



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

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

(11)



1-0037016

(51)^{2020.01} A61K 31/519; C07D 471/04; A61P
35/00

(13) B

(21) 1-2020-02933

(22) 26/10/2018

(86) PCT/US2018/057792 26/10/2018

(87) WO 2019/084459 02/05/2019

(30) 62/577,313 26/10/2017 US

(45) 25/09/2023 426

(43) 25/03/2021 396

(73) XYNOMIC PHARMACEUTICALS, INC. (US)

3500 South DuPont Highway, Suite SS101, Dover, Delaware 19901, United States of America

(72) WERTHMANN, Ulrike (DE); MAIER, Gerd-Michael (DE); BETZEMEIER, Bodo (DE); SCHAAF, Otmar (DE).

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

(54) MUỐI TINH THỂ N-(3-(5-((1-ETYLPIPERIDIN-4-YL)(METYL)AMINO)-3-(PYRIMIDIN-5-YL)-1H-PYROLO[3,2-B]PYRIDIN-1-YL)-2,4-DIFLOPHENYL)PROPAN-1-SULFONAMIT MONOSUXINAT, CHẾ PHẨM CHỨA MUỐI TINH THỂ NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ MUỐI TINH THỂ NÀY

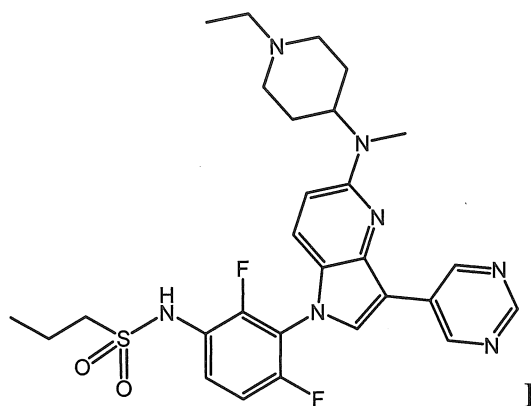
(57) Sáng chế đề cập đến muối tinh thể của N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit, chất ức chế RAF kinaza, hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm và dạng liều chứa muối tinh thể này và quy trình điều chế muối tinh thể này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các dạng muối, và cụ thể là các muối tinh thể của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (BI 882370), chất ức chế RAF kinaza, hữu dụng trong điều trị bệnh ung thư và các bệnh khác.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hợp chất *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (BI 882370), có công thức I:



là chất ức chế RAF kinaza hữu dụng trong điều trị các bệnh khác nhau bao gồm bệnh ung thư. Hợp chất có công thức I, cũng như việc điều chế và sử dụng nó, đã được mô tả trong tài liệu WO/2012/104388, mà được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Con đường truyền tín hiệu RAS-RAF-MAPK (kinaza protein được hoạt hóa bởi tác nhân gây nguyên phân) đóng vai trò quan trọng trong quá trình truyền các tín hiệu tăng sinh được tạo ra bởi các thụ thể bề mặt tế bào và các yếu tố truyền tín hiệu tế bào chất đến nhân. Quá trình hoạt hóa cấu thành con đường này liên quan đến quá trình biến đổi ác tính bởi một số gen gây bệnh ung thư. Sự hoạt hóa các đột biến ở RAS xuất hiện

ở khoảng 15 % số bệnh ung thư, và số liệu gần đây đã chỉ ra rằng B-RAF bị đột biến ở khoảng 7% số bệnh ung thư (Wellbrock *et al.*, "The RAF proteins take centre stage", *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2004**, *5*, 875-885), xác định nó là một gen gây ung thư quan trọng khác ở con đường này. Ở động vật có vú, họ RAF của các kinaza serin/threonin bao gồm ba thành viên: A-RAF, B-RAF và C-RAF. Tuy nhiên, sự hoạt hóa các đột biến tới nay chỉ được xác định ở B-RAF nhấn mạnh tầm quan trọng của đồng dạng này. Người ta tin rằng B-RAF là đồng dạng chính mà ghép cặp RAS với MEK, và C-RAF và A-RAF truyền tín hiệu tới ERK chỉ để tinh chỉnh các đáp ứng tế bào (Wellbrock *et al.* *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2004**, *5*, 875-885). Đột biến ung thư phổ biến nhất ở B-RAF dẫn đến sự trao đổi valin thành axit glutamic tại vị trí 600 của protein (V600E), mà tăng cường nhanh chóng hoạt tính B-RAF, có lẽ là vì điện tích âm của nó bắt chước quá trình phosphoryl hóa vòng lặp hoạt hóa (Wan *et al.*, "Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF", *Cell*, **2004**, *116*, 855-867). Tỷ lệ mắc các đột biến B-RAF V600 cao nhất xảy ra ở u melanin ác tính (39%), bệnh ung thư tuyến giáp (46%), bệnh ung thư trực kết tràng (10%), bệnh ung thư đường mật (10%), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (4%), bệnh ung thư buồng trứng (3%) và bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (2%), nhưng chúng cũng xuất hiện ở tần suất thấp ở nhiều loại bệnh ung thư khác (các tần suất đột biến theo COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer; Wellcome Trust Sanger Institute) ban hành phiên bản 53, ngày 15 tháng 5 năm 2011; <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>). Tài liệu này ủng hộ giả thuyết cho rằng các tế bào khối u bị đột biến B-RAF^{V600E} dường như dựa nhiều vào quá trình hoạt hóa liên tiếp con đường này – hiện tượng được gọi là "sự nghiện gen gây bệnh ung thư" – trong khi các tế bào B-RAF^{wt} bình thường sử dụng khoảng tín hiệu rộng hơn. Điều này tạo ra điểm yếu (Achilles' heel) có thể được khám phá về mặt trị liệu bằng cách điều trị cho bệnh nhân có B-RAF^{V600E} bị đột biến soma bằng cách sử dụng các chất ức chế B-RAF sẵn có qua đường miệng.

Vai trò quan trọng của B-RAF^{V600E} trong quá trình truyền tín hiệu ERK bất thường và do đó sự phát sinh ung thư đã được chứng minh ở một số phương pháp thử nghiệm độc lập như sự biểu hiện quá mức của B-RAF đột biến/gây ung thư *in vitro* và *in vivo* (Wan *et al.*, *Cell*, **2004**, *116*, 855-867; Wellbrock *et al.*, *Cancer Res.* **2004**, *64*: 2338-2342), phong bế siARN *in vitro* (Karasarides *et al.*, *Oncogene*, "V599EB-RAF is an oncogene in melanocytes", **2004**, *23*, 6292-6298) hoặc ở các mẫu ghép ngoại lai ARN

dạng kẹp tóc ngăn cảm ứng được mà tại đó sự truyền tín hiệu B-RAF tăng chức năng được phát hiện là có liên quan chặt chẽ với tình trạng sinh khối u *in vivo* (Hoefflich et al., "Oncogenic BRAF is required for tumor growth and maintenance in melanoma models", *Cancer Res.*, **2006**, 66, 999-1006).

Quá trình điều trị các tế bào u melanin bị đột biến B-RAF^{V600E} hoặc các tế bào ung thư biểu mô ruột kết cảm ứng kiểu hình ức chế B-RAF (ví dụ, sự giảm các mức phospho-MEK và phospho-ERK, sự giảm biểu hiện cyclin D và cảm ứng sự biểu hiện p27). Do đó, các tế bào này bị khóa ở pha G1 của chu kỳ tế bào và không tăng sinh.

Bằng chứng lâm sàng về cơ chế và bằng chứng về khái niệm đã được thiết lập để điều trị bệnh ung thư ở các bệnh nhân bị khối u melanin đột biến B-RAF^{V600E} được điều trị bằng chất ức chế B-RAF, Zelboraf® (PLX-4032, vemurafenib, từ Plexxikon/Daiichi Sankyo/Roche. Bollag et al., "Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF-mutant melanoma", *Nature*, **2010**, 467(7315), 596-9.; Flaherty et al., *New Engl. J. Med.*, "Inhibition of Mutated, Activated BRAF in Metastatic Melanoma", **2010**, 363, 809-819; Chapman et al. "Improved Survival with Vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E Mutation", *New Engl. J. Med*, 2011, 364:2507-2516. Tỷ lệ đáp ứng thuận lợi được quan sát ở cả các thử nghiệm lâm sàng Pha I và Pha II. Đã được báo cáo rằng các bệnh nhân bị u melanin mang đột biến B-RAF^{V600K} cũng không đáp ứng với trị liệu (Rubinstein et al., "Incidence of the V600K mutation among melanoma patients with BRAF mutations, and potential therapeutic response to the specific BRAF inhibitor PLX4032", *J. Transl. Med.*, **2010**, 8, 67).

