



(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)



1-0026805

(51)⁷ C07D 213/69; A61K 31/4412; A61P
35/00

(13) B

-
- (21) 1-2017-01321 (22) 09/09/2015
(86) PCT/IB2015/056905 09/09/2015 (87) WO 2016/038552 A1 17/03/2016
(30) PCT/CN2014/086197 10/09/2014 CN; PCT/CN2015/086995 14/08/2015 CN
(45) 25/12/2020 393 (43) 25/09/2017 354A
(73) GlaxoSmithKline Intellectual Property Development Limited (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW89GS, United Kingdom
(72) DEMARTINO, Michael P. (US); GUAN, Huiping Amy (US).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) HỢP CHẤT PYRIDON DÙNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ KINAZA TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN NHIỆM ĐƯỢC SẮP XẾP LẠI (RET) VÀ ĐƯỢC PHẪM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất ức chế kinaza trong quá trình chuyển nhiệm được sắp xếp lại (RET), và dược phẩm chứa hợp chất này để bình thường hóa sự nhạy cảm của dạ dày-ruột, sự vận động và/hoặc sự bài tiết và/hoặc rối loạn hoặc bệnh ở bụng và/hoặc để điều trị bệnh liên quan đến rối loạn chức năng RET hoặc trong đó sự điều hòa hoạt tính RET có thể có tác dụng chữa bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tất cả các loại của hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm kiểu phân bị tiêu chảy chiếm ưu thế, bị táo bón chiếm ưu thế hoặc kiểu tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, rối loạn chức năng thực quản, rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể vùi, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, u rốn, ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và khối u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật, ung thư tuyến, và bất kỳ u ác tính nào có hoạt tính RET kinaza gia tăng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất là chất ức chế kinaza trong quá trình chuyển nhiễm được sắp xếp lại (RET), được phẩm chứa hợp chất này, quy trình điều chế chúng để sử dụng trong điều trị, riêng lẻ hoặc kết hợp, để bình thường hóa độ nhạy cảm của dạ dày-ruột, sự vận động và/hoặc sự bài tiết và/hoặc rối loạn hoặc bệnh ở bụng và/hoặc điều trị bệnh liên quan đến rối loạn chức năng RET hoặc trong đó sự điều hòa hoạt tính RET có thể có tác dụng chữa bệnh, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở tất cả các loại hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm dạng phân bị tiêu chảy chiếm ưu thế, bị táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, rối loạn chức năng thực quản, rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể vảy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, u rốn, ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến, và bất kỳ u ác tính nào có hoạt tính RET kinaza gia tăng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hội chứng ruột kích thích (IBS) là bệnh phổ biến ảnh hưởng đến 10-20% dân số ở các nước phát triển và đặc trưng bởi thói quen đại tiện bất thường, chướng bụng và tình trạng nhạy cảm quá mức của cơ quan nội tạng (Camilleri, M., N. Engl. J. Med., 2012, 367:1626-1635). Trong khi căn bệnh học về IBS là chưa biết, hội chứng này được cho là hậu quả của hoặc là rối loạn giữa não và đường tiêu hóa, sự nhiễu loạn vi khuẩn trong dạ dày-ruột hoặc tình trạng viêm gia tăng. Sự thay đổi trong dạ dày-ruột này ảnh hưởng đến sự vận chuyển bình thường trong ruột gây ra tiêu chảy hoặc táo bón. Ngoài ra, ở phần lớn bệnh nhân IBS, sự nhạy cảm của hệ thần kinh ngoại vi dẫn

đến tình trạng nhạy cảm quá mức của cơ quan nội tạng hoặc dị hợp khuẩn (Keszthelyi, D., Eur. J. Pain, 2012, 16:1444–1454).

Trong khi IBS không trực tiếp ảnh hưởng đến tuổi thọ, nó có ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Ngoài ra, phải kể đến chi phí tài chính lớn dành cho việc chăm sóc sức khỏe liên quan đến IBS và sự giảm năng suất vì nhân công vắng mặt (Nellesen, D., et al., J. Manag. Care Pharm., 2013, 19:755-764). Một trong số những triệu chứng quan trọng nhất mà ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân IBS là chứng đau nội tạng (Spiegel, B., et al., Am. J. Gastroenterol., 2008, 103:2536–2543). Các chiến lược phân tử mà ức chế chứng đau nội tạng liên quan đến IBS sẽ tác động lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân IBS và giảm các chi phí liên quan.

Kinaza trong quá trình chuyển nhiễm được sắp xếp lại (RET) là thụ thể yếu tố tăng trưởng thần kinh tyroxin kinaza mà được hoạt hóa khi gắn kết một trong bốn yếu tố dinh dưỡng thần kinh là yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ dòng tế bào thần kinh đệm (GDNF), neurturin, artemin và persephin kết hợp với đồng thụ thể GDNF họ thụ thể alpha-1, 2, 3, và 4 tương ứng (Plaza-Menacho, I., et al., Trends Genet., 2006, 22:627-636). RET được biết là đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển và tồn tại của các cơ quan nhận cảm đau ở da và ruột. Việc chuột đã loại bỏ RET kinaza thiếu tế bào thần kinh ở ruột và có các dị tật hệ thần kinh khác gợi ý rằng cần phải có sản phẩm chức năng RET kinaza protein trong quá trình phát triển (Taraviras, S. et al., Development, 1999, 126:2785-2797). Ngoài ra, nghiên cứu dân số đối với bệnh nhân mắc bệnh Hirschsprung đặc trưng bởi sự tắc nghẽn do tắc ruột vì thiếu sự thoái hóa đại tràng bình thường có tỷ lệ mất đột biến RET chức năng di truyền và mất ngẫu nhiên cao hơn (Butler Tjaden N., et al., Transl. Res., 2013, 162:1-15).

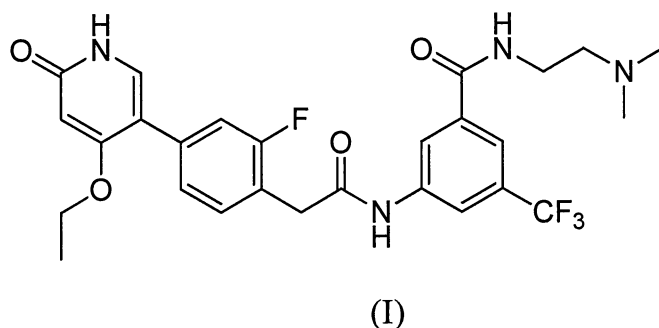
Tương tự, hoạt tính RET kinaza bất thường có liên quan đến u tân sinh đa tuyến nội tiết (MEN 2A và 2B), ung thư tuyến giáp thể tủy di truyền (FMTC), ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC) và bệnh Hirschsprung (HSCR) (Borello, M., et al., Expert Opin. Ther. Targets, 2013, 17:403-419). MEN 2A là hội chứng ung thư do đột biến ở vùng giàu xystein ngoại bào của RET dẫn đến sự nhị trùng hóa qua liên kết disulfid mà gây ra sự hoạt hóa chủ yếu hoạt tính tyroxin kinaza (Wells Jr, S., et al., J. Clin. Endocrinol. Metab., 2013, 98:3149–3164). Những người có đột biến này có thể phát triển ung thư tuyến giáp thể tủy (MTC), tăng sản tuyến cận giáp, và u tế bào hồng cầu. MEN 2B

được gây ra bởi đột biến Met918Thr ở RET mà thay đổi đặc tính của tyrosin kinaza. MEN 2B giống MEN 2A, nhưng không có tăng sản tuyến cận giáp và cũng dẫn đến sự phát triển của nhiều loại hạch trong niêm mạc ở mũi, lưỡi và đường ruột. Sự sắp xếp lại nhiễm sắc thể liên kết vùng khởi động và vùng chặn mạch NH₂ hoặc (các) gen không liên quan với đầu chặn mạch COOH của RET kinaza gây ra dạng khảm được hoạt hóa chủ yếu của thụ thể (RET/PTC) được cho là sự kiện khởi phát khối u ở PTC (Viglietto, G. et al., Oncogene, 1995, 11:1207-1210). Khối u ở PTC chiếm khoảng 80% tất cả các loại ung thư tuyến giáp. Những dữ liệu này cho thấy rằng ức chế RET có thể là chiến lược chữa bệnh đúng đắn trong việc điều trị chứng đau liên quan đến IBS và các rối loạn dạ dày-ruột khác và trong việc điều trị các loại ung thư với hoạt tính cơ bản của RET kinaza. Công bố đơn quốc tế số WO 2008/046802 bộc lộ dẫn xuất phenylaxetyl amit mà ức chế RET kinaza.

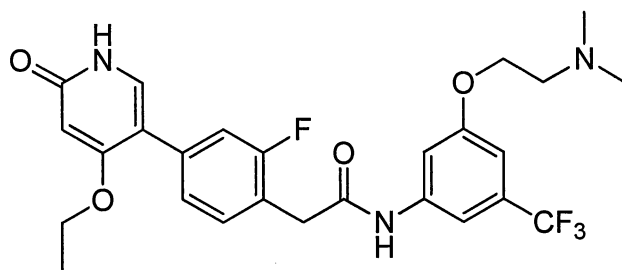
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất mà là chất ức chế kinaza trong quá trình chuyển nhiễm được sắp xếp lại (RET), và được phẩm chứa hợp chất này để sử dụng trong trị liệu.

Sáng chế đề xuất hợp chất *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid, có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó, và dạng tinh thể của nó. Sáng chế cũng đề xuất *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamid, có công thức (II):



(II)

hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) và tá dược dược dụng. Khi đề cập đến phương án có liên quan đến hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, thì sáng chế cũng đề cập đến phương án có liên quan đến hợp chất có công thức (II).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị hội chứng ruột kích thích bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc cho người cần điều trị sử dụng một lượng hữu hiệu hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế cũng đề xuất hợp chất có công thức (I) dùng để chữa bệnh. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc điều trị các bệnh có trung gian là RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong việc sản xuất thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong việc sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.2 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.3 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.4 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.5 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.6 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.7 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.8 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.9 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.10 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của anhydrat của muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.11 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.12 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I).

Fig.13 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I).

Fig.14 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I).

Fig.15 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I).

Fig.16 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I).

Fig.17 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I).

Fig.18 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I).

Fig.19 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I).

Fig.20 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I).

Fig.21 là giản đồ thể hiện mẫu nhiễu xạ bột tia X của muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I).

Fig.22 là giản đồ thể hiện quang phổ Raman của muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I).

Fig.23 là giản đồ thể hiện vết nhiệt lượng quét vi sai của muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I).

Fig.24 là giản đồ thể hiện vết phân tích nhiệt trọng của muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó như được định nghĩa ở trên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng hợp chất theo sáng chế có thể có tên khác nếu sử dụng phần mềm đặt tên khác.

Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng trong điều trị, cụ thể là, dùng để điều trị bệnh trong đó đối tượng là người. Cụ thể là, dùng để điều trị bệnh có trung gian là RET: hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm dạng phân bị tiêu chảy chiếm ưu thế, bị táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, rối loạn chức năng thực quản, rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể vảy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, u rắn, ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba

thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, dùng để điều trị hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm dạng phân bị tiêu chảy chiếm ưu thế, bị táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, rối loạn chức năng thực quản, rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể vảy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, u rốn, ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến.

Sáng chế còn đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, được dùng làm thuốc. Theo một phương án khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong sản xuất thuốc điều trị bệnh có trung gian là RET. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, trong việc sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) trong điều trị. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất chữa bệnh, cụ thể là điều trị bệnh có trung gian là RET. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị hội chứng ruột kích thích. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) để điều trị bệnh ung thư.

Do lợi ích tiềm năng của chúng trong y học, muối của hợp chất có công thức (I) tốt hơn là muối được dụng. Muối được dụng thích hợp bao gồm muối được mô tả bởi Berge, Bighley, và Monkhouse, *J. Pharm. Sci.* (1977) 66, pp 1-19. Muối được bao gồm trong thuật ngữ “muối được dụng” dùng để chỉ muối không độc của hợp chất theo sáng chế. Muối của hợp chất được bộc lộ có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm cho bazơ tự do phản ứng với axit vô cơ, như axit clohydric, axit hydrobromic, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và

tương tự, hoặc với axit hữu cơ, như axit axetic, axit trifloaxetic, axit maleic, axit succinic, axit mandelic, axit fumaric, axit malonic, axit pyruvic, axit oxalic, axit glycolic, axit salixylic, axit pyranosidyl, như axit glucuronic hoặc axit galacturonic, axit alpha-hydroxy, như axit xitric hoặc axit tataric, axit amino, như axit aspartic hoặc axit glutamic, axit thơm, như axit benzoic hoặc axit xinamic, axit sulfonic, như axit p-toluensulfonic, axit metansulfonic, axit etansulfonic hoặc tương tự. Ví dụ về muối được dùng bao gồm sulfat, pyrosulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, clorua, bromua, iodua, axetat, propionat, decanoat, caprylat, acrylat, format, isobutytrat, caproat, heptanoat, propiolat, oxalat, malonat, succinat, suberat, sebacat, fumarat, maleat, butyn-1,4-dioat, hexyn-1,6-dioat, benzoat, clobenzoat, các metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, phthalat, phenylaxetat, phenylpropionat, phenylbutrat, xitrat, lactat, γ -hydroxybutytrat, glycolat, tartrat mandelat, và sulfonat, xylensulfonat, metansulfonat, propansulfonat, naphthalen-1-sulfonat và naphthalen-2-sulfonat.

Muối được dùng cũng có thể được tạo ra từ bazơ để thu được cation được dùng, mà bao gồm muối kim loại kiềm (đặc biệt là natri và kali), muối kim loại kiềm thổ (cụ thể là canxi và magie), muối nhôm và muối amoni, cũng như muối được làm từ bazơ hữu cơ chấp nhận được về mặt sinh lý như trimetylamin, trietylamin, morpholin, pyridin, piperidin, picolin, dicyclohexylamin, N,N' -dibenzylethylenediamin, 2-hydroxyetylamin, bis-(2-hydroxyetyl)amin, tri-(2-hydroxyetyl)amin, procain, dibenzylpiperidin, dehydroabietylamin, N,N' -bisdehydroabietylamin, glucamin, N -metylglucamin, colidin, colin, quinin, quinolin, và axit bazơ amino như lysin và arginin.

Muối khác, mà không phải muối được dùng, có thể hữu ích trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế và chúng phải được xem là một phương án khác theo sáng chế. Muối này, như trifloaxetat chẳng hạn, trong khi tự chúng không phải là được dùng, có thể hữu ích trong việc điều chế muối hữu ích làm chất trung gian để thu được hợp chất theo sáng chế và muối được dùng của nó.

Nếu hợp chất theo sáng chế được tách ra ở dạng muối, dạng bazơ tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc cho muối đó phản ứng với bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp hơn nếu là bazơ vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a cao hơn dạng bazơ tự do của hợp

chất đó. Tương tự, nếu hợp chất theo sáng chế được tách ra ở dạng muối, dạng axit tự do tương ứng của hợp chất đó có thể được điều chế theo phương pháp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực này, bao gồm việc cho muối đó phản ứng với axit vô cơ hoặc hữu cơ, thích hợp hơn nếu là axit vô cơ hoặc hữu cơ có pK_a thấp hơn dạng axit tự do của hợp chất đó.

Hợp chất có công thức (I) hoặc (II) có thể tồn tại ở dạng tinh thể hoặc phi tinh thể, hoặc ở dạng hỗn hợp của chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng solvat được dung có thể được tạo ra đối với hợp chất tinh thể hoặc phi tinh thể. Đối với solvat tinh thể, phân tử dung môi được kết hợp lại vào mạng tinh thể trong suốt quá trình kết tinh. Solvat có thể bao gồm dung môi khan như, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, isopropanol, DMSO, axit axetic, etanolamin, hoặc etyl axetat, hoặc chúng có thể bao gồm cả nước làm dung môi mà được kết hợp lại vào mạng tinh thể. Solvat trong đó nước là dung môi được kết hợp lại vào mạng tinh thể thường được gọi là "hydrat". Hydrat bao gồm hydrat theo hệ số tỉ lệ cũng như chế phẩm chứa lượng nước khác nhau. Sáng chế bao gồm tất cả các solvat này.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng cần phải hiểu rằng hợp chất theo sáng chế mà tồn tại ở dạng tinh thể, kể cả các solvat của chúng, có thể có nhiều hình thái (tức là, khả năng xuất hiện ở nhiều cấu trúc tinh thể khác nhau). Các dạng tinh thể khác nhau này thường được gọi là "chất đa hình." Sáng chế bao gồm tất cả các chất đa hình này. Các chất đa hình có thành phần hóa học giống nhau nhưng khác nhau ở độ cô kết, sự bố trí hình học, và các thuộc tính mô tả khác của chất rắn kết tinh. Do vậy, chất đa hình có thể có những tính chất vật lý khác nhau như hình dạng, mật độ, độ cứng, độ biến dạng, độ ổn định, và độ tan. Chất đa hình thường có điểm nóng chảy, phổ hồng ngoại và nhiễu xạ bột tia X khác nhau mà có thể được dùng để nhận dạng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng các chất đa hình khác nhau có thể được tạo ra, ví dụ, bằng cách thay đổi hoặc điều chỉnh điều kiện phản ứng hoặc chất phản ứng, được sử dụng để tạo ra hợp chất đó. Ví dụ, sự thay đổi về nhiệt độ, áp suất, hoặc dung môi có thể tạo ra chất đa hình. Ngoài ra, một chất đa hình có thể tự chuyển hóa thành một chất đa hình khác trong các điều kiện nhất định.

Sáng chế cũng đề cập đến các muối khác nhau của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

(triflometyl)benzamid ở dạng tinh thể nhất định, cụ thể là muối của axit clohydric, muối của axit aspartic, muối của axit hipuric, và muối của axit phosphoric.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua (hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1, và 25,2 độ 2 θ . Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1, và 25,2 độ 2 θ . Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 6,1, 9,0, 9,2, 11,8, 11,9, 12,1, 13,3, 13,4, 13,6, 14,0, 14,8, 14,9, 15,3, 20,5, 22,2, 22,3, 24,5, 24,6, 25,0, 25,1, và 25,2 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8, và 20,5 độ 2 θ . Nhưng theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.1.

Theo các phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, và 3033 cm⁻¹. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí

được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, và 3033 cm^{-1} . Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 456, 581, 698, 774, 809, 952, 999, 1030, 1109, 1172, 1248, 1282, 1335, 1362, 1461, 1532, 1626, 1678, 2903, 2952, và 3033 cm^{-1} .

Vẫn theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952, và 3033 cm^{-1} . Nhưng theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.2.

Theo các phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.3 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.4.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.1 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.2 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.3 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.4. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.1 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.2. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.1 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.3. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.1 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.4. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo

bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8, và 20,5 độ 2 θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 774, 809, 999, 1282, 1335, 1362, 1532, 1626, 2903, 2952, và 3033 cm $^{-1}$. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8, và 20,5 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.3. Theo một phương án khác, hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 11,8, 12,1, 13,4, 14,8, và 20,5 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.4.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua (hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7, và 24,8 độ 2 θ . Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7, và 24,8 độ 2 θ . Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 13,4, 13,5, 14,7, 14,8, 14,9, 15,3, 20,3, 20,4, 22,2, 22,3, 22,4, 24,7, và 24,8 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3, và 24,7 độ 2 θ . Nhưng theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.5.

Theo các phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, và 3044 cm^{-1} . Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, và 3044 cm^{-1} . Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 455, 588, 699, 734, 775, 807, 885, 949, 1000, 1033, 1112, 1181, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1425, 1466, 1530, 1550, 1570, 1627, 1684, 2902, 2946, và 3044 cm^{-1} .

Vẫn theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902, và 2946 cm^{-1} . Nhưng theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.6.

Theo các phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.7 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.8.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.5 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.6 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.7 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.8. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với

Fig.5 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.6. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.5 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.7. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.5 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.8. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3, và 24,7 độ 2 θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 775, 1000, 1247, 1269, 1283, 1332, 1366, 1627, 2902, và 2946 cm $^{-1}$. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3, và 24,7 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.7. Theo một phương án khác, hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,0, 9,0, 12,1, 14,7, 20,3, và 24,7 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.8.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua (muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1, và 28,2 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1, và 28,2 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu

xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1, và 28,2 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, và 26,9 độ 2 θ . Nhưng theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.9.

Theo các phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, và 3095 cm $^{-1}$. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, và 3095 cm $^{-1}$. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 418, 454, 575, 636, 699, 771, 782, 805, 864, 894, 941, 974, 998, 1058, 1116, 1190, 1246, 1273, 1299, 1329, 1356, 1407, 1433, 1462, 1489, 1511, 1546, 1562, 1614, 1626, 1667, 1695, 2922, 2950, 2986, 3036, 3075, và 3095 cm $^{-1}$.

Vẫn theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950, và 3036 cm $^{-1}$. Nhưng theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.10.

Theo các phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.11 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.12.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.9 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.10 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.11 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.12. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.9 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.10. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.9 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.11. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.9 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.12. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, và 26,9 độ 2 θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 771, 805, 998, 1058, 1246, 1329, 1614, 1626, 2922, 2950, và 3036 cm⁻¹. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, và 26,9 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.11. Theo một phương án khác, muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, và 26,9 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.12.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit

aspartat (the muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9, và 36,0 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9, và 36,0 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,7, 7,0, 7,6, 11,8, 13,9, 14,8, 15,6, 15,8, 16,2, 17,7, 18,4, 18,7, 19,1, 19,2, 20,1, 20,6, 21,0, 21,1, 21,2, 21,7, 22,1, 22,8, 23,0, 23,1, 23,3, 23,7, 23,8, 25,0, 25,1, 25,4, 25,5, 25,7, 26,2, 27,4, 28,2, 31,2, 35,9, và 36,0 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, và 23,8 độ 2 θ . Nhưng theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.13.

Theo các phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, và 3073 cm⁻¹. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, và 3073 cm⁻¹. Theo một phương án khác,

muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 452, 574, 691, 770, 807, 1000, 1037, 1106, 1162, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1487, 1530, 1627, 1705, 2918, và 3073 cm^{-1} .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918, và 3073 cm^{-1} . Nhưng theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.14.

Theo các phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.15 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.16.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.13 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.14 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.15 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.16. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.13 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.14. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.13 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.15. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.13 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.16. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ $\text{Cu K}\alpha$, ở khoảng 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, và 23,8 độ 2θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 770, 807, 1000, 1237, 1274, 1332, 1364, 1471, 1627, 2918, và 3073 cm^{-1} . Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ

bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, và 23,8 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.15. Theo một phương án khác, muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 7,0, 7,6, 11,8, 16,2, 20,6, 21,7, và 23,8 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.16.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat (the muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6, và 28,0 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6, và 28,0 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 6,1, 9,2, 10,1, 12,0, 12,3, 12,6, 13,8, 14,0, 17,2, 17,3, 18,1, 18,4, 18,9, 19,0, 19,1, 19,6, 20,6, 21,1, 21,2, 21,5, 21,7, 22,4, 22,9, 23,5, 23,6, 24,9, 27,2, 27,4, 27,6, và 28,0 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6, và 22,4 độ 2 θ . Nhưng theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.17.

Theo các phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236,

1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, và 3071 cm^{-1} . Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, và 3071 cm^{-1} . Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 557, 618, 694, 771, 809, 917, 997, 1042, 1108, 1236, 1272, 1335, 1366, 1467, 1537, 1575, 1601, 1630, 1695, 2944, và 3071 cm^{-1} .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944, và 3071 cm^{-1} . Nhưng theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.18.

Theo các phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.19 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.20.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.17 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.18 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.19 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.20. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.17 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.18. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.17 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.19. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.17 và vết phân tích nhiệt

trọng về cơ bản phù hợp với Fig.20. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6, và 22,4 độ 2 θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 809, 997, 1236, 1272, 1335, 1366, 1601, 1630, 2944, và 3071 cm $^{-1}$. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6, và 22,4 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.19. Theo một phương án khác, muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 6,1, 9,2, 12,6, 18,4, 20,6, và 22,4 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.20.

Theo một số phương án, dạng tinh thể của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamit phosphat (muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I)) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất chín góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0, và 28,7 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất tám góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bảy góc nhiễu xạ hoặc ít nhất sáu góc nhiễu xạ hoặc ít nhất năm góc nhiễu xạ hoặc ít nhất bốn góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0, và 28,7 độ 2 θ . Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 5,5, 5,6, 7,7, 9,9, 11,2, 15,4, 16,0, 16,8, 18,2, 19,9, 20,3, 23,9, 24,2, 24,4, 26,5, 26,7, 27,0, và 28,7 độ 2 θ .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5, và 27,0 độ

20. Nhưng theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.21.

Theo các phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất chín đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, và 3069 cm^{-1} . Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất tám đỉnh hoặc ít nhất bảy đỉnh hoặc ít nhất sáu đỉnh hoặc ít nhất năm đỉnh hoặc ít nhất bốn ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, và 3069 cm^{-1} . Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa ít nhất ba đỉnh ở các vị trí được chọn từ nhóm bao gồm các đỉnh ở khoảng 461, 485, 529, 577, 638, 696, 732, 773, 786, 806, 867, 889, 1002, 1036, 1187, 1243, 1276, 1296, 1326, 1358, 1375, 1442, 1466, 1510, 1532, 1580, 1625, 1698, 2936, 2964, và 3069 cm^{-1} .

