

Để hiểu rõ hơn về mối quan hệ ổn định nhiệt động giữa Dạng C và Dạng D, các thí nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng và 70 °C trong các hệ dung môi khác nhau, bao gồm methyl *tert*-butylete (MTBE)/heptan, nước, cyclohexan, và eanol/isooctan. Cân lượng bằng nhau của các mẫu Dạng C và D và sau đó trộn với dung dịch gần bão hòa chứa Dạng A trong dung môi tương ứng để tạo thành thể huyền phù, được khuấy từ (~ 1000 vòng/phút) ở các nhiệt độ khác nhau. Các mẫu hình XRPD của các chất rắn còn lại sau khi tạo huyền phù đặc được đo. Dạng C thu được sau khi tạo huyền phù đặc trong H₂O ở nhiệt độ trong phòng/70 °C và trong EtOH/isooctan (1:19) ở nhiệt độ trong phòng, trong khi Dạng D thu được trong các hệ dung môi khác. Dựa trên các kết quả này, mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa Dạng

C và D được dự đoán là có liên quan đến hiệu ứng dung môi của H₂O hoặc EtOH. Để nghiên cứu ảnh hưởng của H₂O trong các dung môi xử lý đến mối quan hệ chuyển hóa lẫn nhau giữa Dạng C và D, thử nghiệm cạnh tranh huyền phù đặc của Dạng C và D đã được thực hiện trong EtOAc/n-heptan (1: 4, thể tích/thể tích) có và không có sự bão hòa với H₂O. Dạng C thu được trong EtOAc/n-heptan (1: 4, thể tích/thể tích) bão hòa với H₂O, trong khi Dạng D thu được trong hệ dung môi này mà không cần xử lý trước. Hàm lượng nước trong các dung môi xử lý được theo dõi và kiểm soát trong quá trình tạo thành các mẫu Dạng C hoặc D. Sự cạnh tranh tạo huyền phù đặc của Dạng C và D đã được thực hiện trong hệ axeton/H₂O có hoạt độ nước khác nhau ($a_w \sim 0,2, 0,5, 0,8$) ở nhiệt độ trong phòng. Dạng D thu được khi $a_w \sim 0,2$ ở nhiệt độ trong phòng, trong khi Dạng C thu được khi $a_w \sim 0,5, 0,8$ ở nhiệt độ trong phòng. Hoạt độ nước (hoặc độ ẩm tương đối) được theo dõi và kiểm soát trong quá trình sản xuất và lưu trữ các mẫu Dạng C hoặc D.

Độ hòa tan ở 24 giờ của Dạng A, C và D được đo trong nước ở nhiệt độ trong phòng. Các mẫu Dạng A, Dạng C và D được tạo huyền phù trong H₂O với nồng độ liều lượng là 10 mg/mL. Sau khi tạo huyền phù đặc huyền phù này ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ (1000 vòng/phút), các chất nổi tăng mặt được tách để đo độ hòa tan bằng kỹ thuật HPLC và chất rắn còn lại được xác định đặc điểm bởi kỹ thuật XRPD. Độ hòa tan của Dạng A, C và D trong H₂O đo được lần lượt là 0,18, 0,14 và 0,11 mg/mL. Không quan sát thấy có sự thay đổi dạng tinh thể đối với các Dạng A, C, hoặc D sau thử nghiệm 24 giờ đánh giá độ hòa tan ở nhiệt độ trong phòng.

XÁC ĐỊNH CẤU TRÚC TINH THỂ ĐƠN

Các cấu trúc tinh thể của các Dạng A, C và D được xác định bằng phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (SCXRD) theo các quy trình trong Ví dụ 4. Tinh thể đơn của Dạng A có chất lượng phù hợp đối với SCXRD thu được thông qua phương pháp khuếch tán hơi lỏng từ hệ dung môi *n*-butyl axetat/xyclohexan, (*n*-butyl axetat là dung môi trong khi xyclohexan là phản dung môi) ở nhiệt độ trong phòng. Dữ liệu tinh thể học và thông tin về các cấu trúc tinh chỉnh được liệt kê trong Ví dụ 4. Đặc điểm SCXRD cho thấy tinh thể đã nhận nhóm không gian $P2_1/n$ với $a = 5,325(2)$ Å, $b = 13,005(5)$ Å, $c = 24,778(9)$ Å; $\alpha = 90^\circ$, $\beta = 94,408(11)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$.

Đơn vị bất đối xứng của tinh thể đa hình đơn Dạng A được thể hiện trong Fig. 3. Đơn vị bất đối xứng này chỉ bao gồm một phân tử có Công thức I, chỉ ra Dạng A là

anhydrat.

Các liên kết hydro trong cấu trúc tinh thể đơn Dạng A thể hiện sự xếp chặt ba chiều (3-D) của các phân tử có Công thức I được duy trì bởi các liên kết H liên phân tử (N3-H3...N7, N-4... N1) cũng như các tương tác Van der Waals bổ sung. Mẫu hình XRPD được tính toán phù hợp với mẫu hình XRPD thử nghiệm của Dạng A (Fig. 6).

Các cấu trúc tinh thể đơn Dạng C được xác định bằng tia X (Hình 4) và Dạng D (Fig. 5) cho thấy các tương tác tinh thể đơn vị của các dạng này và mật độ (Bảng 2).

Bảng 2. Mật độ tinh thể của các Dạng, A, C, D

Dạng Tinh thể	Mật độ (được tính từ SCXRD, g/cm ³)
Dạng A	1,318
Dạng C	1,367
Dạng D	1,390

HẤP THỤ HƠI ĐỘNG DVS

Để nghiên cứu tính ổn định của dạng rắn dưới dạng hàm của độ ẩm, các đồ thị đẳng nhiệt Hấp thụ Hơi Động (DVS) của Dạng A, Dạng C và Dạng D được thu thập ở 25 °C ở độ ẩm tương đối (RH) khoảng từ 0 đến 95% theo các quy trình trong Ví dụ 8. Dựa trên các kết quả DVS, Dạng A (hấp thụ nước 0,04% ở RH 80% ở 25 °C) và Dạng D (hấp thụ nước 0,05% ở RH 80% ở 25 °C) là không hút ẩm, trong khi Dạng C (hấp thụ nước 0,6% ở RH 80% ở 25 °C) là hơi hút ẩm. Quan sát thấy không có sự thay đổi dạng tinh thể sau khi đánh giá DVS.

PHÂN TÍCH NHIỄU XẠ BỘT TIA X

Phân tích các mẫu hình nhiễu xạ bột tia X (XRPD) được thực hiện với các phần mềm phân tích có sẵn trên thị trường theo các quy trình trong Ví dụ 6. Phân tích XRPD rất hữu ích cho việc xác nhận đặc điểm của các pha tinh thể, đa hình, hydrat hoặc solvat khác nhau bởi các mẫu hình nhiễu xạ độc nhất của chúng. Dọc theo trục hoành (trục ngang) được vẽ đồ thị các giá trị 2-theta (Θ) - một loạt các góc giữa chùm tia tới và chùm tia nhiễu xạ. Trục tung (trục dọc) ghi lại cường độ của tia X bị phân tán được ghi lại bởi bộ dò. Tập hợp các đỉnh là đặc điểm đặc trưng duy nhất của ô đơn vị tinh thể trong chất kết tinh. Ô đơn vị tinh thể là mảng 3D cấp độ nguyên tử nhỏ nhất được lặp lại định kỳ trong ba chiều trên toàn bộ tinh thể. Tất cả các chất kết tinh được phân biệt bởi các ô đơn vị tinh thể của chúng (và do đó các vị trí đỉnh). Bằng cách so sánh các vị

trí đỉnh đo được với các vị trí được lưu giữ trong cơ sở dữ liệu, chất kết tinh có thể được xác định là duy nhất. Đối với các chất nguyên chất, các vị trí của tất cả các đỉnh nói chung là hàm của ba tham số: a, b, c và ba góc: alpha, beta, gamma (α, β, γ) xác định các trục hình hộp cơ sở cấu thành ô đơn vị tinh thể.

CÁC DẠNG RẮN CỦA HỢP CHẤT CÓ CÔNG THỨC I

Dạng A được xác định đặc điểm bằng các kỹ thuật XRPD, TGA và DSC. Mẫu hình XRPD được thể hiện trong Fig. 6 và cho thấy Dạng A là tinh thể. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho Công thức I, Dạng A được tổng hợp trong Bảng 3. Dữ liệu TGA và DSC được thể hiện trong Fig. 7. Quan sát thấy trọng lượng giảm 0,6% khi nhiệt độ lên đến 120 °C trên đường cong TGA. Kết quả DSC thể hiện nhiệt độ sắc nét ở 122,8 °C (nhiệt độ khởi đầu). Dựa trên mức giảm trọng lượng TGA thấp và đường thu nhiệt DSC sắc nét duy nhất, Dạng A được cho là anhydrat.

Bảng 3. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho hợp chất có Công thức I, Dạng A

Vị trí [°2Th.]	Chiều cao [cts]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
7,7	2149	11,5	61,1
9,9	2255	9,0	64,1
12,7	1545	7,0	43,9
13,6	3517	6,5	100,0
14,1	3373	6,3	95,9
15,4	1442	5,8	41,0
15,9	2332	5,6	66,3
19,2	658	4,6	18,7
20,5	726	4,3	20,6
21,6	1076	4,1	30,6
22,4	1515	4,0	43,1
23,2	855	3,8	24,3
24,7	808	3,6	23,0

Dạng B được xác định đặc điểm bởi phân tích XRPD, TGA và DSC, và thu được thông qua phương pháp tạo huyền phù đặc Dạng A trong isobutyl axetat/xyclohexanol (1:9, thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 tuần. Mẫu hình XRPD được thể hiện trong Fig. 8. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho Công thức I, Dạng B được tổng hợp trong Bảng 4. Dữ liệu TGA và DSC được thể hiện trong Fig. 9. Quan sát thấy trọng lượng giảm 13,9% khi nhiệt độ lên đến 120 °C trên đường cong TGA và hai sự kiện thu

nhiệt ở 87,9 °C và 103,2 °C (nhiệt độ khởi đầu) trên đường cong DSC. Phổ NMR (¹H) cho thấy tỷ lệ mol của xyclohexanol/API là 0,5:1 (12,9 % trọng lượng). Kết hợp với kết quả gia nhiệt và phân tích ¹H NMR, Dạng B được cho là xyclohexanol solvat.

