



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

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

(11)



1-0042386

(51)^{2020.01} C07D 401/14; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2021-02402

(22) 30/10/2019

(86) PCT/EP2019/079621 30/10/2019

(87) WO 2020/089281 07/05/2020

(30) 18306430.2 31/10/2018 EP

(45) 27/01/2025 442

(43) 26/07/2021 400

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 SURESNES, France

2. VERNALIS (R&D) LIMITED (GB)

Granta Park, CAMBRIDGE, Cambridgeshire CB21 6GB, United Kingdom

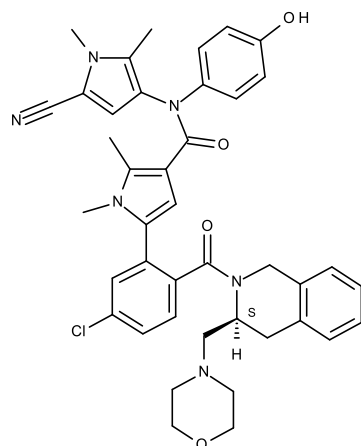
(72) LYNCH, Michael (GB); VILLARD, Frédéric (FR); MOUCHET, Patrick (FR);
TAULELLE, Pascal (FR); MASSON, Ludovic (FR).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ BCL-2, MUỐI CỦA CHẤT ỨC CHẾ BCL-2 Ở
DẠNG TINH THỂ, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY VÀ DƯỢC PHẨM
CHỨA MUỐI NÀY

(21) 1-2021-02402

(57) Sáng chế đề cập đến muối và muối ở các dạng tinh thể liên quan của hợp chất A:



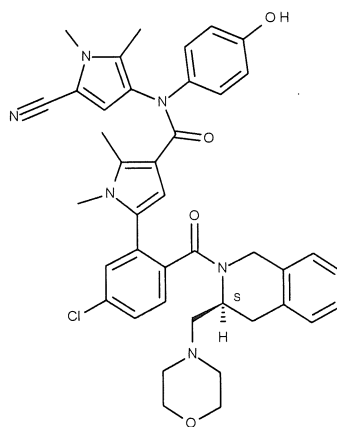
trong đó muối này là muối hydro sulfat, được đặc trưng bởi biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của nó, quy trình điều chế muối này và dược phẩm chứa muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến muối của 5-(5-clo-2-{{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit, được gọi ở đây là ‘hợp chất A’, hoặc các dạng đa hình hoặc solvat của chúng, quy trình điều chế chúng cũng như dược phẩm chứa chúng. Cụ thể, sáng chế đề cập đến muối hydro sulfat của hợp chất A, được gọi ở đây là ‘hợp chất A, H₂SO₄’, và dạng tinh thể I của nó. Sáng chế còn mô tả quy trình điều chế dạng tinh thể nói trên và dược phẩm chứa dạng tinh thể này. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng các dược phẩm này để điều trị bệnh ung thư, các bệnh của hệ thống miễn dịch và các bệnh tự miễn. Cuối cùng, sáng chế mô tả dạng tinh thể khan của hợp chất A, H₂SO₄.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Công thức hóa học của hợp chất A là:



Việc điều chế hợp chất A, việc sử dụng hợp chất này làm chất ức chế Bcl-2 để điều trị bệnh ung thư và dược phẩm phối chế của nó được mô tả trong WO 2015/011400 (ví dụ 386), nội dung của tài liệu nêu trên được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn. Quy trình điều chế hợp chất A ở dạng muối hydroclorua (‘hợp chất A.HCl’) được mô tả cụ thể trong tài liệu này. Nó được thu nhận ở dạng chất đông khô.

Mặc dù hợp chất A là một dược chất rất có triển vọng, nhưng nó là một hợp chất khó điều chế. Đặc biệt, nó ít hòa tan trong nước ($<0,01$ mg/mL đối với bazơ tự do). Vì một chất hóa học có thể thể hiện các tính chất vật lý khác nhau ở dạng muối hoặc dạng tinh thể của chúng, hiện tượng đa hình này của phân tử dược chất có thể ảnh hưởng đến thời hạn sử dụng, độ hòa tan, đặc tính phối chế, đặc tính xử lý và tác dụng của dược chất. Ngoài ra, các dạng đa hình khác nhau có thể có tốc độ hấp thụ khác nhau trong cơ thể, dẫn đến hoạt tính sinh học thấp hơn hoặc cao hơn mong muốn. Trong những trường hợp rất xấu, dạng đa hình không mong muốn thậm chí có thể có độc tính. Do đó, việc hiểu và kiểm soát hiện tượng đa hình mang lại lợi thế quyết định trong việc đưa các loại dược chất mới ra thị trường, các loại dược chất này có thể hoạt động tích cực hơn, ổn định hơn hoặc được sản xuất với giá thành rẻ hơn. Tuy nhiên, mặc dù hiện tượng đa hình đã là một chủ đề cho các cuộc nghiên cứu chuyên sâu, việc hiểu và kiểm soát hiện tượng này là một thách thức khoa học đáng kể. Thật khó để dự đoán liệu một phân tử nhất định sẽ kết tinh ở một hay một số dạng tinh thể, và để tìm ra các điều kiện dẫn đến quá trình kết tinh như vậy.

Từ quan điểm công nghiệp, điều cấp bách là phải có khả năng tổng hợp hợp chất với độ tinh khiết tuyệt vời, và đặc biệt là ở dạng có thể tái tạo cao, có các đặc tính có giá trị về độ hòa tan, lọc, làm khô, dễ phối chế và tính ổn định cho phép bảo quản lâu dài chúng mà không có các yêu cầu cụ thể về nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc mức oxy.

Sáng chế cũng mô tả quy trình thu được hợp chất A, H_2SO_4 ở dạng tinh thể có thể tái sản xuất hoàn hảo, được xác định rõ ràng (dạng I), có độ ổn định rất tốt, tương thích với các hạn chế của quá trình điều chế trong công nghiệp, đặc biệt là quá trình lọc và bảo quản dược phẩm.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến muối hydro sulfat của 5-(5-clo-2- $\{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl\}$

phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa muối hydro sulfat của hợp chất A và dược phẩm chứa muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄).

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể I của hợp chất A, H₂SO₄.

Fig. 2 thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể khan của hợp chất A, muối hydro sulfat.

Fig. 3 thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydroclorua.

Fig. 4 thể hiện profin DSC và TGA của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydro sulfat.