Vẫn theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936, và 2964 cm^{-1} . Nhưng theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.22.

Theo các phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.23 và/hoặc vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.24.

Vẫn theo các phương án khác, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi tổ hợp bất kỳ của dữ liệu phân tích thể hiện các phương án được đề cập trên đây. Ví dụ, theo một phương án, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.21 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.22 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.23 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.24. Theo một

phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.21 và quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.22. Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.21 và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.23. Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản phù hợp với Fig.21 và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.24. Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5, và 27,0 độ 2 θ , và quang phổ Raman chứa các đỉnh ở khoảng 786, 806, 1002, 1036, 1243, 1296, 1326, 1375, 1625, 2936, và 2964 cm⁻¹. Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5, và 27,0 độ 2 θ , và vết nhiệt lượng quét vi sai về cơ bản phù hợp với Fig.23. Theo một phương án khác, muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) chứa góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , ở khoảng 9,9, 16,8, 19,9, 20,3, 24,2, 26,5, và 27,0 độ 2 θ , và vết phân tích nhiệt trọng về cơ bản phù hợp với Fig.24.

Mẫu XRPD được hiểu là bao gồm góc nhiễu xạ (thể hiện bằng độ 2 θ) ở “khoảng” giá trị được cụ thể hóa trong bản mô tả này khi mẫu XRPD này chứa góc nhiễu xạ trong khoảng $\pm 0,3$ độ 2 θ của giá trị cụ thể đó. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết và hiểu rằng dụng cụ sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, hướng của tinh thể bột, và các tham số khác liên quan đến việc thu được mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) có thể gây ra sự biến thiên nào đó về hình dạng, cường độ, và vị trí của các vân trong mẫu nhiễu xạ. Mẫu nhiễu xạ bột tia X mà “về cơ bản phù hợp” với mẫu ở Fig.1, Fig.5, Fig.9, Fig.13, Fig.17, hoặc Fig.21 được đề cập trong bản mô tả này là mẫu XRPD mà có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này coi là thể hiện hợp chất có cùng dạng tinh thể như hợp chất mà có mẫu XRPD ở Fig.1, Fig.5, Fig.9, Fig.13, Fig.17, hoặc Fig.21. Tức là, mẫu XRPD này có thể là giống mẫu ở Fig.1, Fig.5, Fig.9, Fig.13, Fig.17, hoặc Fig.21, hoặc có khả năng hơn là nó có thể khác một

chút. Mẫu XRPD như vậy có thể không nhất thiết phải thể hiện mỗi trong số các vân của mẫu nhiễu xạ bất kỳ trong các mẫu nhiễu xạ được thể hiện trong bản mô tả này, và/hoặc có thể thể hiện sự thay đổi nhỏ về hình dạng, cường độ, hoặc độ dịch chuyển vị trí của các đường nêu trên do sự khác nhau về các điều kiện liên quan đến việc thu dữ liệu gây ra. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định xem mẫu của hợp chất ở dạng tinh thể có cùng dạng với, hay khác dạng với dạng được bộc lộ trong bản mô tả này hay không bằng cách so sánh các mẫu XRPD của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể đặt chồng mẫu XRPD của mẫu hợp chất *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua, lên Fig.1 và, dùng kiến thức và chuyên môn trong lĩnh vực này, dễ dàng xác định liệu mẫu XRPD của mẫu này về cơ bản có phù hợp với mẫu XRPD của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này hay không. Nếu mẫu XRPD này về cơ bản phù hợp với Fig.1, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có cùng dạng với hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu mẫu XRPD của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua về cơ bản phù hợp với Fig.5, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có cùng dạng với hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu mẫu XRPD của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua về cơ bản phù hợp với Fig.9, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu mẫu XRPD của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat về cơ bản phù hợp với Fig.13, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu mẫu XRPD của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat về cơ

bản phù hợp với Fig.17, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu mẫu XRPD của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat phosphat về cơ bản phù hợp với Fig.21, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này.

Quang phổ Raman được hiểu là bao gồm đỉnh (thể hiện bằng cm^{-1}) ở “khoảng” giá trị được cụ thể hóa trong bản mô tả này khi quang phổ Raman chứa đỉnh nằm trong vòng $\pm 5,0 \text{ cm}^{-1}$ của giá trị cụ thể đó. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng biết và hiểu rằng dụng cụ sử dụng, độ ẩm, nhiệt độ, hướng của tinh thể bột, và các tham số khác liên quan đến việc thu được quang phổ Raman có thể gây ra sự biến thiên nào đó về hình dạng, cường độ, và vị trí của đỉnh trong quang phổ. Quang phổ Raman mà “về cơ bản phù hợp” với mẫu ở Fig.2, Fig.6, Fig.10, Fig.14, Fig.18, hoặc Fig.22 được đề cập trong bản mô tả này là quang phổ Raman mà có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này coi là thể hiện hợp chất có dạng tinh thể tương tự như dạng hợp chất mà có quang phổ Raman ở Fig.2, Fig.6, Fig.10, Fig.14, Fig.18, hoặc Fig.22. Tức là, quang phổ Raman có thể giống mẫu ở Fig.2, Fig.6, Fig.10, Fig.14, Fig.18, hoặc Fig.22, hoặc có khả năng hơn là nó có thể khác một chút. Quang phổ Raman có thể không nhất thiết phải thể hiện mỗi trong số các đỉnh của phổ bất kỳ trong số các phổ được thể hiện trong bản mô tả này, và/hoặc có thể thể hiện sự thay đổi nhỏ về hình dạng, cường độ, hoặc dịch chuyển vị trí của các đỉnh nêu trên do sự khác nhau về điều kiện liên quan đến việc thu dữ liệu. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có khả năng xác định xem liệu mẫu hợp chất tinh thể có cùng dạng với, hoặc khác dạng với, dạng được bộc lộ trong bản mô tả này hay không bằng cách so sánh phổ Raman của chúng. Ví dụ, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể đặt chồng quang phổ Raman của mẫu *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat hydroclorua, lên Fig.2 và, dùng kiến thức và chuyên môn trong lĩnh vực này, dễ dàng xác định liệu quang phổ Raman của mẫu này về cơ bản có phù hợp với quang phổ Raman của hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này hay không. Nếu quang phổ Raman về

cơ bản phù hợp với Fig.6, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có cùng dạng với hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.10, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.14, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.18, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này. Tương tự, nếu quang phổ Raman về cơ bản phù hợp với Fig.22, dạng của mẫu có thể được xác định dễ dàng và chính xác là có dạng tương tự với dạng axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ngoài ra, cũng cần hiểu rằng hợp chất hoặc muối có công thức (I) hoặc (II) có thể tồn tại ở dạng hỗn biến ngoài dạng được thể hiện trong công thức và dạng này cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ, trong khi hợp chất có công thức (I) và (II) được mô tả là chứa gốc pyridin-2-on, chất hỗn biến 2-hydroxypyridin tương ứng cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rõ rằng chất dẫn xuất bảo vệ nhất định của hợp chất có công thức (I) hoặc (II), mà có thể được tạo ra trước hoặc sau giai đoạn loại bỏ nhóm bảo vệ cuối cùng, có thể không có hoạt tính dược lý như vậy, nhưng có thể, trong một vài trường hợp nhất định, được dùng theo đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa và sau đó được chuyển hóa trong cơ thể để tạo ra hợp chất theo sáng chế mà có hoạt tính dược lý. Do đó, dẫn xuất đó có thể được mô tả là “tiền dược chất”.

Ví dụ về tiền dược chất thích hợp của hợp chất theo sáng chế được mô tả trong tài liệu *Drugs of Today*, tập 19, số 9, 1983, trang 499 - 538 và trong tài liệu *Topics in Chemistry*, chương 31, trang 306 - 316 và trong “*Design of Prodrugs*” của H. Bundgaard, Elsevier, 1985, chương 1. Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng, một số gốc nhất định được biết là “tiền gốc” đối với người trong ngành, ví dụ như được mô tả bởi H. Bundgaard trong tài liệu “*Design of*

Prodrugs” có thể được đưa vào các nhóm chức phù hợp khi các nhóm chức này có mặt trong hợp chất theo sáng chế. “Tiền gốc” được ưu tiên của hợp chất theo sáng chế bao gồm: este, cacbonat este, hemi-este, phosphat este, nitro este, sulfat este, sulfoxit, amit, carbamat, azo-, phosphamit, glycosit, ete, axetal, và dẫn xuất ketal của hợp chất có công thức (I) hoặc (II).

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế ở dạng tiền dược chất có thể khiến người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này thực hiện một trong các lựa chọn sau: (a) thay đổi sự xâm nhập của hợp chất in vivo; (b) thay đổi thời gian hoạt động của hợp chất in vivo; (c) thay đổi sự vận chuyển hoặc phân phối hợp chất in vivo; (d) thay đổi tính tan của hợp chất in vivo; và (e) khắc phục hoặc khắc phục tác dụng phụ hoặc khó khăn khác gặp phải với hợp chất đó.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị, mà giống với hợp chất được đề cập trong công thức (I), nhưng trên thực tế một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối khác với nguyên tử khối hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên. Ví dụ về chất đồng vị mà có thể kết hợp được với hợp chất theo sáng chế và muối dược dụng của nó bao gồm chất đồng vị của hydro, carbon, nitơ, oxy, phot pho, lưu huỳnh, flo, iot, và clo, như ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I , và ^{125}I .

Hợp chất theo sáng chế và muối dược dụng của hợp chất này mà chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của các nguyên tử khác là nằm trong phạm vi của sáng chế. Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế, ví dụ, hợp chất mà đồng vị phóng xạ như ^3H hoặc ^{14}C được kết hợp lại vào, là hữu ích trong thử nghiệm về phân phối mô của thuốc và/hoặc cơ chất. Đồng vị được đánh dấu bằng triti, ví dụ, ^3H , và cacbon-14, ví dụ, ^{14}C là được ưu tiên đặc biệt do dễ điều chế và phát hiện. Đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (chụp xạ hình cắt lớp positron), và đồng vị ^{125}I đặc biệt là hữu ích trong SPECT (chụp cắt lớp vi tính xạ hình photon đơn), tất cả đều hữu ích trong việc chụp não. Ngoài ra, sự thay thế bằng đồng vị nặng hơn như deuteri, ví dụ, ^2H , có thể mang lại những lợi ích điều trị nhất định do sự trao đổi chất ổn định hơn, ví dụ, gia tăng chu kỳ nửa phân rã in vivo hoặc giảm yêu cầu về liều dùng và, vì thế, có thể được ưu tiên trong một vài trường hợp. Hợp chất đánh dấu đồng vị phóng xạ có công thức (I) và sau đó theo sáng chế thông thường có thể được điều chế bằng cách thực hiện quy trình được bộc lộ trong sơ đồ và/hoặc trong ví dụ dưới đây,

bằng cách thể chất phản ứng được đánh dấu đồng vị có sẵn cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Định nghĩa

Các thuật ngữ được dùng với nghĩa được chấp nhận của chúng. Các định nghĩa sau đây nhằm làm rõ, nhưng không giới hạn, các thuật ngữ được giải thích.

"Dược dụng" dùng để chỉ hợp chất, chất, chế phẩm, và dạng liều lượng mà, trong phạm vi đánh giá y tế hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không gây ra độc tố, kích ứng hay vấn đề hoặc biến chứng quá mức khác, phù hợp với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "muối dược dụng" dùng để chỉ muối mà duy trì hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất mục tiêu và có tác dụng gây độc không mong muốn tối thiểu. Muối dược dụng này có thể được điều chế tại chỗ ở bước tách và tinh chế cuối cùng của hợp chất, hoặc bằng cách cho phản ứng riêng rẽ hợp chất đã được tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của nó với bazơ hoặc axit tương ứng thích hợp.

Dược phẩm

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm (còn được gọi là chế phẩm dược) chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và một hoặc nhiều tá dược (còn được gọi là chất mang và/hoặc chất pha loãng trong lĩnh vực dược). Tá dược là dược dụng với nghĩa là thích ứng với các thành phần khác của chế phẩm và không gây độc cho đối tượng nhận nó (tức là người bệnh).

Tá dược dược dụng bao gồm các loại tá dược sau: chất pha loãng, chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất trợ trượt, chất tạo hạt, chất phủ, chất tạo ẩm, dung môi, đồng dung môi, chất tạo huyền phù, chất nhũ hóa, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất giấu mùi, chất tạo màu, chất chống đóng bánh, chất tạo ẩm, chất chelat hóa, chất làm dẻo, chất làm tăng độ nhớt, chất chống oxy hóa, chất bảo quản, chất ổn định, chất hoạt động bề mặt và chất đệm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng tá dược dược dụng có thể có nhiều hơn một chức năng và có thể đóng vai trò thay thế tùy thuộc vào việc có bao nhiêu tá dược có mặt trong chế phẩm và có các thành phần nào khác có mặt trong chế phẩm.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có kiến thức và kỹ năng để cho phép họ lựa chọn tá dược được dụng với lượng thích hợp để sử dụng theo sáng chế. Ngoài ra, có nhiều nguồn sẵn có đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này mô tả tá dược được dụng và có thể là hữu dụng để lựa chọn tá dược được dụng. Ví dụ bao gồm tài liệu Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), và The Handbook of Pharmaceutical Tá dược (American Pharmaceutical Association và Pharmaceutical Press).

Dược phẩm theo sáng chế được điều chế bằng cách sử dụng kỹ thuật và phương pháp đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Một số trong số các phương pháp thông thường được sử dụng trong lĩnh vực này được mô tả trong tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dược phẩm bao gồm việc trộn (nhào trộn) hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, với ít nhất một tá dược.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị chứa lượng định trước của hoạt chất trên mỗi liều đơn vị. Liều đơn vị như vậy có thể chứa lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, hoặc phần của liều có hiệu quả điều trị sao cho dạng liều lượng đa đơn vị có thể được sử dụng ở thời điểm cho trước để đạt được liều có hiệu quả điều trị. Chế phẩm liều đơn vị được ưu tiên là chế phẩm chứa hoạt chất với liều hoặc phân liều hằng ngày, như được mô tả ở trên, hoặc phần thích hợp của nó. Ngoài ra, dược phẩm như vậy có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp đã biết trong lĩnh vực dược.

Dược phẩm có thể được làm thích ứng để sử dụng theo đường bất kỳ, ví dụ, theo đường miệng (kể cả trong má hoặc dưới lưỡi), qua trực tràng, trong mũi, khu trú (bao gồm trong má, dưới lưỡi hoặc dưới da), trong âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa. Chế phẩm như vậy có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực dược, ví dụ bằng cách kết hợp hoạt chất với (các) tá dược.

Khi được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng đơn vị riêng rẽ như viên nén hoặc viên nang, bột hoặc hạt, dung dịch hoặc huyền phù trong chất lỏng hệ nước hoặc không phải hệ nước, bột hoặc bột xộp ăn được, nhũ tương lỏng hệ dầu trong nước hoặc nhũ tương lỏng hệ nước trong dầu. Hợp chất hoặc

muối của nó theo sáng chế hoặc được phẩm theo sáng chế cũng có thể được bào chế thành dạng kẹo, bánh xốp và/hoặc chế phẩm đặt lưỡi để sử dụng ở dạng thuốc “tan nhanh”.

Ví dụ, để sử dụng qua đường miệng ở dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần dược chất hoạt tính có thể được kết hợp với tá dược trợ dược dụng không độc dùng cho đường miệng như etanol, glyxero, nước và tương tự. Bột hoặc hạt được bào chế bằng cách nghiền nhỏ hợp chất đến cỡ mịn thích hợp và trộn với chất mang dược dụng đã được nghiền nhỏ tương tự như cacbohydrat ăn được, như, ví dụ tinh bột hoặc manitol. Chất tạo hương, chất bảo quản, chất phân tán và chất tạo màu cũng có thể có mặt.

Viên nang được bào chế bằng cách tạo ra hỗn hợp bột, như được mô tả ở trên, và nạp vào vỏ gelatin hoặc không phải gelatin đã được tạo trước. Chất trợ trượt và chất làm trơn như silic oxit dạng keo, bột talc, magie stearat, canxi stearat, polyetylen glycol dạng rắn có thể được bổ sung vào hỗn hợp bột trước khi nạp. Chất gây rã hoặc chất làm ổn định như thạch aga-aga, canxi cacbonat, hoặc natri cacbonat cũng có thể được bổ sung vào để cải thiện độ khả dụng của thuốc khi viên nang được tiêu hóa.

Ngoài ra, nếu mong muốn hoặc cần thiết, chất kết dính, chất làm trơn, chất gây rã và chất tạo màu thích hợp cũng có thể được đưa vào hỗn hợp. Chất kết dính thích hợp bao gồm tinh bột, gelatin, đường tự nhiên, như glucoza hoặc beta-lactoza, chất tạo ngọt từ ngô, gôm tự nhiên và tổng hợp như acaxia, tragacanth, natri alginat, carboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, sáp, và tương tự. Chất làm trơn được sử dụng trong dạng liều lượng này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua, và tương tự. Chất gây rã bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột, metyloxenluloza, agar, bentonit, gôm xanthan, và tương tự.

Viên nén được bào chế, ví dụ, bằng cách tạo ra hỗn hợp bột, nghiền hoặc nén, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã, và nén thành viên nén. Hỗn hợp bột được tạo ra bằng cách trộn hợp chất, đã được nghiền nhỏ một cách thích hợp, với chất pha loãng hoặc bazơ như được mô tả ở trên, và tùy ý, với chất kết dính như carboxymetylxenluloza, và aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất hãm dung dịch như parafin, chất gia tăng hấp thụ như muối bậc bốn, và/hoặc chất hấp phụ như bentonit, cao lanh, hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột này có thể được tạo hạt bằng cách thấm chất kết dính như xi rô, hồ tinh bột, nhựa keo acadia, hoặc dung dịch

xenlulo hoặc chất polyme và ép qua sàng. Theo cách tạo hạt khác, hỗn hợp bột có thể được cho đi qua máy tạo viên nén, làm cho phôi được tạo thành không hoàn toàn được nghiền vụn thành hạt. Hạt này có thể được làm trơn để tránh bám dính vào khuôn tạo viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, bột talc hoặc dầu khoáng. Sau đó, hỗn hợp đã được làm trơn được nén thành viên nén. Hợp chất hoặc muối theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với chất mang trơn chảy tự do và được nén thành viên nén một cách trực tiếp mà không trải qua công đoạn nghiền hoặc tạo phôi. Lớp phủ bảo vệ trong suốt bao gồm lớp vỏ bọc kín bằng xenlulo, lớp bao đường hoặc vật liệu polyme, và lớp bao bóng bằng sáp có thể được tạo ra. Chất màu có thể được bổ sung vào lớp phủ này để phân biệt các liều lượng khác nhau.

Chất lỏng dùng đường miệng như dung dịch, xi rô và cốm ngọt có thể được bào chế ở dạng đơn vị liều sao cho lượng nhất định chứa lượng định trước của hoạt chất. Xi rô có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế trong dung dịch nước được tạo mùi một cách thích hợp, trong khi cốm ngọt được bào chế thông qua việc sử dụng tá dược chứa cốm không độc. Huyền phù có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất hoặc muối theo sáng chế trong tá dược không độc. Chất ổn định và chất nhũ hóa, như rượu isostearyl đã etoxyl hóa và este polyoxyetylen sorbitol, chất bảo quản, tá dược tạo hương như dầu bạc hà, chất tạo ngọt tự nhiên, sacarin, hoặc chất tạo ngọt nhân tạo khác, và tương tự, cũng có thể được bổ sung.

Nếu thích hợp, chế phẩm liều đơn vị để sử dụng qua đường miệng có thể được tạo vi nang. Chế phẩm này cũng có thể được bào chế để giải phóng kéo dài hoặc giải phóng chậm, ví dụ, bằng cách phủ hoặc bao chất dạng hạt trong polyme hoặc sáp, hoặc tương tự.

Theo sáng chế, viên nén và viên nang là được ưu tiên để phân phối dược phẩm.

Theo phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 1 của muối của axit

clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua được thể hiện ở dạng hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-

flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat trong đó ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat có mặt ở dạng muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat có mặt ở dạng muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat có mặt ở dạng muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó

ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50% trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat trong đó ít nhất 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat có mặt ở dạng axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat trong đó ít nhất 20% trọng lượng, hoặc ít nhất 30% trọng lượng, hoặc ít nhất 40% trọng lượng, hoặc ít nhất 50%

trọng lượng, hoặc ít nhất 60% trọng lượng, hoặc ít nhất 70% trọng lượng, hoặc ít nhất 80% trọng lượng, hoặc ít nhất 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat phosphat có mặt ở dạng axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat phosphat trong đó ít nhất 95% trọng lượng, hoặc ít nhất 96% trọng lượng, hoặc ít nhất 97% trọng lượng, hoặc ít nhất 98% trọng lượng, hoặc ít nhất 99% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,5% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,8% trọng lượng, hoặc ít nhất 99,9% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat phosphat có mặt ở dạng axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa muối được dụng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat, cụ thể muối của axit clohydric, axit aspartic salt, muối của axit hipuric, hoặc muối của axit phosphoric, trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của muối là vô định hình. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa muối được dụng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat, cụ thể muối của axit clohydric, axit aspartic salt, muối của axit hipuric, hoặc muối của axit phosphoric, trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của muối là vô định hình. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa muối được dụng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidat, cụ thể muối của axit clohydric, axit aspartic salt, muối của axit hipuric, hoặc muối của axit phosphoric, trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn

1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của muối là vô định hình.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 1 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hydroclorua trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-

dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với hydrat 2 của muối của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60%

trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

(triflometyl)benzamidit hydroclorua trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua có mặt ở dạng khác với muối khan của axit clohydric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit aspartat trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit aspartat có mặt ở dạng khác với muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit aspartat trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

(triflometyl)benzamidit aspartat có mặt ở dạng khác với muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng

chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat có mặt ở dạng khác với muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng khác với muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng khác với muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-

flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid hipurat có mặt ở dạng khác với muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat trong đó không nhiều hơn 90% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat có mặt ở dạng khác với muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat trong đó không nhiều hơn 80% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 70% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 60% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 50% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 40% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 30% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 20% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 10% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat có mặt ở dạng khác với muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat trong đó không nhiều hơn 5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 4% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 3% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 1% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,5% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,2% trọng lượng, hoặc không nhiều hơn 0,1% trọng lượng của *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid phosphat có mặt ở dạng khác với muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I) được mô tả trong bản mô tả này.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “điều trị” dùng để chỉ việc làm nhẹ bớt tình trạng bệnh cụ thể, làm thuyên giảm hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của tình trạng bệnh, làm chậm hoặc chấm dứt sự tiến triển của tình trạng bệnh, và ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của tình trạng bệnh ở người bệnh hoặc đối tượng đã mắc hoặc được chẩn đoán từ trước.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho động vật có vú, cụ thể là người, mắc hội chứng ruột kích thích (IBS) bao gồm dạng phân bị tiêu chảy chiếm ưu thế, bị táo bón chiếm ưu thế hoặc tương tự, chướng bụng cơ năng, táo bón cơ năng, tiêu chảy cơ năng, rối loạn cơ năng ruột không rõ ràng, hội chứng đau bụng cơ năng, táo bón tự phát mãn tính, các rối loạn chức năng thực quản, rối loạn chức năng dạ dày, đau hậu môn cơ năng, viêm đại tràng, các bệnh tăng sinh như ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến giáp thể vảy, ung thư tuyến giáp thể nang, ung thư tuyến giáp tự thân, ung thư tuyến giáp thể nhú, u não, ung thư buồng trứng phúc mạc, u rốn, ung thư phổi khác, ung thư đầu và cổ, u thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, hội chứng Von Hippel-Lindau và u thận, ung thư vú, ung thư ống dẫn trứng, ung thư buồng trứng, ung thư tế bào chuyển tiếp, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thực quản và ngã ba thực quản, ung thư mật và ung thư tuyến hoặc kết hợp các bệnh này. Việc điều trị như vậy bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, cho động vật có vú được đề cập, cụ thể là người. Việc điều trị cũng có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó, cho động vật có vú được đề cập, cụ thể là người.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" có nghĩa là lượng được chất hoặc tác nhân được mà tạo ra đáp ứng sinh học hoặc y học của mô, cơ thể, động vật hoặc người mà được mong muốn, ví dụ, bởi nhà nghiên cứu hoặc thầy thuốc lâm sàng.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng bất kỳ mà giúp cải thiện hiệu quả điều trị, làm lành, phòng ngừa, hoặc thuyên giảm bệnh, rối loạn, hoặc tác dụng phụ, hoặc kìm hãm tốc độ tiến triển bệnh hoặc rối loạn, so với đối tượng tương ứng không nhận lượng này. Phạm vi của thuật ngữ này cũng bao gồm lượng hữu hiệu để tăng cường chức năng sinh lý thông thường. Lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I), cũng như muối của nó dùng để điều trị có thể được sử dụng ở dạng hóa chất thô. Ngoài ra, hoạt chất có thể có mặt ở dạng dược phẩm. Trong khi có thể là, lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó dùng để điều trị có thể được sử dụng ở dạng hóa chất thô, nó thường có mặt ở dạng hoạt chất của dược phẩm hoặc chế phẩm.