Đột biến B-RAF thường xuyên nhất là sự trao đổi tại vị trí axit amin 600 từ valin thành glutamat với tỉ lệ cao hơn 90% trong số tất cả các đột biến B-RAF (Wellbrock et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2004**, 5, 875-885), đột biến phổ biến thứ hai là sự thay đổi từ valin thành lysin, các đột biến khác được phát hiện với tần suất thấp hơn tại vị trí đó (Wellbrock et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2004**, 5, 875-885 và các tần suất đột biến theo COSMIC (Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer; Wellcome Trust Sanger Institute) ban hành phiên bản 53, ngày 15 tháng 5 năm 2011; <http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic/>). Các đột biến khác được phát hiện tại, ví dụ, vòng lặp giàu glyxin (Wellbrock et al. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, **2004**, 5, 875-885). Không phải tất cả các đột biến hiếm hơn này dường như dẫn đến quá trình hoạt hóa trực tiếp B-RAF (Wan et al., "Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling

pathway by oncogenic mutations of B-RAF", *Cell*, **2004**, *116*, 855-867).

Hợp chất có Công thức I là chất ức chế RAF chọn lọc và có hiệu lực cao mà liên kết với cấu hình không DFG (bất hoạt) của B-RAF kinaza. Hợp chất này ức chế quá trình tăng sinh của các tế bào u melanin đột biến B-RAF ở người có hiệu lực cao hơn 100 lần (1–10 nmol/L) so với vemurafenib, trong khi các tế bào kiểu dại không bị ảnh hưởng ở 1.000 nmol/L. Dung dịch của hợp chất này được dùng qua đường miệng có hiệu quả ở các mô hình chuột nhắt có các khối u melanin và các khối u biểu mô trực kết tràng bị đột biến B-RAF, và tại 25 mg/kg hai lần mỗi ngày thể hiện hiệu quả vượt trội so với vemurafenib, dabrafenib, hoặc trametinib. Hợp chất này cũng hoạt động ở chuột nhắt mang khối u melanin A375 mà kháng với vemurafenib, cụ thể là khi được dùng liều kết hợp với trametinib. Chuột nhắt được điều trị bằng hợp chất này không thể hiện sự giảm thể trọng bất kỳ hoặc các dấu hiệu lâm sàng về khả năng không dung nạp được, và không có sự thay đổi bệnh lý nào được quan sát thấy ở một số cơ quan chính được khảo sát, bao gồm da. Hơn nữa, trong nghiên cứu sơ bộ ở chuột cống (lên đến 60 mg/kg hàng ngày trong 2 tuần), hợp chất này không có độc tính về mặt hóa lâm sàng, huyết học, bệnh lý học, và di truyền học độc chất. Các kết quả này được mô tả trong tài liệu Waizenegger *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, **2016**, *15*(3); 354–65, mà được kết hợp toàn bộ ở đây bằng cách viện dẫn.

Đối với quá trình sản xuất, tinh chế, và bào chế dược chất, có thể có lợi khi sử dụng dạng dược chất có tính ổn định vượt trội hoặc tính chất chế phẩm mong muốn khác được thể hiện bởi, ví dụ, một hoặc nhiều dạng muối hoặc tinh thể của dược chất này. Sự hình thành muối của các dược chất bazơ hoặc axit đôi khi có thể tạo ra các dạng dược chất có các tính chất có lợi như độ hòa tan, tính chất không hút ẩm, độ kết tinh, và các tính chất vật lý khác mà có lợi cho việc bào chế dược chất. Mặt khác, việc khám phá ra muối thích hợp hoặc dạng tinh thể khác mà thích hợp để bào chế là khó khăn, vì có nhiều biến đổi ở sự hình thành muối hoặc dạng tinh thể. Các biến đổi này bao gồm sự tồn tại của nhiều axit và bazơ có khả năng mà có thể được sử dụng dưới dạng đối ion, các hệ số tỷ lệ khác nhau mà có thể có khả năng kết hợp dược chất bazơ hoặc axit đã cho với đối ion axit hoặc bazơ, phạm vi rộng của các dung môi và các hệ dung môi (bao gồm các tổ hợp của các dung môi) mà có thể được sử dụng một cách hiệu quả để cố gắng tạo thành các muối hoặc các dạng tinh thể, và sự đa dạng của các điều kiện (như các điều kiện nhiệt độ hoặc gia nhiệt hoặc làm nguội) trong đó các muối hoặc các dạng

tinh thể có thể được sinh ra. Tất cả các biến đổi này có thể ảnh hưởng đến tính chất của muối hoặc dạng tinh thể mà có thể thu được. Các muối hoặc dạng rắn có thể cũng có nhiều tính chất mà làm cho chúng không thích hợp để phát triển và bào chế được chất như thiếu độ kết tinh (dạng vô định hình), sự có mặt hoặc sự tạo thành nhiều dạng tinh thể, mà có thể chuyển đổi qua lại và/hoặc có các tính chất khác nhau (đa hình), thiếu độ hòa tan trong nước, khả năng hút ẩm, hoặc độ dính của chất rắn. Hơn nữa, sự hình thành muối và dạng tinh thể và các tính chất của chúng nói chung là rất khó dự đoán.

Do đó, dạng muối tinh thể của hợp chất có công thức I được đề xuất ở đây giúp đáp ứng nhu cầu liên tục về việc phát triển chất ức chế RAF kinaza để điều trị các bệnh nghiêm trọng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất muối tinh thể *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat và cụ thể là các dạng tinh thể của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản là khan.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản là không được solvat hóa.

Theo một số phương án, muối tinh thể này là dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít

nhất một đỉnh, tính theo 2θ , tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mô hình nhiễu bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X về cơ bản như được thể hiện trên Fig.10, Fig.26, hoặc Fig.38.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có nhiệt độ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.11, Fig.27, hoặc Fig.39.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có phân tích nhiệt trọng (TGA) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.12, Fig.28 hoặc Fig.39.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản là khan.

Sáng chế đề xuất chế phẩm (ví dụ, dược phẩm) chứa muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó. Chế phẩm này chứa ít nhất một chất mang dược dụng.

Sáng chế đề xuất dạng liều chứa muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrido[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, hoặc chế phẩm chứa muối tinh thể, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó. Dạng liều này có thể ở dạng viên nén.

Sáng chế đề xuất phương pháp điều chế muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-

4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Phương pháp này bao gồm bước cho N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit phản ứng với một đương lượng của axit suxinic. Phương pháp này có thể bao gồm bước kết tinh hoặc tái kết tinh muối từ rượu C₁₋₄, rượu C₁₋₄ chứa nước hoặc etyl axetat. Phương pháp này có thể bao gồm bước kết tinh hoặc tái kết tinh muối từ etanol, isopropanol, etanol chứa nước hoặc isopropanol chứa nước, hoặc etyl axetat.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ở bệnh nhân, trong đó bệnh này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của RAF kinaza, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng có hiệu quả điều trị của muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, hoặc dược phẩm chứa muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Sáng chế cũng đề xuất muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, để sử dụng trong điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của RAF kinaza. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của RAF kinaza. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của RAF kinaza.

