



(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) 
1-0022252

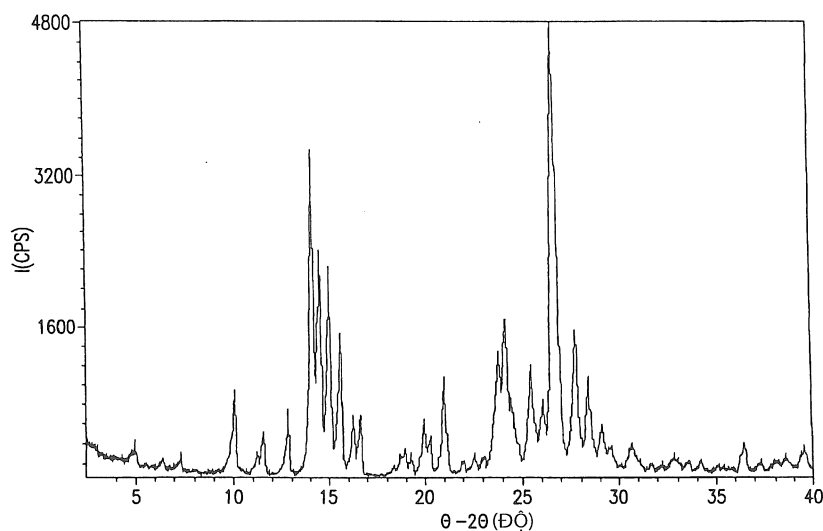
(51)⁷ C07D 271/06, A61K 31/4245

(13) B

-
- (21) 1-2016-03896 (22) 24.09.2007
(62) 1-2009-00809
(86) PCT/US2007/020633 24.09.2007 (87) WO2008/039431A3 03.04.2008
(30) 60/847,326 25.09.2006 US
(45) 25.11.2019 380 (43) 27.02.2017 347
(73) PTC THERAPEUTICS, INC. (US)
100 Corporate Court, Middlesex Business Center, South Plainfield, NJ 07080, United States of America
(72) ALMSTEAD, Neil, G. (US), HWANG, Peter, Seongwoo (KR), MOON, Young-Choon (KR)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)
-

(54) QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT 3-[5-(2-FLOPHENYL)-[1,2,4]OXADIAZOL-3-YL]-BENZOIC DẠNG TINH THỂ

(57) Sáng chế đề cập đến quy trình điều chế axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể A.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể, được phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể này dùng để điều trị, phòng ngừa, kiểm soát các bệnh được cải thiện bằng cách điều biến quá trình kết thúc dịch mã sớm hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

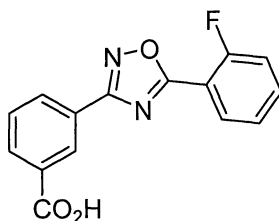
Hợp chất 1,2,4-oxadiazol hữu dụng trong việc điều trị, phòng ngừa, kiểm soát các bệnh được cải thiện bằng cách điều biến quá trình kết thúc dịch mã sớm hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa như được mô tả trong patent Mỹ số 6,992,096 B2, cấp ngày 31 tháng 1 năm 2006, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Một hợp chất thuộc nhóm này là axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

Đã biết trong lĩnh vực được là các dạng rắn như các muối, các dạng tinh thể, ví dụ, các dạng đa hình của hợp chất có ảnh hưởng đến, ví dụ, độ tan, tính ổn định, tính chảy được, tính vỡ vụn được, và tính nén được của hợp chất cũng như tính an toàn và hiệu lực của các sản phẩm thuốc dựa trên hợp chất này (xem, ví dụ, Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000:53). Các ảnh hưởng tiềm tàng của dạng rắn trong một sản phẩm thuốc đơn đến tính an toàn và hiệu lực của sản phẩm thuốc tương ứng quan trọng đến mức Cục quản lý thực phẩm và thuốc Hoa Kỳ yêu cầu nhận dạng và kiểm soát các dạng rắn, ví dụ, các dạng tinh thể của mỗi hợp chất được sử dụng trong mỗi sản phẩm thuốc được đưa ra thị trường trong nước Mỹ. Do đó, có nhu cầu về các dạng tinh thể mới của axit 1,2,4-oxadiazol benzoic có thể phát triển thêm được phẩm dùng để điều trị, phòng ngừa, kiểm soát bệnh được cải thiện bằng cách điều biến quá trình kết thúc dịch mã sớm hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Do đó, sáng chế được đề xuất để giải quyết vấn đề nêu trên. Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 1,2,4-oxadiazol benzoic dạng tinh thể, ví dụ, axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể, có công thức hóa học (I):



(I)

Cụ thể là, sáng chế đề xuất hợp chất 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể hữu dụng trong việc điều trị, phòng ngừa, kiểm soát các bệnh được cải thiện bằng cách điều biến quá trình kết thúc dịch mã sớm hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa, như được mô tả trong patent Mỹ số 6,992,096 B2, cấp ngày 31 tháng 1 năm 2006, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Ngoài ra, sáng chế đề xuất dạng tinh thể của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic gần như tinh khiết, tức là, độ tinh khiết của nó cao hơn 90%.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng bào chế và dược phẩm chứa dạng tinh thể của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic và chất pha loãng, tá dược, chất mang dược dụng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế, phân tách và/hoặc xác định đặc điểm của các dạng tinh thể theo sáng chế. Các dạng tinh thể theo sáng chế hữu dụng trong việc ứng dụng làm thành phần hoạt chất để bào chế dược phẩm dùng cho động vật hoặc người. Như vậy, các dạng tinh thể theo sáng chế được sử dụng trong sản xuất dược phẩm. Các dạng tinh thể và dược phẩm của sáng chế hữu dụng, ví dụ, trong việc điều trị, phòng ngừa, kiểm soát của các bệnh được mô tả ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG.1 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction - XRPD) của mẫu chứa dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.2 là nhiệt đồ đo nhiệt lượng quét vi phân (differential scanning calorimetry - DSC) và phân tích nhiệt trọng lực (thermogravimetric analysis - TGA) của mẫu chứa dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.3 là đồ thị của phép đo động học quá trình hấp thụ hơi (dynamic vapor sorption - DVS) của mẫu chứa dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.4 là phổ ^{13}C NMR trạng thái rắn của mẫu chứa dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.5 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của mẫu chứa dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.6 là nhiệt đồ đo nhiệt lượng quét vi phân và phân tích nhiệt trọng của mẫu chứa dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.7 là đồ thị của phép đo động học quá trình hấp thụ hơi của mẫu chứa dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic.

FIG.8 là đồ thị phủ của các nhiễu xạ bột tia X thử nghiệm thể hiện tập hợp đỉnh đặc trưng của dạng A (trên cùng) đối với các mẫu nhất định bao gồm dạng B (đường thứ hai tính từ trên cùng đến dưới cùng) của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, thể hiện sự chuyển dịch của đỉnh trong số các mẫu của một số dạng B.

FIG.9 là hình vẽ thể hiện sơ đồ sắp xếp tinh thể của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, được nhìn xuống dưới trục b hình học tinh thể và thể hiện hình dáng của ô đơn vị.

FIG.10 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được kích thích bởi sự nhiễu xạ tia X tinh thể đơn cho cấu trúc tinh thể thu được từ một tinh thể đơn điển hình của dạng A.

FIG.11 là hình vẽ thể hiện sơ đồ ORTEP của đơn vị không đối xứng của cấu trúc tinh thể XRD của tinh thể đơn của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic. Các nguyên tử được biểu diễn các elipxoit nhiệt không đẳng hướng xác suất 50%.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các thuật ngữ

Các dạng tinh thể tương đương với các dạng tinh thể được mô tả dưới đây và được yêu cầu bảo hộ trong sáng chế này có thể chứng minh các đặc tính phân tích

tương tự, nhưng không giống hệt trong phạm vi sai số chấp nhận được, tùy theo các điều kiện thử nghiệm, độ tinh khiết, thiết bị và các biến số chung khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hoặc đã được báo cáo trong tài liệu. Thuật ngữ “tinh thể” và các thuật ngữ liên quan được sử dụng trong bản mô tả này, khi được sử dụng để mô tả chất, thành phần hoặc sản phẩm, có nghĩa là chất, thành phần hoặc sản phẩm này cơ bản có dạng tinh thể khi được xác định bằng các phép phân tích nhiễu xạ tia X, kính hiển vi, kính hiển vi phân cực, hoặc quy trình phân tích khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Nhà xuất bản Mack, Easton PA, 173 (1990); *The United States Pharmacopeia*, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

Do đó, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các cải biến và biến đổi khác nhau có thể được thực hiện theo sáng chế mà không vượt ra ngoài phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các phương án khác của sáng chế sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này từ việc xem xét bản mô tả và ví dụ thực hiện sáng chế được bộc lộ ở đây. Những người nộp đơn dự tính rằng phân mô tả và các ví dụ được xem là để giải thích sáng chế mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ.

Các dạng tinh thể theo sáng chế có thể được xác định tính chất nhờ sử dụng dữ liệu tinh thể đơn, nhiễu xạ bột tia X (PXRD), đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC), và phân tích nhiệt trọng (TGA). Cần phải hiểu rằng các giá trị bằng số được mô tả và được yêu cầu bảo hộ trong sáng chế này là gần đúng. Sự biến thiên trong các giá trị này có thể là do sự hiệu chỉnh thiết bị, các sai số của thiết bị, độ tinh khiết của các vật liệu, kích thước các tinh thể, và kích thước mẫu thử, bên cạnh các yếu tố khác. Ngoài ra, có thể có sự biến thiên trong khi vẫn thu được cùng kết quả. Ví dụ, các giá trị nhiễu xạ tia X thường đạt độ chính xác trong phạm vi $\pm 0,2$ độ và các cường độ (bao gồm các cường độ tương đối) trong hình mẫu nhiễu xạ tia X có thể dao động tùy theo các điều kiện đo được sử dụng. Tương tự, các kết quả DSC thường chính xác trong phạm vi khoảng 2°C . Cho nên, sẽ hiểu rằng các dạng tinh thể theo sáng chế không bị giới hạn ở các dạng tinh thể cho ra các hình mẫu mô tả đặc tính (ví dụ, một hoặc nhiều PXRD, DSC, và TGA) giống hoàn toàn với các hình mẫu mô tả đặc tính được thể hiện trên các hình vẽ kèm theo được bộc lộ ở đây. Các dạng tinh thể bất kỳ cho ra các hình mẫu mô tả đặc tính cơ bản giống như được thể hiện trên các hình vẽ kèm theo đều

nằm trong phạm vi bảo hộ của sáng chế. Khả năng xác định gần như cùng các mẫu mô tả đặc tính nằm trong tầm hiểu biết của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các phương án được đề xuất ở đây có thể được hiểu đầy đủ hơn nhờ xem phần mô tả chi tiết và các ví dụ minh họa sau đây, các ví dụ này được dự tính để minh họa mà không làm giới hạn sáng chế theo các phương án này.

Quy trình điều chế axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được mô tả trong Patent Mỹ số 6,992,096 B2, cấp ngày 31 tháng 1 năm 2006, và đơn sáng chế Mỹ số 11/899,813, nộp ngày 09 tháng 09 năm 2007, cả hai tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng A. Theo một số phương án, dạng A có thể thu được bằng quá trình kết tinh từ các dung môi khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, rượu *tertiary-butyl* (t-BuOH), rượu 1-butyl (1-BuOH), axetonitril, rượu isopropyl (IPA), isopropyl ete, formamit dimetyl, heptan, axetat isopropyl (IPOAc), toluen và/hoặc nước. Mẫu XRPD đặc trưng của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thể hiện trên FIG.1. Theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic có mẫu XRPD gần như tương tự với mẫu được thể hiện trên FIG.1.

Các tính chất nhiệt tiêu biểu của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thể hiện trên FIG.2. Nhiệt độ DSC đặc trưng, được thể hiện trên FIG.2, biểu hiện sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh khoảng 244°C. Nhiệt độ TGA đặc trưng, cũng được thể hiện trên FIG.2, biểu hiện sự hao tổn khối lượng nhỏ hơn 1% tổng khối lượng của mẫu khi gia nhiệt từ 33°C đến 205°C. Các dữ liệu nhiệt này chỉ ra rằng dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic không chứa lượng đáng kể nước hoặc dung môi trong mạng tinh thể. Theo một số phương án, dạng A biểu hiện TGA sự hao tổn khối lượng bắt đầu từ nhiệt độ 212°C tương ứng với sự thăng hoa trước khi nóng chảy.

Cấu trúc tinh thể nhiễu xạ tia X tinh thể đơn (XRD) thu được từ một tinh thể đơn điển hình của dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic

nhờ sử dụng dữ liệu XRD thu được ở nhiệt độ khoảng $-123,15^{\circ}\text{C}$ (150°K), tiếp theo các thông số ô đơn vị thu được: $a = 24,2240(10) \text{ \AA}$; $b = 3,74640(10) \text{ \AA}$; $c = 27,4678(13) \text{ \AA}$; $\alpha = 90^{\circ}$; $\beta = 92,9938(15)^{\circ}$; $\gamma = 90^{\circ}$; $V = 2489,38(17) \text{ \AA}^3$. Sơ đồ sắp xếp tinh thể từ cấu trúc XRD của tinh thể đơn của dạng A, nhìn xuống trục b hình học tinh thể, như được thể hiện trên FIG.9. Mẫu XRPD được kích thích được tạo ra đối với sự bức xạ Cu nhờ sử dụng PowderCell 2.3 (PowderCell dùng cho Windows phiên bản 2.3 Kraus, W.; Nolze, Viện nghiên cứu và thử nghiệm vật liệu Cộng hòa liên bang Đức, Berlin Đức, EU, 1999) và tọa độ nguyên tử, nhóm không gian, và các thông số ô đơn vị từ dữ liệu tinh thể đơn. Mẫu XRPD được kích thích của dạng tinh thể của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic như được thể hiện trên FIG.10.

Theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi tính ổn định vật lý của nó khi chịu các điều kiện xử lý nhất định. Theo một số phương án, dạng A ổn định về mặt vật lý khi được bảo quản trong 6 ngày ở một hoặc nhiều điều kiện ẩm (độ ẩm tương đối) tương đối sau: độ ẩm tương đối 53% ở 40°C ; độ ẩm tương đối 75% ở 40°C ; độ ẩm tương đối 50% ở 60°C ; và độ ẩm tương đối 79% ở 60°C . Theo các phương án khác, dạng A ổn định về mặt vật lý khi được nghiền ở nhiệt độ môi trường và thấp hơn nhiệt độ môi trường. Theo các phương án khác, dạng A ổn định về mặt vật lý khi được tạo thể huyền phù đặc ở một hoặc nhiều điều kiện sau: trong 1-BuOH trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường; trong cloroform trong 2 ngày ở 50°C ; và trong diclorometan trong 2 ngày ở 50°C .

Dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đánh giá về tính hút ẩm. Phép phân tích quá trình hấp thụ khí động học (Dynamic vapor sorption - DVS) của quá trình hấp thụ hơi ẩm và sự giải phóng hơi ẩm là một hàm số của độ ẩm tương đối (Relative humidity-RH) thu được khi quay vòng giữa độ ẩm tương đối 5% và 95%. Độ hấp thụ lớn nhất bằng khoảng 0,06% tổng khối lượng của mẫu, như được chứng minh trong đường đẳng nhiệt DVS của dạng A điển hình trên FIG.3. Do đó, theo một số phương án, dạng A không hút ẩm.

Phổ NMR trạng thái rắn ^{13}C điển hình của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thể hiện trên FIG.4. Theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi các tín hiệu NMR trạng thái rắn CP/MAS ^{13}C nằm ở một hoặc nhiều vị trí gần đúng

sau: 172,6; 167,0; 131,3; 128,4 và 117,1 ppm, khi được tham chiếu ngoài với glyxin ở 176,5 ppm.

Theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic biểu hiện các tính chất mong muốn để gia công và/hoặc sản xuất sản phẩm thuốc chứa axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic. Ví dụ, theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic có điểm nóng chảy tương đối cao, đây là tính chất quan trọng, bên cạnh các tính chất khác, để gia công và sản xuất. Hơn nữa, theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thấy là gần như không hút ẩm. Dạng rắn không hút ẩm được mong muốn vì nhiều lý do khác nhau bao gồm, ví dụ, để gia công và bảo quản. Hơn nữa, theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thấy là ổn định về mặt vật lý và hóa học trong quá trình micro hóa, một phương pháp làm giảm cỡ hạt. Sự ổn định về vật lý là tính chất quan trọng của các nguyên liệu được trong quá trình sản xuất, gia công, và bảo quản.

Dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể dạng B. Theo một số phương án, dạng B có thể thu được bằng quá trình kết tinh từ các dung môi khác nhau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tetrahydrofuran (THF), hexan, rượu isopropyl (IPA) axetat etyl (EtOAc), axit axetic, 1-butyl axetat, axeton, dimetyl ete, ete dietyl, dioxan, nước, keton metyl isobutyl (MIBK), keton metyl etyl (MEK), nitrometan và hoặc nước.