Bảng 4. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho hợp chất có Công thức I, Dạng B

Vị trí [°2Th.]	Chiều cao [cts]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
7,0	532	12,7	25,8
7,3	444	12,2	21,5
16,1	948	5,5	46,0
16,3	551	5,4	26,7
24,1	1469	3,7	71,2
25,1	2063	3,6	100,0
26,6	489	3,4	23,7

Dạng C được xác định đặc điểm bởi phân tích XRPD, TGA và DSC. Mẫu hình XRPD được thể hiện trong Fig. 10. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho Công thức I, Dạng C được tổng hợp trong Bảng 5. Dữ liệu TGA và DSC được thể hiện trong Fig. 11. Quan sát thấy trọng lượng giảm 0,8% khi nhiệt độ lên đến 120 °C trên đường cong TGA và đường thu nhiệt sắc nét ở 127,8 °C (nhiệt độ khởi đầu) trên đường cong DSC. Dựa trên mức giảm trọng lượng TGA thấp và đường thu nhiệt DSC sắc nét duy nhất, Dạng C được cho là anhydrat.

Bảng 5. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho hợp chất có Công thức I, Dạng C

Vị trí [°2Th.]	Chiều cao [cts]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
6,4	107	13,8	2,9
8,1	173	10,9	4,7
8,6	2175	10,2	59,2
8,8	738	10,1	20,1
9,9	401	9,0	10,9
10,2	333	8,7	9,1
12,9	2135	6,9	58,1
13,8	581	6,4	15,8
15,1	1496	5,9	40,7
16,5	1952	5,4	53,1
19,8	3675	4,5	100,0
21,2	793	4,2	21,6
22,1	1958	4,0	53,3

23,7	790	3,6	21,5
25,7	1065	3,5	29,0
27,8	570	3,2	15,5

Các mầm tinh thể Dạng D thu được thông qua quá trình tạo huyền phù đặc Dạng A trong MTBE/n-heptan(1: 4, thể tích/thể tích) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 ngày với việc bổ sung mẫu Dạng D thu được từ thử nghiệm cạnh tranh tạo huyền phù đặc. Mẫu hình XRPD được thể hiện trong Fig. 12. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho Công thức I, Dạng D được tổng hợp trong Bảng 6. Dữ liệu TGA và DSC được thể hiện trong Fig. 13. Quan sát thấy trọng lượng giảm 0,2% khi nhiệt độ lên đến 120 °C trên đường cong TGA và đường thu nhiệt sắc nét ở 129,1 °C (nhiệt độ khởi đầu) trên đường cong DSC. Dựa trên mức giảm trọng lượng TGA thấp và đường thu nhiệt DSC sắc nét duy nhất, Dạng D được cho là anhydrat.

Bảng 6. Báo cáo nghiên cứu đỉnh XRPD cho hợp chất có Công thức I, Dạng D

Vị trí [°2Th.]	Chiều cao [cts]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
8,0	389	11,0	3,3
8,7	3614	10,2	30,3
9,2	603	9,6	5,1
9,8	1814	9,0	15,2
10,4	981	8,5	8,2
12,9	1805	6,9	15,1
13,4	2561	6,6	21,5
14,0	2422	6,3	20,3
14,8	11925	6,0	100,0
15,6	1044	5,7	8,8
16,4	1240	5,4	10,4
18,5	1595	4,8	13,4
19,7	3884	4,5	32,6
20,0	3839	4,4	32,2
20,8	2235	4,3	18,7
21,0	1286	4,2	10,8
23,1	1285	3,9	10,8
23,3	964	3,8	8,1
23,9	1354	3,7	11,4
25,5	1040	3,5	8,7
25,7	1104	3,5	9,3

CHẾ PHẨM DƯỢC VÀ CÁC DẠNG CÔNG THỨC BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM

Dạng đa hình có Công thức I, có thể được điều chế theo tiêu chuẩn thực hành dược phẩm chuẩn và theo các quy trình trong Ví dụ 9, để sử dụng trong điều trị (bao gồm điều trị dự phòng) ở động vật có vú bao gồm con người. Sáng chế đề cập đến chế phẩm dược bao gồm hợp chất có Công thức I kết hợp với một hoặc nhiều chất mang, chất chảy, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

Các chất mang, chất pha loãng, chất chảy và tá dược thích hợp được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết và bao gồm các vật liệu như carbohydrat, sáp, polyme trương nở được và/hoặc hòa tan trong nước, vật liệu ưa nước hoặc kỵ nước, gelatin, dầu, dung môi, nước và các chất tương tự.

Các công thức chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách sử dụng các quy trình hòa tan và trộn thông thường. Các hợp chất theo sáng chế thường được bào chế thành các dạng liều lượng chế phẩm được để tạo ra liều lượng dễ kiểm soát và cho phép bệnh nhân tuân thủ chế độ kê đơn.

Chế phẩm dược (hoặc dạng công thức chế phẩm) để sử dụng có thể được đóng gói theo nhiều cách khác nhau tùy thuộc vào phương pháp được sử dụng để cấp thuốc. Nói chung, vật phân phối bao gồm vật chứa chứa công thức dược phẩm ở dạng thích hợp. Những vật chứa thích hợp được người có kiến thức trung bình trong lĩnh vực này biết và bao gồm các vật liệu như chai (nhựa và thủy tinh), túi nhỏ, ống thuốc tiêm, túi nhựa, bơm tiêm kim loại, và các vật liệu tương tự. Vật chứa này cũng có thể bao gồm kết cấu bảo vệ để ngăn chặn sự xâm nhập không mong muốn vào thành phần bên trong. Ngoài ra, vật chứa được gắn nhãn mô tả chế phẩm dược chứa trong vật chứa. Nhãn cũng có thể bao gồm các cảnh báo thích hợp.

Các công thức dược phẩm chứa dạng đa hình của hợp chất có Công thức I có thể được bào chế cho đường dùng và kiểu sử dụng khác nhau với các chất pha loãng, chất mang, tá dược, chất chảy hoặc chất ổn định được dụng (Remington's Pharmaceutical Sciences (1995) xuất bản lần thứ 18, Mack Publ. Co., Easton, PA), dưới dạng chế phẩm đông khô, bột nghiền mịn, hoặc dung dịch nước. Việc bào chế có thể được tiến hành bằng cách trộn ở nhiệt độ môi trường ở độ pH thích hợp và ở mức độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang chấp nhận được về mặt sinh lý, tức là, chất mang không độc đối với đối tượng nhận ở liều lượng và nồng độ sử dụng. Độ pH của dạng công thức chế phẩm phụ thuộc chủ yếu vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng có thể nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 8.

Tốt hơn nếu công thức dược phẩm là vô trùng. Cụ thể, các dạng công thức sẽ được sử dụng *in vivo* phải là vô trùng. Quy trình vô trùng này có thể được tiến hành bằng cách lọc qua màng lọc vô trùng.

Công thức dược phẩm thông thường có thể được lưu trữ dưới dạng chế phẩm rắn, viên nén, viên tròn, viên nang, dạng công thức chế phẩm đông khô hoặc dung dịch nước.

Các dạng công thức dược phẩm theo sáng chế sẽ được định lượng và dùng theo cách thức, tức là, số lượng, nồng độ, lịch biểu, quá trình diễn tiến, chất dẫn thuốc và đường sử dụng, phù hợp với quy định thực hành y tế tốt. Các yếu tố cần xem xét trong ngữ cảnh này bao gồm rối loạn cụ thể đang được điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, vị trí phân phối dược chất, phương pháp cấp, lịch biểu cấp và các yếu tố khác được các bác sỹ biết rõ.

Các chất pha loãng, chất mang, tá dược và chất làm ổn định chấp nhận được là không độc đối với đối tượng nhận ở các liều lượng và nồng độ được sử dụng, và bao gồm các chất đệm như phosphat, xitrat, và các axit hữu cơ khác; chất chống oxy hoá bao gồm axit ascorbic và methionin; chất bảo quản (như octadexyldimethylbenzyl amoni clorua; hexamethoni clorua, benzalkoni clorua, benzethoni clorua; phenol, butyl, etanol, hoặc rượu benzylic; các alkyl paraben như metyl hoặc propyl paraben; catechol; resorcinol; xyclohexanol; 3-pentanol; và m-cresol); polypeptit trọng lượng phân tử thấp (khoảng dưới 10 g); protein, như albumin huyết thanh, gelatin hoặc globulin miễn dịch; polyme ưa nước như polyvinylpyrrolidon; các axit amin như glyxin, glutamin, asparagin, histidin, arginin hoặc lysin; monosacarit, disacarit, và carbohydrat khác bao gồm glucoza, mannoza hay dextrin; các chất chelat hóa như EDTA; các loại đường như lactoza, sucroza, manitol, trehaloza hoặc sorbitol; các ion đối tạo muối như natri; các phức hợp kim loại (ví dụ: các phức hợp Zn-protein); và/hoặc các chất hoạt động bề mặt không ion như TWEEN™, bao gồm Tween 80, PLURONICS™ hoặc polyetylen glycol (PEG), bao gồm PEG400. Các thành phần có hoạt tính dược cũng có thể được giữ trong các viên vi nang được bào chế, ví dụ, bằng các kỹ thuật tự giọt hoặc bằng phương pháp polyme mặt phân giới, ví dụ, lần lượt các viên vi nang hydroxymethylxenluloza hoặc gelatin và các viên vi nang poly-(methylmetacrylat), trong các hệ phân phối thuốc dạng keo (ví dụ, các hạt liposom, các vi cầu albumin, thể vi nhũ dịch, các hạt nano và các viên nang nano) hoặc trong nhũ dịch thô. Các kỹ thuật như vậy được bộc lộ trong tài liệu của Remington's Pharmaceutical Sciences xuất bản lần thứ 18, (1995) Mack

Publ. Co., Easton, PA. Các ví dụ khác về các dạng công thức thuốc có thể được tìm thấy trong tài liệu của Liberman, H. A. và Lachman, L., Eds., *Pharmaceutical Dosage Forms*, Marcel Decker, Vol 3, xuất bản lần thứ 2, New York, NY.

Viên nén có thể chứa một hoặc nhiều chất mang, chất chảy, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng được lựa chọn từ xenluloza vi tinh thể, lactoza, natri tinh bột glycolat và magie stearat.

Các chất chảy được dụng có thể được chọn từ silicon dioxit, xenluloza dạng bột, xenluloza vi tinh thể, stearat kim loại, natri aluminosilicat, natri benzoat, canxi cacbonat, canxi silicat, tinh bột ngô, magie cacbonat, bột tan không chứa amiăng, stearowet C, tinh bột 1500, magie lauryl sulfat, magie oxit và các dạng kết hợp của chúng.