Lượng hữu hiệu điều trị cụ thể của hợp chất hoặc muối của nó theo sáng chế phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, độ tuổi và cân nặng của đối tượng (người bệnh) được điều trị, rối loạn cụ thể cần điều trị và mức độ trầm trọng của nó, bản chất của chế phẩm/dược phẩm, và đường sử dụng, và chủ yếu phụ thuộc vào quyết định của thầy thuốc và bác sĩ thú y. Thông thường, hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó được sử dụng để điều trị với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng của đối tượng nhận (người bệnh, động vật có vú) mỗi ngày và thông thường hơn là trong khoảng từ 0,1 đến 10mg/kg thể trọng mỗi ngày. Liều lượng hằng ngày chấp nhận được có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến khoảng 1000mg/ngày, và tốt hơn là từ khoảng 1 đến khoảng 100mg/ngày. Lượng này có thể được đưa ra theo liều riêng rẽ mỗi ngày hoặc theo nhiều liều nhỏ (như hai, ba, bốn, năm hoặc nhiều hơn) mỗi ngày sao cho tổng liều hằng ngày là như nhau. Lượng hữu hiệu của muối của hợp chất có thể được xác định theo tỷ lệ của chính lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I). Liều lượng tương tự phải là thích hợp để điều trị tình trạng bệnh được mô tả trong bản mô tả này để điều trị. Nói chung, việc xác định liều lượng thích hợp có thể dễ dàng đạt được bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực y hoặc dược.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc chữa bệnh khác. Do đó, sáng chế đề xuất hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối được dụng của nó và một hoặc nhiều thuốc chữa bệnh khác. Hỗn hợp như vậy có thể được trình bày một cách riêng rẽ (trong đó mỗi hoạt chất là trong một chế phẩm riêng) hoặc các hoạt chất là có mặt trong cùng một chế phẩm kết hợp.

Hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc được đồng sử dụng với các thuốc chữa bệnh khác, đặc biệt là chất mà có thể tăng cường hoạt tính hoặc thời gian sử dụng của hợp chất. Liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và việc sử dụng ít nhất một phương pháp điều trị khác. Theo một phương án, liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và liệu pháp phẫu thuật. Theo một phương án, liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và liệu pháp phóng xạ. Theo một phương án, liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất hỗ trợ chăm sóc (vi

dụ, ít nhất một chất chống nôn). Theo một phương án, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một tác nhân hóa trị liệu khác. Theo một phương án cụ thể, sáng chế bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất theo sáng chế và ít nhất một chất chống khối u. Nhưng theo một phương án khác, sáng chế bao gồm pháp đồ điều trị trong đó bản thân chất ức chế RET theo sáng chế là không có hoạt tính hoặc không có hoạt tính đáng kể, nhưng khi được kết hợp với một liệu pháp khác, mà có thể có hoặc không có hoạt tính như liệu pháp riêng rẽ, sự kết hợp này tạo ra kết quả chữa bệnh hữu ích.

Thuật ngữ “đồng sử dụng” và dẫn xuất của nó như được sử dụng trong bản mô tả này dùng để chỉ việc sử dụng đồng thời hoặc cách thức sử dụng liên tiếp riêng rẽ bất kỳ của hợp chất ức chế RET, như được mô tả trong bản mô tả này, và hoạt chất hoặc hoạt chất bổ sung, cụ thể là hoạt chất đã biết là hữu ích trong việc điều trị bệnh ung thư, bao gồm việc điều trị bằng liệu pháp hóa học và bức xạ. Thuật ngữ hoạt chất hoặc hoạt chất bổ sung, như được sử dụng trong bản mô tả này, bao gồm hợp chất hoặc thuốc chữa bệnh bất kỳ đã biết hoặc chứng tỏ là có đặc tính có lợi khi được sử dụng cho người bệnh cần điều trị bệnh ung thư. Tốt hơn là, nếu việc sử dụng không phải là đồng thời, hợp chất này được sử dụng trong khoảng thời gian gần nhau. Hơn nữa, không nhất thiết là hợp chất phải được sử dụng với cùng dạng liều, chẳng hạn, một hợp chất có thể được sử dụng khu trú và một hợp chất khác có thể được sử dụng qua đường miệng.

Thông thường, thuốc chống khối u bất kỳ mà có hoạt tính chống lại khối u mắc phải cần điều trị có thể được đồng sử dụng để điều trị các bệnh ung thư cụ thể theo sáng chế. Ví dụ về thuốc như vậy có thể tìm được trong tài liệu: Cancer Principles and Practice of Oncology của V.T. Devita và S. Hellman (editors), 6th edition (February 15, 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết rõ hỗn hợp nào của thuốc là hữu ích dựa vào các đặc tính cụ thể của dược chất và bệnh ung thư liên quan. Thuốc chống khối u thông thường hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, thuốc chống vi cấu trúc hình ống như diterpenoit và vinca alkaloit; phức chất phối trí platin; chất alkyl hóa như nitơ mù tạt, oxazaphosphorin, alkylsulfonat, gốc nitơ, và triazen; chất kháng sinh như anthracyclin, actinomycin và bleomycin; chất ức chế topoisomeraza II như epipodophylotoxin; chất chống chuyển hóa như đồng đẳng purin và pyrimidin và hợp

chất chống folat; chất ức chế topoisomera I như camptotecin; hormone và chất tương tự hormone; chất ức chế ADN methyltransferaza như azacitidin và decitabin; chất ức chế đường truyền tín hiệu; chất ức chế tạo mạch không phải thụ thể tyrosin kinaza; thuốc dùng cho liệu pháp miễn dịch, thuốc proapoptotic, và chất ức chế phát tín hiệu trong chu trình tế bào.

Thông thường, thuốc bất kỳ dùng cho liệu pháp hóa học mà có hoạt tính chống lại bệnh ung thư mắc phải được điều trị có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế, miễn là thuốc cụ thể là tương thích về mặt lâm sàng với liệu pháp sử dụng hợp chất theo sáng chế. Thuốc chống khối u thông thường hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, thuốc kháng sinh chống khối u, thuốc chống giãn phân, chất tương tự nucleosit, chất ức chế topoisomera I và II, hormone và chất tương tự hormone; retinoid, chất ức chế histon deacetylaza; chất ức chế đường truyền tín hiệu bao gồm chất ức chế sự tăng trưởng tế bào và chức năng của yếu tố tăng trưởng, chất ức chế sự tạo mạch, và chất ức chế serin/threonin hoặc kinaza khác; chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin; thuốc dùng trong liệu pháp đối nghĩa và liệu pháp miễn dịch, bao gồm monoclonal, vacxin hoặc các chất sinh học khác.

Chất tương tự nucleosit là hợp chất mà được chuyển hóa thành deoxynucleotit triphosphat và liên quan đến việc sao chép ADN thay cho xytosin. ADN methyltransferaza liên kết cộng hóa trị với bazơ được biến đổi để tạo ra enzym bất hoạt và làm giảm sự methyl hóa ADN. Ví dụ về chất tương tự nucleosit bao gồm azacitidin và decitabin mà được sử dụng để điều trị loạn sản tủy. Chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) bao gồm vorinostat, để điều trị u lymphô tế bào T ở da. HDAC biến đổi nhiễm sắc thể thông qua quá trình deacetyl hóa histon. Ngoài ra, chúng có nhiều cơ chế bao gồm yếu tố phiên mã và phân tử tín hiệu. Chất ức chế HDAC khác đang được phát triển.

Chất ức chế đường truyền tín hiệu là chất ức chế mà phong bế hoặc kìm hãm quy trình hóa học mà gây ra sự thay đổi nội bào. Như được sử dụng trong bản mô tả này, sự thay đổi này là sự tăng sinh hoặc biệt hóa hoặc tỷ lệ sống tế bào. Chất ức chế đường truyền tín hiệu hữu dụng theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza, kinaza không phải thụ thể tyrosin, chất phong bế miền SH2/SH3, serin/threonin kinaza, phosphatidyl inositol-3-OH kinaza, tín hiệu

myoinositol, và gen đột biến gây ung thư Ras. Chất ức chế đường truyền tín hiệu có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm và phương pháp được mô tả ở trên.

Chất ức chế tạo mạch kinaza thụ thể cũng có thể là hữu ích theo sáng chế. Chất ức chế tạo mạch bao gồm VEGFR và TIE-2 được đề cập ở trên đối với chất ức chế truyền tín hiệu (cả hai loại kinaza thụ thể tyrosin). Chất ức chế khác có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Ví dụ, chất kháng sinh kháng VEGF, mà không nhận biết VEGFR (kinaza thụ thể tyroxin), nhưng gắn kết với phối tử; chất ức chế phân tử nhỏ của integrin ($\alpha_v\beta_3$) mà ức chế sự tạo mạch; endostatin và angiostatin (non-RTK) cũng có thể chứng tỏ là hữu ích khi kết hợp với hợp chất theo sáng chế. Một ví dụ về chất kháng sinh VEGFR là bevacizumab (AVASTIN®).

Một số chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng vẫn đang được phát triển và bao gồm chất đối kháng phối tử, chất kháng sinh, chất ức chế tyroxin kinaza, oligonucleotit đối mã và aptamer. Bất kỳ trong số các chất ức chế thụ thể yếu tố phát triển này đều có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế trong bất kỳ chế phẩm và phương pháp/sử dụng được mô tả trong bản mô tả này. Trastuzumab (Herceptin®) là một ví dụ về chất ức chế kháng thể kháng erbB2 có chức năng của yếu tố tăng trưởng. Một ví dụ của chất ức chế kháng thể kháng erbB1 có chức năng của yếu tố tăng trưởng là cetuximab (ErbixTM, C225). Bevacizumab (Avastin®) là một ví dụ của kháng thể đơn dòng kháng trực tiếp VEGFR. Ví dụ về chất ức chế phân tử nhỏ của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, lapatinib (Tykerb®) và erlotinib (TARCEVA®). Imatinib mesylat (GLEEVEC®) là một ví dụ về chất ức chế PDGFR. Ví dụ về chất ức chế VEGFR bao gồm pazopanib (Votrient®), ZD6474, AZD2171, PTK787, sunitinib và sorafenib.

Chất chống vi cấu trúc hoặc chống giãn phân là chất đặc hiệu pha có hoạt tính chống lại vi cấu trúc của tế bào khối u trong pha M hoặc pha giãn phân của chu trình tế bào. Ví dụ về chất chống vi cấu trúc bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, diterpenoid và vinca alkaloid.

Diterpenoid, mà thu được từ nguồn tự nhiên, là chất chống ung thư đặc hiệu pha mà hoạt động ở pha G2/M của chu trình tế bào. Được tin rằng diterpenoid làm ổn định đơn vị nhỏ β -tubulin của vi cấu trúc, bằng cách gắn kết với protein này. Sự mất liên kết của protein xuất hiện sau đó được kìm hãm bởi việc kìm hãm sự giãn phân và tiếp

đó là sự chết tế bào. Ví dụ về diterpenoit bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, paclitaxel và đồng đẳng của nó docetaxel.

Paclitaxel, 5 β ,20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexa-hydroxytax-11-en-9-on 4,10-diaxetat 2-benzoat 13-este với (2*R*,3*S*)-*N*-benzoyl-3-phenylisoserin; là sản phẩm diterpen tự nhiên được phân lập từ cây thủy tùng châu Á thái bình dương *Taxus brevifolia* và có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm TAXOL[®]. Đó là thành viên của họ taxan của terpen. Nó được phân lập lần đầu tiên vào năm 1971 bởi Wani và cộng sự J. Am. Chem. Soc., 93:2325 (1971), người đã phân biệt hóa cấu trúc của nó bằng phương pháp hóa học và kết tinh đồ tia X. Một cơ chế cho hoạt tính của nó là khả năng gắn kết của paclitaxel với tubulin, nhờ đó kìm hãm sự tăng sinh tế bào ung thư. Schiff et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77:1561-1565 (1980); Schiff et al., Nature, 277:665-667 (1979); Kumar, J. Biol. Chem, 256: 10435-10441 (1981). Để xem xét sự tổng hợp và hoạt tính chống ung thư của một số dẫn xuất paclitaxel, xem tài liệu: D. G. I. Kingston *et al.*, Studies trong Organic Chemistry vol. 26, entitled "New trends trong Natural Products Chemistry 1986", Attaur-Rahman, P.W. Le Quesne, Eds. (Elsevier, Amsterdam, 1986) pp 219-235.

Paclitaxel đã được phê chuẩn để sử dụng trong lâm sàng để điều trị bệnh ung thư buồng trứng dai dẳng ở Mỹ (Markman et al., Yale Journal of Biology và Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Int. Med., 111:273,1989) và cho việc điều trị bệnh ung thư vú (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991.). Nó là ứng viên tiềm năng cho việc điều trị bệnh ung thư ở da (Einzig et. al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) và ung thư biểu mô đầu và cổ (Forastire et. al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). Hợp chất này cũng thể hiện tiềm năng điều trị bệnh thận đa u nang (Woo et. al., Nature, 368:750. 1994), ung thư phổi và sốt rét. Việc điều trị cho bệnh nhân bằng paclitaxel làm tiêu tủy xương (multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et. al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998) liên quan đến thời gian sử dụng liều trên nồng độ ngưỡng (50nM) (Kearns, C.M. et. al., Seminars trong Oncology, 3(6) p,16-23, 1995).

Docetaxel, (2*R*,3*S*)- *N*-carboxy-3-phenylisoserin *N*-*tert*-butyl este, 13-este với 5 β -20-epoxy-1,2 α ,4,7 β ,10 β ,13 α -hexahydroxytax-11-en-9-on 4-axetat 2-benzoat, trihydrat; có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm là TAXOTERE[®]. Docetaxel được chỉ định để điều trị bệnh ung thư vú. Docetaxel là dẫn xuất bán tổng hợp của paclitaxel với lượng vừa đủ, được điều chế bằng cách sử dụng tiền dược chất

tự nhiên, 10-deaxetyl-baccatin III, được chiết từ gai của cây thủy tùng châu Âu. Độc tố giới hạn liều của docetaxel là neutropenia.

Vinca alkaloid là thuốc chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây dừa cạn. Vinca alkaloid hoạt động ở pha M (giãn phân) của chu trình tế bào bằng cách gắn kết đặc hiệu với tubulin. Kết quả là, phân tử tubulin được gắn kết không còn khả năng polyme hóa thành vi cấu trúc. Sự giãn phân được tin là bị kìm hãm trong pha meta và tiếp đó là sự chết tế bào. Ví dụ về vinca alkaloid bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, vinblastin, vincristin, và vinorelbin.

Vinblastin, vincalkebblastin sulfat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng VELBAN[®] ở dạng dung dịch để tiêm. Mặc dù nó có thể được chỉ định làm liệu pháp song song thứ hai cho nhiều khối u rắn, nó được chỉ định chủ yếu trong việc điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và u lymphô bao gồm bệnh Hodgkin; và u lymphô bạch huyết bào và mô bào. Sự tiêu hủy là tác dụng phụ giới hạn liều của vinblastin.

Vincristin, vincalkebblastin, 22-oxo-, sulfat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng ONCOVIN[®] ở dạng dung dịch để tiêm. Vincristin được chỉ định để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính và cũng được phát hiện là hữu ích trong các phác đồ điều trị u lymphô ác tính Hodgkin và không Hodgkin. Tác dụng gây rụng tóc và thần kinh là tác dụng phụ phổ biến nhất của vincristine và ở mức độ thấp hơn là gây ra tác dụng tiêu hủy tủy và niêm mạc hệ dạ dày ruột.

Vinorelbin, 3',4'-didehydro-4'-deoxy-C'-norvincalkebblastine [R-(R*,R*)-2,3-dihydroxybutanedioat (1:2)(salt)], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch để tiêm chứa vinorelbin tartrat (NAVELBINE[®]), là vinca alkaloid bán tổng hợp. Vinorelbin được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các chất hóa trị liệu khác, như cisplatin, trong việc điều trị khối u rắn, cụ thể là ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư vú tiến triển, ung thư tuyến tiền liệt dai dẳng do hormone. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của vinorelbin.

Phức chất phối trí platin là thuốc chống ung thư đặc hiệu không phụ thuộc pha, mà là tương tác với ADN. Phức chất platin đi vào tế bào khối u, chịu sự hydrat hóa vào tạo ra các liên kết ngang trong và ngoài sợi với ADN gây ra tác dụng sinh học ngược cho khối u. Ví dụ về phức chất phối trí platin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, cisplatin và carboplatin.

Cisplatin, cis-diamindicloplatinum, có bán sẵn trên thị trường ở dạng PLATINOL[®] ở dạng dung dịch để tiêm. Cisplatin được chỉ định chủ yếu trong việc điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và ung thư buồng trứng di căn và ung thư tuyến tiền liệt tiến triển. Tác dụng phụ giới hạn liều chủ yếu của cisplatin là gây hại thận, mà có thể kiểm soát bằng cách hydrat hóa và đi tiểu, và gây hại sọ não.

Carboplatin, platin, diamin [1,1-xyclobutane-dicarboxylate(2-)-O,O'], có bán sẵn trên thị trường ở dạng PARAPLATIN[®] ở dạng dung dịch để tiêm. Carboplatin được chỉ định chủ yếu trong điều trị tuyến đầu và tuyến thứ hai của bệnh ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển. Sự tiêu hủy tủy xương là độc tính giới hạn liều của carboplatin.

Chất alkyl hóa là thuốc chống ung thư đặc hiệu không pha và ái điện tử mạnh. Thông thường, chất alkyl hóa tạo ra liên kết cộng hóa trị, bằng cách alkyl hóa, với ADN thông qua gốc ái nhân của phân tử ADN như nhóm phosphat, amino, sulfhydryl, hydroxyl, carboxyl, và imidazol. Sự alkyl hóa như vậy phá vỡ chức năng của axit nucleic dẫn đến chết tế bào. Ví dụ về chất alkyl hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nitơ mù tạc như xyclophosphamit, melphalan, và clorambuxil; alkyl sulfonat như busulfan; gốc nitơ như carmustin; và triazen như dacarbazin.

Xyclophosphamit, 2-[bis(2-cloetyl)amino]tetrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorin 2-oxit monohydrat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc viên nén như CYTOXAN[®] chẳng hạn. Xyclophosphamit được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với chất hóa trị liệu khác, trong việc điều trị u lymphô, đa u tủy, và bệnh bạch cầu ác tính. Tình trạng hói, buồn nôn, nôn và giảm bạch cầu là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của xyclophosphamit.

Melphalan, 4-[bis(2-cloetyl)amino]-L-phenylalanine, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc viên nén như ALKERAN[®]. Melphalan được chỉ định để điều trị tạm thời đa u tủy và ung thư biểu mô buồng trứng không thể cắt bỏ. Sự tiêu hủy tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của melphalan.

Clorambuxil, axit 4-[bis(2-cloetyl)amino]benzenebutanoic, có bán sẵn trên thị trường ở dạng LEUKERAN[®] viên nén. Clorambuxil được chỉ định để điều trị tạm thời bệnh bạch cầu lymphô bào mãn tính, và u lymphô ác tính như lymphosarcoma, u lymphô nang khổng lồ, và bệnh Hodgkin. Sự tiêu hủy tủy xương là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của clorambuxil.

Busulfan, 1,4-butanediol dimetansulfonat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng viên nén MYLERAN[®]. Busulfan được chỉ định để điều trị tạm thời bệnh bạch huyết tủy xương mãn tính. Sự tiêu hủy tủy xương là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của busulfan.

Carmustin, 1,3-[bis(2-cloetyl)-1-nitrosoure, có bán sẵn trên thị trường ở dạng lọ nhỏ riêng rẽ chứa chất được làm khô lạnh có tên BiCNU[®]. Carmustin được chỉ định để điều trị tạm thời như là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác cho u não, đa u tủy, bệnh Hodgkin, và u lymphô không phải của bệnh Hodgkin. Sự tiêu hủy tủy bị trì hoãn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của carmustin.

Dacarbazin, 5-(3,3-dimetyl-1-triazeno)-imidazole-4-carboxamit, có bán sẵn trên thị trường ở dạng các lọ nguyên liệu đơn như DTIC-Dome[®]. Dacarbazin được chỉ định để điều trị u ác tính di căn và kết hợp với các thuốc khác để điều trị tuyến thứ hai bệnh Hodgkin. Buồn nôn, nôn và chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dacarbazin.

Chất kháng sinh chống ung thư là thuốc đặc hiệu không pha, mà gắn kết hoặc tương tác với ADN. Thông thường, hoạt động này tạo ra phức chất ADN không ổn định hoặc sự phá vỡ sợi ADN, mà phá vỡ chức năng bình thường của axit nucleic dẫn đến chết tế bào. Ví dụ về thuốc kháng sinh chống khối u bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, actinomycin như dactinomycin, antroxyclin như daunorubixin và doxorubixin; và bleomycin.

Dactinomycin, cũng được gọi là Actinomycin D, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm với tên COSMEGEN[®]. Dactinomycin được chỉ định để điều trị khối u Wilm và sacoma cơ vân. Buồn nôn, nôn và chán ăn là các tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của dactinomycin.

Daunorubixin, (8S-cis)-8-axetyl-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)-oxy]-7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxy-5,12 naphtaxenedion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm liposomal với tên DAUNOXOME[®] hoặc ở dạng thuốc tiêm với tên CERUBIDINE[®]. Daunorubixin được chỉ định để làm thuyên giảm trong việc điều trị bệnh bạch cầu không phải bạch huyết bào cấp tính và HIV tiến triển kèm theo sacoma Kaposi. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của daunorubixin.

Doxorubixin, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-8-glycoloyl,7,8,9,10-tetrahydro-6,8,11-trihydroxy-1-metoxo-5,12-naphtaxenedion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng thuốc tiêm với tên RUBEX[®] hoặc ADRIAMYXIN RDF[®]. Doxorubixin được chỉ định chủ yếu cho việc điều trị bệnh bạch cầu tăng lymphô bào cấp tính và bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, nhưng cũng là thành phần hữu ích trong việc điều trị một vài các u rắn và u lymphô. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của doxorubixin.

Bleomycin, hỗn hợp gồm chất kháng sinh glycopeptit gây độc tế bào được phân lập từ chủng *Streptomyces verticillus*, có bán sẵn trên thị trường ở dạng BLENOXANE[®]. Bleomycin được chỉ định để điều trị tạm thời, như là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc khác đối với ung thư biểu mô tế bào vảy, u lymphô, và ung thư biểu mô tinh hoàn. Độc tố cho phổi và da là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của bleomycin.

Chất ức chế topoisomeraza II bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, epipodophylotoxin.

Epipodophylotoxin là thuốc chống khối u đặc hiệu pha thu được từ cây độc mandrake. Thông thường, epipodophylotoxin ảnh hưởng đến tế bào trong pha S và G2 của chu trình tế bào bằng cách tạo ra phức chất bậc bốn với topoisomeraza II và ADN gây phá vỡ sợi ADN. Sự phá vỡ sợi tích tụ và tiếp đó là sự chết tế bào. Ví dụ về epipodophylotoxin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etoposít và teniposít.

Etoposít, 4'-demetyl-epipodophylotoxin 9[4,6-O-(R)-etyliden- β -D-glucopyranoside], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm hoặc viên nang có tên VePESID[®] và thường được biết đến là VP-16. Etoposít được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư tinh hoàn và ung thư phổi tế bào không nhỏ. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ phổ biến nhất của etoposít. Khả năng bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu có xu hướng mắc hơn tình trạng giảm tiểu cầu.

Teniposít, 4'-demetyl-epipodophylotoxin 9[4,6-O-(R)-thenyliden- β -D-glucopyranoside], có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch dùng để tiêm là VUMON[®] và thường được biết đến là VM-26. Teniposít được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính ở trẻ em. Sự tiêu hủy tủy là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất của teniposít.

Teniposit có thể gây ra cả bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu và tình trạng giảm tiểu cầu.