Theo một số phương án của sáng chế, axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng B có dung môi trong mạng tinh thể với lượng tùy thuộc vào một hoặc nhiều điều kiện như, nhưng không chỉ giới hạn ở, các điều kiện kết tinh, xử lý, gia công, bào chế, sản xuất hoặc bảo quản. Theo một số phương án của sáng chế, dạng B có dung môi trong mạng tinh thể. Theo một số phương án, dạng B cơ bản không có dung môi trong mạng tinh thể. Theo một số phương án, các đương lượng mol kết hợp lớn nhất của dung môi trên mỗi mol axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic trong mẫu của dạng B là các đương lượng mol nhỏ hơn 6, nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, nhỏ hơn 1,5, nhỏ hơn 1, nhỏ hơn 0,75, nhỏ hơn 0,5, hoặc nhỏ hơn 0,25. Không bị hạn chế về mặt lý thuyết, tin rằng tính chất thay đổi được trong

thành phần dung môi của dạng B có được là do sự tồn tại của một kênh của mạng này, kênh này có thể được làm thích ứng với các loại và/hoặc hàm lượng khác nhau của dung môi, và cho phép bổ sung và/hoặc tách các dung môi tùy theo các điều kiện cụ thể. Theo một số phương án, cấu trúc của dạng B thể hiện cấu trúc cơ bản của một họ đồng cấu trúc của các dạng tinh thể. Theo một số phương án, dạng B là dạng tinh thể solvat được khử solvat.

Nhiều xạ bột tia X (XRPD) tiêu biểu của dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được thể hiện trên FIG.5. Theo một số phương án, dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi các đỉnh XRPD nằm ở một hoặc nhiều vị trí sau: 2θ bằng khoảng 6,4, khoảng 8,0, khoảng 14,1, khoảng 15,9, khoảng 17,2 và khoảng 20,1 độ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng khi các dung môi và/hoặc nước được bổ sung hoặc được tách khỏi mạng tinh thể, mạng này sẽ nở ra hoặc co lại một chút, gây ra các chuyển dịch nhỏ về vị trí của các đỉnh XRPD. Theo một số phương án của sáng chế, dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đề xuất nó được đặc trưng bởi mẫu XRPD gần như tương tự với mẫu được thể hiện trên FIG.5. Theo một số phương án, dạng B có mẫu XRPD gần như tương tự với mẫu được thể hiện trên FIG.5 nhưng có các chuyển dịch nhỏ về các vị trí đỉnh do sự có mặt hoặc không có mặt của các dung môi hoặc nước cụ thể trong mạng tinh thể. Các mẫu XRPD tiêu biểu nhất định của dạng B (đường thứ hai từ trên cùng đến dưới cùng) được so sánh với dạng A (trên cùng) của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic trên FIG.8. Theo một số phương án, dạng B có mẫu XRPD gần như tương tự với một hoặc nhiều mẫu XRPD được thể hiện trên FIG.8.

Các tính chất nhiệt của mẫu của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng B được kết tinh từ hỗn hợp THF:hexan 2,5:1 được thể hiện trên FIG.6. Nhiệt độ TGA của mẫu dạng B này, được thể hiện trên FIG.6, biểu hiện hai sự hao tổn khối lượng: một sự hao tổn khối lượng khoảng 5% tổng khối lượng của mẫu khi gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 165°C, và sự hao tổn khối lượng thứ hai bắt đầu từ nhiệt độ 220°C. Phép phân tích kính hiển vi bàn soi gia nhiệt cho thấy rằng sự kiện mất khối lượng thứ nhất có nguyên nhân là sự mất dung môi và/hoặc nước từ mạng tinh thể, và sự kiện mất khối lượng thứ hai có nguyên nhân là sự thăng hoa của dạng B. Phép phân tích XRPD đối với chất thăng hoa thu được cho thấy rằng axit 3-[5-(2-

flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng A đã được tạo ra. Nhiệt độ DSC của mẫu dạng B này, được thể hiện trên FIG.6, biểu hiện sự kiện thu nhiệt đột ngột với nhiệt độ đỉnh khoảng 243°C, tương ứng với sự nóng chảy của chất thăng hoa dạng A. DSC của mẫu dạng B này cũng biểu hiện ít nhất có một sự kiện khác ở nhiệt độ dưới 220°C. Các dữ liệu nhiệt này chỉ ra rằng mẫu này của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng B chứa nước và/hoặc dung môi trong mạng tinh thể. Do hàm lượng nước và/hoặc dung môi thay đổi được của các mẫu nhất định của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng B, theo một số phương án của sáng chế, các tính chất nhiệt của dạng B sẽ biểu hiện sự thay đổi nhất định. Ví dụ, theo các phương án cụ thể của sáng chế, các mẫu của dạng B gần như không có nước và dung môi không biểu hiện sự hao tổn khối lượng TGA đáng kể hoặc sự kiện nhiệt DSC ở dưới 220°C. Vì dạng B thăng hoa và kết tinh thành dạng A, như trên FIG.6, nhiệt nóng chảy đối với quá trình thu nhiệt là sau khi mẫu được chuyển hóa thành dạng A.

Theo một phương án của sáng chế, mẫu dạng B được kết tinh từ IPA có khoảng 0,1 đương lượng mol IPA và khoảng 1 đương lượng mol nước trên mỗi mol axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, dựa trên phân tích nhờ sử dụng TGA và ^1H NMR. Theo các phương án cụ thể của sáng chế, mẫu dạng B, chiếm gần 1 đương lượng mol nước trên mỗi đương lượng mol axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, được xác định là monohydrat. Theo phương án khác của sáng chế, mẫu dạng B được xử lý bằng cách làm khô trong chân không ở 105°C trong 10 phút biểu hiện sự hao tổn khối lượng tổng bằng 2% khối lượng của mẫu khi được phân tích sau đó bằng TGA ở nhiệt độ từ 25 đến 185°C. Theo một số phương án, các tính chất của dạng B tùy thuộc vào số lượng và/hoặc sự đồng nhất của dung môi và/hoặc nước trong mạng tinh thể (ví dụ, sự hao tổn khối lượng khi làm nóng hoặc làm khô) sẽ biểu hiện sự thay đổi đối với lượng tổng hoặc sự đồng nhất của dung môi và/hoặc nước trong mạng tinh thể. Theo một số phương án, bất kể lượng và/hoặc tính đồng nhất của dung môi và/hoặc nước trong mạng tinh thể, mẫu XRPD của dạng B sẽ biểu hiện các đỉnh đặc trưng của dạng B như được mô tả ở trên, nhưng có sự chuyển dịch nhỏ của đỉnh xuất hiện do các sự khác biệt về lượng và/hoặc tính đồng nhất của dung môi và/hoặc nước trong mạng tinh thể dạng B. Các mẫu XRPD tiêu biểu thể hiện sự

chuyển dịch của đỉnh trong số các mẫu của dạng B nhất định được chồng lên nhau trên FIG.8 (đường thứ hai từ trên cùng đến dưới cùng).

Theo một số phương án của sáng chế, khi nghiền ở nhiệt độ môi trường hoặc thấp hơn nhiệt độ môi trường, quan sát thấy sự chuyển hóa từ dạng B thành dạng A. Theo các phương án khác của sáng chế, dạng B ổn định về mặt vật lý trong quá trình bảo quản trong 6 ngày ở một trong các điều kiện độ ẩm tương đối (RH) sau: độ ẩm tương đối 53% ở 40°C; độ ẩm tương đối 75% ở 40°C; và độ ẩm tương đối 50% ở 60°C. Theo các phương án khác của sáng chế, dạng B gần như không hút ẩm, như được thể hiện bằng đường đẳng nhiệt DVS của dạng B tiêu biểu trên FIG.7. Theo các phương án khác của sáng chế, dạng B biểu hiện sự chuyển hóa một phần thành dạng A trong quá trình bảo quản trong 6 ngày ở điều kiện độ ẩm tương đối 79% ở 60°C. Theo các phương án khác của sáng chế, dạng B ổn định về mặt vật lý trong quá trình nén riêng nó và trong quá trình nén với sự có mặt của hỗn hợp 1:1 của t-BuOH và nước. Theo các phương án khác của sáng chế, dạng B ổn định về mặt vật lý khi được tạo thể huyền phù đặc trong 1 ngày ở nhiệt độ môi trường trong hỗn hợp 1:1 của THF và heptan. Theo các phương án khác, sự chuyển hóa của dạng B thành dạng A được quan sát thấy trong quá trình tạo thể huyền phù đặc dạng B trong keton metyl isobutyl hoặc hỗn hợp 1:1 của dioxan và nước.

Tác dụng của các dạng tinh thể theo sáng chế

Sáng chế đề xuất axit 3-[5-(2-flo-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic ở dạng rắn được sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị với một lượng có hiệu lực để điều trị, ngăn ngừa và kiểm soát các bệnh hoặc các rối loạn được cải thiện bằng cách ngăn chặn sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất axit 3-[5-(2-flo-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể dùng để điều trị, phòng ngừa, kiểm soát bệnh bất kỳ liên quan đến gen biểu hiện sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa. Theo một phương án, bệnh này là do, một phần, sự thiếu biểu hiện của gen do codon kết thúc sớm. Các ví dụ cụ thể về các gen có thể biểu hiện sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa và các bệnh liên quan đến sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa được tìm thấy trong Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2005-

0233327, tên sáng chế: Các phương pháp nhận dạng các phân tử nhỏ điều biến sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Các bệnh hoặc các rối loạn liên quan đến hoặc được cải thiện bằng cách ngăn chặn sự kết thúc dịch mã sớm và/hoặc sự phân hủy ARN thông tin trung gian vô nghĩa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh di truyền, bệnh ung thư, bệnh tự miễn, bệnh về máu, bệnh về collagen, bệnh đái tháo đường, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tăng sinh tế bào, bệnh tim mạch, bệnh phổi, bệnh viêm hoặc bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương.

Các bệnh di truyền cụ thể nằm trong phạm vi của các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự tạo khối u đa tuyến nội tiết (tuýp 1, 2 và 3), chứng thoái hóa dạng tinh bột, sự lắng đọng mucopolysaccart trong mô (tuýp I và III), sự giảm sản tuyến thượng thận bẩm sinh, khuẩn coli gây polip u tuyến, bệnh Von Hippel Landau, hội chứng Menkes, bệnh ưa chảy máu A, bệnh ưa chảy máu B, bệnh liên quan collagen VII, hội chứng Alagille, hội chứng Townes-Brocks, khối u dạng que, chứng bong biểu bì bọt nước, hội chứng Hurler, hội chứng Coffin-Lowry, tật không mọc mắt, bệnh Charcot-Maria-Tooth, bệnh cơ nhân trung tâm, bệnh cơ nhân trung tâm liên quan đến nhiễm sắc thể X, chứng loạn dưỡng sụn liên quan đến nhiễm sắc thể X, bệnh vô gamma globulin huyết liên quan đến nhiễm sắc thể X, bệnh đa u nang thận, bệnh teo cơ tủy sống, bệnh đa polyp có tính di truyền, chứng suy giảm pyruvat dehydrogenaza, bệnh phenylketone niệu, u xơ thần kinh 1, u xơ thần kinh 2, bệnh Alzheimer, bệnh Tay Sachs, hội chứng Rett, hội chứng Hermansky-Pudlak, hội chứng loạn sản ngoại bì/mỏng da, chứng loạn sinh xương sụn Leri-Weill, bệnh còi xương, chứng giảm phosphat huyết, loạn dưỡng não chất trắng thượng thận, bệnh teo hồi chuyển, chứng xơ vữa động mạch, bệnh điếc dạng thần kinh cảm nhận, chứng loạn trương lực cơ, bệnh Dent, chứng loạn chuyển hóa porphirin từng đợt cấp tính, bệnh Cowden, chứng bong biểu bì bọt nước Herlitz, bệnh Wilson, hội chứng Treacher-Collins, chứng suy giảm pyruvat kinaza, chứng khổng lồ, chứng lùn, bệnh suy tuyến giáp, bệnh cường tuyến giáp, sự lão hóa, bệnh béo phì, bệnh Parkinson, bệnh Niemann Pick C, u xơ nang, chứng loạn dưỡng cơ, bệnh tim, bệnh sỏi thận, chứng mất điều hòa giãn mạch, chứng tăng cholesterol di truyền, viêm võng mạc dạng sắc tố, bệnh tích tụ

thể tiêu bào, chứng xơ cứng có nốt, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, và hội chứng Marfan.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh tự miễn. Theo phương án ưu tiên, bệnh tự miễn là bệnh viêm khớp dạng thấp hoặc bệnh vật chủ thải loại mảnh ghép.

Theo một phương án khác, bệnh di truyền là bệnh về máu. Theo phương án cụ thể, bệnh về máu là bệnh ưa chảy máu A, bệnh Von Willebrand (tuýp 3), chứng mất điều hòa giãn mạch, bệnh thiếu máu Địa trung hải b hoặc bệnh sỏi thận.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh về collagen. Theo phương án cụ thể, bệnh về collagen là bệnh tạo xương không hoàn chỉnh hoặc bệnh xơ gan.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh đái tháo đường.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh viêm. Theo phương án cụ thể, bệnh viêm là bệnh viêm khớp.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương. Theo một phương án bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương là bệnh thoái hóa thần kinh. Theo phương án cụ thể, bệnh thuộc hệ thần kinh trung ương là bệnh đa xơ cứng, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, bệnh Alzheimer, bệnh Tay Sachs, chứng thoái hóa mỡ xeroit tế bào thần kinh tuổi thiếu niên (late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis-LINCL) hoặc bệnh Parkinson.

Theo phương án khác, bệnh di truyền là bệnh ung thư. Theo phương án cụ thể, bệnh ung thư là ung thư vùng đầu và cổ, mắt, da, miệng, họng, thực quản, ngực, xương, phổi, ruột kết, hình xichma, trực tràng, dạ dày, tuyến tiền liệt, vú, buồng trứng, thận, gan, tuyến tụy, lá lách, não, ruột, tim hoặc các tuyến thượng thận. Bệnh ung thư có thể nguyên phát hoặc di căn. Các bệnh ung thư bao gồm các khối u rắn, các bệnh ung thư máu và các bệnh ung thư khác.

Theo phương án cụ thể khác, bệnh ung thư liên quan đến các gen ức chế khối u (xem ví dụ như các tác phẩm của Garinis *et al.* 2002, Hum Gen 111:115-117; Meyers *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95: 15587-15591; Kung *et al.* 2000, Nature Medicine 6(12): 1335-1340. Các gen ức chế khối u như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, APC, ATM, BRAC1, BRAC2, MSH1, pTEN, Rb, CDKN2, NF1, NF2, WT1, và p53.

Theo phương án ưu tiên cụ thể, gen ức chế khối u là gen p53. Các thể đột biến vô nghĩa đã được nhận biết trong gen p53 và đã cho thấy có liên quan đến bệnh ung thư. Các thể đột biến vô nghĩa nhất định trong gen p53 đã được nhận biết (xem, ví dụ, Masuda *et al.*, 2000, Tokai J Exp Clin Med. 25(2):69-77; Oh *et al.*, 2000, Mol Cells 10(3):275-80; Li *et al.*, 2000, Lab Invest. 80(4):493-9; Yang *et al.*, 1999, Zhonghua Zhong Liu Za Zhi 21(2):114-8; Finkelstein *et al.*, 1998, Mol Diagn. 3(1):37-41; Kajiyama *et al.*, 1998, Dis Esophagus. 11(4):279-83; Kawamura *et al.*, 1999, Leuk Res. 23(2):115-26; Radig *et al.*, 1998, Hum Pathol. 29(11):1310-6; Schuyer *et al.*, 1998, Int J Cancer 76(3):299-303; Wang-Gohrke *et al.*, 1998, Oncol Rep. 5(1):65-8; Fulop *et al.*, 1998, J Reprod Med. 43(2):119-27; Ninomiya *et al.*, 1997, J Dermatol Sci. 14(3):173-8; Hsieh *et al.*, 1996, Cancer Lett. 100(1-2):107-13; Rall *et al.*, 1996, Pancreas. 12(1):10-7; Fukutomi *et al.*, 1995, Nippon Rinsho. 53(11):2764-8; Frebourg *et al.*, 1995, Am J Hum Genet. 56(3):608-15; Dove *et al.*, 1995, Cancer Surv. 25:335-55; Adamson *et al.*, 1995, Br J Haematol. 89(1):61-6; Grayson *et al.*, 1994, Am J Pediatr Hematol Oncol. 16(4):341-7; Lepelley *et al.*, 1994, Leukemia. 8(8):1342-9; McIntyre *et al.*, 1994, J Clin Oncol. 12(5):925-30; Horio *et al.*, 1994, Oncogene. 9(4):1231-5; Nakamura *et al.*, 1992, Jpn J Cancer Res. 83(12):1293-8; Davidoff *et al.*, 1992, Oncogene. 7(1):127-33; và Ishioka *et al.*, 1991, Biochem Biophys Res Commun. 177(3):901-6; các nội dung được bọc lộ của chúng được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo các phương án khác, các bệnh sẽ được điều trị, ngăn ngừa hoặc kiểm soát bằng cách cho bệnh nhân cần điều trị dùng lượng có hiệu quả axit 3-[5-(2-flo-phenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic ở dạng rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn, sácôm, ung thư biểu mô, u xơ, sácôm niêm, sácôm mỡ, sácôm sụn, sácôm tạo xương, u nguyên sống, sácôm mạch, sácôm nội mô, sácôm mạch limphô, sácôm nội mô mạch bạch huyết, u màng hoạt dịch, u trung biểu mô, khối u Ewing, sácôm cơ trơn, sácôm cơ vân, caxinom ruột kết, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, caxinom tế bào hình vảy, caxinom tế bào đáy, ung thư tuyến, ung thư tuyến mồ hôi, ung thư tuyến chất nhờn, caxinom hình nhú, ung thư biểu mô tuyến hình nhú, ung thư tuyến nang, ung thư tủy, ung thư phế quản, ung thư tế bào thận, u gan, ung thư ống mật, ung thư nguyên bào nuôi, u tinh seminom, ung thư phôi thai, khối u Wilms, ung thư cổ tử cung, u tinh hoàn, ung

thư phổi, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư bàng quang, caxinom biểu mô, u thần kinh đệm, u tế bào hình sao, u nguyên thủy bào, u sọ - hầu, u màng não thất, sacôm Kaposi, u tuyến tủy, u nguyên bào mạch máu, u thần kinh thính giác, u tế bào thần kinh đệm ít gai, u màng não, u hắc sắc tố, u nguyên bào thần kinh, u nguyên bào võng mạc, ung thư hệ tạo máu, bệnh bạch cầu limphô bào ác tính, bệnh bạch cầu limphô bào tế bào B ác tính, bệnh bạch cầu limphô bào tế bào T ác tính, bệnh bạch cầu nguyên thủy bào ác tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào ác tính, bệnh bạch cầu đơn nhân to ác tính, bệnh bạch cầu tăng sinh nguyên hồng cầu - nguyên tủy bào ác tính, bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ ác tính, bệnh bạch cầu tủy bào đơn nhân to ác tính, bệnh bạch cầu không lymphô bào ác tính, bệnh bạch cầu không biệt hóa ác tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh bạch cầu lymphô bào mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào có lông, hoặc đa u tủy. Xem, ví dụ, *Harrison's Principles of Internal Medicine*, Eugene Braunwald *et al.*, eds., pp. 491-762 (15th ed. 2001).