Theo một số phương án, bệnh này có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của B-RAF kinaza. Theo một số phương án, B-RAF-kinaza này là B-RAF kinaza bị đột biến. Theo một số phương án, B-RAF-kinaza này là B-RAF kinaza bị đột biến V600E. Theo một số phương án, bệnh này được chọn từ bệnh ung thư, bệnh nhiễm

trùng, bệnh viêm và bệnh tự miễn.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng có hiệu quả điều trị của muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, hoặc chế phẩm chứa muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat này. Sáng chế cũng đề xuất muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, để sử dụng trong điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, để điều trị bệnh ung thư. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng muối tinh thể N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrololo[3,2-b]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, hoặc bệnh ung thư huyết học. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là u melanin ác tính, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư trực kết tràng, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của RAF kinaza. Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza. Theo một số phương án, B-RAF-kinaza này là B-RAF kinaza bị đột biến. Theo một số phương án, B-RAF-kinaza này là B-RAF kinaza bị đột biến V600E. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là u melanin. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư trực kết tràng. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư ruột kết. Theo một số phương án, bệnh ung thư này là

bệnh ung thư tuyến giáp. Theo một số phương án, bệnh ung thư này biểu hiện B-RAF kinaza bị đột biến. Theo một số phương án, bệnh ung thư này biểu hiện B-RAF kinaza bị đột biến V600E.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là XRPD của bazơ tự do *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit.

Fig.2A là hình ảnh đĩa tổng thể thể hiện các muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được điều chế với các axit và dung môi khác nhau và được điều chế qua quá trình kết tinh trong thử nghiệm huyền phù đặc.

Fig.2B là tập hợp các hình ảnh quét XRPD được thực hiện trên mỗi lỗ của đĩa tổng thể của Fig.2A, thể hiện độ kết tinh của các muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được điều chế bằng cách tạo huyền phù đặc với các axit và dung môi khác nhau.

Fig.3A là hình ảnh đĩa bay hơi thể hiện các muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được điều chế với các axit và dung môi khác nhau và được điều chế qua quá trình kết tinh trong thử nghiệm bay hơi.

Fig.3B là tập hợp các hình ảnh quét XRPD được thực hiện trên mỗi lỗ của đĩa tổng thể của Fig.3A, thể hiện độ kết tinh của các muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được điều chế bằng quá trình bay hơi với các axit và dung môi khác nhau.

Fig.4 là tập hợp các hình ảnh quét XRPD được thực hiện trên các mẫu của các muối tinh thể khác nhau của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit.

Fig.5 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua với mẫu từ lỗ E2 (đồ thị bên dưới) so với mẫu thu được từ quá trình

tổng hợp quy mô lớn (đồ thị bên trên).

Fig.6 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.7 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.8 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 100%.

Fig.9 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp.

Fig.10 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat với mẫu từ lô F10 (đồ thị bên dưới) so với mẫu thu được từ quá trình tổng hợp quy mô lớn (đồ thị bên trên).

Fig.11 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.12 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.13 là đồ thị hấp thụ - giải hấp đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 100%.

Fig.14 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp.

amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, cho thấy rằng không có sự thay đổi đáng kể ở cấu trúc được xuất hiện.

Fig.15 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.16 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Mẫu này thể hiện quá trình thu nhiệt với khởi đầu tại khoảng 313°C. Thông thường, các mẫu có quá trình thu nhiệt với khởi đầu nằm trong khoảng từ 312 đến 322°C, tương ứng với nhiệt độ nóng chảy. Do đó, nhiệt độ nóng chảy được đo tại khoảng 317±5°C. Một số mẫu có sự kiện thu nhiệt bổ sung tại khoảng 250°C, tương ứng với sự mất dung môi.

Fig.17 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Mẫu này thể hiện sự mất trong quá trình làm khô là khoảng 1,7-2,5% lên đến khoảng 250°C tương ứng với sự giải phóng nước và dung môi. Hàm lượng nước được đo tại khoảng 0,9% (phương pháp Karl Fischer).

Fig.18 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đẳng nhiệt đối với muối *N*-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 90%.

Fig.19 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, cho thấy rằng không có sự thay đổi đáng kể ở cấu trúc được xuất hiện.

Fig.20 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-etylpipeidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua sau khi nghiền trong máy nghiền xoay trong 10 phút ở tốc độ 30 vòng/giây.

Fig.21 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua sau khi nén tại 2000 N trong 1 giây thành viên nén (đường kính 5 mm).

Fig.22 là phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*6) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.23 là bản đồ ghép trên vùng béo (δ -0,5-6,0) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*6) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.24 là bản đồ ghép trên vùng thơm (δ 6,0-11,5) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*6) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.25 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua qua 0-60 phút trong môi trường nước tại giá trị pH là từ 1,0 đến 7,4.

Fig.26 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat).

Fig.27 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.28 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.29 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đẳng nhiệt đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 90%.

Fig.30 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, cho thấy rằng không có sự thay đổi đáng kể ở cấu trúc được xuất hiện.

Fig.31 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat sau khi nghiền trong máy nghiền xoay trong 10 phút ở tốc độ 30 vòng/giây.

Fig.32 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat sau khi nén tại 2000 N trong 1 giây thành viên nén (đường kính 5 mm).

Fig.33 là phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.34 là bản đồ ghép trên vùng béo (δ -0,5-6,0) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.35 là bản đồ ghép trên vùng thơm (δ 6,0-10,0) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.36 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua qua 0-60 phút trong môi trường nước tại giá trị pH là từ 1,0 đến 7,4.

Fig.37 là đồ thị về các giá trị nồng độ huyết tương theo thời gian sau khi sử dụng qua đường miệng cho chuột cống (A) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua tại 40 mg/kg; (B) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua tại 80 mg/kg; (C) muối *N*-(3-(5-((1-

ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat tại 40 mg/kg; (D) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat tại 80 mg/kg.

Fig.38 là đồ thị về XRPD của hai mẻ của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.39 là hai đồ thị về phân tích TGA và DSC của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.40 là phổ ¹H N.M.R. (DMSO-*d*6) của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.41 là phổ ¹H N.M.R. (metanol được đeteri hóa) của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.42 là hai đồ thị về XRPD của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước và sau khi gia nhiệt đến 170°C và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Fig.43 là hai đồ thị về TGA của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước và sau khi gia nhiệt đến 170°C và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Fig.44 là hai đồ thị về DSC của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước và sau khi gia nhiệt đến 170°C và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Fig.45 là hai phổ ¹H N.M.R. (DMSO-*d*6) của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-

2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trước và sau khi gia nhiệt đến 170°C và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng.

Fig.46 là tập hợp các đồ thị XPRD thể hiện rằng dạng của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat không thay đổi trong thử nghiệm độ hòa tan cân bằng.

Fig.47 là tập hợp các đồ thị XPRD thể hiện độ ổn định của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat sau khi bảo quản ở các điều kiện khác nhau.

Fig.48 là tập hợp các đồ thị đẳng nhiệt DVS thể hiện độ hút ẩm thấp của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.49 là hai đồ thị XPRD thể hiện rằng Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat không thay đổi dạng sau khi thử nghiệm DVS.

Fig.50 là hai hình ảnh kính hiển vi ánh sáng phân cực của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Mô tả chi tiết sáng chế

I. Định nghĩa

Trừ khi có chỉ dẫn khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật dùng trong bản mô tả này có cùng nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực mà sáng chế này thuộc về.

Đối với các thuật ngữ “ví dụ” và “như” và các dạng ngữ pháp tương đương của chúng, thì cụm từ “và không bị giới hạn” được hiểu theo sau đó trừ khi có chỉ dẫn rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, các danh từ dạng số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều, trừ khi văn cảnh có quy định khác một cách rõ ràng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" nghĩa là "xấp xỉ" (ví dụ, cộng hoặc trừ khoảng 10% giá trị được chỉ ra).

Tại các vị trí khác nhau trong bản mô tả, các dấu hiệu cụ thể có thể được bộc lộ theo các nhóm hoặc theo các khoảng. Dự tính cụ thể rằng sự bộc lộ này bao gồm mỗi và mọi tổ hợp con của các thành viên của các nhóm và các khoảng này. Ví dụ, thuật ngữ "C₁₋₄ alkyl" được dự tính cụ thể là bộc lộ riêng rẽ (mà không bị giới hạn) metyl, etyl, C₃ alkyl, và C₄ alkyl.