Fig. 5 thể hiện profin DSC và TGA của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydroclorua.

Fig. 6 thể hiện phổ ¹³C NMR trạng thái rắn của dạng tinh thể I của hợp chất A, H₂SO₄.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ ‘chứa’ nghĩa là ‘bao gồm’, và không dự định loại trừ sự có mặt của bất kỳ thành phần bổ sung nào, trừ khi ngữ cảnh gợi ý theo cách khác, ví dụ, khi các thành phần cùng nhau tạo thành tổng 100%.

Thuật ngữ “rượu” nghĩa là C₁-C₆ rượu như metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol, pentanol, 2-pentanol, 3-pentanol, isopentanol, hexanol.

“Ung thư” có nghĩa là loại bệnh trong đó một nhóm các tế bào biểu hiện sự phát triển không kiểm soát được. Các loại bệnh ung thư bao gồm ung thư máu (u lympho và ung thư bạch cầu) và các khối u rắn bao gồm caxinom, bệnh sacôm, hoặc u nguyên bào. 'Ung thư' bao gồm ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, u lympho, ví dụ u lympho tế bào B không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư tế bào hắc tố, bệnh máu ác tính, ví dụ hội chứng rối loạn sinh tủy, u tủy, ví dụ đa u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi tế bào nhỏ.

'Phân tử tự do' và 'bazơ tự do' được sử dụng thay thế cho nhau ở đây và đề cập đến hợp chất A khi không ở dạng muối.

Các phương án của sáng chế

Dưới đây mô tả nhiều phương án của sáng chế.

E1. Muối hydro sulfat của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl} phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄).

E2. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl} phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄) theo mục E1, trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ

nhiều xạ bột tia X thể hiện các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$): 5,55; 6,62 và 7,39.

E3. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl} phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄) theo mục E1, trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ít nhất 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc tất cả các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$): 5,55; 5,62; 6,62; 7,39; 10,17; 11,49; 11,83; 16,01; 16,54; 17,04; 18,98; 19,18; 21,90; 22,28; 24,89.

E4. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E3, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$): 5,55; 5,62; 6,62; 7,39; 10,17; 11,49; 11,83; 16,01; 16,54; 17,04; 18,98; 19,18; 21,90; 22,28; 24,89.

E5. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E4, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro MPD với máy dò X'Celerator và được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng *d* (tính bằng Å):

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,55	15,93
2	5,62	15,73
3	6,62	13,36
4	7,39	11,95
5	10,17	8,70
6	11,49	7,70
7	11,83	7,48
8	16,01	5,53

9	16,54	5,36
10	17,04	5,20
11	18,98	4,67
12	19,18	4,63
13	21,90	4,06
14	22,28	3,99
15	24,89	3,58

E6. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E1 đến E5, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có phổ ^{13}C CP/MAS NMR trạng thái rắn có các đỉnh sau đây (được tính theo ppm $\pm 0,2$ ppm): 173,31 ppm, 155,32 ppm, 140,46 ppm, 139,19 ppm, 137,42 ppm, 134,68 ppm, 131,65 ppm, 131,14 ppm, 129,37 ppm, 126,32 ppm, 118,77 ppm, 117,36 ppm, 116,54 ppm, 113,61 ppm, 112,69 ppm, 110,74 ppm, 102,33 ppm, 101,45 ppm, 63,06 ppm, 57,19 ppm, 54,87 ppm, 52,06 ppm, 44,71 ppm, 43,94 ppm, 34,42 ppm, 32,89 ppm, 31,28 ppm, 30,66 ppm, 14,40 ppm, 13,34 ppm, 12,49 ppm và 10,50 ppm.

E7. Dược phẩm chứa muối hydro sulfat của hợp chất A theo mục E1 làm hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

E8. Dược phẩm chứa muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E2 đến E6 làm hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

E9. Dược phẩm theo mục E7 hoặc E8 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và các bệnh thuộc hệ miễn dịch.

E10. Dược phẩm theo mục E9, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, u lympho, ví dụ u lympho tế bào B không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư tế bào hắc tố, bệnh máu ác tính, ví dụ hội

chứng rối loạn sinh tủy, u tủy, ví dụ đa u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi tế bào nhỏ.

E11. Muối hydro sulfat của hợp chất A theo mục E1 để sử dụng làm thuốc.

E12. Muối hydro sulfat của hợp chất A theo mục E1 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và các bệnh thuộc hệ miễn dịch.

E13. Muối hydro sulfat của hợp chất A theo mục E12, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, u lympho, ví dụ u lympho tế bào B không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư tế bào hắc tố, bệnh máu ác tính, ví dụ hội chứng rối loạn sinh tủy, u tủy, ví dụ đa u tủy, ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi tế bào nhỏ.

E14. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E2 đến E6 để sử dụng làm thuốc.

E15. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E2 đến E6 để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư, các bệnh tự miễn và các bệnh thuộc hệ miễn dịch.

E16. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E15, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư bàng quang, não, vú và tử cung, bệnh bạch cầu lympho mãn tính, ung thư đại trực tràng, ung thư thực quản và gan, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, u lympho, ví dụ u lympho tế bào B không Hodgkin và u lympho tế bào B lớn lan tỏa, ung thư tế bào hắc tố, bệnh máu ác tính, ví dụ hội chứng rối loạn sinh tủy, u tủy, ví dụ đa u tủy,

ung thư buồng trứng, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tuyến tụy và ung thư phổi tế bào nhỏ.

E17. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E2 đến E6, trong đó muối hydro sulfat của hợp chất A được kết tinh trong môi trường phân cực.

E18. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E17, trong đó môi trường phân cực bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nước và rượu.

E19. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E18, trong đó rượu là etanol.

E20. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục E18, trong đó môi trường phân cực là hỗn hợp etanol/nước.

E21. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo mục bất kỳ trong số các mục từ E17 đến E20, trong đó quá trình kết tinh được gieo mầm bằng cách sử dụng một lượng rất nhỏ của muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A.

E22. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl} phenyl)-*N*-(5-cyano-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-1*H*-pyrrol-3-carboxamid (hợp chất A, H₂SO₄) theo mục E1, trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ít nhất 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc tất cả các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ±0,2°): 5,19; 5,64; 6,74; 7,14; 8,04; 8,33; 9,17; 9,40; 10,68; 11,03; 11,35; 12,18; 12,59; 13,64; 14,78; 15,09.

