



(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)



1-0041939

(51)⁷ C07D 487/04; A61P 31/20

(13) B

(21) 1-2019-05519

(22) 26/04/2018

(86) PCT/CN2018/084608 26/04/2018

(87) WO2018/196805 01/11/2018

(30) 201710295287.9 28/04/2017 CN

(45) 25/12/2024 441

(43) 27/07/2020 388

(73) QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

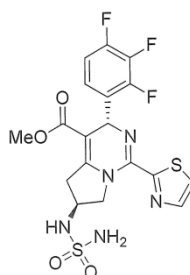
No. 317, Xinluo Street, High Technical Zone Jinan, Shandong 250100 (CN)

(72) SHEN, Jianwei (CN); ZHANG, Jin (CN); LI, Long (CN); GAO, Yonghong (CN);
ZHANG, Zhantao (CN); ZHANG, Yong (CN).

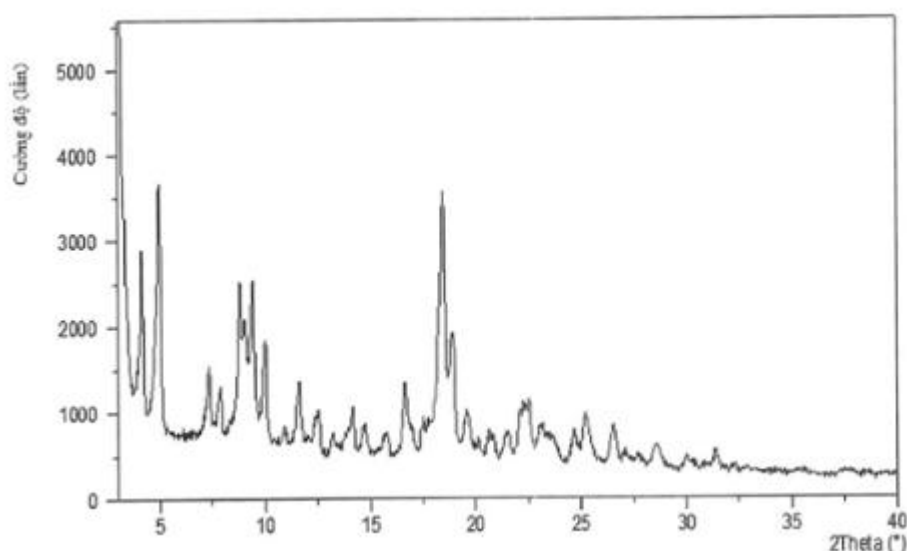
(74) Công ty cổ phần Tư vấn S&B (S&B CONSULTANT., CORP.)

(54) DẠNG TINH THỂ CỦA HỢP CHẤT ĐỂ ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG VIRUT
VIÊM GAN B VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ NÓ

(57) Sáng chế đề cập đến các dạng tinh thể của hợp chất methyl (3R,6S)-6-amino-sulfonylamino-1-(thiazol-2-yl)-3-(2,3,4-triflophenyl)-3,5,6,7-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidin-4-format (hợp chất 1). Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều chế các dạng tinh thể của hợp chất 1.



Hợp chất 1



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực các dạng tinh thể dược, và cụ thể liên quan đến các dạng tinh thể của hợp chất để điều trị nhiễm trùng virus viêm gan B và phương pháp điều chế nó, đặc biệt là các dạng tinh thể methyl(3R,6S)-6-aminosulfonyl-amino-1-(thiazol-2-yl)-3-(2,3,4-triflophenyl)-3,5,6,7-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidin-4-format, phương pháp điều chế và cách sử dụng của chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus viêm gan B, có thể gây ra các bệnh mãn tính dai dẳng/nặng dần và/hoặc cấp tính, thuộc họ virus gan. Virus viêm gan B cũng có thể gây ra nhiều biểu hiện lâm sàng khác trong hình thái học bệnh lý, đặc biệt là viêm gan mãn tính, xơ gan, và chất gây ung thư tế bào gan. Ngoài ra, sự đồng nhiễm của nó với viêm gan D dẫn đến tác động bất lợi trong suốt quá trình phát triển của bệnh.

Các chất thông thường được duyệt y để điều trị viêm gan mạn tính là interferon và lamivudin. Tuy nhiên, interferon chỉ có hoạt tính điều tiết nhưng tác dụng phụ có độc tính cao; mặc dù lamivudin có hoạt tính tốt, tính kháng thuốc của nó tăng nhanh trong suốt quá trình điều trị và hiệu quả hồi phục thường diễn ra sau khi ngừng điều trị. Lamivudin (3-TC) có giá trị IC_{50} ở mức 300 nM (Science, 299 (2003), 893-896).

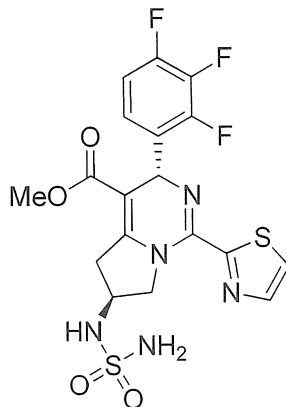
Theo Deres và các tác giả, các hợp chất reportsdihydropyrimidin (HAP) được thay thế bằng aryl dị vòng, ký hiệu bằng Bay41-4109 và Bay39-5493, có khả năng ức chế sự sao chép HBV bằng cách ngăn chặn sự hình thành của các nucleocapsit. Bay41-4109 thể hiện các chỉ số chuyển hóa thuốc tốt trong các nghiên cứu lâm sàng (Science, 299 (2003), 893-896). Các nghiên cứu về cơ chế hoạt động của nó cho thấy các hợp chất dihydropyrimidin được thay thế bằng cách aryl dị vòng thay đổi góc giữa các dime tạo thành nucleocapsit bằng cách tác động lên các dư lượng amino axit 113 đến 143 của protein lõi, dẫn đến sự Hình thành nucleocapsit mở rộng bất ổn định và sự gia tốc suy thoái protein lõi (Biochem. Pharmacol., 66 (2003), 2273-2279). Ngoài ra, sáng chế số WO2015180631 cũng bộc lộ các hợp chất làm chất ức chế HBV. Hiện nay, vẫn cần phát triển các hợp chất mới có thể được sử dụng hiệu quả như thuốc kháng virus, đặc biệt là thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa viêm gan B và đặc biệt là các dạng tinh thể thuốc có độ ổn định, độ hút ẩm và tính hiệu quả được cải thiện, phù hợp hơn để tạo thành thuốc, từ đó đạt được hiệu quả tốt trong các giai đoạn sản xuất được phẩm và ứng dụng thuốc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Để cải thiện các vấn đề trong tình trạng kỹ thuật, sáng chế này đề xuất các dạng

tinh thể của hợp chất 1:

metyl(3R,6S)-6-aminosulfonylamino-1-(thiazol-2-yl)-3-(2,3,4-triflophenyl)-3,5,6,7-tetrahydropyrido[1,2-c]pyrimidin-4-format:



Hợp chất 1

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các dạng tinh thể này.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Hình 1 là đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X của dạng tinh thể II của hợp chất 1.

Hình 2 là phép đo nhiệt lượng quét vi sai và phân tích nhiệt trọng (DSC-TGA) của dạng tinh thể II của hợp chất 1.

Hình 3 là vi ảnh quét điện tử của dạng tinh thể II của hợp chất 1.

Hình 4 là đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X của dạng tinh thể IV của hợp chất 1.

Hình 5 là phép đo nhiệt lượng quét vi sai và phân tích nhiệt trọng của dạng tinh thể IV của hợp chất 1.

Hình 6 là vi ảnh quét điện tử của dạng tinh thể IV của hợp chất 1.

Hình 7 là đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X của dạng tinh thể V của hợp chất 1.

Hình 8 là phép đo nhiệt lượng quét vi sai và phân tích nhiệt trọng của dạng tinh thể V của hợp chất 1.

Hình 9 là đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X của dạng tinh thể VI của hợp chất 1.

Hình 10 là phép đo nhiệt lượng quét vi sai và phân tích nhiệt trọng của dạng tinh thể VI của hợp chất 1.

Hình 11 là vi ảnh quét điện tử của dạng tinh thể VI của hợp chất 1.

Hình 12 là đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X của dạng tinh thể VII của hợp chất 1.

Hình 13 là phép đo nhiệt lượng quét vi sai và phân tích nhiệt trọng của dạng tinh thể VII của hợp chất 1.

Hình 14 là vi ảnh quét điện tử của dạng tinh thể VII của hợp chất 1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phương án theo sáng chế này đề cập đến dạng tinh thể II hemihydrat của hợp chất 1, đặc trưng bởi đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,15 \pm 0,20^\circ$, $4,99 \pm 0,20^\circ$, $8,78 \pm 0,20^\circ$, $9,44 \pm 0,20^\circ$, $18,47 \pm 0,20^\circ$, và $18,93 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể II khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,15 \pm 0,20^\circ$, $4,99 \pm 0,20^\circ$, $7,33 \pm 0,20^\circ$, $8,78 \pm 0,20^\circ$, $9,44 \pm 0,20^\circ$, $10,00 \pm 0,20^\circ$, $18,47 \pm 0,20^\circ$, $18,93 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể II khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,15 \pm 0,20^\circ$, $4,99 \pm 0,20^\circ$, $7,33 \pm 0,20^\circ$, $7,88 \pm 0,20^\circ$, $8,78 \pm 0,20^\circ$, $9,44 \pm 0,20^\circ$, $10,01 \pm 0,20^\circ$, $10,96 \pm 0,20^\circ$, $11,61 \pm 0,20^\circ$, $12,54 \pm 0,20^\circ$, $14,18 \pm 0,20^\circ$, $16,65 \pm 0,20^\circ$, $17,49 \pm 0,20^\circ$, $18,47 \pm 0,20^\circ$, $18,93 \pm 0,20^\circ$, $19,62 \pm 0,20^\circ$, $20,13 \pm 0,20^\circ$, $21,49 \pm 0,20^\circ$, $22,08 \pm 0,20^\circ$, $22,51 \pm 0,20^\circ$, $23,59 \pm 0,20^\circ$, $24,68 \pm 0,20^\circ$, $25,37 \pm 0,20^\circ$, $26,56 \pm 0,20^\circ$, $27,24 \pm 0,20^\circ$, $27,76 \pm 0,20^\circ$, $28,56 \pm 0,20^\circ$, $30,02 \pm 0,20^\circ$, $32,18 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể II khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ như được thể hiện trong Bảng 1, với khoảng sai số ở mức $\pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α :

Bảng 1 Dữ liệu phân tích XRPD của dạng tinh thể II của hợp chất 1

Số Đỉnh	2θ	I%	Số Đỉnh	2θ	I%
1	4,15	96,88	16	19,62	29,84
2	4,99	94,08	17	20,13	6,81
3	7,33	41,00	18	21,49	9,40
4	7,88	33,48	19	22,08	21,79
5	8,78	55,40	20	22,51	21,20
6	9,44	67,28	21	23,59	11,90
7	10,01	42,39	22	24,68	16,88
8	10,96	14,95	23	25,37	21,99
9	11,61	33,98	24	26,56	18,52
10	12,54	20,40	25	27,24	5,52
11	14,18	17,21	26	27,76	5,96
12	16,65	51,71	27	28,56	11,16
13	17,49	11,49	28	30,02	7,45

14	18,47	100,00	29	32,18	2,83
15	18,93	60,83			

Tốt hơn là, dạng tinh thể II của hợp chất có đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X đáng kể như được thể hiện trong Hình 1.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể II thể hiện đỉnh thu nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 103°C, đỉnh tỏa nhiệt khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 149°C và đỉnh tỏa nhiệt thứ hai khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 176°C.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể II có hao hụt khối lượng ở khoảng 1,8% khi được làm nóng tới 120°C.

Tốt hơn là, dạng tinh thể II có đồ thị DSC-TGA đáng kể như được thể hiện trong Hình 2.

Tốt hơn là, dạng tinh thể II có vi ảnh quét điện tử đáng kể như được thể hiện trong Hình 3.

Theo phương án theo sáng chế này, độ tinh khiết của dạng tinh thể II là 95% hoặc hơn, tốt hơn 99% hoặc hơn, ví dụ, 99,3% hoặc 99,6%.

