



(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)



1-0027971

(51)⁷ C07D 471/04; A61K 31/437; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2017-04776

(22) 05/05/2016

(86) PCT/US2016/031027 05/05/2016

(87) WO 2016/179415 10/11/2016

(30) 62/157,902 06/05/2015 US

(45) 25/04/2021 397

(43) 25/05/2018 362A

(73) PLEXXIKON INC. (US)

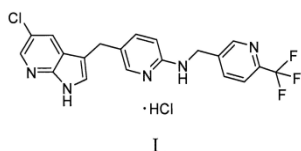
91 Bolivar Drive, Suite A, Berkeley, CA 94710, United States of America

(72) IBRAHIM, Prabha, N. (US); VISOR, Gary, Conrad (US).

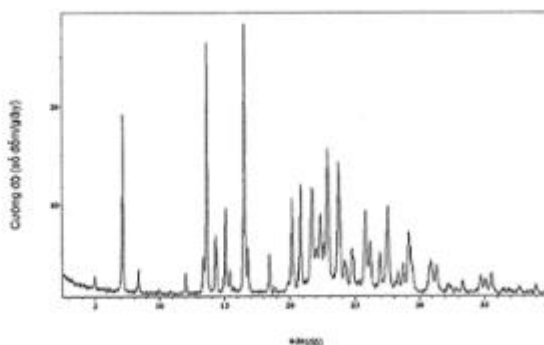
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ĐIỀU BIẾN KINAZA Ở DẠNG TINH THỂ VÀ QUY TRÌNH BẢO CHẾ VIÊN NANG VÀ VIÊN NÉN CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin (hợp chất I) ở dạng tinh thể, có hoạt tính đối với protein kinaza thụ thể c-Kit và/hoặc c-Fms và/hoặc Flt3, được điều chế và xác định tính chất:



Sáng chế cũng đề cập đến quy trình bào chế viên nang và viên nén chứa hợp chất này.



Nói chung, sáng chế đề cập đến hợp chất I ở dạng rắn, có tên là muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflormetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin, quy trình bào chế viên nang và viên nén chứa hợp chất này, để dùng trong điều trị bệnh.

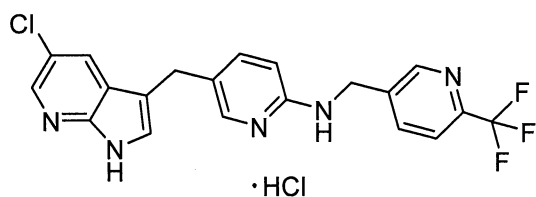
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vẫn có nhu cầu phát triển các phương pháp điều trị hữu hiệu cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Kit và/hoặc c-Fms và/hoặc Flt3 làm trung gian gây ra. Các hợp chất thích hợp, bao gồm hợp chất I và hợp chất II, để điều trị các bệnh và tình trạng bệnh này được bộc lộ trong bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7893075, công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014-0037617 và công bố đơn sáng chế Mỹ số 2013-0274259. Tham khảo thêm Công bố đơn Quốc tế số WO2008/063888.

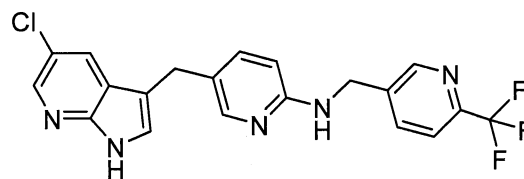
Tuy nhiên, cho đến nay, vẫn chưa biết hợp chất I ở dạng bất kỳ trong số các dạng tinh thể cụ thể A-D như được mô tả ở đây. Ngoài ra, cho đến nay, cũng vẫn chưa biết hợp chất II ở dạng tinh thể cụ thể như được mô tả ở đây.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất I hoặc hợp chất II ở dạng rắn. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất I hoặc hợp chất II ở các dạng tinh thể.



Hợp chất I



Hợp chất II

Sáng chế cũng đề xuất các dược phẩm bao gồm hợp chất I hoặc hợp chất II ở dạng rắn. Sáng chế cũng đề xuất quy trình điều chế các dạng rắn này, dùng để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Kit và/hoặc c-Fms và/hoặc Flt3 làm trung gian gây ra.

Do đó, theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất I ở dạng rắn. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I ở dạng đa hình. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I ở dạng tinh thể. Hợp chất I ở dạng tinh thể, hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng D, được mô tả. Theo một phương án, hợp chất I ở dạng tinh thể là hợp chất I dạng C. Sáng chế cũng đề xuất hợp chất II ở dạng rắn. Sáng chế đề cập đến hợp chất II ở dạng tinh thể.

Do đó, sáng chế đề cập đến muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin dạng tinh thể (hợp chất I dạng A). Hợp chất I dạng A được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X bao gồm các đỉnh sau đây ($\pm 0,2^\circ$): ở góc 2θ bằng 7,1, 22,9 và 27,6°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Sáng chế cũng đề cập đến muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin dạng tinh thể (hợp chất I dạng B). Hợp chất I dạng B được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X bao gồm các đỉnh sau đây ($\pm 0,2^\circ$): ở góc 2θ bằng 6,6, 23,2 và 28,1°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin dạng tinh thể (hợp chất I dạng C). Hợp chất I dạng C được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X bao gồm các đỉnh sau đây ($\pm 0,2^\circ$): ở góc 2θ bằng 7,3, 23,3 và 28,2°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Sáng chế đề cập đến solvat metanol của muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrrolo[2,3-

b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin dạng tinh thể (hợp chất I dạng D). Hợp chất I dạng D được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X bao gồm các đỉnh sau đây ($\pm 0,2^\circ$): ở góc 2θ bằng 6,9, 20,9 và 26,7°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Sáng chế đề cập đến [5-(5-cloro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin dạng tinh thể (hợp chất II). Hợp chất II được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X bao gồm các đỉnh sau đây ($\pm 0,2^\circ$): ở góc 2θ bằng 10,9, 19,7 và 26,4°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm bao gồm hợp chất I dạng C và tá dược được dùng. Dược phẩm bao gồm hợp chất được chọn từ nhóm gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng D, hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dùng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza được chọn từ c-Fms, c-Kit, Flt3 hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc các đại thực bào hoặc thực bào trung bì làm trung gian gây ra.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C và tá dược được dùng dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza được chọn từ c-Fms, c-Kit, Flt3 hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc các đại thực bào hoặc thực bào trung bì làm trung gian gây ra.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT: tenosynovial giant cell tumor).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh viêm màng hoạt dịch thể lông nốt sắc tố (PVNS: pigmented villonodular synovitis).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST: malignant peripheral nerve sheath tumor).

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u xơ thần kinh dạng đám.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u melanin, hoặc u melanin không thể cắt bỏ hoặc di căn có đột biến KIT.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u nguyên bào xốp.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng Choặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất I dạng C hoặc chế phẩm của nó dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế viên nang chứa hợp chất I dạng C bao gồm bước kết hợp hợp chất I dạng C với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế viên nén chứa hợp chất I dạng C bao gồm bước kết hợp hợp chất I dạng C với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I dạng A.

Fig.2 là đường cong thể hiện dữ liệu phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC: Differential scanning calorimetry) của hợp chất I dạng A.

Fig.3 là đồ thị thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA: thermogravimetric analysis) của hợp chất I dạng A.

Fig.4 là đường cong thể hiện dữ liệu hấp hơi động học (DVS: dynamic vapor sorption) của hợp chất I dạng A.

Fig.5 là phổ Raman của hợp chất I dạng A.

Fig.6 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I dạng B.

Fig.7 là đường cong thể hiện dữ liệu phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của hợp chất I dạng B.

Fig.8 là đồ thị thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất I dạng B.

Fig.9 là phổ Raman của hợp chất I dạng B.

Fig.10 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I dạng C.

Fig.11 là đường cong thể hiện dữ liệu phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của hợp chất I dạng C.

Fig.12 là đồ thị thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất I dạng C.

Fig.13 là đường cong hấp hơi động học (DVS) của hợp chất I dạng C.

Fig.14 là phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) của hợp chất I dạng A-C (từ trên xuống dưới).

Fig.15 là phổ IR của hợp chất I dạng A.

Fig.16 là phổ IR của hợp chất I dạng B.

Fig.17 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I dạng D.

Fig.18 thể hiện kết quả so sánh mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng C (từ trên xuống dưới).

Fig.19 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất I vô định hình.

Fig.20 là mẫu nhiễu xạ bột tia X của hợp chất II dạng tinh thể.

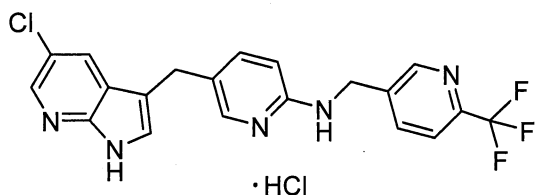
Fig.21 là đường cong thể hiện dữ liệu phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của hợp chất II dạng tinh thể.

Fig.22 là đường cong thể hiện dữ liệu hấp hơi động học (DVS) của hợp chất II dạng tinh thể.

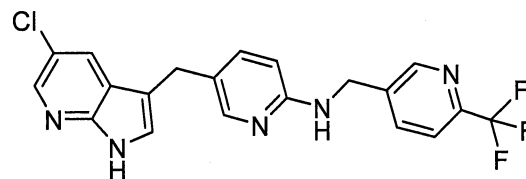
Fig.23 là đồ thị thể hiện dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của hợp chất I dạng D.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất có tên là muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin (Hợp chất I), hoặc bazơ tự do của nó (hợp chất II), có thể dùng để điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Kit và/hoặc c-Fms làm trung gian gây ra và có cấu trúc sau đây:



Hợp chất I



Hợp chất II

Sáng chế đề cập đến hợp chất I và II ở dạng rắn. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất I và II ở các dạng đa hình. Sáng chế cũng đề cập đến hợp chất I ở các dạng tinh thể khác nhau hoặc hợp chất II ở dạng tinh thể và quy trình điều chế các dạng tinh thể này. Hợp chất I ở các dạng tinh thể được mô tả ở đây là “hợp chất I dạng A”, “hợp chất I dạng B”, “hợp chất I dạng C”, và “hợp chất I dạng D”. Theo một số phương án, các dạng như vậy của hợp chất I có thể là solvat.

Định nghĩa

Khi được sử dụng ở đây, các định nghĩa sau đây được sử dụng, trừ khi được nêu rõ theo cách khác.

Tất cả các nguyên tử được chỉ định trong công thức được mô tả ở đây, hoặc trong cấu trúc được đề cập, hoặc trong định nghĩa các biến số liên quan đến cấu trúc, được dự định là bao gồm đồng vị bất kỳ của chúng, trừ khi được nêu rõ theo cách khác. Cần hiểu rằng đối với nguyên tử cho trước bất kỳ, các đồng vị có thể có mặt về cơ bản theo tỷ lệ theo sự xuất hiện trong tự nhiên của chúng, hoặc một hoặc nhiều nguyên tử cụ thể có thể được tăng cường đối với một hoặc nhiều đồng vị bằng cách sử dụng các phương pháp tổng hợp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Do đó, hydro bao gồm ví dụ ^1H , ^2H , ^3H ; cacbon bao gồm ví dụ ^{11}C , ^{12}C , ^{13}C , ^{14}C ; oxy bao gồm ví dụ ^{16}O , ^{17}O , ^{18}O ; nitơ bao gồm ví dụ ^{13}N , ^{14}N , ^{15}N ; lưu huỳnh bao gồm ví dụ ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S , ^{35}S , ^{36}S , ^{37}S , ^{38}S ; flo bao gồm ví dụ ^{17}F , ^{18}F , ^{19}F ; clo bao gồm ví dụ ^{35}Cl , ^{36}Cl , ^{37}Cl , ^{38}Cl , ^{39}Cl ; và các đồng vị tương tự.

Các hợp chất nhất định được dự định để sử dụng theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hóa cũng như dạng solvat hóa, bao gồm cả dạng hydrat hóa. Thuật ngữ “hydrat” để chỉ phức chất được tạo ra bằng cách kết hợp các phân tử nước với các phân tử hoặc ion của chất tan. Thuật ngữ “solvat” để chỉ phức chất được tạo ra bằng cách kết hợp các phân tử dung môi với các phân tử hoặc ion của chất tan. Dung môi có thể là hợp chất

hữu cơ, hợp chất vô cơ, hoặc hỗn hợp của hai hợp chất này. Solvat bao gồm hydrat, nửa hydrat, hydrat kênh dẫn v.v.. Một số ví dụ về các dung môi bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metanol, N,N-dimetylformamit, tetrahydrofuran, dimetylsulfoxit, và nước. Nói chung, dạng solvat hóa tương đương với dạng không solvat hóa và được bao gồm trong phạm vi sáng chế. Một số hợp chất nhất định được dự định cho việc sử dụng theo sáng chế có thể tồn tại ở nhiều dạng tinh thể hoặc vô định hình. Nói chung, tất cả các dạng vật lý đều tương đương cho việc sử dụng được dự định bởi sáng chế và được dự định là thuộc phạm vi sáng chế.

Thuật ngữ “được khử solvat” để chỉ dạng hợp chất I là solvat như được mô tả ở đây, và các phân tử dung môi từ dạng này đã được loại bỏ một phần hoặc hoàn toàn. Kỹ thuật khử solvat để tạo ra dạng khử solvat bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bước cho dạng hợp chất I (solvat) tiếp xúc với chân không, đưa solvat vào điều kiện nhiệt độ tăng, cho solvat tiếp xúc với dòng khí, như không khí hoặc nitơ, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Do đó, dạng hợp chất I được khử solvat có thể là dạng khan, nghĩa là hoàn toàn không chứa các phân tử dung môi, hoặc được solvat hóa một phần trong đó các phân tử dung môi có mặt với lượng theo tỷ lệ hoặc không theo tỷ lệ.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “dạng rắn” để chỉ loại chất ở trạng thái rắn bao gồm các dạng vô định hình cũng như dạng tinh thể. Thuật ngữ “dạng tinh thể” để chỉ các dạng đa hình cũng như solvat, hydrat, v.v.. Thuật ngữ “dạng đa hình” để chỉ cấu trúc tinh thể cụ thể có các tính chất vật lý cụ thể như nhiễu xạ tia X, điểm nóng chảy, và tính chất tương tự.

Thuật ngữ “tinh thể condis” để chỉ tinh thể pha lỏng trung gian (mesophase) hoặc tinh thể lỏng, và đây là trạng thái vật chất ở giữa trạng thái tinh thể và trạng thái lỏng. Đây là tinh thể trong đó trật tự vị trí và cấu hình khi đóng các đại phân tử được bố trí song song thì bị mất ở mức độ nào đó. Các hạt tinh thể condis có thể trông giống các tinh thể rắn, nhưng có thể chảy giống chất lỏng khi các tinh thể này được ép vào nhau.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “điều trị”, “việc điều trị”, “liệu pháp”, “các liệu pháp”, và thuật ngữ tương tự để chỉ việc sử dụng chất, ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu để ngăn ngừa, làm giảm nhẹ, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, nghĩa là chỉ định, và/hoặc kéo dài thời gian sống thêm của đối tượng được điều trị.

Hợp chất I và hợp chất II là các chất ức chế protein kinaza Fms, Kit và Flt3. Các thử nghiệm kinaza để có thể xác định các giá trị IC_{50} đối với các đích này được mô tả trong công bố đơn sáng chế Mỹ số US 2007/0032519, US 2009/0076046 và US 2011/0112127. Hợp chất I và II có giá trị IC_{50} nhỏ hơn $0,05\mu M$ đối với mỗi đích trong số ba đích kinaza này.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt3 làm trung gian gây ra” để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chức năng sinh học của protein kinaza Fms, kể cả đột biến bất kỳ của nó, protein kinaza Kit, kể cả đột biến bất kỳ của nó, protein kinaza Flt3, kể cả đột biến bất kỳ của nó hoặc cả protein kinaza Fms và Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, ảnh hưởng đến quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc trong đó sự điều biến protein kinaza Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt3 làm thay đổi quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt3 làm trung gian gây ra bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sự điều biến tạo ra lợi ích điều trị, ví dụ trong đó việc điều trị bằng (các) chất ức chế protein kinaza Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt3, bao gồm một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây tạo ra lợi ích điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Fms làm trung gian gây ra”, “bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Fms làm trung gian gây ra” và bệnh hoặc tình trạng bệnh tương tự để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chức năng sinh học của protein kinaza Fms, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, ảnh hưởng đến quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc trong đó sự điều biến protein kinaza Fms làm thay đổi quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Fms làm trung gian gây ra bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sự ức chế Fms tạo ra lợi ích điều trị, ví dụ trong đó việc điều trị bằng (các) chất ức chế Fms, bao gồm một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể

hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây tạo ra lợi ích điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Khi được sử dụng ở đây, các thuật ngữ “bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Kit làm trung gian gây ra”, “bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Kit làm trung gian gây ra” và bệnh hoặc tình trạng bệnh tương tự để chỉ bệnh hoặc tình trạng bệnh trong đó chức năng sinh học của protein kinaza Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, ảnh hưởng đến quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc trong đó sự điều biến protein kinaza Kit làm thay đổi quá trình phát triển, quá trình diễn biến, và/hoặc các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Kit làm trung gian gây ra bao gồm bệnh hoặc tình trạng bệnh mà sự ức chế Kit tạo ra lợi ích điều trị, ví dụ trong đó việc điều trị bằng (các) chất ức chế Kit, bao gồm một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây tạo ra lợi ích điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” để chỉ được phẩm thích hợp để sử dụng cho đối tượng dự định nhằm các mục đích điều trị, được phẩm này chứa ít nhất một hợp chất có hoạt tính được, kể cả dạng rắn bất kỳ của nó. Chế phẩm này có thể bao gồm ít nhất một thành phần được dùng để tạo ra dạng bào chế cải tiến chứa hợp chất, như chất mang hoặc tá dược thích hợp.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “đối tượng” để chỉ sinh vật sống được điều trị bằng các hợp chất như được mô tả ở đây bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, động vật có vú bất kỳ, như người, các động vật linh trưởng khác, động vật dùng trong thể thao, động vật có lợi ích thương mại như gia súc, động vật trong nông trại như ngựa, hoặc vật nuôi như chó và mèo.

Thuật ngữ “dược dụng” để chỉ việc chất được nêu không có các tính chất có thể khiến cho một người hành nghề y với sự thận trọng hợp lý sẽ tránh sử dụng chất đó cho bệnh nhân, khi tính đến bệnh hoặc các tình trạng bệnh cần điều trị và đường dùng tương

ứng. Ví dụ, thường yêu cầu rằng chất như vậy về cơ bản phải vô khuẩn, ví dụ, để làm thuốc tiêm.

Trong bản mô tả sáng chế, thuật ngữ “hữu hiệu để điều trị” hoặc “lượng hữu hiệu” để chỉ việc chất hoặc lượng chất là hữu hiệu để ngăn ngừa, làm giảm nhẹ, hoặc cải thiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng y tế, và/hoặc kéo dài thời gian sống thêm cho đối tượng được điều trị. Lượng hữu hiệu để điều trị sẽ thay đổi tùy thuộc vào hợp chất, rối loạn hoặc tình trạng và mức độ trầm trọng của nó và độ tuổi, thể trọng, v.v., của động vật có vú cần điều trị. Ví dụ, lượng hữu hiệu là lượng đủ để gây ra kết quả lâm sàng có lợi hoặc mong muốn. Các lượng hữu hiệu có thể được cung cấp toàn bộ cùng lúc trong một lần sử dụng hoặc thành các lượng phân đoạn để tạo ra lượng hữu hiệu trong vài lần sử dụng. Việc xác định chính xác lượng có thể được coi là lượng hữu hiệu có thể dựa trên các yếu tố riêng của mỗi đối tượng, bao gồm kích thước, độ tuổi, sự tổn thương và/hoặc bệnh hoặc tổn thương đang được điều trị của họ, và khoảng thời gian từ khi tổn thương xuất hiện hoặc bệnh khởi phát. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ có thể xác định lượng hữu hiệu cho một đối tượng cụ thể dựa trên các cân nhắc thường lệ trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều biến” hoặc “điều biến” để chỉ tác dụng làm biến đổi hoạt tính sinh học, đặc biệt là hoạt tính sinh học liên quan đến phân tử sinh học cụ thể như protein kinaza. Ví dụ, chất ức chế của phân tử sinh học cụ thể điều biến hoạt tính của phân tử sinh học đó, ví dụ enzym, bằng cách làm giảm hoạt tính của phân tử sinh học như enzym này. Hoạt tính thường được biểu thị theo nồng độ ức chế (IC_{50}) của hợp chất đối với chất ức chế liên quan đến enzym chẳng hạn.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “về cơ bản như được thể hiện trên Fig” khi được sử dụng cho các biểu đồ nhiệt DSC thì có nghĩa bao gồm mức biến thiên $\pm 3^{\circ}C$ và khi được sử dụng cho phép phân tích nhiệt trọng (TGA) thì có nghĩa bao gồm mức biến thiên $\pm 2\%$ về sự hao hụt trọng lượng.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “các đỉnh chính” trong mẫu XRPD để chỉ tập hợp con gồm toàn bộ danh mục đỉnh quan sát được. Các đỉnh chính được chọn từ các đỉnh quan sát được bằng cách xác định các đỉnh tốt hơn là không chồng lấn, góc thấp, và có cường độ mạnh.

Trong ngữ cảnh sử dụng, thử nghiệm, hoặc sàng lọc các hợp chất là hoặc có thể là

các chất điều biến, thuật ngữ “việc tiếp xúc” để chỉ các hợp chất được làm cho trở nên đủ gần với phân tử, phức chất, tế bào, mô, cơ thể cụ thể hoặc chất được nêu cụ thể khác mà các tương tác gắn kết và/hoặc phản ứng hóa học tiềm năng giữa hợp chất và chất được nêu cụ thể khác có thể xảy ra.

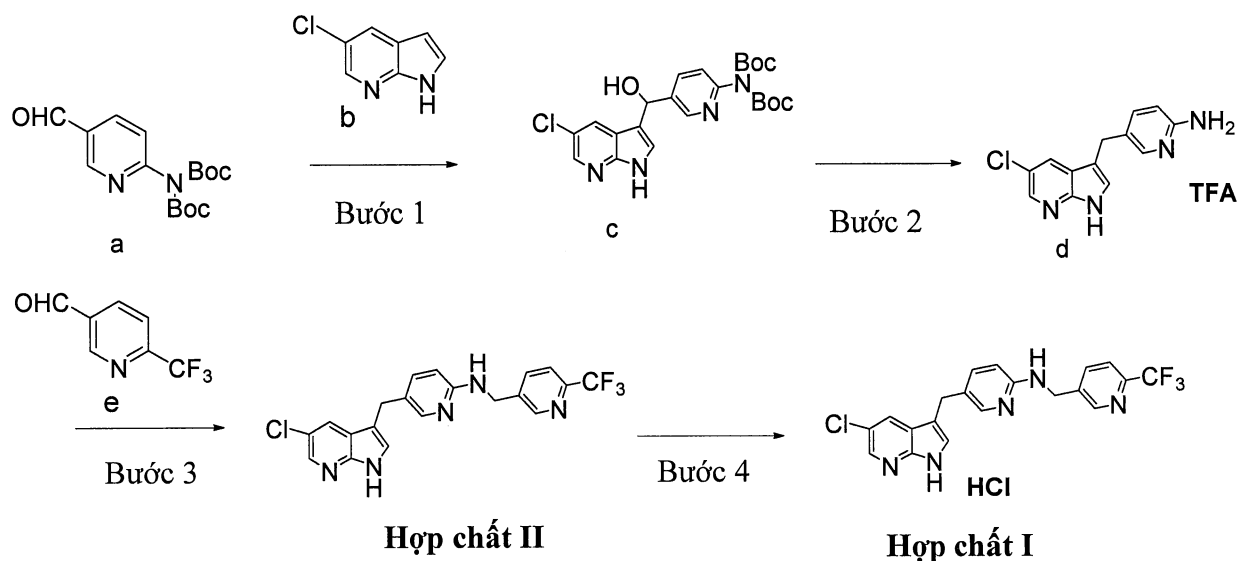
Ngoài ra, các chữ viết tắt khi được sử dụng ở đây có ý nghĩa tương ứng như sau:

D	Ngày
DMSO	Dimetylsulfoxit
DSC	Phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân
DVS	Hấp hơi động học
EtOAc	Etyl axetat
EtOH	Etanol
HPLC	Phép sắc ký chất lỏng có áp suất cao
IPA	Isopropanol
IR	Phổ hồng ngoại
kV	Kilo vôn
mA	Miliampe
MeOH	Metanol
Pks	Đỉnh
RH	Độ ẩm tương đối
RT	nhiệt độ phòng
TGA	Phép phân tích nhiệt trọng
μl	Microlit
μm	Micromet
μM	Micromol
v/v	Thể tích/thể tích
XRPD	Nhiều xạ bột tia X

Hợp chất I và hợp chất II

Hợp chất I và hợp chất II được tổng hợp theo phương pháp tổng hợp sau đây ở sơ đồ I:

Sơ đồ I



Bước 1: Chuyển hóa hợp chất (a) thành hợp chất (c)

Nạp rượu isopropyl vào bình phản ứng, và buồng phản ứng được phun nitơ. Tert-butyl[(tert-butoxy)-N-(5-formyl-(2-pyridyl))carbonylamino]format (hợp chất a) được hòa tan trong rượu isopropyl kèm theo khuấy, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Hợp chất 5-cloro-7-azaindol (hợp chất b)), kali carbonat, và tetrabutylamoni bisulfat được cho thêm lần lượt vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian khoảng 24 giờ. Diễn biến của phản ứng được theo dõi bằng cách phân tích hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp HPLC. Khi hàm lượng hợp chất (a) lớn hơn hoặc bằng 2%, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5 đến 10°C, và nước tinh khiết được thêm để làm kết tủa tert-butyl[(tert-butoxy)-N -{5-[(5-cloropyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)hydroxymetyl]-(2-pyridyl)}carbonylamino]format (hợp chất c) dạng thô. Chất kết tủa được lọc, rửa bằng nước tinh khiết, làm khô, và thử nghiệm về độ tinh khiết. Nếu độ tinh khiết $\geq 90\%$, không cần thực hiện xử lý thêm. Nếu độ tinh khiết $< 90\%$, sản phẩm thô được khuấy với etyl axetat nóng trong thời gian khoảng 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, và lọc. Các chất rắn đã lọc được rửa bằng etyl axetat và làm khô.

Bước 2: Chuyển hóa hợp chất (c) thành hợp chất (d)

Nạp axetonitril vào bình phản ứng, và buồng phản ứng được phun nitơ. Hợp chất

(c) được hòa tan trong axetonitril kèm theo khuấy, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Triethylsilan và axit trifloaxetic được cho thêm vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian khoảng 24 giờ và sau đó được đun hồi lưu trong thời gian khoảng 8 giờ. Diễn biến của phản ứng được theo dõi bằng cách phân tích hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp HPLC. Khi hàm lượng hợp chất (c) $\leq 1,0\%$, muối axit trifloaxetic của 5-(5-cloro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl]-pyridin-2-ylamin (hợp chất d) dạng thô được kết tủa bằng cách cô đặc thể tích thu được, cho thêm nước, và cô đặc lại. Huyền phù được khuấy trong thời gian từ 1 đến 1,5 giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60 đến 65°C, làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C, và lọc, và chất rắn thu được được rửa bằng nước tinh khiết. Sau đó, các chất rắn được khuấy với etyl axetat trong thời gian khoảng 3 giờ, lọc, rửa bằng etyl axetat và làm khô.