E23. Dạng tinh thể khan theo mục E22, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro MPD với máy dò X'Celerator và được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng d (tính bằng Å):

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,19	17,03
2	5,64	15,66
3	6,74	13,12
4	7,14	12,39
5	8,04	10,99
6	8,33	10,61
7	9,17	9,64
8	9,40	9,41
9	10,68	8,29
10	11,03	8,02
11	11,35	7,79
12	12,18	7,26
13	12,59	7,03
14	13,64	6,49
15	14,78	5,99
16	15,09	5,87

Thu được muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A có ưu điểm là có đặc tính ổn định tốt. Đặc biệt hơn, chỉ có một dạng tinh thể được quan sát trong phạm vi dung môi và nhiệt độ được sử dụng để sàng lọc, cho thấy hiện tượng đa hình hạn chế của muối hydro sulfat trong các điều kiện thử nghiệm. Hơn nữa, muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A thu được từ đó đủ ổn định để có thể bảo quản trong thời gian kéo dài mà không cần điều kiện cụ thể về nhiệt độ, ánh sáng, độ ẩm hoặc mức oxy.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây nhằm minh họa cho sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ.

Ví dụ 1: Quy trình thu được muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A

25 g hợp chất A (bazơ tự do) được đặt trong 239,5 g etanol ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 65°C. Dung dịch chứa axit sulphuric trong nước (4,27 g H₂SO₄ + 59,87 g nước) sau đó được thêm vào từ từ. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ trước khi được làm lạnh xuống 10°C. Khi quá trình kết tinh hoàn thành, huyền phù được lọc, rửa bằng hỗn hợp etanol/nước ở 10°C, lọc và làm khô dưới áp suất giảm. Sau khi làm khô, muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A thu được với hiệu suất khoảng 70% và độ tinh khiết lớn hơn 99,8%. Chất rắn này được đặc trưng bởi bột tia X như được nêu trong Ví dụ 3.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, hợp chất A (bazơ tự do) thu được bằng quy trình bất kỳ có thể được sử dụng.

Ví dụ 2: Quy trình thu được muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (giao mầm)

25 g hợp chất A (bazơ tự do) được đặt trong 239,5 g etanol ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 65°C. Dung dịch chứa axit sulphuric trong nước (4,27 g H₂SO₄ + 59,87 g nước) sau đó được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội một chút trước khi được gieo mầm với muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (2% khối lượng của nguyên liệu ban đầu). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi được làm lạnh xuống 10°C. Khi quá trình kết tinh hoàn thành, huyền phù được lọc, rửa bằng hỗn hợp etanol/nước ở 10°C, lọc và làm khô dưới áp suất giảm. Sau khi làm khô, muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A thu được với hiệu suất khoảng 70% và độ tinh khiết lớn hơn 99,8%. Chất rắn này được đặc trưng bởi bột tia X như được nêu trong Ví dụ 3.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, hợp chất A (bazơ tự do) thu được bằng quy trình bất kỳ có thể được sử dụng.

Ví dụ 3: Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (biểu đồ nhiễu xạ bột tia X)

Việc ghi dữ liệu được thực hiện ở chế độ truyền bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro MPD với máy dò X'Celerator trong các điều kiện sau:

- Điện áp 45 kV, dòng điện 40 mA,
- Lắp ghép: theta/theta,
- Cực dương: đồng,
- Bước sóng K alpha-1: 1,54060 Å,
- Bước sóng K alpha-2: 1,54443 Å,
- Tỷ lệ K alpha-2/K alpha-1: 0,5,
- Chế độ đo: liên tục từ 3° đến 55° (góc 2 theta Bragg) với gia số là 0,017°,
- Thời gian đo mỗi bước: 35,5301 giây.

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của muối hydro sulfat ở dạng I của hợp chất A thu được theo quy trình trong Ví dụ 1 hoặc 2 được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng (tính bằng Å) (Fig. 1).

Các đường quan trọng đã được đối chiếu trong bảng sau:

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,55	15,93
2	5,62	15,73
3	6,62	13,36
4	7,39	11,95
5	10,17	8,70
6	11,49	7,70
7	11,83	7,48
8	16,01	5,53
9	16,54	5,36
10	17,04	5,20

11	18,98	4,67
12	19,18	4,63
13	21,90	4,06
14	22,28	3,99
15	24,89	3,58

Ví dụ 4: Thử nghiệm độ ổn định

Đối với tất cả các điều kiện bảo quản và thời gian bảo quản, 20 mg muối dạng tinh thể của hợp chất A được đưa vào lọ 30 mL để phân tích HPLC sau bảo quản.

Hàm lượng dược chất được xác định bằng LC (% khối lượng/khối lượng).

Nhiệt độ	Đóng gói	Muối hydro sulfat, dạng tinh thể I
T_0		>99,9
25°C / độ ẩm tương đối 60%	Túi polyetylen kép được đặt trong thùng nhựa	100,7 sau 3 tháng bảo quản
30°C / độ ẩm tương đối 65%	Túi polyetylen kép được đặt trong thùng nhựa	100,6 sau 3 tháng bảo quản
40°C / độ ẩm tương đối 75%	Túi polyetylen kép được đặt trong thùng nhựa	100,0 sau 3 tháng bảo quản
50°C / độ ẩm tương đối 75%	Chai thủy tinh mở	101,0 sau 6 tuần bảo quản

Bề ngoài của bột (màu trắng) và độ ổn định hóa học không thay đổi trong tất cả các điều kiện được thử nghiệm: hơn 3 tháng ở 25°C/độ ẩm tương đối 60%, 30°C/độ ẩm tương đối 65%, 40°C/độ ẩm tương đối 75%, và trong 6 tuần ở 50°C/độ ẩm tương đối 75%.

Hơn nữa, kết quả nhiễu xạ tia X cho thấy dạng này không thay đổi sau khi phân tích ở T_0 và sau 6 tuần bảo quản trong chai thủy tinh mở ở 25°C/độ ẩm tương đối 90%.

Kết luận, dược chất có thể được coi là ổn định về mặt vật lý và hóa học qua các giai đoạn thử nghiệm.