Thuật ngữ "cá thể", "đối tượng", "bệnh nhân" được sử dụng thay thế cho nhau, dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột nhắt, chuột đồng, và các loài động vật gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ "điều trị" hoặc "sự điều trị" để chỉ một hoặc nhiều hoạt động trong số (1) ngăn ngừa bệnh; ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể mắc cảm với bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn nhưng chưa bị hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh; (2) ức chế bệnh, ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể mà bị hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc hội chứng bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm dừng hoặc làm chậm sự phát triển tiếp của bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh); và (3) cải thiện bệnh; ví dụ, cải thiện bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn ở cá thể mà bị hoặc biểu hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn (nghĩa là, làm đảo chiều bệnh lý và/hoặc triệu chứng bệnh) như làm giảm độ nghiêm trọng của bệnh.

Cụm từ "lượng có hiệu quả điều trị" dùng để chỉ lượng muối hoặc dạng tinh thể có hoạt tính hoặc được chất gây ra đáp ứng sinh học hoặc dược học mà được tìm thấy trong mô, toàn thân, động vật, cá thể hoặc người bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác.

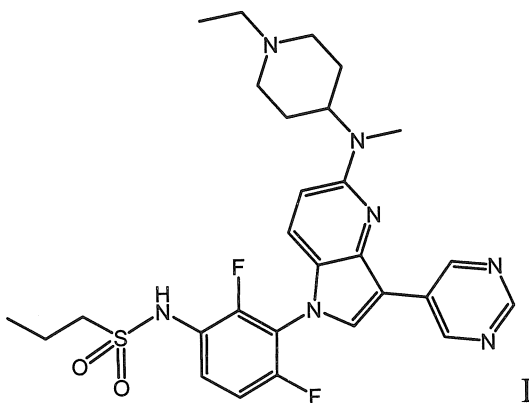
Các dấu hiệu nhất định của sáng chế, mà với mục đích làm rõ sáng chế, được mô tả theo ngữ cảnh của các phương án riêng biệt, cũng có thể được đề xuất kết hợp thành một phương án duy nhất. Ngược lại, nhiều dấu hiệu khác nhau của sáng chế mà nhằm mục đích mô tả ngắn gọn sáng chế được mô tả theo ngữ cảnh của một phương án duy nhất, cũng có thể được đề xuất dưới dạng riêng biệt hoặc dạng tổ hợp con thích hợp bất kỳ.

Các từ viết tắt

Các từ viết tắt và các ký hiệu sau đây có thể được sử dụng trong bản mô tả sáng chế: Ac (axetyl); aq. (chứa nước); Boc (tert-butyloxycarbonyl); Bu (butyl); °C (độ C); c (nồng độ); conc. (đặc); d (ngày); DCM (diclometan); DEA (dietylamin); DIPEA (N-etyl-N,N-diisopropylamin (bazơ Hünig)); DMF (N,N-dimetylformamit); DMSO (dimetylsulfoxit); DSC (đo nhiệt lượng quét vi sai); DVS (sự hấp thụ hơi động); EDTA (axit etylendiamintetraaxetic); EGTA (axit etylenglycoltetraaxetic); eq. (đương lượng); ESI (quá trình ion hóa phun điện tử); Et (etyl); Et₂O (dietyl ete); EtOAc (etyl axetat); EtOH (etanol); g (gam); h (giờ); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); HCl (axit clohydric); i (iso); iPrOH (isopropanol); L (lít); LC (sắc ký lỏng); M (mol); mg (miligam); Me (metyl); MeCN (axetonitril); MeOH (metanol); min. (phút); mL (mililit); mM (milimol); MPLC (sắc ký lỏng áp suất trung bình); MS (đo phổ khối); NP (pha bình thường); Ph (phenyl); Pr (propyl); Py (pyridin); rac (triệt quang); Rf (hệ số duy trì); RH (độ ẩm tương đối); RP (pha đảo); rps (vòng trên giây); rt (nhiệt độ môi trường xung quanh); tBu (tert-butyl); TEA (trietylamin); temp. (nhiệt độ); tert (bậc ba); Tf (triflat); TFA (axit trifloaxetic); TGA (phân tích nhiệt trọng); THF (tetrahydrofuran); TLC (sắc ký lớp mỏng); tRet. (thời gian lưu (HPLC)); UV (tia cực tím), XRPD (nhiều xạ bột tia X). Các từ viết tắt thông thường khác có thể cũng được sử dụng ở đây.

II. Muối tinh thể

Sáng chế đề cập đến, không kể những thứ khác, các dạng muối, và cụ thể là các dạng muối tinh thể của *N*-(3-(5-((1-etylpiiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (BI 882370), có Công thức I:



mà hữu dụng, ví dụ, trong bào chế các dạng liều dạng rắn của hợp chất nêu trên để điều

trị nhiều loại bệnh khác nhau, bao gồm bệnh ung thư.

Muối và các dạng tinh thể khác nhau của cùng chất có thể có các tính chất nhóm khác nhau liên quan đến, ví dụ, khả năng hút ẩm, độ hòa tan, độ ổn định, và tính chất tương tự. Các dạng có nhiệt độ nóng chảy cao có thể có độ ổn định nhiệt động tốt, mà có thể có lợi trong việc kéo dài thời gian sử dụng được phẩm chứa muối hoặc dạng tinh thể cụ thể. Các dạng có nhiệt độ nóng chảy thấp hơn có thể có ổn định nhiệt động thấp hơn, nhưng có ưu điểm là chúng có độ hòa tan trong nước tăng, dẫn đến độ sinh khả dụng của thuốc tăng. Các dạng hút ẩm kém có thể được mong muốn vì độ ổn định của chúng với nhiệt và độ ẩm và khả năng chống phân hủy trong quá trình bảo quản. Các dạng khan có thể được mong muốn vì chúng có thể được tạo ra một cách thích hợp mà không cần quan tâm đến sự thay đổi khối lượng hoặc thành phần do thay đổi hàm lượng dung môi hoặc nước. Mặt khác, các dạng được hydrat hóa hoặc được solvat hóa đôi khi có thể có lợi nếu chúng hút ẩm kém và thể hiện độ ổn định với độ ẩm được cải thiện trong các điều kiện bảo quản.

Như được sử dụng ở đây, "dạng tinh thể" nghĩa là để chỉ cấu hình mạng lưới nhất định của chất tinh thể (mà có thể bao gồm các muối được mô tả trong bản mô tả này). Các dạng tinh thể khác nhau của cùng chất có thể có mạng tinh thể khác nhau (ví dụ, các tế bào đơn vị) mà đóng góp vào các tính chất vật lý khác nhau là đặc trưng của mỗi dạng tinh thể. Trong một số trường hợp, các cấu hình mạng lưới khác nhau có hàm lượng nước hoặc dung môi khác nhau. Các mạng tinh thể khác nhau có thể được xác định bằng phương pháp mô tả đặc điểm trạng thái rắn như bằng kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các phương pháp mô tả đặc điểm khác như kỹ thuật đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), hấp thụ hơi động (DVS), NMR trạng thái rắn, và kỹ thuật tương tự còn giúp xác định dạng tinh thể cũng như giúp xác định độ ổn định và hàm lượng dung môi/nước.

Các dạng tinh thể của chất có thể bao gồm cả dạng được solvat hóa (ví dụ, được hydrat hóa) và dạng không được solvat hóa (ví dụ, khan). Dạng được hydrat hóa là dạng tinh thể mà bao gồm nước trong mạng tinh thể. Các dạng được hydrat hóa có thể là các hydrat theo hệ số tỷ lệ, trong đó nước có mặt trong mạng lưới ở tỷ lệ nước/phân tử nhất định như đối với nửa hydrat, monohydrat, dihydrat, v.v. Các dạng được hydrat hóa cũng có thể không theo hệ số tỷ lệ, trong đó hàm lượng nước thay đổi và phụ thuộc vào các điều kiện bên ngoài như độ ẩm.