Phương án theo sáng chế này đề cập đến dạng tinh thể IV monohydrat của hợp chất 1, đặc trưng bởi đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,04 \pm 0,20^\circ$, $7,20 \pm 0,20^\circ$, $7,68 \pm 0,20^\circ$, $9,81 \pm 0,20^\circ$, $10,08 \pm 0,20^\circ$, $14,43 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,04 \pm 0,20^\circ$, $7,20 \pm 0,20^\circ$, $7,68 \pm 0,20^\circ$, $9,35 \pm 0,20^\circ$, $9,81 \pm 0,20^\circ$, $10,08 \pm 0,20^\circ$, $14,43 \pm 0,20^\circ$, $18,07 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,04 \pm 0,20^\circ$, $6,54 \pm 0,20^\circ$, $7,20 \pm 0,20^\circ$, $7,68 \pm 0,20^\circ$, $8,13 \pm 0,20^\circ$, $9,35 \pm 0,20^\circ$, $9,81 \pm 0,20^\circ$, $10,08 \pm 0,20^\circ$, $10,71 \pm 0,20^\circ$, $13,33 \pm 0,20^\circ$, $14,43 \pm 0,20^\circ$, $15,15 \pm 0,20^\circ$, $15,42 \pm 0,20^\circ$, $16,39 \pm 0,20^\circ$, $18,07 \pm 0,20^\circ$, $18,42 \pm 0,20^\circ$, $18,80 \pm 0,20^\circ$, $19,00 \pm 0,20^\circ$, $19,71 \pm 0,20^\circ$, $20,34 \pm 0,20^\circ$, $21,72 \pm 0,20^\circ$, $22,29 \pm 0,20^\circ$, $23,62 \pm 0,20^\circ$, $24,14 \pm 0,20^\circ$, $24,52 \pm 0,20^\circ$, $25,39 \pm 0,20^\circ$, $25,79 \pm 0,20^\circ$, $26,37 \pm 0,20^\circ$, $27,89 \pm 0,20^\circ$, $29,09 \pm 0,20^\circ$, $31,18 \pm 0,20^\circ$, $32,51 \pm 0,20^\circ$, $34,73 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ như được thể hiện trong Bảng 2, với khoảng sai số ở mức $\pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α :

Bảng 2 dữ liệu phân tích XRPD của dạng tinh thể IV của hợp chất 1

Số Đỉnh	2 θ	I%	Số Đỉnh	2 θ	I%
1	5,04	100,00	19	19,71	19,62
2	6,54	15,47	20	20,34	29,85
3	7,20	79,38	21	21,72	13,67
4	7,68	50,94	22	22,29	4,40
5	8,13	20,30	23	23,62	4,08
6	9,35	30,62	24	24,14	6,82
7	9,81	40,57	25	24,52	11,27
8	10,08	32,75	26	25,39	11,75
9	10,71	2,93	27	25,79	5,32
10	13,33	5,75	28	26,37	21,34
11	14,43	59,51	29	27,89	3,18
12	15,15	19,41	30	29,09	6,89
13	15,42	31,53	31	31,18	8,74
14	16,39	15,66	32	32,51	2,99
15	18,07	32,95	33	34,73	2,28
16	18,42	30,80			
17	18,80	14,23			
18	19,00	16,10			

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV có đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X đáng kể như được thể hiện trong Hình 4.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể IV thể hiện đỉnh thu nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 76,2°C, đỉnh thu nhiệt thứ hai khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 115,2°C, đỉnh tỏa nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 156,2°C, và đỉnh thu nhiệt thứ ba khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 176,2°C.

Tốt hơn là, phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể IV có hao hụt khối lượng ở khoảng 3,3% khi được làm nóng tới 112°C.

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV có đồ thị DSC-TGA đáng kể như được thể hiện trong Hình 5.

Tốt hơn là, dạng tinh thể IV có vi ảnh quét điện tử đáng kể như được thể hiện trong Hình 6.

Tốt hơn là, độ tinh khiết của dạng tinh thể IV là 95% hoặc hơn, tốt hơn 98% hoặc hơn, ví dụ, 99,1% hoặc 99,5%.

Phương án theo sáng chế này đề cập đến dạng tinh thể V hemihydrat của hợp

chất 1, khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $6,76 \pm 0,20^\circ$, $10,20 \pm 0,20^\circ$, $10,79 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $19,26 \pm 0,20^\circ$, $19,69 \pm 0,20^\circ$, $20,33 \pm 0,20^\circ$, $20,83 \pm 0,20^\circ$, $22,60 \pm 0,20^\circ$, $23,47 \pm 0,20^\circ$, $24,73 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể V khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $6,76 \pm 0,20^\circ$, $10,20 \pm 0,20^\circ$, $10,79 \pm 0,20^\circ$, $12,13 \pm 0,20^\circ$, $13,55 \pm 0,20^\circ$, $14,54 \pm 0,20^\circ$, $17,14 \pm 0,20^\circ$, $17,90 \pm 0,20^\circ$, $18,30 \pm 0,20^\circ$, $18,96 \pm 0,20^\circ$, $19,26 \pm 0,20^\circ$, $19,69 \pm 0,20^\circ$, $20,33 \pm 0,20^\circ$, $20,83 \pm 0,20^\circ$, $21,71 \pm 0,20^\circ$, $22,29 \pm 0,20^\circ$, $22,60 \pm 0,20^\circ$, $23,47 \pm 0,20^\circ$, $24,73 \pm 0,20^\circ$, $26,32 \pm 0,20^\circ$, $27,63 \pm 0,20^\circ$, $28,32 \pm 0,20^\circ$, $30,75 \pm 0,20^\circ$, $32,81 \pm 0,20^\circ$, $34,10 \pm 0,20^\circ$, $36,11 \pm 0,20^\circ$, $38,29 \pm 0,20^\circ$, $40,31 \pm 0,20^\circ$, $41,58 \pm 0,20^\circ$, $43,47 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể V khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ như được thể hiện trong Bảng 3, với khoảng sai số ở mức $\pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α :

Bảng 3 dữ liệu phân tích XRPD của dạng tinh thể V của hợp chất 1

Số Đỉnh	2θ	I%	Số Đỉnh	2θ	I%
1	6,76	40,73	16	22,29	22,66
2	10,20	51,22	17	22,60	40,52
3	10,79	81,35	18	23,47	83,08
4	12,13	10,67	19	24,73	91,58
5	13,55	36,86	20	26,32	26,16
6	14,54	29,00	21	27,63	4,22
7	17,14	100,00	22	28,32	8,49
8	17,90	10,09	23	30,75	10,55
9	18,30	17,58	24	32,81	7,51
10	18,96	31,26	25	34,10	5,20
11	19,26	41,75	26	36,11	7,68
12	19,69	50,25	27	38,29	4,81
13	20,33	42,45	28	40,31	3,86
14	20,83	74,39	29	41,58	2,49
15	21,71	17,61	30	43,47	3,18

Tốt hơn là, dạng tinh thể V có đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X đáng kể như được thể hiện trong Hình 7.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể V thể hiện đỉnh thu nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng $94,6^\circ\text{C}$, và đỉnh thu nhiệt thứ hai khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở

khoảng 169,0°C.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể V có hao hụt khối lượng ở khoảng 1,8% khi được làm nóng tới 127°C.

Tốt hơn là, dạng tinh thể V có đồ thị DSC-TGA đáng kể như được thể hiện trong Hình 8.

Tốt hơn là, độ tinh khiết của dạng tinh thể V là 95% hoặc hơn, tốt hơn 98% hoặc hơn, ví dụ, 99,1% hoặc 99,4%.

Phương án theo sáng chế này đề cập đến dạng tinh thể VI 1,4-dioxan sonvat của hợp chất 1, khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $7,82 \pm 0,20^\circ$, $17,55 \pm 0,20^\circ$, $19,89 \pm 0,20^\circ$, $25,48 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,57 \pm 0,20^\circ$, $7,82 \pm 0,20^\circ$, $12,30 \pm 0,20^\circ$, $17,55 \pm 0,20^\circ$, $18,34 \pm 0,20^\circ$, $19,15 \pm 0,20^\circ$, $19,89 \pm 0,20^\circ$, $24,46 \pm 0,20^\circ$, $25,48 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,57 \pm 0,20^\circ$, $7,82 \pm 0,20^\circ$, $10,97 \pm 0,20^\circ$, $12,30 \pm 0,20^\circ$, $15,62 \pm 0,20^\circ$, $16,66 \pm 0,20^\circ$, $17,55 \pm 0,20^\circ$, $17,99 \pm 0,20^\circ$, $18,34 \pm 0,20^\circ$, $19,15 \pm 0,20^\circ$, $19,89 \pm 0,20^\circ$, $21,08 \pm 0,20^\circ$, $21,40 \pm 0,20^\circ$, $22,03 \pm 0,20^\circ$, $22,70 \pm 0,20^\circ$, $22,93 \pm 0,20^\circ$, $23,48 \pm 0,20^\circ$, $24,46 \pm 0,20^\circ$, $24,71 \pm 0,20^\circ$, $25,48 \pm 0,20^\circ$, $26,32 \pm 0,20^\circ$, $27,65 \pm 0,20^\circ$, $27,98 \pm 0,20^\circ$, $28,50 \pm 0,20^\circ$, $29,44 \pm 0,20^\circ$, $30,05 \pm 0,20^\circ$, $31,48 \pm 0,20^\circ$, $32,44 \pm 0,20^\circ$, $33,77 \pm 0,20^\circ$, $34,45 \pm 0,20^\circ$, $35,36 \pm 0,20^\circ$, $36,08 \pm 0,20^\circ$, $37,52 \pm 0,20^\circ$, $38,22 \pm 0,20^\circ$, $39,20 \pm 0,20^\circ$, $39,83 \pm 0,20^\circ$, $40,32 \pm 0,20^\circ$, $41,52 \pm 0,20^\circ$, $42,51 \pm 0,20^\circ$, $43,42 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ như được thể hiện trong Bảng 4, với khoảng sai số ở mức $\pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α :

Bảng 4 dữ liệu phân tích XRPD của dạng tinh thể VI của hợp chất 1

Số Đỉnh	2θ	I%	Số Đỉnh	2θ	I%
1	5,57	17,58	21	26,32	2,67
2	7,82	100,00	22	27,65	4,64
3	10,97	4,63	23	27,98	4,31
4	12,30	35,23	24	28,50	1,68
5	15,62	13,66	25	29,44	7,45
6	16,66	14,71	26	30,05	8,67

7	17,55	62,66	27	31,48	3,64
8	17,99	4,30	28	32,44	2,03
9	18,34	15,16	29	33,77	2,36
10	19,15	27,41	30	34,45	1,01
11	19,89	59,87	31	35,36	1,05
12	21,08	10,37	32	36,08	0,68
13	21,40	3,78	33	37,52	3,99
14	22,03	9,87	34	38,22	1,65
15	22,70	7,63	35	39,20	3,11
16	22,93	12,29	36	39,83	1,91
17	23,48	5,63	37	40,32	2,62
18	24,46	20,88	38	41,52	1,39
19	24,71	9,14	39	42,51	1,42
20	25,48	40,43	40	43,42	1,35

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI có đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X đáng kể như được thể hiện trong Hình 9.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể VI thể hiện đỉnh thu nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 105,2°C, và đỉnh thu nhiệt thứ hai khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng 152,1°C.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể VI có hao hụt khối lượng ở khoảng 6,5% khi được làm nóng tới 130°C.

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI có đồ thị DSC-TGA đáng kể như được thể hiện trong Hình 10.

Tốt hơn là, dạng tinh thể VI có vi ảnh quét điện tử đáng kể như được thể hiện trong Hình 11.

Tốt hơn là, độ tinh khiết của dạng tinh thể VI là 95% hoặc hơn, tốt hơn 99% hoặc hơn, ví dụ, 99,5% hoặc 99,7%.

Phương án theo sáng chế này đề cập đến dạng tinh thể VII ananhydrat của hợp chất 1, đặc trưng bởi đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,94 \pm 0,20^\circ$, $7,21 \pm 0,20^\circ$, $7,65 \pm 0,20^\circ$, $9,85 \pm 0,20^\circ$, $20,05 \pm 0,20^\circ$, $23,95 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,94 \pm 0,20^\circ$, $7,21 \pm 0,20^\circ$, $7,65 \pm 0,20^\circ$, $8,01 \pm 0,20^\circ$, $9,85 \pm 0,20^\circ$, $14,54 \pm 0,20^\circ$, $20,05 \pm 0,20^\circ$, $23,95 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,94 \pm 0,20^\circ$, $7,21 \pm 0,20^\circ$, $7,65 \pm 0,20^\circ$, $8,01 \pm 0,20^\circ$, $9,85 \pm 0,20^\circ$, $14,54 \pm 0,20^\circ$, $16,21 \pm 0,20^\circ$, $17,64 \pm 0,20^\circ$, $18,28 \pm 0,20^\circ$, $18,65 \pm 0,20^\circ$, $20,05 \pm 0,20^\circ$, $22,59 \pm 0,20^\circ$, $23,95 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ như được thể hiện trong Bảng 5, với khoảng sai số ở mức $\pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α :

Bảng 5 dữ liệu phân tích XRPD của dạng tinh thể VII của hợp chất 1

Số Đỉnh	2θ	I%	Số Đỉnh	2θ	I%
1	4,94	100,00	7	16,21	12,54
2	7,21	79,61	8	17,64	21,16
3	7,65	41,08	9	18,28	33,56
4	8,01	37,30	10	18,65	22,62
5	9,85	48,40	11	20,05	43,29
6	14,54	36,34	12	22,59	28,47

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII có đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X đáng kể như được thể hiện trong Hình 12.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của dạng tinh thể VII thể hiện đỉnh thu nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng $112,1^\circ\text{C}$, đỉnh tỏa nhiệt thứ nhất khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh ở khoảng $151,7^\circ\text{C}$, và đỉnh thu nhiệt thứ hai khi được làm nóng tới nhiệt độ đỉnh $176,1^\circ\text{C}$.

Theo phương án theo sáng chế này, phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng tinh thể VII có hao hụt khối lượng ở khoảng 0,9% khi được làm nóng tới 95°C .