Các công thức được phẩm bao gồm các dạng công thức phù hợp cho các đường sử dụng được nêu chi tiết trong bản mô tả này. Các dạng công thức chế phẩm này có thể được trình bày một cách thuận tiện dưới dạng liều đơn vị và có thể được bào chế bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Các kỹ thuật và công thức thường được tìm thấy trong tài liệu của Remington's *Pharmaceutical Sciences* xuất bản lần thứ 18 (1995) Mack Publishing Co., Easton, PA. Các phương pháp này bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính với chất mang cấu thành một hoặc nhiều thành phần phụ trợ. Các dạng công thức chế phẩm này có thể được bào chế bằng cách kết hợp kỹ và đồng nhất thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn nhỏ mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình dạng cho sản phẩm.

Các chế phẩm dược có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như hỗn dịch tiêm vô trùng trong nước hoặc dầu. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo các kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc làm ướt phù hợp và các chất tạo hỗn dịch đã được đề cập ở trên. Chế phẩm tiêm vô trùng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể dùng ngoài đường tiêu hóa, chẳng hạn như dung dịch trong 1,3-butandiol hoặc được bào chế từ bột đông khô. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi được dụng có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường huyền phù, bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng trong chế phẩm thuốc tiêm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng, ít nhất một phần do kinaza lặp lại giàu leuxin 2 (LRRK2) gián tiếp gây ra. Cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để ngăn ngừa hoặc điều trị rối loạn liên quan đến LRRK2 ở động vật có vú, bao gồm bước sử dụng cho động vật có vú lượng hợp chất hữu hiệu trị bệnh được đề cập trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh hoặc tình trạng, ít nhất một phần do LRRK2 gián tiếp gây ra là bệnh thoái hóa thần kinh, ví dụ, rối loạn hệ thần kinh trung ương (CNS), như bệnh Parkinson (PD), bệnh Alzheimer (AD), bệnh sa sút trí tuệ (bao gồm sa sút trí tuệ thể Lewy và sa sút trí tuệ mạch máu), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), loạn chức năng trí nhớ liên quan đến tuổi tác, suy giảm nhận thức nhẹ (ví dụ, bao gồm giai đoạn chuyển tiếp từ suy giảm nhận thức nhẹ đến bệnh Alzheimer), bệnh hạt ura bạc, rối loạn lysosom (ví dụ, bệnh Niemann-Pick Typ C, bệnh Gaucher) thoái hóa nền vỏ não, bệnh bại liệt tiến triển, sa sút trí tuệ trán thái dương di truyền, hội chứng parkinson liên quan đến nhiễm sắc thể 17 (FTDP-17), hội chứng cai nghiện/tái phát liên quan đến nghiện ma túy, rối loạn vận động do L-Dopa gây ra, bệnh Huntington (HD) và chứng mất trí liên quan đến HIV (HAD). Theo các phương án khác, rối loạn này là bệnh thiếu máu cục bộ của các cơ quan bao gồm nhưng không giới hạn ở não, tim, thận và gan.

Theo một số phương án khác, bệnh hoặc tình trạng, ít nhất một phần do LRRK2 gián tiếp gây ra là ung thư. Theo một số phương án cụ thể, ung thư là ung thư tuyến giáp, thận (bao gồm cả u nhú thận), ung thư vú, ung thư phổi, ung thư máu và ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ như khối u rắn), bệnh bạch cầu (bao gồm cả bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML)) hoặc u lympho. Theo một số phương án, ung thư là ung thư thận, ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư máu, ung thư thể nhú, ung thư phổi, bệnh bạch cầu tủy cấp tính hoặc đa u tủy.

Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các phương pháp điều trị các rối loạn viêm. Theo một số phương án, rối loạn là bệnh viêm ruột, như bệnh Crohn hay viêm loét đại tràng (cả hai bệnh này thường được biết đến là bệnh viêm ruột). Theo các phương án khác, bệnh viêm là bệnh phong, bệnh xơ cứng teo cơ cột bên, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm cột sống dính khớp. Theo một số phương án, bệnh viêm là bệnh phong, bệnh Crohn, bệnh viêm ruột, viêm loét đại tràng, bệnh xơ cứng teo cơ cột bên, viêm khớp dạng thấp hoặc viêm cột sống dính khớp.

Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong các

phương pháp điều trị bệnh đa xơ cứng, luput ban đỏ hệ thống, thiếu máu tán huyết tự miễn, bệnh bất sản hồng cầu nguyên phát, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu ngẫu phát (ITP), hội chứng Evans, viêm mạch máu, các rối loạn da bong nước, đái tháo đường typ 1, hội chứng Sjogren, bệnh Devic và bệnh cơ viêm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1 Tách và nhận biết các đặc điểm hóa lý của hợp chất có Công thức I, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril, Số đăng ký CAS 1374828-69-9.

Hợp chất có Công thức I, được điều chế theo Ví dụ 394 trong bằng sáng chế Mỹ số US 8815882, và Hợp chất 12 của Estrada, A.A. các đồng tác giả (2013) J. Med. Chem. 57:921-936, mỗi tài liệu này được đưa cụ thể vào đây bằng cách viện dẫn, được hòa tan trong metyl *tert*-butylete (MTBE, 10 thể tích, 200ml) tạo ra dung dịch màu nâu. Lọc dung dịch này qua đĩa cacbon hoạt tính 3M Zeta Plus (R55SP, đường kính 5cm) ở 3ml/phút. Rửa phễu lọc với MTBE (5 thể tích, 100ml). Cô dung dịch trong suốt, không màu (300ml) đến 8 thể tích (160ml) và nạp vào bình phản ứng dung tích 500ml. Thêm n-Heptan (8 thể tích, 160ml) vào ở 20 °C. Ban đầu dung dịch vẫn trong suốt nhưng sau đó bắt đầu kết tinh sau 2 phút. Cho nhiệt độ tăng dần (tốc độ 2 °C/phút). Có được sự hòa tan hoàn toàn chỉ ở 69 °C. Thêm tiếp heptan (4 thể tích, 80ml) vào ở 70 °C; quan sát bằng mắt thường thấy dung dịch trong suốt ở 70 °C. Đặt nhiệt độ đến 65 °C (1,0°C/phút); Ở 65 °C, thêm các mầm tinh thể của hợp chất có Công thức I (200mg, cùng một mẻ) vào dung dịch trong suốt này và chúng không hòa tan. Sau đó giảm nhiệt độ xuống dưới 20 °C trong 8 giờ. Khuấy qua đêm ở 20 °C. Lọc chất rắn và rửa hai lần với nước cái. Làm khô trong chân không ở 40 °C trong 2 giờ thu được 15,91g tinh thể của Hợp chất có Công thức I (hiệu suất 79,6%). Làm bay hơi nước cái đến khô thu được thêm 3,47g nữa (thu hồi 17,4%).

Ví dụ 2 Phát triển tinh thể đơn của Dạng đa hình C

Các tinh thể đơn hình khối có Công thức I, Dạng đa hình C thu được từ hệ hỗn hợp dung môi n-butyl axetat/xyclohexan (*n*-butyl axetat là dung môi trong khi xyclohexan là phản dung môi) *thông qua* phương pháp khuếch tán hơi lỏng ở nhiệt độ trong phòng. Chi tiết thử nghiệm như sau.

Cân khoảng 30 mg mẫu hợp chất có Công thức I, Dạng A vào lọ nhỏ thủy tinh dung tích 3 mL đồng thời bổ sung 65 μ L dung môi *n*-butyl axetat để hòa tan toàn bộ mẫu rắn này. Cũng thêm lượng nhỏ mẫu tinh thể Dạng C vào lọ nhỏ dung tích 3-mL để làm các mầm tinh thể. Sau đó thêm lọ nhỏ này vào lọ nhỏ thủy tinh dung tích 20-mL có chứa 4 mL phản dung môi xyclohexan trong đó để khuấy tán hơi lỏng ở nhiệt độ môi trường. Sau 11 ngày, thu được các tinh thể hình khối như được thể hiện trong Fig. 14.

Ví dụ 3 Phát triển tinh thể đơn của Dạng đa hình D

Các tinh thể đơn hình khối của hợp chất có Công thức I, Dạng đa hình D thu được từ hệ hỗn hợp dung môi axeton/*n*-heptan (1:10, thể tích/thể tích) thông qua phương pháp bay hơi chậm ở nhiệt độ trong phòng. Chi tiết thử nghiệm như sau.

Cân khoảng 30 mg mẫu có Công thức I, Dạng A vào lọ nhỏ có vỏ bọc dung tích 4 mL (44,6 mm $\times$ 14,65 mm) đồng thời bổ sung 0,2 mL *n*-butyl axetat và 2,0 mL *n*-heptan vào để hòa tan mẫu rắn này. Cũng thêm lượng nhỏ mẫu tinh thể Dạng D vào lọ nhỏ dung tích 4-mL để làm các mầm tinh thể. Sau đó, đặt lọ nhỏ này trong tủ hút để làm bay hơi chậm ở nhiệt độ môi trường. Sau 15 ngày, thu được các tinh thể hình khối như được thể hiện trong Fig. 15.

Ví dụ 4 Xác định cấu trúc tinh thể đơn

Các tinh thể đơn hình khối không màu được chọn từ mẫu các tinh thể đơn Dạng C hoặc mẫu các tinh thể đơn Dạng D và được cho phủ bằng Paratone-N (chất bảo quản lạnh trên cơ sở dầu). Các tinh thể được gắn trên vòng mylar theo hướng ngẫu nhiên và được phủ hoàn toàn trong dòng nitơ ở 150 K. Kiểm tra sơ bộ và thu thập dữ liệu được thực hiện trên thiết bị đo nhiễu xạ Agilent SuperNova® ($\text{Cu}/K_{\alpha} \lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) và phân tích với gói phần mềm CrysAlisPro® (Agilent, phiên bản: 1.171.38.41).

Các chi tiết thu thập dữ liệu về tinh thể đơn Dạng C như sau: Các tham số ω và μ trục định hướng để thu thập dữ liệu đã được truy xuất và tinh chỉnh bằng phần mềm CrysAlisPro® bằng cách sử dụng các góc thiết lập của 6568 tia phản xạ trong khoảng $4,0790^{\circ} < \theta < 70,0660^{\circ}$. Dữ liệu được thu đến góc nhiễu xạ tối đa (θ) là $70,266^{\circ}$ tại 150,2(2) K. Bộ dữ liệu đã hoàn thành 99,9% với giá trị trung bình I/σ là 19,4 và D_{min} (Cu) là 0,82 $\text{\AA}$.