Các dạng tinh thể có thể được mô tả đặc điểm bằng kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Mô hình XRPD của các phản xạ (các đỉnh) thường được coi là dấu vân tay của dạng tinh thể cụ thể. Cũng được biết rõ là các cường độ tương đối của các đỉnh XRPD có thể thay đổi rộng phụ thuộc vào, không kể những cái khác, kỹ thuật điều chế mẫu, sự phân bố kích thước tinh thể, thiết bị lọc, quy trình gắn mẫu, và thiết bị cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, các đỉnh mới có thể được quan sát thấy hoặc các đỉnh hiện có có thể biến mất, tùy thuộc vào loại thiết bị hoặc các cài đặt (ví dụ, có sử dụng thiết bị lọc Ni hay không). Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đỉnh" để chỉ phản xạ có cường độ/độ cao tương đối là ít nhất khoảng 4% cường độ/độ cao đỉnh tối đa. Hơn nữa, sự thay đổi thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2-teta. Do đó, sự đánh giá đỉnh, như các đánh giá được báo cáo ở đây, có thể thay đổi bởi cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$ (2-teta), và thuật ngữ "về cơ bản" như được sử dụng trong ngữ cảnh XRPD ở đây nghĩa là bao hàm các sự thay đổi được đề cập trên đây.

Theo cùng cách, các kết quả đọc nhiệt độ kết nối với phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), hoặc các thử nghiệm nhiệt khác có thể thay đổi khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ tùy thuộc vào thiết bị, các cài đặt cụ thể, điều chế mẫu, v.v. Ví dụ, với DSC, đã biết là các nhiệt độ quan sát được sẽ phụ thuộc vào tốc độ thay đổi nhiệt độ cũng như kỹ thuật điều chế mẫu và thiết bị cụ thể được sử dụng. Do đó, các giá trị được báo cáo ở đây liên quan đến các nhiệt độ DSC có thể thay đổi, như được chỉ ra ở trên, bằng $\pm 4^\circ\text{C}$. Do đó, dạng tinh thể được báo cáo ở đây có nhiệt độ DSC "về cơ bản" như được thể hiện ở hình vẽ bất kỳ trong số các hình vẽ được hiểu là để phù hợp với sự thay đổi này.

Các muối được mô tả trong bản mô tả này có thể được tách ở các dạng tinh thể khác nhau, mà có thể bao gồm các dạng tinh thể là khan, được hydrat hóa, không được solvat hóa, hoặc được solvat hóa. Các hydrat làm ví dụ bao gồm các nửa hydrat, monohydrat, dihydrat, và loại tương tự. Theo một số phương án, các dạng tinh thể này là khan và không được solvat hóa. Thuật ngữ "khan" nghĩa là dạng tinh thể của hợp chất có Công thức I về cơ bản không chứa nước liên kết ở cấu trúc mạng tinh thể, tức là, hợp chất này không tạo thành hydrat tinh thể.

Theo một số phương án, các muối và các dạng tinh thể theo sáng chế về cơ bản có thể được tách. Thuật ngữ "về cơ bản được tách" nghĩa là muối hoặc dạng tinh thể cụ thể của hợp chất được tách ít nhất một phần khỏi các tạp chất. Ví dụ, theo một số phương

án, muối hoặc dạng tinh thể theo sáng chế bao gồm ít hơn khoảng 50%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 2,5%, ít hơn khoảng 1%, hoặc ít hơn khoảng 0,5% các tạp chất. Các tạp chất thường bao gồm dạng bất kỳ mà không phải là muối hoặc dạng tinh thể về cơ bản được tách bao gồm, ví dụ, các muối khác hoặc các dạng tinh thể khác và các chất khác.

Theo một số phương án, muối hoặc dạng tinh thể về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác. Cụm từ "về cơ bản không chứa các dạng tinh thể khác" nghĩa là dạng tinh thể cụ thể chứa nhiều hơn khoảng 80%, nhiều hơn khoảng 90%, nhiều hơn khoảng 95%, nhiều hơn khoảng 98%, nhiều hơn khoảng 99% hoặc nhiều hơn khoảng 99,5% theo khối lượng của dạng tinh thể cụ thể.

Sáng chế đề xuất muối tinh thể *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat và cụ thể là các dạng tinh thể của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Thuật ngữ "muối monosuxinat" nghĩa là axit suxinic và các gốc bazơ *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit có mặt trong muối ở tỷ lệ axit:bazơ là khoảng 1:1, ví dụ, tỷ lệ nằm trong khoảng từ khoảng 0,8:1 đến khoảng 1,2:1, từ khoảng 0,9:1 đến khoảng 1,1:1, từ khoảng 1:1,2 đến khoảng 1:0,8, hoặc từ khoảng 1:1,1 đến khoảng 1:0,9, ví dụ, tỷ lệ là khoảng 0,8:1, khoảng 0,9:1, khoảng 1:1, hoặc khoảng 1,1:1, hoặc khoảng 1:0,8, khoảng 1:0,9, khoảng 1:1, khoảng 1:1,1 hoặc khoảng 1:1,2.

Như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, muối monosuxinat tinh thể của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit có các tính chất vượt trội như độ hòa tan được cải thiện, tốc độ hòa tan bên trong được cải thiện, và các tính chất dược động học được cải thiện so với dạng bazơ tự do và các dạng muối khác của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản là khan. Thuật ngữ "về cơ

bản khan" nghĩa là muối tinh thể này chứa ít hơn lượng tương đương theo hệ số tỷ lệ của nước, và không chứa nước làm một phần của cấu trúc tinh thể của muối. Theo một số phương án, nước, nếu có mặt, có mặt ở lượng là khoảng 5% hoặc thấp hơn, khoảng 4% hoặc thấp hơn, khoảng 3% hoặc thấp hơn, khoảng 2% hoặc thấp hơn, khoảng 1% hoặc thấp hơn, khoảng 0,5% hoặc thấp hơn, khoảng 0,2% hoặc thấp hơn, hoặc khoảng 0,1% hoặc thấp hơn theo khối lượng của muối tinh thể. Sử dụng thuật ngữ "về cơ bản khan" không loại trừ sự có mặt lượng nhỏ của nước.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản là không được solvat hóa. Thuật ngữ "về cơ bản không được solvat hóa" nghĩa là muối tinh thể này chứa ít hơn lượng tương đương theo hệ số tỷ lệ của dung môi, và không chứa dung môi làm một phần của cấu trúc tinh thể của muối. Theo một số phương án, dung môi, nếu có mặt, có mặt ở lượng là khoảng 5% hoặc thấp hơn, khoảng 4% hoặc thấp hơn, khoảng 3% hoặc thấp hơn, khoảng 2% hoặc thấp hơn, khoảng 1% hoặc thấp hơn, khoảng 0,5% hoặc thấp hơn, khoảng 0,2% hoặc thấp hơn, hoặc khoảng 0,1% hoặc thấp hơn theo khối lượng của muối tinh thể. Sử dụng thuật ngữ "về cơ bản không được solvat hóa" không loại trừ sự có mặt lượng nhỏ của dung môi.

Theo một số phương án, muối tinh thể này về cơ bản không chứa các dung môi không phải là nước. Thuật ngữ "về cơ bản không chứa" nghĩa là muối tinh thể này chứa ít hơn lượng tương đương theo hệ số tỷ lệ của các dung môi không phải là nước, và không chứa các phân tử dung môi không phải là nước làm một phần của cấu trúc tinh thể của muối. Theo một số phương án, các dung môi không phải là nước, nếu có mặt, có mặt ở lượng là khoảng 5% hoặc thấp hơn, khoảng 4% hoặc thấp hơn, khoảng 3% hoặc thấp hơn, khoảng 2% hoặc thấp hơn, khoảng 1% hoặc thấp hơn, khoảng 0,5% hoặc thấp hơn, khoảng 0,2% hoặc thấp hơn, hoặc khoảng 0,1% hoặc thấp hơn theo khối lượng của muối tinh thể. Sử dụng thuật ngữ "về cơ bản không chứa các dung môi không phải là nước" không loại trừ sự có mặt lượng nhỏ của các dung môi này.

Theo một số phương án, muối tinh thể này là dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(methyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid monosuxinat (như được mô tả chi tiết hơn dưới đây).

Dạng tinh thể của muối được xác định bằng các dấu hiệu duy nhất đối với, ví dụ,

nhieu xạ bột tia X (XRPD), đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), và hấp thụ hơi động (DVS).

Theo một số phương án, Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat được mô tả đặc điểm bởi mô hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig.10, Fig.26, hoặc Fig.38.