Dược phẩm

Các dược phẩm và dạng bào chế đơn vị duy nhất chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc dạng đa hình dược dụng, tiền dược chất, muối, solvat, hydrat, hoặc clathrat của nó, cũng được sáng chế đề xuất. Các dạng bào chế liều riêng rẽ theo sáng chế có thể thích hợp để dùng qua đường uống, qua niêm mạc (bao gồm dưới lưỡi, trong miệng, trực tràng, mũi, hoặc âm đạo), đường tiêm (bao gồm tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm động mạch, hoặc tiêm tĩnh mạch), qua da, hoặc dùng khu trú.

Các dạng bào chế đơn vị duy nhất của sáng chế thích hợp để dùng qua đường uống, qua niêm mạc (ví dụ, mũi, dưới lưỡi, âm đạo, trong miệng, hoặc trực tràng), đường tiêm (ví dụ, tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm tĩnh mạch nhanh, tiêm bắp, hoặc tiêm động mạch), hoặc dùng qua da cho bệnh nhân.

Thông thường, thành phần, hình dạng, và dạng bào chế theo sáng chế sẽ thay đổi tùy thuộc vào việc sử dụng chúng. Các phương thức này và phương thức khác trong đó các dạng bào chế cụ thể được bao gồm trong sáng chế sẽ thay đổi tùy từng trường hợp sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Xem, ví dụ, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th ed., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Các dược phẩm và dạng bào chế thường bao gồm một hoặc nhiều chất mang, tá dược hoặc chất pha loãng. Tá dược thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược, và các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về tá dược thích hợp được đề xuất ở đây. Tá dược cụ thể có thích hợp để đưa vào trong dược phẩm hoặc dạng bào chế hay không tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau đã biết trong lĩnh vực này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường đưa thuốc vào cơ thể bệnh nhân. Ví dụ, các dạng bào chế dùng theo đường uống như các viên nén có thể chứa tá dược không thích hợp để sử dụng cho các dạng bào chế dùng theo đường tiêm. Tính tương hợp của tá dược cụ thể có thể cũng tùy thuộc vào các thành phần hoạt tính cụ thể trong dạng bào chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Tổng hợp các dạng rắn của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic

Sản phẩm axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic thu được từ quá trình tổng hợp được mô tả ở trên có thể được kết tinh hoặc kết tinh lại theo một số phương pháp để tạo ra các dạng rắn theo sáng chế. Phần dưới đây của sáng chế sẽ bộc lộ một số ví dụ, nhưng chúng không làm giới hạn phạm vi của sáng chế.

Tổng hợp dạng A

Làm bay hơi chậm

Sản phẩm axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic thu được như được mô tả ở đây được kết tinh thành dạng A bằng phương pháp làm bay hơi chậm từ mỗi dung môi trong số các dung môi sau: axetonitril; *t*-butanol; rượu isopropyl; và isopropyl ete. Dung dịch axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được điều chế trong dung môi đã nêu và được xử lý sóng âm giữa các lần bổ sung dung dịch trong nước để hỗ trợ việc hòa tan. Khi hỗn hợp hòa tan hoàn toàn, khi được đánh giá bằng mắt thường, dung dịch này được lọc qua bộ lọc 0,2- μ m. Dung dịch lọc được để bay hơi ở nhiệt độ 60°C (50°C trong trường hợp *t*-butanol), trong lọ được đậy bằng lá nhôm có các lỗ châm. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng A.

Làm bay hơi nhanh

Sản phẩm axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic thu được như được mô tả ở đây được kết tinh thành dạng A bằng phương pháp bay hơi nhanh từ mỗi

dung môi trong số các dung môi hoặc hệ dung môi sau: 1-butanol; dimetoxete; *t*-butanol; hỗn hợp của formamit dimetyl và nước; isopropyl ete; và hỗn hợp của *t*-butanol:nước (theo tỷ lệ 3:2), 1 đương lượng mol metanol và 1 đương lượng mol natri clorua. Các dung dịch được điều chế trong dung môi hoặc hệ dung môi đã nêu và được xử lý sóng âm giữa các lần bổ sung dung dịch trong nước để hỗ trợ hòa tan. Khi hỗn hợp hòa tan hoàn toàn, như được đánh giá bằng mắt thường, dung dịch này được lọc qua bộ lọc 0,2μm. Dung dịch lọc được để bay hơi ở nhiệt độ 60°C (50°C trong trường hợp là *t*-butanol và isopropyl ete; 81°C trong trường hợp hệ *t*-butanol/nước/metanol/NaCl) trong lọ mở. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là Dạng A.

Chuyển hóa thể huyền phù đặc

Axit tự do dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, thu được như được mô tả ở đây, được chuyển hóa thành dạng A bằng phương pháp tạo thể huyền phù đặc trong hệ dung môi dioxan:nước 1:1. Thể huyền phù đặc được tạo ra bằng cách bổ sung vừa đủ các chất rắn dạng B vào dung môi sao cho vẫn còn các chất rắn dư. Sau đó, hỗn hợp được lắc trong lọ kín ở nhiệt độ 60°C. Sau 2 ngày, các chất rắn được tách bằng cách lọc trong chân không và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng A có lượng rất ít của dạng B.

Thăng hoa và gia nhiệt

Dạng B của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, thu được như được mô tả ở đây, được chuyển hóa thành dạng A bằng các phương pháp thăng hoa và gia nhiệt. Trong một thí nghiệm, dạng B được làm thăng hoa ở 160-208°C, trong điều kiện chân không, trong 35 phút để tạo ra các tinh thể hình kim màu trắng được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng A. Trong thí nghiệm khác, dạng B được nung chảy ở 255°C, được nối tiếp bằng cách đặt trực tiếp vào trong nitơ lỏng để tạo ra vật liệu kết tinh được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng A. Trong thí nghiệm khác, dạng B được nung chảy ở 255°C và sau đó được làm nguội từ từ để tạo ra vật liệu kết tinh được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng A.

Tổng hợp dạng B

Làm bay hơi chậm

Sản phẩm axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic thu được như được mô tả ở đây được kết tinh thành dạng B bằng phương pháp làm bay hơi chậm từ mỗi dung môi trong số các dung môi sau: axeton; dimetyl ete; và keton metyl etyl. Dung dịch axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được điều chế trong dung môi đã nêu và được xử lý sóng âm giữa các lần bổ sung dung dịch trong nước để hỗ trợ hòa tan. Khi hỗn hợp hòa tan hoàn toàn, khi được đánh giá bằng mắt thường, dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2µm. Dung dịch lọc được để bay hơi ở nhiệt độ 50°C (60°C trong trường hợp keton metyl etyl), trong lọ được đậy bằng lá nhôm có các lỗ châm.

Theo một phương án, axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được hòa tan trong dimetoxiete. Dung dịch được cho vào lọ sạch. Lọ này được lọc qua bộ lọc 0,2-µm được đậy bằng lá nhôm được đục thủng bằng các lỗ châm và dung môi được để bay hơi. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng B. Kết quả phân tích XRPD được nêu trong Bảng 8 (P.O.)

Làm bay hơi nhanh

Sản phẩm axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic thu được như được mô tả ở đây được kết tinh thành dạng B bằng phương pháp bay hơi nhanh từ mỗi dung môi trong số các dung môi hoặc hệ dung môi sau: axeton, axit axetic, 1-butyl axetat; dimetyl ete; THF và ete dietyl; dioxan; keton metyl etyl; nitrometan; metyl *iso*-butyl ketone; THF:hexan (2,5:1); và dioxan:nước (3:2). Các dung dịch được điều chế trong dung môi hoặc hệ dung môi đã nêu và được xử lý sóng âm giữa các lần bổ sung dung dịch trong nước để hỗ trợ hòa tan. Khi hỗn hợp hòa tan hoàn toàn, khi được đánh giá bằng mắt thường, dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2-µm. Dung dịch lọc được để bay hơi ở nhiệt độ được nâng cao trong lọ hở. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng B.

Chuyển hóa thể huyền phù đặc

Dạng A của axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic, thu được như được mô tả ở đây, được chuyển hóa thành dạng B bằng phương pháp tạo thể huyền phù đặc trong mỗi dung môi trong số các dung môi sau: axit axetic; 1-butyl axetat; và nitrometan. Theo một phương án, axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-

3-yl]-benzoic được tạo thể huyền phù đặc trên máy lắc quay tròn trong 1-butyl axetat (13mL) ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Sau ngày thứ ba, dung môi được tách bằng ống pipet, được làm khô và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng B (Bảng 5).

Chuyển hóa trên máy lắc quay tròn

Axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng A, thu được như được mô tả ở đây, được chuyển hóa thành dạng B bằng cách gia nhiệt trên máy lắc quay tròn trong 1-propanol (10mL) ở 60°C trong 1 ngày trên máy lắc quay tròn. Dung dịch thu được đi qua màng lọc nylon 0,2µm được cho vào lọ sạch. Sau 1 ngày, dung môi được cất bỏ và mẫu được làm khô trong môi trường nitơ, phép phân tích XRPD là dạng B được thể hiện trong Bảng 4.

Các phương án khác

Axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic (20mg, dạng B) được tạo thể huyền phù đặc trong hỗn hợp của tetrahydrofuran/heptan 1/1 (2mL) ở nhiệt độ môi trường trong 1 ngày. Sau 1 ngày, thể huyền phù đặc được tạo mầm bằng dạng A (10mg) và dạng B (9mg) và được tạo thể huyền phù đặc trong một ngày nữa, sau thời gian này dạng A bổ sung (30mg) được bổ sung vào. Sau khi tạo thể huyền phù đặc cho mẫu trong tổng số 7 ngày, bổ sung dạng A bổ sung (30mg) vào và nhiệt độ được tăng đến 50°C. Các chất rắn được gom sau khi tạo thể huyền phù đặc ở 50°C trong một ngày. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng B. Kết quả phân tích XRPD được nêu trong Bảng 6.

Axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic (lượng không được đo; dạng B) được đặt trong độ ẩm tương đối 75% ở 40°C trong sáu ngày. Các chất rắn đã được tạo ra được tách và được xác định tính chất bằng quá trình XRPD là dạng B. Kết quả phân tích XRPD được nêu trong Bảng 7.

Quy trình phân tích

Các phương pháp phân tích trạng thái rắn sau nêu ra các ví dụ về cách thức các axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng rắn theo sáng chế có thể được xác định tính chất. Các phương pháp cụ thể được mô tả dưới đây được sử dụng để thu thập dữ liệu đặc tính ở trạng thái rắn được mô tả ở đây.

Nhiều xạ bột tia X (X-ray Powder Diffraction-XRPD)

Các phép phân tích XRPD nhất định được thực hiện nhờ sử dụng thiết bị nhiễu xạ bột tia X Shimadzu XRD-6000 có sử dụng bức xạ Cu K α . Thiết bị này được trang bị ống phóng tia X tia tập trung dài mảnh. Điện áp và cường độ dòng điện của ống lần lượt được đặt đến 40kV và 40mA. Các khe tán xạ và phân tán được thiết lập ở 1° và khe tiếp nhận được thiết lập ở 0,15mm. Tia bức xạ nhiễu xạ được dò bởi bộ dò nhấp nháy NaI. Quá trình quét liên tục θ -2 θ ở tốc độ 3°/phút (0,4 giây/bước 0,02°) từ 2,5 đến 40° 2 θ được sử dụng. Chuẩn silicon được phân tích để kiểm tra sự canh thẳng của thiết bị. Dữ liệu được thu thập và được phân tích nhờ sử dụng XRD-6100/7000 phiên bản 5.0. Các mẫu được chuẩn bị để phân tích bằng cách đặt chúng trong dụng cụ giữ mẫu.

Các phép phân tích XRPD nhất định được thực hiện nhờ sử dụng thiết bị đo bức xạ Inel XRG-3000 được trang bị bộ dò cảm biến vị trí cong (Curved Position Sensitive - CPS) với khoảng 2 θ bằng 120°. Dữ liệu thời gian thực được thu thập nhờ sử dụng bức xạ Cu-K α với độ phân giải bằng 0,03° 2 θ . Điện áp và cường độ dòng điện của ống phóng lần lượt được đặt đến 40 kV và 30 mA. Khe của tia đơn sắc được thiết lập ở 5mm bằng 160 μ m. Hình mẫu được hiển thị trong khoảng 2,5-40° 2 θ . Dụng cụ giữ mẫu bằng nhôm có chất nạp silicon được sử dụng /hoặc/ các mẫu được chuẩn bị để phân tích bằng cách đặt chúng vào trong các ống mao dẫn thủy tinh thành mỏng. Mỗi ống mao dẫn này được gắn lên trên đầu của thiết bị đo góc được trang bị motor để cho phép quay ống mao dẫn này trong quá trình thu thập dữ liệu. Các mẫu được phân tích trong 300 giây. Việc hiệu chỉnh thiết bị được thực hiện nhờ sử dụng chuẩn tham chiếu silicon.

Các mẫu XRPD nhất định được thu thập nhờ Thiết bị đo nhiễu xạ Bruker D-8 Discover và Hệ thống dò nhiễu xạ trên toàn bộ vùng Bruker (General Area Diffraction Detection System - GADDS, phiên bản 4.1.20). Chùm tia tới của bức xạ Cu K α được tạo ra nhờ sử dụng ống phóng tia tập trung mảnh (40kV, 40mA), gương Göbel, và ống chuẩn trực lỗ kim kép 0,5. Bản mẫu của mẫu được nạp vào trong ống mao dẫn và được giữ chặt vào bàn soi tịnh tiến. Máy quay video và laze được sử dụng để định vị vùng quan tâm giao cắt với chùm tia tới trong hình học truyền bức xạ. Chùm tia tới được quét để tối ưu hóa các số liệu thống kê về sự định hướng. Phần tử chặn chùm tia

được sử dụng để làm giảm đến tối thiểu không khí bắn từ chùm tia tới ở các góc thấp. Hình nhiễu xạ của các mẫu được thu thập nhờ sử dụng Thiết bị dò điện tích Hi-Star được đặt cách mẫu 15cm và được xử lý nhờ sử dụng GADDS. Cường độ trong hình ảnh GADDS của hình nhiễu xạ của mẫu được tích hợp nhờ sử dụng kích thước bước 2 θ bằng 0,04°. Các hình tích hợp của các mẫu hiển thị cường độ nhiễu xạ dưới dạng hàm của 2 θ . Trước khi phân tích, chuẩn silicon được phân tích để kiểm tra vị trí đỉnh Si 111.