Các chi tiết giảm theo dữ liệu của tinh thể đơn Dạng C như sau: Các khung được tích hợp với phần mềm CrysAlisPro®, Phiên bản: 1.171.38.41. Thu được tổng cộng là

12836 tia phản xạ, trong đó 6205 tia phản xạ là duy nhất. Hiệu chỉnh phân cực và hiệu chỉnh Lorentz được áp dụng cho dữ liệu. Kỹ thuật hiệu chỉnh hấp thụ thực nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng các hàm điều hòa cầu, được thực hiện với thuật toán chia tỷ lệ *SCALE3 ABSPACK*. Hệ số hấp thụ μ của vật liệu này là $0,964 \text{ mm}^{-1}$ ở bước sóng này ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) và các hệ số dẫn truyền tối thiểu và tối đa là 0,80956 và 1,00000. Cường độ của các phản xạ tương đương được tính trung bình. Hệ số thỏa hiệp trung bình là 2,08% dựa trên cường độ.

Cấu trúc của Dạng C được giải trong nhóm không gian $C2/c$ theo các phương pháp trực tiếp bằng cách sử dụng chương trình giải cấu trúc ShelXSTM (Sheldrick, G.M. (2008). *Acta Cryst.* A64:112-122) và được tinh chỉnh bằng gói tinh chỉnh ShelXSTM, Phiên bản 2014/7 bằng cách sử dụng bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2 chứa trong chương trình OLEX2 (Dolomanov, O.V., các đồng tác giả, (2009) *J. Appl. Cryst.* 42:339-341). Tất cả các nguyên tử không phải hydro được tinh chỉnh không đẳng hướng. Vị trí của các nguyên tử hydro trên các nguyên tử cacbon được tính bằng hình học và tinh chỉnh bằng mô hình dẫn hướng, nhưng các nguyên tử hydro trên các nguyên tử nitơ được tinh chỉnh tự do theo Bản đồ Fourier.

Các chi tiết thu thập dữ liệu về tinh thể đơn Dạng D như sau: Các tham số ô và ma trận hướng để thu thập dữ liệu đã được truy xuất và tinh chỉnh bằng phần mềm CrysAlisPro® bằng cách sử dụng các góc của 30349 tia phản xạ trong khoảng $4,0180^\circ < \theta < 70,5190^\circ$. Dữ liệu được thu đến góc nhiễu xạ lớn nhất (θ) là $70,562^\circ$ tại 150 K. Bộ dữ liệu đã hoàn thành 89,9% với giá trị trung bình I/σ là 29,3 và D_{min} (Cu) là 0,82 Å.

Các chi tiết giảm theo dữ liệu của tinh thể đơn Dạng D như sau: Các khung được tích hợp với phần mềm CrysAlisPro®, Phiên bản: 1.171.38.41. Thu được tổng cộng là 47670 tia phản xạ, trong đó 11179 tia phản xạ là duy nhất. Hiệu chỉnh phân cực và hiệu chỉnh Lorentz được áp dụng cho dữ liệu. Kỹ thuật hiệu chỉnh hấp thụ thực nghiệm được thực hiện bằng cách sử dụng các hàm điều hòa cầu, được thực hiện với thuật toán chia tỷ lệ *SCALE3 ABSPACK*. Hệ số hấp thụ μ của vật liệu này là $0,980 \text{ mm}^{-1}$ ở bước sóng này ($\lambda = 1,54178 \text{ \AA}$) và số dẫn truyền tối thiểu và tối đa là 0,83622 và 1,00000. Cường độ của các phản xạ tương đương được tính trung bình. Hệ số thỏa hiệp trung bình là 2,69% dựa trên cường độ.

Cấu trúc của Dạng D được giải ở nhóm không gian $Pca2_1$ theo các phương pháp

tục tiếp bằng cách sử dụng chương trình giải cấu trúc ShelXS và tinh chỉnh bằng gói tinh chỉnh ShelXSTM, Phiên bản 2014/7 bằng cách sử dụng bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2 chứa trong chương trình *OLEX2*. Tất cả các nguyên tử không phải hydro được tinh chỉnh không đẳng hướng. Vị trí của các nguyên tử hydro được tính bằng hình học và tinh chỉnh bằng mô hình dẫn hướng.

Bảng 7. Các tham số thiết bị phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (SCXRD)

Thiết bị	Agilent SuperNova
Bộ tạo nguồn tia X	Nguồn tia X SuperNova Microfocus (Cu/ $K\alpha$: 1,54184 Å) 50 KV, 0,8 mA
Bộ dò	Bộ dò Eos CCD (Độ phân giải của bộ dò: 16,0450 pixel mm ⁻¹)
Máy đo góc	Máy đo góc Kappa bốn chu kỳ
Thiết bị nhiệt độ thấp	Oxford Cryosystems
Phần mềm	CrysAlisPro (Phiên bản: 1.171.38.41)

Các dạng đa hình của hợp chất có Công thức I được giải bằng cách sử dụng chương trình giải cấu trúc ShelXT (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8) (phương pháp định pha nội tại) và được tinh chỉnh bằng cách sử dụng gói tinh chỉnh SHELXL-2015 (Sheldrick, G.M. (2015). Acta Cryst. A71, 3-8)) (bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên F^2) chứa trong chương trình *OLEX2* (Dolomanov, O. V. các đồng tác giả, "OLEX2: a complete structure solution, refinement and analysis program ". J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339-341). Thu được mẫu hình XRPD tính được từ phần mềm Mercury (Macrae, C. F., các đồng tác giả, Appl. Cryst. (2006) 39:453–457) và các mô tả cấu trúc tinh thể được tạo ra bởi phần mềm Diamond. Dữ liệu nhiễu xạ tia X đơn tinh thể được thu ở 296 K bằng máy đo nhiễu xạ Bruker D8 VENTURE (bức xạ Mo/ $K\alpha$, $\lambda = 0,71073$ Å). Bảng 8 thể hiện dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc của các Dạng A, C và D.

Bảng 8. Dữ liệu tinh thể và tinh chỉnh cấu trúc Dạng đa hình đơn tinh thể A, C, D có Công thức I

Các thông số	Dạng A	Dạng C	Dạng D
Công thức thực nghiệm	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇	C ₁₄ H ₁₆ F ₃ N ₇
Trọng lượng Công thức	339,34	339,34	339,34
Nhiệt độ	296 K	150,2(2) K	150 K
Bước sóng	Mo/K α (λ = 0,71073 Å)	Cu/K α (λ = 1,54178 Å)	Cu/K α (λ = 1,54178 Å)
Hệ tinh thể, nhóm không gian	Đơn hình, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	Đơn hình, <i>C</i> 2/ <i>c</i>	Hệ thoi, <i>Pca</i> 2 ₁
Kích thước ô đơn vị	a = 5,325(2) Å b = 13,005(5) Å c = 24,778(9) Å α = 90° β = 94,408(11)° γ = 90°	a = 13,7032(3) Å b = 17,5697(4) Å c = 27,4196(6) Å α = 90° β = 91,982(2)° γ = 90°	a = 17,63410(10) Å b = 14,03430(10) Å c = 26,2102(2) Å α = 90° β = 90° γ = 90°
Thể tích	1710,7(11) Å ³	6597,6(3) Å ³	6486,56(8) Å ³
Z, Mật độ tính toán	4, 1,318 g/cm ³	16, 1,367 g/cm ³	16, 1,390 g/cm ³
Hệ số hấp thụ	0,108 mm ⁻¹	0,964 mm ⁻¹	0,980 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	704,0	2816,0	2816,0
Kích thước tinh thể	0,6 × 0,5 × 0,2 mm ³	0,4 × 0,4 × 0,3 mm ³	0,6 × 0,5 × 0,2 mm ³
Khoảng độ 2 Theta để thu dữ liệu	4,548° đến 57,89°	6,45° đến 140,532°	6,744° đến 141,124°
Các chỉ số giới hạn	-6 ≤ <i>h</i> ≤ 6 -16 ≤ <i>k</i> ≤ 16 -32 ≤ <i>l</i> ≤ 33	-13 ≤ <i>h</i> ≤ 16 -21 ≤ <i>k</i> ≤ 15 -31 ≤ <i>l</i> ≤ 33	-21 ≤ <i>h</i> ≤ 21 -16 ≤ <i>k</i> ≤ 14 -23 ≤ <i>l</i> ≤ 31
Các phản xạ được thu/các phản xạ độc lập	28803/3825 [<i>R</i> (int) = 0,0509]	12836/6205 [<i>R</i> _{int} = 0,0208, <i>R</i> _{sigma} =0,0267]	47670/11179 [<i>R</i> _{int} = 0,0269, <i>R</i> _{sigma} =0,0214]
Độ hoàn thiện	84,57%	98,24%	89,80%
Phương pháp tinh chỉnh	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên <i>F</i> ²	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên <i>F</i> ²	Bình phương nhỏ nhất ma trận đầy đủ trên <i>F</i> ²
Dữ liệu/ giới hạn/ thông số	3825/0/221	6205/0/441	11179/1/881
Mức độ phù hợp trên <i>F</i> ²	1,081	1,038	1,031
Chỉ số <i>R</i> cuối [<i>I</i> > 2 <i>sigma</i> (<i>I</i>)]	<i>R</i> ¹ = 0,0993, <i>wR</i> ² = 0,2464	<i>R</i> ¹ = 0,0461, <i>wR</i> ² = 0,1241	<i>R</i> ¹ = 0,0320, <i>wR</i> ² = 0,0857
Chỉ số <i>R</i> cuối [tất cả dữ liệu]		<i>R</i> ¹ = 0,0518, <i>wR</i> ² = 0,1281	<i>R</i> ¹ = 0,0339, <i>wR</i> ² = 0,0872
Đỉnh và lỗ trống	0,74/-0,78 e.Å ⁻³	0,85/-0,37 e.Å ⁻³	0,19/-0,21 e.Å ⁻³

khác nhau lớn nhất			
--------------------	--	--	--

Các tinh thể đơn của Dạng C và Dạng D được điều chế và phân tích bằng kỹ thuật nhiễu xạ tia X đơn tinh thể (SCXRD). Các cấu trúc tinh thể đơn của Dạng C và Dạng D được xác định thành công.