Theo một số phương án, Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat được mô tả đặc điểm bởi mô hình XRPD về cơ bản như được thể hiện trong Bảng 9.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mô hình nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và

$21,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất năm, hoặc tất cả các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,5^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,5^\circ$; $19,1^\circ \pm 0,5^\circ$; $19,8^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,2^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,5^\circ$; $21,5^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất năm, ít nhất sáu, ít nhất bảy, ít nhất tám, ít nhất năm, hoặc tất cả các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $17,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,1^\circ \pm 0,2^\circ$; $19,8^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,2^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$; $21,5^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X. Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, mẫu nhiễu xạ bột tia X này bao gồm đỉnh tại $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có nhiệt độ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.11, Fig.27, hoặc Fig.39.

Theo một số phương án, muối tinh thể này có phân tích nhiệt trọng (TGA) về cơ bản như được thể hiện trên Fig.12, Fig.28 hoặc Fig.39.

Theo một số phương án, muối tinh thể về cơ bản được tách. Theo một số phương án, muối tinh thể này là ít nhất 80%, ít nhất 90%, ít nhất 95%, ít nhất 96%, ít nhất 97%, ít nhất 98%, ít nhất 99% Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat có thể được điều chế bằng cách cho *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit phản ứng với lượng thích hợp, thường là khoảng một đương lượng, của axit suxinic.

Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp. Phản ứng này có thể được thực hiện bằng cách hòa tan *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit và bổ sung axit suxinic, mà cũng có thể được hòa tan trong axit. Nếu cần, gia nhiệt các dung dịch của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit và/hoặc axit suxinic có thể được thực hiện để hòa tan hợp chất. Việc gia nhiệt có thể đến nhiệt độ trên nhiệt độ trong phòng, ví dụ, khoảng 30°C , khoảng 40°C , khoảng 50°C , khoảng 60°C , khoảng 70°C , khoảng 80°C , khoảng 90°C , hoặc khoảng 100°C . Phản ứng này có thể được thực hiện trong một khoảng thời gian, ví dụ, khoảng 5 phút, khoảng 10 phút, khoảng 20 phút, khoảng 30 phút, khoảng 40 phút, khoảng 50 phút, khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ, hoặc khoảng 4 giờ. Sau khi gia nhiệt, dung dịch này được làm nguội, ví dụ, đến nhiệt độ bằng nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn, ví dụ, khoảng 25°C , khoảng 20°C , khoảng 15°C , khoảng 10°C , khoảng 5°C , hoặc khoảng 0°C . Sau bước làm nguội này,

hỗn hợp phản ứng có thể được duy trì thêm trong một khoảng thời gian tại nhiệt độ thấp hơn này, ví dụ, trong khoảng 5 phút, khoảng 10 phút, khoảng 20 phút, khoảng 30 phút, khoảng 40 phút, khoảng 50 phút, khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ, khoảng 4 giờ, khoảng 8 giờ, khoảng 16 giờ, hoặc khoảng 24 giờ.

Trong các bước được thực hiện để tạo thành muối hoặc dạng tinh thể của nó, dung dịch hoặc huyền phù trong đó phản ứng được diễn ra có thể được lắng, ví dụ, được khuấy.

Các dung môi thích hợp để tạo thành muối của axit *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid monosuxinic, bao gồm Dạng A của muối này, bao gồm rượu C₁₋₄, rượu C₁₋₄ chứa nước hoặc ethyl axetat. Các dung môi này có thể bao gồm metanol, etanol, isopropanol, metanol có nước, etanol có nước, isopropanol có nước, hoặc ethyl axetat.

Muối tinh thể của axit *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid monosuxinic, và cụ thể là Dạng A, có thể thu được trực tiếp từ phản ứng của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid với axit suxinic trong các điều kiện thích hợp. Theo cách khác, muối tinh thể, hoặc Dạng A của nó, có thể được điều chế bằng cách kết tinh muối và/hoặc tái kết tinh muối trong dung môi thích hợp.

Quy trình thích hợp để kết tinh muối hoặc tái kết tinh muối bao gồm dung dịch hoặc huyền phù của muối trong dung môi. Việc gia nhiệt có thể đến nhiệt độ trên nhiệt độ trong phòng, ví dụ, khoảng 30°C, khoảng 40°C, khoảng 50°C, khoảng 60°C, khoảng 70°C, khoảng 80°C, khoảng 90°C, hoặc khoảng 100°C. Bước gia nhiệt này có thể được thực hiện trong một khoảng thời gian, ví dụ, khoảng 5 phút, khoảng 10 phút, khoảng 20 phút, khoảng 30 phút, khoảng 40 phút, khoảng 50 phút, khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ, hoặc khoảng 4 giờ. Sau khi gia nhiệt, dung dịch này được làm nguội, ví dụ, đến nhiệt độ bằng nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn, ví dụ, khoảng 25°C, khoảng 20°C, khoảng 15°C, khoảng 10°C, khoảng 5°C, hoặc khoảng 0°C. Sau bước làm nguội này, hỗn hợp phản ứng có thể được duy trì thêm trong một khoảng thời gian tại nhiệt độ thấp hơn này, ví dụ, trong khoảng 5 phút, khoảng 10 phút, khoảng 20 phút, khoảng 30 phút, khoảng 40 phút, khoảng 50 phút, khoảng 1 giờ, khoảng 2 giờ, khoảng 3 giờ,

khoảng 4 giờ, khoảng 8 giờ, khoảng 16 giờ, hoặc khoảng 24 giờ. Trong các bước được thực hiện để kết tinh hoặc tái kết tinh muối hoặc dạng tinh thể của nó, dung dịch hoặc huyền phù trong đó phản ứng được thực hiện có thể được lắng, ví dụ, được khuấy.

III. Các phương pháp sử dụng

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả là các chất ức chế B-RAF-kinaza, và do đó hữu dụng trong điều trị các rối loạn bệnh lý (bệnh) trong đó con đường truyền tín hiệu RAS-RAF-MAPK được hoạt hóa, cụ thể là các rối loạn tăng sinh tế bào như bệnh ung thư. Các muối và các dạng tinh thể này có thể ức chế sự tăng sinh của tế bào, cụ thể là bằng cách ức chế việc đi vào trong pha tổng hợp ADN. Các tế bào được xử lý bị giữ lại ở pha G1 của chu kỳ tế bào. Do đó, các muối và các dạng tinh thể này là hữu dụng để điều trị bệnh đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào quá mức hoặc bất thường.

Các rối loạn bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này bao gồm các bệnh liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của RAF kinaza. Các bệnh này có thể được điều trị bằng các sử dụng cho bệnh nhân cần điều trị lượng có hiệu quả điều trị của muối tinh thể, hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án về nó, như được mô tả trong bản mô tả này. Theo một số phương án, bệnh này có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của B-RAF kinaza. Theo một số phương án, bệnh này có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của B-RAF kinaza. Theo một số phương án, bệnh này có liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của B-RAF kinaza. Theo các phương án khác, bệnh này có thể liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza đột biến được chọn từ các thể đột biến sau đây: R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K, và A727V.

Các rối loạn bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bệnh ung thư, bệnh nhiễm trùng, bệnh viêm và bệnh tự miễn.

Các rối loạn bệnh lý mà có thể được điều trị bằng các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này bao gồm bệnh ung thư. Các bệnh ung thư này có thể bao gồm các khối u và cả các bệnh ung thư mà không tạo thành khối u như các bệnh

ung thư huyết học.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, hoặc bệnh ung thư huyết học. Theo một số phương án, bệnh ung thư huyết học này là bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính, u lympho tế bào B, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho không phải Hodgkin, bệnh bạch cầu tế bào lông, u lympho tế bào vỏ, u lympho Burkitt, u lympho lympho bào nhỏ, u lympho có nang, u lympho bạch huyết bào-tương bào, u lympho vùng rìa ngoài nút xoang, u lympho tế bào B lớn lan tỏa giống tế bào B được hoạt hóa (ABC), hoặc u lympho tế bào B lớn lan tỏa tế bào B trung tâm mầm (GCB). Theo một số phương án, u lympho không phải Hodgkin (NHL) được chọn từ NHL tái phát, NHL kháng thuốc, và NHL có nang tái phát.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư ruột kết, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư não, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư da, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư dạ dày, hoặc bệnh ung thư huyết học.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là u melanin ác tính, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư trực kết tràng, bệnh ung thư đường mật, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của RAF kinaza.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza.