Bước 3: Chuyển hóa hợp chất (d) thành hợp chất II (bazơ tự do)

Nạp axetonitril vào bình phản ứng, và buồng phản ứng được phun nitơ. Hợp chất (d) và 6-triflometyl-pyridin-3-carboxaldehyt (hợp chất e) được hòa tan trong axetonitril kèm theo khuấy, và hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 5°C. Axit trifloaxetic được cho thêm vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong thời gian khoảng 6 giờ ở nhiệt độ khoảng 10°C. Sau đó, triethylsilan được cho thêm vào bình phản ứng, và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong thời gian khoảng 24 giờ. Diễn biến của phản ứng được theo dõi bằng cách phân tích hỗn hợp phản ứng bằng phương pháp HPLC. Khi hàm lượng hợp chất II là $\leq 1,0\%$, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng cách cô đặc thể tích thu được, cho thêm nước, và cô đặc lại. Sau đó, amoni hydroxit được cho thêm để làm tăng độ pH của chất lỏng nằm trong khoảng từ 8 đến 9 và làm kết tủa hợp chất II dạng thô. Chất rắn được lọc, rửa bằng nước tinh khiết và làm khô.

Bước 4: Chuyển hóa hợp chất II thành hợp chất I.

Nạp etyl axetat vào bình phản ứng, và buồng phản ứng được phun nitơ. Hợp chất II được gia nhiệt với etyl axetat ở nhiệt độ khoảng 55°C trong khoảng thời gian từ 7 đến 8 giờ, làm nguội đến nhiệt độ phòng, khuấy trong thời gian khoảng 16 giờ, lọc, và làm khô. Hợp chất II được cho phản ứng với 1,25 đương lượng axit clohydric trong metanol ở

nhệt độ $<30^{\circ}\text{C}$, sau đó được gia nhiệt trong điều kiện hồi lưu trong thời gian khoảng 1 giờ, lọc, sau đó làm nguội đến nhiệt độ phòng. Huyền phù đặc được lọc và chất rắn được hồi lưu trong ete metyl tert-butyl, làm nguội đến nhiệt độ phòng, lọc, và làm khô để tách hợp chất I.

Các dạng tinh thể của hợp chất I

Như được mô tả chung trên đây, sáng chế đề xuất các dạng tinh thể của hợp chất I, và dạng tinh thể của bazơ tự do của nó, hợp chất II, các dạng này được mô tả ở đây.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất I dạng A bao gồm bước tái kết tinh hợp chất I ra khỏi hỗn hợp gồm metanol và nước.

Hợp chất I dạng A được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^{\circ}$) ở góc 2θ bằng 7,1, 22,9 và $27,6^{\circ}$, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α . Nhiễu xạ đồ bao gồm các đỉnh bổ sung ($\pm 0,2^{\circ}$) ở góc 2θ bằng 21,7 và $23,7^{\circ}$. Dạng A cũng được đặc trưng bởi toàn bộ nhiễu xạ đồ bột tia X của nó về cơ bản như được thể hiện trên Fig.1. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD được thể hiện trong Bảng 1 dưới đây. Sáng chế đề xuất hợp chất I dạng A bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh ($\pm 0,2^{\circ}$) được liệt kê trong Bảng 1 dưới đây như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Bảng 1. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD của hợp chất I dạng A

2θ ($\pm 0,2^{\circ}$)	khoảng cách d [Å]
7,14	$12,368 \pm 0,346$
13,65	$6,482 \pm 0,095$
14,32	$6,179 \pm 0,086$
15,08	$5,870 \pm 0,077$
16,52	$5,363 \pm 0,064$
16,78	$5,278 \pm 0,062$
20,16	$4,402 \pm 0,043$

20,81	$4,265 \pm 0,041$
21,72	$4,089 \pm 0,037$
22,04	$4,030 \pm 0,036$
22,34	$3,977 \pm 0,035$
22,59	$3,933 \pm 0,034$
22,89	$3,882 \pm 0,033$
23,74	$3,745 \pm 0,031$
24,80	$3,587 \pm 0,028$
25,81	$3,450 \pm 0,026$
26,16	$3,404 \pm 0,026$
27,55	$3,235 \pm 0,023$
29,17	$3,059 \pm 0,021$

Dạng A cũng được đặc trưng bởi đường cong phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của nó bao gồm đường thu nhiệt có vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ khoảng 231°C với nhiệt độ khởi phát là khoảng 222°C. Theo ví dụ tham khảo khác, đường cong DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig.2.

Dạng A cũng được đặc trưng bởi dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) bao gồm biểu đồ nhiệt về cơ bản như được thể hiện trên Fig.3.

Dạng A cũng được đặc trưng bởi đường cong hấp hơi động học (DVS) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.4.

Dạng A cũng được đặc trưng bởi phổ Raman về cơ bản như được thể hiện trên Fig.5.

Hợp chất I dạng A cũng được đặc trưng bởi phổ IR của nó như được thể hiện trên Fig.15.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất I dạng B bao gồm bước cho hợp chất II (bazo tự do) tiếp xúc với axit clohydric. Hợp chất I dạng B được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 6,6, 23,2 và 28,1°, như được xác định

trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α . Nhiễu xạ đồ bao gồm các đỉnh bổ sung ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 22,3 và 26,7°. Dạng B cũng được đặc trưng bởi toàn bộ nhiễu xạ đồ bột tia X của nó về cơ bản như được thể hiện trên Fig.6. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD được thể hiện ở Bảng 2 dưới đây. Sáng chế đề xuất hợp chất I dạng B bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) được liệt kê trong Bảng 2 dưới đây như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Bảng 2. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD của hợp chất I dạng B

2θ ($\pm 0,2^\circ$)	khoảng cách d [Å]
6,63	$13,320 \pm 0,401$
7,15	$12,360 \pm 0,345$
8,37	$10,560 \pm 0,252$
13,66	$6,477 \pm 0,094$
14,34	$6,170 \pm 0,086$
15,10	$5,862 \pm 0,077$
16,54	$5,356 \pm 0,064$
17,45	$5,078 \pm 0,058$
20,19	$4,395 \pm 0,043$
20,83	$4,261 \pm 0,040$
21,27	$4,175 \pm 0,039$
21,59	$4,113 \pm 0,038$
21,86	$4,063 \pm 0,037$
22,34	$3,975 \pm 0,035$
22,59	$3,934 \pm 0,034$
23,17	$3,836 \pm 0,033$
23,76	$3,741 \pm 0,031$
23,96	$3,712 \pm 0,031$
25,98	$3,427 \pm 0,026$
26,22	$3,397 \pm 0,025$
26,46	$3,365 \pm 0,025$
26,67	$3,340 \pm 0,025$

$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	khoảng cách d [Å]
28,14	$3,168 \pm 0,022$
28,72	$3,106 \pm 0,021$
29,92	$2,984 \pm 0,019$

Dạng B cũng được đặc trưng bởi đường cong phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của nó bao gồm các đường thu nhiệt có các vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ khoảng 127°C và 233°C (với nhiệt độ khởi phát là khoảng 226°C). Theo một phương án khác, đường cong DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig.7.

Dạng B cũng được đặc trưng bởi dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) bao gồm biểu đồ nhiệt về cơ bản như được thể hiện trên Fig.8.

Dạng B cũng được đặc trưng bởi phổ Raman về cơ bản như được thể hiện trên Fig.9.

Hợp chất I dạng B cũng được đặc trưng bởi phổ IR của nó như được thể hiện trên Fig.16.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất I dạng C bao gồm bước tái kết tinh hợp chất I dạng A ra khỏi dung môi được chọn từ axeton, 1,4-dioxan, etanol, metanol, và hỗn hợp gồm isopropanol và nước. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất I dạng C bao gồm bước tái kết tinh hợp chất I dạng A ra khỏi etanol.

Hợp chất I dạng C được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 7,3, 23,3 và 28,2°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α . Nhiễu xạ đồ bao gồm các đỉnh bổ sung ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 16,6 và 20,9°. Dạng C cũng được đặc trưng bởi toàn bộ nhiễu xạ bột tia X của nó về cơ bản như được thể hiện trên Fig.10. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD được thể hiện ở Bảng 3 dưới đây. Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất I dạng C bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) được liệt kê trong Bảng 3 dưới đây như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Bảng 3. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD của hợp chất I dạng C

$2\theta (\pm 0,2^\circ)$	khoảng cách d [Å]
7,3	$12,176 \pm 0,335$
8,5	$10,422 \pm 0,245$
13,8	$6,427 \pm 0,093$
14,4	$6,127 \pm 0,084$
15,2	$5,820 \pm 0,076$
16,6	$5,321 \pm 0,063$
16,9	$5,240 \pm 0,062$
20,3	$4,372 \pm 0,043$
20,9	$4,239 \pm 0,040$
21,3	$4,159 \pm 0,039$
22,4	$3,968 \pm 0,035$
23,3	$3,816 \pm 0,032$
26,7	$3,331 \pm 0,024$
28,2	$3,160 \pm 0,022$

Theo một số phương án, dạng C cũng được đặc trưng bởi đường cong phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của nó bao gồm đường thu nhiệt có vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ khoảng 234°C với nhiệt độ khởi phát là khoảng 227°C . Theo một phương án khác, đường cong DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig.11.

Theo một số phương án, dạng C cũng được đặc trưng bởi dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) bao gồm biểu đồ nhiệt về cơ bản như được thể hiện trên Fig.12.

Theo một số phương án, dạng C cũng được đặc trưng bởi đường cong hấp hơi động học (DVS) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.13.

Theo một số phương án, hợp chất I dạng A-C (từ trên xuống dưới) cũng được đặc trưng bởi phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) của chúng như được thể hiện trên Fig.14.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế hợp chất I dạng D bao gồm bước tái kết tinh hợp chất I dạng A ra khỏi hỗn hợp gồm axeton và metanol.

Hợp chất I dạng D được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 6,9, 20,9 và $26,7^\circ$, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng

bức xạ Cu-K α . Nhiều xạ đồ bao gồm các đỉnh bổ sung ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 12,9 và 24,0°. Dạng D cũng được đặc trưng bởi toàn bộ nhiễu xạ đồ bột tia X của nó về cơ bản như được thể hiện trên Fig.17. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD được thể hiện ở Bảng 4 dưới đây. Sáng chế đề xuất hợp chất I dạng D bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) được liệt kê trong Bảng 4 dưới đây như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Dạng D cũng được đặc trưng bởi dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) bao gồm biểu đồ nhiệt về cơ bản như được thể hiện trên Fig.23.

Bảng 4. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD của hợp chất I dạng D

2θ ($\pm 0,2^\circ$)	khoảng cách d [Å]
6,90	$12,809 \pm 0,371$
12,91	$6,854 \pm 0,106$
16,21	$5,463 \pm 0,067$
19,52	$4,545 \pm 0,046$
20,91	$4,245 \pm 0,040$
22,07	$4,024 \pm 0,036$
23,96	$3,710 \pm 0,031$
25,22	$3,529 \pm 0,028$
26,73	$3,332 \pm 0,024$
28,62	$3,117 \pm 0,021$

Dạng tinh thể của hợp chất II

Hợp chất II được đặc trưng bởi nhiễu xạ đồ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 10,9, 19,7 và 26,4°, như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α . Nhiều xạ đồ bao gồm các đỉnh bổ sung ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 20,8 và 25,3°. Bazo tự do cũng được đặc trưng bởi toàn bộ nhiễu xạ đồ bột tia X của nó về cơ bản như được thể hiện trên Fig.20. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây. Sáng chế đề xuất hợp chất II dạng tinh thể bao gồm hai hoặc nhiều đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) được liệt kê trong Bảng 5 dưới đây như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

Bảng 5. Các đỉnh chính trong mẫu XRPD của hợp chất II

$^{\circ}2\theta (\pm 0,2^{\circ})$	khoảng cách d [Å]
10,9	$8,128 \pm 0,149$
13,6	$6,500 \pm 0,095$
15,1	$5,854 \pm 0,077$
17,6	$5,043 \pm 0,057$
19,7	$4,499 \pm 0,045$
20,2	$4,391 \pm 0,043$
20,4	$4,354 \pm 0,042$
20,8	$4,259 \pm 0,040$
21,8	$4,066 \pm 0,037$
22,7	$3,912 \pm 0,034$
23,3	$3,816 \pm 0,032$
23,9	$3,719 \pm 0,031$
24,3	$3,667 \pm 0,030$
25,3	$3,515 \pm 0,027$
26,4	$3,374 \pm 0,025$
27,5	$3,243 \pm 0,023$
27,7	$3,214 \pm 0,023$
28,1	$3,178 \pm 0,022$
28,5	$3,133 \pm 0,022$

Xác định tính chất của hợp chất I dạng tinh thể A-D và hợp chất II dạng tinh thể

Hợp chất I dạng A

Dạng A không được solvat hóa. Thu được dạng A như được mô tả ở Ví dụ 1 và dạng này được sử dụng làm chất liệu nguồn để kiểm tra dạng đa hình. Cũng thu được dạng A từ quá trình khử solvat của dạng D, là solvat metanol, trong các điều kiện gia nhiệt nhẹ.

Khoảng độ tan của dạng A được tính toán trong các dung môi khác nhau bằng cách sử dụng phương pháp bổ sung dung môi được bàn luận trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và các kết quả là như được thể hiện dưới đây.

Khoảng độ tan của hợp chất I dạng A

Dung môi	Độ tan (mg/ml) ¹
Axeton	<2
Axetonitril (ACN)	<2
Diclometan (DCM)	<2
1,4-Dioxan	<2
Dimetyl Formamit (DMF)	>145
Dimetyl Sulfoxit (DMSO)	>153
Etanol (EtOH)	5
Etyl Axetat (EtOAc)	<2
Heptan	<2
Rượu isopropyl (IPA)	2
Metanol (MeOH)	31
Ete Metyl tert-Butyl (MTBE)	<2
Tetrahydrofuran (THF)	<2
Toluen	<2
Nước	<2

¹Độ tan được tính dựa trên tổng lượng dung môi được sử dụng để tạo ra dung dịch; độ tan thực tế có thể là lớn hơn vì thể tích của các phần dung môi được sử dụng hoặc tốc độ hòa tan chậm. Độ tan được làm tròn đến trị số mg/ml gần nhất.

Các biểu đồ nhiệt của dạng A được thể hiện trên Fig.2 và Fig.3. Đường cong DSC thể hiện đường thu nhiệt của hiện tượng nóng chảy và phân hủy đồng thời với nhiệt độ khởi phát ở 222°C (vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ 231°C). Đường thu nhiệt phụ cũng được quan sát ở nhiệt độ khoảng 76°C. Hiện tượng này có thể liên quan đến quá trình chuyển pha dựa trên tính ổn định vật lý và dữ liệu hiển vi trên bàn soi nóng. Đường cong TG thể hiện mức hao hụt trọng lượng không đáng kể ở nhiệt độ lên đến 150°C, điều này gợi ý rằng dạng này không được solvat hóa. Mức hao hụt trọng lượng ở trên nhiệt độ này là do quá trình phân hủy gây ra.

Các hiện tượng nhiệt này được đánh giá bằng phương pháp hiển vi trên bàn soi nóng. Chất có tính lưỡng chiết và tính tắt quang học điển hình đối với chất kết tinh. Sự thay đổi về tính lưỡng chiết được quan sát ở nhiệt độ gần 65°C (phù hợp với đường thu nhiệt phụ ở đường cong DSC trên đây), tiếp theo là hai nhiệt độ bắt đầu nóng chảy riêng biệt (184 và 196°C). Các hiện tượng này gợi ý rằng sự biến đổi pha riêng phần xảy ra khi gia nhiệt, tạo ra hỗn hợp gồm hai dạng, mỗi dạng có nhiệt độ nóng chảy riêng biệt.

Tính ổn định vật lý của dạng A được đánh giá để hỗ trợ các quan sát bằng kính hiển vi bàn soi nóng và các kết quả được thể hiện ở bảng dưới đây.

Các điều kiện	Mô tả	Kết quả XRPD
80°C/7 ngày (<< 100 mg)	Chất rắn màu trắng	C
80°C/4 ngày (>100 mg)	Chất rắn màu trắng nhạt	A
80°C/4 ngày (8 ngày liên tiếp, >100 mg)	Chất rắn màu trắng nhạt	A
Nhiệt độ trong phòng/Độ ẩm tương đối 85% /14 ngày	Chất rắn màu trắng	A+ lượng nhỏ C
40°C/Độ ẩm tương đối 75% /14 ngày	Chất rắn màu trắng	A+C

Lượng nhỏ mẫu của dạng A ($<100\text{mg}$) được chuyển hóa thành dạng C (dạng không được solvat hóa) khi tiếp xúc với nhiệt độ 80°C trong thời gian 7 ngày. Thu được sự chuyển hóa riêng phần thành dạng C khi dạng A được cho tiếp xúc với độ ẩm tăng. Ngoài ra, thu được sự chuyển hóa hoàn toàn dạng C khi dạng A được tạo huyền phù đặc trong etanol trong thời gian 21 ngày. Điều này chỉ ra rằng dạng A là dạng giả bền vật lý (ở các điều kiện được khảo sát) và sẽ trải qua quá trình chuyển pha thành dạng C.

Đường đẳng nhiệt DVS gợi ý rằng dạng A có tính hút ẩm (Fig.4). Trong bước hấp, vật liệu có mức tăng trọng lượng 0,6% ở độ ẩm tương đối từ 5% đến 75% và trọng lượng bổ sung 1,7% ở độ ẩm tương đối lớn hơn 75%. Quan sát được độ trễ nhỏ khi giải hấp. Mẫu thu được là dạng A, được xác định bằng XRPD.

Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất I (Fig.14, đường trên cùng). Các đỉnh ở vị trí xấp xỉ 2,5 và 3,6 ppm được xác định lần lượt là DMSO được đơteri hóa (do các proton dư trong dung môi NMR) và nước.

Thu được phổ Raman và IR (lần lượt được thể hiện trên Fig.5 và Fig.15) của dạng A để so sánh với các phổ tương ứng của dạng B. Phổ của mỗi dạng thể hiện đường gốc bằng với các dải phổ thường được phân giải tốt và rõ ràng. Sự khác biệt về phổ Raman giữa các dạng là không đáng kể. Tuy nhiên, có khác biệt về cường độ và vị trí dải phổ giữa các phổ IR, điều này cho thấy có các khác biệt về hóa học và/hoặc vật lý giữa các dạng. Một số khác biệt IR rõ rệt về cường độ và vị trí dải phổ được lưu ý ở các vị trí xấp xỉ $3500 - 2600\text{ cm}^{-1}$, 1645 cm^{-1} , và 1110 cm^{-1} .

Do đó, dạng A không được solvat hóa. Dạng này có tính hút ẩm ở độ ẩm tương đối lớn hơn 75%. Dạng A là dạng giả bền vật lý (ở các điều kiện được khảo sát) và có thể chuyển hóa thành dạng C.

Hợp chất I dạng B

Thu được dạng B như được mô tả ở Ví dụ 2 và dạng này được sử dụng để so sánh phân tích với các dạng khác.

XRPD của dạng B chứa toàn bộ các phản xạ tia X được quan sát ở mẫu phản xạ của dạng C, cũng như các phản xạ khác. Sự so sánh giữa hai mẫu được thể hiện trên Fig.18. Điều này gợi ý rằng dạng B là hỗn hợp hai pha gồm dạng C (dạng không được solvat hóa) và dạng được hydrat hóa dựa trên sự mô tả đặc điểm được nêu dưới đây.

Các biểu đồ nhiệt của dạng B được thể hiện trên Fig.7 và Fig.8. Đường cong DSC thể hiện đường thu nhiệt rộng của quá trình khử solvat (có phần vai) với vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ 127°C. Hiện tượng này liên quan đến mức hao hụt trọng lượng TG xấp xỉ bằng 6,0% (tối đa là 150°C). Giả sử rằng điều này là do sự bay hơi nước (không có các dung môi khác được xác định bởi NMR), mức hao hụt trọng lượng tương ứng với 1,5 mol nước đối với mỗi mol hợp chất I. Phép phân tích Karl Fischer chỉ ra chất liệu chứa nước với lượng 3,45% trọng lượng. (Sự khác nhau về hàm lượng nước giữa các phương pháp có thể là do các hao hụt trong quá trình lưu giữ ở điều kiện môi trường. Trong khi sự giải thích này vẫn chưa được xác nhận, phép phân tích KF được tiến hành trong 14 ngày sau khi thực hiện phép phân tích TG). Trên đường cong DSC, đường tỏa nhiệt và đường thu nhiệt cũng được quan sát lần lượt ở nhiệt độ 187 và 203°C. Các hiện tượng này có thể liên quan đến quá trình chuyển pha, dựa vào tính ổn định vật lý và dữ liệu hiển vi trên bàn soi nóng (xem phần dưới đây). Đường thu nhiệt rõ ràng với nhiệt độ khởi phát là 226°C (vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ 233°C) là do hiện tượng nóng chảy và phân hủy đồng thời. Các mức hao hụt trọng lượng đáng kể do phân hủy được quan sát ở nhiệt độ này bằng TG.

Các hiện tượng nhiệt này được khảo sát bằng phương pháp hiển vi trên bàn soi nóng. Vật liệu có tính lưỡng chiết và tính tắt quang học. Hiện tượng mất tính lưỡng chiết và hiện tượng chuyển trạng thái từ rắn sang lỏng được quan sát ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 70 đến 130°C, phù hợp với hiện tượng khử solvat được mô tả bởi các biểu đồ nhiệt TG và DSC trên đây. Sự tái kết tinh được quan sát ở gần nhiệt độ 142°C và được tiếp theo bởi sự nóng chảy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 192°C đến 200°C.

Tính ổn định vật lý của dạng B được đánh giá để hỗ trợ sự quan sát bằng kính hiển vi bàn soi nóng. Thu được quá trình khử solvat/chuyển hóa thành dạng C (dạng không được solvat hóa) bằng cách cho dạng B tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 150°C trong thời gian khoảng 5 phút.

Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất I (Fig.14, đường nằm giữa). Các đỉnh phụ ở vị trí xấp xỉ 7,1, 7,25, và 7,38 ppm không được xác định. Các đỉnh ở vị trí xấp xỉ 2,5 và 4,1 ppm được xác định lần lượt là DMSO được đơteri hóa (do các proton dư trong dung môi NMR) và nước.

Thu được phổ Raman và IR (lần lượt được thể hiện trên Fig.9 và Fig.16) của dạng

B để so sánh với các phổ tương ứng của dạng A (không được solvat hóa). Phổ của mỗi dạng thể hiện đường gốc bằng với các dải phổ thường được phân giải tốt và rõ ràng. Sự khác biệt về phổ Raman giữa các dạng là không đáng kể. Tuy nhiên, có khác biệt về cường độ và vị trí dải phổ giữa các phổ IR, điều này cho thấy có các khác biệt về hóa học và/hoặc vật lý giữa các dạng. Một số khác biệt IR rõ rệt về cường độ và vị trí dải phổ được lưu ý ở các vị trí xấp xỉ $3500 - 2600\text{ cm}^{-1}$, 1645 cm^{-1} , và 1110 cm^{-1} .

Do đó, dựa trên XRPD, dạng B là hỗn hợp hai pha gồm dạng C và dạng được hydrat hóa chưa xác định. Thu được quá trình khử solvat/chuyển hóa của dạng B thành dạng C bằng cách cho chất liệu tiếp xúc với nhiệt độ khoảng 150°C trong thời gian khoảng 5 phút.

Hợp chất I dạng C

Dạng C không được solvat hóa. Thu được dạng C từ rất nhiều thử nghiệm như được bàn luận trong Ví dụ 3 và, do đó, đây là dạng được quan sát thường xuyên nhất. Dạng này được trực tiếp kết tinh khỏi etanol bằng thử nghiệm làm lạnh nhanh, thu được từ quá trình chuyển hóa nhiệt của dạng A, và qua quá trình khử solvat của dạng B hoặc dạng D.

Các biểu đồ nhiệt của dạng C được thể hiện trên Fig.11 và Fig.12. Đường cong DSC thể hiện đường thu nhiệt rõ ràng, biểu thị hiện tượng nóng chảy, với nhiệt độ khởi phát ở khoảng 227°C (vị trí cực đại tín hiệu ở nhiệt độ 234°C). Đường cong TG thể hiện mức hao hụt trọng lượng không đáng kể cho đến đường thu nhiệt nóng chảy, điều này gợi ý rằng chất liệu không được solvat hóa. Mức hao hụt trọng lượng đáng kể ở nhiệt độ này hoặc nhiệt độ cao hơn chỉ ra rằng quá trình phân hủy xảy ra đồng thời với quá trình nóng chảy.

Đường đẳng nhiệt DVS gợi ý rằng dạng C hút ẩm ít hơn so với dạng A (Fig.13). Trong bước hấp, vật liệu có mức tăng trọng lượng chỉ bằng 0,96% với độ ẩm tương đối từ 5% đến 95%. Quan sát được độ trễ nhỏ khi giải hấp. Mẫu thu được vẫn không thay đổi như được xác định bởi XRPD.

Dạng C có tính ổn định mặt vật lý hơn so với dạng A. Như được bàn luận trên đây, thu được dạng C qua quá trình chuyển hóa dạng A bằng cách tiếp xúc với nhiệt độ hoặc độ ẩm tăng. Ngoài ra, thu được sự chuyển hóa hoàn toàn thành dạng C khi dạng A được

tạo huyền phù đặc trong etanol trong thời gian 21 ngày (Ví dụ 3). Điều này chỉ ra rằng dạng A là dạng giả bền vật lý và sẽ trải qua quá trình chuyển pha trạng thái rắn thành dạng C.

Phổ ^1H NMR phù hợp với cấu trúc của hợp chất I (Fig.14, đường dưới cùng). Các đỉnh ở vị trí xấp xỉ 2,5 và 3,6 ppm được xác định lần lượt là DMSO được đơteri hóa (do các proton dư trong dung môi NMR) và nước.

Do đó, dạng C là dạng không được solvat hóa mà nóng chảy đồng thời với quá trình phân hủy ở nhiệt độ khoảng 227°C . Dạng này hút ẩm ít hơn so với dạng A. Dạng C là dạng không được solvat hóa có tính ổn định vật lý.

Hợp chất I dạng D

Dạng D dường như là solvat metanol. Dạng này được trực tiếp kết tinh khỏi axeton/MeOH (88:12) bằng thử nghiệm làm lạnh chậm (Ví dụ 3). Cũng thu được dạng này bằng cách cho dạng A tiếp xúc với hơi metanol.

Hình ảnh quét DSC của dạng D thể hiện đường thu nhiệt rộng với đỉnh cực đại ở nhiệt độ xấp xỉ 70°C , điều này gợi ý sự hao hụt các thành phần dễ bay hơi. Dạng D cũng có mức hao hụt trọng lượng xấp xỉ 5,3% khi được làm cân bằng ở độ ẩm tương đối 5%, điều này xác nhận rằng vật liệu chứa ít nhất là lượng chất bay hơi dễ tách ở các điều kiện độ ẩm tương đối thấp. Trong pha hấp/giải hấp trong thử nghiệm, mẫu thể hiện mức tăng trọng lượng (0,9%)/mức hao hụt trọng lượng (0,9%) không đáng kể, tương tự với đường đẳng nhiệt được quan sát đối với dạng C. Đường cong TG thể hiện mức hao hụt trọng lượng khoảng 6% ở nhiệt độ tối đa là 73°C .

Tính ổn định vật lý của dạng D được đánh giá. Dạng này được khử solvat thành dạng A khi tiếp xúc với 80°C trong thời gian 15 phút. Sau đó, chất liệu được chuyển hóa thành dạng C khi liên tục tiếp xúc với nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 ngày.

Do đó, dựa vào phương pháp điều chế và dữ liệu được mô tả đặc điểm trước đây, dạng D dường như là solvat metanol. Dạng này được khử solvat thành dạng A hoặc C khi tiếp xúc với nhiệt độ tăng.

Hợp chất I vô định hình

Hợp chất I vô định hình được tách thông qua quá trình bay hơi quay từ trifloetanol.

Thu được dạng này bằng cách hòa tan 20mg hợp chất I dạng A trong 100µl trifloetanol và quá trình làm bay hơi quay ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 7 phút tạo ra dạng vô định hình ở dạng chất rắn màu trắng. XRPD cho thấy chất liệu vô định hình (Fig.19).