Thuốc điều trị bệnh ung thư chống chuyển hóa là thuốc chống khối u đặc hiệu pha mà hoạt động ở pha S (tổng hợp ADN) của chu trình tế bào bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN hoặc kìm hãm sự tổng hợp purin hoặc pyrimidin bazơ và nhờ đó hạn chế sự tổng hợp ADN. Kết quả là pha S không diễn ra và tiếp đó là sự chết tế bào. Ví dụ về thuốc chống khối u chống chuyển hóa bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, flouaxil, Metotrexat, cytarabine, mecapurine, thioguanin, và gemxitabin.

5-flouaxil, 5-flo-2,4-(1H,3H)pyrimidinedion, có bán sẵn trên thị trường ở dạng flouaxil. Việc sử dụng 5-flouaxil dẫn đến sự kìm hãm tổng hợp thymidylat và còn kết hợp với cả ARN và ADN. Kết quả thường là sự chết tế bào. 5-flouaxil được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh ung thư biểu mô vú, ruột kết tràng, đại tràng, dạ dày và tuyến tiền liệt. Sự tiêu hủy tủy và viêm niêm mạc là tác dụng phụ giới hạn liều của 5-flouaxil. Các chất tương tự flopyrimidin khác bao gồm 5-flo deoxyuridin (floxuridin) và 5-flodeoxyuridin monophosphat.

Cytarabine, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosyl-2 (1H)-pyrimidinon, có bán sẵn trên thị trường ở dạng CYTOSAR-U® và thường được biết đến là Ara-C. Được tin là cytarabin thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm sự kéo dài chuỗi ADN bằng cách kết hợp chặn mạch cytarabin vào chuỗi ADN đang phát triển. Cytarabin được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các hóa trị liệu thuốc khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Các chất tương tự xytidin khác bao gồm 5-azaxytidin và 2',2'-diflodeoxyxytidin (Gemxitabin). Cytarabin gây ra bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và viêm niêm mạc.

Mercaptopurin, 1,7-dihydro-6H-purine-6-thione monohydrat, có bán sẵn trên thị trường ở dạng PURINETHOL®. Mercaptopurin thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN bằng một cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Mercaptopurin được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Sự tiêu hủy tủy và viêm niêm mạc dạ dày ruột là các tác dụng phụ dự tính của mercaptopurin ở liều cao. Chất tương tự mercaptopurin hữu ích là azathioprin.

Thioguanin, 2-amino-1,7-dihydro-6H-purine-6-thion, có bán sẵn trên thị trường ở dạng TABLOIT®. Thioguanin thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S bằng cách

kìm hãm sự tổng hợp ADN bằng một cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Thioguanin được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị bệnh bạch cầu cấp tính. Sự tiêu hủy tủy, bao gồm bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất khi sử dụng thioguanin. Tuy nhiên, tác dụng phụ lên dạ dày ruột xuất hiện và có thể là giới hạn liều. Các chất tương tự purin khác bao gồm pentostatin, erythrohydroxynonyladenine, fludarabine phosphat, và cladribin.

Gemcitabine, 2'-deoxy-2', 2'-difluorotidine monohydrochloride (β -isomer), có bán sẵn trên thị trường ở dạng GEMZAR®. Gemcitabine thể hiện độ đặc hiệu pha tế bào ở pha S và bằng cách phong bế sự tiến triển của tế bào thông qua ranh giới G1/S. Gemcitabine được chỉ định kết hợp với cisplatin trong việc điều trị khu trú ung thư phổi tế bào không nhỏ tiến triển và riêng lẻ trong việc điều trị khu trú ung thư tuyến tụy tiến triển. Sự tiêu hủy tủy, bao gồm bệnh bạch cầu không tăng bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu, là tác dụng phụ giới hạn liều phổ biến nhất khi sử dụng gemcitabine.

Metotrexate, axit *N*-[4[[[(2,4-diamino-6-pteridinyl)methyl]methylamino]benzoyl]-L-glutamic, có bán sẵn trên thị trường ở dạng metotrexate natri. Metotrexate thể hiện tác dụng pha tế bào đặc hiệu ở pha S bằng cách kìm hãm sự tổng hợp ADN, sửa chữa và/hoặc sao chép thông qua sự ức chế axit dihydrofolic reductase mà là cần thiết để tổng hợp purin nucleotide và thymidylate. Metotrexate được chỉ định là thuốc duy nhất hoặc kết hợp với các thuốc hóa trị liệu khác để điều trị coriocarcinoma, bệnh bạch cầu màng não, u lympho không phải của bệnh Hodgkin, và ung thư biểu mô vú, đầu, cổ, buồng trứng và bàng quang. Sự tiêu hủy tủy (chứng giảm bạch cầu, tình trạng giảm tiểu cầu, và thiếu máu) và viêm niêm mạc là tác dụng phụ dự tính khi sử dụng metotrexate.

Camptothecin, bao gồm, camptothecin và dẫn xuất của camptothecin là có sẵn hoặc được phát triển dưới dạng chất ức chế Topoisomerase I. Hoạt tính gây độc tế bào của camptothecin được tin là liên quan đến hoạt tính ức chế Topoisomerase I của nó. Ví dụ về camptothecin bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, irinotecan, topotecan, và nhiều dạng quang học của 7-(4-methylpiperazino-methylene)-10,11-ethylenedioxy-20-camptothecin được mô tả dưới đây.

Irinotexan HCl, (4S)-4,11-diethyl-4-hydroxy-9-[(4-piperidinopiperidino)carbonyloxy]-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-dion hydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm CAMPTOSAR®.

Irinotexan là dẫn xuất của camptotexin mà gắn chất chuyển hóa hoạt tính SN-38 của nó, với phức chất topoisomeraza I – ADN. Được tin rằng độc tố tế bào xuất hiện như là kết quả của việc phá vỡ sợi kép không thể sửa chữa được do sự tương tác của topoisomeraza I : ADN: irintecan hoặc phức chất tam nguyên SN-38 với enzym sao chép gây ra. Irinotexan được chỉ định để điều trị bệnh ung thư di căn ruột kết hoặc đại trực tràng. Tác dụng phụ giới hạn liều của irinotexan HCl là sự tiêu hủy tủy, bao gồm tác dụng giảm bạch cầu trung tính, và GI, bao gồm tiêu chảy.

Topotexan HCl, (S)-10-[(dimethylamino)metyl]-4-etyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-dion monohydroclorua, có bán sẵn trên thị trường ở dạng dung dịch tiêm HYCAMTIN®. Topotexan là dẫn xuất của camptotexin mà gắn với phức chất topoisomeraza I – ADN và ngăn chặn sự thất bại của sự phá vỡ sợi đơn gây ra bởi Topoisomeraza I để đáp ứng với sợi xoắn của phân tử ADN. Topotexan được chỉ định cho việc điều trị tuyến thứ hai của ung thư biểu mô buồng trứng và ung thư phổi tế bào nhỏ di căn. Tác dụng phụ giới hạn liều của topotexan HCl là sự tiêu hủy tủy, chủ yếu là giảm bạch cầu trung tính.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế. Các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế, mà để đưa ra hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này điều chế và sử dụng hợp chất, chế phẩm, và phương pháp của sáng chế. Trừ khi có lưu ý khác, chất phản ứng có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế theo quy trình trong các tài liệu đã có. Ký hiệu và quy ước được dùng trong phần mô tả quy trình, sơ đồ, và ví dụ là tương tự với ký hiệu và quy ước được dùng trong các tài liệu khoa học hiện hành, ví dụ, the Journal of American Chemical Society hoặc the Journal of Biological Chemistry.

Trong các ví dụ:

Độ dịch chuyển hóa học được thể hiện bằng đơn vị phần triệu (ppm). Hằng số ghép cặp (J) tính theo hertz (Hz). Mẫu chia tách mô tả các độ bội rõ ràng và được quy

định là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), q (vạch bốn), dd (hai vạch đôi), dt (hai vạch ba), dq (hai vạch bốn), M (vạch bội), br (rộng).

Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên silicagel.

Chương trình đặt tên được sử dụng là ChemBioDraw[®] Ultra 12.0.

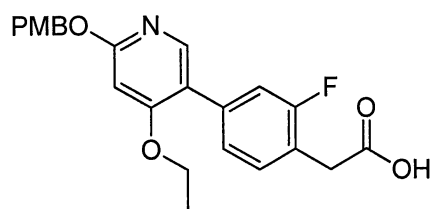
Các chữ viết tắt

18-crown-6	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadecan
CDCl ₃	cloform- <i>d</i>
CD ₃ OD	metanol- <i>d</i> ₄
Cs ₂ CO ₃	xesi cacbonat
d	ngày
DCM	diclometan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
EA	etyl axetat
ES-LCMS	sắc ký lỏng khối phổ phun điện
Et ₃ N	trietylamin
EtOH	etanol
g	gam
h	giờ
H ₂	khí hydro
HCl	axit clohydric
H ₂ O	nước
HPLC	sắc ký lỏng hiệu năng cao
H ₂ SO ₄	axit sulfuric
K ₂ CO ₃	kali cacbonat
KOAc	kali axetat
KOH	kali hydroxit
LCMS	sắc ký lỏng khối phổ
LiOH•H ₂ O	lithi hydroxit hydrat
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
mg	miligam
MgSO ₄	magie sulfat

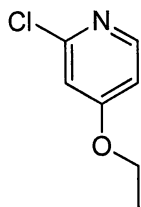
min	phút
mL	mililit
mmol	milimol
N ₂	khí nito
NaCN	natri xyanit
NaHCO ₃	natri bicacbonat
NaOH	natri hydroxit
Na ₂ SO ₄	natri sulphat
NBS	<i>N</i> -bromsuccinimit
NH ₄ OH	amoni hydroxit
NMR	cộng hưởng từ hạt nhân
Pd/C	paladi trên cacbon
PdCl ₂ (dppf)	1,1'- <i>bis</i> (diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)
PE	petroleum ete
PMB	<i>p</i> -metoxybenzyl
rt	nhiệt độ trong phòng
SOCl ₂	thionyl clorua
TBME	<i>tert</i> -butyl metyl ete
TFA	axit trifloaxetic
TLC	sắc ký lớp mỏng
T ₃ P [®]	propylphosphonic anhydrua

Điều chế chất trung gian

Chất trung gian 1: Axit 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl) axetic

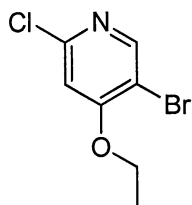


Bước 1: 2-clo-4-etoxy pyridin



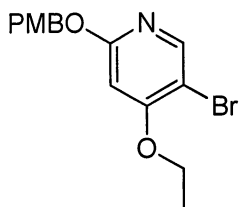
Bổ sung từ từ natri etanolat (109,45g, 1610mmol) ở 0°C vào hỗn hợp bao gồm 2-clo-4-nitropyridin (170g, 1070mmol) trong THF (2l). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 12 giờ. Phân tích LCMS và TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,6) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp này được lọc, và phần lớn dung môi lọc được loại bỏ bằng áp suất giảm. Hỗn hợp này được làm dừng phản ứng bằng nước và được chiết bằng EA, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, và sau đó được cô. Sáu mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự để thu được 2-clo-4-etoxy-pyridin (1100g, 7,01 mol, 92,4%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 4,16-4,14 (m, 2H), 1,41-1,38 (m, 3H); ES-LCMS m/z : 158,1 (M+H).

Bước 2: 5-brom-2-clo-4-etoxy-pyridin



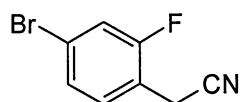
2-clo-4-etoxy-pyridin (100g, 634,5mmol) được bổ sung từ từ vào H_2SO_4 (500ml). NBS (124,2g, 698,0mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trên ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Phân tích TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (2000ml), được chiết bằng EA, và sau đó được cô. Mười mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh để thu được 5-brom-2-clo-4-etoxy-pyridin (670g, 2,84 mol, 40,0%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,31 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 4,32-4,10 (m, 2H), 1,58-1,35 (m, 3H); ES-LCMS m/z : 236,0, 238,0 (M, M+2H).

Bước 3: 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin



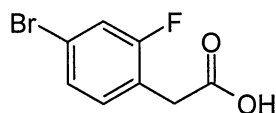
Bổ sung (4-metoxyphenyl)metanol (52,6g, 380,6mmol), KOH (35,6g, 634,3mmol) và 18-crown-6 (8,4g, 31,2mmol) vào hỗn hợp bao gồm 5-brom-2-clo-4-etoxypyridin (75g, 317,1mmol) trong toluen (500ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng TBME, được rửa bằng nước muối, và được cô. Tám mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (PE/EA = 10:1, $R_f = 0,5$) để thu được 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin (650g, 1,99 mol, 70,0%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,90-6,84 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,16-4,05 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 1,43 (q, $J = 6,8$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 338,3 (M+2H).

Bước 4: 2-(4-brom-2-flophenyl)axetonitril



Bổ sung NaCN (93g, 1,90mmol) vào dung dịch chứa 4-brom-1-(brommetyl)-2-flobenzen (500g, 1,87 mol) trong EtOH (2,2l) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Sau đó dung dịch này được cô và được phân bố trong DCM (2000ml) và dung dịch bão hòa NaHCO_3 (1800ml). Một mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sau đó hai mẻ này được kết hợp. Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cô để thu được 2-(4-brom-2-flophenyl)axetonitril (794g, 99%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,38-7,27 (m, 3H), 3,72 (s, 2H).

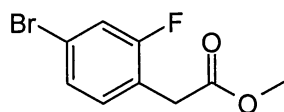
Bước 5: Axit 2-(4-brom-2-flophenyl)axetic



Bổ sung dung dịch NaOH (2,22 L, 2,5M, 5,56 mol) vào dung dịch chứa 2-(4-brom-2-flophenyl)axetonitril (397g, 1,82 mol) trong MeOH (500ml) được khuấy trong N_2 ở 20°C trong một lần nạp. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Sau đó dung dịch này được cô và được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH = 5 trong khi khuấy. Sau đó, dung dịch này được chiết bằng EA (1,5l x 2). Hai mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sau đó ba mẻ này được kết hợp. Phần chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô trong chân không để thu được axit 2-(4-brom-2-flophenyl)axetic tinh khiết (1200g,

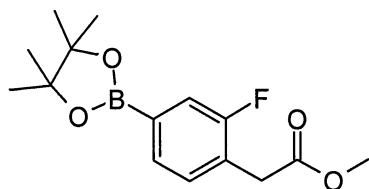
92%): TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,2); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,24 (br. s., 1H), 7,12 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H).

Bước 6: Metyl 2-(4-brom-2-flophenyl)axetat



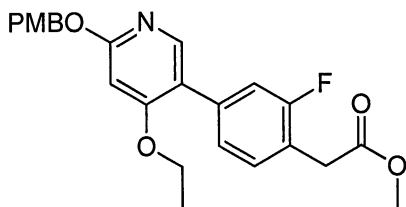
Bổ sung H_2SO_4 (30ml) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch chứa axit 2-(4-brom-2-flophenyl) axetic (260g, 1,13 mol) trong MeOH (2l). Dung dịch này được gia nhiệt đến hồi lưu qua đêm. Sau đó, dung môi được cô và chất cặn được phân bố trong EA và dung dịch bão hòa NaHCO_3 . Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc và được cô. Một mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sau đó hai mẻ này được kết hợp để thu được metyl 2-(4-brom-2-flophenyl)axetat (520g, 94%). TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,7). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,25-7,20 (m, 2H), 7,14 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,62 (s, 2H).

Bước 7: Metyl 2-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat



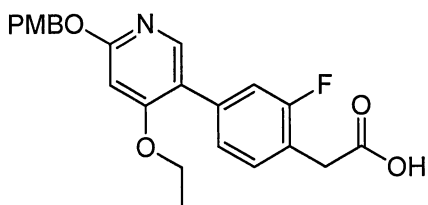
Bổ sung KOAc (206g, 2,10 mol) và $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (23g, 0,03 mol) vào dung dịch chứa metyl 2-(4-brom-2-flophenyl)axetat (260 g, 1,05 mol) và 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametyl-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolan) (320g, 1,26 mol) trong 1,4-dioxan (2l) ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được gia nhiệt đến hồi lưu trong 4 giờ trong môi trường N_2 . Sau đó dung dịch này được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Một mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sau đó hai mẻ này được kết hợp lại và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (PE/EA = 30:1 đến 10:1). Tất cả các phân đoạn được xác định là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được metyl 2-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat (560g, 90%) ở dạng dầu màu vàng nhạt: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,31-7,26 (m, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,34 (s, 12H), 1,27 (s, 3H); ES-LCMS m/z 295,2 (M+H).

Bước 8: Metyl 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetat



Bổ sung metyl 2-(2-flo-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)axetat (167g, 569mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (25g, 5,19mmol) và Cs_2CO_3 (337g, 1038mmol) vào dung dịch chứa 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin (175g, 519mmol) trong 1,4-dioxan (1200ml) và H_2O (300ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được hồi lưu trong 2 giờ. Phân tích TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp này được chiết bằng EA/ H_2O (2l) để thu được lớp dầu, mà được làm khô bằng Na_2SO_4 , được lọc, được cô. Hai mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sản phẩm thô kết hợp được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) để thu được 5-brom-4-etoxy-2-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin (630g, 1,48 mol, 90,0%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,32-7,22 (m, 3H), 6,90 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 1,36 (t, J = 7,0 Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 426,1 (M+H).

Bước 9: axit 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetic

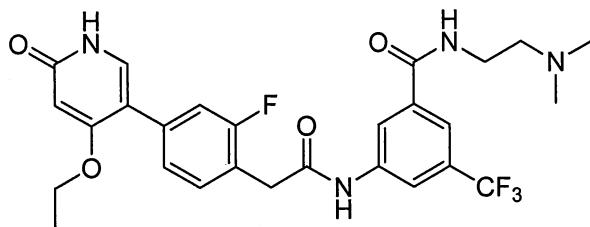


Bổ sung $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (52g, 1230mmol) trong H_2O (700ml) vào dung dịch chứa metyl 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetat (210g, 519mmol) trong THF (500ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 60°C qua đêm. Phân tích TLC (PE/EA = 5:1, R_f = 0,3) cho thấy phản ứng được hoàn thành. Hỗn hợp này được cô, và được điều chỉnh bằng HCl (1N) đến độ pH = 7. Hai mẻ khác được điều chế theo quy trình tương tự. Sau đó sản phẩm thô kết hợp được lọc, chất rắn này được rửa bằng nước và được làm khô để thu được axit 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl) axetic (550g, 1,34 mol, 93,0%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7,94 (s, 1H), 7,41-7,28 (m, 3H), 7,24 (d, J = 9,5 Hz, 2H),

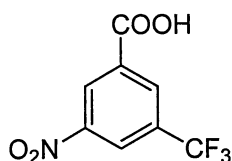
6,91 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,11 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 1,36 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z : 412,1 (M+H).

Điều chế hợp chất theo sáng chế

Ví dụ 1: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit

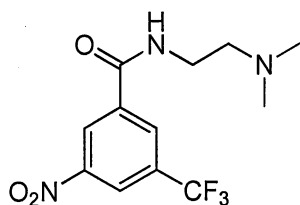


Bước 1: Axit 3-nitro-5-(triflometyl)benzoic



Bổ sung axit nitric (3,53ml, 79mmol) vào hỗn hợp bao gồm axit 3-(triflometyl)benzoic (5g, 26,3mmol) trong H_2SO_4 (50ml, 938mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở $0^\circ C$ trong 15 phút và được gia nhiệt đến $90^\circ C$ trong 1 giờ. Sau đó hỗn hợp này được bổ sung từng giọt vào nước đá. Hỗn hợp này được lọc để thu được chất rắn màu trắng axit 3-Nitro-5-(triflometyl)benzoic (5,2g, 21,01mmol, 80,0%): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (s, 1H).

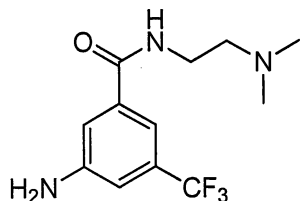
Bước 2: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzamidit



Hỗn hợp bao gồm axit 3-nitro-5-(triflometyl)benzoic (3,3g, 14,04mmol) trong $SOCl_2$ (50ml, 685mmol) và DMF (0,5ml, 6,46mmol) được khuấy ở $75^\circ C$ trong 2 giờ. Sau đó hỗn hợp này được cô, và axit clorua được hòa tan trong DCM (50ml). Hỗn hợp này được làm lạnh đến $0^\circ C$ và sau đó được bổ sung Et_3N (2,348ml, 16,84mmol) tiếp theo là N^1,N^1 -dimetyletan-1,2-diamin (0,740ml, 15,44mmol). Phản ứng được khuấy ở $0^\circ C$ trong 30 phút và sau đó, hỗn hợp này được cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (DCM/MeOH = 15:1). Tất cả các phân đoạn được xác định là chứa sản phẩm bằng TLC (DCM/MeOH = 15:1, $R_f = 0,3$) được kết hợp lại và được cô để thu

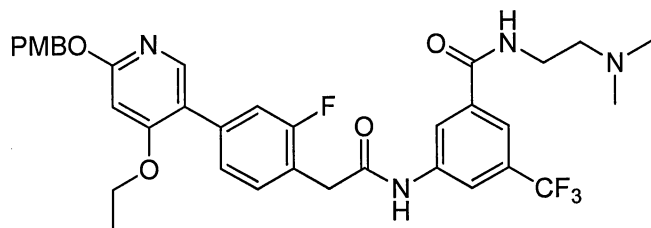
được dầu màu vàng *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzamidit (5g, 8,19mmol, 58,4%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 3,86 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,42 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,99 (s, 6H); ES-LCMS m/z 306,1(M+H).

Bước 3: 3-amino-*N*-(2-(dimethylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamidit dihydroclorua



Bổ sung Pd/C (500mg, 10%) vào hỗn hợp bao gồm *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-nitro-5-(triflometyl)benzamidit (5g, 8,19mmol) trong MeOH (100ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 16 giờ trong môi trường hydro. Sau đó, hỗn hợp này được lọc và được cô. Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (Cột: ASB C18 150*25mm; pha động A: H_2O +0,1% HCl; pha động B: MeCN; tốc độ dòng chảy: 25mL/phút; mô tả profil gradien: 5-35 (B%)) để thu được chất rắn màu trắng nhạt 3-amino-*N*-(2-(dimethylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamidit dihydroclorua (878,01mg, 2,52mmol, 30,8%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 3,84 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,47 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,02 (s, 6H); ES-LCMS m/z 276,1 (M+H).

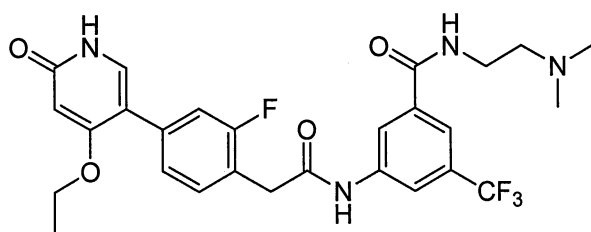
Bước 4: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(3-(2-(5-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-4-metylpyrimidin-5-yl)ureido)-5-(triflometyl)benzamidit



Hỗn hợp bao gồm 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axit axetic (100mg, 0,243mmol) trong pyridin (3ml) được bổ sung 3-amino-*N*-(2-(dimethylamino)etyl)-5-(triflometyl)benzamidit (66,9mg, 0,243mmol) và $\text{T}_3\text{P}^\text{®}$ (0,8ml, 0,243mmol, 50% trong EA). Hỗn hợp này được khuấy ở 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được cô. Chất thô được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, $R_f = 0,3$) để thu được chất rắn màu vàng *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxymethyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-

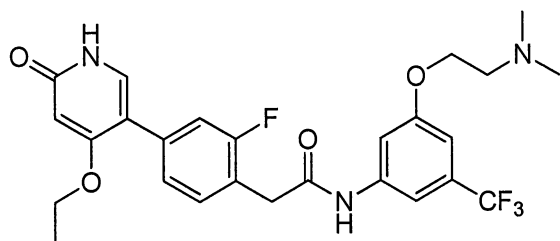
(triflometyl)benzamid (80mg, 0,096mmol, 39,4%): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 8,55 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 7,29 (s, 1H), 6,90 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,26 (s, 2H), 4,12 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,84 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,76 (t, $J = 2,4$ Hz, 2H), 3,37 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 2,97 (s, 6H), 1,36 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 669,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Bước 5: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid

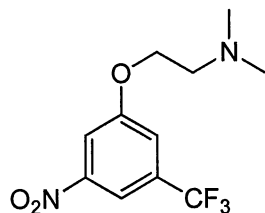


Bổ sung TFA (2ml, 26,0mmol) vào hỗn hợp bao gồm *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5(triflometyl)benzamid (80mg, 0,120mmol) trong DCM (20ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 25°C trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được cô và được bazơ hóa bằng NH_4OH . Chất thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (dụng cụ: Gilson GX281; cột: Gemini 150*25mm*5um; pha động A: H_2O (dung dịch amoni 0,05%); pha động B: MeCN; gradien: 25-55(B%); tốc độ dòng chảy: 25ml/phút; thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid (27,71mg, 0,050mmol, 41,8%): TLC (DCM/MeOH = 10:1, $R_f = 0,2$) ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) : δ 8,26 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,45-7,39 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 2H), 6,02 (s, 1H), 4,14 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,57 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,63 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 2,36 (s, 6H), 1,40 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ES-LCMS m/z 549,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Ví dụ tham khảo 2: *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamid

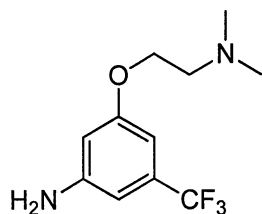


Bước 1: *N,N*-dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin



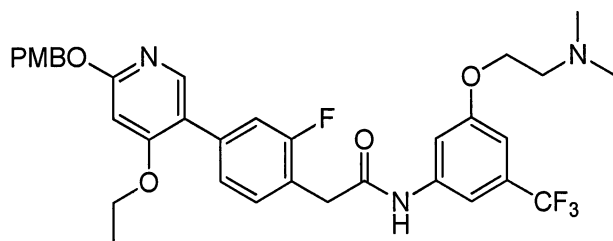
Bổ sung 2-(dimetyl-amino)etanol (2,56g, 28,7mmol) và K_2CO_3 (2,64g, 19,13mmol) vào huyền phù chứa 1-flo-3-nitro-5-(triflometyl)benzen (2g, 9,56mmol) trong DMF (15ml). Hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó dung dịch này được cô và được phân bố vào EA (10ml) và dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (10ml). Phần chiết hữu cơ được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, và được cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (PE/EA = 1:1). Tất cả các phân đoạn được xác định là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,5) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt *N,N*-dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin (1,8g, 5,18mmol, 54,1%): 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,07 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,18 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 6H); ES-LCMS m/z 279,0 (M+H).