Các tệp XRPD nhất định được tạo ra từ các thiết bị XRPD Inel được chuyển thành tệp dạng Shimadzu .raw nhờ sử dụng File Monkey phiên bản 3.0.4. Tệp dạng Shimadzu .raw được xử lý bằng phần mềm Shimadzu XRD-6000 phiên bản 2.6 để tự động tìm các vị trí đỉnh. “Vị trí đỉnh” có nghĩa là cường độ cực đại của biên dạng cường độ đỉnh. Các thông số được sử dụng trong quá trình lựa chọn đỉnh được thể hiện trong nửa bên dưới của tập dữ liệu của mỗi thông số. Các quy trình sau được sử dụng với thuật toán Shimadzu XRD-6000 “Các quy trình cơ bản” phiên bản 2.6:

Việc làm nhẵn được thực hiện trên tất cả các hình mẫu.

Nền được trừ đi để tìm cường độ thực, tương đối của các đỉnh.

Đỉnh từ bức xạ Cu K alpha2 (1,5444 Å) bước sóng được trừ đi khỏi đỉnh được tạo ra bởi đỉnh từ bức xạ Cu K alpha1 (1,5406Å) ở 50% cường độ đối với tất cả các hình mẫu.

Đo nhiệt lượng quét vi phân (Differential scanning calorimetry-DSC)

Phép đo nhiệt lượng quét vi phân (DSC) được thực hiện nhờ sử dụng Thiết bị đo nhiệt lượng quét vi phân TA Instruments 2920. Mẫu được đặt vào trong đĩa DSC bằng nhôm, và trọng lượng được ghi lại chính xác. Đĩa này được đẩy nắp và sau đó gấp nếp. Ô mẫu được làm cân bằng ở 25°C và được gia nhiệt trong môi trường nitơ tinh khiết với tốc độ 10°C/phút, nhiệt độ cuối cùng lên đến 350°C. Kim loại Indi được sử dụng làm chuẩn hiệu chỉnh. Các nhiệt độ được báo cáo ở trị số cực đại chuyển tiếp.

Phân tích nhiệt trọng lực (Thermogravimetric Analysis - TGA)

Các phép phân tích nhiệt trọng lực (TG) được thực hiện nhờ sử dụng Thiết bị phân tích nhiệt trọng lực TA Instruments 2950. Mỗi mẫu được đặt trong đĩa chứa mẫu bằng nhôm và được đưa vào trong lò TG. Lò này (đầu tiên được làm cân bằng ở 35°C,

và sau đó) được gia nhiệt trong môi trường nitơ với tốc độ 10°C/phút, nhiệt độ cuối cùng lên đến 350°C. Nickel và Alumel™ được sử dụng làm các chuẩn hiệu chỉnh.

Phân tích hấp thụ/giải hấp hơi động lực (Dynamic Vapor Sorption /Desorption - DVS)

Dữ liệu hấp thụ/giải hấp hơi ẩm được thu thập trên Thiết bị phân tích hút thu/thoát khí động lực VTI SGA-100. Dữ liệu hấp thụ và giải hấp hơi ẩm được thu thập trên phạm vi độ ẩm tương đối (RH) từ 5% đến 95% với các khoảng cách độ ẩm tương đối là 10% trong môi trường nitơ tinh khiết. Các mẫu không được làm khô trước khi phân tích. Tiêu chí cân bằng được sử dụng để phân tích là thay đổi ít hơn 0,0100% theo khối lượng trong 5 phút, với thời gian làm cân bằng nhiều nhất là 3 giờ khi tiêu chí khối lượng không được đáp ứng. Dữ liệu không được hiệu chỉnh đối với lượng hơi ẩm ban đầu của các mẫu thử. NaCl và PVP được sử dụng làm các chuẩn hiệu chỉnh.

Phân tích Karl Fischer (KF)

Phép phân tích đo culông Karl Fischer (KF) để xác định lượng nước được thực hiện nhờ sử dụng Thiết bị chuẩn độ Karl Fischer nhãn hiệu Mettler Toledo DL39 . Khoảng 21mg mẫu được đặt trong bình chuẩn độ KF chứa Hydranal – Coulomat AD và được trộn trong 42 - 50 giây để đảm bảo hòa tan hoàn toàn. Mẫu sau đó được chuẩn độ bằng điện cực của máy phát, điện cực này sinh ra iot bằng quá trình oxy hóa điện hóa: $2 I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. Phép phân tích được lặp lại ba lần để đảm bảo tính có thể tái tạo được.

Phân tích kính hiển vi có bàn soi nóng

Phép phân tích kính hiển vi có bàn soi nóng được thực hiện nhờ sử dụng bàn soi nóng Linkam FTIR 600 có bộ điều khiển TMS93 được gắn lên kính hiển vi Leica DM LP được trang bị máy chụp ảnh màu Spot Insight để thu được các hình ảnh. Các hình ảnh thu được nhờ sử dụng phần mềm tiên tiến Spot phiên bản 4.5.9 được viết ngày 9/6/2005, trừ khi có lưu ý khác. Máy ảnh được điều chỉnh cân bằng đen trắng trước khi sử dụng. Các mẫu được quan sát và chụp ảnh nhờ sử dụng thấu kính có khoảng cách làm việc xa 20×0,40 N.A. có các cực giao nhau và cơ cấu bù độ bậc một. Các mẫu được đặt lên kính soi. Sau đó một kính soi khác được đặt lên trên mẫu. Mỗi mẫu được quan sát bằng mắt ở trạng thái được gia nhiệt. Bàn soi nóng được hiệu chỉnh nhờ sử dụng các chuẩn điểm nóng chảy USP.

Phổ cộng hưởng từ hạt nhân ^{13}C quay góc ảo phân cực giao nhau ở trạng thái rắn (Cross-Polarized Magic Angle Spinning ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy - ^{13}C CP/MAS ssNMR)

Các mẫu được chuẩn bị để phân tích phổ NMR trạng thái rắn bằng cách đặt chúng vào trong các rôto 4mm PENCIL loại zirconi. Các ảnh quét thu được ở nhiệt độ môi trường với thời gian trễ phục hồi là 120,000 giây, chiều rộng xung bằng 2,2 micro giây (90,0 độ), thời gian thu ảnh 0,030 giây, và độ rộng phổ bằng 44994,4 Hz (447,520 ppm). Tổng số 100 ảnh quét được thu thập. Sự phân cực giao nhau đạt được nhờ sử dụng ^{13}C khi quan sát thấy các hạt nhân và ^1H khi các hạt nhân được tách ra với thời gian tiếp xúc bằng 10,0 mili giây. Tốc độ quay góc ảo 12000Hz được sử dụng. Phổ được tham chiếu ngoài với glyxin ở 176,5 ppm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, hoặc có thể biết chắc rằng việc sử dụng các thử nghiệm không ngoài các thử nghiệm thông thường, có nhiều phương án tương đương với các phương án cụ thể của sáng chế được mô tả ở đây. Các phương án tương đương này được dự tính được bao trùm bởi các điểm yêu cầu bảo hộ kèm theo. Tất cả các tài liệu công bố, các patent và đơn sáng chế được nêu trong bản mô tả này được kết hợp để viện dẫn trong bản mô tả này các nội dung giống nhau cũng như khi mỗi tài liệu công bố, patent hoặc đơn sáng chế riêng biệt được mô tả và được chỉ dẫn riêng biệt được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Nhiều xạ tia X tinh thể đơn

Chuẩn bị mẫu

Các tinh thể được sử dụng để xác định cấu trúc tinh thể dạng A được điều chế nhờ sự thăng hoa của dạng A. Các tinh thể được lấy ra khỏi ống làm lạnh sau khi mẫu được gia nhiệt trong khoảng 155-206°C trong khoảng 90 phút. (Thử nghiệm được nêu trong Bảng 3).

Thu thập dữ liệu

Tinh thể hình kim không màu của $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$ có các kích thước 0,44 x 0,13 x 0,03mm, được gắn lên sợi thủy tinh định hướng ngẫu nhiên. Quá trình thử nghiệm sơ bộ và thu thập dữ liệu được thực hiện bằng bức xạ $\text{Mo } K_{\alpha}$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) trên thiết bị đo nhiễu xạ CCD Nonius Kappa. Các phép lọc được thực hiện trên máy tính cá nhân

LINUX nhờ sử dụng SHELX97 (Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement*, Trường đại học tổng hợp Gottingen, Đức, 1997).

Các hằng số ô và ma trận định hướng dùng để thu thập dữ liệu thu được từ phép lọc bình phương nhỏ nhất có sử dụng các góc thiết lập của 13862 lần phản xạ trong khoảng $2^\circ < \theta < 24^\circ$. Độ rạn tinh chế thu được từ DENZO /SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307) là $0,33^\circ$ cho thấy chất lượng tinh thể tốt. Nhóm không gian được xác định bằng chương trình XPREP (Bruker, XPREP trong SHELXTL phiên bản 6,12., Bruker AXS Inc., Madison, WI, USE, 2002). Từ sự hiện diện có hệ thống của các điều kiện sau: $h0l \ h + l = 2n$; $0k0 \ k=2n$, và từ phép lọc bình phương nhỏ nhất sau đó, nhóm không gian được xác định là $P2_1/n$ (số 14).

Dữ liệu được thu thập đối với giá trị 2θ lớn nhất bằng 2469° , ở nhiệt độ $-123,15 \pm 1^\circ\text{C}$.

Rút gọn dữ liệu

Các khung được tích hợp với DENZO-SMN (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307). Tổng số 13862 lần phản xạ được thu thập, trong số đó 3201 lần là duy nhất. Các phép hiệu chỉnh Lorentz và phân cực được áp dụng cho dữ liệu này. Hệ số hấp phụ tuyến tính là $0,110 \text{ mm}^{-1}$ đối với bức xạ Mo K_α . Việc hiệu chỉnh quá trình hấp phụ thực nghiệm có sử dụng SCALEPACK (Otwinowski, Z.; Minor, W. *Methods Enzymol.* 1997, 276, 307) được áp dụng. Các hệ số truyền dẫn nằm trong khoảng từ 0,951 đến 0,997. Sự hiệu chỉnh triệt thứ cấp được áp dụng (Sheldrick, G. M. *SHELX97, A Program for Crystal Structure Refinement*, University of Gottingen, Đức, 1997). Hệ số cuối cùng, được lọc trong phép bình phương nhỏ nhất, là 0,0046 (theo các đơn vị tuyệt đối). Các cường độ của các phản xạ tương đương được tính giá trị trung bình. Hệ số quy ước để tính giá trị trung bình là 10,1% của cường độ.

Giải và lọc cấu trúc

Cấu trúc được giải bằng các phương pháp trực tiếp có sử dụng SIR2004 (Burla, M.C., *et al.*, *J. Appl. Cryst.* 2005, 38, 381). Các nguyên tử còn nguyên được xác định vị trí trong quá trình tổng hợp Fourier vi phân tiếp theo. Các nguyên tử hydro được đưa vào trong phép lọc nhưng bị hạn chế không đề lên nguyên tử mà chúng liên kết

vào. Cấu trúc được lọc trong phép bình phương nhỏ nhất của ma trận đầy đủ bằng cách làm cực tiểu hàm số:

$$\sum w(|F_o|^2 - |F_c|^2)^2$$

Trọng số w được xác định theo công thức $1/[\sigma^2(F_o^2) + (0,0975P)^2 + (0,0000P)]$, trong đó $P = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$.

Các hệ số tán xạ được lấy từ “các Bảng tinh thể học quốc tế” (International Tables for Crystallography, Vol. C, Nhà xuất bản Kluwer Academic: Dordrecht, Hà Lan, 1992, các Bảng 4,2,6,8 và 6,1,1,4). Trong số 3201 lần phản xạ được sử dụng trong phép lọc, chỉ các phản xạ có $F_o^2 > 2\sigma(F_o^2)$ được sử dụng để tính toán R . Tổng số 2010 lần phản xạ được sử dụng để tính toán. Chu kỳ cuối cùng của phép lọc bao gồm 382 thông số biến đổi được và được đồng quy (độ thay đổi thông số lớn nhất là <0,01 lần độ lệch chuẩn ước tính của nó) với các hệ số quy ước được gán trọng số và không được gán trọng số là:

$$R = \sum |F_o - F_c| / \sum F_o = 0,062$$

$$R_w = \sqrt{\left(\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)^2 \right)} = 0,152$$

Độ lệch chuẩn của quan sát trọng số đơn vị là 1,01. Đỉnh cao nhất trong Fourier vi phân cuối cùng có chiều cao bằng 0,64 e/Å³. Đỉnh âm nhỏ nhất có chiều cao bằng -0,33 e/Å³.

Nhiều xạ bột tia X (XRPD) theo tính toán

Mẫu XRPD theo tính toán được tạo ra đối với sự bức xạ Cu nhờ sử dụng phần mềm PowderCell 2.3 (PowderCell dùng cho Windows Phiên bản 2,3 Kraus, W.; Nolze, G. Federal Institute for Materials Research and Testing, Berlin Đức, EU, 1999) và tọa độ nguyên tử, nhóm không gian, và các thông số ô đơn vị được lấy từ Dữ liệu tinh thể đơn.

Biểu đồ ORTEP và sắp xếp tinh thể

Biểu đồ ORTEP được tạo ra nhờ sử dụng ORTEP III (Johnson, C. K. ORTEPIII, Report ORNL-6895, Oak Ridge National Laboratory, TN, U.S.A. 1996, và OPTOP-3 dùng cho Windows V1,05 ., Farrugia, L.J., *J. Appl. Cryst.* 1997, 30, 565). Các nguyên tử được biểu diễn bởi các elipxoit nhiệt không đẳng hướng xác suất 50%.

Các biểu đồ xấp xỉ tinh thể được tạo ra nhờ sử dụng mô hình CAMERON (Watkin, D. J. *et al.*, CAMERON, Chemical Crystallography Laboratory, Đại học tổng hợp Oxford, Oxford, 1996).

Kết quả và thảo luận

Các thông số ô đơn tà và thể tích theo tính toán của dạng A là: $a = 24,2240(10)$ Å, $b = 3,74640(10)$ Å, $c = 27,4678(13)$ Å, $\alpha = 90,00^\circ$, $\beta = 92,9938(15)^\circ$, $\gamma = 90,00^\circ$, $V = 2489,38(17)$ Å³. Khối lượng phân tử bằng 284,25 g/mol⁻¹ và $Z = 8$ (trong đó Z là số lượng phân tử thuộc trên mỗi đơn vị không đối xứng) đưa đến mật độ được tính toán (d_{calc} , g cm⁻³) là 1,517 g cm⁻³ đối với cấu trúc tinh thể này. Nhóm không gian được xác định là $P2_1/n$ (số 14), nhóm không gian ảnh gương chồng khít. Bản tóm tắt của dữ liệu tinh thể và các thông số tập hợp dữ liệu tinh thể học được nêu dưới đây:

công thức	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FN}_2\text{O}_3$
khối lượng công thức	284,25
nhóm không gian	$P 1 21/n 1$ (số 14)
a , Å	24,2240(10)
b , Å	3,74640(10)
c , Å	27,4678(13)
β , độ	92,9938(15)
V , Å ³	2489,38(17)
Z	8
d_{calc} , g cm ⁻³	1,517
kích thước tinh thể, mm	0,44x0,13x0,03
nhiệt độ, C	-123,15.
bức xạ (bước sóng, Å)	Mo K _{α} (0,71073)
máy đơn sắc	graphit
hệ số rút gọn tuyến tính, mm ⁻¹	0,110
sự hiệu chỉnh hấp thụ được áp dụng	theo kinh nghiệm
các hệ số truyền dẫn: min, max	0,951 đến 0,997

thiết bị đo nhiễu xạ	Nonius KappaCCD
khoảng h, k, l	0 đến 28 0 đến 4 -32 đến 32
khoảng 2θ , độ	4,45-49,38
độ rạn, độ	0,33
các chương trình được sử dụng	SHELXTL
F_{000}	1168,0
lấy trọng số	
$1/[s^2(F_o^2)+(0,0975P)^2+0,0000P]$	
khi $P=(F_o^2+2F_c^2)/3$	
dữ liệu thu được	13862
dữ liệu duy nhất	3201
R_{int}	0,101
dữ liệu được sử dụng trong phép lọc	3201
ngưỡng được sử dụng	
trong các phép tính hệ số R	$F_o^2 > 2,0s(F_o^2)$
dữ liệu có $I > 2,0s(I)$	2010
hệ số triệt được lọc	0,0046
số lượng biến số	382
độ lệch/esd lớn nhất	
trong chu kỳ cuối cùng	0,00
$R(F_o)$	0,062
$R_w(F_o^2)$	0,152
mức độ phù hợp	1,006

Chất lượng của cấu trúc thu được là từ cao đến trung bình, như được thể hiện bằng giá trị R bằng 0,062 (6,2%). Các giá trị R nằm trong khoảng từ 0,02 đến 0,06 thường được xác định cho các cấu trúc được xác định một cách đáng tin cậy nhất. Mặc dù chất lượng của cấu trúc tinh thể nằm ngoài phạm vi được chấp nhận một chút đối

với các cấu trúc được xác định một cách đáng tin cậy nhất, dữ liệu này có chất lượng đủ để đảm bảo sự định vị các vị trí nguyên tử trong cấu trúc phân tử là chính xác.