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII của hợp chất 1 có đồ thị DSC-TGA đáng kể như được thể hiện trong Hình 13.

Tốt hơn là, dạng tinh thể VII của hợp chất 1 có vi ảnh quét điện tử đáng kể như được thể hiện trong Hình 14.

Tốt hơn là, độ tinh khiết của dạng tinh thể VII là 98% hoặc lớn hơn, tốt hơn 99% hoặc lớn hơn, ví dụ, 99,3% hoặc 99,6%.

Phương án theo sáng chế này đề cập đến quy trình điều chế dạng tinh thể.

Theo phương án theo sáng chế này, phương pháp điều chế dạng tinh thể II được đề cập, bao gồm các bước sau:

trộn lẫn hợp chất 1 với dung môi alkan halogen hóa và nước, làm nóng hỗn hợp đến khi hồi lưu để thu được dung dịch trong, làm mát, và thu thập dạng tinh thể II thu

được;

ngoài ra, phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể II, bao gồm các bước sau:

trộn lẫn hợp chất 1 với dung môi alkan halogen hóa để thu được dung dịch trong, thêm nước, và làm bay hơi hoặc làm bốc hơi dung môi để thu được dạng tinh thể II.

Dung môi alkan halogen hóa được chọn từ một hoặc nhiều chất trong nhóm bao gồm diclorometan, cloroform, cacbon tetracloarit, tốt hơn diclorometan;

theo phương án theo sáng chế này, tỷ lệ khối lượng (g) trên thể tích (mL) của hợp chất 1 so với dung môi alkan halogen hóa là từ 1:2 tới 1:50, tốt hơn từ 1:5 tới 1:20, ví dụ từ 1:5 tới 1:10.

Theo phương án theo sáng chế này, tỷ lệ thể tích của dung môi alkan halogen hóa so với nước là từ 1:1 tới 40:1, tốt hơn từ 10:1 tới 30:1, chẳng hạn như từ 20:1 tới 30:1; như ví dụ minh họa, diclorometan và nước với tỷ lệ thể tích 20:1 được sử dụng, hoặc diclorometan và nước với tỷ lệ thể tích 26,7:1 được sử dụng.

Theo phương án theo sáng chế này, sự bay hơi có thể được thực hiện ở nhiệt độ phù hợp cho sự bay hơi hoặc sự bốc hơi của dung môi, ví dụ ở 10°C đến 100°C, ví dụ ở 20°C đến 60°C, chẳng hạn như 25°C đến 40°C.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể IV, bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất 1 trong dung môi ete hoặc dung môi nitril, thêm dung dịch thành quả vào nước và khuấy để thu được dạng tinh thể IV;

trong đó, dung môi ete được chọn từ một hoặc nhiều trong nhóm bao gồm diethyl ete, methyl ethyl ete, methyl tert-butyl ete, dipropyl ete, dibutyl ete, 1,4-dioxan, và tetrahydrofuran, ví dụ, tetrahydrofuran;

dung môi nitril được chọn từ axetonitril.

Theo phương án theo sáng chế này, tỷ lệ khối lượng (g) trên thể tích (mL) của hợp chất 1 so với dung môi ete hoặc dung môi nitril là từ 1:2 tới 1:50, tốt hơn từ 1:5 tới 1:20, ví dụ từ 1:5 tới 1:10;

tỷ lệ thể tích của dung môi ete hoặc nitril so với nước tốt hơn là từ 2:1 tới 4:1, ví dụ 4:1, như ví dụ minh họa, tetrahydrofuran và nước với tỷ lệ thể tích 2,5:1 được sử dụng, oraxetonitril và nước với tỷ lệ thể tích 4:1 được sử dụng;

nước tốt hơn là nước tinh khiết;

việc khuấy có thể được thực hiện ở 0°C đến 40°C, ví dụ 15°C đến 35°C, chẳng hạn như 20°C đến 25°C.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể V, bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất 1 trong dung môi được trộn lẫn chứa dung môi ete và dung môi alkan để thu được huyền phù, khuấy tới khi kết tinh để thu được dạng tinh thể V;

trong đó dung môi ete có định nghĩa như đã mô tả, tốt hơn 1,4-dioxan;

dung môi alkan là alkan mạch nhánh hoặc thẳng C_6 đến C_{10} , tốt hơn n-heptan;

trong dung môi được trộn lẫn chứa dung môi ete và dung môi alkan, tỷ lệ thể tích của dung môi ete so với dung môi alkan tốt hơn là từ 1:1 tới 1:4, ví dụ, từ 1:3 tới 1:4; ví dụ, 1,4-dioxan và n-heptan với tỷ lệ thể tích 1:4 hoặc 1:3 được sử dụng;

theo phương án theo sáng chế này, tỷ lệ khối lượng (g) trên thể tích (mL) của hợp chất 1 tới dung môi được trộn lẫn là từ 1:5 tới 1:100, tốt hơn từ 1:5 tới 1:30, ví dụ từ 1:5 tới 1:10;

việc khuấy có thể được thực hiện ở 0°C đến 40°C , ví dụ 15°C đến 35°C , chẳng hạn như 20°C đến 25°C .

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể VI của hợp chất 1, bao gồm các bước sau:

hòa tan hợp chất 1 trong dung môi 1, 4-dioxan để thu được dung dịch trong, thêm dung môi alkan (ví dụ, nhỏ giọt) vào dung dịch trong đồng thời khuấy, và khuấy để thu được dạng tinh thể VI;

trong đó dung môi alkan có định nghĩa như đã mô tả, và tốt hơn là n-heptan;

theo phương án theo sáng chế này, tỷ lệ khối lượng (g) trên thể tích (mL) của hợp chất 1 tới 1,4-dioxan là từ 1:2 tới 1:50, tốt hơn từ 1:5 tới 1:20, ví dụ, từ 1:5 tới 1:10;

tỷ lệ thể tích của 1,4-dioxan so với dung môi alkan tốt hơn là từ 1:4 tới 1:8, ví dụ, hỗn hợp chứa 1,4-dioxan và n-heptan với tỷ lệ thể tích 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 hoặc 1:8 được sử dụng;

việc khuấy có thể được thực hiện ở 0°C đến 60°C , ví dụ 15°C đến 55°C , chẳng hạn như 25°C đến 50°C .

Phương án theo sáng chế này ngoài ra đề cập đến phương pháp điều chế dạng tinh thể VII, bao gồm các bước sau:

làm nóng dạng tinh thể IV của hợp chất 1 như đã mô tả và làm mát để thu được dạng tinh thể VII;

tốt hơn là, nhiệt độ làm nóng là 80°C hoặc cao hơn, chẳng hạn như 100°C đến 150°C ;

thời gian làm nóng là 5 đến 50 phút; như ví dụ minh họa, làm nóng và duy trì ở

105°C trong 30 phút, hoặc làm nóng ở 120°C trong 20 phút;

việc làm nóng được tốt hơn thực hiện trong không khí trơ, ví dụ trong khí nitơ;
nhiệt độ để làm mát là từ 0°C tới 30°C.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp bảo quản dạng tinh thể II, trong đó dạng tinh thể II được đặt trong môi trường có nhiệt độ dưới 60°C, chẳng hạn như 0°C đến 40°C;

tốt hơn là, theo phương pháp bảo quản dạng tinh thể II, độ ẩm tương đối có thể dưới 92,5% RH, tốt hơn dưới 80% RH, chẳng hạn như dưới 60% RH.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến phương pháp bảo quản dạng tinh thể IV, trong đó dạng tinh thể IV được đặt trong môi trường có độ ẩm tương đối là 92,5% RH hoặc nhỏ hơn, chẳng hạn như 0 đến 80% RH.

Tốt hơn là, theo phương pháp bảo quản dạng tinh thể IV, trong đó nhiệt độ có thể dưới 60°C, ví dụ 0°C đến 40°C.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến được phẩm bao gồm một hoặc nhiều dạng tinh thể trong các dạng tinh thể II, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, dạng tinh thể VI hoặc dạng tinh thể VII của hợp chất 1, và tùy chọn tá dược được nhận.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến công thức bao gồm một hoặc nhiều dạng tinh thể trong các dạng tinh thể II, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, dạng tinh thể VI hoặc dạng tinh thể VII của hợp chất 1, và tùy chọn tá dược được nhận.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến cách sử dụng một hoặc nhiều dạng tinh thể trong các dạng tinh thể II, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, dạng tinh thể VI hoặc dạng tinh thể VII của hợp chất 1 như đã mô tả trong sản xuất thuốc điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm trùng virus viêm gan B.

Phương án theo sáng chế này cũng đề cập đến cách sử dụng một hoặc nhiều dạng tinh thể trong các dạng tinh thể II, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể V, hoặc dạng tinh thể VII của hợp chất 1 như đã mô tả để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm trùng virus viêm gan B.

Định nghĩa thuật ngữ và mô tả

Tất cả các tài liệu được trích dẫn trong sáng chế này được kết hợp bằng cách tham chiếu toàn bộ và nếu định nghĩa được các tài liệu này bộc lộ không thống nhất với sáng chế này, thì áp dụng định nghĩa được thể hiện trong sáng chế này. Hơn nữa, mặc dù các thuật ngữ và cụm từ khác nhau được sử dụng trong sáng chế này có định nghĩa thông thường đã được biết đến với những người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, sáng chế này nhằm cung cấp sự mô tả và giải thích chi tiết hơn về các thuật ngữ và cụm từ đó. Khi các thuật ngữ và cụm từ này không thống nhất với các định nghĩa thông thường, thì áp dụng định nghĩa được thể hiện trong sáng chế này.

Các dạng tinh thể của hợp chất 1 theo sáng chế này có Các đỉnh đặc trưng nhiễu xạ quang tuyến X được thể hiện bằng các góc 2θ , trong đó " $\pm 0,20^\circ$ " là khoảng sai số đo lường được cho phép.

Dạng tinh thể của hợp chất 1 theo sáng chế này có thể được sử dụng kết hợp với các thành phần hoạt tính khác miễn là chúng không tạo ra các tác dụng có hại khác chẳng hạn như phản ứng dị ứng.

Thuật ngữ "thành phần" khi được sử dụng sáng chế này có nghĩa là bao gồm sản phẩm chứa lượng nhất định của từng thành phần được chỉ định, cũng như bất kỳ sản phẩm được sản xuất trực tiếp hoặc gián tiếp từ sự kết hợp của lượng nhất định các thành phần được chỉ định.

Người có hiểu biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể điều chế các dạng tinh thể của hợp chất 1 theo sáng chế này thành được phẩm phù hợp sử dụng các chất mang được đã biết. Dược phẩm có thể được lên điều chế đặc biệt để uống ở dạng rắn hoặc ở dạng lỏng để tiêm tĩnh mạch hoặc truyền qua đường trực tràng.

Dược phẩm có thể được điều chế thành nhiều dạng liều lượng khác nhau để dễ truyền thuốc, ví dụ, chế phẩm uống (chẳng hạn như viên nén, viên nang, dung dịch hoặc huyền phù); chế phẩm có thể tiêm (chẳng hạn như dung dịch hoặc huyền phù có thể tiêm hoặc bột khô có thể tiêm có thể được sử dụng ngay sau khi thêm dung môi thuốc để tiêm).

Thuật ngữ "lượng hiệu quả phòng bệnh và/hoặc trị liệu" khi được sử dụng sáng chế này là lượng được hoặc dược phẩm tạo ra phản ứng sinh học hoặc y học của mô, cơ thể, người hoặc động vật được phát hiện bởi các nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc những người khác.

Khi được sử dụng nhằm phòng bệnh và/hoặc trị liệu như trên, tổng cách sử dụng hàng ngày của các dạng tinh thể và dược phẩm của hợp chất 1 theo sáng chế này sẽ được xác định bởi bác sĩ điều trị trong phạm vi chẩn trị y tế. Mức độ hiệu quả điều trị cụ thể đối với bất kỳ bệnh nhân cụ thể sẽ phụ thuộc vào một số yếu tố, bao gồm rối loạn đang được điều trị và mức độ nghiêm trọng của rối loạn; hoạt tính của các hợp chất cụ thể được sử dụng; thành phần cụ thể được sử dụng; độ tuổi, cân nặng, sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của bệnh nhân; thời gian truyền thuốc, đường truyền thuốc và tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; thuốc được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự được biết đến trong lĩnh vực y tế. Ví dụ, đó là việc thực hành trong lĩnh vực liều lượng của hợp chất được bắt đầu từ mức thấp hơn mức yêu cầu để đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn, và liều lượng được tăng dần cho đến khi đạt được hiệu quả mong muốn.

Hiệu quả thuận lợi theo sáng chế này:

1) Các dạng tinh thể được điều chế theo sáng chế này có độ ổn định tốt, và độ tinh khiết, màu sắc và các tính chất của chúng không thay đổi sau khi được lưu giữ trong thời gian dài ở nhiệt độ phòng, ví dụ, trong 180 ngày. Hơn nữa, các dạng tinh thể theo sáng chế này có độ lưu động tốt, và dễ dàng nghiền thành bột và được sử dụng để điều chế dược phẩm. Cuối cùng, các dạng tinh thể thu được theo theo sáng chế này có độ tinh khiết cao và độ tạp chất thấp.