Ví dụ 5: Quy trình thu được muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của hợp chất A (giao mầm)

5,83 kg hợp chất A (bazơ tự do) được đặt trong 55,85 kg etanol ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 65°C. Dung dịch chứa axit sulphuric trong nước (1 kg H₂SO₄ + 13,96 kg nước) sau đó được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội một chút trước khi được gieo mầm với muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (2% khối lượng của nguyên liệu ban đầu). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi được làm lạnh xuống 10°C. Khi quá trình kết tinh hoàn thành, huyền phù được lọc, rửa bằng hỗn hợp etanol/nước ở 10°C, lọc và làm khô dưới áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm đã sấy khô được bảo quản trong môi trường khí trơ (nito). Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của hợp chất A thu được với hiệu suất khoảng 78 ± 5% và có độ tinh khiết lớn hơn 99,9% và hàm lượng nước khoảng 0,43%. Chất rắn này được đặc trưng bởi bột tia X như được nêu trong Ví dụ 6.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, hợp chất A (bazơ tự do) thu được bằng quy trình bất kỳ có thể được sử dụng.

Ví dụ 6: Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của hợp chất A (biểu đồ nhiễu xạ bột tia X)

Việc ghi dữ liệu được thực hiện trong các điều kiện sau:

Khoảng 30-50 mg mẫu cần phân tích được đặt giữa hai màng polyme (Kapton®) được cố định trong đĩa giữ mẫu. Biểu đồ nhiễu xạ tia X của mẫu thử nghiệm được ghi lại từ 3° 2-theta đến ít nhất là 40° 2-theta trong 15 phút bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế tia X hoạt động ở chế độ truyền với bức xạ CuK α ($\lambda = 1,5418$ Å) ở 40kV và 30mA và với cỡ bước nằm trong khoảng từ 0,01 đến 0,02° 2-theta. Các thiết lập này có thể thay đổi tùy theo nhiễu xạ kế được sử dụng.

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của muối hydro sulfat ở dạng khan của hợp chất A thu được theo quy trình trong Ví dụ 5 được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ± 0,2°) và khoảng cách giữa các mặt phẳng (tính bằng Å) (Fig. 2). Các đường quan trọng đã được đối chiếu trong bảng sau:

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,19	17,03
2	5,64	15,66
3	6,74	13,12
4	7,14	12,39
5	8,04	10,99
6	8,33	10,61
7	9,17	9,64
8	9,40	9,41
9	10,68	8,29
10	11,03	8,02
11	11,35	7,79
12	12,18	7,26
13	12,59	7,03
14	13,64	6,49
15	14,78	5,99
16	15,09	5,87

Ví dụ 7: Quy trình thu được muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (gieo mầm, kích thước mẻ theo thứ tự kilogam)

5,83 kg hợp chất A (bazơ tự do) được đặt trong 55,85 kg etanol ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 65°C. Dung dịch chứa axit sulphuric trong nước (1 kg H₂SO₄ + 13,96 kg nước) sau đó được thêm vào từ từ. Hỗn hợp được khuấy trong thời gian 30 phút. Sau đó, hỗn hợp này được để nguội một chút trước khi được gieo mầm với muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A (2% khối lượng của nguyên liệu ban đầu). Hỗn hợp này được khuấy trong 30 phút trước khi được làm lạnh xuống 10°C. Khi quá trình kết tinh hoàn thành, huyền phù được lọc, rửa bằng hỗn hợp etanol/nước ở 10°C, lọc và làm khô dưới áp suất giảm. Sau đó, sản phẩm được hydrat hóa lại ở 40°C trong môi trường có độ ẩm tương đối (relative humidity-RH) 50%. Sản phẩm thu được được bảo quản trong môi trường khí trơ (nitơ). Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A thu được với hiệu suất khoảng 78 ± 5% và có độ tinh khiết lớn hơn 99,9% và hàm

lượng nước khoảng $6,5 \pm 1\%$. Chất rắn này được đặc trưng bởi bột tia X như được nêu trong Ví dụ 3.

Trong quá trình kết tinh theo sáng chế, hợp chất A (bazơ tự do) thu được bằng quy trình bất kỳ có thể được sử dụng.

Ví dụ 8: Quy trình thu được muối hydroclorua ở dạng tinh thể I của hợp chất A và biểu đồ nhiễu xạ bột tia X đặc trưng cho nó

1510 mg muối hydroclorua vô định hình của hợp chất A (Ví dụ 386 của WO 2015/011400) được chuyển hóa thành solvat etanol tinh thể của nó bằng cách tạo huyền phù đặc trong 15 mL etanol trong 48 giờ. Chất rắn còn lại được lọc, rửa hai lần bằng 1 mL etanol và sau đó được tạo huyền phù trong 10 mL nước trong 5 phút. Sau quá trình lọc khó khăn, chất rắn còn lại được làm khô qua đêm ở $30^{\circ}\text{C}/10\text{ mbar}$ và phân tích bằng nhiễu xạ tia X ($3\text{-}30^{\circ}$ 2 theta/10 phút).

Phương thức điều chế muối HCl rất phức tạp bởi thực tế là ban đầu nó tạo ra solvat etanol được thay thế bởi H_2O sau khi tạo huyền phù lại trong nước để tạo ra dạng hydrat hóa. Muối HCl được hydrat hóa thu được tạo thành các tinh thể hình kim mìn, khá khó lọc.

Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của muối hydro sulfat ở dạng I của hợp chất A thu được theo quy trình được mô tả trước đó được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^{\circ}$) và cường độ tương đối (tính bằng %) (Fig. 3). Các đường quan trọng đã được đối chiếu trong bảng sau:

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Cường độ tương đối (%)
1	5,53	100,00
2	7,37	65,92
3	9,96	92,98
4	11,26	31,90
5	11,62	30,11
6	12,29	67,53
7	12,76	25,47
8	15,34	29,27
9	17,04	32,91

10	18,82	25,98
11	19,07	27,10
12	19,48	27,89
13	20,41	25,05
14	21,99	28,88
15	23,14	29,52
16	24,69	23,99
17	25,66	29,09
18	27,28	25,49

Ví dụ 9: Profin DSC và TGA của muối hydroclorua và hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A

Muối H_2SO_4

Profin của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry-DSC) của mẫu muối hydrosulfat, dạng I nặng khoảng 4 mg được ghi lại trong khoảng từ 0°C đến 250°C với 10°C/phút trong chảo nhôm có đục lỗ định ghim dưới dòng chảy dương của nitơ trên nhiệt lượng kế quét vi sai TA Instruments Q1000 (hoặc Q2000) (Fig. 4).