Hình vẽ ORTEP của dạng A được thể hiện trên FIG.11. Đơn vị không đối xứng được thể hiện chứa dime của hai phân tử được bố trí để tạo ra liên kết hydro có thể có qua các gốc carboxylic liên kề. Vì các proton axit không được định vị từ bản đồ Fourier nên cho rằng phân tử này trung hòa. Sơ đồ sắp xếp tinh thể của dạng A, nhìn xuống trục b hình học tinh thể, được thể hiện trên FIG.9.

Mẫu XRPD mô phỏng của dạng A, được thể hiện trên FIG.10, được tạo ra từ dữ liệu tinh thể đơn, và rất giống với mẫu XRPD thử nghiệm của dạng A (xem, ví dụ, FIG.1). Các sự khác biệt về cường độ có thể xuất hiện từ sự định hướng ưu tiên. Sự định hướng ưu tiên là khuynh hướng của các tinh thể, thường có hình đĩa hoặc hình kim, để tự sắp thẳng hàng theo một trật tự nào đó. Sự định hướng ưu tiên có thể ảnh hưởng đến các cường độ của đỉnh, chứ không ảnh hưởng đến các vị trí đỉnh, trong các mẫu XRPD. Các chuyển dịch không đáng kể ở vị trí đỉnh có thể xuất hiện do việc mẫu dạng bột thử nghiệm thu được ở nhiệt độ môi trường, và dữ liệu tinh thể đơn thu được ở $-123,15^{\circ}\text{C}$. Các nhiệt độ thấp được sử dụng trong phép phân tích tinh thể đơn để cải thiện chất lượng của cấu trúc.

Bảng 1 thể hiện tọa độ nguyên tử dạng phân số của đơn vị không đối xứng của dạng A

Bảng 1: Các thông số vị trí và các độ lệch chuẩn ước tính của chúng đối với dạng A

<u>Nguyên tử</u>	<u>x</u>	<u>y</u>	<u>z</u>	<u>U(Å²)</u>
F(122)	0,43198(12)	0,7655(8)	-0,17546(10)	0,0487(10)
F(222)	-0,20343(15)	0,7129(10)	0,06378(14)	0,0781(14)
O(13)	0,42977(13)	0,4875(8)	-0,08927(11)	0,0324(10)
O(23)	-0,12941(13)	0,4507(9)	0,12653(12)	0,0402(10)
O(151)	0,25519(13)	0,4795(9)	0,10765(12)	0,0382(10)
O(152)	0,29215(13)	0,2155(9)	0,17515(12)	0,0403(10)
O(251)	0,16226(13)	0,4813(9)	0,15012(12)	0,0385(10)
O(252)	0,19645(13)	0,1939(9)	0,21659(12)	0,0393(10)

N(11)	0,35817(15)	0,5856(9)	-0,04386(14)	0,0279(10)
N(14)	0,44373(16)	0,3409(10)	-0,04263(14)	0,0327(12)
N(21)	-0,04134(16)	0,5165(9)	0,11065(14)	0,0305(12)
N(24)	-0,09772(17)	0,3201(11)	0,16787(15)	0,0388(14)
C(12)	0,37827(18)	0,6256(11)	-0,08637(17)	0,0266(14)
C(15)	0,40019(19)	0,4091(11)	-0,01823(17)	0,0261(14)
C(22)	-0,0926(2)	0,5601(12)	0,09502(18)	0,0319(15)
C(25)	-0,0471(2)	0,3690(11)	0,15580(17)	0,0302(15)
C(121)	0,35225(19)	0,7961(11)	-0,12930(17)	0,0291(14)
C(122)	0,3784(2)	0,8567(12)	-0,17244(18)	0,0345(15)
C(123)	0,3519(2)	1,0117(12)	-0,21257(19)	0,0407(17)
C(124)	0,2973(2)	1,1101(13)	-0,21014(19)	0,0416(17)
C(125)	0,2694(2)	1,0543(12)	-0,1677(2)	0,0409(17)
C(126)	0,2966(2)	0,8996(12)	-0,12784(18)	0,0349(15)
C(151)	0,39702(19)	0,3013(11)	0,03319(16)	0,0260(14)
C(152)	0,34897(19)	0,3623(11)	0,05704(16)	0,0261(15)
C(153)	0,34631(18)	0,2594(11)	0,10554(16)	0,0253(14)
C(154)	0,39150(19)	0,0970(11)	0,13029(17)	0,0279(14)
C(155)	0,43977(19)	0,0412(11)	0,10614(17)	0,0291(15)
C(156)	0,44250(19)	0,1421(11)	0,05765(17)	0,0292(15)
C(157)	0,2955(2)	0,3188(12)	0,13209(18)	0,0312(15)
C(221)	-0,1109(2)	0,7083(12)	0,04727(19)	0,0388(17)
C(222)	-0,1643(3)	0,7823(15)	0,0331(2)	0,053(2)
C(223)	-0,1825(3)	0,9272(15)	-0,0122(3)	0,064(2)
C(224)	-0,1415(4)	0,9930(16)	-0,0433(3)	0,068(3)
C(225)	-0,0870(3)	0,9202(15)	-0,0316(2)	0,066(2)

C(226)	-0,0678(3)	0,7766(12)	0,01365(17)	0,0543(19)
C(251)	0,00110(19)	0,2695(11)	0,18877(17)	0,0300(15)
C(252)	0,05426(19)	0,3352(11)	0,17481(17)	0,0289(15)
C(253)	0,09949(19)	0,2449(11)	0,20524(17)	0,0277(15)
C(254)	0,0919(2)	0,0940(11)	0,25087(17)	0,0296(15)
C(255)	0,0389(2)	0,0335(11)	0,26491(17)	0,0300(15)
C(256)	-0,0064(2)	0,1185(12)	0,23430(17)	0,0322(15)
C(257)	0,1559(2)	0,3165(12)	0,18902(17)	0,0305(15)
H(123)	0,371	1,050	-0,241	0,048
H(124)	0,278	1,217	-0,238	0,050
H(125)	0,232	1,123	-0,166	0,049
H(126)	0,278	0,862	-0,099	0,042
H(151)	0,227	0,491	0,125	0,057
H(152)	0,318	0,473	0,041	0,031
H(154)	0,389	0,025	0,163	0,033
H(155)	0,471	-0,066	0,123	0,035
H(156)	0,475	0,103	0,041	0,035
H(223)	-0,220	0,975	-0,020	0,077
H(224)	-0,151	1,094	-0,074	0,082
H(225)	-0,061	0,969	-0,055	0,080
H(226)	-0,030	0,729	0,021	0,065
H(252)	0,226	0,213	0,202	0,059
H(254)	0,123	0,034	0,272	0,035
H(255)	0,033	-0,068	0,296	0,036
H(256)	-0,043	0,074	0,244	0,039
H(25A)	0,060	0,443	0,144	0,035

$$U_{eq} = (1/3) \sum_i \sum_j U_{ij} a_i^* a_j^* a_i \cdot a_j$$

Các nguyên tử hydro được bao gồm trong phép tính các hệ số cấu trúc mà không được lọc

Bảng 2: Các vị trí đỉnh của dạng A từ Mẫu XRPD tính toán được tạo ra từ Dữ liệu tinh thể đơn

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I/Io ^c
4,74	18,63	3,24
4,99	17,69	20,99
6,44	13,72	4,46
7,30	12,10	6,46
10,15	8,70	32,47
10,51	8,41	1,90
11,27	7,85	6,14
11,59	7,63	13,97
12,90	6,86	15,05
14,25	6,21	100,00
14,50	6,10	8,25
14,64	6,05	75,70
15,17	5,84	65,12
15,69	5,64	47,56
16,31	5,43	8,61
16,37	5,41	8,11
16,74	5,29	14,82
18,44	4,81	2,04
18,78	4,72	3,13
19,04	4,66	4,05
19,07	4,65	3,81
19,40	4,57	2,85
20,03	4,43	11,28
20,06	4,42	5,41
20,30	4,37	1,92
20,39	4,35	10,87
21,11	4,20	21,30
21,20	4,19	7,07
22,03	4,03	4,07
22,64	3,92	4,72
23,16	3,84	4,71
23,86	3,73	2,64
23,95	3,71	9,76
24,21	3,67	12,14
24,27	3,67	32,98
24,61	3,61	61,89

24,84	3,58	3,05
24,86	3,58	8,00
24,94	3,57	7,15
25,00	3,56	2,17
25,02	3,56	2,09
25,13	3,54	10,36
25,61	3,48	1,67
25,79	3,45	3,04
25,87	3,44	25,14
26,02	3,42	15,19
26,20	3,40	3,41
26,48	3,36	10,64
26,87	3,31	3,11
26,87	3,32	5,65
27,08	3,29	5,60
27,10	3,29	33,71
27,16	3,28	93,68
27,26	3,27	82,52
27,45	3,25	4,42
27,92	3,19	5,61
28,05	3,18	3,96
28,20	3,16	59,41
28,28	3,15	3,04
28,53	3,13	6,29
28,83	3,09	13,36
28,93	3,08	15,74
28,96	3,08	6,42
29,05	3,07	3,93
29,18	3,06	2,42
29,24	3,05	2,10
29,42	3,03	2,64
29,52	3,02	2,19
29,57	3,02	15,65
29,94	2,98	2,66
30,00	2,98	4,98
30,43	2,94	1,68
30,58	2,92	1,21
30,79	2,90	1,79
30,93	2,89	1,07
31,07	2,88	3,23
31,18	2,87	7,65
31,42	2,84	2,68
31,97	2,80	2,16
32,46	2,76	1,99
32,65	2,74	1,23
32,88	2,72	1,02
33,13	2,70	2,89

33,17	2,70	4,30
33,40	2,68	2,97
33,64	2,66	2,39
33,90	2,64	1,46
34,25	2,62	2,54
34,74	2,58	1,40
35,18	2,55	1,60
35,59	2,52	1,21
35,96	2,50	1,50
36,64	2,45	7,44

a. I/I_0 = cường độ tương đối

b. Các đỉnh có I/I_0 = cường độ tương đối nhỏ hơn 1 và các vị trí đỉnh lớn hơn $36,6^\circ 2\theta$ không được hiển thị

Bảng 3: Các vị trí đỉnh của dạng A mẫu XRPD thử nghiệm

Vị trí ($^\circ 2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I_0 ^c
4,96	17,79	59	4
6,39	13,83	52	4
10,10	8,75	417	31
11,54	7,66	144	11
12,62	7,01	101	7
12,81	6,91	341	25
13,92	6,36	197	14
14,16	6,25	737	54
14,55	6,08	621	46
14,88	5,95	379	28
15,07	5,87	1364	100
15,58	5,68	223	16
16,27	5,44	288	21
16,61	5,33	405	30
18,74	4,73	52	4
18,94	4,68	84	6
19,28	4,60	115	8
19,94	4,45	248	18
20,27	4,38	240	18
20,74	4,28	131	10
20,97	4,23	602	44
21,22	4,18	126	9
21,93	4,05	44	3
22,58	3,93	60	4
22,80	3,90	88	6
23,00	3,86	146	11
23,79	3,74	173	13
24,14	3,68	161	12
24,46	3,64	61	4

25,44	3,50	104	8
25,64	3,47	87	6
26,07	3,42	111	8
26,34	3,38	100	7
26,74	3,33	559	41
27,06	3,29	55	4
27,79	3,21	173	13
28,42	3,14	154	11
29,09	3,07	63	5
30,48	2,93	55	4

a. I/I_0 = cường độ tương đối

b. Các chữ in đậm thể hiện tập hợp đỉnh đặc trưng (không có các đỉnh trong $0,2^\circ 2\theta$ so với các tệp PTC124 dạng B 169490, 172972, 172173, 170901, 169284, và 168717).

Bảng 4. Các vị trí đỉnh của mẫu XRPD của dạng B (tệp 169490)

Vị trí ($^\circ 2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I_0 ^c
6,14	14,38	73	7
6,39	13,82	386	35
6,96	12,70	57	5
7,92	11,16	171	15
10,78	8,20	163	15
12,44	7,11	66	6
12,61	7,01	163	15
12,88	6,87	41	4
13,52	6,54	261	23
13,78	6,42	351	31
13,97	6,33	1115	100
14,30	6,19	35	3
15,46	5,73	46	4
15,68	5,65	227	20
15,89	5,57	754	68
16,33	5,42	204	18
16,76	5,29	105	9
17,03	5,20	485	43
20,10	4,41	603	54
21,03	4,22	110	10
23,34	3,81	42	4
23,86	3,73	199	18
24,18	3,68	294	26
24,42	3,64	120	11
24,64	3,61	49	4
26,62	3,35	121	11
26,96	3,30	134	12
27,29	3,27	949	85

27,64	3,22	155	14
27,96	3,19	93	8
28,81	3,10	101	9
31,05	2,88	55	5
32,38	2,76	43	4
32,58	2,75	39	3
36,23	2,48	89	8
37,81	2,38	38	3
38,28	2,35	53	5
38,44	2,34	83	7
39,16	2,30	45	4

a. I/I_0 = cường độ tương đối.

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

Bảng 5. Các vị trí đỉnh của mẫu XRPD dạng B (được dịch chuyển 1) (tệp 168717)

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I_0 ^c
6,42	13,75	214	34
7,00	12,63	23	4
7,89	11,20	98	15
10,85	8,15	97	15
12,61	7,01	117	18
12,92	6,85	29	5
13,47	6,57	208	33
13,97	6,33	558	88
15,81	5,60	635	100
16,45	5,38	143	23
17,12	5,18	320	50
20,05	4,42	544	86
21,05	4,22	66	10
23,92	3,72	110	17
24,28	3,66	21	3
27,00	3,30	48	8
27,39	3,25	126	20
27,84	3,20	32	5
28,04	3,18	68	11
28,94	3,08	90	14
31,10	2,87	35	6
32,58	2,75	42	7
36,11	2,49	89	14
37,71	2,38	19	3
38,15	2,36	20	3
38,61	2,33	52	8

a. I/I_0 = cường độ tương đối

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

Bảng 6. Các vị trí đỉnh của mẫu XRPD dạng B (được dịch chuyển 2) (tệp 172972)

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I ₀ ^c
6,10	14,48	155	3
6,38	13,84	1068	23
6,54	13,50	1371	29
7,10	12,44	270	6
8,02	11,02	653	14
10,91	8,11	376	8
12,71	6,96	195	4
13,50	6,55	601	13
13,62	6,50	404	9
13,86	6,38	702	15
14,10	6,27	4633	99
15,56	5,69	158	3
15,70	5,64	402	9
15,91	5,57	3422	73
16,55	5,35	673	14
16,96	5,22	283	6
17,22	5,15	1639	35
17,50	5,06	150	3
19,82	4,48	242	5
20,08	4,42	1950	42
20,34	4,36	209	4
21,15	4,20	718	15
23,78	3,74	208	4
23,93	3,72	508	11
24,38	3,65	412	9
24,56	3,62	184	4
26,88	3,31	198	4
27,16	3,28	219	5
27,48	3,24	4657	100
27,88	3,20	231	5
28,04	3,18	183	4
28,78	3,10	353	8
29,02	3,07	948	20
32,71	2,74	233	5
36,01	2,49	639	14
38,10	2,36	253	5
38,56	2,33	216	5
39,38	2,29	179	4

a. I/I₀ = cường độ tương đối

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

Bảng 7. Các vị trí đỉnh mẫu XRPD của dạng B (được dịch chuyển 3) (tệp 172173)

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I _o ^c
1,79	49,38	398	3
2,30	38,42	1002	9
2,57	34,38	1008	9
2,78	31,78	974	8
3,29	26,85	786	7
3,59	24,61	739	6
3,89	22,71	634	5
4,07	21,71	617	5
4,34	20,35	553	5
4,49	19,67	476	4
4,76	18,56	415	4
5,06	17,46	347	3
6,47	13,66	9496	82
6,91	12,79	1606	14
7,96	11,09	2771	24
10,89	8,12	3389	29
12,87	6,87	2022	18
13,58	6,52	381	3
13,99	6,32	4752	41
15,97	5,55	1724	15
16,48	5,38	752	7
17,10	5,18	1790	16
20,00	4,44	505	4
20,36	4,36	1069	9
21,04	4,22	501	4
23,40	3,80	906	8
24,29	3,66	6591	57
24,89	3,57	522	5
26,87	3,32	1823	16
27,49	3,24	11543	100
27,80	3,21	1924	17
28,07	3,18	353	3
29,08	3,07	434	4
38,61	2,33	376	3

a. I/I_o = cường độ tương đối.

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

Bảng 8. Các vị trí đỉnh của mẫu XRPD dạng B (PO) (tệp 170901)

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I _o ^c
6,22	14,20	356	8
6,51	13,57	1332	30
7,13	12,39	171	4
8,17	10,81	727	17

10,91	8,11	484	11
12,87	6,87	355	8
13,80	6,41	930	21
14,12	6,27	4251	97
14,28	6,20	2569	59
15,78	5,61	172	4
16,23	5,46	4368	100
16,54	5,36	684	16
17,15	5,17	1377	32
20,33	4,36	1057	24
21,22	4,18	475	11
21,36	4,16	290	7
23,94	3,71	578	13
24,30	3,66	201	5
27,30	3,26	217	5
27,58	3,23	303	7
28,00	3,18	262	6
28,74	3,10	239	5
28,96	3,08	327	7
32,70	2,74	224	5
36,74	2,44	265	6
38,18	2,36	175	4
38,38	2,34	227	5
38,52	2,34	160	4
39,31	2,29	142	3

a. I/I_0 = cường độ tương đối.