Hợp chất II

Hợp chất II được điều chế bằng phương pháp tổng hợp trên đây và các tinh thể thu được được xác định tính chất.

Biểu đồ nhiệt DSC của bazơ tự do được thể hiện trên Fig.21. Đường cong DSC thể hiện đường thu nhiệt nhỏ ở nhiệt độ xấp xỉ 124°C cùng với đường thu nhiệt lớn ở nhiệt độ xấp xỉ 192°C, điều này phù hợp với sự nóng chảy mẫu.

Các kết quả DVS chỉ ra mức hao hụt trọng lượng 0,3-0,4% khi được làm cân bằng ở độ ẩm tương đối 5% (Fig.22). Các kết quả của bazơ tự do cho thấy rằng phần lớn mức tăng trọng lượng (~21.6%) nằm trong khoảng độ ẩm tương đối từ 45% đến 95%. Sau đó, mẫu mất toàn bộ trọng lượng đạt được trong pha giải hấp. Bazơ tự do dường như có tính hút ẩm.

Các quan sát bằng kính hiển vi trường sáng được thực hiện. Bazơ tự do thể hiện tính lưỡng chiết cùng với tính tắt quang học khi bàn soi của kính hiển vi được xoay. Ngoài ra, hợp chất này thể hiện dòng chảy khi áp suất được tác dụng vào tấm thủy tinh che, điều này gợi ý rằng chất liệu là tinh thể pha lỏng trung gian hoặc tinh thể condis. Các hình ảnh của bazơ tự do thể hiện các hạt có phiến mica.

Các muối của hợp chất II

Ngoài muối hydroclocrua (hợp chất I), một số muối khác có thể được điều chế đối với bazơ tự do (hợp chất II). Muối có thể được chọn từ axetat, besylat, bromua, canxi, xitrat, decanoat/caprat, dimeglumin, dipropionat, fumarat, lactat, maleat, meglumin, mesylat, nitrat, pamoat, phosphat, kali, natri, succinat, sulfat, tartrat và trometamol. Muối cũng có thể được chọn từ axetonit, aspartat, axetil, benzoat, butoxit, butyrat, camsylat, carbonat, xypionat, dimetyl sulfoxit, disoproxil, edisylat, enanthat, epolamin, erbumin, estolat, etabonat, etexilat, etanolat, etylsuccinat, fenofibrat, fosamil, furoat, gluconat, hexaxetonit, hipurat, bromua/hydrobromua, iodu, isethionat, lysin, magie, malat, medoxomil, metylbromua, napsylat, olamin, oleat, oxalat,

oxyquinolin, palmitat, pentanoat, peroxit, pivalat, pivoxil, polacrilex, polistirex, polylysin, polystyrat, probutat, proxetil, sacarat, stearat, subxitrat, subsalixylat, sulfadiazin, sulfonat, tosylat, triflat, valerat, xinafoat, và kẽm. Mỗi muối trong số các muối nêu trên được điều chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Các chế phẩm

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C và một hoặc nhiều hợp chất được chọn từ nhóm gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng D như được mô tả ở đây.

Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A và hợp chất I dạng C. Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A và hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% theo trọng lượng. Theo phương án khác nữa, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A và hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 50% theo trọng lượng.

Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng C. Theo một phương án khác, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% theo trọng lượng. Theo phương án khác nữa, chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng B và hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 50% theo trọng lượng.

Dạng bào chế và cách sử dụng

Các hợp chất sẽ thường dùng để điều trị cho đối tượng là người. Tuy nhiên, chúng cũng có thể dùng để điều trị các chỉ định tương tự hoặc giống hệt ở các đối tượng động vật khác. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng theo các đường dùng khác nhau, bao gồm tiêm (nghĩa là ngoài đường tiêu hóa, bao gồm trong tĩnh mạch, trong phúc mạc, dưới da, và trong cơ), đường miệng, qua chân bì, qua niêm mạc, đường trực tràng,

hoặc xông hít. Các dạng liều như vậy phải cho phép hợp chất tới các tế bào đích. Các yếu tố khác đã được biết rõ trong lĩnh vực này, và bao gồm các cân nhắc như độ độc và các dạng liều cản trở hợp chất hoặc chế phẩm không cho thực hiện các tác dụng của nó. Phương pháp và dạng bào chế thường có thể tìm được trong tài liệu Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams và Wilkins, Philadelphia, PA, 2005.

Theo một số phương án, các chế phẩm được sử dụng theo các phương pháp của sáng chế sẽ bao gồm các chất mang hoặc tá dược được dụng, như chất độn, chất kết dính, chất gây rã, chất gây trượt, chất làm trơn, chất tạo phức, chất hòa tan, và chất hoạt động bề mặt, các chất này có thể được chọn để tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất bằng đường dùng cụ thể. Các ví dụ về chất mang bao gồm canxi carbonat, canxi phosphat, các đường thuộc các loại khác nhau như lactoza, glucoza, hoặc sucroza, các loại tinh bột, các dẫn xuất xenluloza, gelatin, chất béo, liposom, hạt có kích thước nano, và chất tương tự. Các chất mang cũng bao gồm các chất lỏng tương hợp về sinh lý như các dung môi hoặc dùng cho hỗn dịch, bao gồm, ví dụ, các dung dịch vô trùng chứa nước dùng để tiêm (WFI: water for injection), dung dịch nước muối, dung dịch dextroza, dung dịch Hank, dung dịch Ringer, dầu thực vật, dầu khoáng, dầu động vật, polyetylen glycol, parafin lỏng, và chất tương tự. Các tá dược có thể cũng bao gồm, ví dụ, silic dioxit dạng keo, silicagel, bột talc, magie silicat, canxi silicat, natri nhôm silicat, magie trisilicat, xenluloza dạng bột, xenluloza tinh thể lớn, carboxymetyl xenluloza, natri carboxymetylxenluloza liên kết ngang, natri benzoat, canxi carbonat, magie carbonat, axit stearic, nhôm stearat, canxi stearat, magie stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, syloid, stearowet C, magie oxit, tinh bột, natri tinh bột glycolat, glyxeryl monostearat, glyxeryl dibehenat, glyxeryl palmitostearat, dầu thực vật được hydro hóa, dầu hạt bông được hydro hóa, dầu hạt thầu dầu dầu khoáng, polyetylen glycol (ví dụ PEG 4000-8000), polyoxyetylen glycol, poloxame, povidon, crospovidon, croscarmeloza natri, axit alginic, casein, copolyme axit metacrylic divinylbenzen, natri docusat, xyclodextrin (ví dụ 2-hydroxypropyl-delta-yclodextrin), polysorbat (ví dụ polysorbat 80), xetrimit, TPGS (d-alpha-tocopheryl polyetylen glycol 1000 succinat), magie lauryl sulfat, natri lauryl sulfat, ete polyetylen glycol, dieste của axit béo và polyetylen glycol, hoặc este của axit béo và polyoxyalkylen sorbitan (ví dụ, este polyoxyetylen sorbitan Tween[®]), este của axit béo và

polyoxyetylen sorbitan, este của axit béo và sorbitan, ví dụ este của axit béo và sorbitan từ axit béo như axit oleic, axit stearic hoặc axit palmitic, manitol, xylitol, sorbitol, maltoza, lactoza, lactoza monohydrat hoặc lactoza được sấy phun, sucroza, fructoza, canxi phosphat, diaxit canxi phosphat, triaxit canxi phosphat, canxi sulfat, dextrat, dextran, dextrin, dextroza, xenluloza axetat, maltodextrin, simethicon, polydextrosem, chitosan, gelatin, HPMC (hydroxypropyl metyl xenluloza), HPC (hydroxypropyl xenluloza), hydroxyetyl xenluloza, và chất tương tự.

Theo một số phương án, cách sử dụng qua đường miệng có thể được chọn. Dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được bào chế thành các dạng liều dùng qua đường miệng như viên nang, viên nén, và chế phẩm lỏng như xi rô, cốm ngọt, và thuốc giọt đậm đặc. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được kết hợp với các tá dược rắn, tùy ý nghiền hỗn hợp thu được, và xử lý hỗn hợp dạng hạt này, sau khi thêm các chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được, ví dụ, viên nén, viên nén được bao, viên nang cứng, viên nang mềm, dung dịch (ví dụ dung dịch trong nước, dung dịch trong rượu, hoặc dung dịch trong dầu) và dạng tương tự. Cụ thể, các tá dược thích hợp là tá dược độn như đường, bao gồm lactoza, glucoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột lúa mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gồm tragacan, metyl xenluloza, hydroxypropylmetyl-xenluloza, natri carboxymetylxenluloza (CMC), và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP: povidone); các tá dược dầu, bao gồm dầu thực vật và động vật, như dầu hương dương, dầu oliu, hoặc dầu gan cá thu. Chế phẩm dạng liều dùng qua đường miệng có thể cũng chứa chất gây rã, như polyvinylpyrrolidon liên kết ngang, aga, hoặc axit alginic, hoặc muối của chúng như natri alginat; chất làm trơn, như bột talc hoặc magie stearat; chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol; chất làm ngọt như sucroza, fructoza, lactoza, hoặc aspartam; chất tạo hương tự nhiên hoặc nhân tạo, như bạc hà, dầu lộc đề, hoặc hương anh đào; hoặc thuốc nhuộm hoặc chất màu, mà có thể được sử dụng để nhận dạng hoặc đặc trưng cho các liều hoặc các tổ hợp khác nhau. Sáng chế cũng đề cập các lõi bọc đường với lớp bao thích hợp. Đối với mục đích này, các dung dịch đường đậm đặc có thể được sử dụng, các dung dịch này có thể tùy ý chứa, ví dụ, gồm arabic, bột talc, polyvinylpyrrolidon, gel carbopol, polyetylen glycol, và/hoặc titan dioxit, dung dịch sơn, và các dung môi hoặc các hỗn hợp dung môi hữu cơ thích hợp.

Theo một số phương án, dạng bào chế bao gồm viên nén hoặc viên nang. Theo

một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án khác, hợp chất là hợp chất I dạng C. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất viên nang bao gồm hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án khác, hợp chất là hợp chất I dạng C.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nén bao gồm hợp chất I dạng C và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, viên nén bao gồm hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% theo trọng lượng.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất viên nang bao gồm hợp chất I dạng C và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một số phương án, viên nang bao gồm hợp chất I dạng C với lượng ít nhất là 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, hoặc 95% theo trọng lượng.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén hoặc viên nang bao gồm bước kết hợp hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nén bao gồm hợp chất I dạng C bằng cách kết hợp hợp chất I dạng C với chất mang hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế viên nang bao gồm hợp chất I dạng C bằng cách kết hợp hợp chất I dạng C với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Dược phẩm có thể được sử dụng qua đường miệng bao gồm viên nang lắp khít (push-fit) được làm bằng gelatin (“gelcap”), cũng như viên nang mềm, kín được làm bằng gelatin, và chất dẻo hóa, như glyxerol hoặc sorbitol. Viên nang lắp khít có thể chứa các hoạt chất trong hỗn hợp với chất độn như lactoza, tá dược dính như tinh bột, và/hoặc tá dược trơn như bột talc hoặc magie stearat và, tùy ý, chất ổn định. Trong viên nang mềm, hoạt chất có thể được hòa tan hoặc tạo hỗn dịch trong các chất lỏng thích hợp, như dầu béo, parafin lỏng, hoặc polyetylen glycol lỏng.

Theo một số phương án, đường dùng tiêm (sử dụng ngoài đường tiêu hóa) có thể được sử dụng, ví dụ, trong cơ, trong tĩnh mạch, trong phúc mạc, và/hoặc dưới da. Các hợp chất được mô tả ở đây được đề xuất để tiêm có thể được bào chế ở dạng dung dịch lỏng vô trùng, tốt hơn là ở dạng chất đậm hoặc dung dịch tương hợp về sinh lý, như dung dịch nước muối, dung dịch Hank, hoặc dung dịch Ringer. Thở phân tán có thể cũng được điều

chế trong các dung dịch không chứa nước, như glyxerol, propylen glycol, etanol, polyetylen glycol lỏng, triaxetin, và dầu thực vật. Các dung dịch có thể cũng chứa chất bảo quản, như metylparaben, propylparaben, clobutanol, phenol, axit sorbic, thimerosal, và chất tương tự. Ngoài ra, các hợp chất có thể được bào chế ở dạng rắn, bao gồm, ví dụ, dạng được làm đông khô, và được hòa tan lại hoặc tạo hỗn dịch trước khi sử dụng.

Theo một số phương án, đường dùng qua niêm mạc, khu trú hoặc qua chân bì có thể được sử dụng. Trong các dạng bào chế chứa các hợp chất được mô tả ở đây như vậy, các chất thẩm thích hợp với các màng ngăn cần thẩm qua được sử dụng. Các chất thẩm như vậy thường là đã biết trong lĩnh vực, và bao gồm, ví dụ, các muối mật và các dẫn xuất axit fusidic để dùng qua niêm mạc. Ngoài ra, các chất tẩy có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình thẩm. Việc sử dụng qua niêm mạc, ví dụ, có thể được thực hiện quan thuốc xịt mũi hoặc viên đặt (trực tràng hoặc âm đạo). Các chế phẩm chứa các hợp chất được mô tả ở đây để sử dụng khu trú có thể được bào chế ở dạng dầu, kem, thuốc xức, thuốc bôi dỏ, và dạng tương tự bằng cách lựa chọn chất mang thích hợp đã biết trong lĩnh vực. Các chất mang thích hợp bao gồm dầu thực vật hoặc dầu khoáng, vazolin trắng (parafin mềm màu trắng), chất béo hoặc dầu có mạch nhánh, chất béo động vật và rượu có trọng lượng phân tử lớn (có nhiều hơn 12 nguyên tử cacbon). Theo một số phương án, các chất mang được chọn sao cho hoạt chất hòa tan. Chất nhũ tương, chất ổn định, chất làm ẩm và chất chống oxy hóa có thể cũng được bao gồm cũng như các chất tạo màu hoặc tạo hương, nếu muốn. Tốt hơn, nếu kem để sử dụng khu trú được bào chế từ hỗn hợp gồm dầu khoáng, sáp ong tự nhũ hóa và nước, trong hỗn hợp này, hoạt chất đã hòa tan trong lượng nhỏ của dung môi (ví dụ, dầu) được trộn. Ngoài ra, dạng sử dụng qua chân bì có thể bao gồm miếng dán qua chân bì hoặc đồ băng bó như băng được tẩm hoạt chất và tùy ý một hoặc nhiều chất mang hoặc chất pha loãng đã biết trong lĩnh vực. Để được sử dụng ở dạng hệ phân phối qua chân bì, việc sử dụng theo liều sẽ được thực hiện liên tục hơn là gián đoạn trong chế độ liều.

Theo một số phương án, các hợp chất được sử dụng ở dạng thuốc xông. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được bào chế ở dạng bột khô hoặc dung dịch, huyền phù, hoặc sol khí thích hợp. Bột và các dung dịch có thể được bào chế với các chất phụ gia thích hợp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, bột có thể bao gồm chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột, và dung dịch có thể bao gồm propylen glycol, nước vô trùng,

etanol, natri clorua và các chất phụ gia khác, như các muối axit, kiềm và đệm. Như vậy, dung dịch hoặc huyền phù có thể được sử dụng bằng cách xông hít thông qua bình phun, bơm, thiết bị phun mù, hoặc máy khí dung, và dụng cụ tương tự. Các hợp chất được mô tả ở đây có thể cũng được sử dụng phối hợp với các liệu pháp xông hít khác, ví dụ corticosteroid như fluticason proprionat, beclomethason dipropionat, triamcinolon axetonit, budesonit, và mometason furoat; chất chủ vận beta như albuterol, salmeterol, và formoterol; chất chống tiết cholin như ipratropium bromua hoặc tiotropium; chất gây giãn mạch như treprostinal và iloprost; enzym như ADNaza; protein điều trị; các kháng thể globulin miễn dịch; oligonucleotit, như ADN hoặc ARN, siARN sợi đơn hoặc sợi kép; chất kháng sinh như tobramycin; chất đối kháng thụ thể tiết muscarin; chất đối kháng leukotrien; chất đối kháng xytokin; các chất ức chế proteaza; cromolyn natri; nedocril natri; và natri cromoglycat.

Lượng các hợp chất khác nhau để sử dụng có thể được xác định bởi các phương pháp tiêu chuẩn cân nhắc các yếu tố như hoạt tính hợp chất (hoạt tính *in vitro*, ví dụ IC₅₀ của hợp chất đối với đích, hoặc hoạt tính *in vivo* ở mẫu có hiệu quả trên động vật), các kết quả được động học ở mẫu động vật (ví dụ thời gian bán hủy sinh học hoặc độ sinh khả dụng), độ tuổi, kích thước, và thể trọng của đối tượng, và rối loạn liên quan đến đối tượng. Tầm quan trọng của các yếu tố này và các yếu tố khác được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết. Nói chung, liều nằm trong khoảng từ 0,01 đến 50 mg/kg, hoặc cũng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 mg/kg đối tượng được điều trị. Thông thường, liều nằm trong khoảng từ 600 đến 1200 mg/ngày được sử dụng. Đa liều có thể được sử dụng.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể cũng được sử dụng phối hợp với các liệu pháp khác để điều trị cùng loại bệnh. Việc sử dụng phối hợp như vậy bao gồm việc sử dụng các hợp chất và một hoặc nhiều chất điều trị khác ở các thời gian khác nhau, hoặc đồng sử dụng hợp chất và một hoặc nhiều liệu pháp khác. Theo một số phương án, liều dùng có thể được cải biến đối với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc các chất điều trị khác được sử dụng phối hợp, ví dụ, giảm lượng định liều so với hợp chất hoặc liệu pháp được sử dụng riêng, bằng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng phối hợp với tác nhân hóa liệu

pháp hoặc được chất hoặc chất ức chế kinaza để điều trị cùng loại bệnh. Tổ hợp như vậy có thể là chế phẩm có liều cố định hoặc được sử dụng ở các thời gian khác nhau, hoặc đồng sử dụng hợp chất và tác nhân, được chất hoặc chất ức chế kinaza khác đồng thời hoặc riêng rẽ. Theo một số phương án, liều dùng có thể được cải biến đối với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc tác nhân, được chất hoặc chất ức chế kinaza khác được sử dụng phối hợp, ví dụ, giảm hoặc tăng lượng định liều so với hợp chất được sử dụng riêng rẽ để cải thiện độ an toàn và/hoặc hiệu quả, bằng các phương pháp đã được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Cần hiểu rằng việc sử dụng phối hợp bao gồm việc sử dụng với các liệu pháp, được chất, biện pháp y tế, v.v., khác, trong đó liệu pháp hoặc biện pháp khác này có thể được sử dụng ở các thời gian khác nhau (ví dụ trong thời gian ngắn, như trong vài giờ (ví dụ 1, 2, 3, 4-24 giờ), hoặc trong thời gian dài hơn (ví dụ 1-2 ngày, 2-4 ngày, 4-7 ngày, 1-4 tuần)) so với hợp chất được mô tả ở đây, hoặc cùng thời gian với hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng phối hợp cũng bao gồm việc sử dụng với liệu pháp hoặc biện pháp y tế mà được sử dụng một lần hoặc không thường xuyên, như phẫu thuật, cùng với hợp chất được mô tả ở đây được sử dụng trong thời gian ngắn hoặc thời gian dài hơn trước hoặc sau liệu pháp hoặc biện pháp khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất việc phân phối hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều được chất điều trị khác được phân phối bởi đường dùng khác nhau hoặc bởi cùng đường dùng. Việc sử dụng phối hợp đối với đường dùng bất kỳ bao gồm việc cùng phân phối hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều được chất điều trị khác được phân phối bởi cùng đường dùng trong dạng bào chế bất kỳ, bao gồm các dạng bào chế trong đó hai hợp chất được liên kết hóa học theo cách sao cho chúng duy trì hoạt tính điều trị của mình khi được sử dụng. Theo một khía cạnh, liệu pháp được chất khác có thể được đồng sử dụng với hợp chất được mô tả ở đây. Việc sử dụng phối hợp bằng cách đồng sử dụng bao gồm việc sử dụng các dạng đồng bào chế hoặc các dạng bào chế của các hợp chất được liên kết hóa học, hoặc việc sử dụng hai hoặc nhiều hợp chất trong các dạng bào chế riêng rẽ trong thời gian ngắn của mỗi loại (ví dụ trong 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, cho đến 24 giờ), được thực hiện bởi cùng đường dùng hoặc các đường dùng khác nhau. Việc đồng sử dụng các dạng bào chế riêng biệt bao gồm việc đồng sử dụng bằng cách phân phối qua một dụng cụ, ví dụ cùng dụng cụ xông hít, cùng bơm tiêm, v.v., hoặc việc sử dụng từ các dụng cụ riêng biệt trong thời gian ngắn của mỗi

loại. Các dạng đồng bào chế chứa hợp chất được mô tả ở đây và một hoặc nhiều liệu pháp được chất khác được phân phối bởi cùng đường dùng bao gồm việc bào chế các hợp chất cùng nhau sao cho chúng có thể được sử dụng bởi cùng dụng cụ, bao gồm các hợp chất riêng biệt được kết hợp trong một dạng bào chế, hoặc các hợp chất được cải biến sao cho chúng được liên kết hóa học mà vẫn duy trì được hoạt tính sinh học của chúng. Các hợp chất được liên kết hóa học như vậy có thể có liên kết về cơ bản được duy trì *in vivo*, hoặc liên kết có thể được phá vỡ *in vivo*, để phân tách hai hợp phần hoạt tính.

Các hợp chất dùng để điều trị

Sáng chế đề xuất các hợp chất dùng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II, như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng với lượng hữu hiệu để điều trị. Ví dụ tham khảo về các dạng tinh thể có thể được sử dụng làm các hợp chất dùng để điều trị được mô tả ở đây bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng D, và hợp chất II dạng tinh thể. Theo một phương án, hợp chất để sử dụng là Hợp chất I dạng C.

Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, tiền dược chất của hợp chất này, muối dược dụng của hợp chất hoặc tiền dược chất này, hoặc dạng bào chế dược dụng của hợp chất hoặc tiền dược chất này với lượng hữu hiệu để điều trị phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác cho bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Fms, c-Kit, Flt3, sự xâm nhiễm hoặc hoạt hóa các đại thực bào và/hoặc thực bào trung bì hoặc các tổ hợp của chúng làm trung gian gây ra. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng

sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một phương án, hợp chất để sử dụng là hợp chất I dạng C. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một phương án, hợp chất để sử dụng là hợp chất I dạng C.

Phương pháp theo sáng chế bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác cho bệnh hoặc tình trạng. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do các đại thực bào liên quan đến khối u (TAM: tumor-associated macrophage) làm trung gian gây ra. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, như khối u, trong đó các đại thực bào liên quan đến khối u đóng vai trò trong sự tăng sinh, sự sống sót, và sự di căn khối u. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh, trong đó việc làm giảm/làm tiêu các đại thực bào hoặc thực bào trung bì tạo ra lợi ích điều trị. Trong một số trường hợp cụ thể, bệnh hoặc tình trạng bệnh là như được mô tả ở đây. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây và chất hoặc dược chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng có khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Bệnh có thể điều trị bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây là bệnh do c-Fms làm trung gian gây ra được chọn từ nhóm gồm các rối loạn miễn dịch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE: systemic lupus

erythematosis), và chứng thái ghép; chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc; các bệnh viêm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm xương-khớp, hội chứng viêm ruột kết, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD: chronic obstructive pulmonary disease), chứng tràn khí, bệnh Kawasaki, hội chứng thực bào huyết (hội chứng hoạt hóa đại thực bào), bệnh lưới mô bào đa tâm, và chứng vữa xơ động mạch; các rối loạn chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, chứng kháng insulin, chứng tăng glucoza huyết, chứng béo phì, và chứng tiêu mỡ; các rối loạn về cấu trúc xương, quá trình khoáng hóa, tạo xương và tiêu xương, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loãng xương, nguy cơ gãy xương tăng, bệnh Paget, chứng tăng canxi huyết, chứng tiêu xương do nhiễm khuẩn làm trung gian gây ra (ví dụ chứng viêm xương tủy), chứng tiêu xương quanh bộ phận ghép hoặc do mảnh mòn làm trung gian gây ra, và sự di căn ung thư vào xương; các bệnh thận và cơ quan sinh dục-niệu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm thận (ví dụ bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm thận Luput), hoại tử ống thận, các biến chứng ở thận liên quan đến bệnh đái tháo đường (ví dụ bệnh thận do đái tháo đường), và chứng phì đại thận; các rối loạn của hệ thần kinh trung ương, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh xơ cứng rải rác, chứng đột quỵ, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson; chứng đau do viêm và chứng đau mạn tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau xương; và bệnh ung thư, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML: chronic myeloid leukemia), bệnh bạch cầu đơn nhân, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, u melanin, u nguyên bào xốp đa thể, bệnh do protein tau gây ra, sự di căn khối u đến các mô khác, và các bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính khác như bệnh xơ hóa tủy xương. Theo một số phương án, bệnh AML liên quan đến các đột biến tyrosin kinaza tương tự Fms 3 (Flt3: Fms-like tyrosine kinase 3) mà là các đột biến nhân đôi nối tiếp bên trong (ITD: internal tandem duplication). Theo một số phương án, các bệnh do c-Fms làm trung gian gây ra bao gồm các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo các phương án khác, bệnh hoặc tình trạng bệnh do c-Fms và c-Kit làm trung

gian gây ra và được chọn từ nhóm gồm các khối u dưỡng bào, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư tinh hoàn, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non, u nguyên bào xốp, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, bệnh caxinom ở tuyến sinh dục của phụ nữ, bệnh sacôm có nguồn gốc ngoại bì thần kinh, bệnh caxinom kết-trực tràng, bệnh caxinom tại chỗ, sự tạo u tế bào Schwann, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính, da có u tế bào ưa crom và u xơ thần kinh dạng đám rối, bệnh u xơ thần kinh, bệnh u xơ thần kinh-1 (NF1: neurofibromatosis-1), khối u tuyến-cơ trơn, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu limphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh đa u tủy, bệnh dưỡng bào, u melanin, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, các khối u dưỡng bào trong răng nanh, sự di căn ung thư vào xương hoặc các mô khác, các bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính như bệnh xơ hóa tủy xương, chứng phì đại thận, bệnh suyễn, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm xương-khớp, hội chứng viêm ruột kết, chứng thải ghép, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng tràn khí, bệnh Kawasaki, hội chứng thực bào huyết (hội chứng hoạt hóa đại thực bào), bệnh lưới mô bào đa tâm, chứng vữa xơ động mạch, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, chứng kháng insulin, chứng tăng glucoza huyết, chứng béo phì, chứng tiêu mỡ, chứng tăng tính ưa eosin, chứng loãng xương, nguy cơ gãy xương tăng, bệnh Paget, chứng tăng canxi huyết, chứng tiêu xương do nhiễm khuẩn làm trung gian gây ra (ví dụ chứng viêm xương tủy), chứng tiêu xương quanh bộ phận ghép hoặc do mảnh mòn làm trung gian gây ra, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm thận Luput, hoại tử ống thận, bệnh thận do đái tháo đường, chứng đột quỵ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, chứng đau do viêm, chứng đau mạn tính, và chứng đau xương.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể điều trị bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây được chọn từ chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA: androgenetic alopecia), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần

sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tùy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST – bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoảng trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT: giant cell tumor), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TGCT ở bao gân (TGCT-TS: TGCT- tendon sheath), các bệnh sacôm khác; sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết; và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác

đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo các phương án và khía cạnh được mô tả trong sáng chế, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I được dự định bao gồm hợp chất I dạng C.

Bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể điều trị bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây được chọn từ bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh dạng đám rối, u trung biểu mô, sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST—bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS) hoặc khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT).

Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D, hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc

có nguy cơ mắc u xơ thần kinh dạng đám rối bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C, và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u xơ thần kinh dạng đám rối bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C, và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị.

Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc các khối u rắn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D, hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị, và tùy ý còn sử dụng paclitaxel với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, khối u rắn là bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, hoặc bệnh ung thư ống dẫn trứng tiến triển, di căn hoặc không thể cắt bỏ. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh ung thư màng bụng nguyên phát, hoặc bệnh ung thư ống dẫn trứng tiến triển, di căn hoặc không thể cắt bỏ, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C, và chất mang được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Kit làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị (ví dụ động vật có vú như người, các động

vật linh trưởng khác, động vật dùng trong thể thao, động vật có lợi ích thương mại như gia súc, các động vật trong nông trại như ngựa, hoặc vật nuôi như chó và mèo), ví dụ, bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi hoạt tính Kit bất thường (ví dụ hoạt tính kinaza). Theo một số phương án, phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng do c-Kit- làm trung gian gây ra sử dụng một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, bệnh do Kit làm trung gian gây ra được chọn từ nhóm gồm các khối u ác tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u dưỡng bào, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư vú, bệnh caxinom Merkel, bệnh caxinom ở tuyến sinh dục của phụ nữ, bệnh sacôm có nguồn gốc ngoại bì thần kinh, bệnh caxinom kết-trục tràng, bệnh caxinom tại chỗ, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST – bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), sự tạo mạch khối u, u nguyên bào xốp, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, bệnh u xơ thần kinh (bao gồm sự tạo u tế bào Schwann liên quan đến bệnh u xơ thần kinh), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu limphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh dưỡng bào, u melanin, và các khối u dưỡng bào trong răng nanh; bệnh tim mạch, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng vữa xơ động mạch, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, chứng tăng huyết áp động mạch phổi và bệnh xơ hóa phổi; các chỉ định viêm và tự miễn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, dị ứng, phản vệ, bệnh suyễn, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm ruột kết, chứng thái ghép, chứng tăng tính ưa eosin, bệnh mày đay và bệnh viêm da; các chỉ định dạ dày - ruột, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh trào ngược dạ dày - thực quản (GERD: gastroesophageal reflux disease), bệnh viêm thực quản, và bệnh loét đường dạ dày - ruột; các chỉ định về mắt, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh viêm màng mạch nhỏ và bệnh viêm võng mạch; và các chỉ định thần kinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh đau nửa đầu và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Kit, SCFR, SCF, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp

chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị (ví dụ động vật có vú như người, các động vật linh trưởng khác, động vật dùng trong thể thao, động vật có lợi ích thương mại như gia súc, các động vật trong nông trại như ngựa, hoặc vật nuôi như chó và mèo), ví dụ, bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi hoạt tính Fms bất thường (ví dụ hoạt tính kinaza). Theo một số phương án, các phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng do Fms làm trung gian gây ra sử dụng một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, bệnh do Fms làm trung gian gây ra được chọn từ nhóm gồm các chỉ định viêm và tự miễn, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh viêm da, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm da cơ, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, chứng đau đa cơ do thấp khớp, bệnh Sjogren, bệnh mô bào - huyết tế bào Langerhan (LCH: Langerhan's cell histiocytosis), bệnh Still, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống (SLE), ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (ITP: immune thrombocytopenic purpura), việc chuẩn bị tủy để ghép tự thân, chứng thái ghép, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), chứng tràn khí, bệnh Kawasaki, hội chứng thực bào huyết (hội chứng hoạt hóa đại thực bào), bệnh lưới mô bào đa tâm, và chứng vữa xơ động mạch; các rối loạn chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, chứng kháng insulin, chứng tăng glucoza huyết, chứng béo phì, và chứng tiêu mỡ; các rối loạn cấu trúc xương, quá trình khoáng hóa, tạo xương và tiêu xương, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng loãng xương, bệnh loạn dưỡng xương, nguy cơ gãy xương tăng, bệnh Paget, chứng tăng canxi huyết, chứng tiêu xương do nhiễm khuẩn làm trung gian gây ra (ví dụ chứng viêm xương tủy), và chứng tiêu xương quanh bộ phận ghép hoặc do mảnh mòn làm trung gian gây ra; các bệnh thận và cơ quan sinh dục-niệu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm thận (ví dụ bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm thận Luput), hoại tử ống thận, các biến chứng ở thận liên quan đến bệnh đái tháo đường (ví dụ bệnh thận do đái tháo đường), và chứng phì đại thận; các rối loạn của hệ thần kinh, bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, các rối loạn hủy myelin (ví dụ bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng răng Charcot Marie), bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (ALS: amyotrophic lateral sclerosis), bệnh nhược cơ năng, bệnh đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính, các rối loạn hủy myelin khác, chứng đột quỵ, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson; chứng đau, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đau mạn tính, chứng đau cấp tính, chứng đau do viêm, chứng đau thần kinh, chứng đau xương; các khối u ác tính, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, u nguyên bào thần kinh, bệnh sacôm, bệnh sacôm xương, các khối u tế bào khổng lồ, (ví dụ khối u tế bào khổng lồ ở xương, khối u tế bào khổng lồ ở bao gân (TGCT)), viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), sự tạo mạch khối u, u melanin, u nguyên bào xốp đa thể, tập hợp con của u nguyên bào xốp, tập hợp con tiền thần kinh của u nguyên bào xốp, u thần kinh đệm, các khối u khác của hệ thần kinh trung ương, sự di căn khối u đến các mô khác, chứng di căn xương tiêu xương, và các bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính khác như bệnh xơ hóa tủy xương; bệnh viêm mạch, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh mạch collagen, bệnh viêm nhiều động mạch có nốt, bệnh Behcet, bệnh sacoit, bệnh sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, bệnh viêm mạch Churg-Strauss, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm động mạch Takayasu; các chỉ định về mắt, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, bệnh tân mạch hắc mạc, bệnh võng mạc do đái tháo đường; các rối loạn di truyền, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chứng loạn sản xơ xương hàm, bệnh u xơ thần kinh; các chỉ định bệnh nhiễm khuẩn, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus viêm gan B, virus viêm gan C, bệnh nhiễm Anaplasma bạch cầu hạt ở người; các rối loạn tích thể tiêu bào, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh Gaucher, bệnh Fabry, bệnh Niemann-Pick; các chỉ định dạ dày - ruột, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ gan; các chỉ định phổi, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh xơ hóa phổi, tổn thương phổi cấp tính (ví dụ do thông khí, do khói hoặc chất độc gây ra); các chỉ định phẫu thuật, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở phẫu thuật nối tắt (tim phổi), phẫu thuật mạch, và ghép mạch; và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối

với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế là bệnh động kinh.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế là tổn thương ở não do chấn thương.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, phối hợp với dovitinib hoặc vatalanib, là u nguyên bào xốp (GBM).

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh do protein tau gây ra.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh giảm nguồn dự trữ virut ở bệnh nhân.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra mà có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế bao gồm bệnh Erdheim Chester/bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, và bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh mà có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế là bệnh cứng bì. Theo phương án này, hợp chất theo sáng chế được sử dụng khu trú, và có thể được sử dụng ở dạng bào chế khu trú như gel, kem hoặc thuốc xịt như là các ví dụ không làm giới hạn sáng chế.

Theo một phương án khác của sáng chế, bệnh do CSF1R (Fms) làm trung gian gây ra có thể được điều trị bằng hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế là bệnh bán phần trước của mắt hoặc bệnh bán phần sau của mắt. Ví dụ về các bệnh của mắt này bao gồm bệnh tuyến giác mạc, tuyến kết mạc, tuyến củng mạc, và tuyến lệ.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp

chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Kit làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị (ví dụ động vật có vú như người, các động vật linh trưởng khác, động vật dùng trong thể thao, động vật có lợi ích thương mại như gia súc, các động vật trong nông trại như ngựa, hoặc vật nuôi như chó và mèo), ví dụ, bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi hoạt tính Fms và hoạt tính Kit bất thường (ví dụ hoạt tính kinaza). Theo một số phương án, các phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra sử dụng một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương-khớp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh vảy nến, bệnh viêm da, dị ứng, phản vệ, bệnh suyễn, bệnh viêm mũi dị ứng, bệnh viêm đốt sống dính khớp, bệnh viêm đa cơ, bệnh viêm da cơ, bệnh xơ cứng toàn thân, bệnh viêm khớp tự phát ở thiếu niên, chứng đau đa cơ do thấp khớp, bệnh Sjogren, bệnh mô bào - huyết tế bào Langerhan, bệnh Still, bệnh viêm ruột kết, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, bệnh luput ban đỏ hệ thống, ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, việc chuẩn bị tủy để ghép tự thân, chứng thải ghép, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, chứng tràn khí, bệnh Kawasaki, hội chứng thực bào huyết, bệnh lưới mô bào đa tâm, chứng tăng tính ưa eosin, và bệnh mày đay bệnh đái tháo đường loại I, bệnh đái tháo đường loại II, chứng kháng insulin, chứng tăng glucoza huyết, chứng béo phì, và chứng tiêu mỡ, chứng loãng xương, bệnh loạn dưỡng xương, nguy cơ gãy xương tăng, bệnh Paget, chứng tăng canxi huyết, chứng tiêu xương do nhiễm khuẩn làm trung gian gây ra, và chứng tiêu xương quanh bộ phận ghép hoặc do mảnh mòn làm trung gian gây ra, bệnh lạc màng trong tử cung, bệnh viêm thận, hoại tử ống thận, các biến chứng ở thận liên quan đến bệnh đái tháo đường, và chứng phì đại thận, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng răng Charcot Marie, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh nhược cơ năng, bệnh đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính, các rối loạn hủy myelin khác, chứng đột quỵ, bệnh Alzheimer và bệnh Parkinson, chứng đau cấp tính, chứng đau thần kinh, chứng đau do viêm, chứng đau mạn tính, bệnh đau nửa đầu, bệnh đa u tủy, bệnh bạch cầu limphô cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, các khối u dưỡng bào, các khối u dưỡng bào trong răng nanh, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư tụy,

bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh caxinom Merkel, bệnh caxinom ở tuyến sinh dục của phụ nữ, bệnh caxinom kết-trực tràng, bệnh caxinom tại chỗ, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non, sự tạo mạch khối u, u tế bào hình sao, u nguyên bào thần kinh, bệnh sacôm, bệnh sacôm xương, bệnh sacôm có nguồn gốc ngoại bì thần kinh, khối u tế bào khổng lồ ở xương, khối u tế bào khổng lồ ở bao gân, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố, u melanin, u nguyên bào xộp, u nguyên bào xộp đa thể, u thần kinh đệm, các khối u khác của hệ thần kinh trung ương, bệnh u xơ thần kinh (bao gồm sự tạo u tế bào Schwann liên quan đến bệnh u xơ thần kinh), bệnh dưỡng bào, sự di căn khối u đến các mô khác, chứng di căn xương tiêu xương, và các bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính khác như bệnh xơ hóa tủy xương, bệnh mạch collagen, bệnh viêm nhiều động mạch có nốt, bệnh Behcet, bệnh sacoit, bệnh sốt Địa Trung Hải có tính chất gia đình, bệnh viêm mạch Churg-Strauss, bệnh viêm động mạch thái dương, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm màng mạch nhỏ, bệnh viêm củng mạc, bệnh viêm võng mạc, bệnh thoái hóa điểm vàng do tuổi già, bệnh tân mạch hắc mạc, bệnh võng mạc do đái tháo đường, chứng loạn sản xơ xương hàm, bệnh u xơ thần kinh, bệnh nhiễm khuẩn liên quan đến virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus viêm gan B, virus viêm gan C, bệnh nhiễm Anaplasma bạch cầu hạt ở người, bệnh Gaucher, bệnh Fabry, bệnh Niemann-Pick, bệnh xơ gan, bệnh trào ngược dạ dày - thực quản, bệnh viêm thực quản, và bệnh loét đường dạ dày - ruột, bệnh xơ hóa phổi, tổn thương phổi cấp tính, phẫu thuật nối tắt, phẫu thuật mạch, và ghép mạch, chứng vữa xơ động mạch, bệnh cơ tim, bệnh suy tim, và chứng tăng huyết áp động mạch phổi.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Flt-3 làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị (ví dụ động vật có vú như người, các động vật linh trưởng khác, động vật dùng trong thể thao, động vật có lợi ích thương mại như gia súc, các động vật trong nông trại như ngựa, hoặc vật nuôi như chó và mèo), ví dụ, bệnh hoặc tình trạng được đặc trưng bởi hoạt tính Fms và hoạt tính Flt-3 bất thường (ví dụ hoạt tính kinase). Theo một số phương án, các phương pháp này có thể bao gồm bước cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và

Flt-3 làm trung gian gây ra sử dụng một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, tình trạng do Fms và Flt-3 làm trung gian gây ra là bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, các phương pháp này có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất hoặc một hoặc nhiều chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, cho đối tượng cần điều trị đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương-khớp, chứng loãng xương, chứng tiêu xương quanh bộ phận ghép, bệnh xơ cứng toàn thân, các rối loạn hủy myelin, bệnh xơ cứng rải rác, hội chứng răng Charcot Marie, bệnh xơ cứng cột bên teo cơ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh viêm ruột kết mạn loét, bệnh Crohn, ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch, chứng vữa xơ động mạch, bệnh luput ban đỏ hệ thống, việc chuẩn bị tủy để ghép tự thân, chứng thải ghép, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận kẽ, Bệnh viêm thận Luput, hoại tử ống thận, bệnh thận do đái tháo đường, chứng phì đại thận, bệnh đái tháo đường loại I, chứng đau cấp tính, chứng đau do viêm, chứng đau thần kinh, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u melanin, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư buồng trứng, u thần kinh đệm, u nguyên bào xốp, bệnh u xơ thần kinh, chứng di căn xương tiêu xương, chứng di căn não, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non, và các khối u tế bào khổng lồ.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tích thể tiêu bào. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các rối loạn tích thể tiêu bào bao gồm chứng nhiễm mucopolisaccharid, chứng nhiễm alpha-manosid, chứng aspartylglucosamin niệu, bệnh Batten, bệnh nhiễm beta-manosid, bệnh loạn dưỡng xystin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, chứng nhiễm fucosid, chứng nhiễm galactosialit,

bệnh Gaucher, chứng nhiễm gangliosit (ví dụ, biến thể AB nhiễm gangliosit GM1 và nhiễm gangliosit GM2), bệnh Krabbe, bệnh loạn dưỡng chất trắng dị sắc, các rối loạn nhiễm mucopolysacarit (ví dụ, hội chứng Hurler MPS1, hội chứng Hurler MPS II, hội chứng Sanfilippo MPS III (A,B,C,D), hội chứng Morquio MPS IVA, bệnh thiếu hụt hyaluronidaza MPS IX, hội chứng Maroteaux-Lamy MPS VI, hoặc hội chứng Sly MPS VII), bệnh nhiễm mucolipit loại I (bệnh nhiễm sialit), bệnh nhiễm mucolipit loại II (bệnh tế bào I); bệnh nhiễm mucolipit loại III (bệnh đa bệnh loạn dưỡng giả Hurler), bệnh nhiễm mucolipit loại IV, bệnh thiếu hụt các loại sulfataza, bệnh Niemann–Pick loại A, B, C, bệnh Pompe (bệnh tích glycogen), bệnh loạn phát xương đặc (pseudosyndactylism), bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh Salla/bệnh tích axit sialic, bệnh Tay–Sachs, và Wolman.

Theo các khía cạnh và các phương án bất kỳ được đề cập ở đây, hợp chất như được mô tả ở đây cũng ức chế các tác dụng đột biến của kinaza (ví dụ đột biến Fms, đột biến Kit, đột biến Flt-3, ví dụ, đột biến nhân đôi nối tiếp bên trong (ITD)), bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đột biến liên quan đến tình trạng bệnh, như bệnh ung thư.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, các phương pháp theo sáng chế bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, cho đối tượng cần điều trị đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh bạch cầu đơn nhân, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính, da có u tế bào ưa crom và u xơ thần kinh dạng đám rối, chứng viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu/bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh giả sa sút trí tuệ thể trán-thái dương, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể

nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiền triển, bệnh tăng nhãn áp, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào nang của tuyến nước bọt, và các bệnh khác), các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoang trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), các bệnh sacôm khác, sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết; và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu, trong đó hợp chất là chất ức chế Kit.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, các phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, cho đối tượng cần điều trị đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thông, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút

trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiền triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoảng trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lông nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), và các bệnh sacôm khác; sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Trong các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở

đây, các phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, cho đối tượng cần điều trị đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thông, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lành tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước

bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoang trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), các bệnh sacôm khác; sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu, trong đó hợp chất là chất ức chế kép Fms/Kit.

Theo các khía cạnh liên quan đến các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh bằng một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, các phương pháp theo sáng chế có thể bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, cho đối tượng cần điều trị đang mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, trong đó hợp chất là chất ức chế kép Fms/Flt-3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất kit bao gồm một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, hợp chất hoặc chế phẩm này được đóng gói, ví dụ, trong ống, lọ, bình, các đồ chứa này có thể còn được bao gói thêm, ví dụ, trong hộp, bao, hoặc túi; hợp chất hoặc chế phẩm này được chấp thuận bởi Cơ quan quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ hoặc cơ quan quản lý tương tự để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người; hợp chất hoặc chế phẩm này được chấp thuận để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người, mắc bệnh hoặc tình trạng do protein kinaza Fms và/hoặc Kit làm trung gian gây ra; kit theo sáng chế bao gồm văn bản hướng dẫn sử dụng và/hoặc chỉ định khác rằng hợp chất hoặc chế phẩm thích hợp hoặc được chấp thuận để sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người, mắc bệnh hoặc tình trạng

do protein kinaza Fms và/hoặc Kit làm trung gian gây ra; và hợp chất hoặc chế phẩm này được đóng gói ở dạng liều đơn vị hoặc liều đơn, ví dụ, thuốc viên tròn, viên nang liều đơn, hoặc dạng tương tự.

Theo khía cạnh khác nữa, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng do Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Fms làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây hoặc bệnh hoặc tình trạng do Fms và Flt3 làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây hoặc bệnh hoặc tình trạng do Fms và Flt3 làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, trong đó kinaza Kit, Fms hoặc Flt3 có thể bao gồm các đột biến bất kỳ của chúng. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Fms làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để bào chế thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao

cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiền triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST– bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoảng trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), các bệnh sacôm khác; sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết; và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc

dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế Kit có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị chứng viêm thần kinh, chứng quên lành tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu/bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh giả sa sút trí tuệ thể trán-thái dương, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh cổ trướng và bệnh cổ trướng ác tính.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế Fms có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị chứng viêm thần kinh, chứng quên lành tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu/bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh giả sa sút trí tuệ thể trán-thái dương, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh cổ trướng, và bệnh cổ trướng ác tính.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế Fms vượt qua hàng rào máu não một cách có hiệu quả có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị bệnh xơ cứng rải rác, u nguyên bào xốp, bệnh Alzheimer, hoặc bệnh Parkinson.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế Fms không đi qua hàng rào máu não một cách có hiệu quả có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều

trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm xương-khớp, chứng vữa xơ động mạch, bệnh luput ban đỏ hệ thống, bệnh viêm cầu thận, bệnh viêm thận kẽ, bệnh viêm thận Luput, hoại tử ống thận, bệnh thận do sỏi thận, hoặc chứng phì đại thận.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế kép Fms/Kit có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư vú di căn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh đa u tủy, u melanin, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, chứng di căn não, bệnh u xơ thần kinh, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, hoặc bệnh xơ cứng rải rác.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế kép Fms/Kit có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị chứng viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu/bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh giả sa sút trí tuệ thể trán-thái dương, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh cổ trướng, và bệnh cổ trướng ác tính.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, mà là các chất ức chế kép Fms/Flt-3 có thể được sử dụng, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để bào chế thuốc để điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính. Sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng

B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và chất mang được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng do Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Fms làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, bệnh hoặc tình trạng do Flt3 làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây hoặc bệnh hoặc tình trạng do Fms và Flt3 làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây, trong đó kinaza Kit, Fms hoặc Flt3 có thể bao gồm các đột biến bất kỳ của chúng. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Fms và Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Kit làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác nữa, sáng chế đề xuất một hoặc nhiều hợp chất hoặc các chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng do Fms làm trung gian gây ra như được mô tả ở đây.

Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ nhóm gồm chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc

chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lành tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoảng trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lông nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), các bệnh sacôm khác, sự tạo mạch khối u và sự tăng trưởng khối u cận tiết. Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như

được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu. Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Kit, SCFR, SCF, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu. Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Flt3, phối tử Flt3, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều hòa/điều biến các đại thực bào liên quan đến khối u (TAM), ví dụ, bằng cách làm tiêu, ức chế hoặc làm giảm TAM hoặc ức chế sự tăng sinh, di chuyển hoặc hoạt hóa TAM ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư do TAM làm trung gian gây ra hoặc điều biến. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế sự xâm nhiễm các đại thực bào. Các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc

dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế, làm giảm, hoặc ức chế sự tăng sinh, di chuyển hoặc hoạt hóa thực bào trung bì ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp làm tiêu và/hoặc làm giảm thực bào trung bì ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế, làm giảm, hoặc ức chế sự tăng sinh, di chuyển hoặc hoạt hóa các tế bào đơn nhân ở đối tượng. Trong một số trường hợp cụ thể, các tế bào đơn nhân là các tế bào đơn nhân CD14+CD16++. Trong trường hợp khác, các tế bào đơn nhân là các tế bào đơn nhân CD11b+. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp ức chế, làm giảm, hoặc ức chế sự tăng sinh, di chuyển hoặc hoạt hóa các dưỡng bào ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương

pháp ức chế, làm giảm, hoặc ức chế sự tăng sinh, di chuyển hoặc hoạt hóa các hủy cốt bào ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng tiêu xương và/hoặc chứng đau xương. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất, hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp ngăn ngừa sự hủy xương và khớp và /hoặc bảo vệ các thương tổn ở xương khỏi sự tác động của các tế bào khối u. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu đơn nhân.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác

nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị u melanin.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính.

Theo khía cạnh khác, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị da có u tế bào ưa crom và u xơ thần kinh dạng đám rối. Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị u xơ thần kinh dạng đám rối.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng viêm thần kinh.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc

dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng quên lành tính.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh não trước.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh não nhỏ.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng liệt não.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được

mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh tràn dịch não bẩm sinh.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng run.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh Wilson.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu/bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh giả sa sút trí tuệ thể trán-thái dương.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến giáp.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác

nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư tuyến giáp thể nang.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh caxinom tế bào Hurthle.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh cổ trướng.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị

bệnh cổ trướng ác tính.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị chứng cổ trướng.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh liệt trên nhân tiền triển.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh tăng nhãn áp.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị u trung biểu mô.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị khối u tuyến nước bọt.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, và các bệnh khác.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các khối u gây tràn dịch trong các khoang trống có thể có của cơ thể.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh tràn dịch màng phổi.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh tràn dịch ngoài màng tim.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các khối u tế bào khổng lồ (GCT).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị GCT ở xương.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây, tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị TCGT ở bao gân (TGCT-TS).

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh sacôm.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị u

nguyên bào xốp.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú. Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư vú di căn.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư buồng trứng. Theo phương án nhất định, hợp chất I dạng C có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư buồng trứng.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh prion. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các bệnh prion bao gồm các rối loạn gấp và kết tụ protein, và các rối loạn tích tụ/chuyển hóa protein. Các rối loạn gấp protein được phân loại là các bệnh thoái hóa tinh bột cũng như các rối loạn khác liên quan đến sự gấp protein bất thường. Các rối loạn tích tụ/chuyển hóa protein bao gồm các rối loạn Gacuher, Niemann-Pick và các rối loạn tích thể tiêu bào. Một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh prion. Theo phương án nhất định, hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các bệnh prion.

Theo một số khía cạnh nhất định, một hoặc nhiều dạng rắn, dạng tinh thể hoặc dạng đa hình của hợp chất I hoặc dạng rắn hoặc dạng tinh thể của hợp chất II như được mô tả ở đây, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tích thể tiêu bào. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các rối loạn tích thể tiêu bào bao gồm chứng nhiễm mucopolisaccharid, chứng nhiễm alpha-manosid, chứng aspartylglucosamin niệu, bệnh Batten, bệnh nhiễm beta-manosid, bệnh loạn dưỡng xystin, bệnh Danon, bệnh Fabry, bệnh Farber, chứng nhiễm fucosid, chứng nhiễm galactosialit, bệnh Gaucher, chứng nhiễm gangliosid (ví dụ, biến thể AB nhiễm gangliosid GM1 và nhiễm gangliosid GM2), bệnh Krabbe, bệnh loạn dưỡng chất trắng dị sắc, các rối loạn nhiễm mucopolysaccharit (ví dụ, hội chứng Hurler MPS I, hội chứng Hurler MPS II, hội chứng Sanfilippo MPS III (A,B,C,D), hội chứng Morquio MPS IVA, bệnh thiếu hụt hyaluronidaza MPS IX, hội chứng Maroteaux-Lamy MPS VI, hoặc hội chứng Sly MPS VII), bệnh nhiễm mucopolisaccharid loại I (bệnh nhiễm sialit), bệnh nhiễm mucopolisaccharid loại II (bệnh tế bào I); bệnh nhiễm mucopolisaccharid loại III (bệnh đa bệnh loạn dưỡng giả Hurler), bệnh nhiễm mucopolisaccharid loại IV, bệnh thiếu hụt các loại sulfatase, bệnh Niemann–Pick loại A, B, C, bệnh Pompe (bệnh tích glycogen), bệnh loạn phát xương đặc (pseudospondylosis), bệnh Sandhoff, bệnh Schindler, bệnh Salla/bệnh tích axit sialic, bệnh Tay–Sachs, và Wolman. Theo phương án nhất định, hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng như được mô tả ở đây, và tùy ý kết hợp với tác nhân hoặc liệu pháp điều trị khác như được mô tả ở đây, có thể được sử dụng để điều trị các rối loạn tích thể tiêu bào.

Các tổ hợp

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinase Fms làm trung gian gây ra ở đối tượng động vật cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể với lượng hữu hiệu để điều trị. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc

hợp chất II dạng tinh thể như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác cho bệnh hoặc tình trạng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong các phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do protein kinaza Kit làm trung gian gây ra ở đối tượng động vật cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể với lượng hữu hiệu để điều trị. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp khác cho bệnh hoặc tình trạng.

Theo khía cạnh khác, các chế phẩm được đề cập là chế phẩm bao gồm lượng hữu hiệu để điều trị của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây và ít nhất một chất mang, tá dược, và/hoặc chất pha loãng được dùng, kể cả tổ hợp gồm bất kỳ hai hoặc nhiều hợp chất như được mô tả ở đây. Chế phẩm này có thể còn bao gồm nhiều hợp chất có hoạt tính dược lý khác nhau, các hợp chất này có thể là nhiều hợp chất như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất hữu hiệu để điều trị cùng loại chỉ định bệnh. Theo một khía cạnh, chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây cùng với một hoặc nhiều hợp chất hữu hiệu để điều trị cùng loại chỉ định bệnh, trong đó các hợp chất này có tác dụng hiệp đồng đối với chỉ định bệnh. Theo một phương án, chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư và một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị cùng loại bệnh ung thư, trong đó các hợp chất này có tác dụng hiệp đồng để điều trị bệnh ung thư. Các hợp chất này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt.