Theo một số phương án khác, bệnh ung thư này có thể liên quan đến sự biểu hiện hoặc hoạt tính của B-RAF kinaza đột biến được chọn từ các thể đột biến sau đây: R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K, và A727V.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là u melanin.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư trực kết tràng.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư ruột kết.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này là bệnh ung thư tuyến giáp.

Theo một số phương án, bệnh ung thư này biểu hiện B-RAF kinaza bị đột biến. Theo một số phương án, bệnh ung thư này biểu hiện B-RAF kinaza bị đột biến V600E. Theo một số phương án, bệnh ung thư này biểu hiện một hoặc nhiều thể đột biến trong số các thể đột biến B-RAF kinaza sau đây: R461I, I462S, G463E, G463V, G465A, G465E, G465V, G468A, G468E, N580S, E585K, D593V, F594L, G595R, L596V, T598I, V599D, V599E, V599K, V599R, V600K, và A727V.

Các bệnh ung thư sau đây có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế, nhưng không bị giới hạn ở: các khối u não như, ví dụ, bướu thần kinh thính giác, các u bào hình sao như u bào hình sao hình lông, u bào hình sao dạng sợi, u bào hình sao nguyên sinh, u bào hình sao phòng, u bào hình sao thoái biến và u nguyên bào đệm, các u lympho não, các bệnh di căn não, khối u tuyến yên như u tiết prolactin, khối u sản xuất GHG (hormon sinh trưởng của người) và khối u sản xuất ACTH (hormon hướng vỏ thượng thận), u sọ hầu, u nguyên bào tủy, u màng não và u thần kinh đệm ít nhánh; các khối u thần kinh (bệnh ung thư) như, ví dụ, các khối u của hệ thần kinh thực vật như u nguyên bào thần kinh giao cảm, u hạch thần kinh, u cận hạch (u tủy thượng thận, u tế bào ưa crôm) và khối u cuộn dưới móng, các khối u trên hệ thần kinh ngoại biên như u thần kinh cụt, u xơ thần kinh, u thần kinh (u xơ thần kinh, u tế bào Schwann) và u tế bào Schwann ác tính, cũng như các khối u của hệ thần kinh trung ương như não và các khối u tủy xương; bệnh ung thư ruột như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô của trực tràng, bệnh ung thư biểu mô ruột kết, bệnh ung thư biểu mô trực kết tràng, bệnh ung thư biểu mô hậu môn, bệnh ung thư biểu mô của ruột già, các khối u của ruột non và ruột tá; các khối u mi mắt như u tế bào đáy hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy; bệnh ung thư tụy hoặc

bệnh ung thư biểu mô của tuyến tụy; bệnh ung thư bàng quang hoặc bệnh ung thư biểu mô của bàng quang; bệnh ung thư phổi (bệnh ung thư biểu mô phế quản) như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô phế quản tế bào nhỏ (bệnh ung thư biểu mô tế bào yển mạch) và bệnh ung thư biểu mô phế quản không phải tế bào nhỏ (NSCLC) như bệnh ung thư biểu mô phế quản biểu mô bản, bệnh ung thư biểu mô tuyến và bệnh ung thư biểu mô phế quản tế bào lớn; bệnh ung thư vú như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô vú như bệnh ung thư biểu mô ống xâm nhập, bệnh ung thư biểu mô thể keo, bệnh ung thư biểu mô xâm lấn chia thùy, bệnh ung thư biểu mô ống, bệnh ung thư biểu mô nang tuyến và bệnh ung thư biểu mô nhú; u lympho không phải Hodgkin (NHL) như, ví dụ, u lympho Burkitt, u lympho không phải Hodgkin ác tính thấp (NHL) và u sùi dạng nấm; bệnh ung thư tử cung hoặc bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung hoặc bệnh ung thư biểu mô thân vị; hội chứng CUP (bệnh ung thư chưa rõ nguyên phát - Cancer of Unknown Primary); bệnh ung thư buồng trứng hoặc bệnh ung thư biểu mô buồng trứng như bệnh ung thư dịch nhầy, nội mạc tử cung hoặc thanh dịch; bệnh ung thư túi mật; bệnh ung thư ống mật như, ví dụ, khối u Klatskin; bệnh ung thư tinh hoàn như, ví dụ, u tuyến tinh và u không phải tuyến tinh; u lympho (sacôm lympho) như, ví dụ, u lympho ác tính, bệnh Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin (NHL) như bệnh bạch cầu hạch bạch huyết mạn tính, bệnh lưới nội mô bạch huyết, u bào miễn dịch, u tương bào (bệnh đa u tủy), u nguyên bào miễn dịch, u lympho Burkitt, u sùi dạng nấm vùng chữ T, u nguyên bào lympho thoái biến tế bào lớn và u nguyên bào lympho; bệnh ung thư thanh quản như, ví dụ, các khối u của dây thanh quản, trên thanh môn, thanh môn và các khối u thanh quản dưới thanh môn; bệnh ung thư xương như, ví dụ, u xương sụn, u sụn, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương, u xương dạng xương, u nguyên bào xương, u hạt ái toan, khối u tế bào khổng lồ, sacôm sụn, sacôm xương, sacôm Ewing, sacôm lưới, u tương bào, loạn sản xơ, nang xương thanh thiếu niên và nang xương phình mạch; các khối u đầu và cổ như, ví dụ, các khối u của môi, lưỡi, đáy miệng, khoang miệng, lợi, vòm miệng, tuyến nước bọt, họng, khoang mũi, xoang cánh mũi, thanh quản và tai giữa; bệnh ung thư gan như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thuộc gan hoặc bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (HCC); bệnh bạch cầu như, ví dụ, bệnh bạch cầu cấp tính như bệnh bạch cầu lympho/nguyên bào lympho cấp (ALL), bệnh bạch cầu tủy cấp (AML); bệnh bạch cầu mạn tính như bệnh bạch cầu lympho mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy mạn tính (CML); bệnh ung thư dạ dày hoặc bệnh ung thư biểu mô dạ dày như, ví dụ, bệnh ung

thư biểu mô tuyến nhú, ống và chất nhầy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhẵn Signet, bệnh ung thư biểu mô tuyến có vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ và bệnh ung thư biểu mô chưa biệt hóa; các u melanin như, ví dụ, ung thư tế bào hắc tố ác tính và ung thư tế bào hắc tố vùng ít tiếp xúc với ánh sáng; bệnh ung thư thận như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận hoặc bệnh ung thư thận hoặc khối u Grawitz; bệnh ung thư thực quản hoặc bệnh ung thư biểu mô của thực quản; bệnh ung thư dương vật; bệnh ung thư tuyến tiền liệt; bệnh ung thư họng hoặc bệnh ung thư biểu mô của họng như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô mũi họng, bệnh ung thư biểu mô họng miệng và bệnh ung thư biểu mô hạ hầu; u nguyên bào vòng mạc, bệnh ung thư âm đạo hoặc bệnh ung thư biểu mô âm đạo; bệnh ung thư biểu mô biểu mô bản, bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư biểu mô tại chỗ, các u melanin ác tính và các sacôm; bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp như, ví dụ, bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú, dạng sợi và dạng tủy, cũng như bệnh ung thư biểu mô không biệt hóa; ung thư biểu mô tế bào vảy da, bệnh ung thư biểu mô u nang bã nhờn và bệnh ung thư biểu mô bản của da; u tuyến ức, bệnh ung thư niệu đạo và bệnh ung thư âm hộ.

Các muối và các dạng tinh thể mới có thể được sử dụng để ngăn ngừa, điều trị ngắn hạn hoặc dài hạn các bệnh nêu trên, tùy ý cũng kết hợp với xạ trị hoặc các hợp chất khác "trong tình trạng kỹ thuật" như, ví dụ, các chất kìm hãm tế bào hoặc gây độc tế bào, các chất ức chế sự tăng sinh tế bào, các chất chống tạo mạch, các steroid hoặc các kháng thể.