Phương pháp xác định đặc điểm SCXRD xác nhận rằng Dạng C kết tinh trong hệ tinh thể đơn hình và nhóm không gian $C2/c$ với các thông số ô tế bào $\{a = 13,7032(3) \text{ \AA}, b = 17,5697(4) \text{ \AA}, c = 27,4196(6) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ, \beta = 91,982(2)^\circ, \gamma = 90^\circ\}$. Thể tích ô V được tính là $6597,6(3) \text{ \AA}^3$. Đơn vị bất đối xứng bao gồm hai phân tử, chỉ ra Dạng C là anhydrat. Mật độ được tính toán của Dạng C là $1,367 \text{ g/cm}^3$. Ô đơn vị của tinh thể đơn bao gồm mười sáu phân tử.

Phương pháp xác định đặc điểm SCXRD xác nhận rằng Dạng D kết tinh trong hệ tinh thể hình thoi và nhóm không gian $Pca2_1$ với các thông số ô đơn vị $\{a = 17,63410(10) \text{ \AA}, b = 14,03430(10) \text{ \AA}, c = 26,2102(2) \text{ \AA}; \alpha = 90^\circ, \beta = 90^\circ, \gamma = 90^\circ\}$. Thể tích ô V được tính là $6486,56(8) \text{ \AA}^3$. Đơn vị bất đối xứng bao gồm bốn phân tử, chỉ ra Dạng D là anhydrat. Mật độ được tính toán của Dạng D là $1,390 \text{ g/cm}^3$. Ô đơn vị của tinh thể đơn bao gồm mười sáu phân tử.

Ví dụ 5 Kính hiển vi Ánh sáng Phân cực (PLM)

Hình ảnh PLM được chụp bằng cách sử dụng kính hiển vi thẳng đứng Axio Lab.A1 với camera ProgRes® CT3 ở nhiệt độ trong phòng.

Ví dụ 6 Đo nhiễu xạ bột tia X ở nhiệt độ môi trường (XRPD)

Các mẫu hình XRPD đã được thu bằng máy đo nhiễu xạ tia X PANalytical Empyrean được sử dụng với các thông số XRPD của Bảng 9:

Bảng 9

Các thông số đo XRPD

Các thông số	Empyrean	X' Pert3
Bước sóng tia X	Cu, $k\alpha$; $K\alpha 1$ (Å): 1,540598 $K\alpha 2$ (Å): 1,544426 tỷ lệ mật độ $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0,50	Cu, $k\alpha$; $K\alpha 1$ (Å): 1,540598 $K\alpha 2$ (Å): 1,544426 tỷ lệ mật độ $K\alpha 2/K\alpha 1$: 0,50
Thiết lập ống tia X	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
Khe phân kỳ	Tự động	Tự động
Chế độ quét	Liên tục	Liên tục
Khoảng quét ($^{\circ}2\theta$)	$3^{\circ} \sim 40^{\circ}$	$3^{\circ} \sim 40^{\circ}$
Kích thước bước ($^{\circ}2\theta$)	0,0167	0,0263
Thời gian bước quét (giây)	18	50
Thời gian thử nghiệm (giây)	5 phút 30 giây	5 phút 04 giây

Ví dụ 7 Thử nghiệm TGA và DSC

Dữ liệu TGA được thu thập bằng cách sử dụng thiết bị TA Q500/Q5000 TGA của hãng TA Instruments. DSC được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị TA Q200/Q2000 DSC của hãng TA Instruments. Các thông số chi tiết được sử dụng được liệt kê trong Bảng 10:

Bảng 10. Các thông số TGA và DSC

Các thông số	TGA	DSC
Phương pháp	Độ dốc	Độ dốc
Cốc mẫu	Palatin, mở	Nhôm, được uốn
Nhiệt độ	Nhiệt độ trong phòng - Nhiệt độ mong muốn	25 °C - Nhiệt độ mong muốn
Tốc độ gia nhiệt	10°C/phút	10°C/phút
Khí thổi	N ₂	N ₂

Ví dụ 8 Thử nghiệm DVS

DVS được đo thông qua thiết bị SMS (các Hệ thống đo bề mặt) DVS Intrinsic. Độ ẩm tương đối ở 25 °C đã được hiệu chuẩn so với các điểm nóng chảy của LiCl, Mg(NO₃)₂ và KCl. Các thông số cho thử nghiệm DVS được liệt kê trong Bảng 11.

Bảng 11. Các thông số DVS

Các thông số	DVS
Nhiệt độ	25 °C
Kích thước mẫu	10-20 mg
Khí và tốc độ dòng	N ₂ , 200 ml/phút
dm/dt	0,002% /phút
Giai đoạn ổn định dm/dt tối thiểu	10 phút
Thời gian cân bằng tối đa	180 phút
Khoảng RH	RH 0% đến RH 95%
Kích thước bước RH	RH 10% từ RH 0-90%, sau đó RH 5% từ RH 90-95%

Ví dụ 9 Điều chế công thức hợp chất tinh thể có Công thức I

Sau khi kết tinh, các dạng đa hình của Hợp chất có Công thức I, có thể được lập công thức bằng cách tạo hạt khô sử dụng máy nhồi ép lăn, sau đó là công đoạn tạo viên. Thành phần bổ sung trong viên nén có thể bao gồm xenluloza vi tinh thể (Avicel® PH, FMC BioPolymer), lactoza (FastFlo®, Foremost Farms USA), natri tinh bột glycolat (EXPLATAB®, JRS Pharma), hoặc magiê stearat (Hyqual®, Macron Fine Chemicals).

Ví dụ 10 Dạng vô hình E

Làm ấm 0,5 g mẫu rắn 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril cho đến khi quan sát thấy chất lỏng và sau đó cho vào lọ nhỏ được làm lạnh đến -45 °C tạo ra chất rắn "thủy tinh". Quan sát bằng kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM), không thấy hiện tượng lưỡng chiết (Fig. 16). Phân tích bằng kỹ thuật XRPD cho thấy không có đỉnh uốn và cho thấy có "vàng hào quang" chỉ ra đó là chất rắn vô định hình (Fig. 17). Phân tích nhiệt bằng DSC cho thấy có sự kiện kết tinh tỏa nhiệt với điểm khởi đầu ở 77,8 °C, sau đó là sự kiện nóng chảy thu nhiệt rộng cho thấy sự nóng chảy tinh thể với điểm khởi đầu ở 122,8 °C.

Mặc dù sáng chế nói trên đã được mô tả chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ cho mục đích rõ ràng, nhưng các mô tả và ví dụ không nên được hiểu là giới hạn phạm vi của sáng chế. Theo đó, tất cả các sửa đổi và phương án tương đương phù hợp có thể được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế như được xác định bởi các yêu cầu bảo hộ dưới đây. Các bộ lộ của tất cả các bằng sáng chế và tài liệu khoa học được trích dẫn ở bản mô tả này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất tinh thể, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitrit, được chọn từ:

dạng đa hình B có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 7,0, 7,3, 16,1, 16,3, 24,1, 25,1, và 26,6;

dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8; và

dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0.

2. Hợp chất tinh thể theo điểm 1, được chọn từ:

dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 8,1, 8,6, 8,8, 9,9, 10,2, 12,9, 13,8, 15,1, 15,4, 16,5, 19,8, 21,2, 22,1, 23,7, 25,7, và 27,8; và

dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 8,0, 8,7, 9,2, 9,8, 10,4, 12,9, 13,4, 14,0, 14,8, 16,4, 18,5, 19,7, 20,0, 20,8, 23,1, 23,3, 23,9, 25,5, và 25,7.

3. Hợp chất tinh thể theo điểm 1, trong đó hợp chất này ở dạng về cơ bản là tinh khiết.

4. Hợp chất tinh thể theo điểm 1, trong đó mẫu hình nhiễu xạ bột tia X được thực hiện bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$.

5. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3 và 4, trong đó hợp chất này là dạng đa hình B có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở xấp xỉ 12,9 và $14,8 \pm 0,05$ độ 2-theta.

6. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3-5, trong đó dạng đa hình B là xyclohexanol solvat.

7. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 3-6 ở dạng đa hình B, trong đó nhiệt lượng quét vi sai DSC cho thấy hai sự kiện thu nhiệt nóng chảy ở nhiệt độ khởi đầu khoảng 87,9 và 103,2°C.

8. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó hợp chất này là dạng đa hình C có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở 13,6 và $14,8 \pm 0,05$ độ 2-theta.

9. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4 và 8, trong đó hợp chất này

là dạng đa hình C còn bao gồm các đỉnh ở $16,5$ và $22,1 \pm 0,05$ độ 2-theta.

10. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, 8 và 9, trong đó dạng đa hình C là anhydrat.

11. Hợp chất tinh thể theo điểm 1 ở dạng đa hình C được đặc trưng bởi mẫu hình nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig. 10.

12. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4 và 8-11 ở dạng đa hình C, trong đó nhiệt lượng quét vi sai DSC thể hiện sự kiện thu nhiệt nóng chảy ở nhiệt độ khởi đầu khoảng $127,8^{\circ}\text{C}$.

13. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, trong đó hợp chất này là dạng đa hình D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X về cơ bản là không có các đỉnh ở $13,6 \pm 0,05$ độ 2-theta.

14. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4 và 13, trong đó dạng đa hình D là anhydrat.

15. Hợp chất tinh thể theo điểm 1 ở dạng đa hình D được đặc trưng bởi mẫu hình nhiễu xạ bột tia X thể hiện trên Fig. 12.

16. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4 và 13-15 ở dạng đa hình D, trong đó nhiệt lượng quét vi sai DSC thể hiện sự kiện thu nhiệt nóng chảy ở nhiệt độ khởi đầu khoảng $129,1^{\circ}\text{C}$.

17. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, cho thấy khối lượng tăng ít hơn khoảng 1% khi độ ẩm tương đối tăng khoảng từ 0% đến khoảng 95% trong khoảng 180 phút.

18. Hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, là ổn định ở trong môi trường có nhiệt độ khoảng 40°C và độ ẩm tương đối khoảng 75% trong ít nhất 6 tháng.

19. Hợp chất tinh thể, 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng thể hiện ở xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và $27,8 \pm 0,3$ độ 2-theta.

20. Quy trình điều chế dạng tinh thể đa hình bao gồm bước gia nhiệt ở 50°C hoặc cao hơn 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril trong metyl *tert*-butyl ete, xyclopentyl metyl ete, etyl axetat, isopropyl axetat, hoặc các kết hợp của các dung môi này và dung môi không phân cực như heptan, và sau đó làm nguội hỗn hợp này để tạo ra tinh thể đa hình dạng C có mẫu

hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8 độ 2-theta.

21. Quy trình điều chế dạng tinh thể đa hình bao gồm bước gia nhiệt ở 50°C hoặc cao hơn, dung dịch khan chứa 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril trong metyl *tert*-butyl ete, xyclopentyl metyl ete, etyl axetat, isopropyl axetat, hoặc các kết hợp của các dung môi này, và dung môi không phân cực như heptan, và sau đó làm nguội hỗn hợp này để tạo ra tinh thể đa hình dạng D có mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0 độ 2-theta.