Profin của phép phân tích nhiệt trọng (Thermal Gravimetric Analysis-TGA) của mẫu muối hydrosulfat, dạng I nặng khoảng 10 mg được ghi lại trong khoảng từ 25°C đến 250°C với 10°C/phút trong chảo nhôm mở dưới dòng chảy dương của nitơ trên máy phân tích nhiệt trọng TA Instruments Q5000 (Fig. 4).

Muối HCl

Profin DSC của mẫu muối hydroclorua, dạng I nặng khoảng 4 mg được ghi lại trong khoảng từ 0°C đến 250°C với 10°C/phút trong chảo nhôm có đục lỗ định ghim dưới dòng chảy dương của nitơ trên nhiệt lượng kế quét vi sai TA Instruments Q1000 (hoặc Q2000) (Fig. 5).

Profin TGA của mẫu muối hydroclorua, dạng I nặng khoảng 6 mg được ghi lại trong khoảng từ 25°C đến 250°C với 10°C/phút trong chảo nhôm mở dưới dòng chảy dương của nitơ trên máy phân tích nhiệt trọng TA Instruments Q5000 (Fig. 5).

Profin DSC của muối H_2SO_4 ít phức tạp hơn so với muối HCl . Việc mất nước có thể nhìn thấy ở profin TGA của muối H_2SO_4 từ 25 đến 100°C. Việc thu

nhiệt nóng chảy/thoái biến có thể nhìn thấy ở profin DSC hướng tới 224°C. Nhiệt độ nóng chảy và entanpi của muối HCl thấp hơn của muối H₂SO₄. Điều này có thể cho thấy rằng HCl có mức độ kết tinh sau khi khử nước thấp hơn so với muối H₂SO₄.

Ví dụ 10: Dạng tinh thể I của hợp chất A, H₂SO₄ (phổ NMR rắn)

Dạng tinh thể I của hợp chất A, H₂SO₄ cũng được đặc trưng bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (Fig. 6). Phổ ¹³C NMR trạng thái rắn của hợp chất A, H₂SO₄ được ghi lại ở nhiệt độ môi trường bằng phổ kế Bruker SB Avance III HD 500 với đầu dò loại 4 mm CP/MAS SB VTN trong các điều kiện sau:

- Tần số: 125,76 MHz,
- Độ rộng phổ: 37 kHz,
- Tốc độ quay góc ma thuật: 10 kHz,
- Chương trình xung: Phân cực chéo với tách SPINAL64
- Độ trễ tuần hoàn: 10 giây,
- Thời gian thu nhận: 46 mili giây,
- Thời gian tiếp xúc: 4 mili giây,
- Số lần quét: 4096.

Việc mở rộng dòng 5 Hz đã được áp dụng trước phép biến đổi Fourier.

Do đó, phổ thu được được chuẩn hóa so với mẫu adamantan (đỉnh cao tần của adamantan được đặt là 38,5 ppm).

Dạng tinh thể I của hợp chất A, H₂SO₄ có thể được xác định bằng sự có mặt của một tập hợp các đỉnh mà độ dịch chuyển hóa học của chúng được nêu trong bảng dưới đây (biểu thị bằng ppm ± 0,2 ppm):

Số	(ppm)
1	173,31
2	155,32
3	140,46
4	139,19
5	137,42

6	134,68
7	131,65
8	131,14
9	129,37
10	126,32
11	118,77
12	117,36
13	116,54
14	113,61
15	112,69
16	110,74
17	102,33
18	101,45
19	63,06
20	57,19
21	54,87
22	52,06
23	44,71
24	43,94
25	34,42
26	32,89
27	31,28
28	30,66
29	14,40
30	13,34
31	12,49
32	10,50

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối hydro sulfat của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄).
2. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄), trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ±0,2°): 5,55; 6,62 và 7,39.
3. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của 5-(5-clo-2-{[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl}phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄), trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ít nhất 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 hoặc tất cả các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ±0,2°): 5,55; 5,62; 6,62; 7,39; 10,17; 11,49; 11,83; 16,01; 16,54; 17,04; 18,98; 19,18; 21,90; 22,28; 24,89.
4. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm 3, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X có các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ±0,2°): 5,55; 5,62; 6,62; 7,39; 10,17; 11,49; 11,83; 16,01; 16,54; 17,04; 18,98; 19,18; 21,90; 22,28; 24,89.
5. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm 4, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro MPD với máy dò X'Celerator và được biểu thị theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ ±0,2°) và khoảng cách giữa các mặt phẳng d (tính bằng Å):

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,55	15,93
2	5,62	15,73
3	6,62	13,36
4	7,39	11,95
5	10,17	8,70
6	11,49	7,70
7	11,83	7,48
8	16,01	5,53
9	16,54	5,36
10	17,04	5,20
11	18,98	4,67
12	19,18	4,63
13	21,90	4,06
14	22,28	3,99
15	24,89	3,58

6. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 5, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có phổ ^{13}C CP/MAS NMR trạng thái rắn có các đỉnh sau đây (được tính theo ppm $\pm 0,2$ ppm): 173,31 ppm, 155,32 ppm, 140,46 ppm, 139,19 ppm, 137,42 ppm, 134,68 ppm, 131,65 ppm, 131,14 ppm, 129,37 ppm, 126,32 ppm, 118,77 ppm, 117,36 ppm, 116,54 ppm, 113,61 ppm, 112,69 ppm, 110,74 ppm, 102,33 ppm, 101,45 ppm, 63,06 ppm, 57,19 ppm, 54,87 ppm, 52,06 ppm, 44,71 ppm, 43,94 ppm, 34,42 ppm, 32,89 ppm, 31,28 ppm, 30,66 ppm, 14,40 ppm, 13,34 ppm, 12,49 ppm và 10,50 ppm.