Theo khía cạnh khác, sáng chế mô tả các hợp chất để điều biến hoạt tính của protein kinaza Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, bằng cách cho protein kinaza tiếp xúc với lượng hữu hiệu của một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng

trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và/hoặc Kit và/hoặc Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và/hoặc Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng

trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ, như đột biến nhân đôi nối tiếp bên trong (ITD) của nó, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh. Theo một số phương án, thể đột biến Flt3 mà được mã hóa bởi gen Flt3 có các đột biến ITD thì có một hoặc nhiều đột biến ở các gốc F691, D835, Y842 hoặc các tổ hợp của chúng. Theo một số phương án, thể đột biến Flt3 có một hoặc nhiều đột biến được chọn từ F691L, D835V/Y, Y842C/H hoặc các tổ hợp của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Flt-3, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh do Fms và Kit, kể cả các đột biến bất kỳ của chúng, làm trung gian gây ra ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm

một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp thích hợp khác để điều trị bệnh.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong sáng chế, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, phối hợp với liệu pháp miễn dịch như i) chất ức chế PD-L1 (như durvalumab, nivolumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, và 90 Y ibritumomab tiuxetan, ii) chất ức chế PD-1 hoặc iii) chất ức chế IDO (như indoximod). Theo một số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, phối hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế IDO (như indoximod) để điều trị bệnh nhiễm khuẩn. Ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các bệnh nhiễm khuẩn bao gồm bệnh nhiễm virus như virus cúm, virus viêm gan C (HCV), virus gây u nhú ở người (HPV), virus cự bào (CMV), virus Epstein-Barr (EBV), virus bại liệt, virus thủy đậu zoster, virus Cocksackie, và virus gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV). Theo một số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, phối hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế PD-L1 (như durvalumab, nivolumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, và 90 Y ibritumomab tiuxetan, để điều trị bệnh liên quan đến c-Kit hoặc c-Fms như được mô tả ở phần mô tả này.

Hợp chất I và II có thể làm tiêu thực bào trung bì mà có thể ức chế quá trình lan truyền tau. Các chất ức chế exosome làm dừng quá trình lan truyền tau. Theo một số phương án, các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này mà bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, phối hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế exosome trong đó bệnh hoặc tình trạng được điều biến bởi quá trình lan truyền Tau. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế

về các bệnh hoặc tình trạng được điều biến bởi quá trình lan truyền Tau bao gồm bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và bệnh sa sút trí tuệ.

Sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, phối hợp với chất ức chế protein kinaza c-Kit hoặc chất ức chế protein kinaza c-Kit đột biến. Theo một phương án khác, chất ức chế protein kinaza c-Kit đột biến được chọn từ (2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-(3-pyridyl)metanol, (2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-(3-pyridyl)metanon, N-(3-carbamoylphenyl)-2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-carboxamit, 2-phenyl-N-(1H-pyrazol-3-yl)-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-carboxamit, 4-bromo-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit, etyl 3-[(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)carbamoylamino]propanoat, 3,4-dimetyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit, 4-metyl-3-phenyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit, 3-xyclopropyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-5-carboxamit, 5-flo-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-indazol-3-carboxamit, N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyrimidin-4-carboxamit, 3-flo-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridin-2-carboxamit, 3,5-dimetyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol-4-carboxamit, N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridazin-3-carboxamit, N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2H-triazol-4-carboxamit, 3-metyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyridin-2-carboxamit, 4,5-dimetyl-N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)isoxazol-3-carboxamit hoặc N-(2-phenyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrazol-4-sulfonamit. Theo một phương án khác, hợp chất I, dạng C, được kết hợp với các chất ức chế c-Kit đột biến bất kỳ được mô tả trong bản mô tả này để điều trị GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho

đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, phối hợp với một hoặc nhiều liệu pháp hoặc biện pháp y tế khác hữu hiệu để điều trị bệnh ung thư. Các liệu pháp hoặc biện pháp y tế khác bao gồm liệu pháp chống ung thư thích hợp (ví dụ liệu pháp được chất, liệu pháp vaccin, liệu pháp gen, liệu pháp quang động học) hoặc biện pháp y tế chống ung thư thích hợp (ví dụ phẫu thuật, xạ trị, nhiệt trị, ghép tủy xương hoặc tế bào gốc). Theo một phương án, một hoặc nhiều liệu pháp hoặc biện pháp y tế chống ung thư thích hợp được chọn từ quá trình điều trị bằng tác nhân hóa liệu pháp (ví dụ được chất hóa liệu pháp), xạ trị (ví dụ tia X, tia γ , hoặc chùm điện tử, proton, neutron, hoặc hạt α), nhiệt trị (ví dụ cắt bỏ bằng vi sóng, siêu âm, tần số vô tuyến), liệu pháp vaccin (ví dụ vaccin bệnh caxinom tế bào gan do gen AFP, vaccin vật truyền virus adeno AFP, AG-858, vaccin bệnh ung thư vú tiết GM-CSF ngoại sinh, vaccin peptit tế bào tua), liệu pháp gen (ví dụ vật truyền Ad5CMV-p53, vật truyền adeno mã hóa MDA7, yếu tố gây hoại tử khối u alpha của virus adeno 5), liệu pháp quang động học (ví dụ axit aminolevulinic, motexafin luteti), liệu pháp virus hoặc vi khuẩn hủy u, phẫu thuật, hoặc ghép tủy xương và tế bào gốc. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây và sử dụng xạ trị như được mô tả ở đây một cách riêng rẽ hoặc đồng thời. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bằng cách sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất như được mô tả ở đây cho đối tượng, tiếp theo là xạ trị (ví dụ tia X, tia γ , hoặc chùm điện tử, proton, neutron, hoặc hạt α). Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bằng cách sử dụng xạ trị (ví dụ tia X, tia γ , hoặc chùm điện tử, proton, neutron, hoặc hạt α) cho đối tượng, tiếp theo cho đối tượng này sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu của. Theo phương án khác nữa, sáng chế đề xuất các hợp chất để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bằng cách đồng thời sử dụng hợp chất như được mô tả ở đây và xạ trị (ví dụ tia X, tia γ , hoặc chùm điện tử, proton, neutron, hoặc hạt α) cho đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u nguyên bào xẹp ở đối tượng. Phương pháp điều trị u

nguyên bào xốp ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dụng. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u nguyên bào xốp ở đối tượng còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u nguyên bào xốp ở đối tượng còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C, và lượng hữu hiệu để điều trị của chất ức chế PD-1 hoặc chất ức chế PD-L1. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u nguyên bào xốp ở đối tượng còn bao gồm bước sử dụng xạ trị cho đối tượng, bước này có thể xảy ra trước khi hoặc sau khi cho đối tượng sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một trường hợp, quá trình xạ trị sử dụng liều đơn bức xạ ion hóa 12 Gy. Trong trường hợp khác, hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây được sử dụng cho đối tượng ở liều nằm trong khoảng từ 600 đến 1200 mg/ngày. Theo một số phương án, các phương pháp như vậy còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng temozolomit với hữu hiệu để điều trị. Trong các trường hợp khác, phương pháp theo sáng chế bao gồm bước sử dụng xạ trị ion hóa cho đối tượng, sau đó cho đối tượng này sử dụng temozolomit (được bán trên thị trường với tên là Temodar®) và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u nguyên bào xốp ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C, và tá dược được dụng phối hợp với (1) bước sử dụng xạ trị, và (2) bước cho sử dụng temozolomit với lượng hữu hiệu để điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, phối hợp với một hoặc nhiều tác nhân hóa liệu pháp thích hợp. Các hợp chất có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt. Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư bất kỳ được trung gian gây ra bởi protein kinaza được chọn từ c-Fms, c-Kit, Flt3 hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc các đại thực bào hoặc

thực bào trung bì hoặc bệnh ung thư như được mô tả ở đây. Theo một phương án, một hoặc nhiều tác nhân hóa liệu pháp thích hợp được chọn từ tác nhân alkyl hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, adozelesin, altretamin, bendamustin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquon, carmofur, carmustin, clorambuxil, cisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, etogluxit, fotemustin, hepsulfam, ifosfamid, improsulfan, irofulven, lomustin, manosulfan, mechlorethamin, melphalan, mitobronitol, nedaplatin, nimustin, oxaliplatin, piposulfan, prednimustin, procarbazin, ranimustin, satraplatin, semustin, streptozocin, temozolomit, thiotepa, treosulfan, triaziquon, trietylenmelamin, triplatin tetranitrat, trofosphamit, và uramustin; chất kháng sinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aclarubixin, amrubixin, bleomycin, dactinomycin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, idarubixin, menogaril, mitomycin, neocarzinostatin, pentostatin, pirarubixin, plicamycin, valrubixin, và zorubixin; chất chống chuyển hóa, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, aminopterin, azaxitidin, azathioprin, capexitabin, cladribin, clofarabin, xytarabin, dexitabin, floxuridin, fludarabin, 5-floraxil, gemxitabin, hydroxyure, mercaptopurin, methotrexat, nelarabin, pemetrexed, raltitrexed, tegafur-uraxil, thioguanin, trimethoprim, trimetrexat, và vidarabin; liệu pháp miễn dịch, liệu pháp kháng thể, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, brentuximab, tositumomab, trastuzumab, 90 Y ibritumomab tiuxetan, ipilimumab, tremelimumab và các kháng thể kháng CTLA-4; hormon hoặc chất đối kháng hormon, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, anastrozol, androgen, buserelin, diethylstilbestrol, exemestan, flutamid, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolit, magestrol, raloxifen, tamoxifen, và toremifen; taxan, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, DJ-927, docetaxel, TPI 287, larotaxel, ortataxel, paclitaxel, DHA-paclitaxel, và tesetaxel; retinoid, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alitretinoin, bexaroten, fenretinit, isotretinoin, và tretinoin; alkaloid, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, demecolxin, homoharringtonin, vinblastin, vincristin, vindesin, vinflunin, và vinorelbin; tác nhân chống tạo mạch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AE-941 (GW786034, Neovastat), enzalutamid, ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomide, và talidomit; chất ức chế topoisomeraza, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amsacrin, belotecan, edotecarin, etoposid, etoposid phosphat, exatecan, irinotecan (cũng là chất chuyển hóa hoạt tính SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-

camptothecin)), lincanthone, mitoxantron, pixantron, rubitecan, teniposide, topotecan, và 9-aminocamptothecin; chất ức chế kinase, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axitinib (AG 013736), dasatinib (BMS 354825), erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylate, lapatinib, motesanib diphosphate (AMG 706), nilotinib (AMN107), seliciclib, sorafenib, sunitinib maleate, AEE-788, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), vemurafenib, dabrafenib, selumetinib, và vatalanib; chất ức chế truyền tín hiệu đích bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bortezomib, geldanamycin, và rapamycin; chất cải biến đáp ứng sinh học, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, imiquimod, interferon- α , và interleukin-2; và các hóa liệu pháp khác, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở 3-AP (3-amino-2-carboxyaldehyde thiosemicarbazone), alisertib, aminoglutethimide, anagrelide, asparaginase, bryostatins, xilengitin, elesclomol, eribulin mesylate (E7389), ixabepilone, lonidamine, masoprocol, mitoguanazone, oblimersen, sulindac, testolactone, tiazofurin, các chất ức chế mTOR (ví dụ sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), các chất ức chế PI3K (ví dụ BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), các chất ức chế Cdk4 (ví dụ PD-332991), các chất ức chế Akt, các chất ức chế Hsp90 (ví dụ geldanamycin, radicicol, tanespaumycin), các chất ức chế farnesyltransferase (ví dụ tipifarnib), và các chất ức chế Aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane). Theo một số phương án, phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây phối hợp với tác nhân hóa liệu pháp được chọn từ capecitabine, 5-fluorouracil, carboplatin, dacarbazine, gefitinib, oxaliplatin, paclitaxel, SN-38, temozolamide, vinblastine, bevacizumab, cetuximab, interferon- α , interleukin-2, hoặc erlotinib. Theo một phương án khác, tác nhân hóa liệu pháp là chất ức chế Mek. Các chất ức chế Mek ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, binimetinib, PD98059, RDEA119 (BAY 869766), TAK-733 và U0126-EtOH. Theo một phương án khác, tác nhân hóa liệu pháp là chất ức chế tyrosine kinase. Các chất ức chế tyrosine kinase ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AEE788, AG-1478 (Tyrphostin AG-1478), AG-490, Apatinib (YN968D1), AV-412, AV-951 (Tivozanib), Axitinib, AZD8931, BIBF1120 (Vargatef), BIBW2992 (Afatinib), BMS794833, BMS-599626, Brivanib (BMS-540215), Brivanib alaninate (BMS-582664), Cediranib (AZD2171), axit chrysophanic (Chrysophanol), Crenolanib (CP-868569),

CUDC-101, CYC116, axit dilactic Dovitinib (axit dilactic TKI258), E7080, Erlotinib Hydroclorua (Tarceva, CP-358774, OSI-774, NSC-718781), Foretinib (GSK1363089, XL880), Gefitinib (ZD-1839 hoặc Iressa), Imatinib (Gleevec), Imatinib Mesylat, Ki8751, KRN 633, Lapatinib (Tykerb), Linifanib (ABT-869), Masitinib (Masivet, AB1010), MGCD-265, Motesanib (AMG-706), MP-470, Mubritinib (TAK 165), Neratinib (HKI-272), NVP-BHG712, OSI-420 (Desmethyl Erlotinib, CP-473420), OSI-930, Pazopanib HCl, PD-153035 HCl, PD173074, Pelitinib (EKB-569), PF299804, Ponatinib (AP24534), PP121, RAF265 (CHIR-265), dẫn xuất Raf265, Regorafenib (BAY 73-4506), Sorafenib Tosylat (Nexavar), Sunitinib Malat (Sutent), Telatinib (BAY 57-9352), TSU-68 (SU6668), Vandetanib (Zactima), Vatalanib dihydroclorua (PTK787), WZ3146, WZ4002, WZ8040, XL-184 (Cabozantinib), XL647, EGFR siRNA, FLT4 siRNA, KDR siRNA, các chất chống đái tháo đường như metformin, chất chủ vận PPAR (rosiglitazon, pioglitazon, bezafibrat, ciprofibrat, clofibrat, gemfibrozil, fenofibrat, indeglitazar), và các chất ức chế DPP4 (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, dutogliptin, gemigliptin, alogliptin). Theo một phương án khác, tác nhân là chất ức chế EGFR. Các chất ức chế EGFR ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, AEE-788, AP-26113, BIBW-2992 (Tovok), CI-1033, GW-572016, Iressa, LY2874455, RO-5323441, Tarceva (Erlotinib, OSI-774), CUDC-101 và WZ4002.

Sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc bệnh hoặc tình trạng được mô tả trong phần mô tả này, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm một hoặc nhiều hợp chất bất kỳ như được mô tả ở đây, phối hợp với lượng hữu hiệu để điều trị của chất điều trị khác, trong đó chất điều trị khác là: i) tác nhân alkyl hóa (như adozelesin, altretamin, bizelesin, busulfan, carboplatin, carboquon, carmustin, clorambuxil, cisplatin, xyclophosphamit, dacarbazin, estramustin, fotemustin, hepsulfam, ifosfamid, improsulfan, irofulven, lomustin, mechlorethamin, melphalan, oxaliplatin, piposulfan, semustin, streptozocin, temozolomit, thiotepa, hoặc treosulfan); ii) chất kháng sinh (như bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, menogaril, mitomycin, mitoxantrone, neocarzinostatin, pentostatin, hoặc plicamycin); iii) chất chống chuyển hóa (như

azaxitidin, capexitabin, cladribin, clofarabin, cytarabin, dexitabin, floxuridin, fludarabin, 5-flouraxil, ftorafur, gemxitabin, hydroxyure, mercaptopurin, methotrexat, nelarabin, pemetrexed, raltitrexed, thioguanin, hoặc trimetrexat); iv) chất điều trị kháng thể được chọn từ alemtuzumab, bevacizumab, cetuximab, galiximab, gemtuzumab, pembrolizumab, nivolumab, durvalumab, panitumumab, pertuzumab, rituximab, tositumomab, trastuzumab, và 90 Y ibritumomab tiuxetan; v) hormon hoặc chất đối kháng hormon (như anastrozol, androgen, buserelin, diethylstilbestrol, exemestan, flutamit, fulvestrant, goserelin, idoxifen, letrozol, leuprolit, magestrol, raloxifen, tamoxifen, hoặc toremifen); vi) taxan (như DJ-927, docetaxel, TPI 287, paclitaxel hoặc DHA-paclitaxel); vii) retinoit (như alitretinoin, bexaroten, fenretinit, isotretinoin, hoặc tretinoin); viii) alkaloit (như etoposit, homoharringtonin, teniposit, vinblastin, vincristin, vindesin, hoặc vinorelbin); ix) tác nhân chống tạo mạch (như AE-941 (GW786034, Neovastat), ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomit, hoặc talidomit); x) chất ức chế topoisomeraza (như amsacrin, edotecarin, exatecan, irinotecan (cũng là chất chuyển hóa hoạt tính SN-38 (7-etyl-10-hydroxy-camptothecin)), rubitecan, topotecan, hoặc 9-aminocamptothecin); xi) chất ức chế kinaza [như các chất ức chế PI3K (ví dụ BEZ235, GDC-0941, XL147, XL765), các chất ức chế Cdk4 (ví dụ PD-332991), các chất ức chế Akt, chất ức chế Mek (như AS703026, AZD6244 (Selumetinib), AZD8330, BIX 02188, CI-1040 (PD184352), GSK1120212 (JTP-74057), PD0325901, PD318088, binimetinib, PD98059, RDEA119(BAY 869766), TAK-733 hoặc U0126-EtOH), chất ức chế EGFR, erlotinib, gefitinib, flavopiridol, imatinib mesylat, lapatinib, sorafenib, sunitinib malat, AEE-788, AG-013736, AMG 706, AMN107, BMS-354825, BMS-599626, UCN-01 (7-hydroxystaurosporin), vemurafenib, dabrafenib, trametinib, cobimetinib, cabozantinib, selumetinib, dovitinib, hoặc vatalanib]; xii) chất ức chế truyền tín hiệu đích (như bortezomib, geldanamycin, hoặc rapamycin); xiii) chất cải biến đáp ứng sinh học (như imiquimod, interferon-alpha, hoặc interleukin-2); xiv) tác nhân hóa liệu pháp (như 3-amino-2-carboxyaldehyt thiosemicarbazon, các chất ức chế mTOR (như sirolimus, temsirolimus, everolimus, deforolimus), altrasentan, aminoglutethimit, anagrelit, asparaginaza, bryostatin-1, xilengitit, elesclomol, eribulin mesylat (E7389), ixabepilon, lonidamin, masoprocol, mitoguanazon, oblimersen, sulindac, testolacton, hoặc tiazofurin); xv) chất ức chế Hsp90 (ví dụ, geldanamycin, radixicol, tanespimycin); xvi)

các chất ức chế farnesyltransferaza (ví dụ, tipifarnib); xvii) chất ức chế aromataza (như anastrozol, letrozol hoặc exemestan); xviii) chất ức chế IDO; xix) chất ức chế histon acetyltransferaza (HAT) ; xx) chất ức chế histon deacetylaza (HDAC) ; xxi) chất ức chế sirtuin (SIRT) ; xxii) chất ức chế BET (như BRD2, BRD3, BRD4 và/hoặc BRDT); hoặc xxiii) tác nhân chống tạo mạch (như AE-941 (GW786034, Neovastat), enzalutamid, ABT-510, 2-metoxiestradiol, lenalidomid hoặc talidomid).

Các bromodomain (ví dụ, protein BET, như BRD2, BRD3, BRD4, và/hoặc BRDT), và ví dụ, bệnh liên quan đến sự biểu hiện bất thường của các bromodomain bao gồm các rối loạn tăng sinh tế bào, bệnh ung thư, các tình trạng tự miễn mạn tính, các tình trạng viêm, trong số các bệnh khác. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các chất ức chế BET bao gồm GSK1210151A và GSK525762.

Các chất ức chế histon deacetylaza (các chất ức chế HDAC) là tác nhân kìm tế bào ức chế sự tăng sinh các tế bào khối u khi nuôi cấy và *in vivo* bằng cách làm ngừng chu trình tế bào, biệt hóa và/hoặc gây chết tế bào theo chương trình. Các chất ức chế HDAC gây ra các tác dụng chống khối u của chúng thông qua sự cảm ứng các thay đổi về sự biểu hiện của các gen gây ung thư hoặc chất kìm hãm khối u, bằng cách điều biến quá trình acetyl hóa/khử acetyl của histon và/hoặc các protein không phải là histon như các yếu tố phiên mã. Quá trình acetyl hóa và khử acetyl đối với histon đóng vai trò quan trọng trong sự điều biến hình thái của chất nhiễm sắc và sự điều hòa quá trình phiên mã gen. Các ví dụ không làm giới hạn sáng chế về các chất ức chế HDAC bao gồm vorinostat, romidepsin, chidamid, panobinostat, belinostat, axit valproic, moxetinostat, abexinostat, entinostat, resminostat, givinostat, và quisinostat. Các chất ức chế HDAC đã được sử dụng rộng rãi trong tâm thần học và thần kinh học làm các chất ổn định khí sắc và các chất chống động kinh. Một ví dụ về điều này là axit valproic, được đưa ra thị trường dưới dạng dược chất có tên thương mại là Depakene, Depakote, và Divalproex. Các chất ức chế HDAC cũng được sử dụng làm chất làm giảm nhẹ các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer và bệnh Huntington.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm (i) hợp chất như được mô tả ở đây và (ii) tác nhân hóa liệu pháp như được mô tả ở đây. Chế phẩm này có thể được sử dụng để điều trị bệnh hoặc tình trạng được trung gian gây ra bởi protein kinaza được chọn từ c-Fms, c-Kit, Flt3 hoặc các tổ hợp của chúng và/hoặc các đại thực

bào hoặc thực bào trung bì. Các bệnh hoặc tình trạng ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng rụng tóc lông, chứng hói, sự lành vết thương, chứng rụng tóc androgen di truyền (AGA), bệnh động kinh, tổn thương ở não do chấn thương, bệnh do protein tau gây ra, bệnh Erdheim Chester, bệnh mô bào tế bào Langerhans, bệnh bạch cầu tế bào lông, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, bệnh cứng bì, bệnh bán phần trước của mắt, bệnh bán phần sau của mắt, bệnh tích thể tiêu bào, chứng bong tế bào gốc và việc chuẩn bị tủy để ghép tế bào gốc, bệnh xơ cứng rải rác tiến triển nguyên phát, hội chứng đau vùng phức tạp, bệnh loạn dưỡng phản xạ thần kinh giao cảm, bệnh loạn dưỡng cơ, bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne, chứng hỏa thống, chứng viêm thần kinh, các rối loạn viêm thần kinh, chứng quên lạnh tính, HIV, bệnh sa sút trí tuệ thể Binswager, bệnh sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não trước, bệnh não nhỏ, chứng liệt não, bệnh tràn dịch não bẩm sinh, chứng cổ trướng, bệnh liệt trên nhân tiến triển, bệnh tăng nhãn áp, các rối loạn nghiện, chứng quen thuốc, chứng nghiện rượu, chứng run, bệnh Wilson, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu đa ổ, bệnh sa sút trí tuệ trán-thái dương, bệnh giả sa sút trí tuệ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư niệu quản, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư ống niệu rốn, bệnh caxinom tế bào đáy, bệnh caxinom ống mật, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư màng trong tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh sacôm Ewing, bệnh ung thư dạ dày, u thần kinh đệm, bệnh caxinom tế bào gan, u limphô Hodgkin, bệnh caxinom thanh quản, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u melanin, u trung biểu mô, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư thận, bệnh caxinom tế bào vảy, u limphô tế bào T, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh bạch cầu đơn nhân, u tế bào ưa crom, các khối u tế bào thần kinh ngoại vi ác tính, u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST), u xơ thần kinh da và u xơ thần kinh dạng đám rối, khối u tuyến-cơ trơn, u xơ, u xơ tử cung, bệnh sacôm cơ trơn, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư tuyến giáp không biệt hóa, bệnh ung thư tuyến giáp thể tủy, bệnh ung thư tuyến giáp thể nang, bệnh caxinom tế bào Hurthle, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh sacôm mạch, bệnh sacôm mỡ, bệnh cổ trướng, bệnh cổ trướng ác tính, u trung biểu mô, khối u tuyến nước bọt, bệnh caxinom biểu bì nhày của tuyến nước bọt, bệnh caxinom tế bào tuyến nang của tuyến nước bọt, các khối u mô đệm ở dạ dày-ruột non (GIST— bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, GIST dòng thứ nhất, dòng thứ hai và được điều trị tiền hỗ trợ), các khối u gây tràn dịch trong các khoảng trống có thể có của cơ thể, bệnh tràn dịch màng phổi, bệnh

tràn dịch ngoài màng tim, bệnh tràn dịch màng bụng còn được gọi là bệnh cổ trướng, các khối u tế bào khổng lồ (GCT), GCT ở xương, viêm màng hoạt dịch thể lỏng nốt sắc tố (PVNS), khối u tế bào khổng lồ bao gân màng hoạt dịch (TGCT), TCGT ở bao gân (TGCT-TS), các bệnh sacôm khác, sự tạo mạch khối u, hoặc sự tăng trưởng khối u cận tiết. Theo một số phương án, các chế phẩm có thể được sử dụng để điều trị các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Fms, CSF1R, CSF1 hoặc IL-34, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu; hoặc các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Kit, SCFR, SCF, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu; hoặc và các khối u biểu hiện sai lệch hoặc biểu hiện theo cách khác đối với Flt3, phối tử Flt3, hoặc các đột biến hoặc chuyển đoạn hoạt hóa của yếu tố bất kỳ trong số các yếu tố đã nêu.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm chất ức chế Raf và hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm vemurafenib và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm dabrafenib và hợp chất được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, chất ức chế Raf là chất ức chế B-raf như được bộc lộ trong bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 7863288.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm taxol và hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u trung biểu mô ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước sử dụng chế phẩm bao gồm taxol và hợp chất như được mô tả ở đây. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C hoặc hợp chất I dạng D, hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dùng. Theo các phương án như vậy, phương pháp còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng taxol với lượng hữu hiệu để điều trị. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm taxol và lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng

tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dụng. Theo một số phương án nhất định, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu của chế phẩm bao gồm taxol và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, taxol và hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u trung biểu mô ở đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng taxol, sau đó là bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u trung biểu mô ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây, sau đó là bước cho đối tượng sử dụng taxol.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u melanin hoặc u melanin di căn ở đối tượng. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u melanin có đột biến KIT ở đối tượng. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị u melanin có đột biến BRAF ở đối tượng. Phương pháp điều trị u melanin có đột biến KIT không thể cắt bỏ hoặc di căn ở đối tượng, hoặc u melanin có đột biến BRAF không thể cắt bỏ hoặc di căn ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C hoặc hợp chất I dạng D, hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, phương pháp điều trị u melanin có đột biến KIT không thể cắt bỏ hoặc di căn ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng C và tá dược được dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Phương pháp điều trị u melanin có đột biến BRAF không thể cắt bỏ hoặc di căn có thể còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng vemurafenib với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, vemurafenib và hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ. Trong một số trường hợp cụ thể, u melanin do

protein kinaza B-raf thể đột biến làm trung gian gây ra. Trong các trường hợp khác, u melanin do B-raf thể đột biến V600 làm trung gian gây ra. Trong các trường hợp khác nữa, u melanin do B-raf thể đột biến V600A, V600M, V600R, V600E, V600K hoặc V600G làm trung gian gây ra. Trong các trường hợp khác, u melanin do B-raf thể đột biến V600E làm trung gian gây ra.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u bao thần kinh ngoại vi ác tính (MPNST). Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc MPNST bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo các phương án như vậy, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc MPNST còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng sirolimus với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc MPNST bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm sirolimus và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc MPNST bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm sirolimus và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, sirolimus và hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú. Theo một số phương án, bệnh ung thư vú là bệnh ung thư vú di căn. Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú còn bao gồm bước cho đối

tượng sử dụng eribulin với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng paclitaxel với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm eribulin và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm paclitaxel và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm eribulin và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú di căn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm eribulin và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư vú di căn bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm paclitaxel và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, eribulin và hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ. Theo một số phương án nhất định, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm paclitaxel và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, paclitaxel và hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng. Phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được sử dụng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một

số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng paclitaxel với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm paclitaxel và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc bệnh ung thư buồng trứng bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm paclitaxel và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, paclitaxel và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho đối tượng cần điều trị theo cách đồng thời hoặc riêng rẽ. Theo một số phương án, paclitaxel và hợp chất I dạng C có thể được sử dụng cho đối tượng cần điều trị theo cách đồng thời hoặc riêng rẽ.