2) Các dạng tinh thể được điều chế theo sáng chế này có độ ổn định tốt và có thể lưu giữ ở các điều kiện nhiệt độ cao hoặc độ ẩm cao. Ví dụ, dạng tinh thể II có thể được lưu giữ trong các điều kiện nhiệt độ cao chẳng hạn như 60°C trong 10 ngày, mà dạng tinh thể này không thay đổi; dạng tinh thể IV có thể được bảo quản trong môi trường có độ ẩm tương đối lên tới 92,5% RH, có độ tinh khiết, màu sắc, và các tính chất của nó không đổi. Theo đó, các dạng tinh thể theo sáng chế này có độ ổn định vượt trội.

3) Các phương pháp điều chế của các dạng tinh thể theo sáng chế này có quy trình đơn giản, dễ dàng tiến hành, điều kiện phản ứng nhẹ, và hiệu suất sản phẩm cao. Ngoài ra, không yêu cầu tinh chế nhiều, vận hành an toàn và thân thiện với môi trường, có lợi cho việc sản xuất công nghiệp các dạng tinh thể.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dạng tinh thể theo sáng chế này, cũng như phương pháp điều chế và ứng

dụng của chúng sẽ được mô tả chi tiết hơn dưới đây trong sự kết hợp với các ví dụ cụ thể. Các ví dụ sau chỉ đơn thuần minh họa cho bản mô tả sáng chế và mà không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế này. Công nghệ được thực hiện dựa trên nội dung đã được mô tả theo sáng chế này được bao gồm trong phạm vi sáng chế này.

Những nguyên liệu và thuốc thử ban đầu được sử dụng trong các ví dụ sau đã có sẵn trên thị trường hoặc có thể được chuẩn bị bằng các phương pháp đã biết trừ khi được quy định khác.

Trang bị thử nghiệm:

(1) Dụng cụ cộng hưởng từ hạt nhân

Mẫu dụng cụ: Dụng cụ Varian INOVA-400 NMR.

Điều kiện thử nghiệm: dung môi DMSO-d₆.

(2) Máy đo nhiễu xạ quang tuyến X:

Mẫu dụng cụ: Máy đo nhiễu xạ quang tuyến X PANalytical, mẫu số X'Pert PRO MPD.

Điều kiện thử nghiệm: nguyên liệu đích là đồng, ống ánh sáng được cài đặt tới (40Kv 40mA), chế độ nhiễu xạ là phản xạ, chế độ quét liên tục, khe phân kỳ ở 1/4°, và tốc độ quét là 8°/phút.

(3) Máy phân tích nhiệt đồng bộ TGA/DSC1

Mẫu dụng cụ: Hệ thống TGA/DSC 1 STAR^e

Điều kiện thử nghiệm: tốc độ làm nóng là 10°C/phút, và nitơ khô được sử dụng làm khí lọc.

(4) Kính hiển vi quét điện tử (SEM)

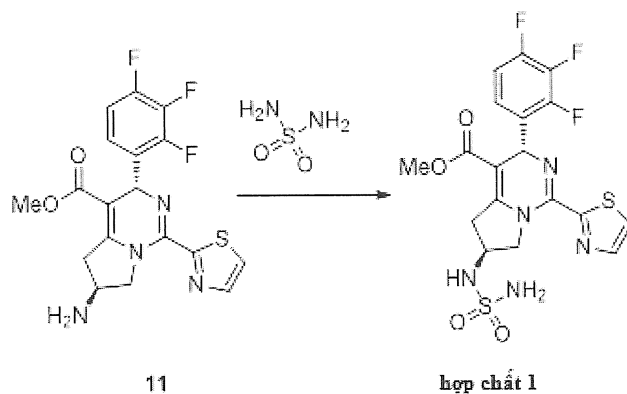
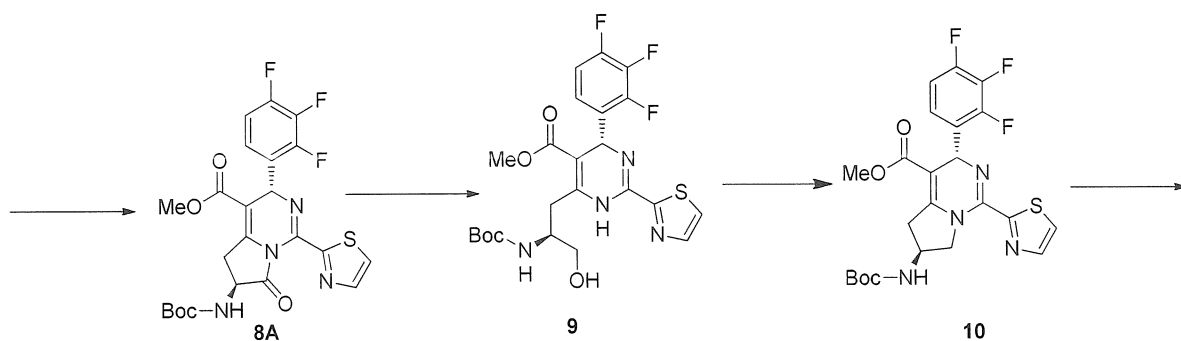
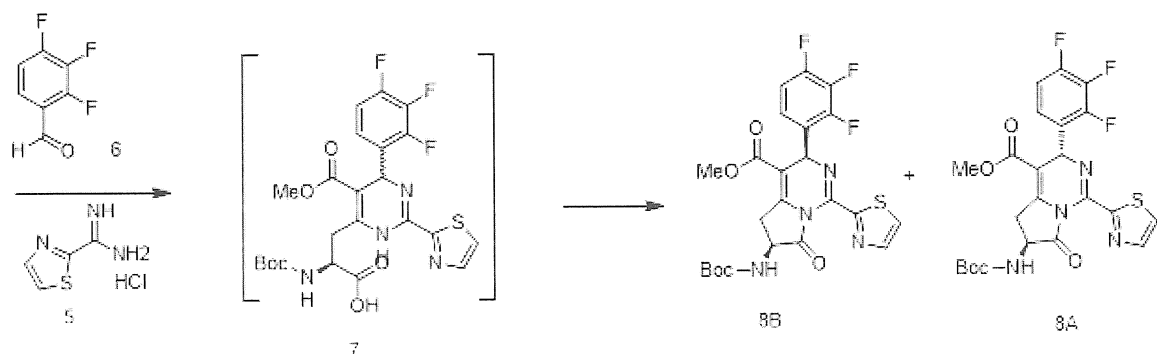
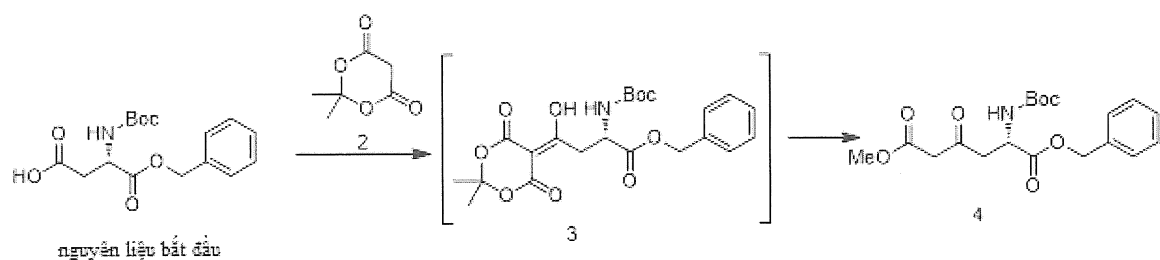
Mẫu dụng cụ: ZEISS Sigma 300.

(5) Sắc ký lỏng hiệu năng cao

Mẫu dụng cụ: Waters e2695-2489.

Ví dụ 1 Điều chế hợp chất 1:

Quy trình phản ứng :



Các bước cụ thể:

12 L diclorometan được thêm vào bình phản ứng 50 L, được thêm cùng nguyên liệu bắt đầu (5,00 kg, 15,46 mol) sau đó thêm 4-N,N-dimethylamino-pyridin (2,83 kg, 23,20 mol) và khuấy trong 10 phút. Hợp chất 2 (2,23 kg, 15,46 mol) được thêm và nhiệt độ được hạ thấp tới 0°C. 1-(3-dimethylamino-propyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochlorit (EDCI) (4,45 kg, 23,20 mol) được hòa tan trong diclorometan (20 L) theo các phần tới khi Hình thành huyền phù, sau đó nó được thêm nhỏ giọt, và nhiệt độ của chất lỏng thêm được duy trì thấp hơn 0°C trong suốt quá trình thêm. Sau khi quá trình thêm hoàn tất, tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Kiểm tra lấy mẫu được thực hiện bằng TLC

(PE: EtOAc = 1:1). Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được rửa với dung dịch NaHCO_3 bão hòa (20 L*2), sau đó được rửa một lần nữa với dung dịch NaCl bão hòa (15 L), cô đặc dưới áp suất giảm, quay khô, thêm vào 3 L toluen và cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất 3, nó được phân tách, có khối lượng 6,95 kg, hiệu suất 87,7%, và độ tinh khiết 85%.

Trong bình phản ứng 50 L, toluen khan (20 L) được thêm vào. Hợp chất 3 (6,95 kg, 15,46 mol) được thêm vào. Metanol khan (6,26 L, 154,6 mol) được thêm vào đồng thời khuấy. Nhiệt độ bên trong bình phản ứng được kiểm soát ở 70°C và chất lỏng thêm được khuấy trong 16 h. Kiểm tra lấy mẫu được thực hiện bằng TLC (PE: EtOAc = 1:1). Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm thu được chất lỏng nhớt màu nâu đỏ. Sản phẩm thô được hòa tan trong 6 L EtOH và 10 L ete dầu khí. Dung dịch được khuấy ở 13°C trong 30 phút có chất rắn màu trắng kết tủa. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch được cho nghỉ qua đêm và lọc, và chất rắn được rửa ba lần với ete dầu khí (5 L) và sau đó làm khô thu được hợp chất 4 là sản phẩm (4,2 kg, 11,07 mol), với hiệu suất 71,5% và độ tinh khiết 98%.

Hợp chất 4 (1140 g, 3 mol) và THF khan (7,5 L) được thêm vào bình thót cổ phản ứng 30 L và khuấy. Hợp chất 5 (566 g, 3,45 mol), hợp chất 6 (502 g, 1,1 mol) và N-metylmocpholin (760 g, 7,5 mol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được hồi lưu (60°C) trong 20 giờ, làm mát tới 5°C đến 10°C , thêm vào isobutyl cloroformat (492 g, 3,6 mol, hòa tan trong 500 mL THF) nhỏ giọt, và phản ứng ở 5°C đến 10°C trong 1 giờ. Sau khi axit cacboxylic trung gian phản ứng hoàn toàn, phản ứng đã được dập bằng cách thêm nước (3 L). Etyl axetat (9 L) được thêm để chiết xuất và pha hữu cơ được rửa với nước (3 L) một lần, cô đặc tới thu được 2,2 kg rượu gốc. Chất lỏng gốc được hòa tan trong etyl axetat (3 L), thêm vào tetrahydrofuran (500 mL), thêm từ từ nhỏ giọt n-heptan (khoảng 9 L), và khuấy ở 15°C qua đêm tới khi kết tủa chất rắn. Chất rắn được tái kết tinh từ hệ dung môi tetrahydrofuran/etyl axetat/n-heptan (5mL/5mL/10mL/g) để thu được 500 g hợp chất 8A, trong đó độ tinh khiết đạt tới 96%, giá trị ee > 96% và hiệu suất là 27,1 %.

200 mL nước được thêm vào bình thót cổ phản ứng 10 lit, thêm vào natri borohydrit (39,2 g, 1,03 mol) tới hòa tan, và làm mát tới 0°C . Dung dịch tetrahydrofuran của hợp chất 8A (hợp chất 8A (270,0 g, 0,52 mol) được thêm cùng 4,0 L tetrahydrofuran tới khi hòa tan để điều chế dung dịch) được thêm từ từ nhỏ giọt vào dung dịch nước natri borohydrit để phản ứng khi nhiệt độ được kiểm soát ở mức 0°C đến 5°C trong 3 giờ. Kiểm tra lấy mẫu được thực hiện tới khi phản ứng hoàn toàn. 750 mL axit clohydric (1 mol/L) được thêm tới dung dịch phản ứng để điều chỉnh độ pH tới 7. Hỗn hợp phản ứng cô đặc thu được nguyên liệu thô, được chiết xuất với etyl axetat (500 mL * 3) và các pha hữu cơ được kết hợp. Pha hữu cơ được làm khô qua Na_2SO_4 , lọc để loại bỏ chất hút ẩm và bốc hơi thu được 299g hợp chất 9, với độ tinh khiết 97,23% và hiệu suất 96,0%.

Hợp chất 9 (269,0 g, 0,51 mol) được thêm vào bình phản ứng 5 L và hòa tan trong 1,2 L diclorometan. Ngoài ra, 4-N,N-dimetylaminopyridin (187,4 g, 1,53 mol) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy và làm mát tới 0°C. Dung dịch metansulfonyl clorit (118,09 g, 1,03 mol) trong diclorometan (50 mL) được thêm nhỏ giọt, và sau khi quá trình thêm hoàn tất, hỗn hợp được làm ấm tới 30°C đến 35°C và khuấy. Sau khi phản ứng hoàn toàn, độ pH được điều chỉnh tới khoảng từ 2 đến 3 bằng axit hydrochloric loãng 1 mol/L. 500 mL nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết xuất tới diclorometan (700 mL*3), và sau đó các pha hữu cơ được kết hợp, được rửa với 1M NaHCO₃ (300 mL*2) và làm khô qua Na₂SO₄ khan. Sau khi lọc hút, dịch lọc được cô đặc thu được 270 g hợp chất 10 với hiệu suất 85,7% và độ tinh khiết 88,56%.