7. Dược phẩm chứa muối hydro sulfat của hợp chất A theo điểm 1 làm hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

8. Dược phẩm chứa muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6 làm hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

9. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, trong đó muối hydro sulfat của hợp chất A được kết tinh trong môi trường phân cực.
10. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm 9, trong đó môi trường phân cực bao gồm một hoặc nhiều dung môi được chọn từ nước và rượu.
11. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm 10, trong đó rượu là etanol.
12. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm 10, trong đó môi trường phân cực là hỗn hợp etanol/nước.
13. Quy trình điều chế muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 9 đến 12, trong đó quá trình kết tinh được gieo mầm bằng cách sử dụng một lượng rất nhỏ của muối hydro sulfat ở dạng tinh thể I của hợp chất A.
14. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của 5-(5-clo-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]carbonyl $\}$ phenyl)-*N*-(5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-yl)-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol-3-carboxamit (hợp chất A, H₂SO₄), trong đó dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X thể hiện ít nhất 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 hoặc tất cả các đường nhiễu xạ sau đây (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$): 5,19; 5,64; 6,74; 7,14; 8,04; 8,33; 9,17; 9,40; 10,68; 11,03; 11,35; 12,18; 12,59; 13,64; 14,78; 15,09.
15. Muối hydro sulfat ở dạng tinh thể khan của hợp chất A theo điểm 14, khác biệt ở chỗ dạng tinh thể này có biểu đồ nhiễu xạ bột tia X sau đây, được đo bằng nhiễu xạ kế PANalytical X'Pert Pro MPD với máy dò X'Celerator và được biểu thị

theo vị trí đường (góc 2 theta Bragg, được tính theo độ $\pm 0,2^\circ$) và khoảng cách giữa các mặt phẳng d (tính bằng Å):

Đường số	Góc 2-theta (độ)	Khoảng cách giữa các mặt phẳng (Å)
1	5,19	17,03
2	5,64	15,66
3	6,74	13,12
4	7,14	12,39
5	8,04	10,99
6	8,33	10,61
7	9,17	9,64
8	9,40	9,41
9	10,68	8,29
10	11,03	8,02
11	11,35	7,79
12	12,18	7,26
13	12,59	7,03
14	13,64	6,49
15	14,78	5,99
16	15,09	5,87

Fig. 1: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydro sulfat

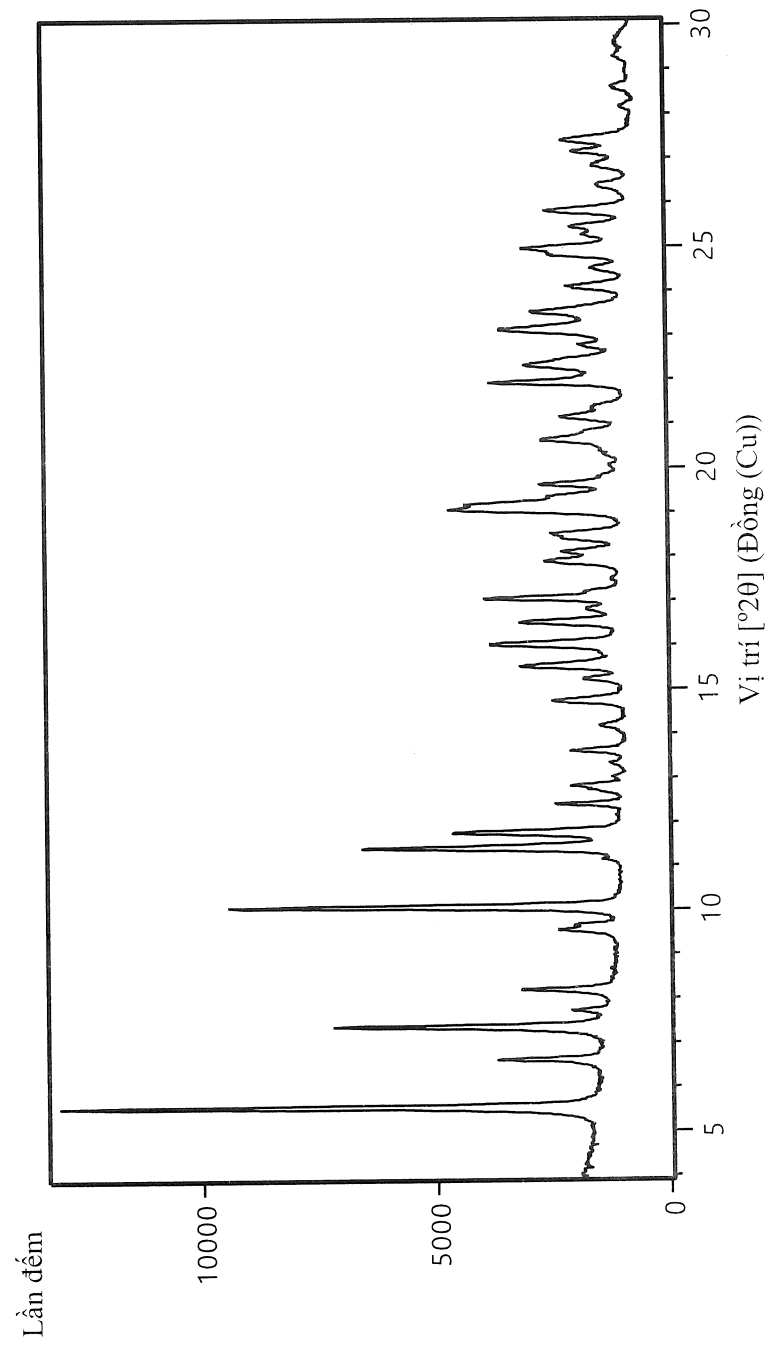


Fig. 2 : Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể khan của hợp chất A, muối hydro sulfat