22. Quy trình theo điểm 20 hoặc 21, trong đó hỗn hợp này được tạo mầm tinh thể.

23. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị bệnh của hợp chất tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-19, còn chứa chất mang, chất chảy, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng.

24. Dược phẩm theo điểm 23 ở dạng viên nén.

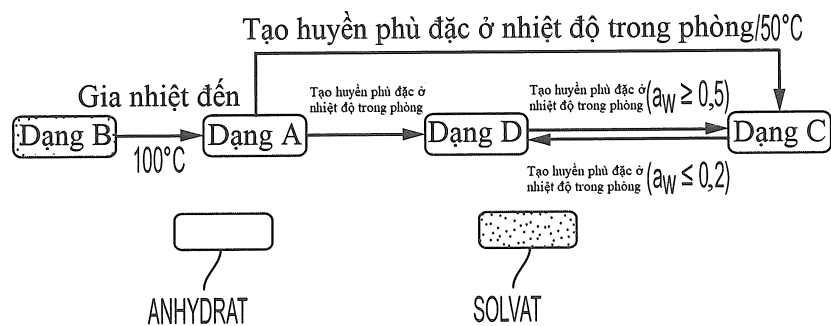
25. Dược phẩm theo điểm 23 hoặc 24, trong đó tinh thể đa hình được nghiền nhỏ.

26. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị bệnh của tinh thể đa hình 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril, và chất mang, chất chảy, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng, trong đó tinh thể đa hình là dạng đa hình C bộc lộ mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 15,1, 21,2, 25,7, và 27,8.

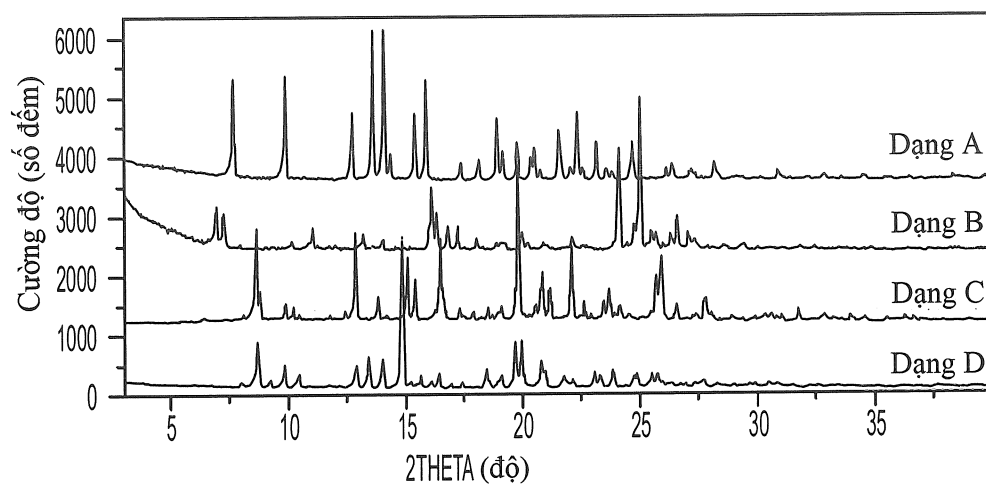
27. Dược phẩm theo điểm 26, trong đó dạng đa hình C bộc lộ mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 6,4, 8,1, 8,6, 8,8, 9,9, 10,2, 12,9, 13,8, 15,1, 15,4, 16,5, 19,8, 21,2, 22,1, 23,7, 25,7, và 27,8.

28. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu trị bệnh của tinh thể đa hình 2-metyl-2-(3-metyl-4-(4-(metylamino)-5-(triflometyl)pyrimidin-2-ylamino)-1H-pyrazol-1-yl)propannitril, và chất mang, chất chảy, chất pha loãng, hoặc tá dược được dụng, trong đó tinh thể đa hình là dạng đa hình D bộc lộ mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 9,2, 14,0, 14,8, 19,7, và 20,0.

29. Dược phẩm theo điểm 28, trong đó dạng đa hình D bộc lộ mẫu hình nhiễu xạ bột tia X có các đỉnh đặc trưng ở các độ 2-theta là xấp xỉ 8,0, 8,7, 9,2, 9,8, 10,4, 12,9, 13,4, 14,0, 14,8, 16,4, 18,5, 19,7, 20,0, 20,8, 23,1, 23,3, 23,9, 25,5, và 25,7.