Hợp chất 10 (1,1 kg, 2,1 mol), 9,9 kg etyl axetat và 0,87 kg axit hydrochloric cô đặc được thêm vào bình phản ứng 30 L và khuấy trong 3 giờ. Sau khi phản ứng hoàn toàn, 4,4 kg nước được thêm, và hỗn hợp được phân tách qua chiết xuất. Pha nước được rửa hai lần với 6,82 kg diclorometan, và pha lỏng còn được thêm vào 13,25 kg diclorometan và 1,19 L metanol, và khuấy. Sau khi độ pH được điều chỉnh tới 12 đến 13 bằng dung dịch natri hydroxit 3 mol /L, chất lỏng được phân tách và pha hữu cơ được thu thập, và cô đặc tới khô dưới áp suất để thu được 0,85 kg hợp chất 11.

Hợp chất 11 (0,082 kg, 0,189 mol, thành phần khối lượng 94,19%), 1,4-dioxan (820 mL), aminosulfonamit (0,189 kg, 0,235 mol) được thêm vào bình phản ứng 30 liên tiếp, thay thế nitor. Phản ứng được thực hiện trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn toàn, hỗn hợp phản ứng được cô đặc tới khô, thêm vào 500mL diclorometan, rửa với nước tinh khiết, làm khô qua natri sulfat khan, và lọc để loại bỏ chất hút ẩm, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký điều chế thu được hợp chất 1 có độ tinh khiết 97,8%.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆)ppm 3,07 (dd, *J*=17,69, 6,90 Hz, 1 H) 3,48 (dd, *J*=17,82, 7,53 Hz, 1 H) 3,55 (s, 3 H) 4,10 (m, *J*=6,88 Hz, 1 H) 4,20 (dd, *J*=11,29, 6,27 Hz, 1 H) 4,51 (dd, *J*=11,29, 6,78 Hz, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 6,76 (s, 2 H) 7,17 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,22 đến 7,29 (m, 2 H) 7,89 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H) 7,98 (d, *J*=3,26 Hz, 1 H); LCMS: *m/z*: 488,1 [M+H⁺].

Ví dụ 2 Điều chế dạng tinh thể II của hợp chất 1:

10 g hợp chất 1 được thêm vào 100 mL diclorometan, thêm vào 5 mL nước, khuấy, và được làm nóng để hồi lưu. Sau khi chất rắn hòa tan hoàn toàn, hỗn hợp được làm mát tới 0°C đến 10°C tới khi kết tủa chất rắn, và chất rắn được thu thập là dạng tinh thể đích. Bằng cách phát hiện nhiễu xạ quang tuyến X, đồ thị XRPD của chúng được thể hiện trong Hình 1. Quang phổ DSC-TGA được thể hiện trong Hình 2 bằng phân tích DSC-TGA. Mẫu thử được quan sát dưới kính hiển vi quét điện tử, để thể hiện Hình thái học tinh thể của nó như được thể hiện trong Hình 3. Độ tinh khiết của

mẫu thử là 99,6%.

Ví dụ 3 Điều chế dạng tinh thể II của hợp chất 1:

10 g hợp chất 1 được thêm vào 200 mL diclorometan, khuấy tới khi hòa tan hoàn toàn, thêm vào 7,5 ml nước, và tiếp tục khuấy để dần dần bay hơi dung môi tới khi kết tủa chất rắn, và huyền phù được lọc để thu được dạng tinh thể, đồ thị XRPD của nó được thể hiện trong Hình 1 và độ tinh khiết là 99,3%.

Ví dụ 4 Điều chế dạng tinh thể IV của hợp chất 1:

Khoảng 2,3 g hợp chất 1 được thêm tới 10 mL tetrahydrofuran, và mẫu thử được hòa tan hoàn toàn bằng cách lắc. Dung dịch tetrahydrofuran được thêm một phần vào 4,0 mL nước và khuấy trong hai giờ. Chất rắn thu được bằng cách ly tâm được phát hiện bằng nhiễu xạ quang tuyến X, đồ thị XRPD của nó được thể hiện trong Hình 4. Quang phổ DSC-TGA của chúng được phân tích bằng DSC-TGA, và mẫu thử được quan sát dưới kính hiển vi quét điện tử để thể hiện Hình thái học tinh thể của nó như được thể hiện trong Hình 6, có độ tinh khiết là 99,1%.

Ví dụ 5 Điều chế dạng tinh thể IV của hợp chất 1:

Khoảng 2,0 g mẫu thử hợp chất 1 được thêm vào 10 mL axetonitril và mẫu thử được hòa tan hoàn toàn bằng cách lắc. Dung dịch axetonitril được thêm một phần vào 2,5 mL nước và khuấy trong hai giờ. Dạng tinh thể thu được bằng cách ly tâm, và đồ thị XRPD của nó được thể hiện trong Hình 4, có độ tinh khiết là 99,5%.

Ví dụ 6 Điều chế dạng tinh thể V của hợp chất 1:

1,0 g hợp chất 1 được thêm vào 10 mL dung môi được trộn lẫn chứa 1,4-dioxan/n-heptan (1:4; v/v), và huyền phù thành phẩm khuấy từ tĩnh ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày, và sau đó được ly tâm để thu được chất rắn. Bằng cách phát hiện nhiễu xạ quang tuyến X, đồ thị XRPD của chúng được thể hiện trong Hình 7, và bằng phân tích DSC-TGA, quang phổ DSC-TGA của chúng được thể hiện trong Hình 8. Độ tinh khiết của chúng là 99,1%.

Ví dụ 7 Điều chế dạng tinh thể V của hợp chất 1:

Khoảng 1,0 g hợp chất 1 được thêm vào 8 mL dung môi được trộn lẫn 1,4-dioxan/n-heptan (1:3; v/v), huyền phù thành phẩm được khuấy từ tĩnh ở nhiệt độ phòng trong 1 ngày, và sau đó được ly tâm để thu được chất rắn, đồ thị XRPD của nó được thể hiện trong Hình 7, và độ tinh khiết là 99,4%.

Ví dụ 8 Điều chế dạng tinh thể VI của hợp chất 1:

Khoảng 1,3 g hợp chất 1 được thêm tới 5 mL 1,4-dioxan thu được dung dịch trong. Trong dung dịch trong, 30 mL n-heptan được thêm nhỏ giọt vào khi đang được lắc, và khuấy từ tĩnh trong 3 giờ, sau đó ly tâm để thu được chất rắn. Bằng cách phát hiện nhiễu xạ quang tuyến X, đồ thị XRPD của chúng được thể hiện trong Hình 9, và

bằng phân tích DSC-TGA, quang phổ DSC-TGA của chúng được thể hiện trong Hình 10. Mẫu thử được quan sát dưới kính hiển vi quét điện tử để thể hiện Hình thái học tinh thể của nó như được thể hiện trong Hình 11. Độ tinh khiết của chúng là 99,7%.

Ví dụ 9 Điều chế dạng tinh thể VI của hợp chất 1:

Khoảng 2,5 g hợp chất 1 được thêm tới 12,5 mL 1,4-dioxan, khuấy để thu được dung dịch trong, và thêm vào 100 mL n-heptan nhỏ giọt trong khi khuấy, và dung dịch huyền phù thu được được khuấy từ tính ở 50°C qua đêm. Chất rắn dạng tinh thể được thu thập, đồ thị XRPD của nó được thể hiện trong Hình 9, và độ tinh khiết là 99,5%.

Ví dụ 10 Điều chế dạng tinh thể VII của hợp chất 1:

1,2 g mẫu thử của dạng tinh thể IV của hợp chất 1 được làm nóng tới 105°C trong khí nitơ, duy trì ở nhiệt độ đó trong 30 phút, và sau đó làm mát tới nhiệt độ phòng để thu được chất rắn. Bằng phân tích nhiễu xạ quang tuyến X, đồ thị XRPD của chúng được thể hiện trong Hình 12, và bằng phân tích DSC-TGA, quang phổ DSC-TGA của chúng được thể hiện trong Hình 13. Mẫu thử được quan sát dưới kính hiển vi quét điện tử để thể hiện Hình thái học tinh thể như được thể hiện trong Hình 14, có độ tinh khiết là 99,6%.

Ví dụ 11 Điều chế dạng tinh thể VII của hợp chất 1:

1,5 g mẫu thử của dạng tinh thể IV của hợp chất 1 được làm nóng tới 120°C trong khí nitơ, duy trì ở nhiệt độ đó trong 20 phút và sau đó làm mát tới nhiệt độ phòng thu được chất rắn của dạng tinh thể VII. Dạng tinh thể thu được, có đồ thị XRPD như được thể hiện trong Hình 12 và độ tinh khiết là 99,3%.

Ví dụ 12 Thử nghiệm độ ổn định ở nhiệt độ phòng

Dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2, dạng tinh thể IV được điều chế trong ví dụ 4, dạng tinh thể VI được điều chế trong ví dụ 8, và dạng tinh thể VII được điều chế trong ví dụ 10 tương ứng được đặt trong các túi polyetylen mật độ thuốc thấp, niêm phong, và duy trì ở nhiệt độ phòng trong 180 ngày, được đo XRPD bằng Máy đo nhiễu xạ quang tuyến X PANalytical, và đo độ tinh khiết bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao. Kết quả cho thấy rằng độ tinh khiết và dạng tinh thể II, dạng tinh thể IV, dạng tinh thể VI và dạng tinh thể VII của các mẫu thử không thay đổi sau 180 ngày, với độ ổn định tuyệt vời, như được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6 Kết quả thử nghiệm độ ổn định ở nhiệt độ phòng

Sau 180 ngày	Dạng tinh thể	Độ tinh khiết
Dạng tinh thể II	không thay đổi	99,5%
Dạng tinh thể IV	không thay đổi	99,3%
Dạng tinh thể VI	không thay đổi	99,7%
Dạng tinh thể VII	không thay đổi	99,5%

Ví dụ 13 Thử nghiệm độ ổn định ở nhiệt độ cao

Dạng tinh thể II được điều chế trong ví dụ 2 được đưa vào thử nghiệm độ ổn định ở 60°C, và kết quả được thể hiện trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7 Kết quả của thử nghiệm độ ổn định ở nhiệt độ cao

Mẫu thử ban đầu	Điều kiện	Độ tinh khiết HPLC (%)		Dạng tinh thể	
		Ban đầu	Sau 10 ngày	Ban đầu	Sau 10 ngày
Dạng tinh thể II	60°C	96,8	96,6	Dạng tinh thể II	Dạng tinh thể II

Từ kết quả của Bảng 7, phát hiện rằng dạng tinh thể II có độ ổn định tốt, và không có thay đổi trong độ tinh khiết và dạng tinh thể sau 10 ngày nghiên cứu dưới điều kiện nhiệt độ cao.

Ví dụ 14 Thử nghiệm độ ổn định trong độ ẩm cao

Dạng tinh thể IV được điều chế trong ví dụ 4 được đưa vào thử nghiệm độ ổn định ở 92,5% RH, và kết quả được thể hiện trong Bảng 8 dưới.

Bảng 8 Kết quả của thử nghiệm độ ổn định trong độ ẩm cao

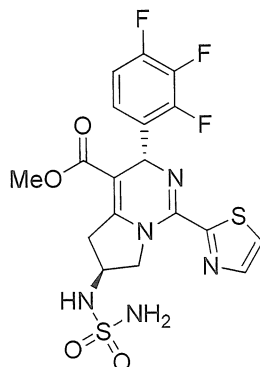
Mẫu thử ban đầu	Điều kiện	Độ tinh khiết HPLC (%)		Dạng tinh thể	
		Ban đầu	Sau 10 ngày	Ban đầu	Sau 10 ngày
Dạng tinh thể IV	92,5%RH	99,2	99,1	Dạng tinh thể IV	Dạng tinh thể IV

Từ kết quả của Bảng 8, phát hiện rằng dạng tinh thể IV có độ ổn định tốt, và không có thay đổi trong độ tinh khiết và dạng tinh thể sau 10 ngày nghiên cứu dưới điều kiện độ ẩm cao.