Sáng chế đề xuất các hợp chất hoặc các chế phẩm để sử dụng trong phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc các khối u rắn, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể hoặc chế phẩm bao gồm hợp chất I dạng A, hợp chất I dạng B, hợp chất I dạng C, hợp chất I dạng D hoặc hợp chất II dạng tinh thể và tá dược được dùng với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u melanin còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng pembrolizumab với lượng hữu hiệu để điều trị. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u melanin bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm pembrolizumab và hợp chất hoặc chế phẩm như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị cho đối tượng mắc hoặc có nguy cơ mắc u melanin bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng chế phẩm bao gồm pembrolizumab và hợp chất I dạng C, hoặc chế phẩm chứa chúng, như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, pembrolizumab và hợp chất hoặc chế phẩm được mô tả ở đây có thể được sử dụng đồng thời hoặc riêng rẽ.

Các thử nghiệm hoạt tính kinaza

Nhiều thử nghiệm khác nhau về hoạt tính kinaza có thể được sử dụng để thử nghiệm các chất điều biến hoạt tính và/hoặc xác định độ đặc hiệu của chất điều biến đối với kinaza cụ thể hoặc nhóm kinaza, như được mô tả trong Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0037617. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này có thể dễ dàng xác định các thử nghiệm khác có thể được sử dụng và có thể cải biến thử nghiệm đối với một ứng dụng cụ thể. Ví dụ, nhiều tài liệu liên quan đến kinaza mô tả các thử nghiệm có thể được sử dụng.

Các thử nghiệm thay thế khác có thể sử dụng các phương pháp xác định liên kết. Ví dụ, loại thử nghiệm này có thể được định dạng ở dạng thức truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang (FRET: fluorescence resonance energy transfer), hoặc bằng cách sử dụng dạng thức AlphaScreen (thử nghiệm đồng thể có độ phát quang ở khoảng cách gần được khuếch đại (ALPHA: *amplified luminescent proximity homogeneous assay*) bằng cách thay đổi các chất phản ứng cho và nhận được liên kết với streptavidin hoặc kháng thể đặc hiệu với phospho.

Ví dụ thực hiện sáng chế

A. Các phương pháp thử nghiệm

Phương pháp bổ sung dung môi - độ tan gần đúng

Mẫu đã cân được xử lý bằng dung môi thử nghiệm với các lượng phân ước ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được tạo dịch đồng nhất vô bào bằng siêu âm các lần thêm để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hòa tan. Sự hòa tan hoàn toàn của vật liệu thử nghiệm được xác định bằng cách quan sát bằng mắt thường. Độ tan được đánh giá dựa trên tổng lượng dung môi được sử dụng để tạo ra sự hòa tan hoàn toàn. Độ tan thực tế có thể lớn hơn giá trị được tính vì việc sử dụng các lượng phân ước dung môi quá lớn hoặc do tốc độ hòa tan chậm. Nếu thu được sự hòa tan hoàn toàn chỉ do một lần thêm lượng phân ước, thì độ tan được thể hiện là “lớn hơn”.

Kiểm tra quá trình kết tinh

Cả hai kỹ thuật kết tinh nhiệt động học và kết tinh động học đều được sử dụng. Các kỹ thuật này được mô tả chi tiết hơn dưới đây. Khi các mẫu chất rắn được thu gom từ

các quá trình kết tinh, chúng được xem xét bằng kính hiển vi về tính lưỡng chiết và hình thái học hoặc được quan sát bằng mắt thường. Sau đó, các mẫu chất rắn này được phân tích bằng XRPD, và các mẫu hình tinh thể được so sánh với nhau để xác định các dạng tinh thể mới.

Dung dịch ở điều kiện môi trường (AS: Ambient Solution)

Các dung dịch được điều chế trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ môi trường. Dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2 μm . Chất kháng dung môi được thêm cho đến khi thu được trạng thái đục hoặc cho đến khi thu được thể tích cực đại. Các dung dịch được đậy kín và để yên ở điều kiện môi trường.

Làm lạnh nhanh (CC: Crash Cool)

Các dung dịch bão hòa được điều chế trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ tăng. Các dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2 μm đã được làm ấm sơ bộ và sau đó được đặt trực tiếp vào thiết bị làm lạnh.

Làm bay hơi nhanh (FE: Fast Evaporation)

Các dung dịch được điều chế trong các dung môi khác nhau và được làm đồng nhất vô bào bằng siêu âm giữa các lần thêm lượng phân ước để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hòa tan. Khi hỗn hợp đạt được sự hòa tan hoàn toàn, như được quan sát bằng mắt thường, dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2 μm . Dung dịch lọc được để bay hơi ở điều kiện môi trường trong lọ không đóng nắp.

Nghiền (Máy nghiền trộn)

Mẫu chất rắn được cho vào bình sứ nghiền với bi nghiền. Lượng nhỏ dung môi cũng có thể được thêm vào. Sau đó, mẫu được nghiền ở 30 Hz ở máy nghiền trộn Retesh loại MM220 trong thời gian 20 phút. Chất rắn được tách và phân tích.

Làm bay hơi kiểu quay (RE: Rotary Evaporation)

Các dung dịch được điều chế trong các dung môi khác nhau được đặt trong thiết bị bay hơi kiểu quay và được lấy ra khi đã khô. Một số mẫu được tiếp tục làm khô trong lò

chân không ở nhiệt độ tăng.

Làm lạnh chậm (SC: Slow Cool)

Các dung dịch bão hòa được điều chế trong các dung môi khác nhau ở nhiệt độ tăng và lọc qua bộ lọc 0,2 μm vào lọ trong khi vẫn đang còn ấm. Lọ này được đóng kín và để nguội chậm đến nhiệt độ phòng (một số mẫu được bắt đầu ngay từ nhiệt độ môi trường). Sự có mặt hoặc vắng mặt các chất rắn được ghi lại. Nếu không có mặt chất rắn, hoặc nếu lượng chất rắn được coi là quá nhỏ để dùng cho phép phân tích XRPD, thì lọ được cho vào tủ lạnh. Một lần nữa, sự có mặt hoặc vắng mặt các chất rắn được ghi lại và nếu không có mặt chất rắn, thì lọ được cho vào thiết bị làm lạnh. Các chất rắn tạo ra được tách bằng cách lọc và để cho khô trước khi phân tích.

Làm bay hơi chậm (SE: Slow Evaporation)

Các dung dịch được điều chế trong các dung môi khác nhau và được làm đồng nhất vô bào bằng siêu âm giữa các lần thêm lượng phân ước để tạo điều kiện thuận lợi cho sự hòa tan. Khi hỗn hợp đạt đến sự hòa tan hoàn toàn, như được quan sát bằng mắt thường, thì dung dịch được lọc qua bộ lọc 0,2 μm . Dung dịch được để bay hơi ở điều kiện môi trường trong lọ được đậy bằng lá nhôm được đục lỗ nhỏ trừ khi được nêu theo cách khác.

Thử nghiệm huyền phù đặc

Các dung dịch được điều chế bằng cách thêm chất rắn với lượng đủ vào dung môi cho trước sao cho xuất hiện lượng dư chất rắn. Sau đó, hỗn hợp được khuấy trong lọ kín ở nhiệt độ môi trường hoặc nhiệt độ thiết lập.

Ứng suất hơi rắn (VS: Vapor Stress)

Mẫu rắn được cho vào lọ thủy tinh nhỏ, và sau đó được đặt trong lọ lớn được đậy nắp chứa dung môi. Các lọ này được để yên thẳng đứng trong điều kiện môi trường.

Thử nghiệm ứng suất

Các chất rắn được tạo ứng suất trong các môi trường có nhiệt độ và/hoặc độ ẩm

tương đối (RH: relative humidity) khác nhau trong thời gian xác định. Thu được các giá trị RH cụ thể bằng cách đặt mẫu trong khoang kín chứa các dung dịch muối bão hòa. Các dung dịch muối được chọn và điều chế theo phương pháp ASTM tiêu chuẩn.

B. Các kỹ thuật đo bằng dụng cụ

Đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC: Differential Scanning Calorimetry)

Các thông số thu nhận dữ liệu được thể hiện trên mỗi biểu đồ nhiệt trong phần dữ liệu của báo cáo này. Mỗi mẫu được đặt vào chén nhôm DSC, và trọng lượng được ghi lại chính xác. Kim loại indi được sử dụng làm mẫu chuẩn để chuẩn hóa.

Hấp hơi/Giải hấp hơi động học (DVS: Dynamic Vapor Sorption)

Dữ liệu hấp/giải hấp ẩm được thu thập trên thiết bị phân tích hấp hơi VTI SGA-100 trong điều kiện phun nitơ. Các tiêu chuẩn cân bằng và khoảng độ ẩm tương đối (RH) được sử dụng cho phân tích được thể hiện trên mỗi bản ghi bảng tính trong phần dữ liệu của báo cáo này. Dữ liệu không được hiệu chỉnh đối với hàm ẩm ban đầu của các mẫu. Natri clorua và polyvinylpyrrolidin được sử dụng làm mẫu chuẩn để chuẩn hóa.

Phương pháp hiển vi bàn soi nóng

Phương pháp hiển vi bàn soi nóng được thực hiện bằng cách sử dụng bàn soi nóng Linkam (mẫu FTIR 600) gắn trên kính hiển vi Leica DM LP được trang bị máy ảnh màu số SPOT Insight™. Các quá trình chuẩn hóa nhiệt độ được thực hiện bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn điểm nóng chảy USP. Các mẫu được đặt lên kính che, và kính che thứ hai được đặt bên trên mẫu. Vì bàn soi được gia nhiệt, mỗi mẫu được quan sát bằng mắt bằng cách sử dụng vật kính 20× với các lăng kính phân cực ngang và bộ bù ánh sáng đỏ ở hàng đầu. Các hình ảnh được ghi lại bằng cách sử dụng phần mềm SPOT (v. 4.5.9).

Phép phân tích điện lượng Karl-Fischer (KF)

Phép phân tích điện lượng Karl Fischer (KF) để xác định nước được thực hiện bằng cách sử dụng dụng cụ chuẩn độ Mettler Toledo DL39 Karl Fischer. Mẫu được đặt trong bình chuẩn độ KF chứa Hydranal – Coulomat AD và được trộn trong 60 giây để đảm bảo sự hòa tan. Sau đó, mẫu được chuẩn độ bằng điện cực của máy phát để sinh ra iot bằng cách oxy hóa điện hóa: $2 I^- \Rightarrow I_2 + 2 e^-$. Cỡ mẫu được tối ưu hóa bằng cách thực

hiện thử nghiệm thử nghiệm xác định phạm vi. Thu được hai mẫu giống nhau để đảm bảo khả năng tái lập. Giá trị được báo cáo là giá trị trung bình của hai mẫu giống nhau.

Phổ hồng ngoại (IR: Infrared Spectroscopy)

Thu được phổ IR trên phổ quang kế hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR: Fourier transform infrared) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) được trang bị nguồn hồng ngoại bước sóng trung bình/xa Ever-Glo, bộ chia chùm tia kali bromua (KBr) có phạm vi mở rộng, và bộ dò triglyxin sulfat được đơteri hóa (DTGS: deuterated triglycine sulfate). Bộ mẫu hệ số phản xạ toàn phần giảm (ATR: attenuated total reflectance) (Thunderdome™, Thermo Spectra-Tech), với tinh thể germani (Ge) được sử dụng để thu thập dữ liệu. Các thông số thu thập dữ liệu đối với mỗi phổ được thể hiện trên hình ảnh trong phần dữ liệu của báo cáo này. Thu được tập hợp dữ liệu cơ sở với tinh thể Ge sạch. Thu được phổ Log $1/R$ (R = hệ số phản xạ) bằng cách lấy tỷ số của hai tập hợp dữ liệu này đối với nhau. Việc xác định bước sóng được thực hiện bằng cách sử dụng NIST SRM 1921b (polystyren).

Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR: Nuclear Magnetic Resonance)

Thu thập phổ ^1H NMR của pha dung dịch ở Spectra Data Services, Inc. Các thông số thu thập phổ được in trên mỗi phổ trong phần dữ liệu của báo cáo này. Các phổ được so sánh với chất chuẩn nội tetrametylsilan ở 0,0 ppm.

Phổ Raman

Thu được phổ Raman trên môđun thiết bị Raman nối với phổ quang kế hồng ngoại biến đổi Fourier (FT-IR) Magna-IR 860® (Thermo Nicolet) được trang bị bộ dò indi gali arsenua (InGaAs). Việc xác định bước sóng được thực hiện bằng cách sử dụng lưu huỳnh và xyclohexan. Mỗi mẫu được điều chế cho phép phân tích bằng cách ép thành viên và đặt viên này vào dụng cụ giữ viên. Các thông số thu thập dữ liệu đối với mỗi phổ được thể hiện trên hình ảnh trong phần dữ liệu của báo cáo này.

Nhiệt trọng (TG: Thermogravimetry)

Các thông số thu thập dữ liệu được thể hiện trên mỗi biểu đồ nhiệt trong phần dữ

liệu của báo cáo này. Mẫu được đặt trong chén nhôm đựng mẫu và đưa vào lò TG. Nicken và Alumel™ được sử dụng mẫu chuẩn để chuẩn hóa.

Nhiều xạ bột tia X (XRPD: X-Ray Powder Diffraction)

Thu thập mẫu XRPD của một số dạng của hợp chất I bằng nhiều xạ kế PANalytical X'Pert PRO MPD cách sử dụng điều kiện thiết lập cho thử nghiệm sau đây: 45 kV, 40 mA, $K\alpha_1=1,5406 \text{ \AA}$, phạm vi quét $1,01 - 39,98^\circ 2\theta$, cỡ bước $0,017^\circ 2\theta$, thời gian thu thập: 1936 giây. Thu thập mẫu XRPD của một số dạng khác của hợp chất I bằng nhiều xạ kế Intel XRG-3000 bằng cách sử dụng điều kiện thiết lập cho thử nghiệm sau đây: 40 kV, 30 mA, cỡ bước $0,03^\circ 2\theta$, thời gian thu thập: 300 giây.

Thu thập dữ liệu XRPD được thể hiện trên các hình vẽ Fig.1, Fig.6 và Fig.10 bằng cách sử dụng nhiều xạ kế PANalytical X'Pert Pro và thu thập dữ liệu XRPD được thể hiện trên Fig.17 bằng cách sử dụng nhiều xạ kế Intel XRG-3000.

Dữ liệu được trình bày chứa các mẫu nhiễu xạ tia X với bảng danh mục đỉnh. Phạm vi dữ liệu thu thập phụ thuộc vào dụng cụ thử nghiệm. Trong hầu hết các trường hợp, các đỉnh trong phạm vi đến góc 2θ tối đa khoảng 30° được chọn. Thuật toán làm tròn được sử dụng để làm tròn mỗi đỉnh đến giá trị góc 2θ bằng $0,1^\circ$ hoặc $0,01^\circ$ gần nhất, tùy thuộc dụng cụ thử nghiệm được sử dụng để thu thập dữ liệu và/hoặc phân giải đỉnh nội tại. Vị trí các đỉnh theo trục x ($^\circ 2\theta$) ở cả hình vẽ và bảng được xác định bằng cách sử dụng phần mềm bản quyền (TRIADS, phiên bản 2) và được làm tròn đến một hoặc hai số có nghĩa sau dấu thập phân dựa trên các tiêu chuẩn trên đây. Độ biến thiên vị trí đỉnh được đưa ra trong phạm vi góc $2\theta \pm 0,2^\circ$ dựa trên các khuyến nghị được mô tả trong phần bàn luận trong Dược điển Mỹ (USP) về sự biến thiên nhiễu xạ bột tia X (United States Pharmacopeia, USP 37, NF 32, toàn bộ phần S2 <941>, 503, 12/1/2014). Sự chính xác và sự đúng đắn liên quan đến phép đo cụ thể bất kỳ được báo cáo ở đây vẫn chưa được xác định. Ngoài ra, các phép đo của bên thứ ba đối với các mẫu được chuẩn bị độc lập trên các dụng cụ thử nghiệm khác nhau có thể dẫn đến mức biến thiên lớn hơn $\pm 0,2^\circ 2\theta$. Đối với danh mục khoảng cách d, bước sóng được sử dụng để tính khoảng cách d là bước sóng Cu- $K\alpha_1$ $1,5405929 \text{ \AA}$ (*Phys. Rev. A* 56(6) 4554-4568 (1997)). Mức biến thiên liên quan đến các giá trị ước tính của khoảng cách d được tính toán từ khuyến nghị USP, ở mỗi khoảng cách d, và được trình bày trong các bảng dữ liệu tương ứng.

Theo hướng dẫn của USP, các hydrat và solvat biến thiên có thể thể hiện các phương sai đỉnh ở góc 2θ lớn hơn $0,2^\circ$ và do đó, các phương sai đỉnh ở góc 2θ bằng $0,2^\circ$ không phù hợp với các chất liệu này.

Nếu có sẵn nhiều mẫu nhiễu xạ, thì có thể đánh giá thống kê hạt (PS: particle statistics) và/hoặc định hướng ưu tiên (PO: preferred orientation). Khả năng tái lập các mẫu XRPD từ nhiều mẫu được phân tích trên một nhiễu xạ kế chỉ ra rằng sự thống kê hạt là phù hợp. Sự thống nhất về cường độ tương đối giữa các mẫu XRPD từ nhiều nhiễu xạ kế chỉ ra sự thống kê định hướng phù hợp. Theo cách khác, mẫu XRPD quan sát được có thể được so sánh với mẫu XRPD tính được dựa trên cấu trúc tinh thể đơn, nếu có sẵn. Các mẫu tán xạ hai chiều bằng cách sử dụng bộ dò diện tích có thể cũng được sử dụng để đánh giá PS/PO. Nếu các tác dụng của cả PS và PO được xác định là không đáng kể thì mẫu XRPD là đại diện cho cường độ trung bình của bột đối với mẫu và các đỉnh nổi bật có thể được xác định là “các đỉnh đại diện”. Nói chung, thu thập được càng nhiều dữ liệu để xác định các đỉnh đại diện, thì sự phân loại các đỉnh này càng đáng tin.

“Các đỉnh đặc trưng”, trong phạm vi mà chúng tồn tại, là tập hợp con của các đỉnh đại diện và được sử dụng để phân biệt dạng đa hình tinh thể này với dạng đa hình tinh thể khác (các dạng đa hình là các dạng tinh thể có cùng thành phần hóa học). Các đỉnh đặc trưng được xác định bằng cách đánh giá các đỉnh đại diện nào, nếu có, có mặt trong một dạng đa hình tinh thể của hợp chất trong số toàn bộ các dạng đa hình tinh thể khác đã biết của hợp chất đó trong phạm vi góc $2\theta \pm 0,2^\circ$. Không phải toàn bộ các dạng đa hình tinh thể của hợp chất đều nhất thiết phải có ít nhất một đỉnh đại diện.

Nhiều xạ kế Intel XRG-3000

Thu được các mẫu XRPD bằng cách sử dụng nhiễu xạ kế Inel XRG-3000 được trang bị bộ dò nhạy vị trí cong với phạm vi 2θ bằng 120° . Trước khi phân tích, mẫu chuẩn silic (NIST SRM 640c) được phân tích để xác định vị trí đỉnh Si 111. Các mẫu được điều chế cho phép phân tích bằng cách nhồi chúng vào các ống mao dẫn thủy tinh thành mỏng. Từng ống mao dẫn được gắn lên đầu giác kế và được quay trong suốt quá trình thu thập dữ liệu.

Nhiều xạ kế PANalytical X'Pert Pro

Mẫu được phân tích bằng cách sử dụng bức xạ Cu được tạo ra bằng cách sử dụng nguồn tiêu điểm mảnh dài Optix. Gương nhiều lớp loại elip được sử dụng để hội tụ tia X Cu K α của nguồn qua mẫu và lên bộ dò. Mẫu được kẹp giữa các màng dày 3 micron, được phân tích về hình học truyền qua, và được quay để tối đa hóa sự thống kê định hướng. Dụng cụ chắn chùm tia được sử dụng để làm giảm đến mức tối thiểu nền được tạo ra bởi sự tán xạ không khí. Các khe Soller được sử dụng đối với chùm tia tới và được nhiễu xạ để làm giảm đến mức tối thiểu sự phân kỳ theo trục. Thu hồi mẫu nhiễu xạ bằng cách sử dụng bộ dò nhạy với vị trí quét (X'Celerator) bố trí cách mẫu 240 mm. Trước khi phân tích, mẫu silic (NIST SRM 640c) được phân tích để xác định vị trí của đỉnh 111 của silic.

Phương pháp hiển vi quang học

Phương pháp hiển vi quang học được thực hiện bằng cách sử dụng kính hiển vi Leica DM LP được trang bị máy ảnh màu Spot Insight (mẫu 3.2.0). Vật kính 10 $\times$, 20 $\times$, hoặc 40 $\times$ được sử dụng với các lăng kính phân cực ngang và bộ bù ánh sáng đỏ ở hàng đầu tại vị trí để quan sát các mẫu. Các mẫu được đặt lên bản kính, sau đó tấm kính che được đặt lên trên mỗi mẫu. Các mẫu được phân tích ở dạng bản khô và được tạo huyền phù trong dầu khoáng. Thu được các hình ảnh ở nhiệt độ môi trường bằng cách sử dụng phần mềm Spot (v.4.5.9 dùng cho Windows). Các vạch micron được chèn lên các hình ảnh để tham khảo cỡ hạt.

Ví dụ tham khảo 1: Điều chế muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin (hợp chất I dạng A)

Thu được hợp chất I dạng A bằng cách tái kết tinh hợp chất I ra khỏi metanol và nước. Hợp chất I (100g) được nạp vào bình và 800ml metanol được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C và 600ml nước được thêm vào ở dạng hơi nước ổn định để duy trì nhiệt độ ở 60°C. Dung dịch được lọc ở trạng thái nóng (60°C) để loại bỏ các chất không tan. Ngưng gia nhiệt và phần nước lọc được làm nguội đến nhiệt độ phòng bằng cách khuấy trong thời gian ít nhất là bốn giờ. Chất rắn màu trắng kết tủa được lọc, rửa bằng nước (2 X 200 ml) và làm khô trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ 60°C để thu được 78g hợp chất I dạng A có độ tinh khiết được xác định bằng

HPLC là 99,8%.

Cũng thu được hợp chất I dạng A từ quá trình khử solvat dạng D trong các điều kiện gia nhiệt nhẹ.

Mẫu XRPD của hợp chất I dạng A được thể hiện trên Fig.1. Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của dạng A được thể hiện trên Fig.2. Dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng A bao gồm biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig.3. Đường cong hấp hơi động học (DVS) của dạng A được thể hiện trên Fig.4. Phổ Raman của dạng A được thể hiện trên Fig.5. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) của dạng A được thể hiện trên Fig.14. Phổ IR của dạng A được thể hiện trên Fig.15.

Ví dụ tham khảo 2: Điều chế muối HCl của [5-(5-cloro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin (hợp chất I dạng B)

Thu được hợp chất I dạng B bằng cách chuyển hóa hợp chất I dạng bazơ tự do thành muối hydroclorua.

Mẫu XRPD của hợp chất I dạng B được thể hiện trên Fig.6. Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của dạng B được thể hiện trên Fig.7. Dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng B bao gồm biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig.8. Phổ Raman của dạng B được thể hiện trên Fig.9. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) của dạng B được thể hiện trên Fig.14. Phổ IR của dạng B được thể hiện trên Fig.16.

Ví dụ 3: Điều chế muối HCl [5-(5-cloro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin (hợp chất I dạng C và dạng D)

Thu được hợp chất I dạng C và dạng D bằng cách tái kết tinh hợp chất I dạng A ra khỏi các dung môi khác nhau trong các điều kiện khác nhau. Bảng dưới đây tóm tắt các thử nghiệm kết tinh hợp chất I dạng A.

Bảng 1. Các thử nghiệm kết tinh hợp chất I dạng A

Dung môi (theo thể tích)	Các điều kiện ¹	Mô tả ²	Kết quả XRPD ³
Axeton	VS	Chất rắn màu trắng	C

Dung môi (theo thể tích)	Các điều kiện ¹	Mô tả ²	Kết quả XRPD ³
	Huyền phù đặc (55 °C/1d)	Chất rắn màu trắng	Vô định hình+có đỉnh
1,4-Dioxan	VS	Chất rắn màu trắng	C
EtOH	SE	Chất rắn màu trắng, B, UM	C
	VS	Chất rắn màu trắng	C
	CC (60°C đến fzr)	Chất rắn màu trắng	C
	SC (60°C đến RT)	Chất rắn màu trắng	C
	Huyền phù đặc (RT/21d)	Chất rắn màu trắng	C
MeOH	SE	Chất rắn màu trắng, không B/E, UM	A
	VS	Chất rắn màu trắng	D
	Huyền phù đặc (RT/21d)	Chất rắn màu trắng	C
Axeton/MeOH (88:12)	SC (60°C đến rfg)	Chất rắn màu trắng, B, tinh thể hình kim	D
IPA/nước (88:12)	FE	Chất rắn màu trắng	C
	SC (60°C đến rfg)	Chất rắn màu trắng, B, tinh thể hình kim	C
MeOH/nước (10:90)	Huyền phù đặc (RT/21d)	Chất rắn màu trắng	Vô định hình + có đỉnh
MeOH/nước (57:43)	Huyền phù đặc (60°C/1d)	Chất rắn màu trắng	Không có trật tự
Nước	VS	Chất rắn màu trắng	A+C

¹ CC = Làm lạnh nhanh, SC = Làm lạnh chậm, SE = Làm bay hơi chậm, FE = Làm bay

hơi nhanh, VS = Ứng suất hơi, d = ngày, RT = Nhiệt độ phòng, f_{zr} = thiết bị làm lạnh, rfg = tủ lạnh, thời gian và nhiệt độ là giá trị gần đúng.

² B = tính lưỡng chiết, B/E = tính lưỡng chiết và tính tắt quang học, UM = hình thái học không xác định.

³ Amorph = dạng vô định hình tia X.

Bảng 2. Thử nghiệm kết tinh dung dịch ở điều kiện môi trường của hợp chất I dạng A

Dung môi	Chất kháng dung môi	Mô tả	Kết quả XRPD
EtOH	EtOAc	Chất rắn màu trắng	A+C
EtOH	EtOAc ¹	Chất rắn màu trắng, không lưỡng chiết, tinh thể hình kim.	C
MeOH	EtOAc	Chất rắn màu trắng	C

¹Được làm lạnh trước trong thiết bị làm lạnh trong thời gian khoảng 20 phút.

Bảng 3. Thử nghiệm nghiền dung môi của hợp chất I dạng A

Dung môi	Mô tả	Kết quả XRPD
EtOH	Chất rắn màu trắng	C
MeOH	Chất rắn màu trắng	A+C+D
IPA	Chất rắn màu trắng	C
Nước	Chất rắn màu trắng	A+C

Mẫu XRPD của hợp chất I dạng C được thể hiện trên Fig.10. Biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của dạng C được thể hiện trên Fig.11. Dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng C bao gồm biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig.12. Đường cong hấp hơi động học (DVS) của dạng C được thể hiện trên Fig.13. Phổ cộng hưởng từ hạt nhân (^1H NMR) của dạng C được thể hiện trên Fig.14.

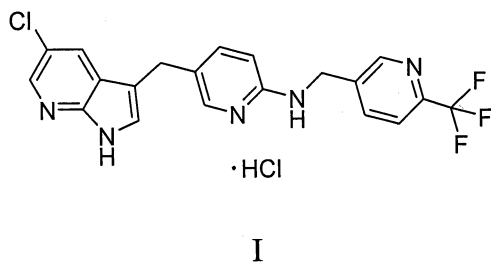
Mẫu XRPD của hợp chất I dạng D được thể hiện trên Fig.17. Dữ liệu phân tích nhiệt trọng (TGA) của dạng B bao gồm biểu đồ nhiệt được thể hiện trên Fig.23.