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

Bảng 9. Các vị trí đỉnh của mẫu XRPD được dịch chuyển của dạng B (tệp 169284)

Vị trí ($^{\circ}2\theta$) ^a	Khoảng cách d	I	I/I_0 ^c
6,04	14,62	102	5
6,49	13,61	2151	100
7,91	11,17	240	11
10,92	8,10	252	12
12,61	7,01	304	14
12,92	6,85	263	12
13,10	6,75	71	3
13,42	6,59	103	5
13,82	6,40	177	8
13,99	6,32	565	26
15,40	5,75	99	5
15,76	5,62	1580	73
16,51	5,37	516	24
17,15	5,17	334	16
19,92	4,45	606	28
20,04	4,43	624	29

21,01	4,23	101	5
23,92	3,72	80	4
24,28	3,66	285	13
24,48	3,63	81	4
26,77	3,33	161	7
27,14	3,28	259	12
27,40	3,25	1413	66
27,74	3,21	175	8
28,09	3,17	122	6
28,82	3,10	165	8
28,99	3,08	488	23
31,03	2,88	118	5
32,58	2,75	271	13
35,64	2,52	155	7
35,85	2,50	329	15
37,48	2,40	72	3
37,66	2,39	89	4
38,62	2,33	84	4

a. I/I_0 = cường độ tương đối.

b. Chữ in đậm biểu thị tập hợp đỉnh đặc trưng so với dạng A .

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể A đặc trưng bởi:

nhiều xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm 4,96; 6,39; 10,10; 11,54; 12,62; 12,81; 13,92; 14,16; 14,55; 14,88; 15,07; 15,58; 16,27; 16,61; 18,74; 18,94; 19,28; 19,94; 20,27; 20,74; 20,97; 21,22; 21,93; 22,58; 22,80; 23,00; 23,79; 24,14; 24,46; 25,44; 25,64; 26,07; 26,34; 26,74; 27,06; 27,79; 28,42; 29,09; 30,48;

trong đó quy trình này bao gồm các bước:

- (1) cho tinh thể dạng B tiếp xúc với độ ẩm tương đối là 79% ở nhiệt độ 60°C; hoặc
- (2) nghiền tinh thể dạng B ở nhiệt độ môi trường hoặc thấp hơn nhiệt độ môi trường; hoặc
- (3) tạo huyền phù đặc tinh thể dạng B trong metyl isobutyl keton, hoặc hỗn hợp của dioxan và nước với tỷ lệ 1:1; hoặc
- (4) làm thăng hoa hoặc nung nóng tinh thể dạng B;

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic có nhiều xạ bột tia X tiêu biểu như được đưa ra trên FIG.5.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiều xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm 6,14; 6,39; 6,96; 7,92; 10,78; 12,44; 12,61; 12,88; 13,52; 13,78; 13,97; 14,30; 15,46; 15,68; 15,89; 16,33; 16,76; 17,03; 20,10; 21,03; 23,34; 23,86; 24,18; 24,42; 24,64; 26,62; 26,96; 27,29; 27,64; 27,96; 28,81; 31,05; 32,38; 32,58; 36,23; 37,81; 38,28; 38,44; 39,16; hoặc

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiều xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh (dịch chuyển 1) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α : 6,42; 7,00; 7,89; 10,85; 12,61; 12,92; 13,47; 13,97; 15,81; 16,45; 17,12; 20,05; 21,05; 23,92; 24,28; 27,00; 27,39; 27,84; 28,04; 28,94; 31,10; 32,58; 36,11; 37,71; 38,15; 38,61; hoặc

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh (dịch chuyển 2) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α : 6,10; 6,38; 6,54; 7,10; 8,02; 10,91; 12,71; 13,50; 13,62; 13,86; 14,10; 15,56; 15,70; 15,91; 16,55; 16,96; 17,22; 17,50; 19,82; 20,08; 20,34; 21,15; 23,78; 23,93; 24,38; 24,56; 26,88; 27,16; 27,48; 27,88; 28,04; 28,78; 29,02; 32,71; 36,01; 38,10; 38,56; 39,38; hoặc

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh (dịch chuyển 3) ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α : 1,79; 2,30; 2,57; 2,78; 3,29; 3,59; 3,89; 4,07; 4,34; 4,49; 4,76; 5,06; 6,47; 6,91; 7,96; 10,89; 12,87; 13,58; 13,99; 15,97; 16,48; 17,10; 20,00; 20,36; 21,04; 23,40; 24,29; 24,89; 26,87; 27,49; 27,80; 28,07; 29,08; 38,61; hoặc

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α : 6,22; 6,51; 7,13; 8,17; 10,91; 12,87; 13,80; 14,12; 14,28; 15,78; 16,23; 16,54; 17,15; 20,33; 21,22; 21,36; 23,94; 24,30; 27,30; 27,58; 28,00; 28,74; 28,96; 32,70; 36,74; 38,18; 38,38; 38,52; 39,31; hoặc

trong đó tinh thể dạng B của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba vị trí đỉnh dịch chuyển ($^{\circ}2\theta \pm 0,2$), khi được đo nhờ sử dụng bức xạ Cu K α : 6,04; 6,49; 7,91; 10,92; 12,61; 12,92; 13,10; 13,42; 13,82; 13,99; 15,40; 15,76; 16,51; 17,15; 19,92; 20,04; 21,01; 23,92; 24,28; 24,48; 26,77; 27,14; 27,40; 27,74; 28,09; 28,82; 28,99; 31,03; 32,58; 35,64; 35,85; 37,48; 37,66; 38,62.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể B có độ tinh khiết lớn hơn 90%.

4. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic dạng tinh thể B có đương lượng mol kết hợp lớn nhất của dung môi trên mỗi mol của dạng B là nhỏ hơn 6, nhỏ hơn 5, nhỏ hơn 4, nhỏ hơn 3, nhỏ hơn 2, nhỏ hơn 1,5, nhỏ hơn 1, nhỏ hơn 0,75, nhỏ hơn 0,5, hoặc nhỏ hơn 0,25.

5. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó tinh thể dạng A của hợp chất axit 3-[5-(2-flophenyl)-[1,2,4]oxadiazol-3-yl]-benzoic còn được đặc trưng bởi ít nhất một trong các yếu tố sau:

- (a) tham số ô đơn vị khi đo ở 150 K: $a=24,2240$ Å; $b=3,74640$ Å; $c=27,4678$ Å; $\alpha=90^\circ$; $\beta=92,9938^\circ$; $\gamma=90^\circ$; $V=2489,38(17)$ Å³; $Z=8$; mật độ theo tính toán (d_{calc} , g cm⁻³) là 1,517 g cm⁻³; và nhóm không gian là $P2_1/n$ (số 14);
- (b) nhiệt độ phân tích nhiệt trọng trường có sự hao tổn khối lượng nhỏ hơn 1% tổng khối lượng của mẫu khi gia nhiệt từ 33°C đến 205°C;
- (c) nhiệt độ đo nhiệt lượng quét vi phân có hiện tượng thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở 244°C; và
- (d) tọa độ nguyên tử phân số bằng các tọa độ sau:

Nguyên tử	x	y	z	U(Å ²)
F(122)	0,43198(12)	0,7655(8)	-0,17546(10)	0,0487(10)
F(222)	-0,20343(15)	0,7129(10)	0,06378(14)	0,0781(14)
O(13)	0,42977(13)	0,4875(8)	-0,08927(11)	0,0324(10)
O(23)	-0,12941(13)	0,4507(9)	0,12653(12)	0,0402(10)
O(151)	0,25519(13)	0,4795(9)	0,10765(12)	0,0382(10)
O(152)	0,29215(13)	0,2155(9)	0,17515(12)	0,0403(10)
O(251)	0,16226(13)	0,4813(9)	0,15012(12)	0,0385(10)
O(252)	0,19645(13)	0,1939(9)	0,21659(12)	0,0393(10)
N(11)	0,35817(15)	0,5856(9)	-0,04386(14)	0,0279(10)
N(14)	0,44373(16)	0,3409(10)	-0,04263(14)	0,0327(12)
N(21)	-0,04134(16)	0,5165(9)	0,11065(14)	0,0305(12)
N(24)	-0,09772(17)	0,3201(11)	0,16787(15)	0,0388(14)
C(12)	0,37827(18)	0,6256(11)	-0,08637(17)	0,0266(14)
C(15)	0,40019(19)	0,4091(11)	-0,01823(17)	0,0261(14)
C(22)	-0,0926(2)	0,5601(12)	0,09502(18)	0,0319(15)
C(25)	-0,0471(2)	0,3690(11)	0,15580(17)	0,0302(15)
C(121)	0,35225(19)	0,7961(11)	-0,12930(17)	0,0291(14)
C(122)	0,3784(2)	0,8567(12)	-0,17244(18)	0,0345(15)
C(123)	0,3519(2)	1,0117(12)	-0,21257(19)	0,0407(17)
C(124)	0,2973(2)	1,1101(13)	-0,21014(19)	0,0416(17)
C(125)	0,2694(2)	1,0543(12)	-0,1677(2)	0,0409(17)
C(126)	0,2966(2)	0,8996(12)	-0,12784(18)	0,0349(15)
C(151)	0,39702(19)	0,3013(11)	0,03319(16)	0,0260(14)
C(152)	0,34897(19)	0,3623(11)	0,05704(16)	0,0261(15)
C(153)	0,34631(18)	0,2594(11)	0,10554(16)	0,0253(14)
C(154)	0,39150(19)	0,0970(11)	0,13029(17)	0,0279(14)
C(155)	0,43977(19)	0,0412(11)	0,10614(17)	0,0291(15)
C(156)	0,44250(19)	0,1421(11)	0,05765(17)	0,0292(15)
C(157)	0,2955(2)	0,3188(12)	0,13209(18)	0,0312(15)
C(221)	-0,1109(2)	0,7083(12)	0,04727(19)	0,0388(17)

Nguyên tử	x	y	z	U(Å ²)
C(222)	-0,1643(3)	0,7823(15)	0,0331(2)	0,053(2)
C(223)	-0,1825(3)	0,9272(15)	-0,0122(3)	0,064(2)
C(224)	-0,1415(4)	0,9930(16)	-0,0433(3)	0,068(3)
C(225)	-0,0870(3)	0,9202(15)	-0,0316(2)	0,066(2)
C(226)	-0,0678(3)	0,7766(12)	0,01365(17)	0,0543(19)
C(251)	0,00110(19)	0,2695(11)	0,18877(17)	0,0300(15)
C(252)	0,05426(19)	0,3352(11)	0,17481(17)	0,0289(15)
C(253)	0,09949(19)	0,2449(11)	0,20524(17)	0,0277(15)
C(254)	0,0919(2)	0,0940(11)	0,25087(17)	0,0296(15)
C(255)	0,0389(2)	0,0335(11)	0,26491(17)	0,0300(15)
C(256)	-0,0064(2)	0,1185(12)	0,23430(17)	0,0322(15)
C(257)	0,1559(2)	0,3165(12)	0,18902(17)	0,0305(15)
H(123)	0,371	1,050	-0,241	0,048
H(124)	0,278	1,217	-0,238	0,050
H(125)	0,232	1,123	-0,166	0,049
H(126)	0,278	0,862	-0,099	0,042
H(151)	0,227	0,491	0,125	0,057
H(152)	0,318	0,473	0,041	0,031
H(154)	0,389	0,025	0,163	0,033
H(155)	0,471	-0,066	0,123	0,035
H(156)	0,475	0,103	0,041	0,035
H(223)	-0,220	0,975	-0,020	0,077
H(224)	-0,151	1,094	-0,074	0,082
H(225)	-0,061	0,969	-0,055	0,080
H(226)	-0,030	0,729	0,021	0,065
H(252)	0,226	0,213	0,202	0,059
H(254)	0,123	0,034	0,272	0,035
H(255)	0,033	-0,068	0,296	0,036
H(256)	-0,043	0,074	0,244	0,039
H(25A)	0,060	0,443	0,144	0,035.