Bước 2: 3-(2-(dimetyl-amino)etoxi)-5-(triflometyl)anilin



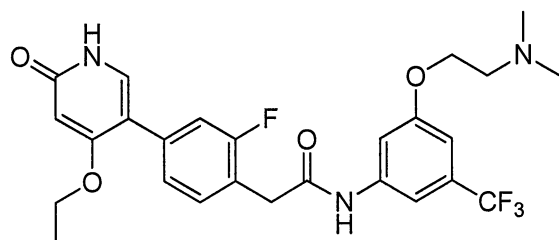
Bổ sung Pd/C (0,344g, 10%) vào huyền phù chứa *N,N*-dimetyl-2-(3-nitro-5-(triflometyl)phenoxy)etanamin (1,8g, 6,47mmol) trong MeOH (20ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro ở 15psi ở 26°C trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch này được lọc và được cô. Chất thô được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (PE/EA = 1:1). Tất cả các phân đoạn được xác định là chứa sản phẩm bằng TLC (PE/EA = 1:1, R_f = 0,4) được kết hợp lại và được cô để thu được chất rắn màu vàng nhạt 3-(2-(dimetyl-amino)etoxi)-5-(triflometyl)anilin (1g, 3,54mmol, 54,7%): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 6,53 (d, J = 16,8 Hz, 2H), 6,38 (s, 1H), 4,05 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,75-2,70 (m, 2H), 2,35-2,32 (m, 6H); ES-LCMS m/z 249,1 (M+H).

Bước 3: *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamit



Bổ sung $T_3P^{\text{®}}$ (4ml, 0,972mmol) ở 27°C vào dung dịch chứa 2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axit axetic (400mg, 0,972mmol) và 3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)anilin (241mg, 0,972mmol) trong pyridin (8ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở 27°C trong 30 phút. LCMS cho thấy phản ứng đã hoàn thành. Sau đó, hỗn hợp này được cho vào nước đá (1g). Hỗn hợp này được cô thành chất cặn mà được tinh chế bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 10:1, R_f = 0,6) để thu được chất rắn màu vàng nhạt *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamit (300mg, 0,421mmol, 43,3%): 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,38 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,05 (s, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,45 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,43-4,36 (m, 2H), 4,12 (q, J = 6,8 Hz, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,82-3,77 (m, 3H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,93 (s, 6H), 1,37 (t, J = 6,9 Hz, 3H); ES-LCMS m/z 642,2 (M+H).

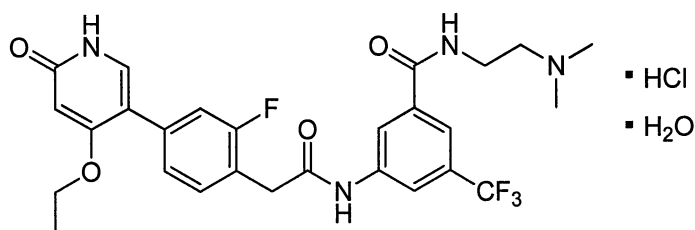
Bước 4: *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamit



Bổ sung Pd/C (49,8mg, 10%) vào huyền phù chứa *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-((4-metoxybenzyl)oxy)pyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamit (300mg, 0,468mmol) trong MeOH (10ml). Hỗn hợp này được hydro hóa trong môi trường hydro ở 25°C trong 3 giờ. Sau đó phản ứng được lọc và được cô thành chất cặn mà được tinh chế bằng HPLC điều chế (dụng cụ: Gilson GX281 /cột: Gemini 150*25mm*5um /pha động A:

H₂O (dung dịch amoni 0,05%)/pha động B: MeCN/Gradient: 40-70(B%)/tốc độ dòng chảy: 25ml/phút/thời gian chảy: 10 phút) để thu được chất rắn màu trắng *N*-(3-(2-(dimethylamino)etoxy)-5-(triflometyl)phenyl)-2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamit (54,34mg, 0,104mmol, 22,2%): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,52 (d, *J* = 9,9 Hz, 2H), 7,43-7,31 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 2H), 6,95 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,21-4,04 (m, 4H), 3,80 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,35 (s, 6H), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ES-LCMS *m/z* 522,2 (M+H).

Ví dụ 3: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, hydrat 1



Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit (350mg) trong 8,4ml axeton:nước (9:1, thể tích/thể tích) được khuấy trong 15 phút ở 23°C. HCl (5M dung dịch trong nước, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C. Mẫu này được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 24 giờ và sau đó được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng cách lọc chân không và được làm khô trong lò chân không ở 40°C trong ít nhất 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Quy trình khác

Hồ nhão chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, anhydrat (500mg) trong nước (12ml) được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 2 ngày. Mẫu này được thu gom bằng cách lọc và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (hydrat 1 của muối của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.1 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và khoảng vân d được đưa ra trong bảng I dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền

Si bảng 0. Các điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng I

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [Å]
5,9586	14,8328
6,0888	14,51589
9,013	9,81187
9,2437	9,56744
11,7804	7,51235
11,8888	7,44413
12,1494	7,28502
13,3294	6,64266
13,4351	6,59061
13,5841	6,51868
13,9743	6,33752
14,84	5,96474
14,9038	5,94426
15,337	5,77733
20,4737	4,33798
22,2237	3,99688
22,2822	3,98652
24,4687	3,63501
24,6344	3,61095
24,9574	3,56494
25,0988	3,54517
25,177	3,53434

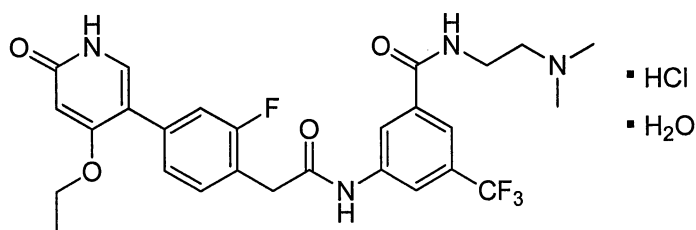
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm $^{-1}$ được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.2 với các đỉnh chính được quan sát ở 455,6, 581,0, 697,7, 773,5, 809,3, 951,5, 999,3, 1029,7, 1109,3, 1172,1, 1247,8, 1282,4, 1334,7, 1361,6, 1461,3, 1531,6, 1626,3, 1677,7, 2902,7, 2951,6, và 3032,8 cm $^{-1}$.

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.3. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 1 của muối của axit hydrocloric của hợp

chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 32°C, đỉnh nhiệt khoảng 74°C, và etanpy ở mức 44,07J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 158°C, đỉnh nhiệt khoảng 173°C, và etanpy ở mức 55,24J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.4. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của hydrat 1 của muối của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I) thể hiện hai bước giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 30°C đến 100°C với việc giảm trọng lượng 1,52%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 100°C đến 200°C với việc giảm trọng lượng 2,57%.

Ví dụ 4: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, hydrat 2



Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, hydrat 1 (39,1mg) trong 1ml axeton:nước (9:1, thể tích/thể tích) được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 3 ngày. Sau đó, dịch lọc được làm bay hơi ở nhiệt độ trong phòng trong bảy ngày để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (hydrat 2 của muối của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.5 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và khoảng vân d được đưa ra trong bảng II dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền

Si bảng 0. Các điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng II

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [Å]
6,0237	14,67257
8,9915	9,83523
12,0697	7,33295
13,4151	6,60039
13,518	6,55036
14,7032	6,01993
14,7622	6,00096
14,8596	5,96186
15,2698	5,80263
20,2834	4,37464
20,3721	4,35939
22,1624	4,01112
22,2749	3,9878
22,3759	3,97991
24,7082	3,60033
24,7704	3,60035

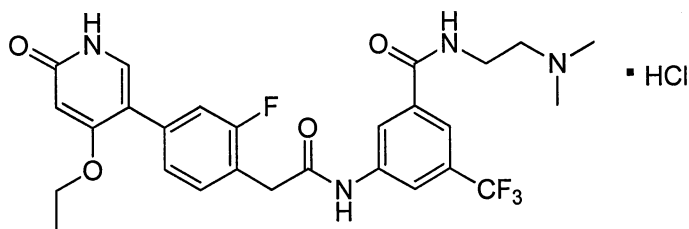
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm $^{-1}$ được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.6 với các đỉnh chính được quan sát ở 455,3, 588,2, 699,4, 734,2, 775,3, 806,8, 884,7, 948,6, 1000,0, 1033,3, 1112,3, 1180,6, 1247,3, 1269,2, 1282,5, 1331,8, 1365,7, 1424,7, 1466,3, 1530,0, 1549,9, 1569,7, 1627,3, 1683,8, 2901,8, 2946,4, và 3044,2 cm $^{-1}$.

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.7. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt 15°C/phút trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hydrat 2 của muối của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt đầu tiên với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 66°C, đỉnh nhiệt khoảng 82°C, và etanpy ở mức 26,177J/g, tiếp theo là mức nhiệt thứ hai với nhiệt độ khởi đầu ở khoảng 166°C, đỉnh nhiệt khoảng 181°C, và etanpy ở mức

65,71J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và entanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.8. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của hydrat 2 của muối của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I) thể hiện hai bước giảm trọng lượng được quan sát trước lần phân hủy nhiệt cuối cùng. Lần giảm trọng lượng đầu tiên diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 30°C đến 100°C với việc giảm trọng lượng 2,43%. Lần giảm trọng lượng thứ hai diễn ra trong phạm vi nhiệt độ từ 100°C đến 220°C với việc giảm trọng lượng 3,29%.

Ví dụ 5: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, anhydrat



Huyền phù đặc chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hydroclorua, hydrat 1 (500mg) trong 12,5ml EtOH được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 1 ngày. Mẫu này được thu hoạch bằng cách lọc và được làm khô trong không khí trong ít nhất 1 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (muối khan của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.9 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và khoảng vân d được đưa ra trong bảng III dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng III

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [$\text{\AA}$]
8,2804	10,67826
8,3585	10,57856
10,6756	8,28718
11,2515	7,86431
15,529	5,70635
16,0376	5,52652
19,9806	4,44392
20,3778	4,35818
20,7946	4,27176
22,6327	3,92883
23,2278	3,82633
23,3175	3,81497
23,6252	3,76597
24,5698	3,62028
24,6174	3,62238
24,902	3,57274
25,2799	3,52018
25,8512	3,44367
26,8957	3,31225
27,2572	3,26914
27,3858	3,25408
28,0514	3,17837
28,1463	3,16786
28,2384	3,16559

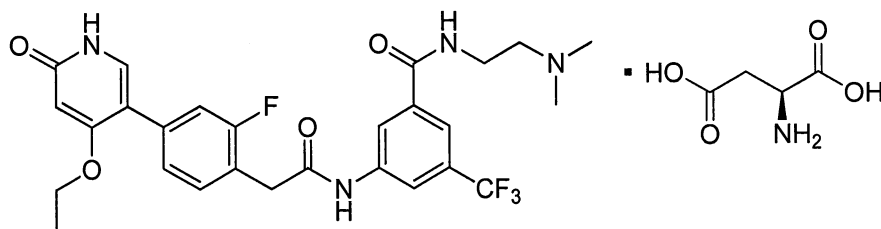
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.10 với các đỉnh chính được quan sát ở 418,4, 453,5, 575,3, 635,8, 699,3, 771,0, 782,0, 805,0, 863,9, 893,8, 940,5, 974,2, 997,9, 1058,1, 1115,8, 1190,2, 1245,9, 1272,8, 1299,2, 1328,5, 1355,7, 1406,8, 1433,1, 1462,1, 1489,0, 1511,0, 1546,3, 1562,1, 1614,1, 1625,9, 1666,7, 1695,0, 2921,9, 2950,2, 2986,2, 3036,1, 3075,0, và $3095,0\text{cm}^{-1}$.

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.11. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt $15^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ trong chảo nhôm có

nhieu nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của muối khan của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt cao với nhiệt độ khởi đầu là 256,44°C, đỉnh nhiệt khoảng 258,48°C, và etanpy ở mức 128,0J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.12. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức 15°C/phút. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của muối khan của axit hydrocloric của hợp chất có công thức (I) thể hiện sự giảm trọng lượng không đáng kể trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C và nhiệt độ khởi đầu cho sự phân hủy nhiệt ở mức 267,33°C.

Ví dụ 6: *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat



Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid (353,1mg) trong 8,4ml axeton được khuấy trong 15 phút ở 23°C. Axit L-aspartic (độ tinh khiết 99%, 85,1mg, dạng bột, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C và sau đó được tạo hạt bằng *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid aspartat. Mẫu này được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 6 giờ và sau đó được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô trong lò chân không ở 40°C trong ít nhất 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể. Phân tích ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) chỉ ra hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Điều chế mầm tinh thể

Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)etyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid (25mg) trong

0,6ml axeton được khuấy trong 30 phút ở 23°C. Axit L-aspartic (6,1mg) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C. Mẫu này được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 48 giờ, sau đó được khuấy ở 20°C trong 24 giờ, và sau đó ở 4°C trong 24 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.13 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và khoảng vân d được đưa ra trong bảng IV dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng IV

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [Å]
6,7436	13,10777
6,9602	12,70047
7,6442	11,5654
11,7912	7,50553
13,9213	6,36149
14,7678	5,99377
15,5507	5,69372
15,6273	5,66596
15,7559	5,62001
16,241	5,45324
17,7233	5,00036
18,4499	4,80504
18,7127	4,73814
19,0754	4,64886
19,1568	4,62929
19,2284	4,62368
20,0643	4,42191
20,6095	4,30614
20,9589	4,23513
21,0645	4,21415
21,1555	4,20665
21,704	4,09141
22,0986	4,01922
22,8012	3,89694
23,0234	3,85984
23,1372	3,84111

23,2967	3,81516
23,694	3,75209
23,7674	3,74996
24,9715	3,56296
25,0549	3,55129
25,4173	3,50146
25,5014	3,49011
25,6884	3,46513
25,7417	3,45806
26,1759	3,40168
27,399	3,25254
28,2166	3,16013
31,1595	2,86805
35,8675	2,50164
35,9564	2,50187

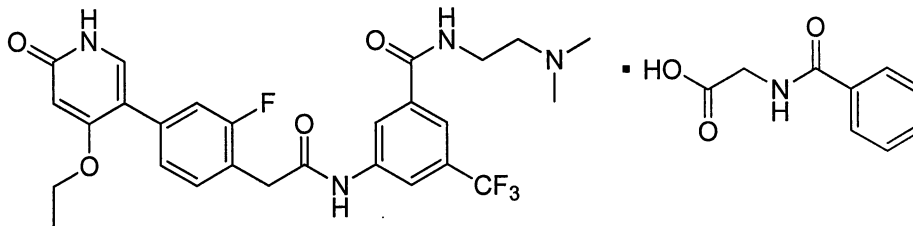
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi nhận trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.14 với các đỉnh chính được quan sát ở 452,2, 573,8, 690,5, 770,0, 806,8, 999,6, 1036,5, 1106,3, 1162,4, 1236,9, 1274,1, 1332,1, 1363,6, 1470,7, 1487,4, 1529,5, 1627,1, 1704,6, 2917,9, và $3072,7\text{ cm}^{-1}$.

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.15. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt $15^\circ\text{C}/\text{phút}$ trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt cao với nhiệt độ khởi đầu là $220,62^\circ\text{C}$, đỉnh nhiệt khoảng $223,04^\circ\text{C}$, và entanpy ở mức $75,76\text{J/g}$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và entanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.16. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức $15^\circ\text{C}/\text{phút}$. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của muối của axit aspartic của hợp chất có công thức (I)

thể hiện sự giảm trọng lượng không đáng kể trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C và nhiệt độ khởi đầu cho sự phân hủy nhiệt ở mức 240,39°C.

Ví dụ 7: *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hipurat



Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit (350mg) trong 8,4ml axeton được khuấy trong 15 phút ở 23°C. Axit hipuric (98% purity, 117,3mg, bột, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C và sau đó được tạo hạt bằng *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit hipurat. Mẫu này được khuấy và được trải qua chu trình nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 6 giờ và sau đó được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô trong lò chân không ở 40°C trong ít nhất 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể. Phân tích ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) thể hiện hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Điều chế mầm tinh thể

Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit (25mg) trong 0,6ml axeton được khuấy trong 30 phút ở 23°C. Axit hipuric (8,4mg) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C. Mẫu này được khuấy và được đảo nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 48 giờ, sau đó được khuấy ở 20°C trong 24 giờ, và sau đó ở 4°C trong 24 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.17 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và các khoảng vân d được đưa ra trong bảng V dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền Si bằng 0. Các

điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng V

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [Å]
6,1274	14,42462
9,2336	9,57788
10,068	8,78592
12,0304	7,35682
12,336	7,17522
12,625	7,01165
13,7792	6,42678
14,0043	6,32399
17,2054	5,15396
17,337	5,11513
18,0894	4,90404
18,3887	4,82487
18,9044	4,6944
19,022	4,66563
19,1238	4,64104
19,5997	4,52941
20,619	4,30774
21,1226	4,20269
21,2004	4,19785
21,5393	4,12231
21,7178	4,08883
22,4194	3,96243
22,8549	3,88791
23,4931	3,78371
23,6345	3,7614
24,9064	3,57212
27,2014	3,27573
27,3599	3,2571
27,4394	3,25592
27,6333	3,2255
27,96	3,18854

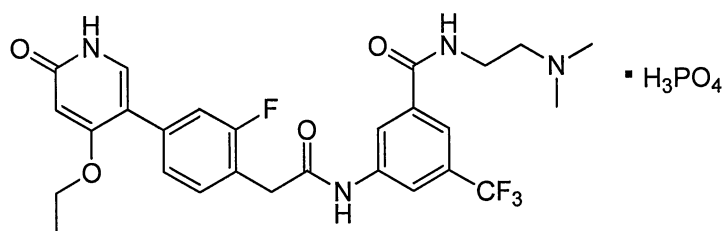
Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm $^{-1}$ được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.18 với các đỉnh chính được quan sát ở 556,6, 618,1, 694,0, 771,4, 809,0, 916,5, 997,2,

1041,9, 1108,4, 1235,8, 1272,2, 1335,1, 1366,2, 1466,6, 1537,0, 1575,4, 1601,4, 1630,2, 1695,0, 2943,8, và 3071,4 cm^{-1} .

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.19. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt $15^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt cao với nhiệt độ khởi đầu là $232,10^{\circ}\text{C}$, đỉnh nhiệt khoảng $233,32^{\circ}\text{C}$, và etanpy ở mức 123,1J/g. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào các điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.20. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức $15^{\circ}\text{C}/\text{phút}$. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của muối của axit hipuric của hợp chất có công thức (I) thể hiện sự giảm trọng lượng không đáng kể trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C và nhiệt độ khởi đầu cho sự phân hủy nhiệt ở mức $245,70^{\circ}\text{C}$.

Ví dụ 8: *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit phosphat



Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit (352mg) trong 8,4ml axeton được khuấy trong 15 phút ở 23°C . Axit phosphoric (dung dịch 3,0M trong nước, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C và sau đó được tạo hạt bằng *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit phosphat. Mẫu này được khuấy và được đảo nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 6 giờ và sau đó được khuấy ở 20°C trong 0,5 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được

làm khô trong lò chân không ở 40°C trong ít nhất 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể. Quang phổ phát xạ nguyên tử ghép cặp quy nạp thể plasma cho thấy hóa học lượng pháp 1:1 axit:bazơ tự do.

Điều chế mầm tinh thể

Huyền phù chứa *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamid (25mg) trong 0,6ml axeton được khuấy trong 30 phút ở 23°C. Axit phosphoric (dung dịch 3,0M trong nước, 1,0 đương lượng) được bổ sung vào và mẫu này được gia nhiệt đến 40°C. Mẫu này được khuấy và được đảo nhiệt giữa 40°C và 5°C trong 48 giờ, sau đó được khuấy ở 20°C trong 24 giờ, và sau đó ở 4°C trong 24 giờ. Chất rắn này được phân tách bằng phép lọc chân không và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn tinh thể.

Mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của chất này (muối của axit phosphoric của hợp chất có công thức (I)) được thể hiện trong Fig.21 và thông tin sơ lược về góc nhiễu xạ và khoảng vân d được đưa ra trong bảng VI dưới đây. Phân tích XRPD được thực hiện trên máy đo nhiễu xạ PANanalytical X'Pert Pro trên lát có nền Si bằng 0. Các điều kiện cần có được bao gồm: bức xạ Cu K α , điện thế của máy phát: 45kV, dòng điện của máy phát: 40mA, kích thước của bước: 0,02° 2 θ .

Bảng VI

Góc nhiễu xạ [$^{\circ}2\theta$]	khoảng vân d [Å]
5,51	16,03945
5,605	15,76764
7,6688	11,52832
9,9043	8,93072
11,1846	7,91119
15,352	5,77173
15,9554	5,5548
16,8019	5,27679
18,1765	4,88073
19,8809	4,46227
20,3291	4,3649
23,8956	3,72088
24,1905	3,67619
24,4455	3,63841
26,5298	3,3571
26,7277	3,3327

27,0256	3,29663
28,6856	3,10952

Quang phổ Raman của hợp chất nêu ở đề mục được ghi trên quang phổ kế Nicolet NXR 9650 FT-Raman, ở độ phân giải 4cm^{-1} được kích thích từ tia laze Nd:YVO4 ($\lambda = 1064\text{nm}$). Quang phổ Raman của chất này được thể hiện trong Fig.22 với các đỉnh chính được quan sát ở 460,6, 484,5, 529,3, 577,0, 637,8, 696,3, 731,9, 773,1, 786,2, 805,7, 866,9, 888,7, 1002,3, 1035,6, 1187,1, 1242,7, 1275,9, 1296,0, 1326,2, 1357,6, 1375,1, 1441,7, 1466,0, 1510,1, 1531,6, 1580,3, 1624,5, 1698,2, 2936,4, 2964,1, và $3068,6\text{ cm}^{-1}$.

Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai Q100 TA được trang bị bộ lấy mẫu tự động và hệ thống làm mát với sự thanh lọc bằng nitơ 40ml/phút và được thể hiện trong Fig.23. Thử nghiệm được thực hiện sử dụng tốc độ gia nhiệt $15^\circ\text{C}/\text{phút}$ trong chảo nhôm có nhiều nếp uốn. Nhiệt độ nhiệt lượng quét vi sai của axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) thể hiện mức nhiệt cao với nhiệt độ khởi đầu là $235,69^\circ\text{C}$, đỉnh nhiệt khoảng $242,24^\circ\text{C}$, và etanpy ở mức $135,3\text{J/g}$. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cần phải hiểu rằng nhiệt độ khởi đầu, đỉnh nhiệt, và etanpy của mức nhiệt có thể khác nhau tùy vào điều kiện thử nghiệm.

Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất nêu ở đề mục này được ghi trên thiết bị máy phân tích nhiệt trong Q500 TA và được thể hiện trong Fig.24. Thử nghiệm được thực hiện với dòng nitơ 40ml/phút và tỉ lệ gia nhiệt ở mức $15^\circ\text{C}/\text{phút}$. Nhiệt độ phân tích nhiệt trọng của axit phosphoric muối của hợp chất có công thức (I) thể hiện sự giảm trọng lượng không đáng kể trong phạm vi nhiệt độ từ 25°C đến 150°C và nhiệt độ khởi đầu cho sự phân hủy nhiệt ở mức $237,30^\circ\text{C}$.