Các phương án theo sáng chế này đã được mô tả làm mẫu như trên. Tuy nhiên, sáng chế này không bị giới hạn trong các phương án trên. Bất kỳ sự sửa đổi, sự thay thế tương đương, sự cải tiến và các hình thức tương tự được thực hiện trên tinh thần và phạm vi của sáng chế này đều được bao gồm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dạng tinh thể II hemihydrat của hợp chất 1:

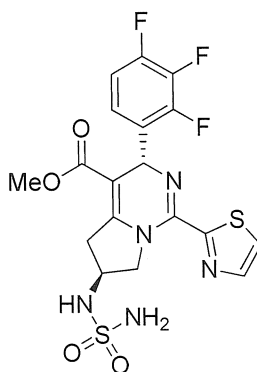


Hợp chất 1

trong đó, dạng tinh thể II khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,15 \pm 0,20^\circ$, $4,99 \pm 0,20^\circ$, $7,33 \pm 0,20^\circ$, $8,78 \pm 0,20^\circ$, $9,44 \pm 0,20^\circ$, $10,00 \pm 0,20^\circ$, $18,47 \pm 0,20^\circ$, $18,93 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α ;

tốt hơn là, dạng tinh thể II khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,15 \pm 0,20^\circ$, $4,99 \pm 0,20^\circ$, $7,33 \pm 0,20^\circ$, $7,88 \pm 0,20^\circ$, $8,78 \pm 0,20^\circ$, $9,44 \pm 0,20^\circ$, $10,01 \pm 0,20^\circ$, $10,96 \pm 0,20^\circ$, $11,61 \pm 0,20^\circ$, $12,54 \pm 0,20^\circ$, $14,18 \pm 0,20^\circ$, $16,65 \pm 0,20^\circ$, $17,49 \pm 0,20^\circ$, $18,47 \pm 0,20^\circ$, $18,93 \pm 0,20^\circ$, $19,62 \pm 0,20^\circ$, $20,13 \pm 0,20^\circ$, $21,49 \pm 0,20^\circ$, $22,08 \pm 0,20^\circ$, $22,51 \pm 0,20^\circ$, $23,59 \pm 0,20^\circ$, $24,68 \pm 0,20^\circ$, $25,37 \pm 0,20^\circ$, $26,56 \pm 0,20^\circ$, $27,24 \pm 0,20^\circ$, $27,76 \pm 0,20^\circ$, $28,56 \pm 0,20^\circ$, $30,02 \pm 0,20^\circ$, $32,18 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α ;

2. Dạng tinh thể VII anhydrat của hợp chất 1:



Hợp chất 1

trong đó, dạng tinh thể VII khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,94 \pm 0,20^\circ$, $7,21 \pm 0,20^\circ$, $7,65 \pm 0,20^\circ$, $8,01 \pm 0,20^\circ$, $9,85 \pm 0,20^\circ$, $14,54 \pm 0,20^\circ$, $20,05 \pm 0,20^\circ$, $23,95 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α ;

tốt hơn là, dạng tinh thể VII khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $4,94 \pm 0,20^\circ$, $7,21 \pm 0,20^\circ$, $7,65 \pm 0,20^\circ$, $8,01 \pm 0,20^\circ$, $9,85 \pm 0,20^\circ$, $14,54 \pm 0,20^\circ$, $16,21 \pm 0,20^\circ$, $17,64 \pm 0,20^\circ$, $18,28 \pm 0,20^\circ$, $18,65 \pm 0,20^\circ$, $20,05 \pm 0,20^\circ$, $22,59 \pm 0,20^\circ$, $23,95 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

3. Phương pháp điều chế của dạng tinh thể II theo điểm 1, bao gồm các bước sau:

trộn lẫn hợp chất 1 với dung môi alkan halogen hóa và nước, làm nóng hỗn hợp đến khi hồi lưu để thu được dung dịch trong, làm mát, và thu thập dạng tinh thể II thu được;

hoặc, phương pháp điều chế dạng tinh thể II ngoài ra có thể bao gồm các bước sau:

trộn lẫn hợp chất 1 với dung môi alkan halogen hóa để thu được dung dịch trong, thêm nước, và làm bay hơi hoặc làm bốc hơi dung môi để thu được dạng tinh thể II;

dung môi alkan halogen hóa là diclorometan;

tỷ lệ khối lượng (g) trên thể tích (mL) của hợp chất 1 so với dung môi alkan halogen hóa là từ 1:5 tới 1:10;

tỷ lệ thể tích của dung môi alkan halogen hóa so với nước là từ 20:1 tới 30:1;

sự bay hơi được thực hiện ở nhiệt độ từ 20°C đến 40°C .

4. Phương pháp điều chế dạng tinh thể VII theo điểm 2, bao gồm các bước sau:

làm nóng dạng tinh thể IV và làm mát để thu được dạng tinh thể VII;

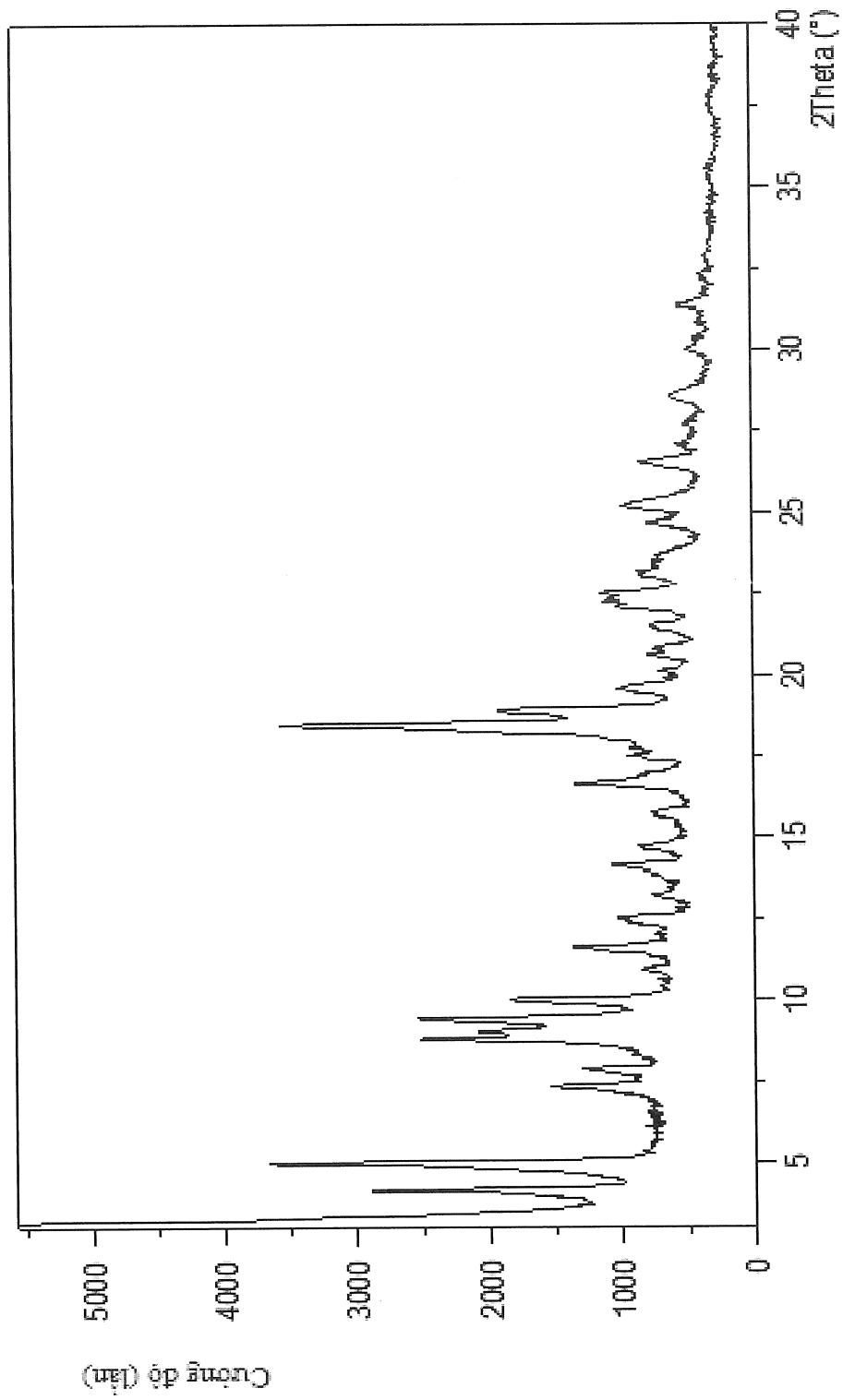
nhiệt độ để làm nóng là từ 100°C đến 150°C ;

thời gian làm nóng là từ 5 đến 50 phút;

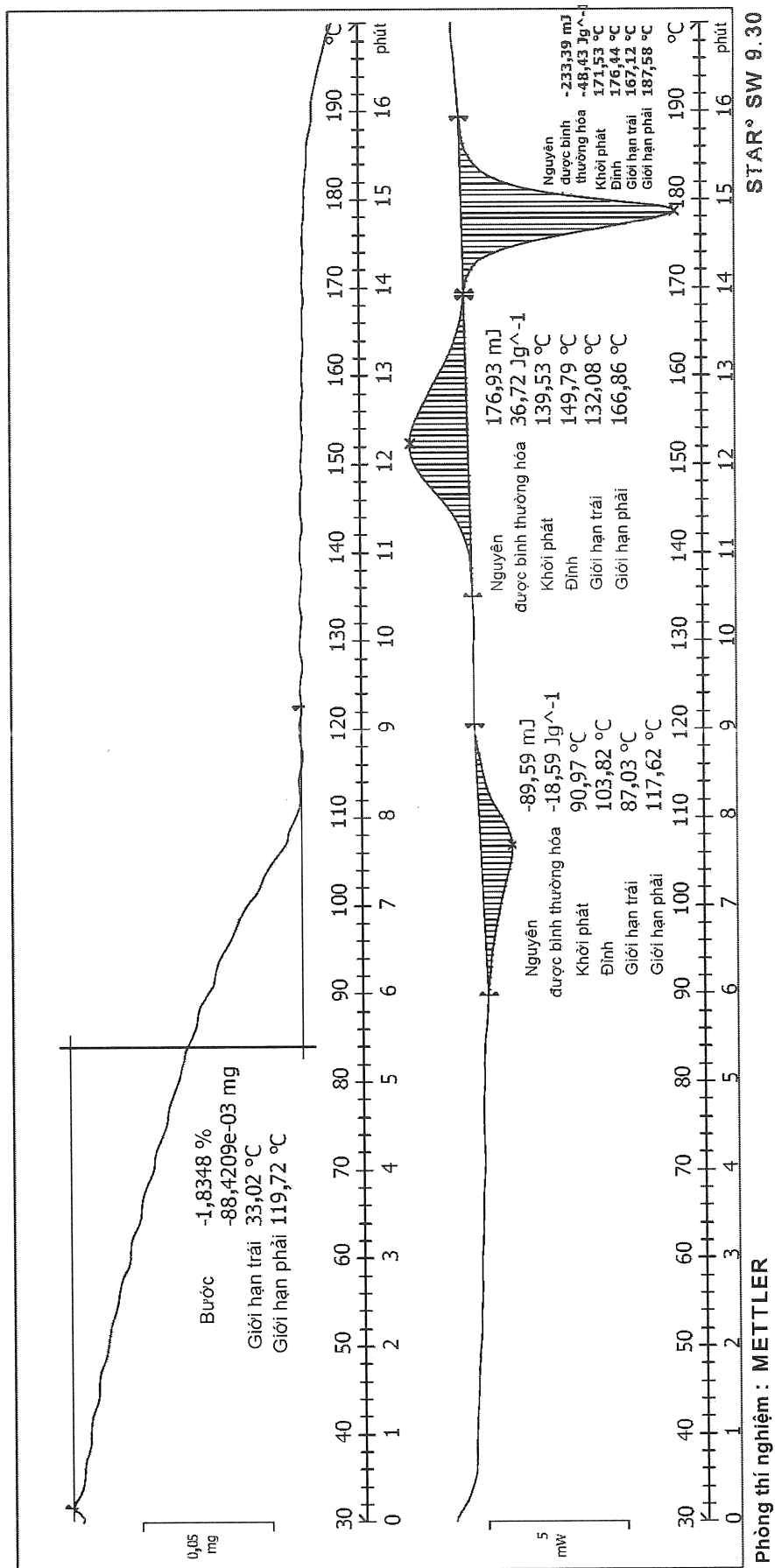
việc làm nóng được thực hiện trong không khí trơ;

nhiệt độ để làm mát là từ 0°C đến 30°C ;

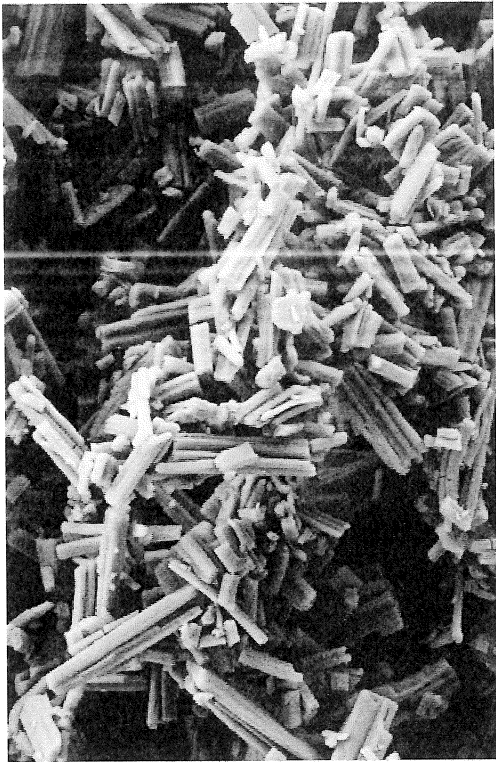
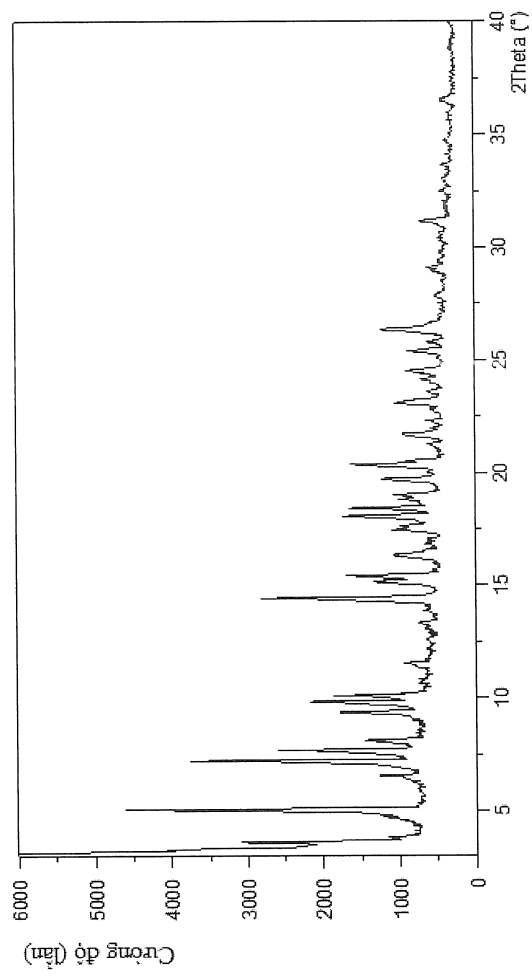
trong đó dạng tinh thể IV là dạng tinh thể của hợp chất 1, và dạng tinh thể IV khác biệt ở chỗ đồ thị nhiễu xạ quang tuyến X có các đỉnh đặc trưng ở các góc 2θ là $5,04 \pm 0,20^\circ$, $7,20 \pm 0,20^\circ$, $7,68 \pm 0,20^\circ$, $9,81 \pm 0,20^\circ$, $10,08 \pm 0,20^\circ$, $14,43 \pm 0,20^\circ$ sử dụng bức xạ Cu-K α .