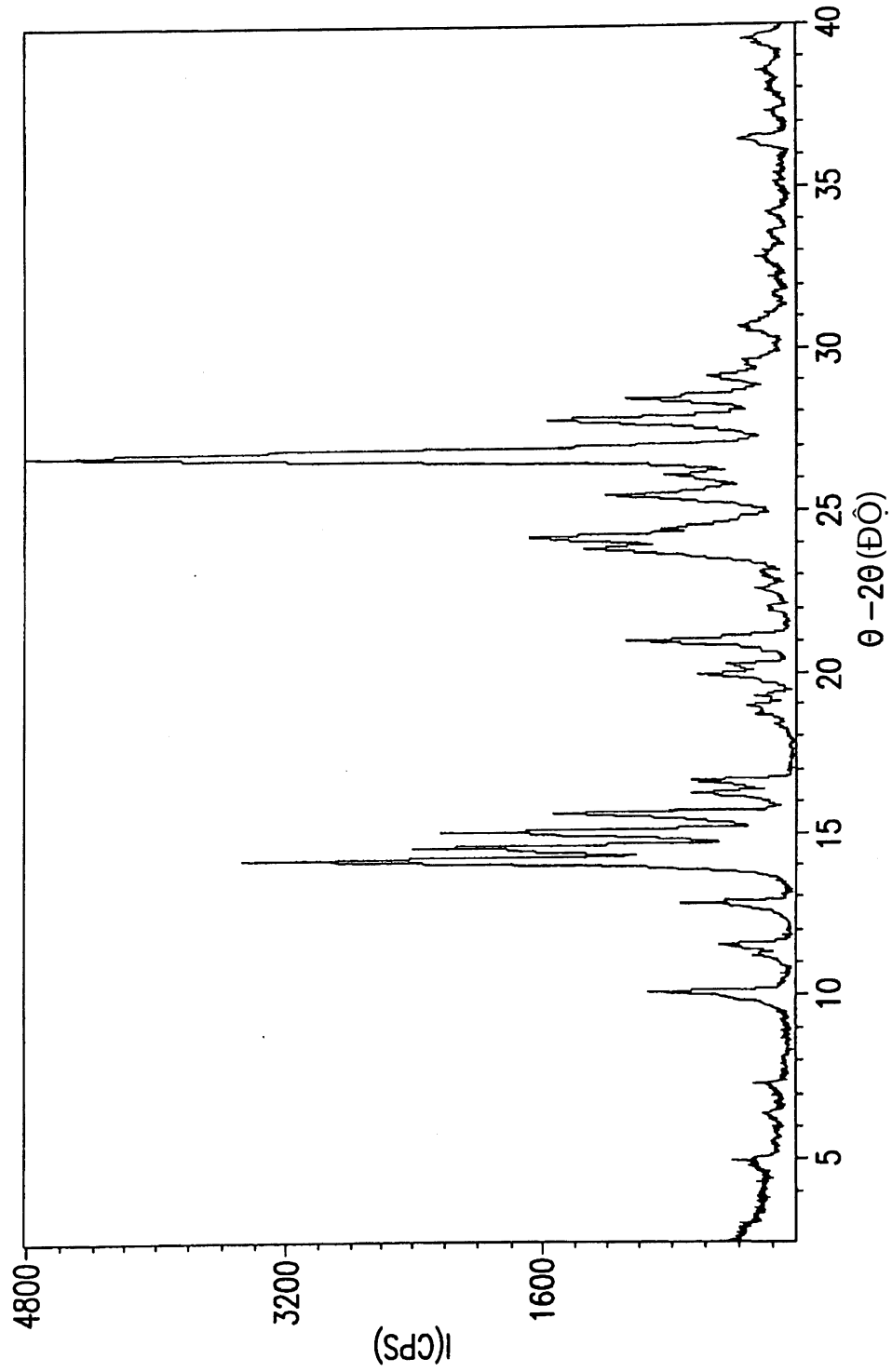


FIG.1

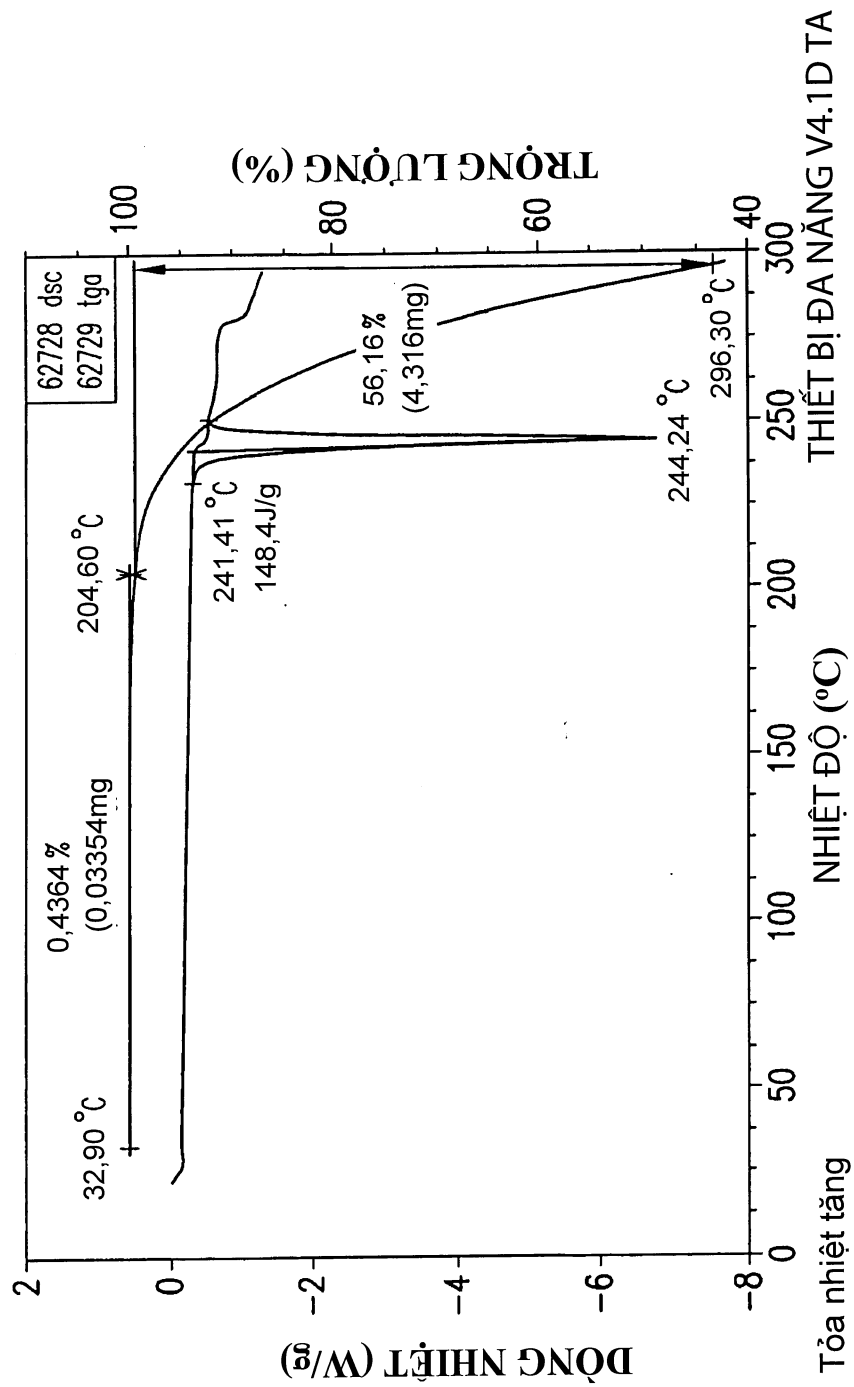


FIG.2

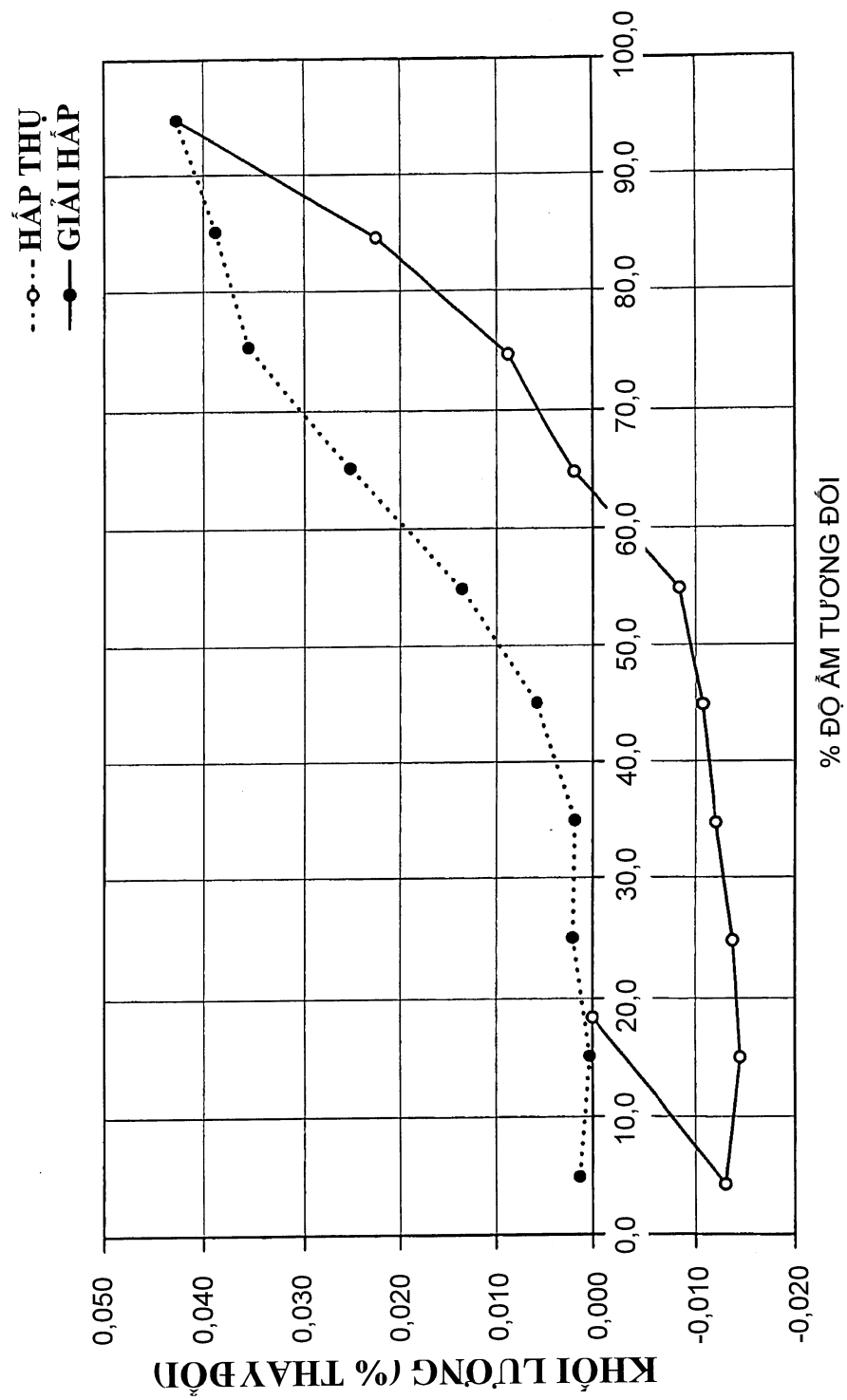


FIG.3

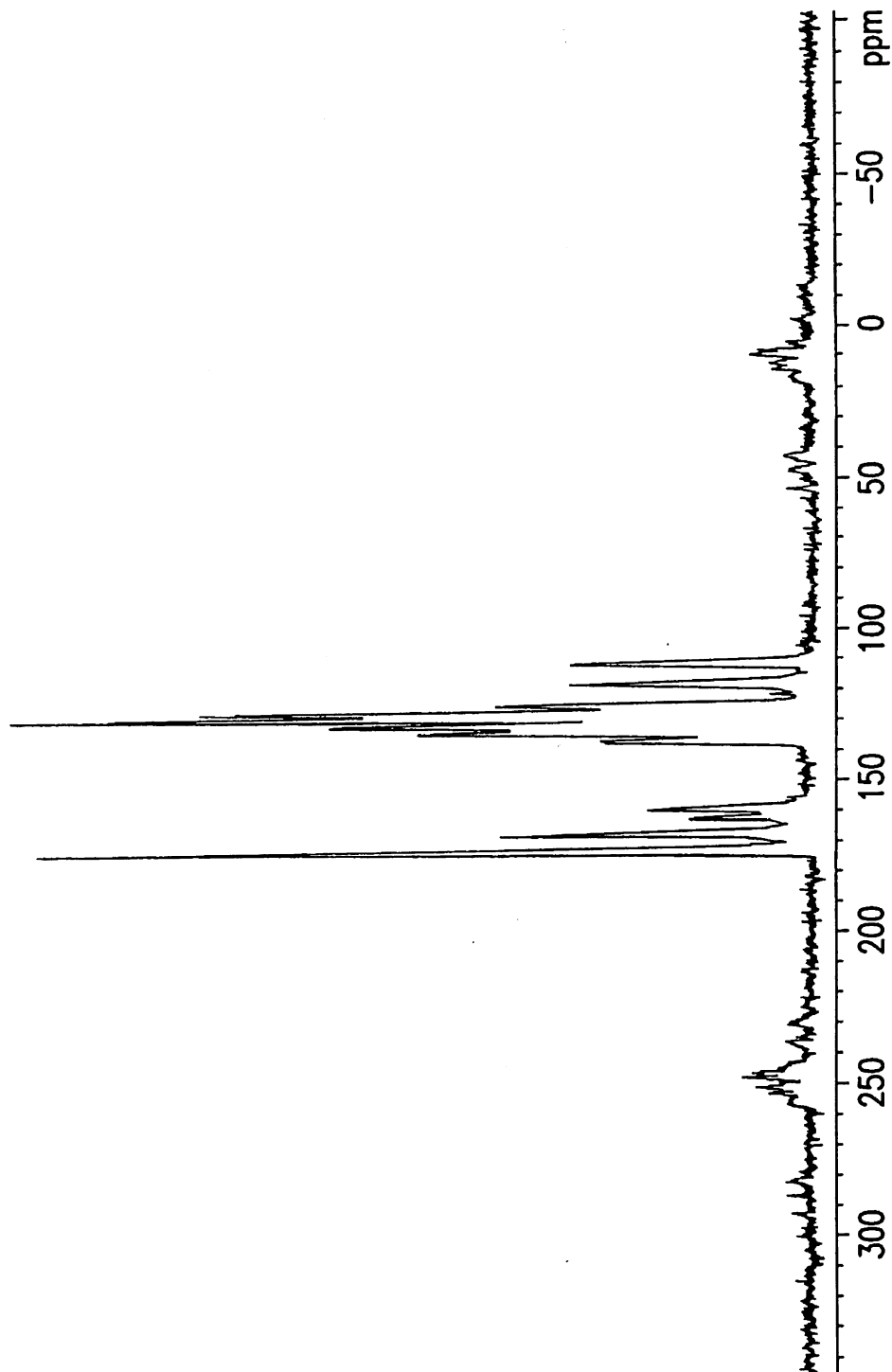


FIG.4

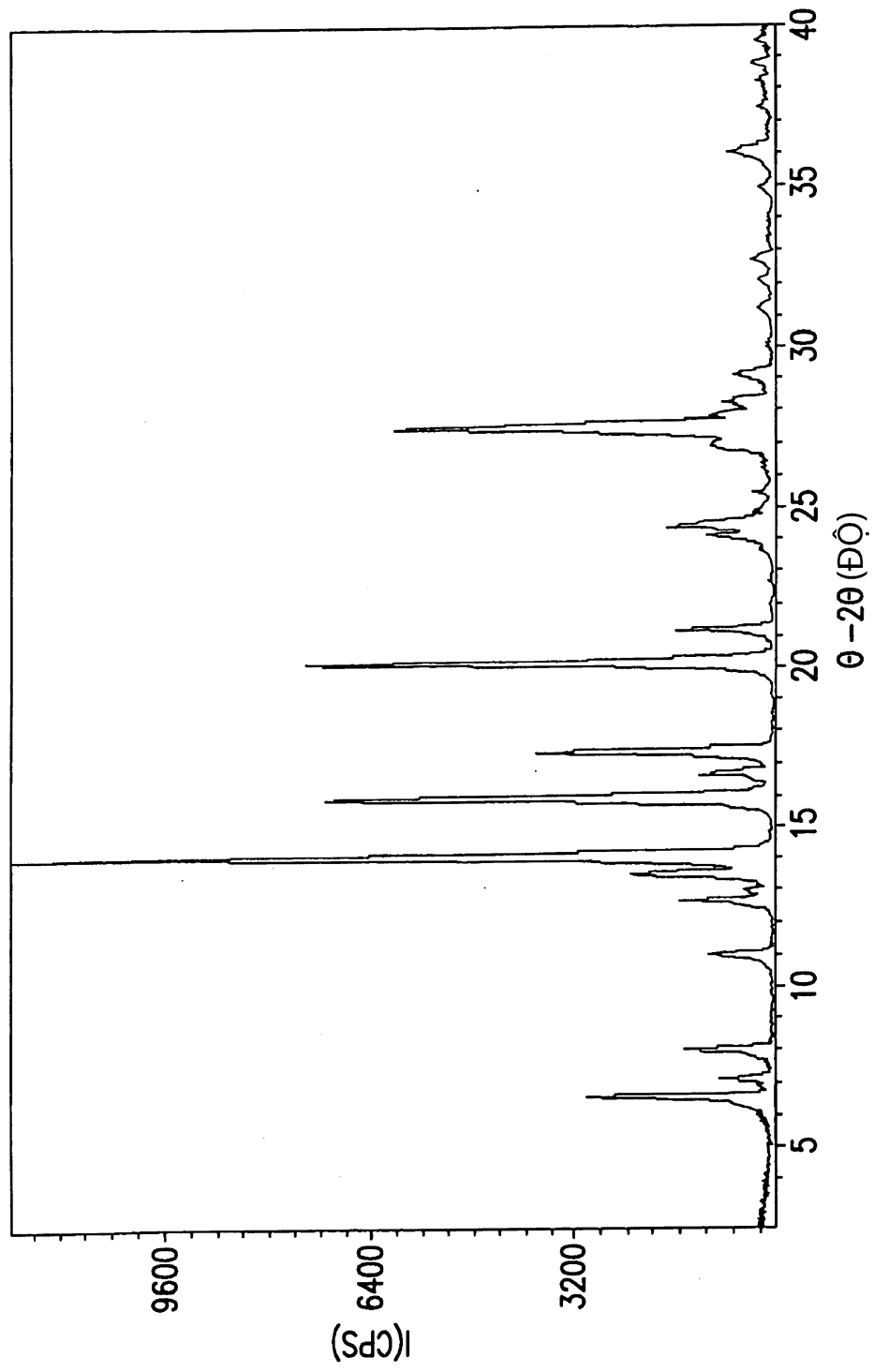


FIG.5

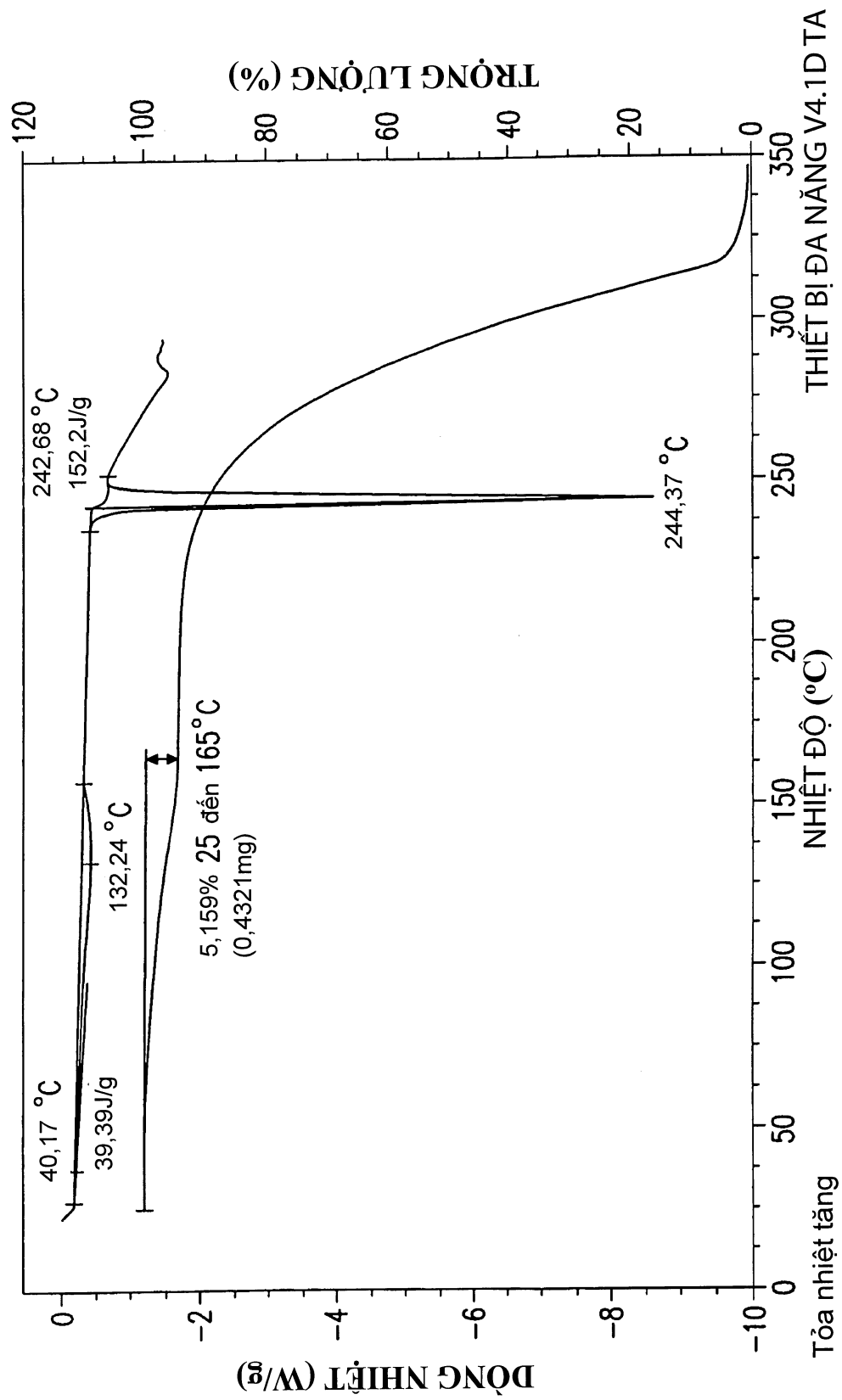