Thử nghiệm sinh học

Hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính ức chế RET kinaza trong thử nghiệm enzym RET kinaza, thử nghiệm cơ chế trên cơ sở tế bào và thử nghiệm tăng sinh trên cơ sở tế bào.

Thử nghiệm enzym RET kinaza

Miền bào tương RET kinaza người (axit amin 658-1114 có số truy nhập NP_000314.1) được biểu hiện dưới dạng protein dung hợp GST có đầu chặn mạch N

bằng cách sử dụng hệ thống biểu hiện baculovirus. GST-RET được tinh chế bằng cách sử dụng phép sắc ký glutathion sepharosa. Thử nghiệm enzym RET kinaza được thực hiện với tổng thể tích 10 μ L với nồng độ gia tăng của chất ức chế RET kinaza như là mức đơn theo định dạng 384 lỗ như sau: đĩa chứa hợp chất ức chế RET được chuẩn bị bằng cách bổ sung 100nL chất ức chế RET với nồng độ khác nhau vào đĩa loại 384 lỗ. Hỗn hợp 2X enzym (50mM HEPES axit (4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazineetansulfonic); 1mM CHAPS (3-[(3-cholamidopropyl)dimethylammonio]-1-propansulfonat); 0,1mg/mL BSA (albumin huyết thanh bào thai bò); 1mM DTT (dithiothreitol); 0,2nM RET kinaza) được cho vào đĩa loại 384 lỗ với lượng 5 μ L/lỗ và được ủ trong 30 phút ở 23°C. Hỗn hợp cơ chất 2X (50mM HEPES; 1mM CHAPS; 0,1mg/mL BSA; 20 μ M adenosin triphosphat; 20mM MgCl₂ và 1 μ M cơ chất peptit được biotinyll hóa) được bổ sung vào với lượng 5 μ L/lỗ và được ủ trong 1 giờ ở 23°C. Hỗn hợp 2X dừng/dò (50 mM HEPES; 0,1% BSA; 800mM Kali Florua; 50mM EDTA (axit Etylendiamintetraaxetic); 200X dịch pha loãng 20 lần Europium Cryptate được đánh dấu kháng thể kháng phosphotyroxin; 62,5nM Streptavidin-XL665) được bổ sung vào với lượng 10 μ L/lỗ được ủ trong 1 giờ ở 23°C và được đọc trên máy đọc huỳnh quang phân giải theo thời gian Homogenous. Các IC₅₀ được khớp bằng cách sử dụng chương trình GraphPad Prism với đáp ứng liều sigma.

Thử nghiệm cơ chế trên cơ sở tế bào RET Kinaza

Sự hiệu nghiệm của hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về khả năng ức chế sự phosphoryl hóa RET kinaza liên tiếp của chúng trong thử nghiệm trên cơ sở tế bào. Tế bào TT (ATCC CRL-1803), dòng tế bào ung thư tuyến giáp thể tủy với RET kinaza được hoạt hóa liên tục, được duy trì trong đĩa 150cm² trong môi trường F12 Kaighn, 10% huyết thanh bào thai bò, 1X Glutamax, 1X axit amin không thiết yếu, 1X kháng sinh Pen/Strep ở 37°C trong 5% cacbon dioxit. 1,0E5 tế bào TT/lỗ được cho vào đĩa trong đĩa nuôi cấy tế bào loại có 96 lỗ và được để cho kết dính qua đêm. Tế bào TT được xử lý bằng hợp chất ức chế RET với nồng độ khác nhau trong 2 giờ ở 37°C trong 5% cacbon dioxit, được rửa bằng PBS mà được làm lạnh bằng nước đá (nước muối được đệm phosphat) và được ly giải bằng cách bổ sung 200 μ L 25mM Tris HCl độ pH 7,5; 2mM EDTA; 150mM NaCl; 1% natri deoxycholat; 1% Triton X-100; 50mM natri beta glycerophosphat; 1mM natri orthovanadat; 1X dung dịch chất ức chế phosphataza #2 (Sigma #P5726); 1X dung dịch chất ức chế phosphataza #3 (Sigma

#P0044) và 1X dung dịch chất ức chế proteaza không chứa EDTA tối thiểu hoàn toàn (Roche #4693159001), ủ ở -80°C trong 10 phút và làm tan băng trên nước đá. 100 μL dịch ly giải tế bào TT được bổ sung vào đĩa 96 lỗ qua đêm ở 4°C mà đã được phủ qua đêm ở 4°C bằng dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể kháng RET thô (Cell Signaling #7032) được phong bế bằng 1X PBS; 0,05% Tween-20; 1% albumin huyết thanh bào thai bò. Đĩa này được rửa 4 lần bằng 200 μL 1X PBS; 0,05% Tween-20 và sau đó 100 μL dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể dò kháng phosphotyrosin (Cell Signaling #7034) được bổ sung vào và được ủ trong 1 giờ ở 37°C . Đĩa được rửa 4 lần bằng 200 μL 1X PBS; 0,05% Tween-20 và sau đó 100 μL dịch pha loãng 1:1.000 chứa kháng thể tiếp hợp peroxidaza từ cây cải ngựa kháng globulin miễn dịch chuột (Cell Signaling #7034) được bổ sung vào và được ủ trong 30 phút ở 37°C . Đĩa được rửa 4 lần bằng 200 μL 1X PBS; 0,05% Tween-20, 100 μL cơ chất TMB (3,3', 5,5'-tetramethylbenzidin) (Cell Signaling #7004) được bổ sung vào, được ủ trong 10 phút ở 37°C , 100 μL dung dịch dừng phản ứng (Cell Signaling #7002) được bổ sung vào và đọc độ hấp phụ trên khối phổ kế ở 450nm. Các trị số IC_{50} được khớp bằng cách sử dụng GraphPad Prism đối với đáp ứng liều sigma.

Thử nghiệm sự tăng sinh trên cơ sở tế bào RET Kinaza

Sự hiệu nghiệm của hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm đối với khả năng kìm hãm sự tăng sinh tế bào và tỷ lệ sống sót tế bào. Tế bào TT (ATCC CRL-1803), dòng tế bào ung thư tuyến giáp thể tủy với RET kinaza được kích hoạt liên tục, được duy trì trong đĩa 150 cm^2 trong môi trường F12 Kaighn, 10% huyết thanh bào thai bò, 1X Glutamax, 1X axit amin không thay thế, 1X kháng sinh Pen/Strep ở 37°C trong 5% cacbon dioxit. 6,0E3 tế bào TT/lỗ trong 50 μL môi trường được bổ sung vào đĩa nuôi cấy tế bào loại 96 lỗ và được để cho gắn kết qua đêm. 50 μL hợp chất ức chế RET đã được pha loãng hàng loạt được bổ sung vào đĩa loại 96 lỗ chứa tế bào TT đã được nuôi cấy và được ủ ở 37°C trong 5% cacbon dioxit trong 8 ngày. 50 μL CellTiter-Glo (Promega #G-7573) được bổ sung vào, hàm lượng được trộn trong 1 phút trên máy lắc, tiếp theo là 10 phút trong bóng tối ở 23°C và mức phát huỳnh quang được đọc bằng máy EnVision (PerkinElmer). Các trị số IC_{50} được khớp bằng cách sử dụng GraphPad Prism với đáp ứng liều sigma.

Dữ liệu sinh học

Hợp chất theo sáng chế được lấy làm ví dụ được thử nghiệm trong thử nghiệm RET được mô tả ở trên và được phát hiện thấy là chất ức chế của RET với $IC_{50} < 10\mu M$. Dữ liệu cho ví dụ cụ thể được thử nghiệm được liệt kê ở bảng 1 dưới đây: $+ = 10\mu M > IC_{50} > 100\text{ nM}$; $++ = 100\text{ nM} \geq IC_{50} > 10\text{ nM}$; $+++ = IC_{50} \leq 10\text{ nM}$.

Bảng 1

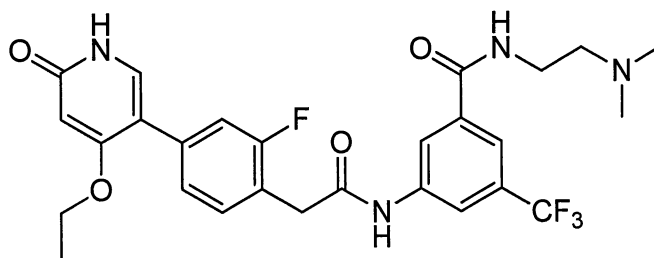
Ví dụ số	Trị số IC_{50} enzym RET kinaza người	Trị số IC_{50} cơ chế trên cơ sở tế bào RET kinaza người	Trị số IC_{50} tăng sinh trên cơ sở tế bào RET kinaza người
1	+++	++	++
2	+++	++	++

Mô hình nhạy cảm ruột quá mức in vivo

Hiệu quả của hợp chất ức chế RET kinaza có thể được đánh giá theo mô hình nhạy cảm ruột quá mức in vivo (Hoffman, J.M., et al., Gastroenterology, 2012, 142:844-854).

YÊU CẦU BẢO HỘ

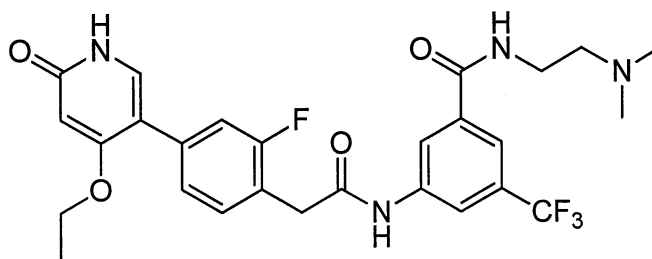
1. Hợp chất *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit, có công thức (I):



(I)

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là *N*-(2-(dimethylamino)ethyl)-3-(2-(4-(4-etoxy-6-oxo-1,6-dihydropyridin-3-yl)-2-flophenyl)axetamido)-5-(triflometyl)benzamidit, có công thức (I):



(I).

3. Hợp chất theo điểm 1 ở dạng muối được dụng, trong đó muối này được chọn từ nhóm bao gồm muối của axit clohydric, muối của axit aspartic, muối của axit hippuric, và muối của axit phosphoric.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó muối là muối của axit clohydric.
5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là muối của axit clohydric ở dạng tinh thể.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm ít nhất ba góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , được chọn từ nhóm bao gồm khoảng 8,3, 8,4, 10,7, 11,3, 15,5, 16,0, 20,0, 20,4, 20,8, 22,6, 23,2, 23,3, 23,6, 24,6, 24,9, 25,3, 25,9, 26,9, 27,3, 27,4, 28,1, và 28,2 độ 2 θ .
7. Hợp chất theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) bao gồm góc nhiễu xạ, khi được đo bằng cách sử dụng bức xạ Cu K α , là khoảng 16,0, 20,0, 22,6, 23,3, và 26,9 độ 2 θ .

8. Hợp chất theo điểm 5, trong đó dạng tinh thể được đặc trưng bởi mẫu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) về cơ bản là theo Fig.9.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 và tá dược được dụng.

10. Hỗn hợp bao gồm:

a) hợp chất và muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8; và

b) ít nhất một chất chống khối u.