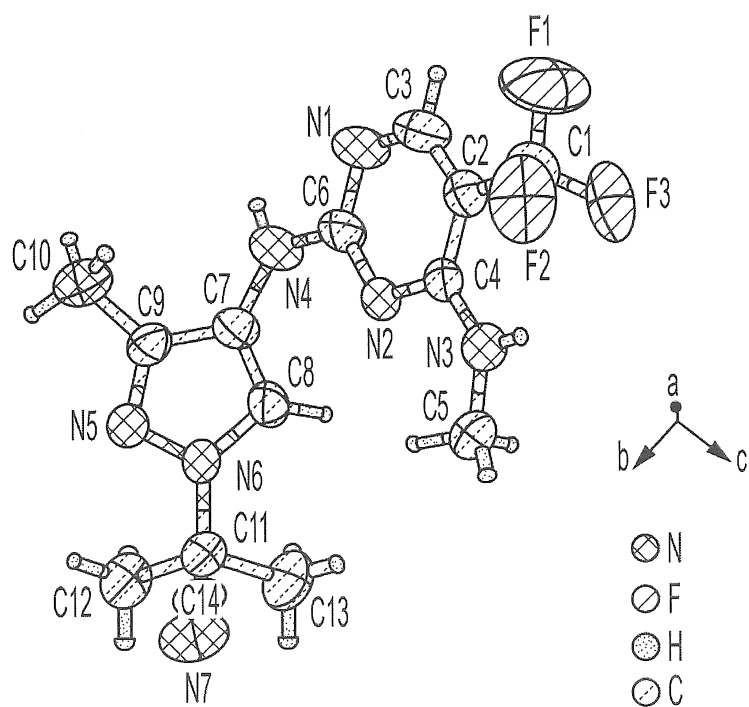


Hình 1

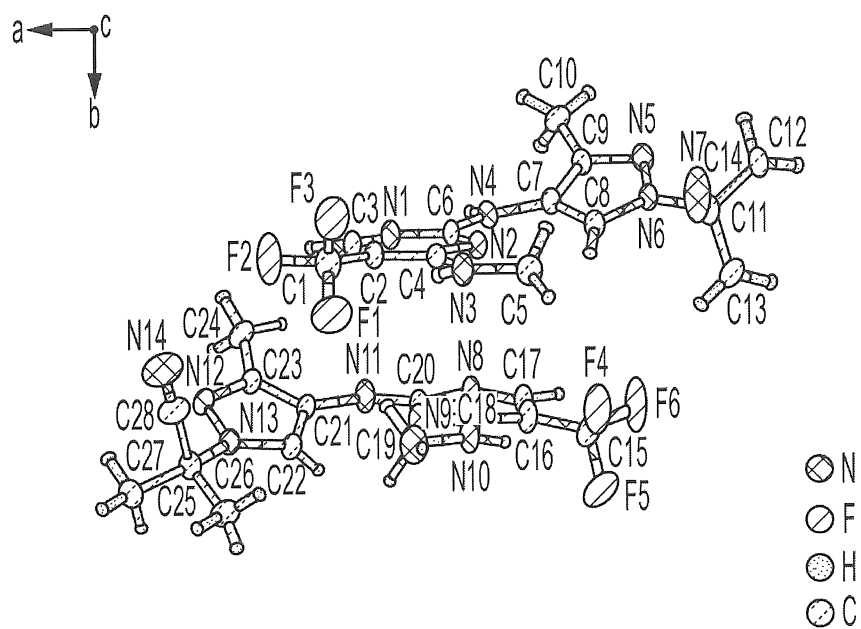


Hình 2

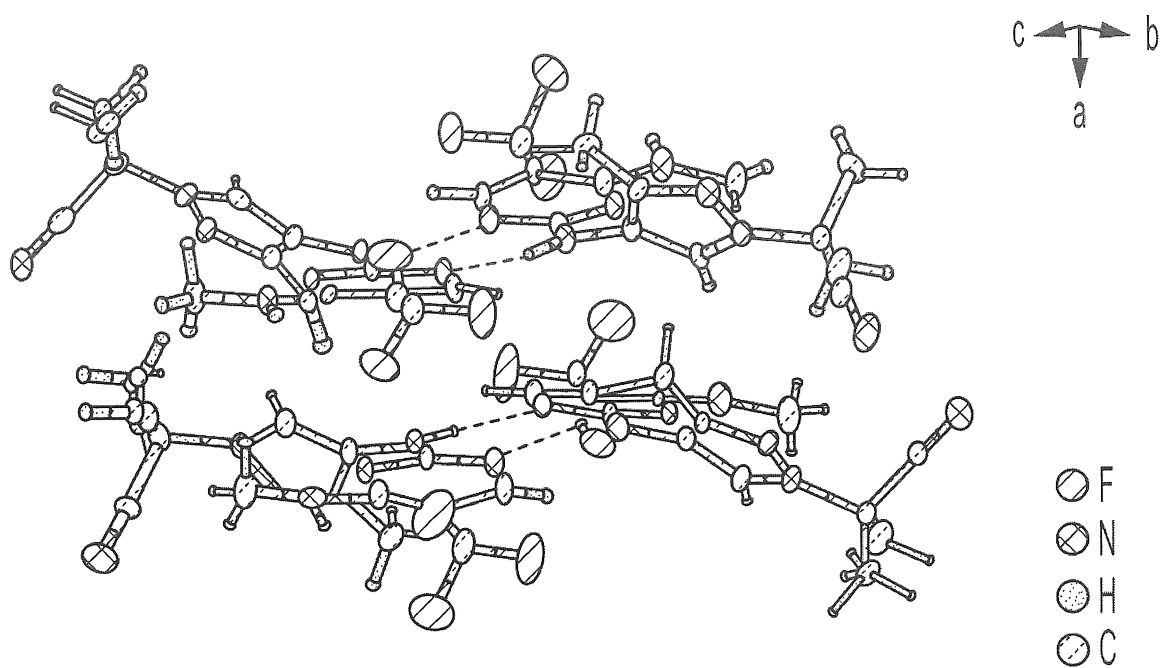
2/9



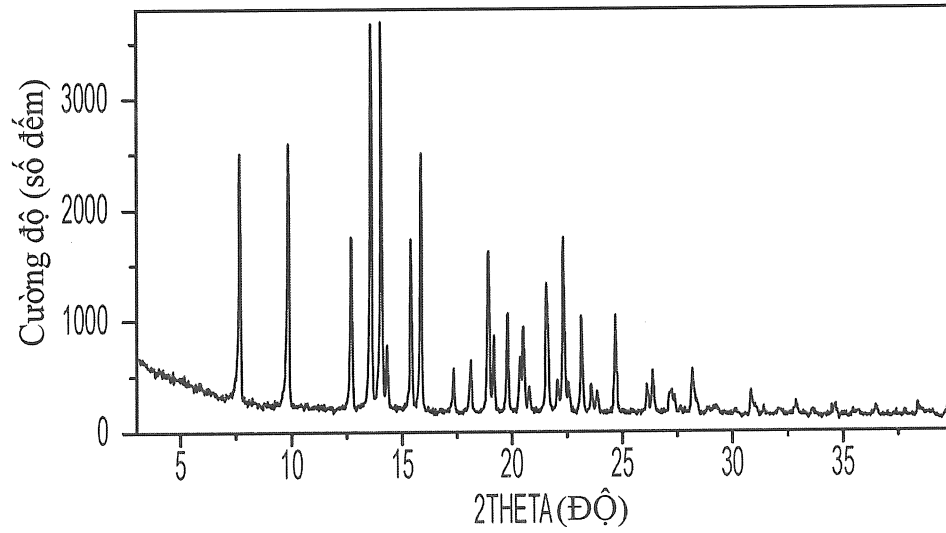
Hình 3



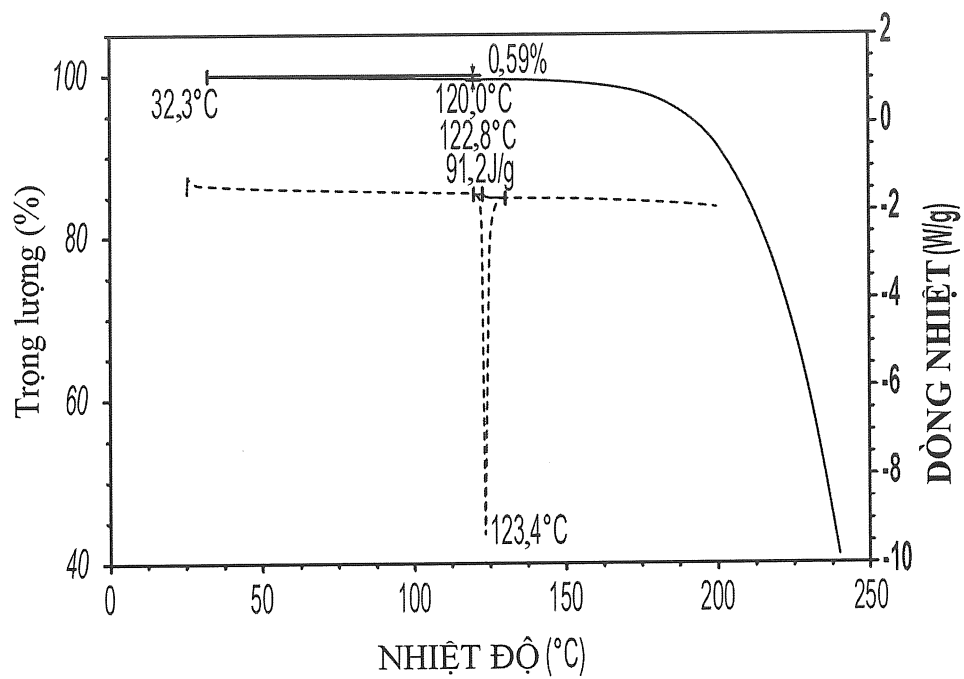
Hình 4



Hình 5

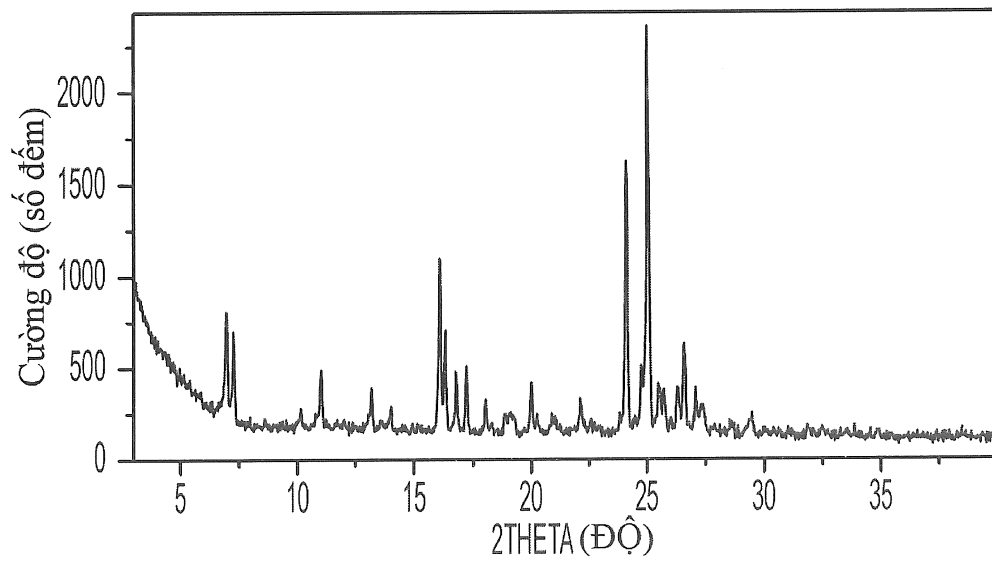


Hình 6

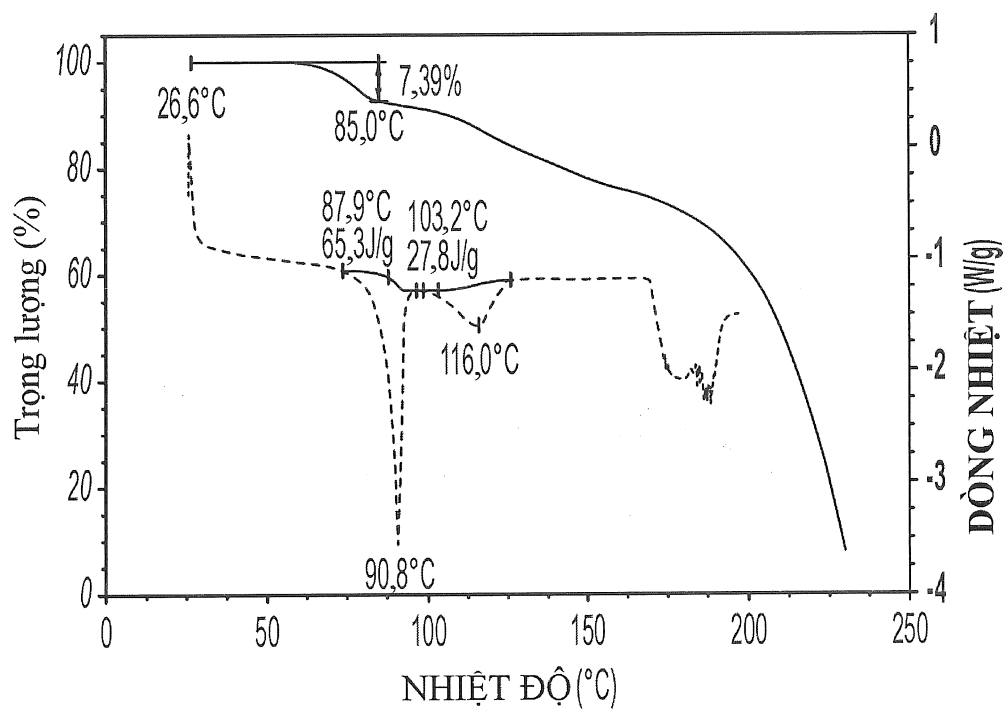


Hình 7

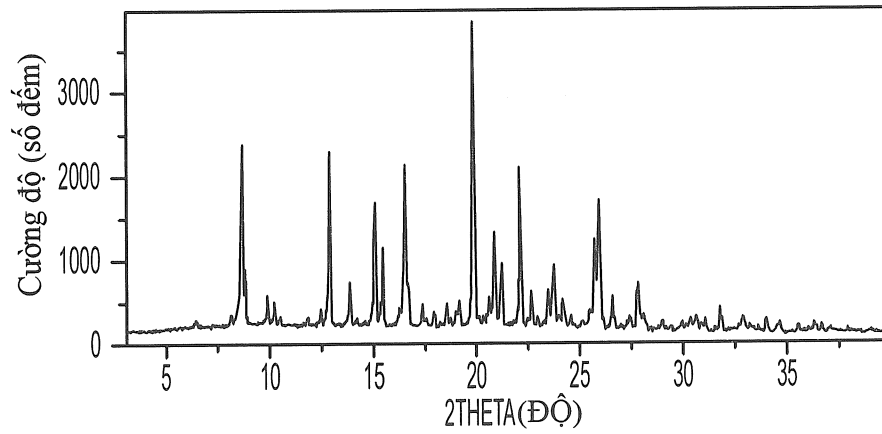