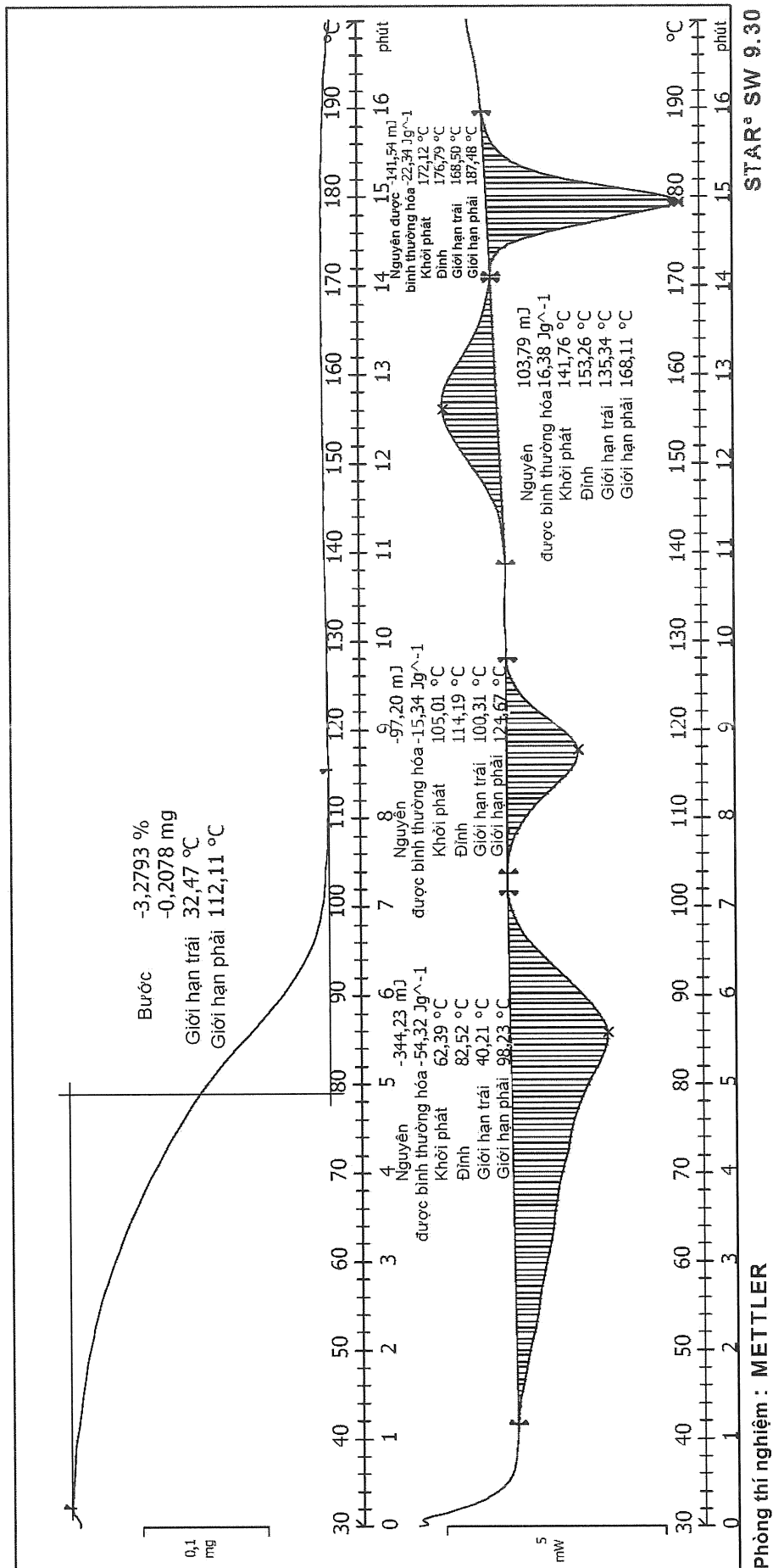


HÌNH 1

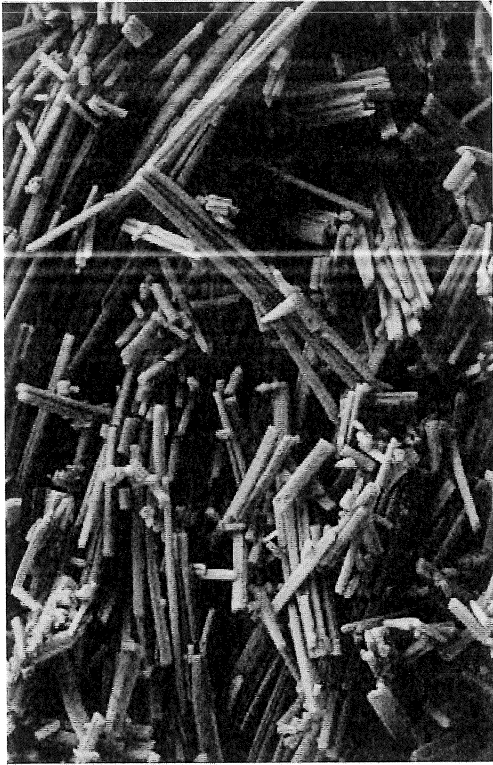


HÌNH 2

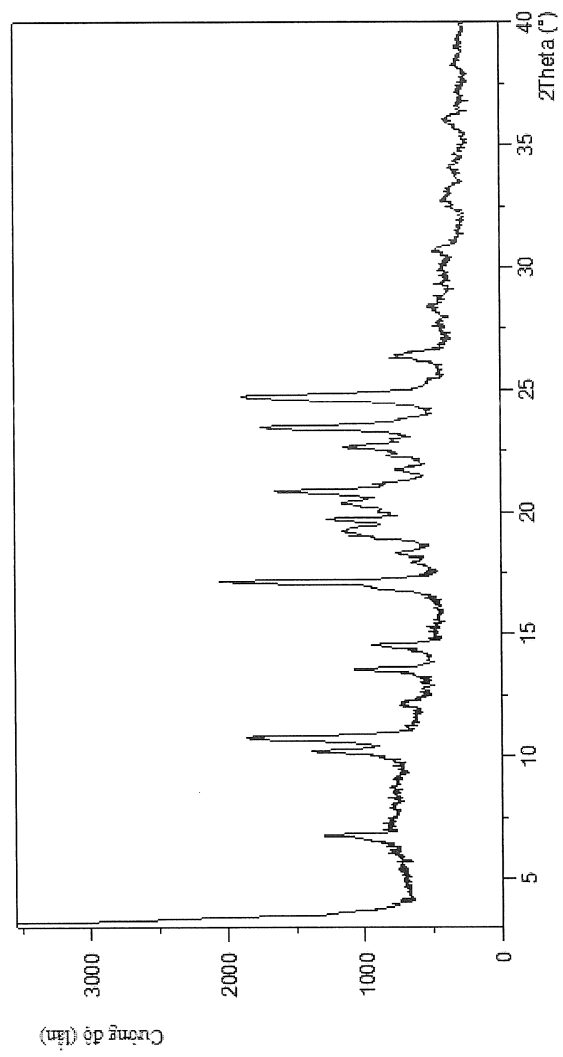
**HÌNH 3****HÌNH 4**



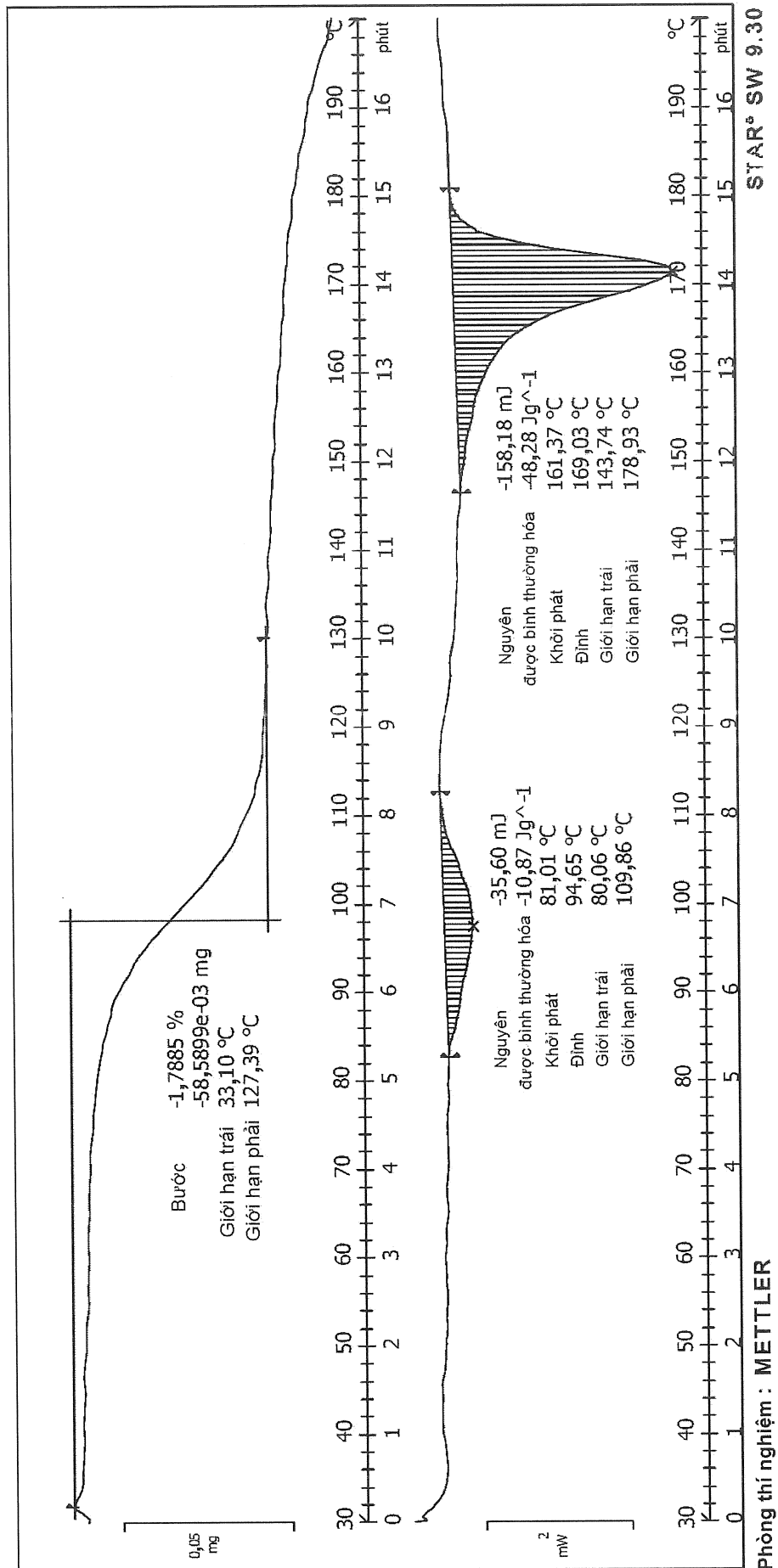
HÌNH 5