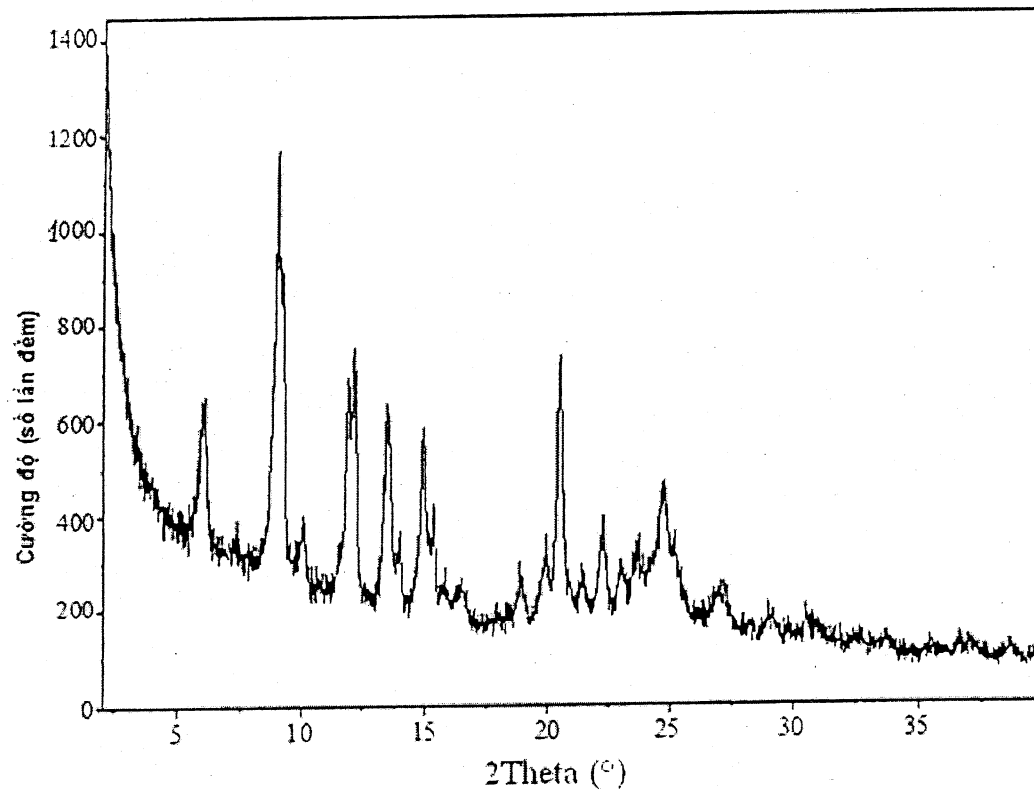


Fig. 1

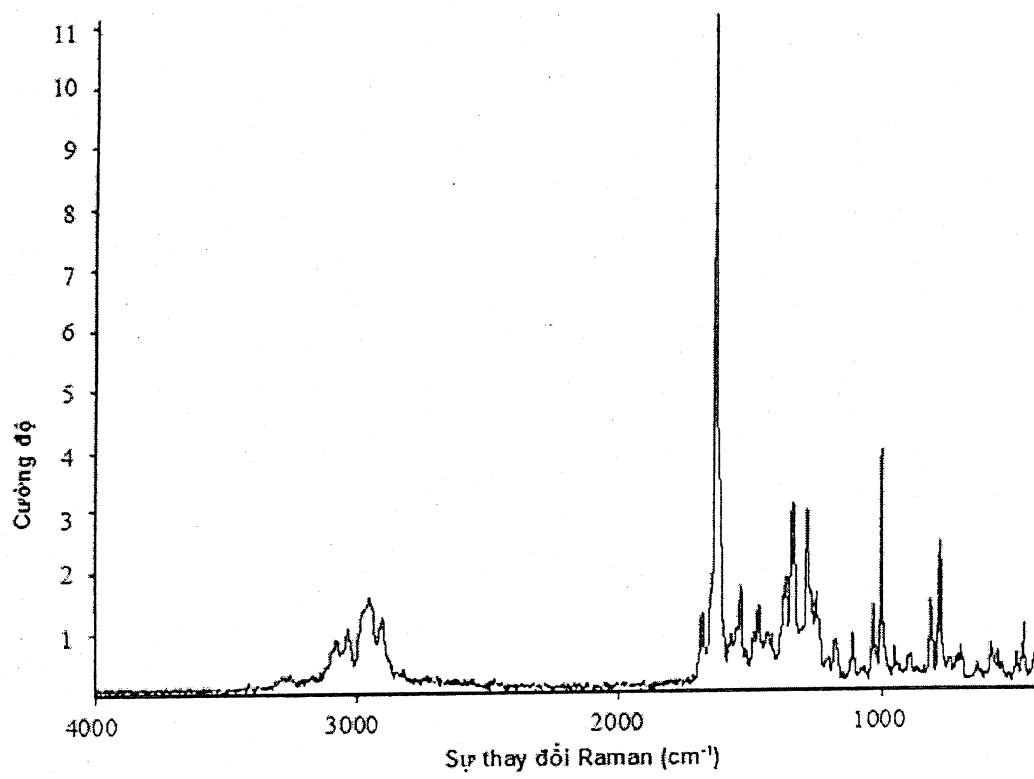


Fig. 2

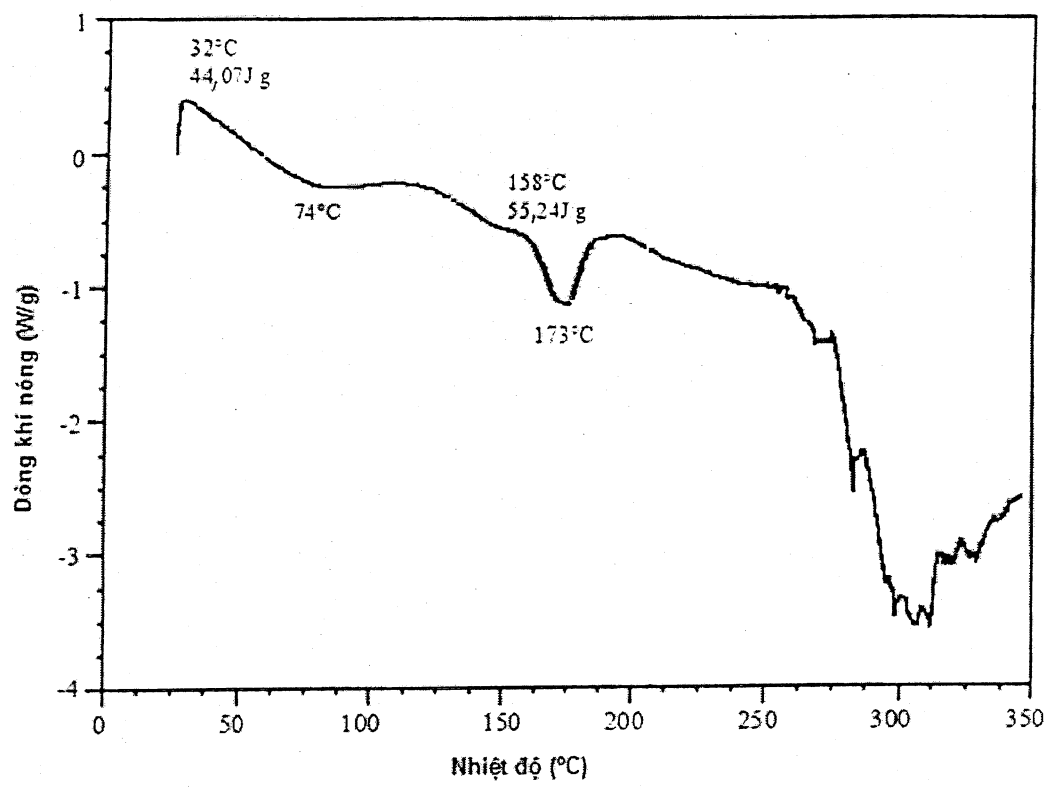


Fig. 3

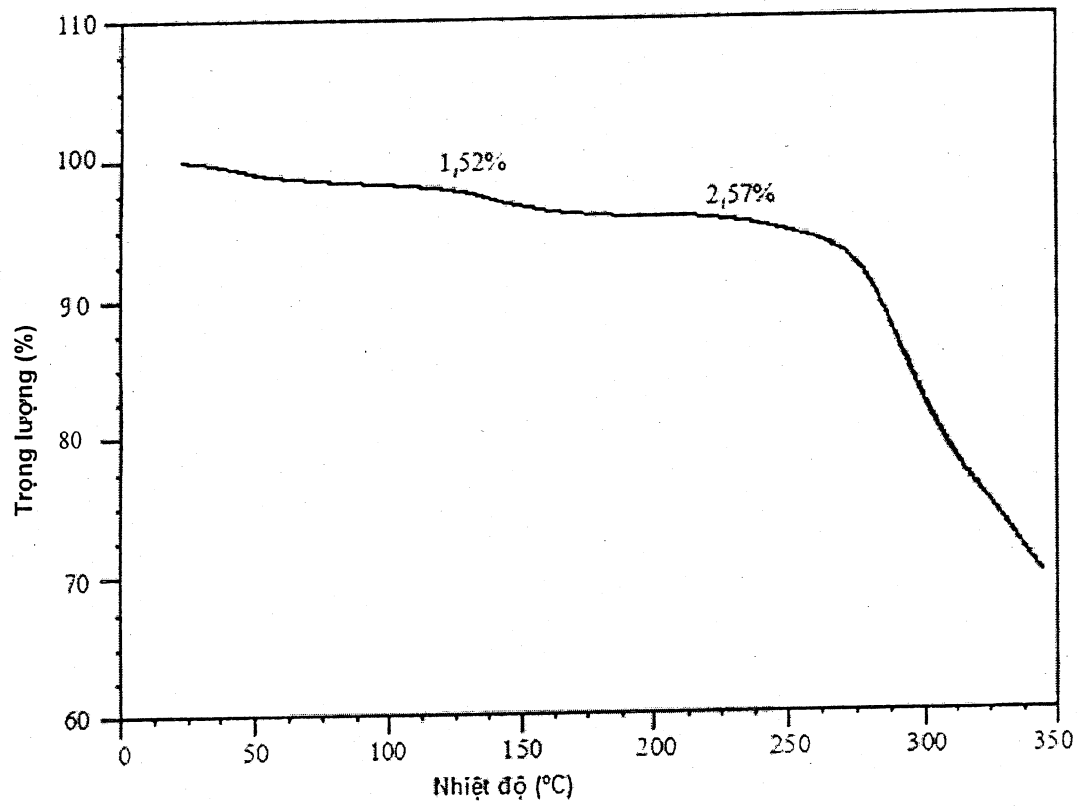


Fig. 4

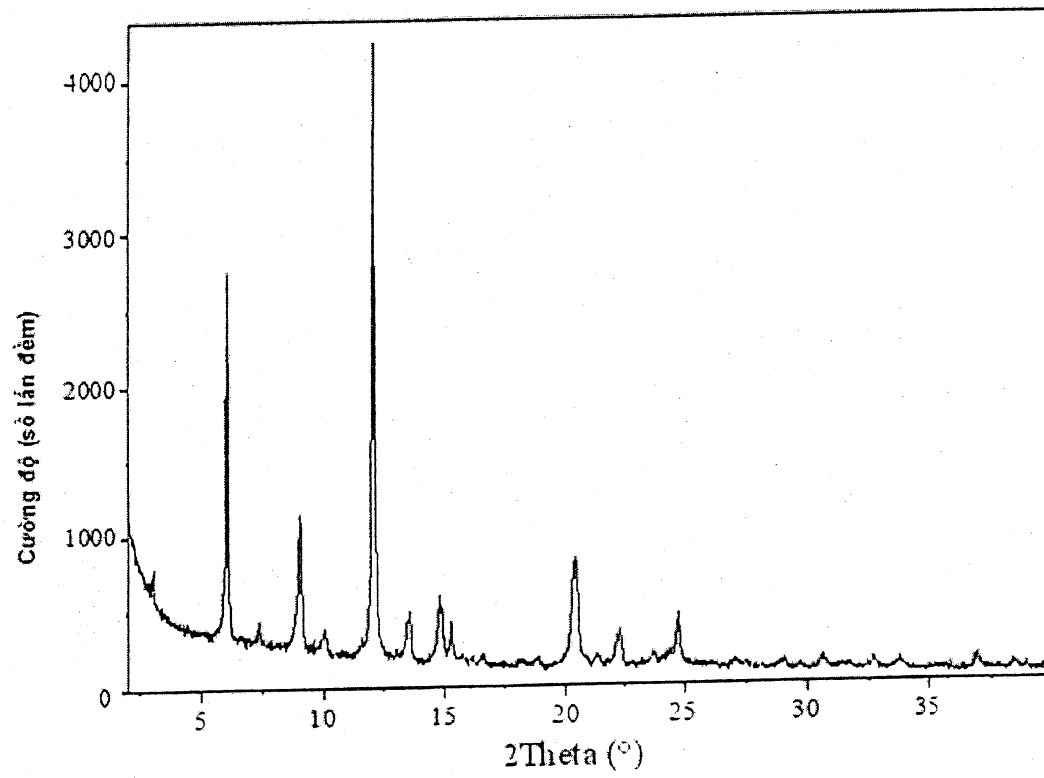


Fig. 5

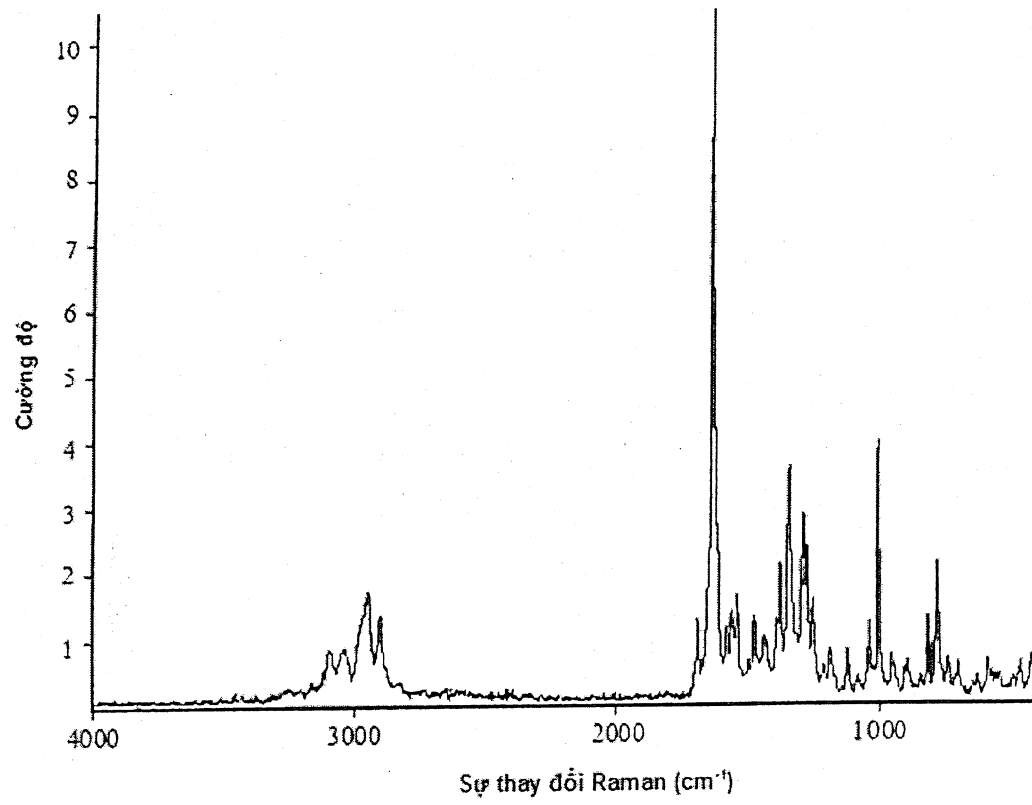


Fig. 6

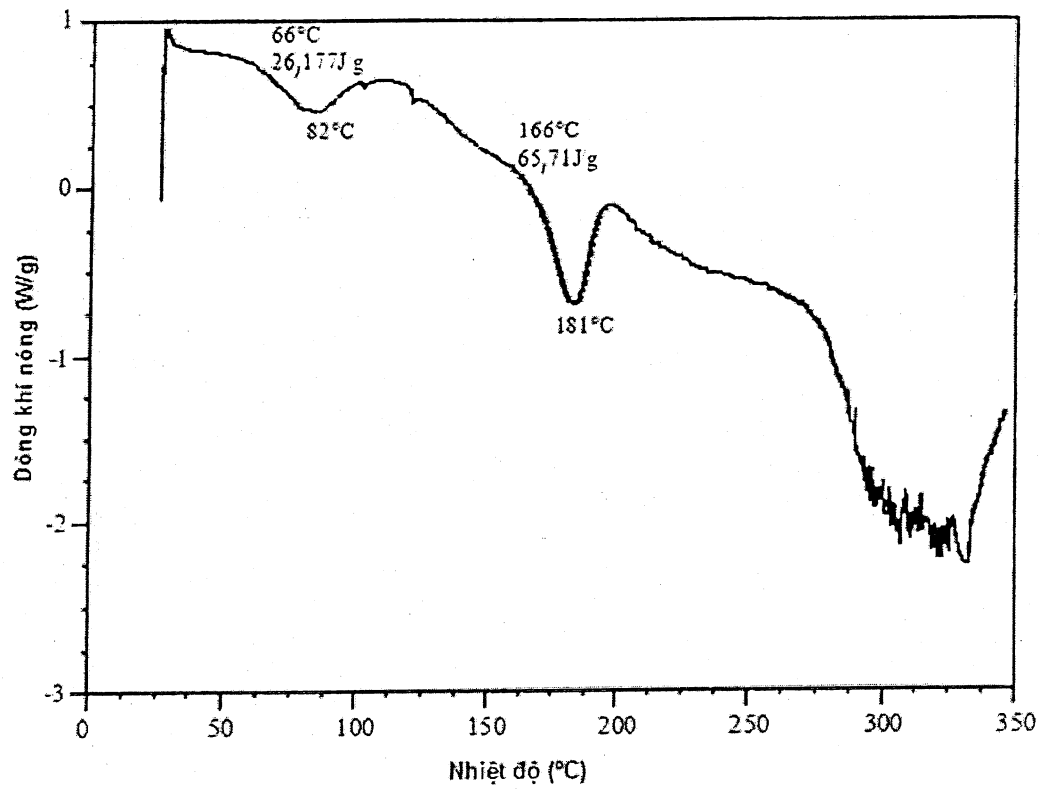


Fig. 7

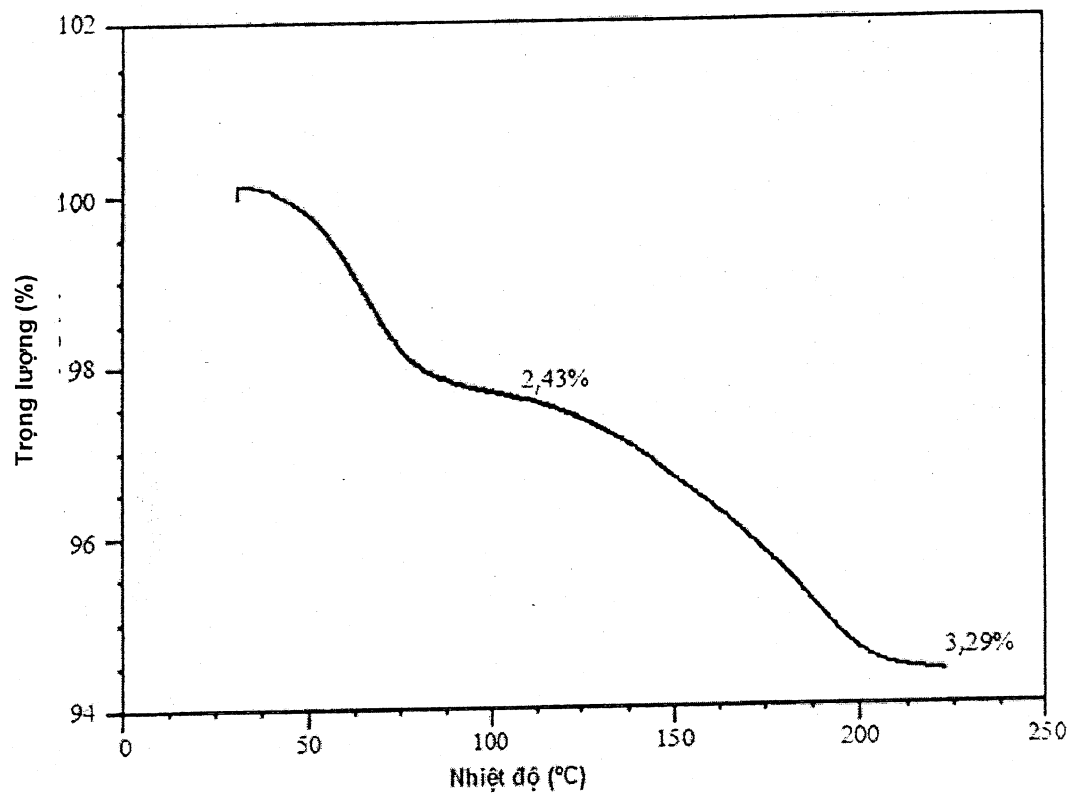


Fig. 8

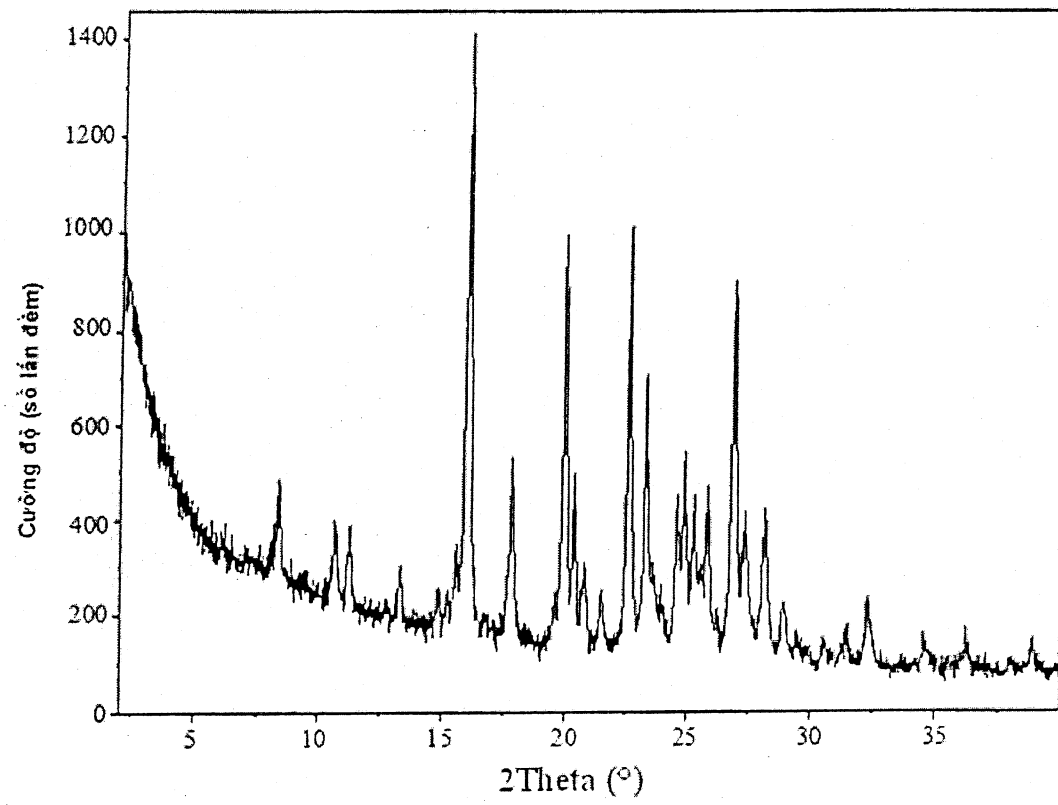


Fig. 9

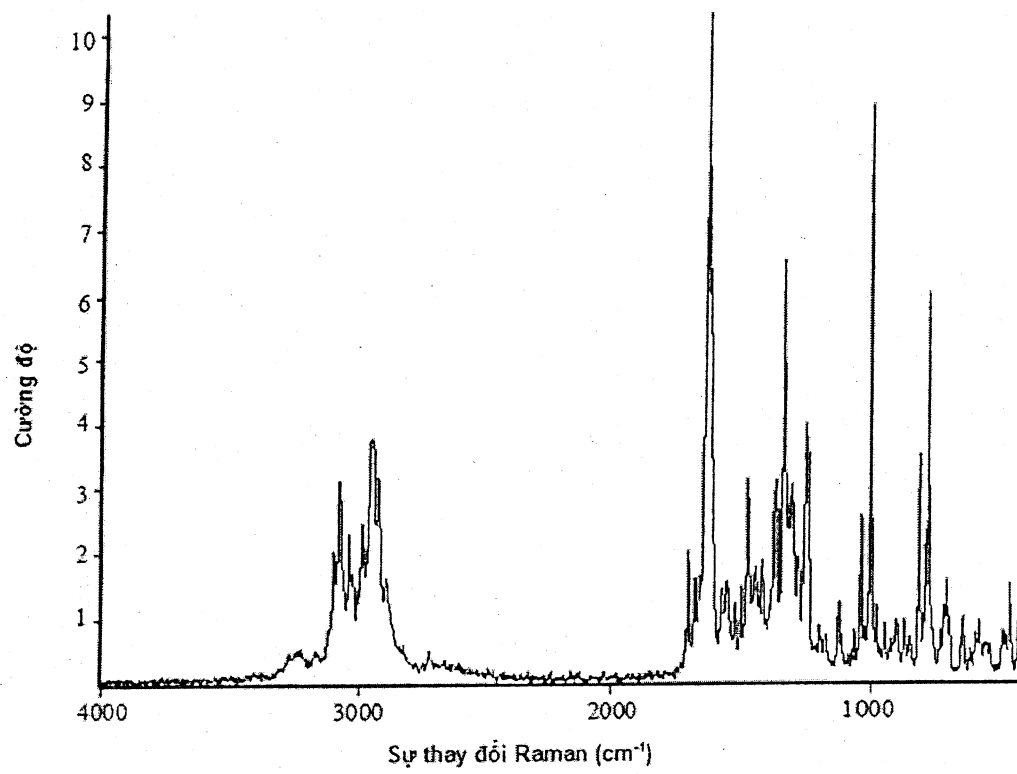


Fig. 10

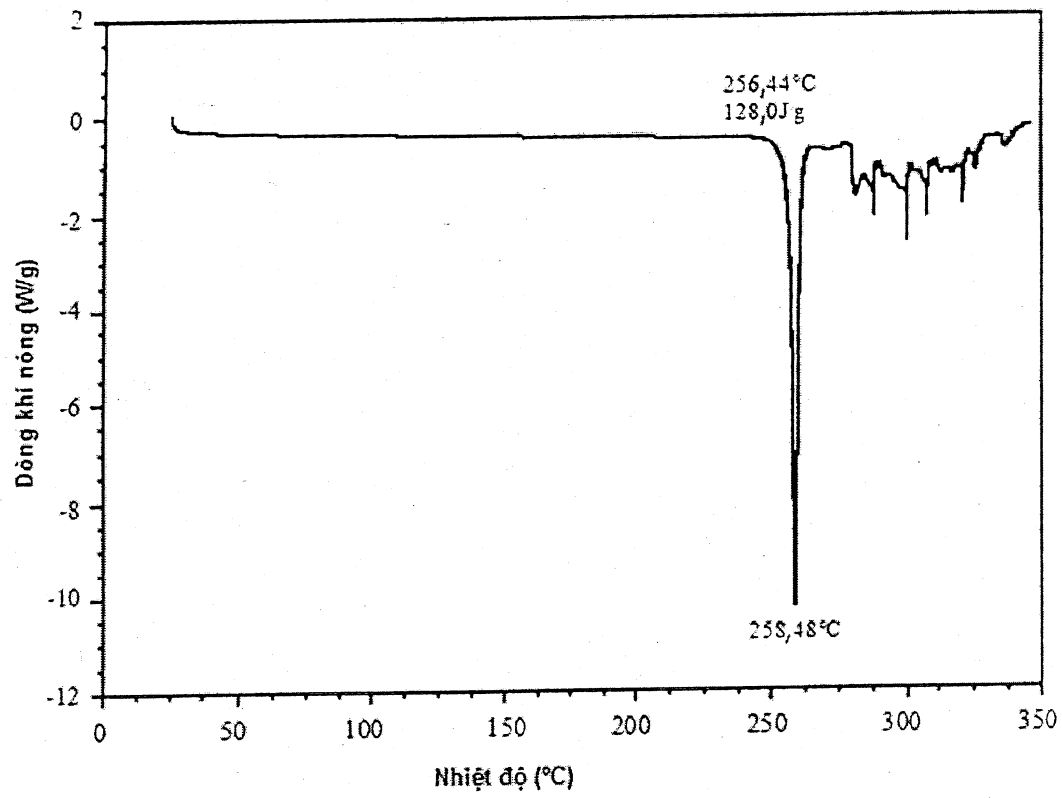


Fig. 11

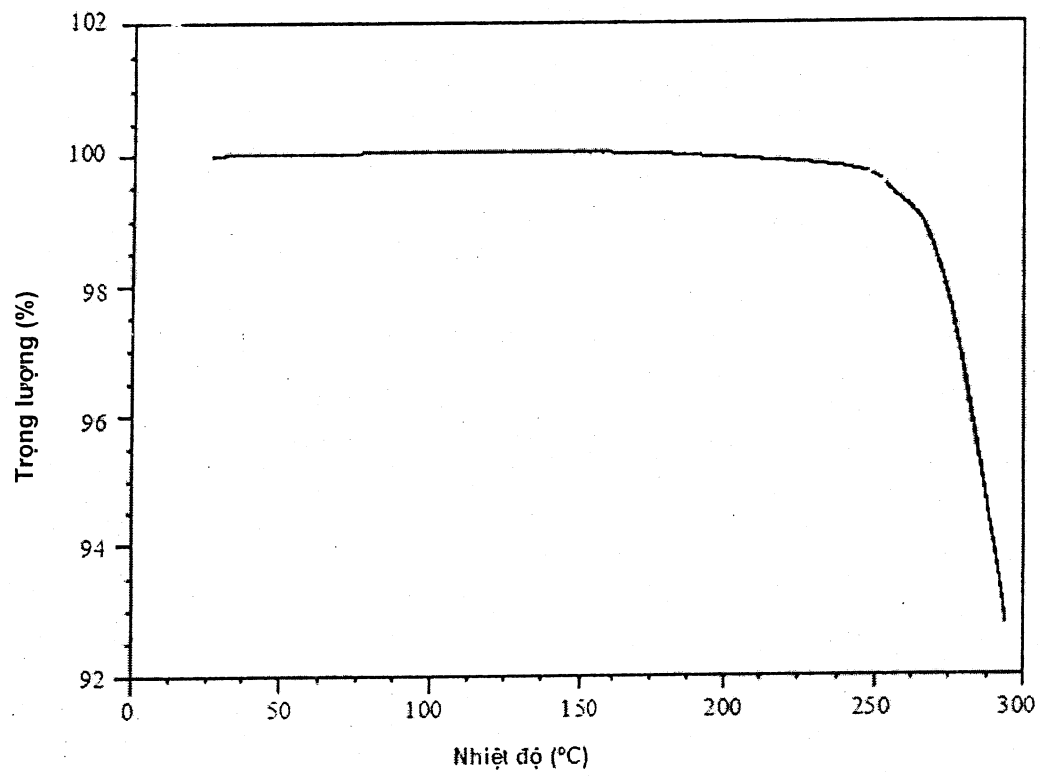


Fig. 12