FIG.6

7/11

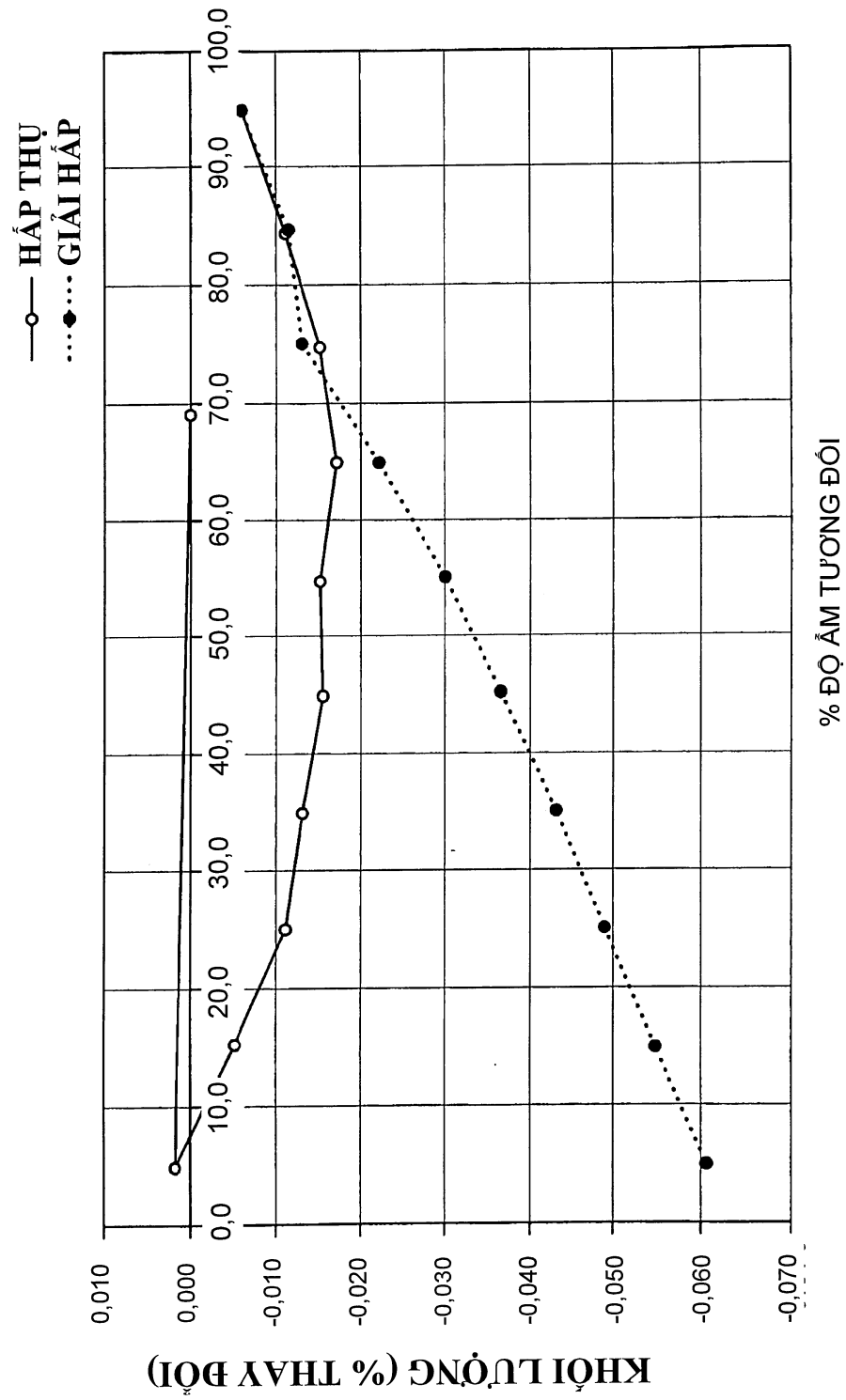


FIG. 7

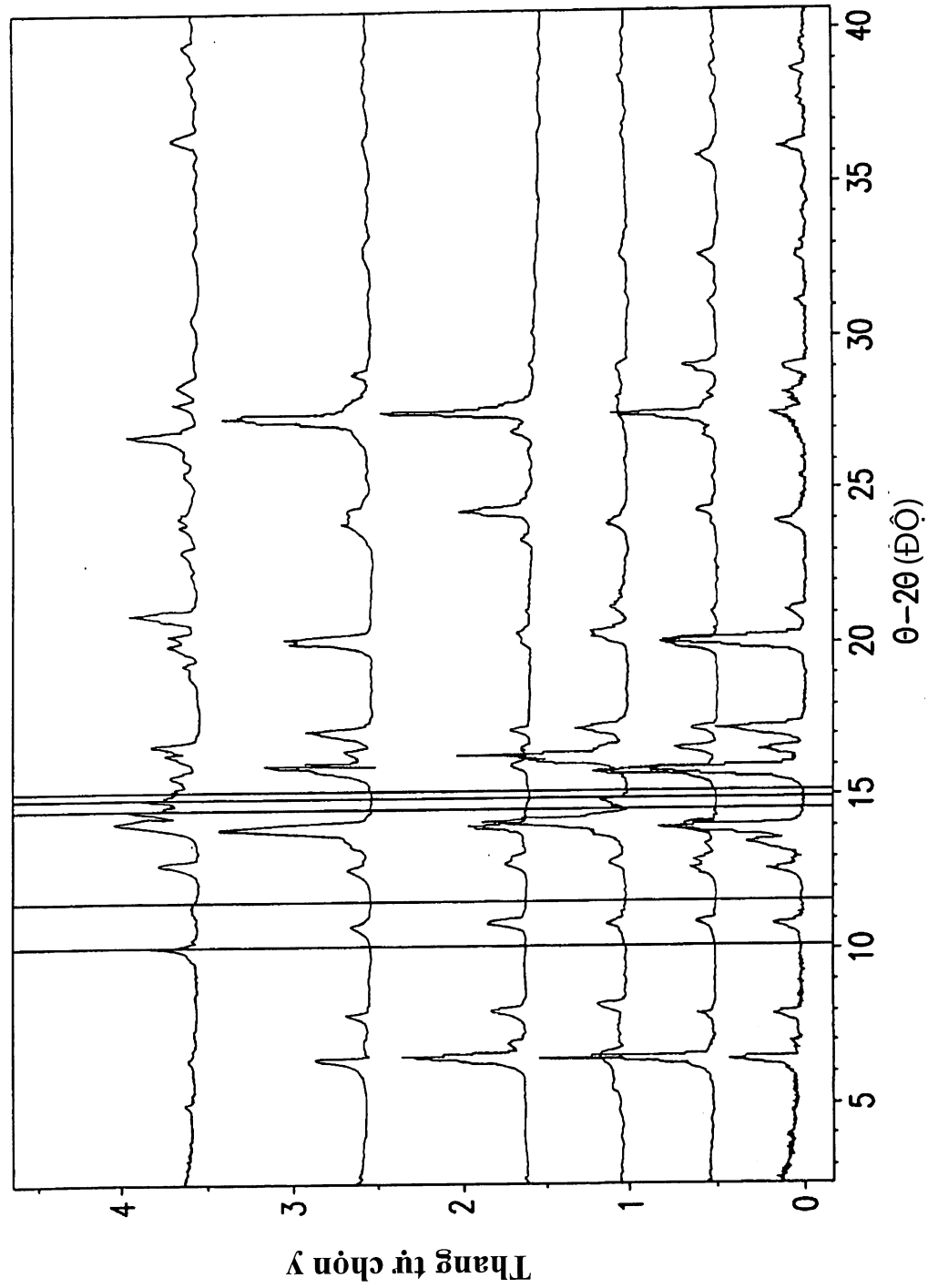


FIG.8

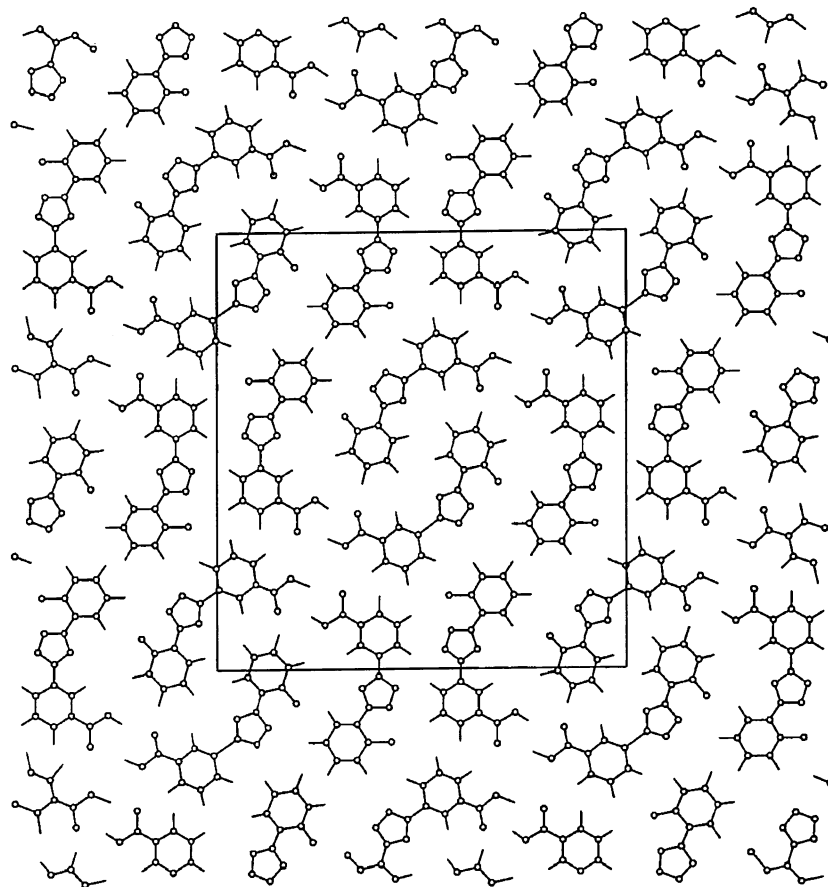


FIG.9

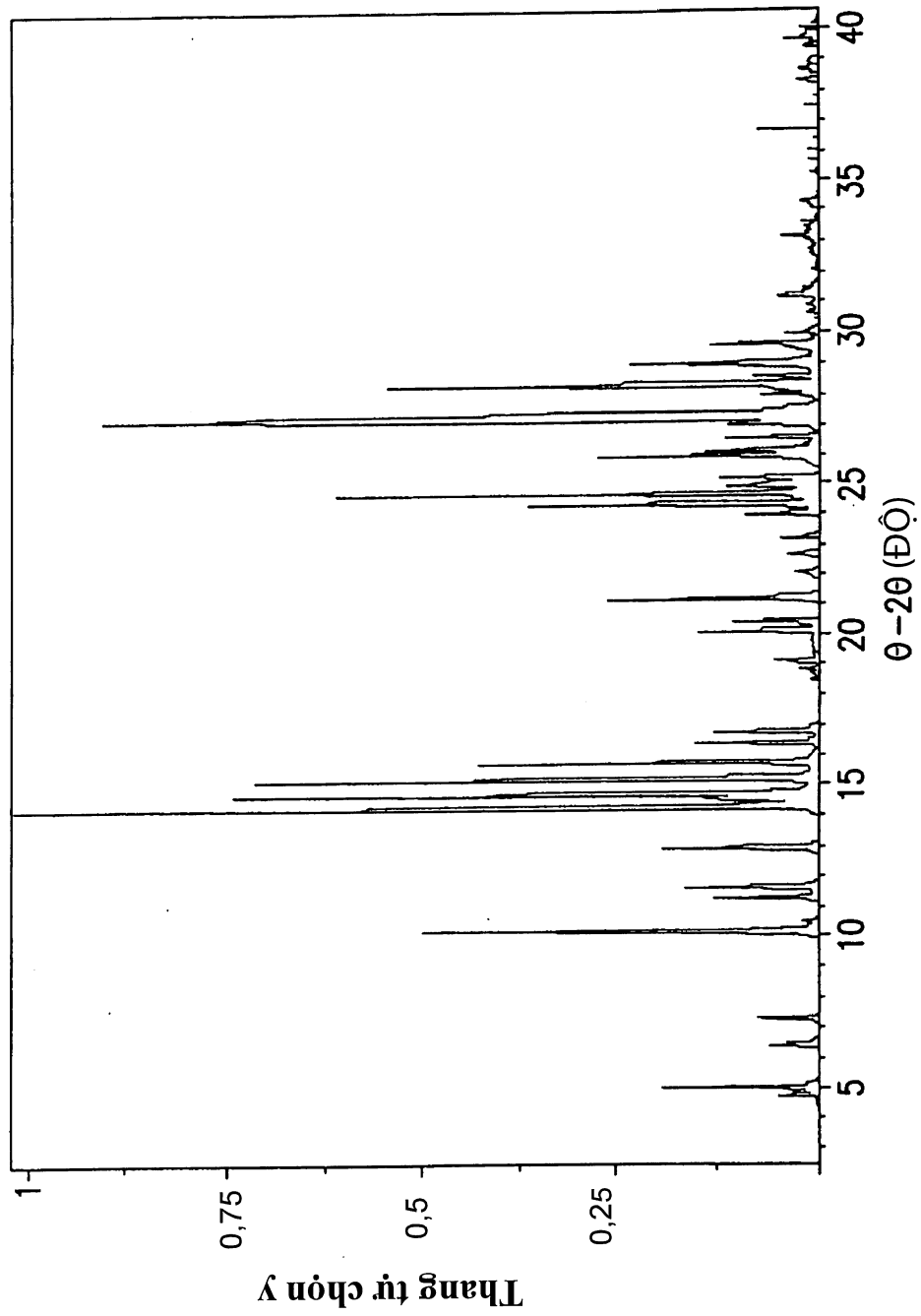


FIG.10

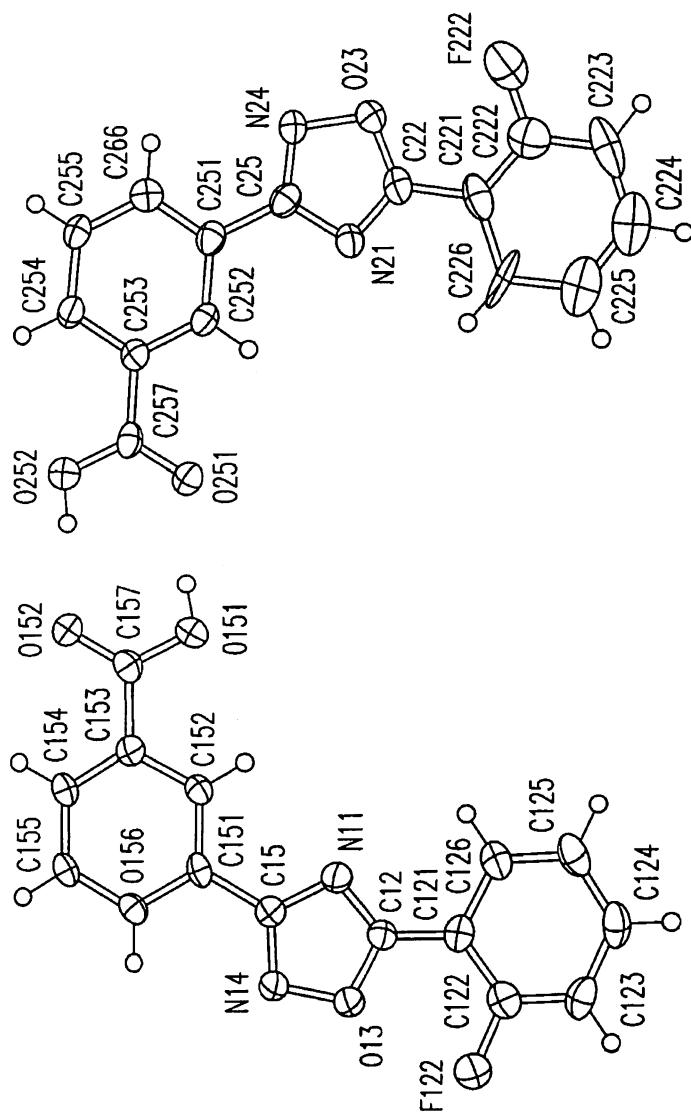


FIG. 11