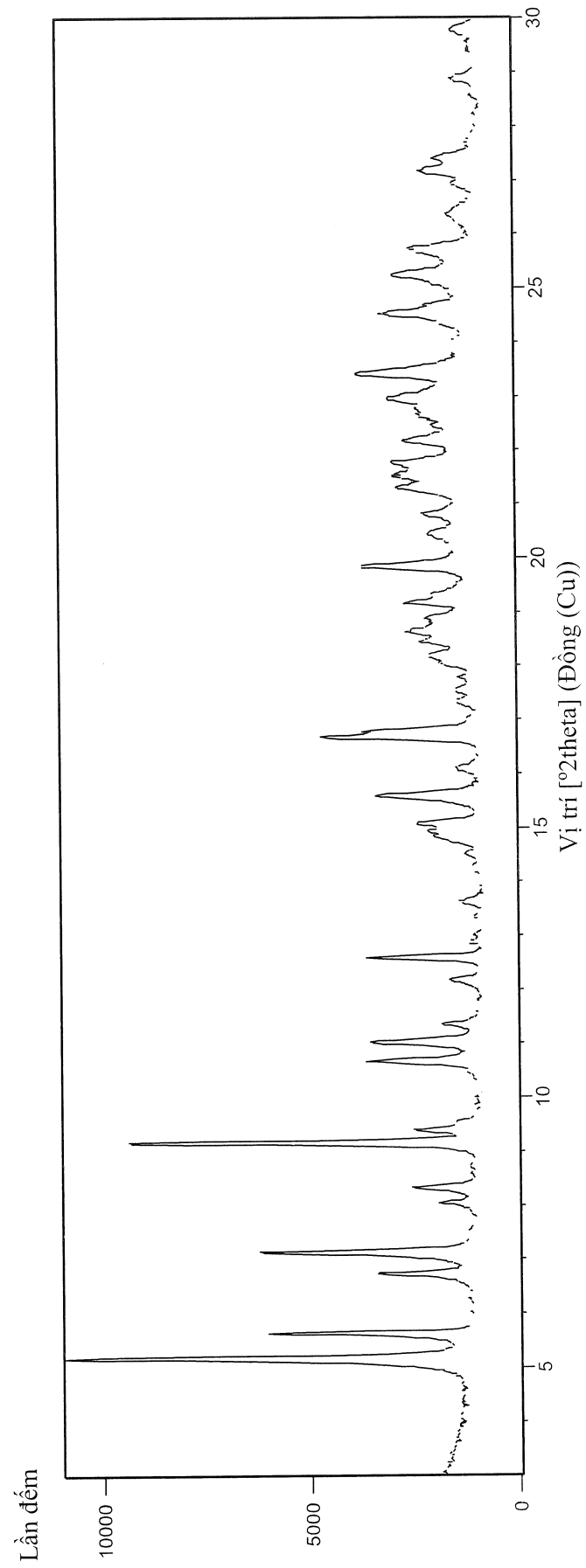


Fig. 3: Biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (XPRD) của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydrochlorua

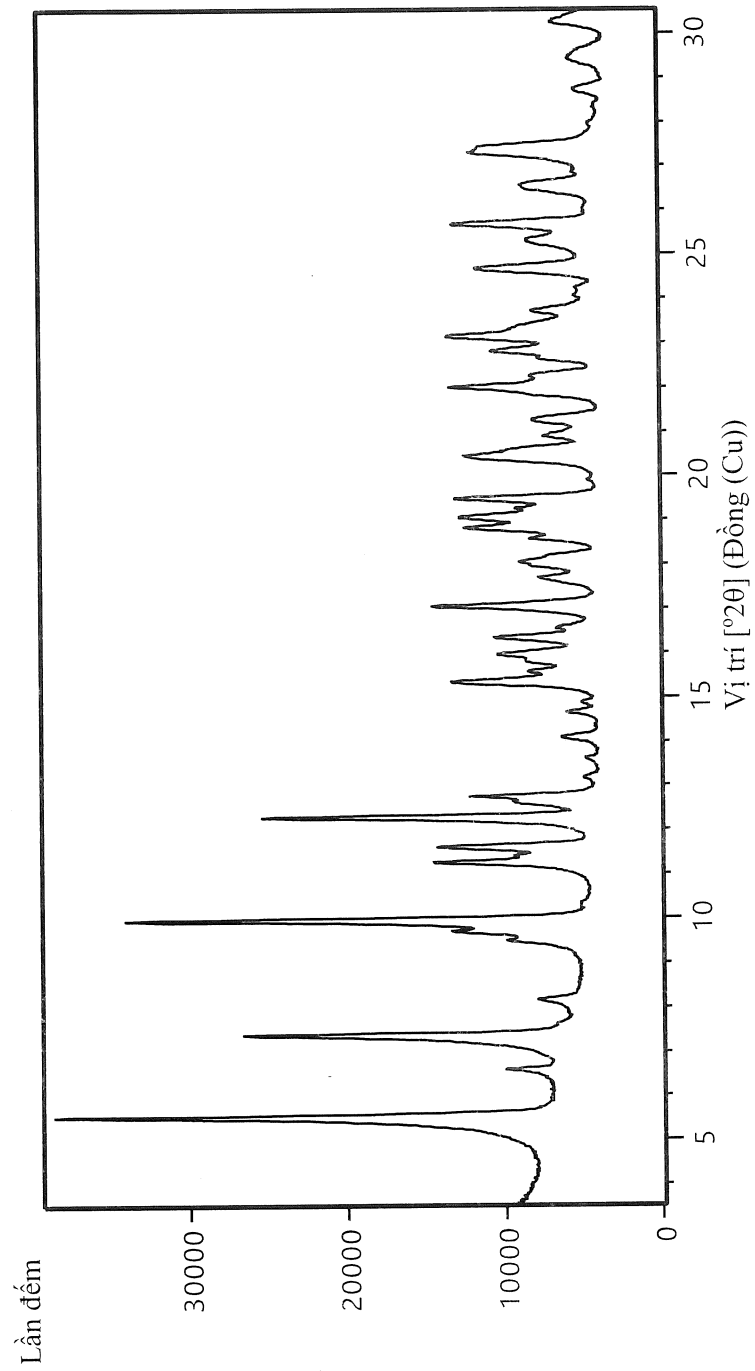
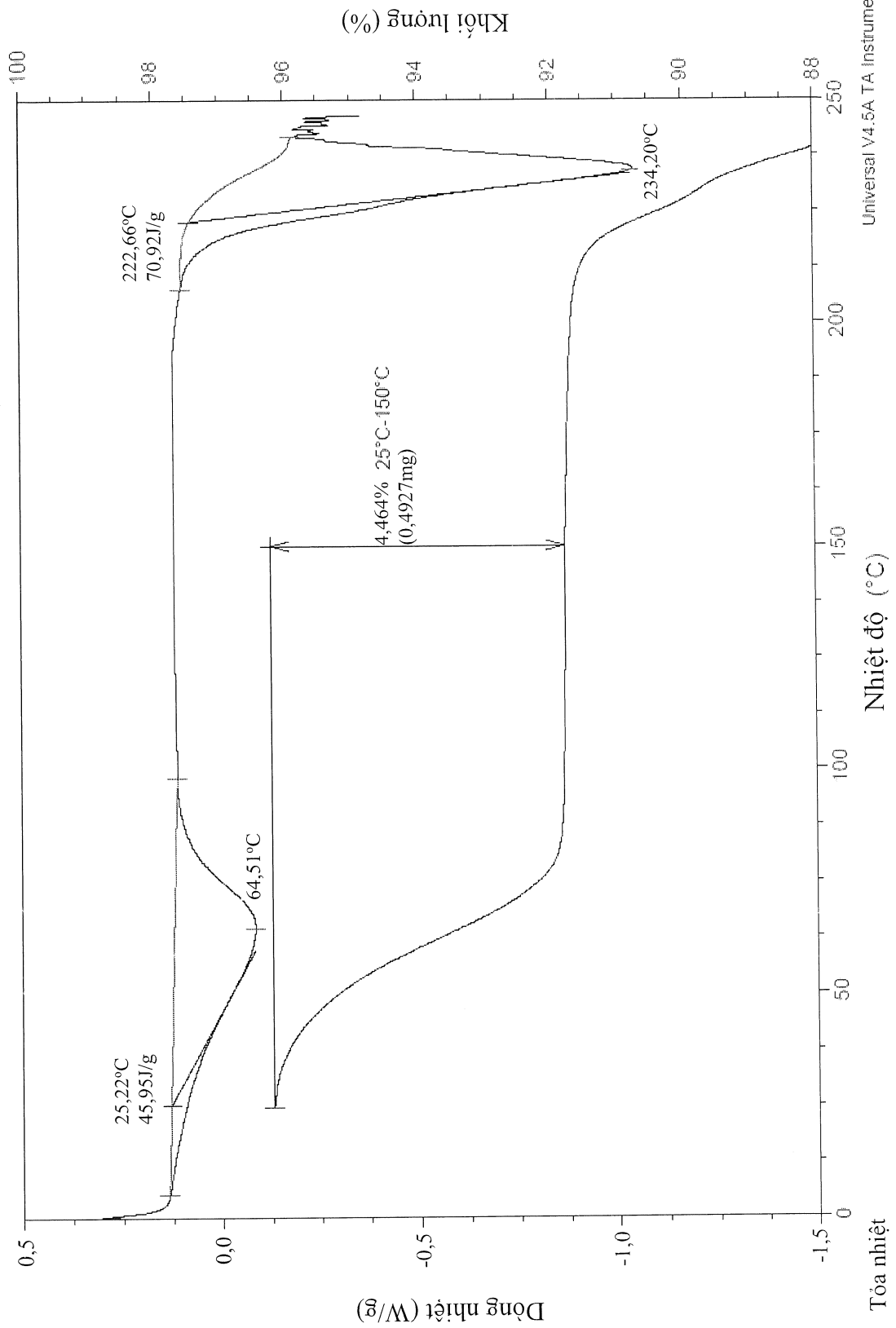