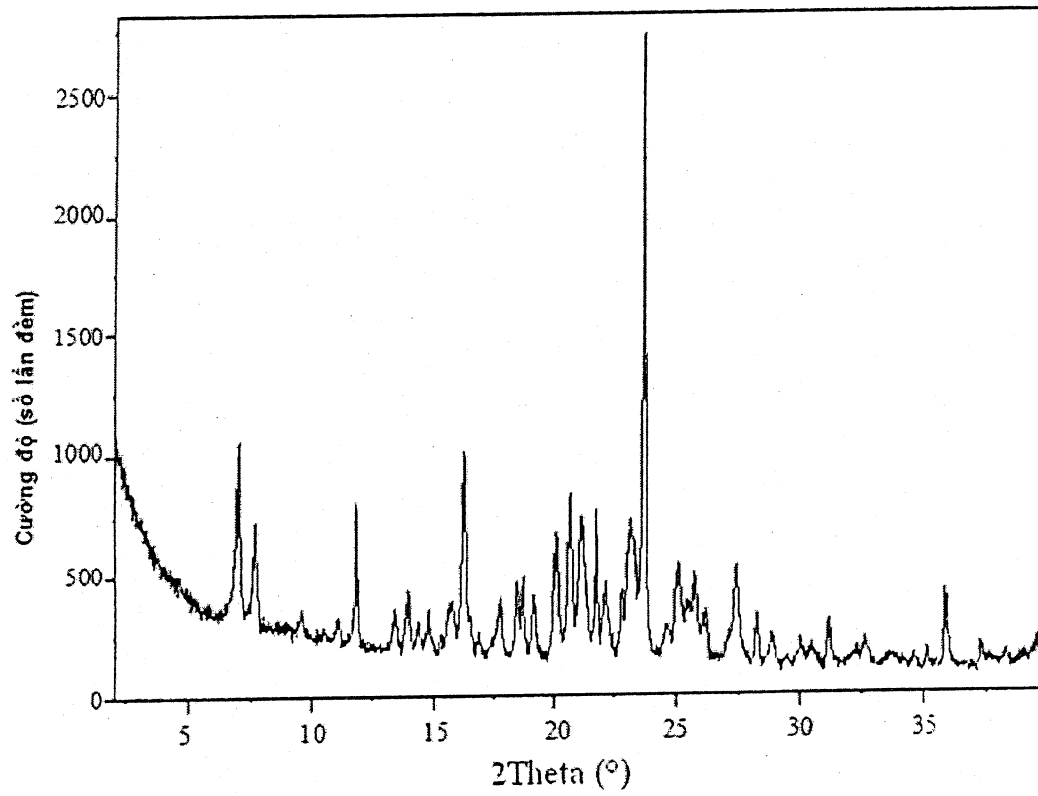


Fig. 13

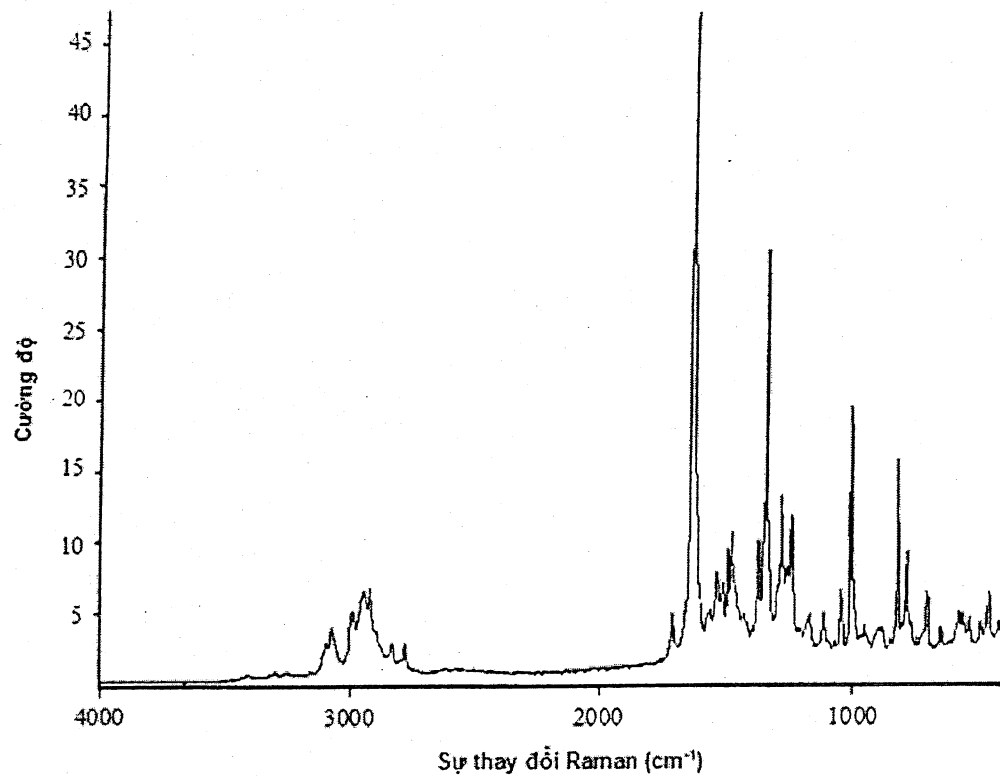


Fig. 14

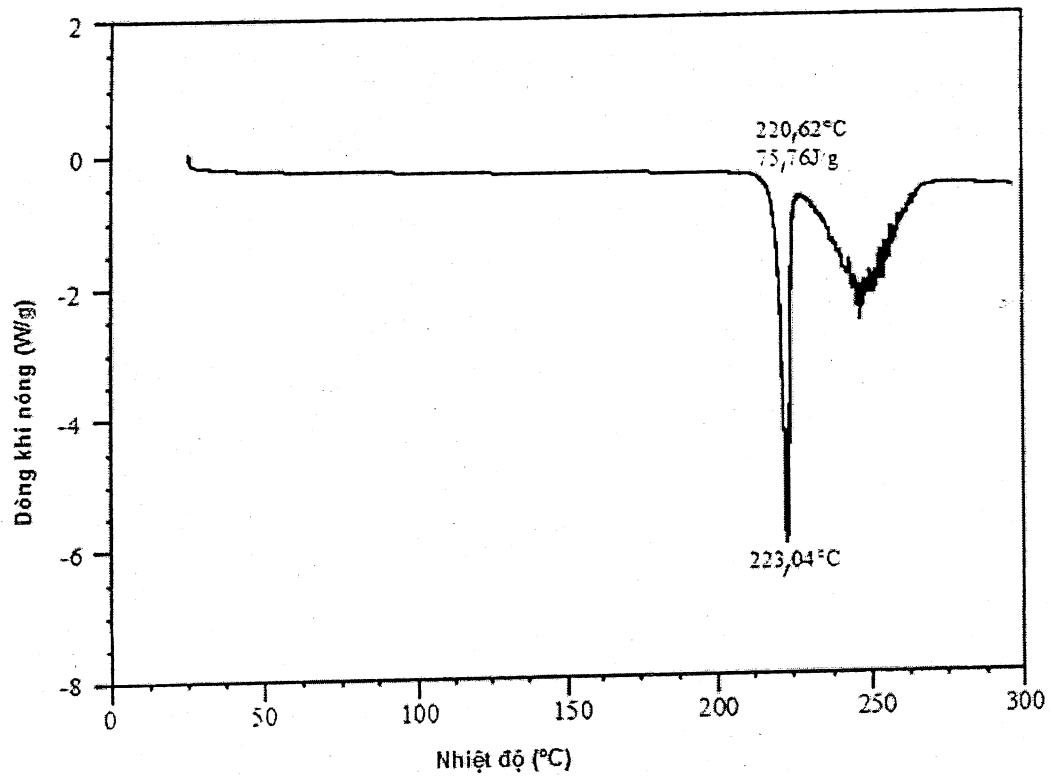


Fig. 15

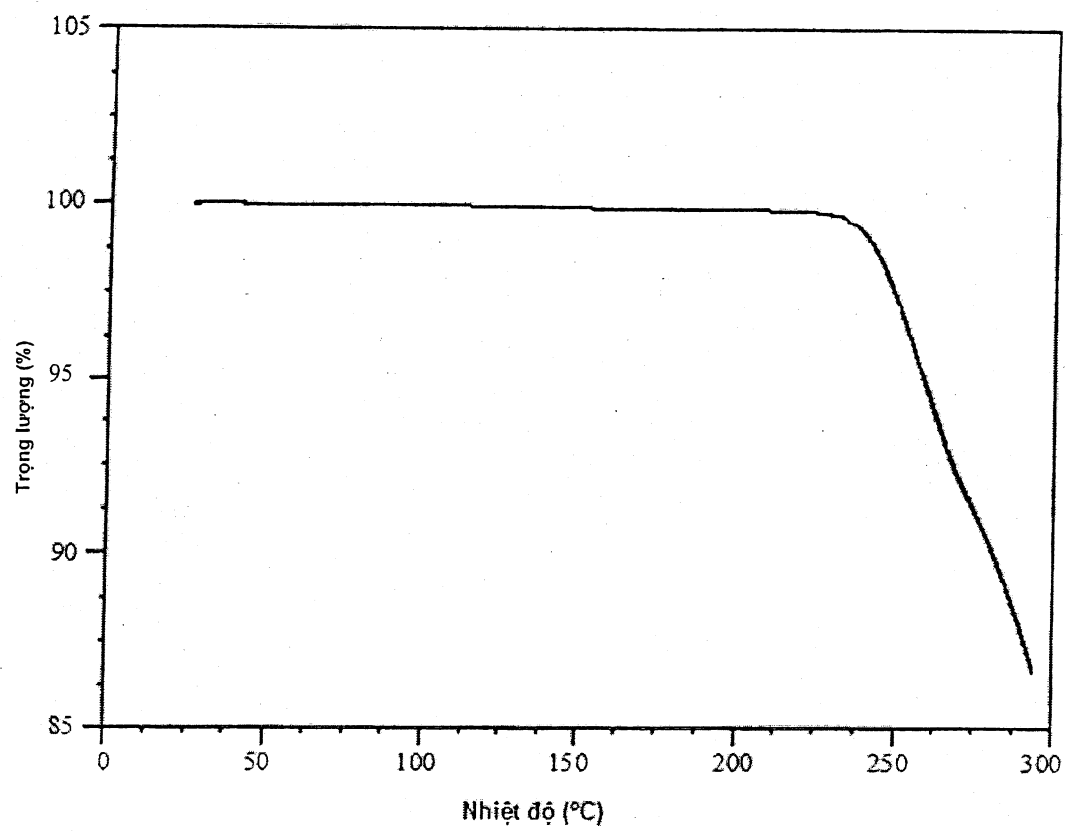


Fig. 16

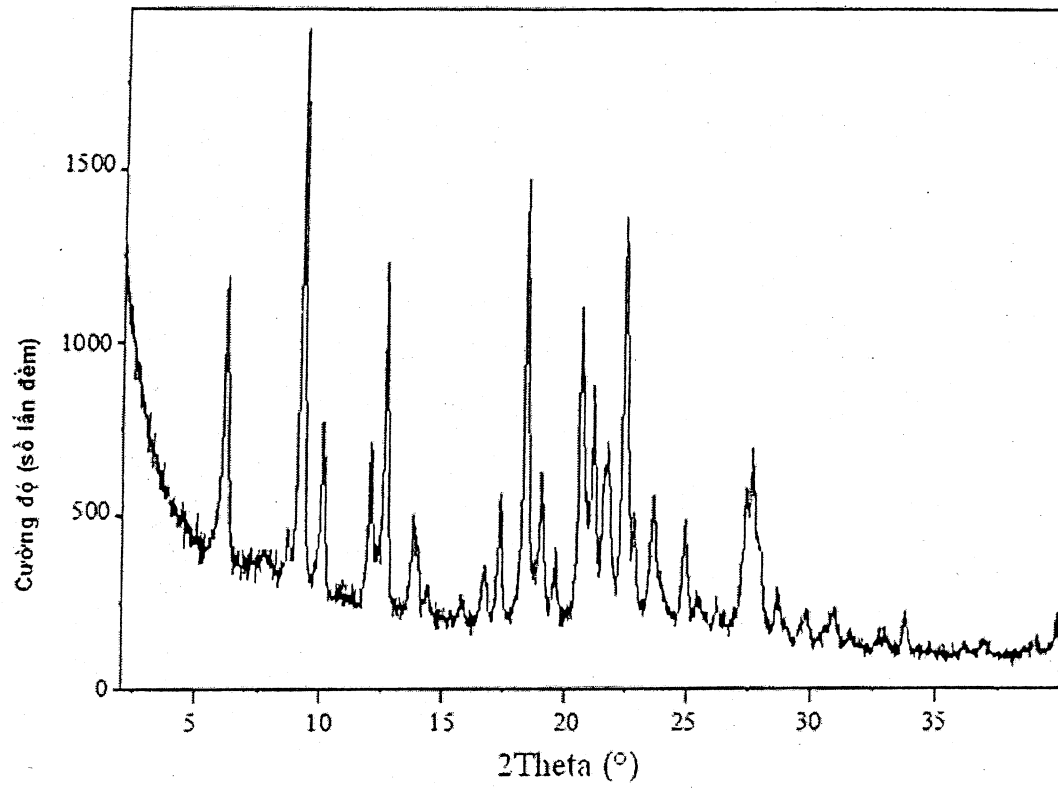


Fig. 17

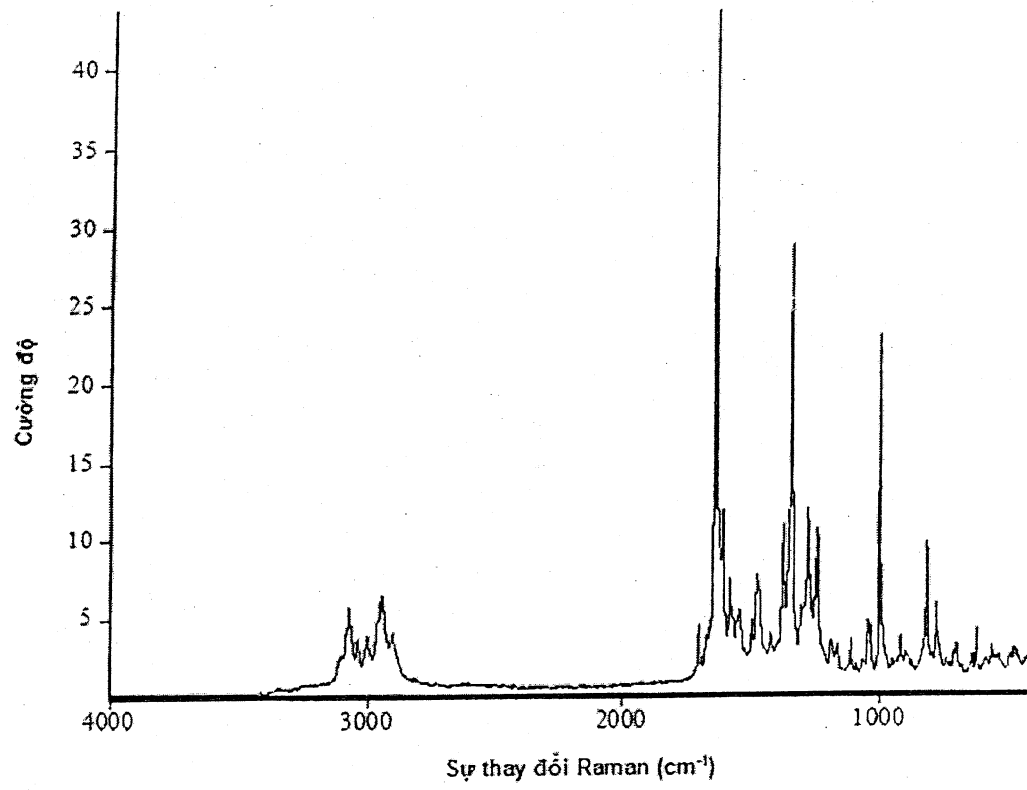


Fig. 18

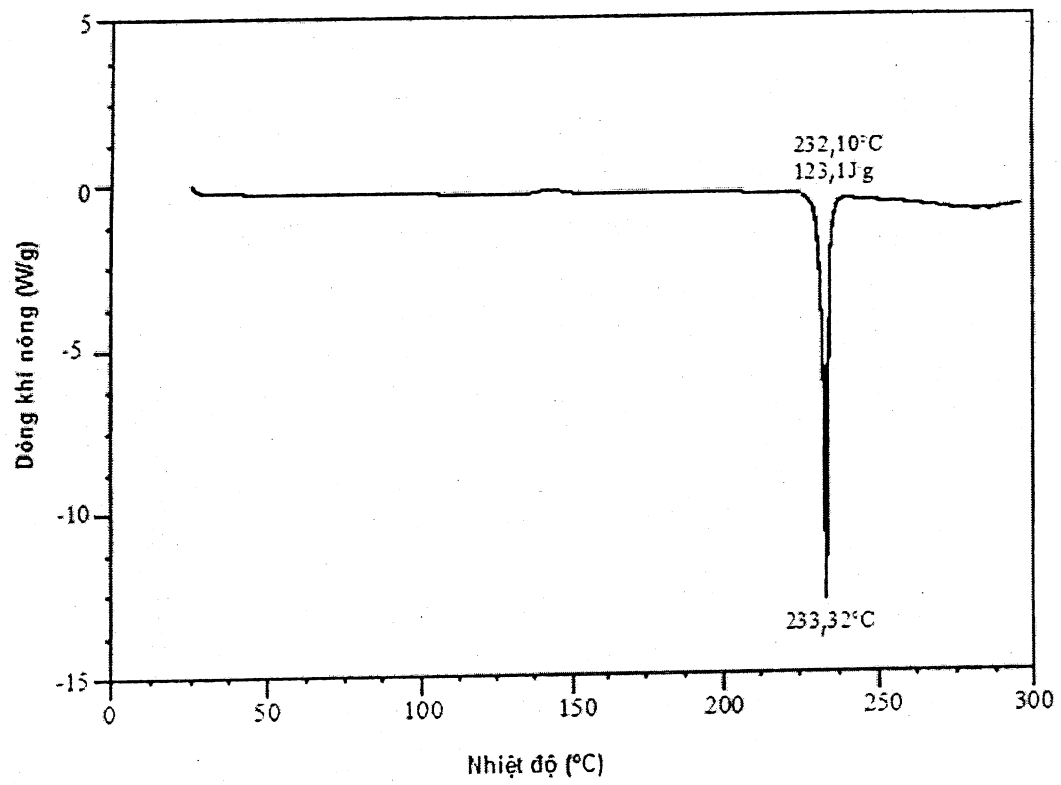


Fig. 19

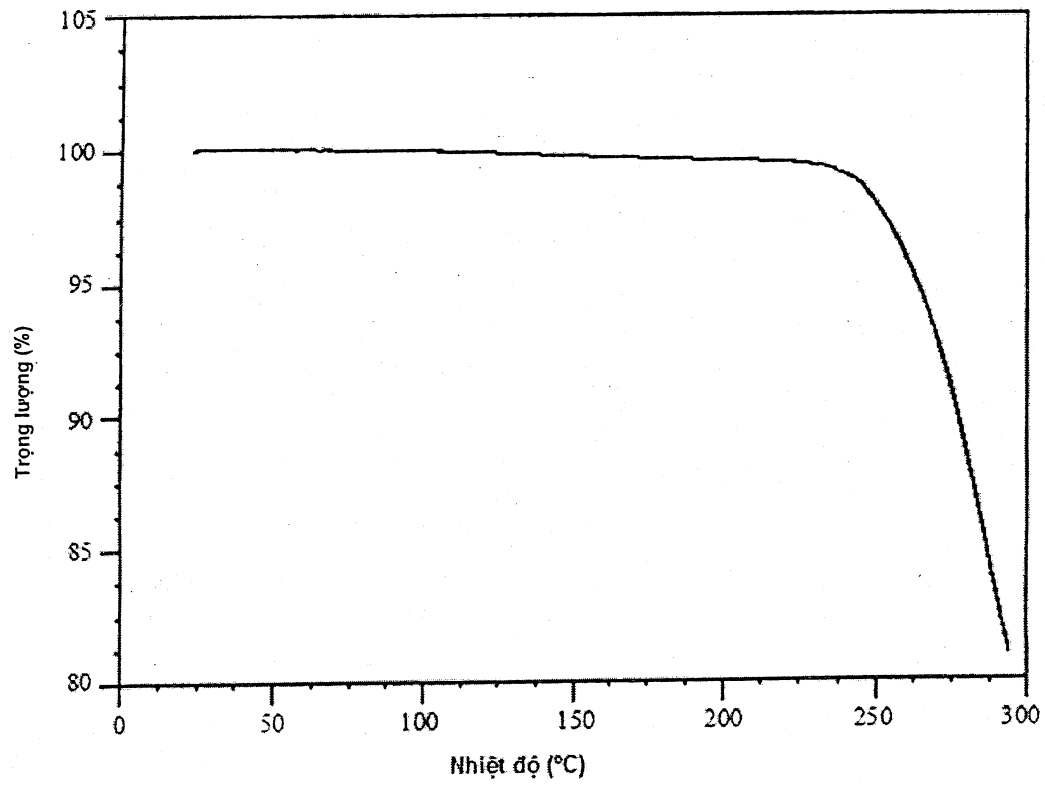


Fig. 20

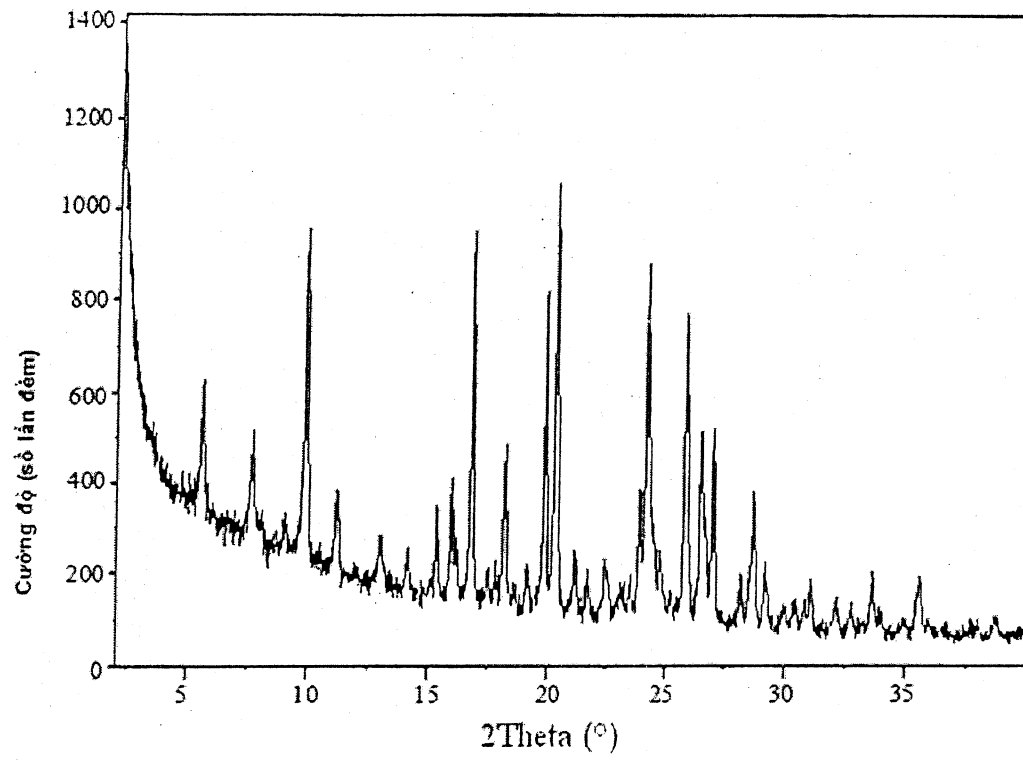


Fig. 21

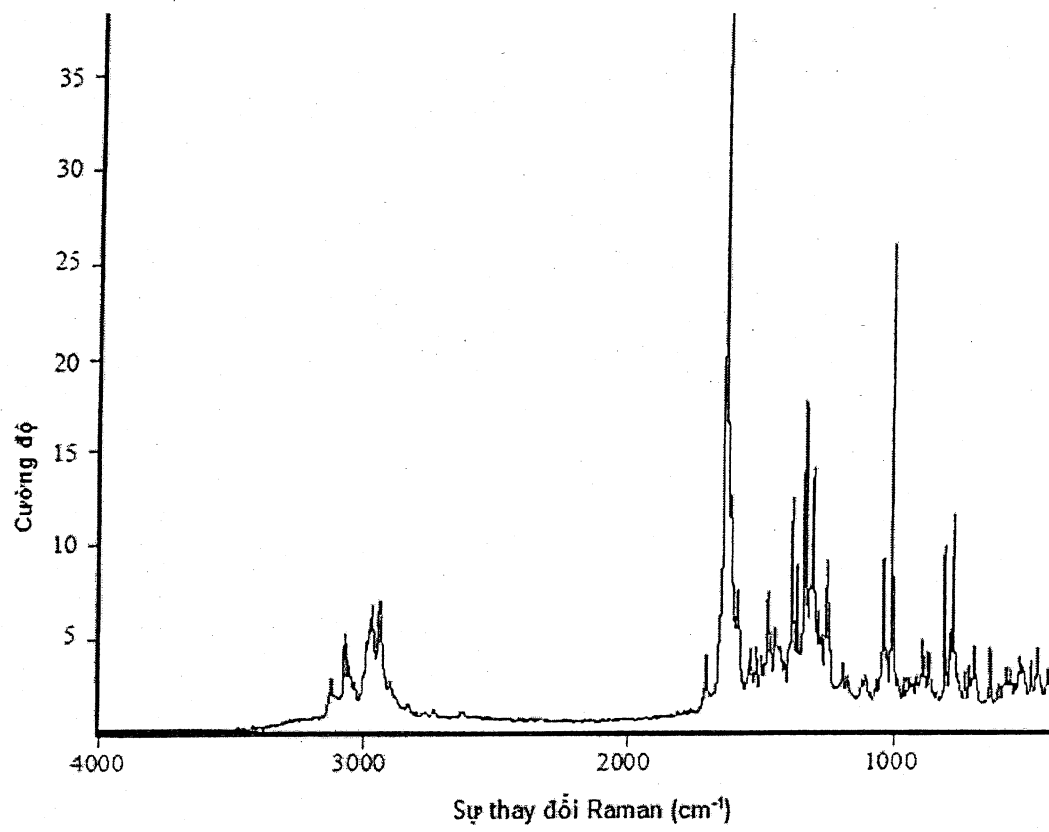


Fig. 22

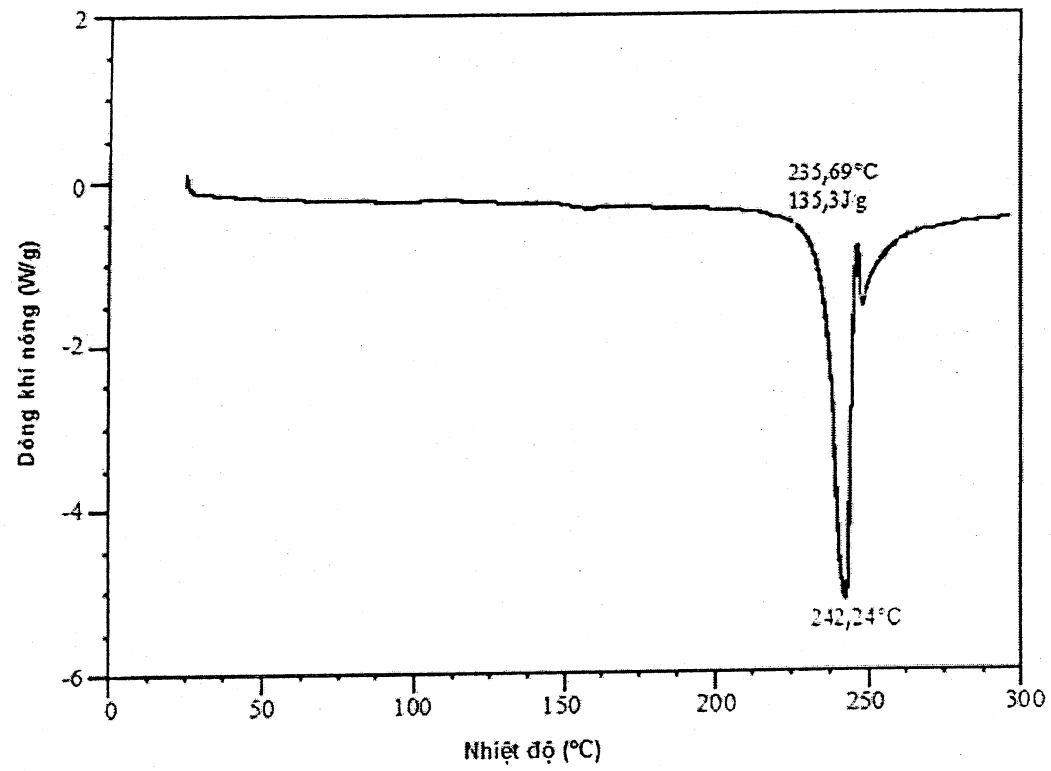


Fig. 23

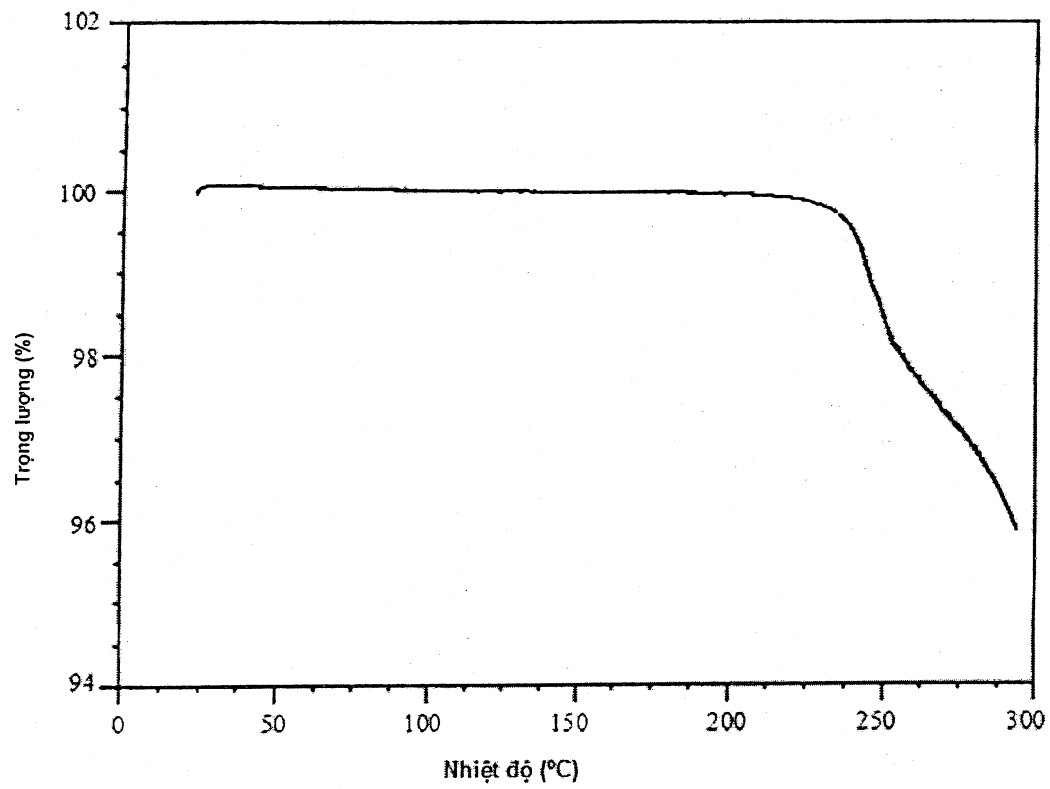


Fig. 24