Ví dụ tham khảo 4: Điều chế [5-(5-cloro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-3-ylmetyl)-pyridin-2-yl]-(6-triflometyl-pyridin-3-ylmetyl)-amin kết tinh (bazơ tự do của hợp chất I)

Hợp chất II được điều chế như được mô tả trên Sơ đồ I trên đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất I ở dạng tinh thể:



mà là hợp chất I ở dạng tinh thể dạng C, đặc trưng ở chỗ, nhiễu xạ đồ bột tia X gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 7,3, 23,3 và $28,2^\circ$ như được xác định trên nhiễu xạ kế bằng cách sử dụng bức xạ Cu-K α .

2. Hợp chất I theo điểm 1, trong đó hợp chất này còn bao gồm các đỉnh ($\pm 0,2^\circ$) ở góc 2θ bằng 16,6 và $20,9^\circ$.

3. Hợp chất I theo điểm 1, trong đó hợp chất này còn bao gồm biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) bao gồm đường thu nhiệt ở nhiệt độ khoảng 234°C .

4. Quy trình bào chế viên nang chứa hợp chất I ở dạng tinh thể dạng C như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này bao gồm bước kết hợp hợp chất I ở dạng tinh thể dạng C với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

5. Quy trình bào chế viên nén chứa hợp chất I ở dạng tinh thể dạng C như được xác định theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này bao gồm bước kết hợp hợp chất I ở dạng tinh thể dạng C với chất mang hoặc tá dược dược dụng.