5/9



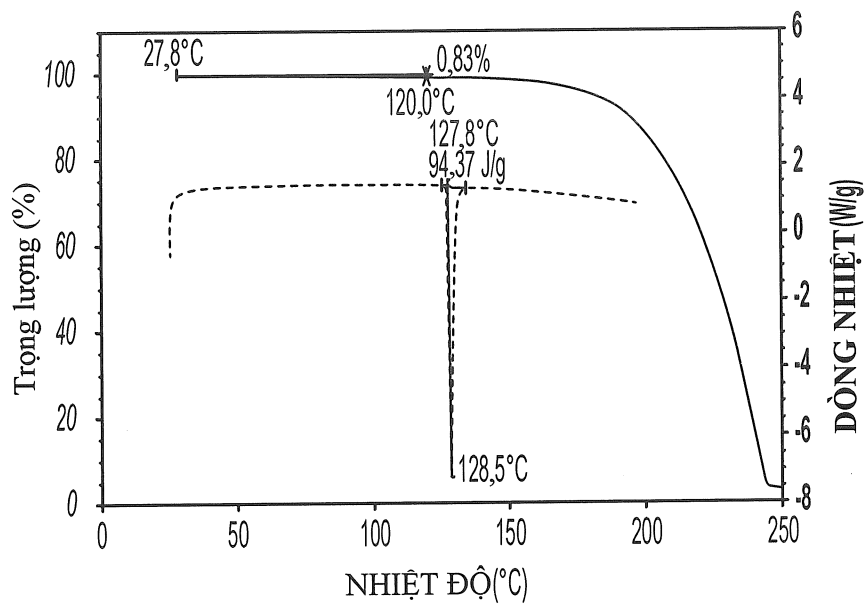
Hình 8



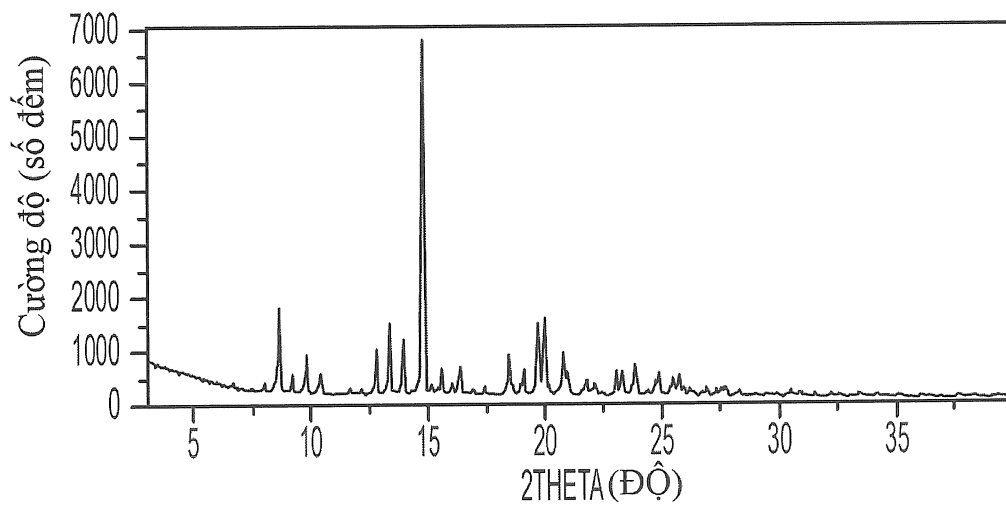
Hình 9



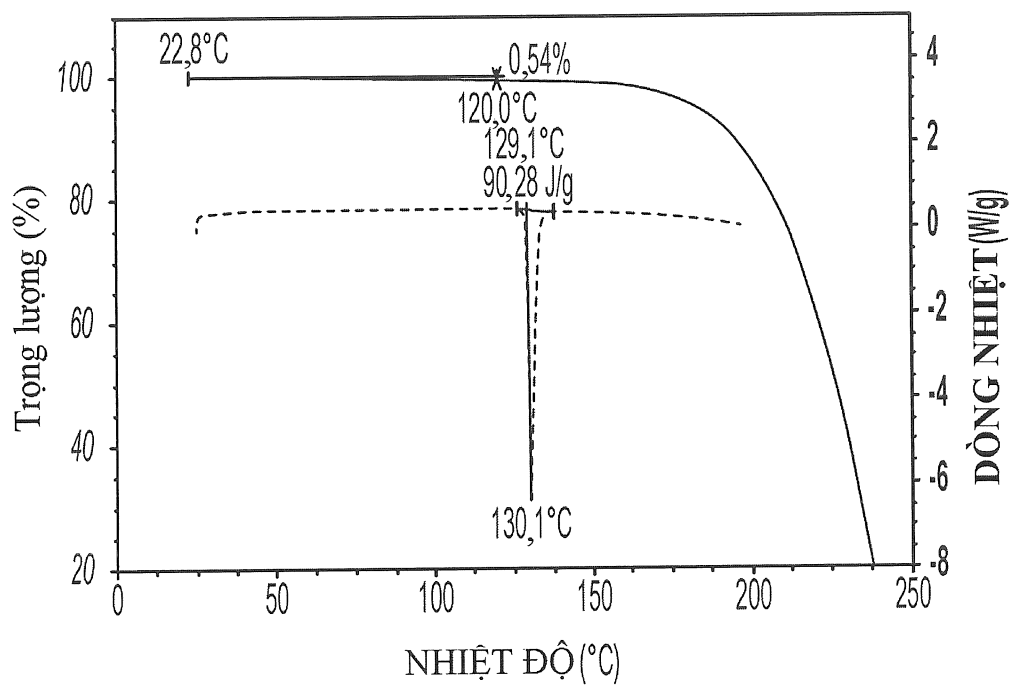
Hình 10



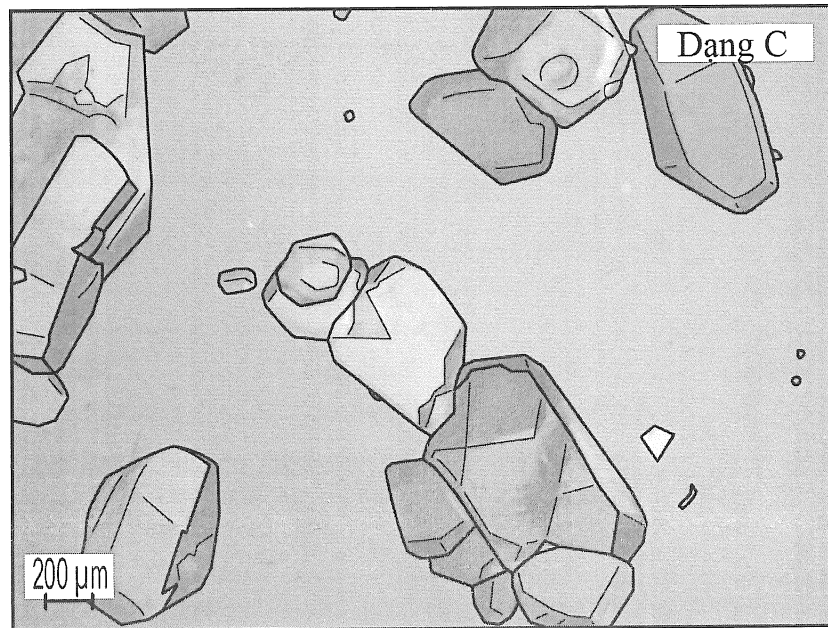
Hình 11



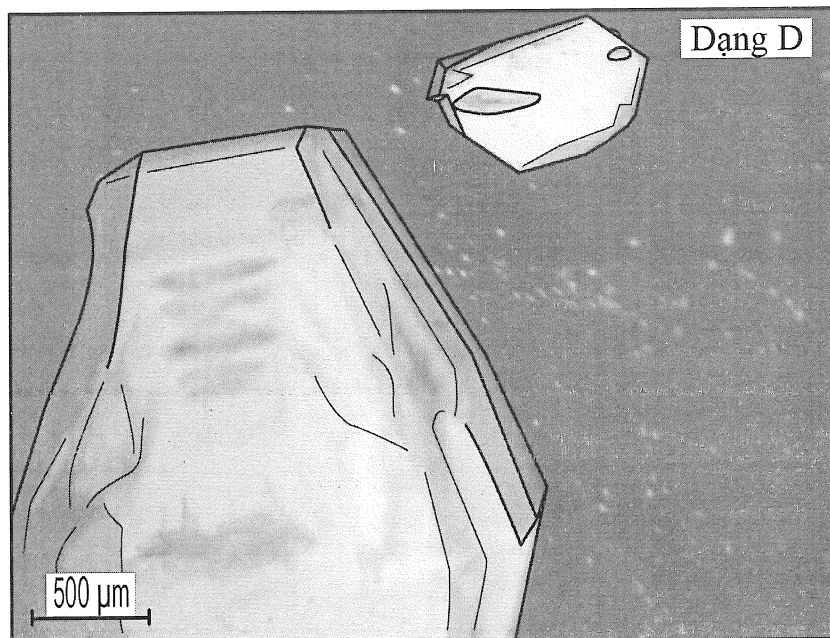
Hình 12



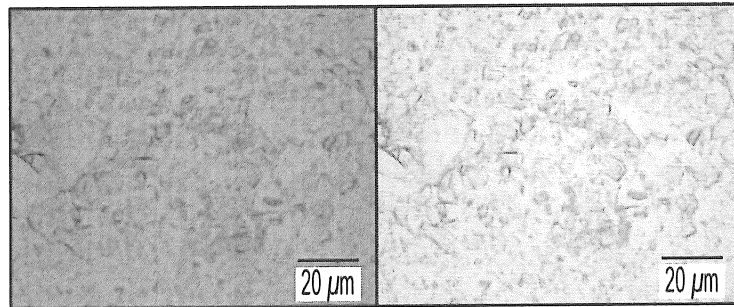
Hình 13



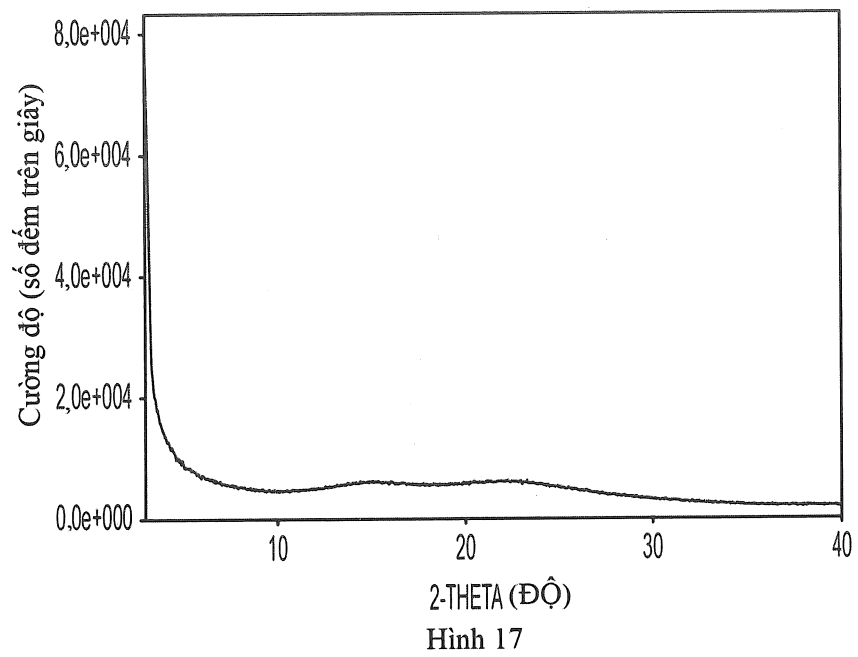
Hình 14



Hình 15



Hình 16



Hình 17