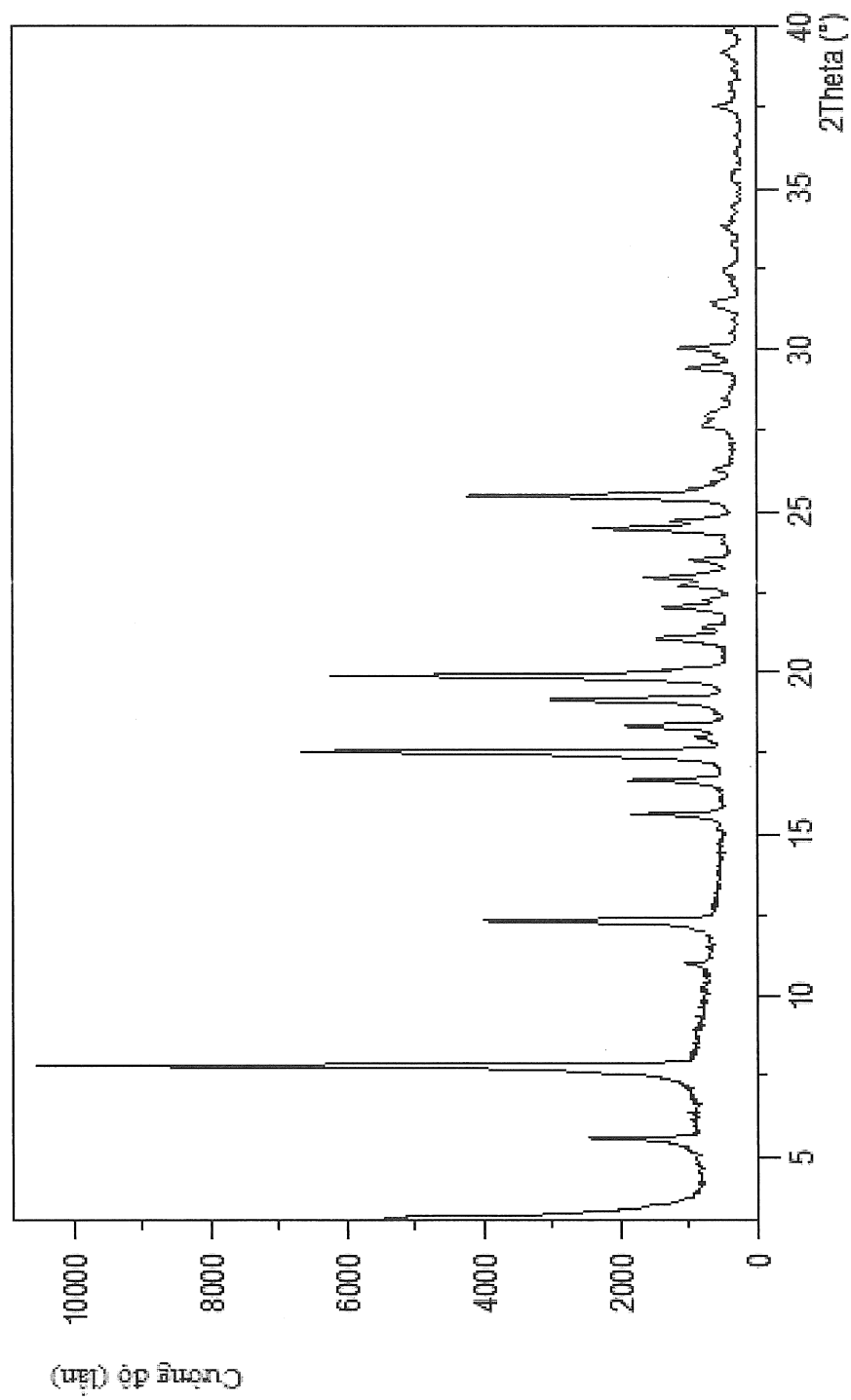
HÌNH 6



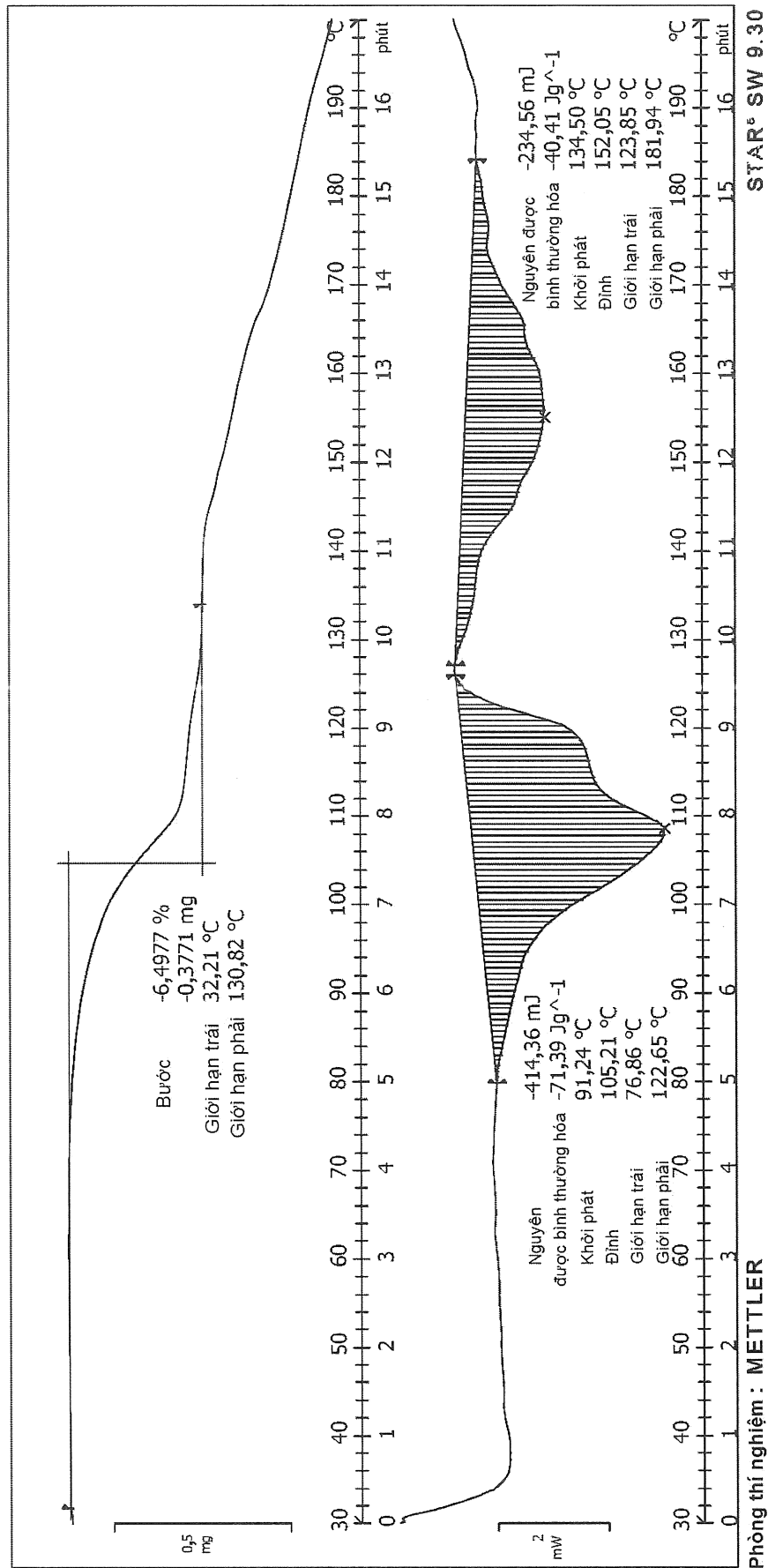
HÌNH 7



HÌNH 8



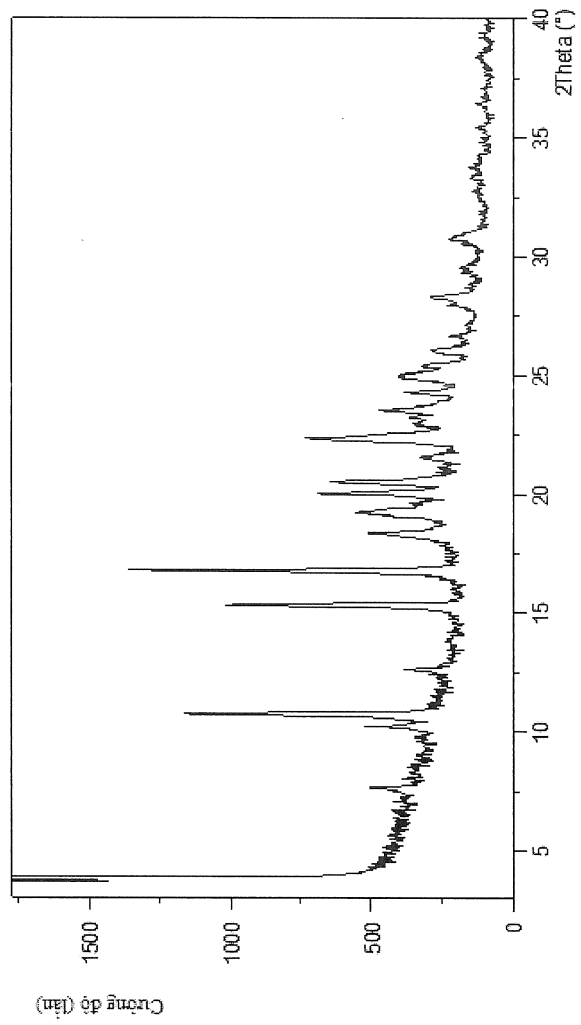
HÌNH 9



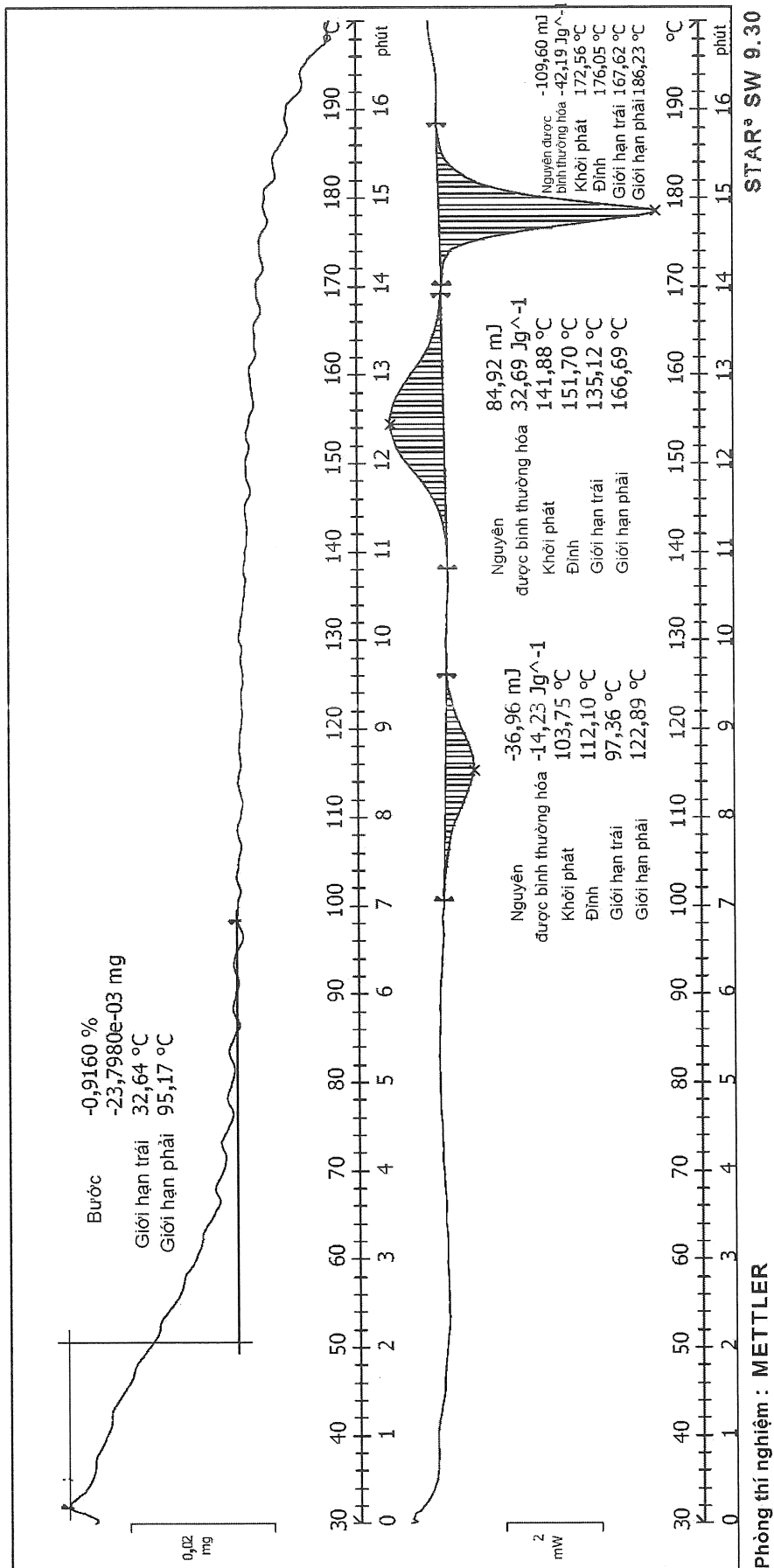
HÌNH 10



HÌNH 11



HÌNH 12



HÌNH 13



HÌNH 14