FIG. 1

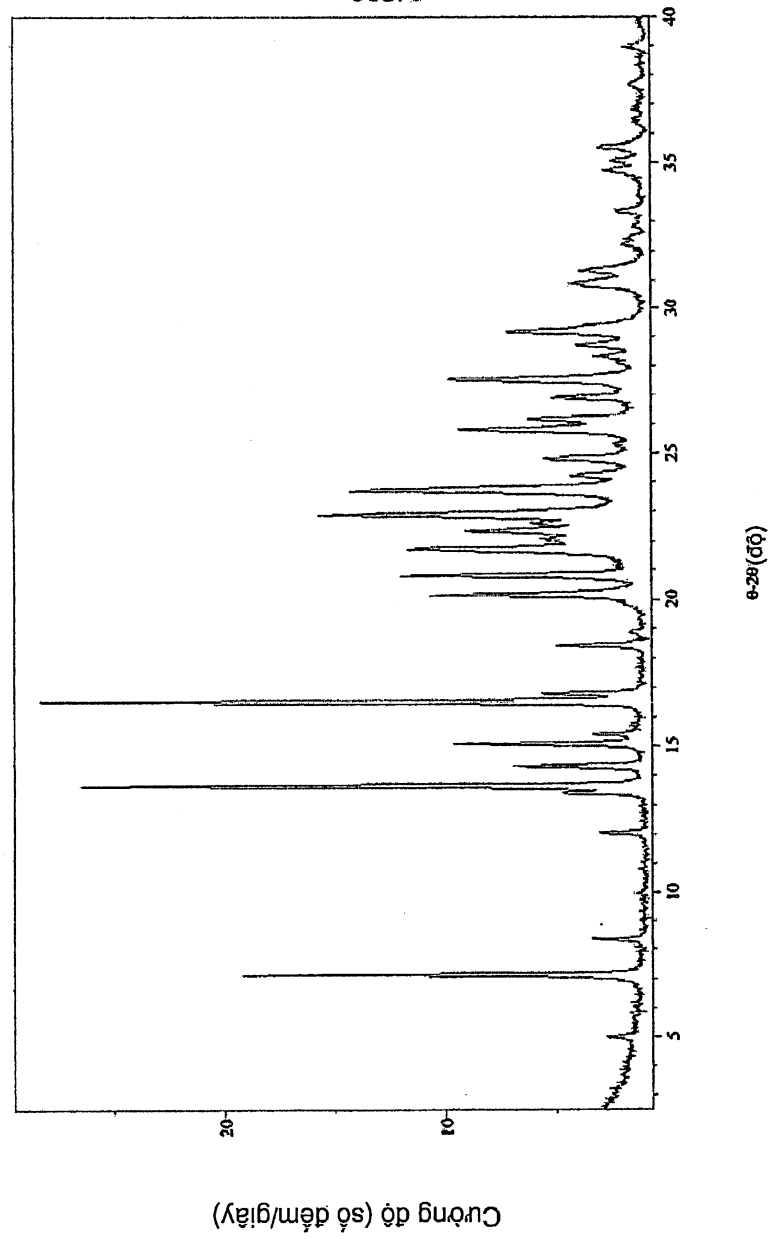


FIG. 2

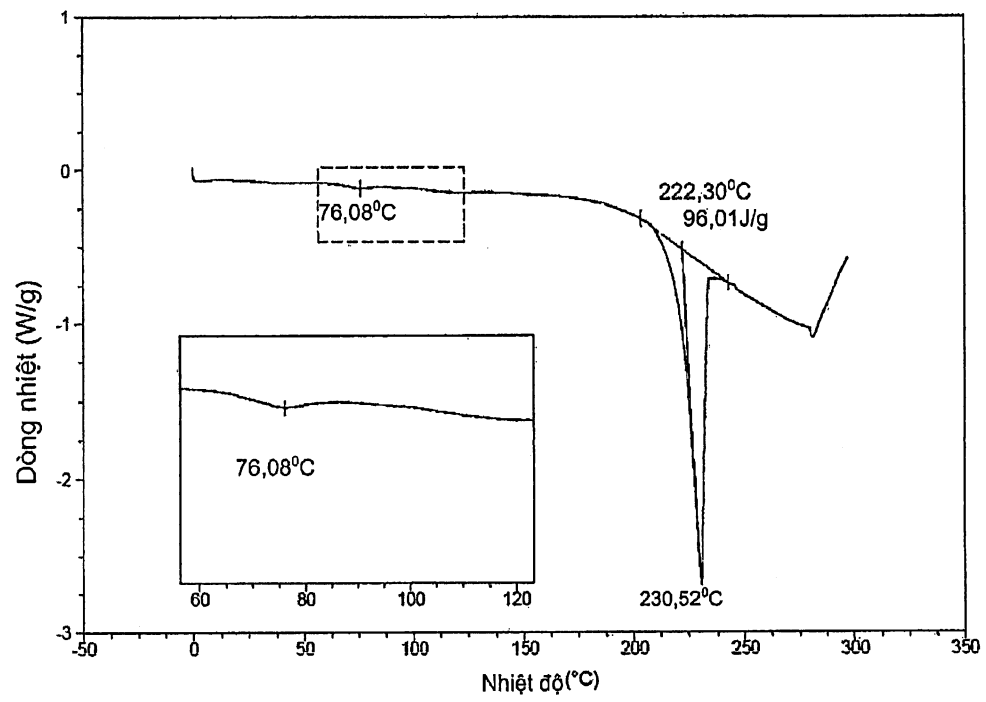


FIG. 3

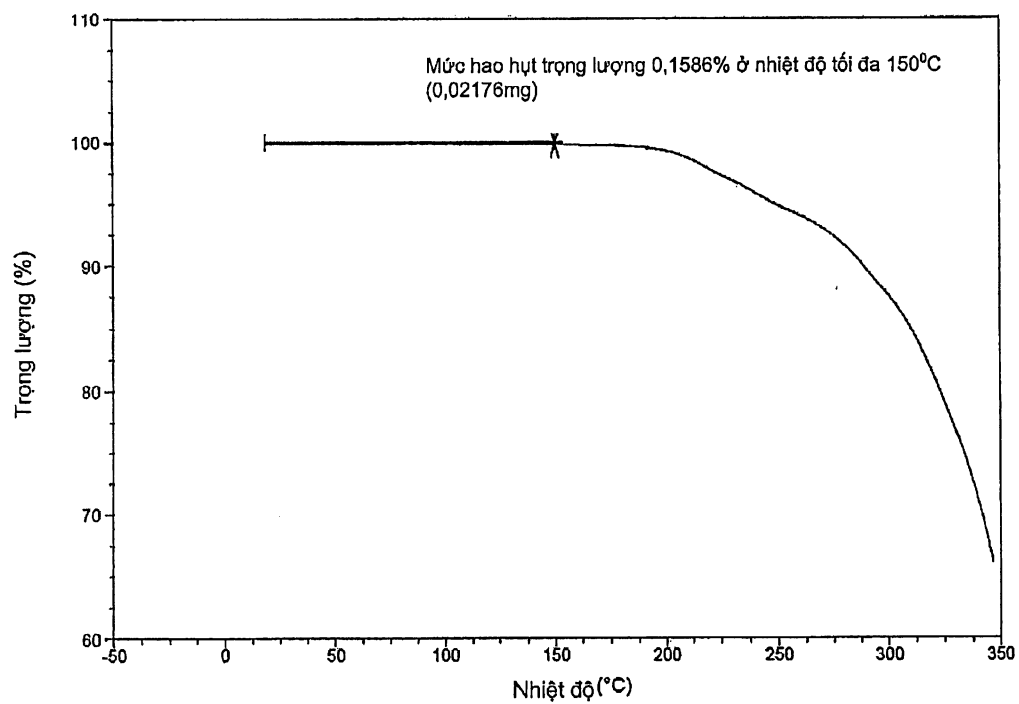


FIG. 4

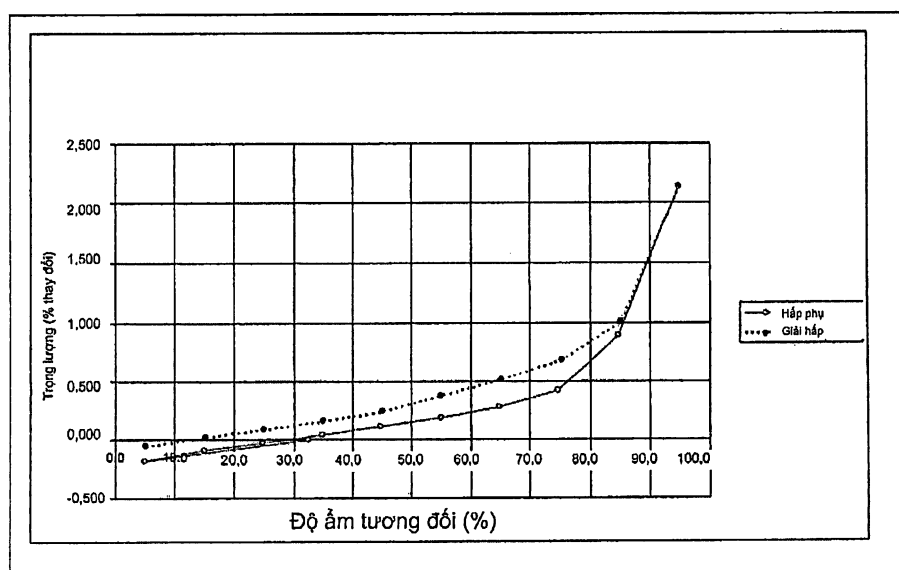


FIG. 5

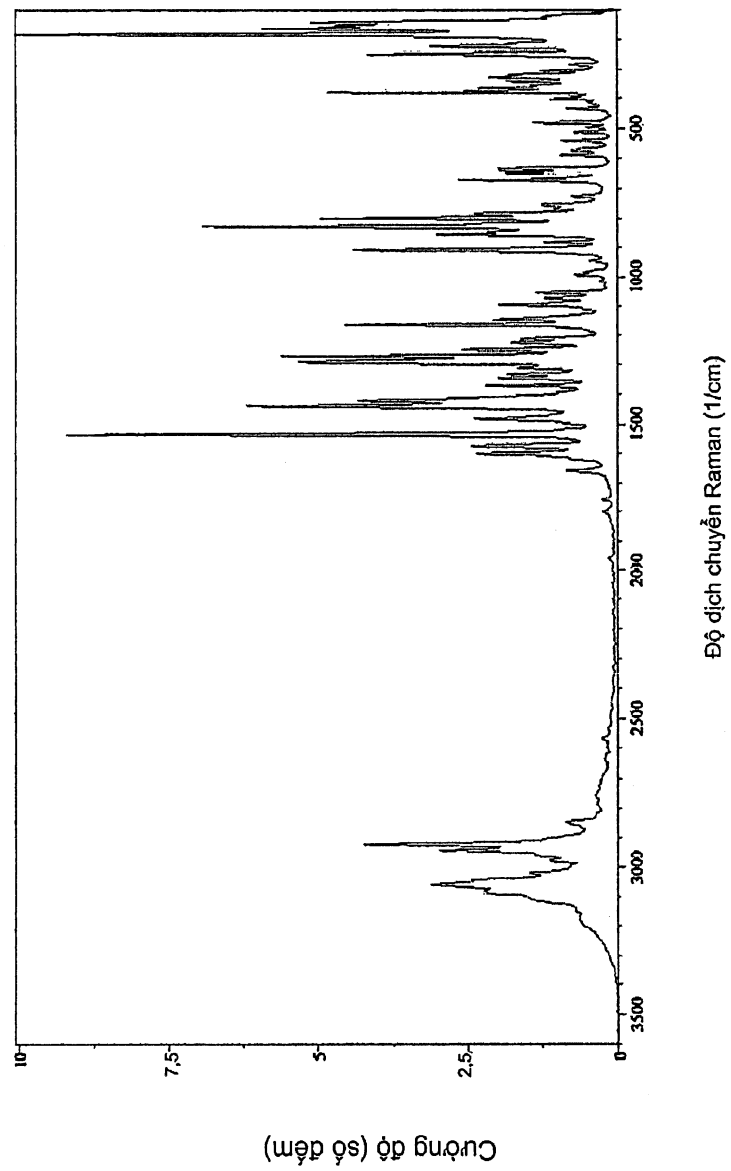


FIG. 6

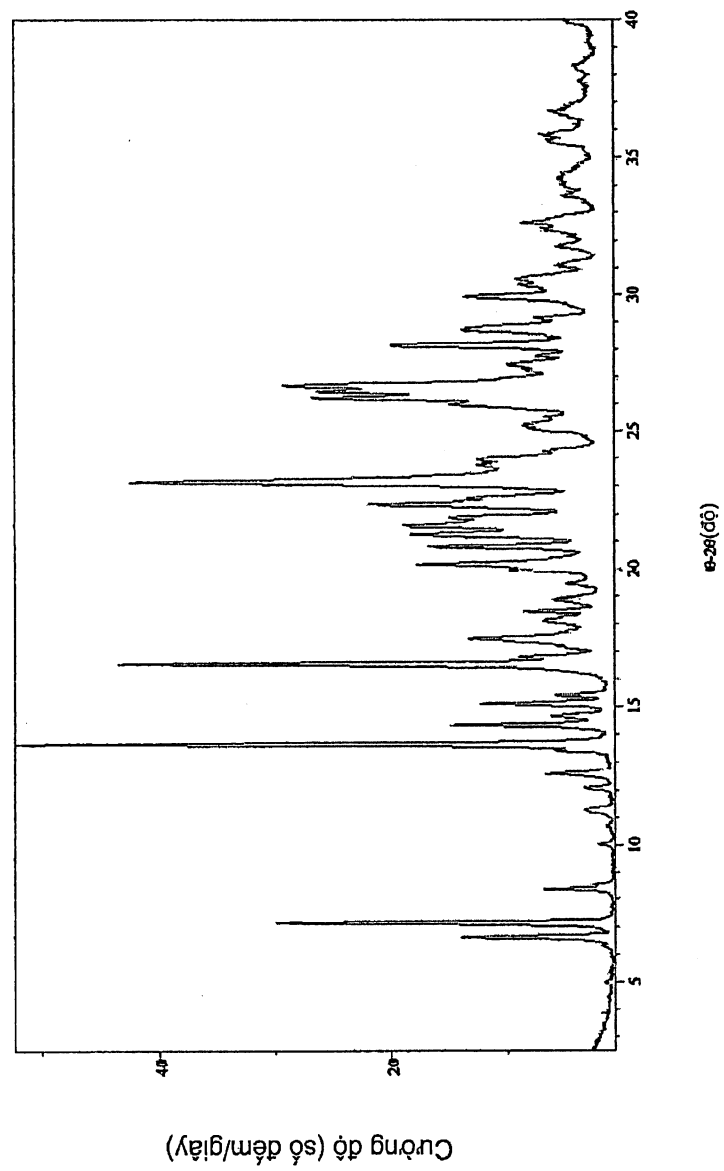


FIG. 7

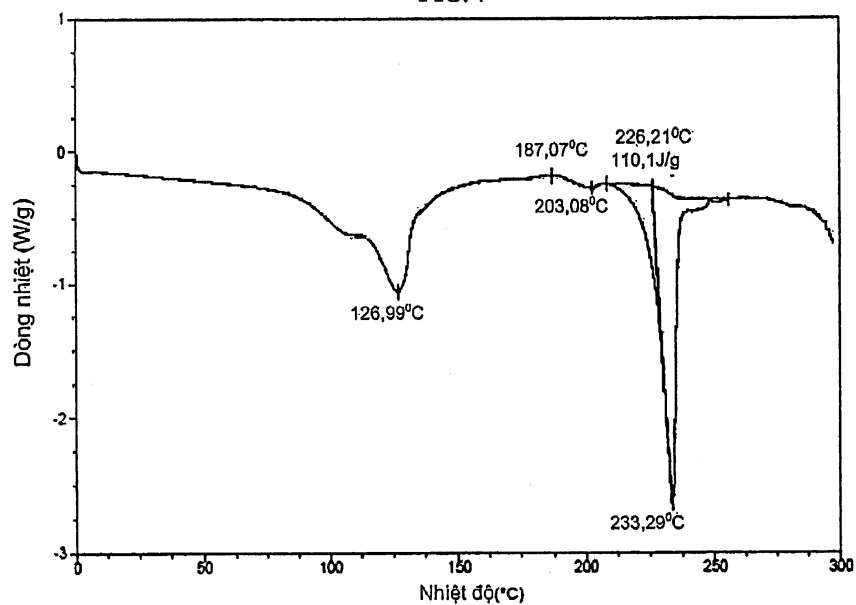


FIG. 8

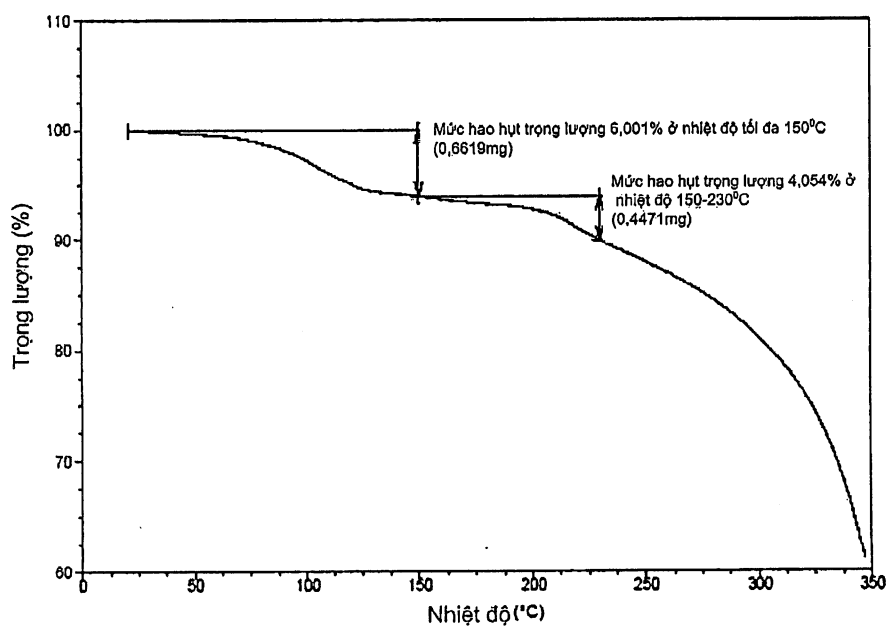


FIG. 9

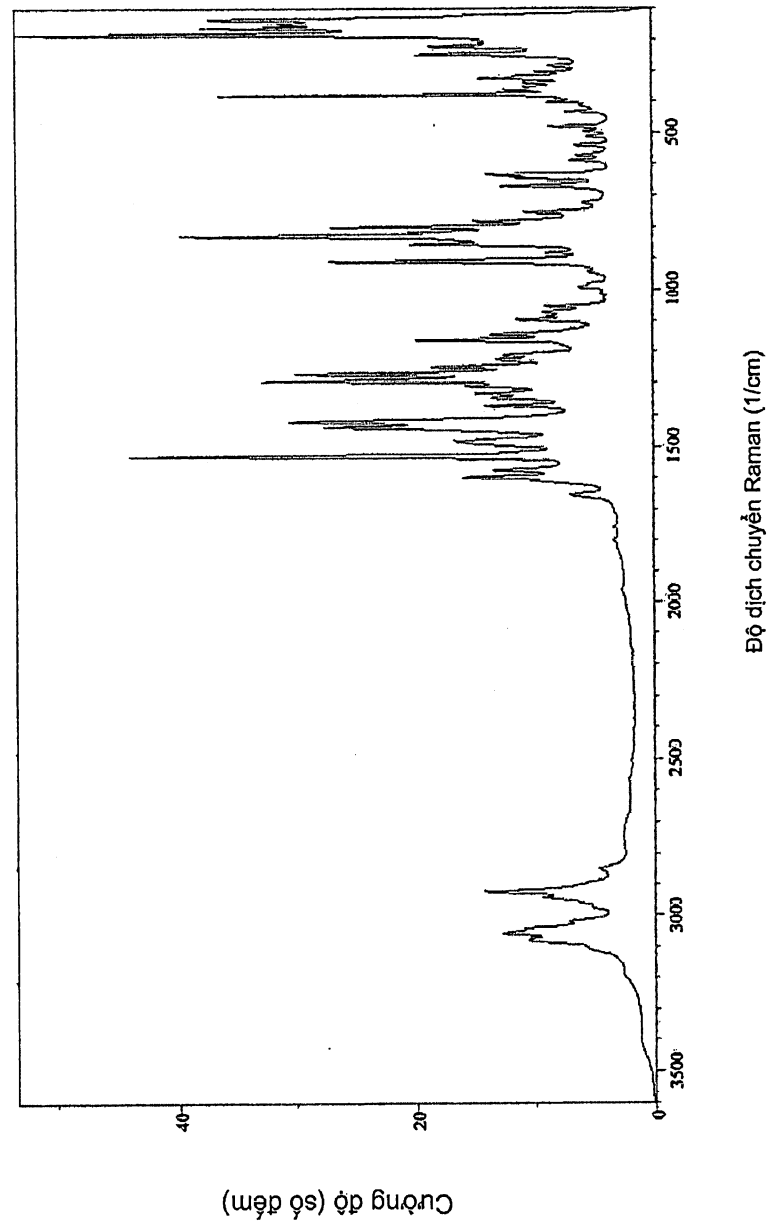


FIG. 10

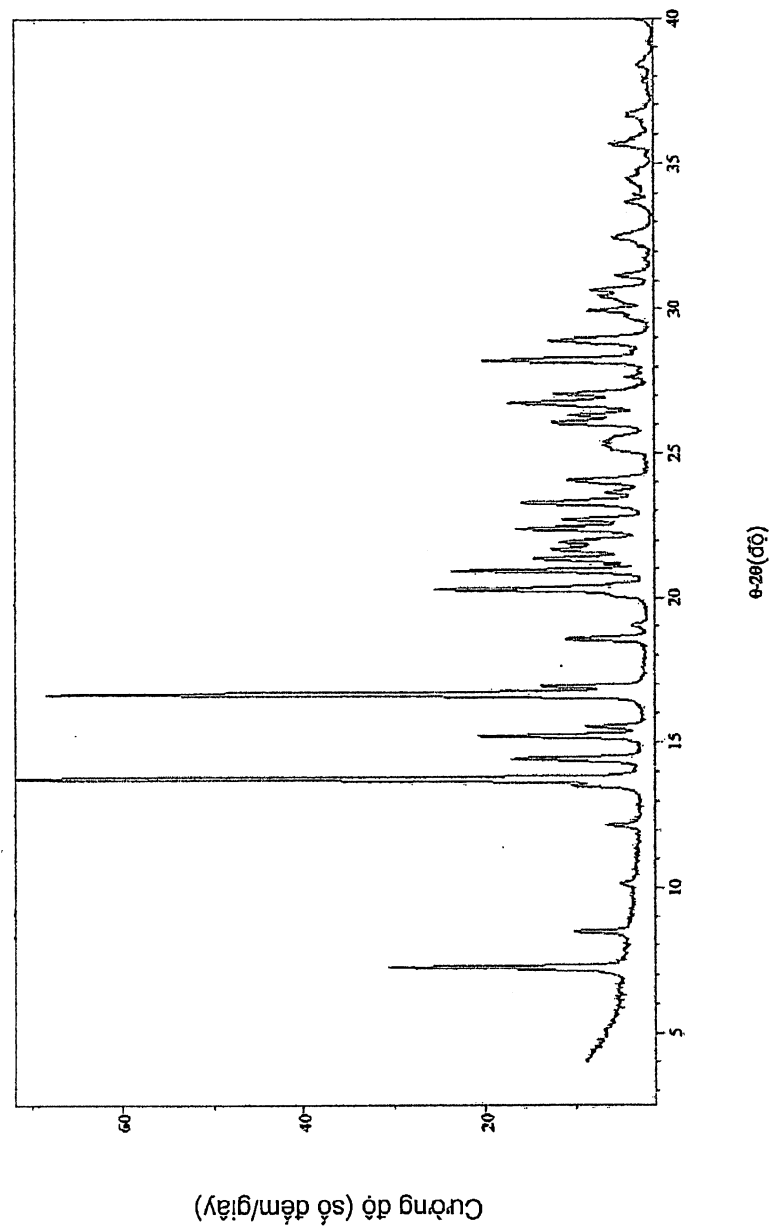


FIG. 11

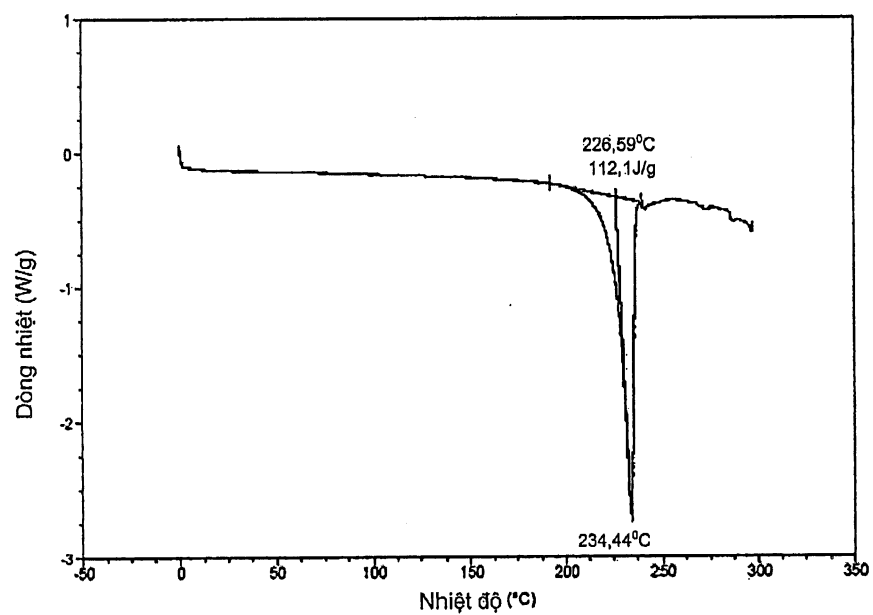


FIG. 12

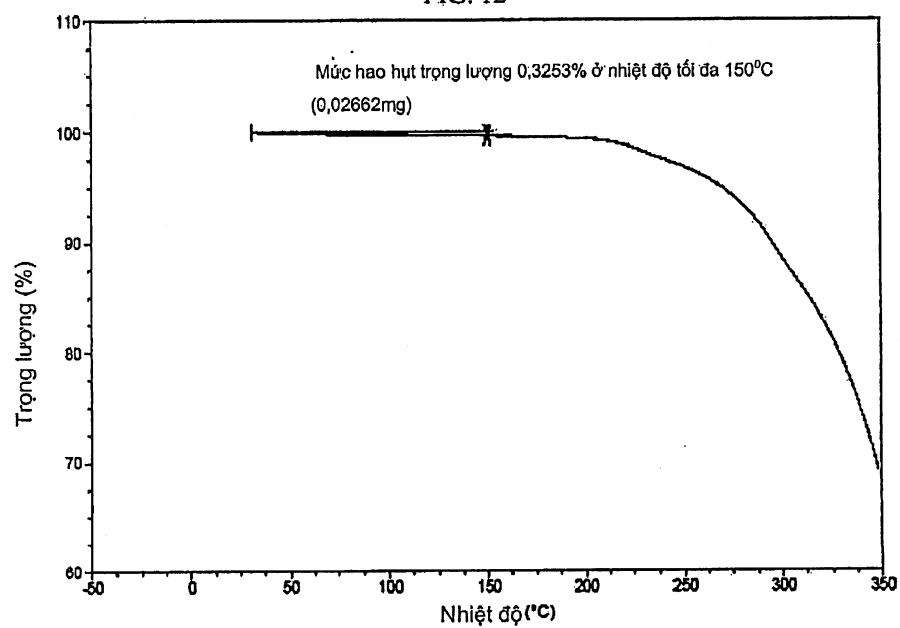


FIG. 13

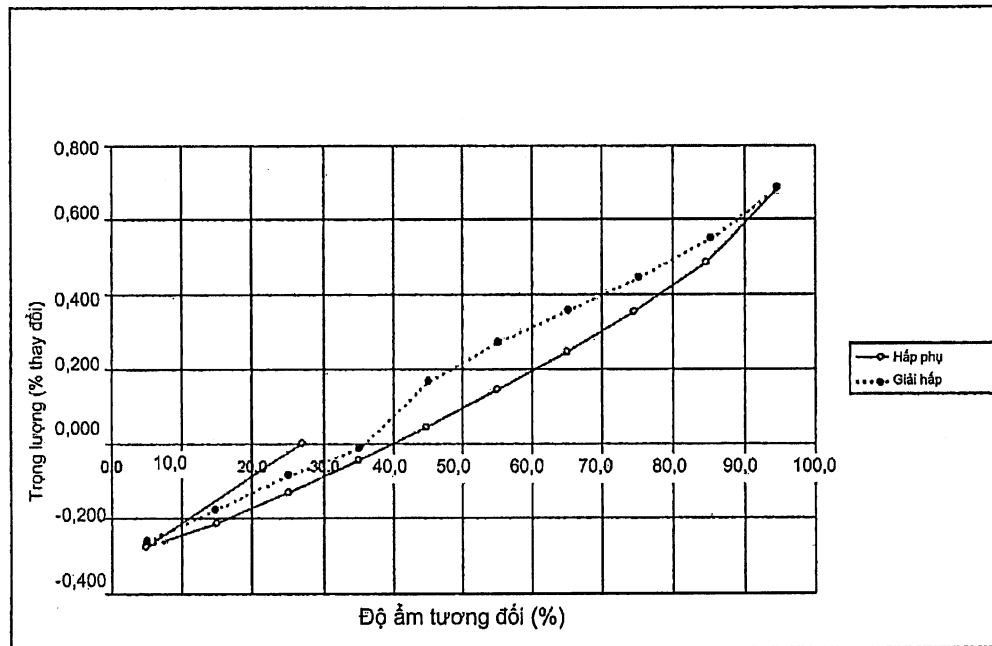


FIG. 14

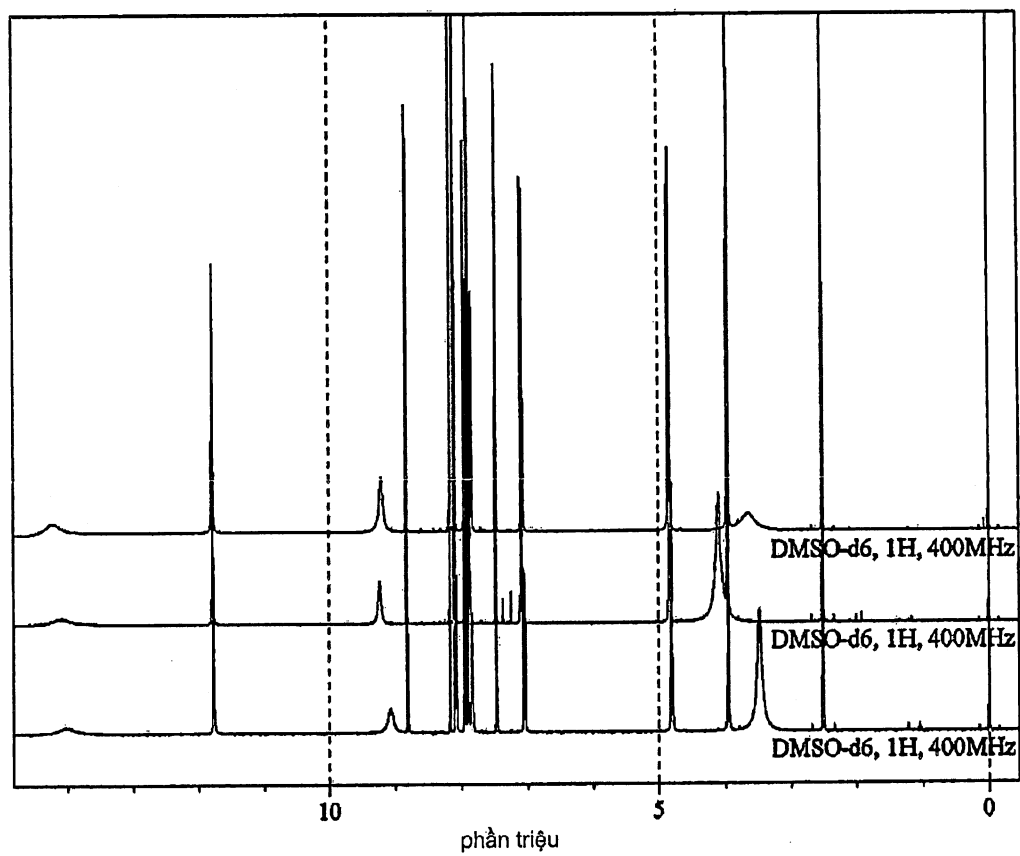


FIG. 15

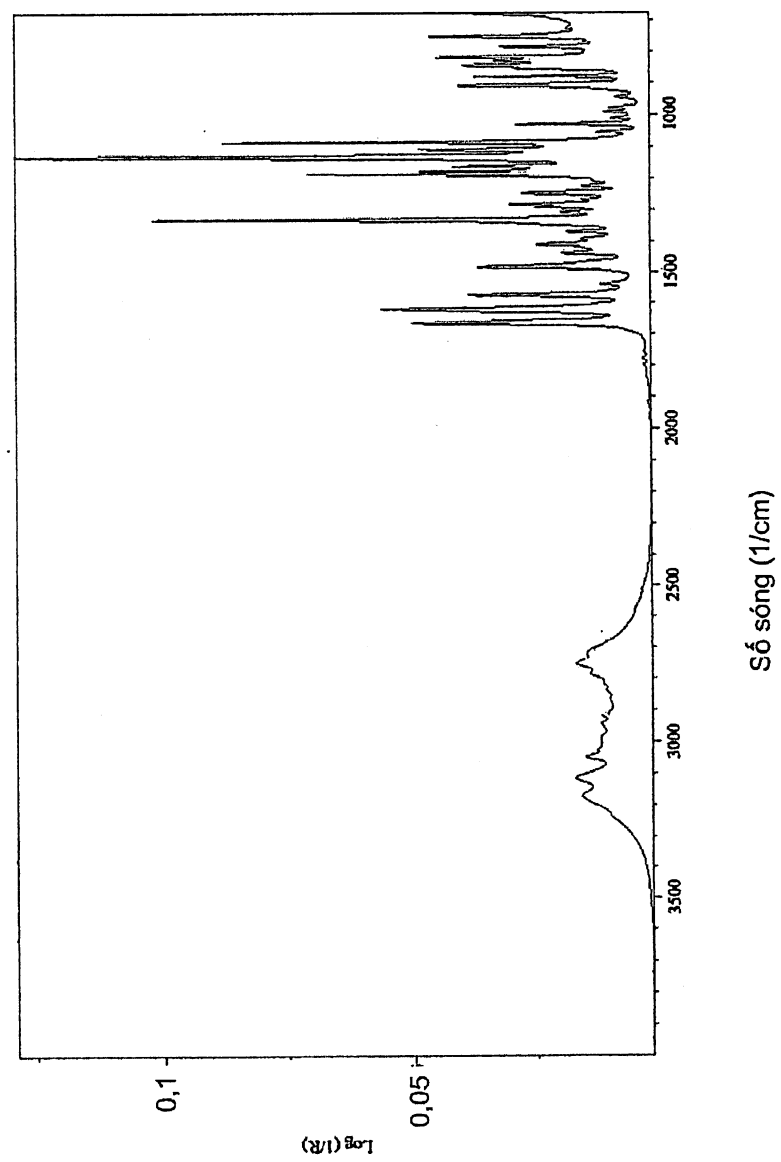


FIG. 16

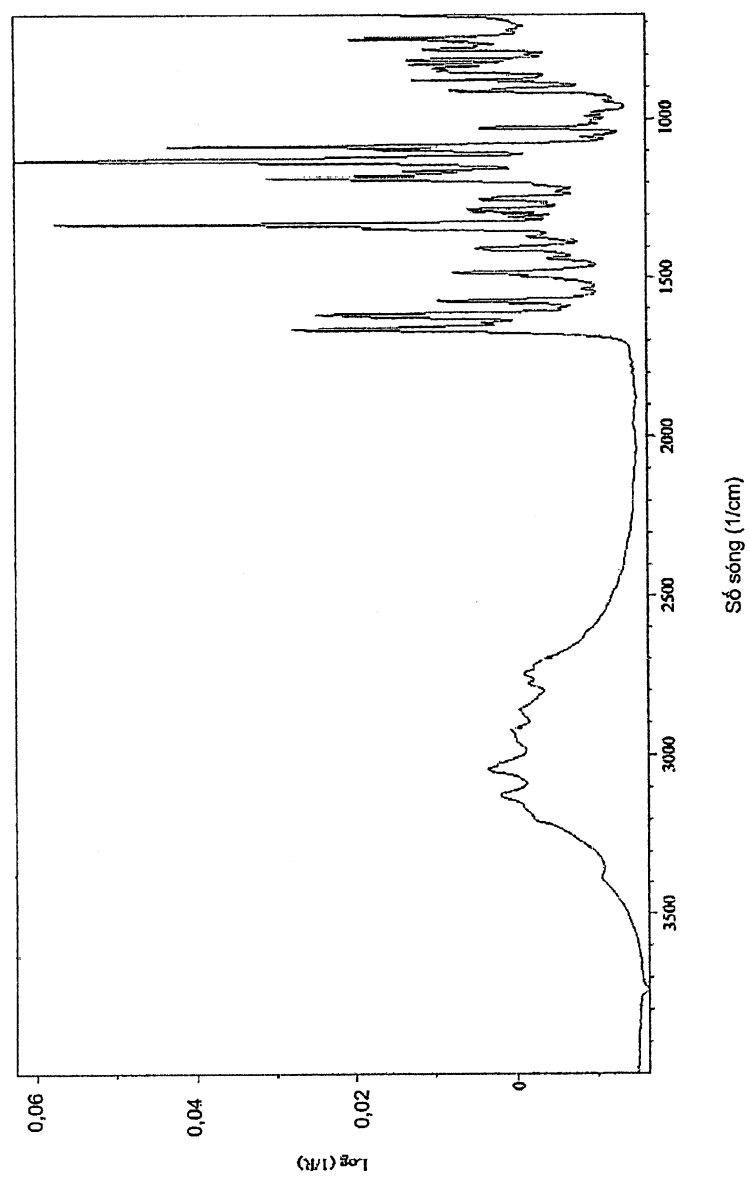


FIG. 17

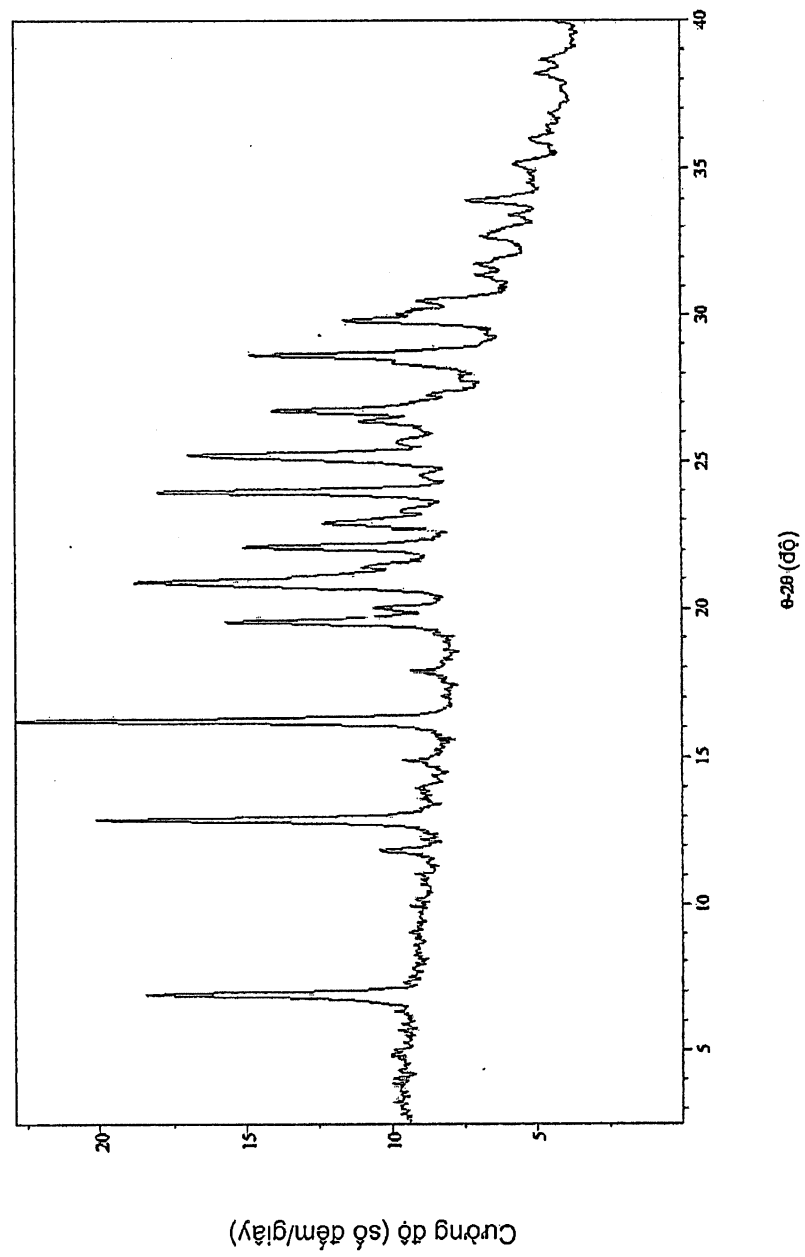


FIG. 18

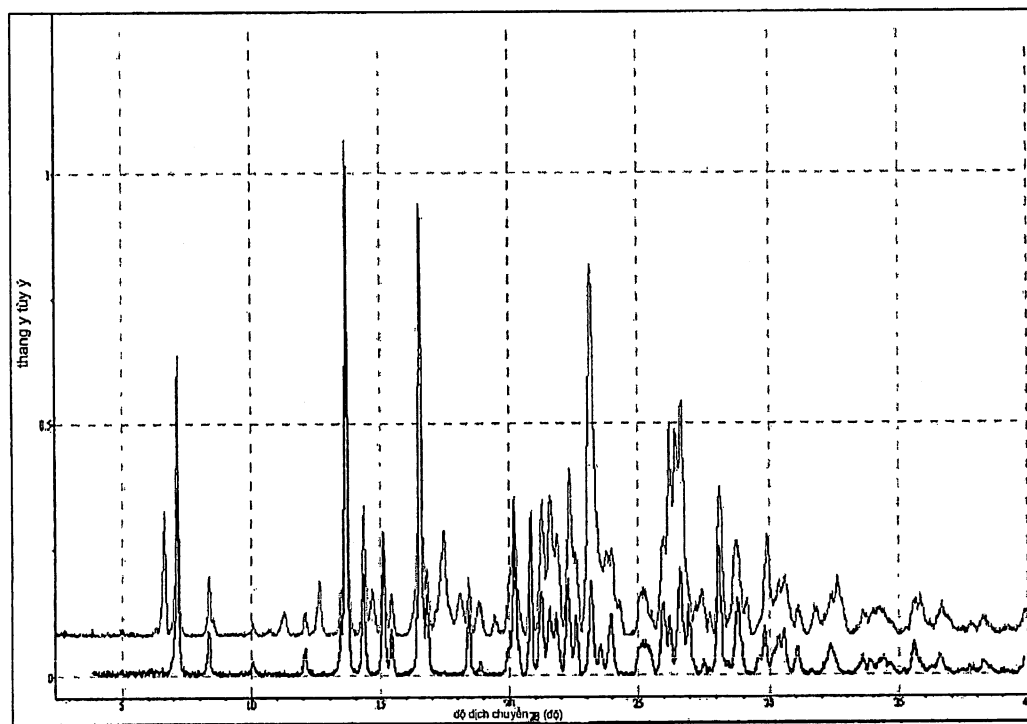


FIG. 19

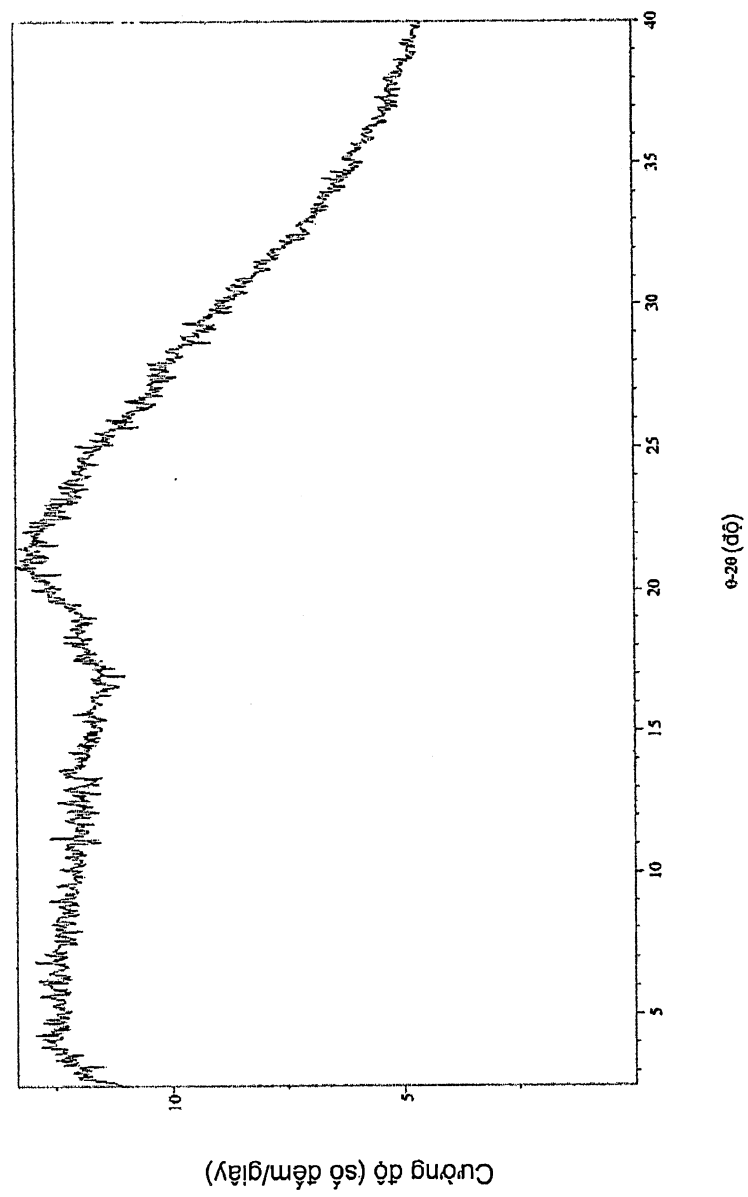


FIG. 20

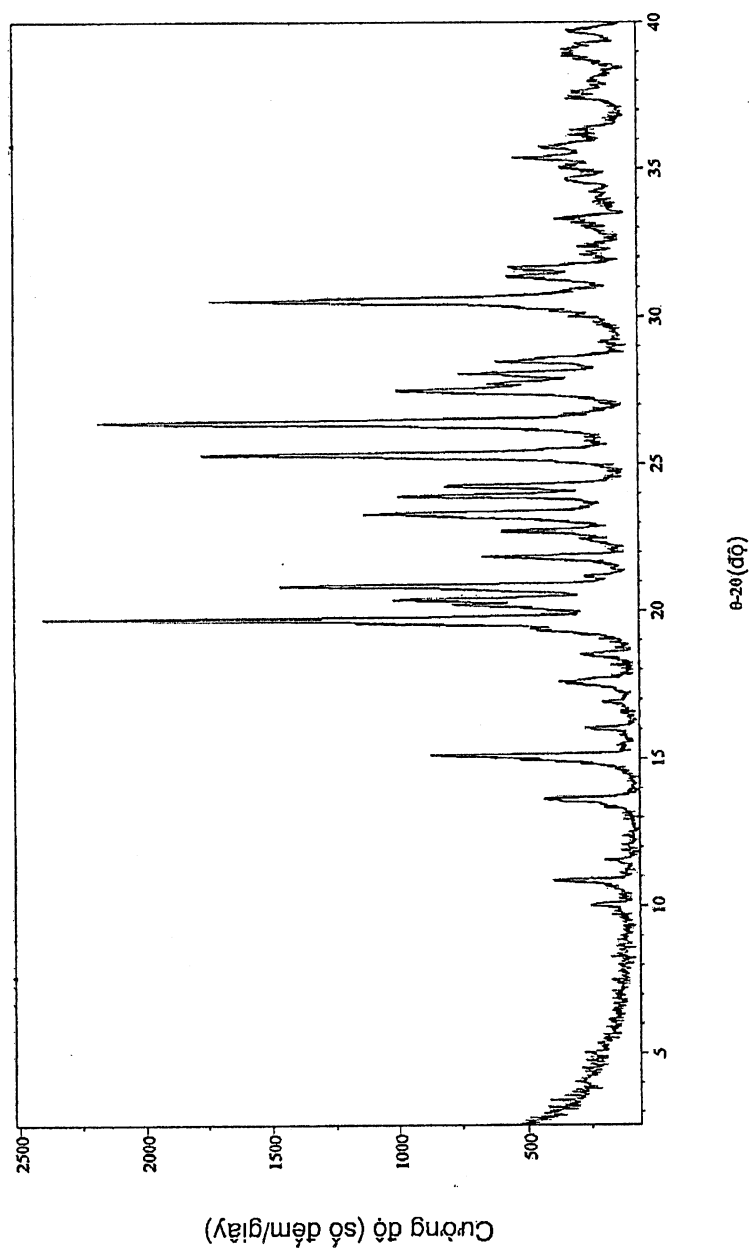


FIG. 21

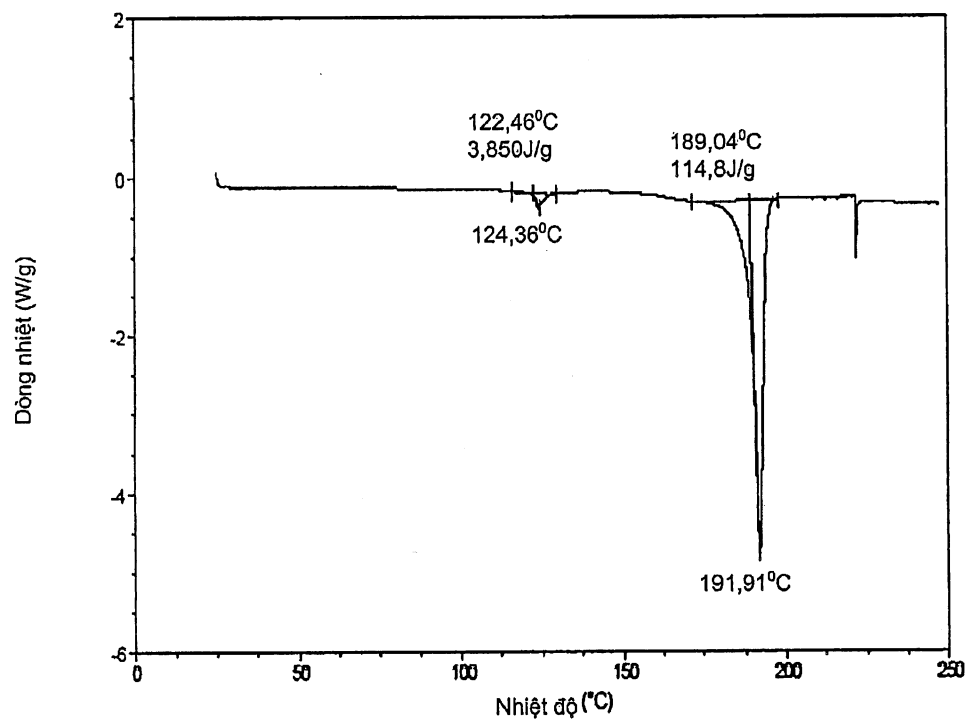


FIG. 22

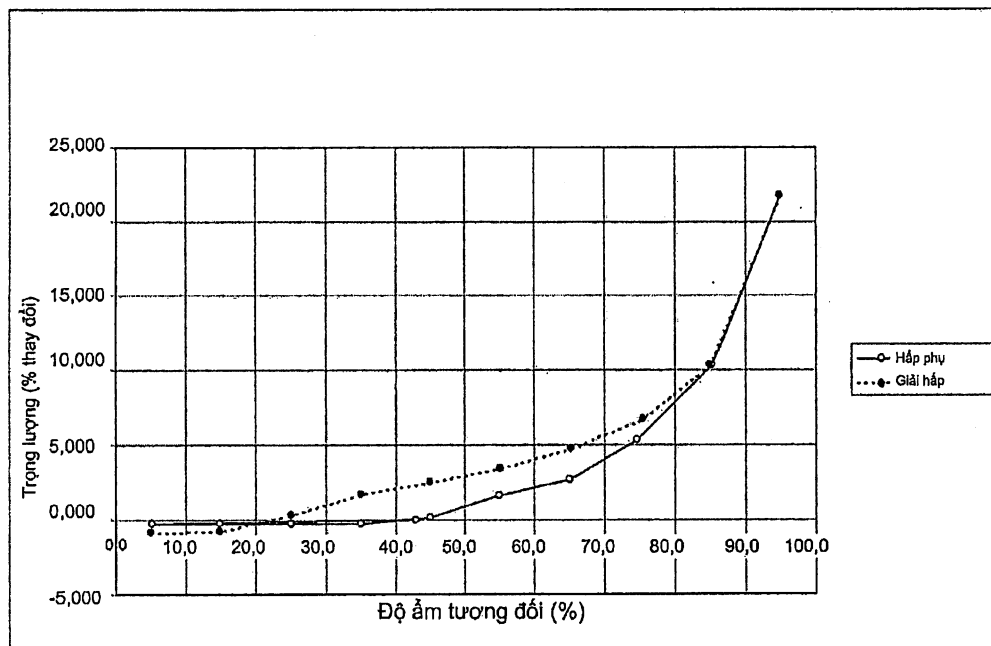


FIG. 23