Fig. 4 : Profm DSC và TGA của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydro sulfat



Universal V4.5A TA Instruments

Fig. 5: Profin DSC và TGA của dạng tinh thể I của hợp chất A, muối hydrochlorua

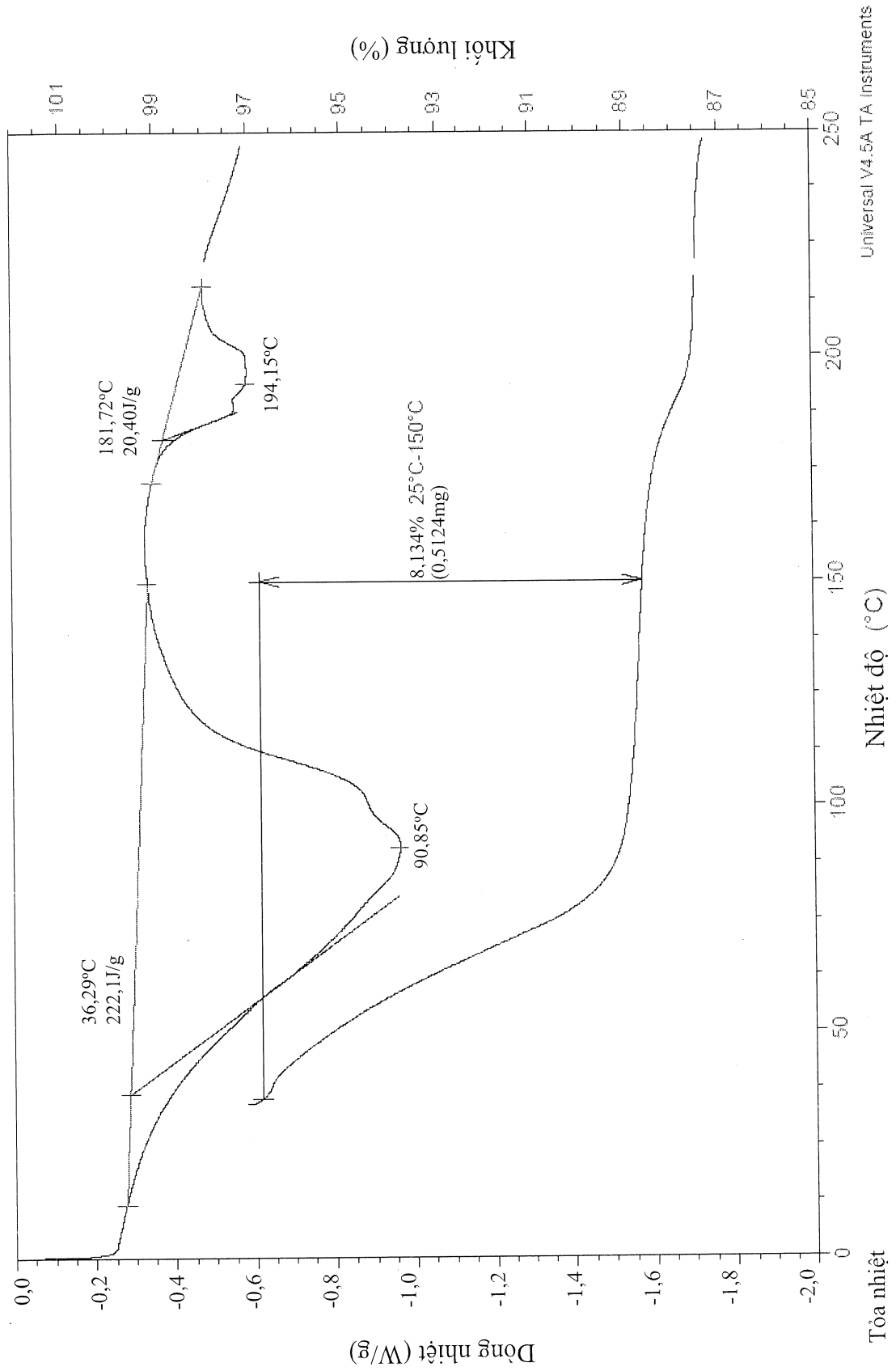


Fig. 6: Phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của dạng tinh thể I của hợp chất A, H_2SO_4