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể cũng được sử dụng để điều trị các rối loạn tăng sinh không phải là ung thư. Ví dụ về các rối loạn tăng sinh mà có thể được điều trị bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các khối u mô mềm lành tính, các khối u xương, các khối u não và cột sống, các khối u mí mắt và hốc mắt, u hạt, u mỡ, u màng não, bệnh ung thư đa nội tiết, polip mũi, các khối u tuyến yên, u tiết prolactin, u giả ở não, chứng dày sừng tiết bã, polip dạ dày, hạch tuyến giáp, các ung thư nang của tụy, u mạch, hạch dây thanh quản, polip, và nang, bệnh Castleman, bệnh lông mạn tính, u xơ da, nang bã, u hạt nhiễm khuẩn, và hội chứng polip thanh thiếu niên.

Các bệnh khác mà có thể được điều trị bao gồm bệnh nhiễm virus (ví dụ, virus Epstein-Barr, virus gây bệnh viêm gan B, virus gây bệnh viêm gan C, virus hecpet, virus gây suy giảm miễn dịch người, virus u nhú ở người, u sacôm Kaposi, virus adeno, virus

gây bệnh giang mai và các virus ADN được trên thể bổ sung khác). Các muối và các dạng tinh thể này do đó có thể được sử dụng để điều trị bệnh và các tình trạng bệnh như nhiễm trùng và tái hoạt hóa đơn hình hecpet, bệnh hecpet môi, nhiễm trùng và tái hoạt hóa bệnh zona, bệnh thủy đậu, bệnh zona, virus gây u nhú ở người, hình thành khối u cổ tử cung, nhiễm virus adeno, bao gồm bệnh đường hô hấp cấp, và nhiễm virus gây bệnh giang mai như virus gây bệnh đậu mùa ở gia súc và bệnh đậu mùa và bệnh sốt ở lợn châu Phi. Theo một phương án cụ thể, các muối và các dạng tinh thể được chỉ ra để điều trị nhiễm virus gây u nhú ở da người hoặc biểu mô cổ tử cung.

Các bệnh khác mà có thể được điều trị bao gồm các bệnh viêm và tự miễn. Các ví dụ về các tình trạng bệnh tự miễn và viêm mà có thể được điều trị bao gồm bệnh thải loại cấp tính, quá cấp hoặc mạn tính của các cơ quan được ghép, các phản ứng bệnh gút cấp tính, bệnh viêm cấp tính (như hội chứng suy hô hấp cấp và tổn thương thiếu máu cục bộ/tái tưới máu), bệnh Addison, bệnh không có gammaglobulin huyết, bệnh viêm mũi dị ứng, dị ứng, chứng rụng tóc, bệnh Alzheimer, bệnh viêm ruột thừa, chứng xơ vữa động mạch, bệnh hen, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm khớp thiếu niên, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm da dị ứng, bệnh rụng tóc tự miễn, các tình trạng miễn dịch huyết tán tự miễn và xuất huyết giảm tiểu cầu, bệnh giảm chức năng tuyến yên tự miễn, bệnh đa tuyến tự miễn, bệnh Behcet, bệnh da phòng rộp, bệnh viêm túi mật, bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự phát mạn tính, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh xơ gan, bệnh thoái hóa khớp, bệnh trầm cảm, bệnh viêm da, bệnh viêm da cơ, bệnh chàm, bệnh viêm ruột, bệnh viêm não, bệnh viêm dạ dày, bệnh viêm thận tiểu cầu, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, hội chứng Goodpasture, hội chứng Guillain-Barre, bệnh viêm lợi, bệnh Graves, bệnh viêm tuyến giáp Hashimoto, bệnh viêm gan, bệnh viêm tuyến yên, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), bệnh viêm khung chậu, hội chứng ruột kích thích, bệnh Kawasaki, chứng sốc nội độc tố do LPS, bệnh viêm màng não, bệnh đa xơ cứng, bệnh viêm cơ tim, chứng nhược cơ năng, u sùi dạng nấm, bệnh viêm cơ, bệnh viêm thận, bệnh viêm xương tủy, bệnh viêm tụy, bệnh Parkinson, bệnh viêm màng ngoài tim, bệnh thiếu máu ác tính, bệnh viêm thành phế quản, bệnh viêm xơ chai đường mật ống mật nguyên phát, bệnh viêm đa giác mạc, bệnh vảy nến, bệnh viêm vồng mạc, bệnh viêm củng mạc, bệnh xơ cứng da, bệnh xơ cứng bì, bệnh viêm xoang, bệnh Sjogren, nhiễm khuẩn huyết, sốc do nhiễm khuẩn, chấy ngứa, luput ban đỏ hệ thống, chứng thải loại mô ghép, bệnh viêm tuyến

giáp, bệnh tiểu đường typ I, bệnh viêm động mạch Takayasu, bệnh viêm niệu đạo, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm mạch, bệnh viêm mạch bao gồm viêm động mạch tế bào khổng lồ, bệnh viêm mạch với sự liên quan đến cơ quan như viêm thận tiểu cầu, bệnh bạch biến, bệnh tăng globulin phân tử lớn Waldenstrom và bệnh u hạt Wegener.

Các bệnh khác bao gồm nhiễm khuẩn, nhiễm nấm và/hoặc nhiễm ký sinh trùng; bệnh về da (ví dụ, bệnh vẩy nến); bệnh dựa trên sự tăng sản được đặc trưng bởi sự gia tăng số lượng tế bào (ví dụ, nguyên bào sợi, tế bào gan, tế bào xương và tế bào tủy xương, tế bào ống hoặc tế bào cơ trơn hoặc tế bào biểu mô (ví dụ, chứng tăng sản nội mạc tử cung); bệnh về xương và bệnh tim mạch (ví dụ, chứng tái hẹp và chứng phì đại).

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này cũng thích hợp để bảo vệ các tế bào tăng sinh (ví dụ, các tế bào lông, ruột, máu và các tế bào đầu dòng) khỏi tổn thương ADN gây ra bởi bức xạ, xử lý UV và/hoặc xử lý kim tế bào.

Liệu pháp kết hợp

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng riêng rẽ hoặc kết hợp với các hoạt chất khác theo sáng chế, tùy ý còn kết hợp với các hoạt chất dược lý khác như các chất hóa trị liệu khác.

Để điều trị bệnh ung thư và các bệnh tăng sinh khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất hóa trị liệu, hoặc các chất chống tăng sinh khác. Các chất hóa trị liệu mà có thể được sử dụng kết hợp với các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này để điều trị bệnh ung thư hoặc các rối loạn tăng sinh khác bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, hormon, chất tương tự hormon và chất kháng hormon (ví dụ, tamoxifen, toremifen, raloxifen, fulvestrant, megestrol axetat, flutamit, nilutamit, bicalutamit, aminoglutethimit, cyproteron axetat, finasterit, buserelin axetat, fludrocortison, fluoxymesteron, medroxyprogesteron, octreotit), các chất ức chế aromataza (ví dụ, anastrozol, letrozol, liarozol, vorozol, exemestan, atamestan), các chất chủ vận và các chất đối kháng LHRH (ví dụ, goserelin axetat, luprolit), các chất ức chế của các yếu tố sinh trưởng (các yếu tố sinh trưởng như, ví dụ, "yếu tố sinh trưởng nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF)", "yếu tố sinh trưởng nguyên bào sợi (FGF)", "yếu tố sinh trưởng nội mạc mạch (VEGF)", "yếu tố sinh trưởng biểu mô (EGF)", "yếu tố sinh trưởng giống insulin (IGF)", "yếu tố sinh trưởng biểu mô người (HER, ví dụ, HER2, HER3, HER4)" và "yếu tố sinh trưởng tế bào gan (HGF)"), các chất

ức chế là ví dụ các kháng thể "yếu tố sinh trưởng", các kháng thể "thụ thể yếu tố sinh trưởng" và các chất ức chế tyrosin kinaza, như, ví dụ, cetuximab, gefitinib, imatinib, lapatinib và trastuzumab); các chất kháng chuyển hóa (ví dụ, chất kháng folat như methotrexat, raltitrexed, chất tương tự pyrimidin như 5-flouraxil, capecitabin và gemcitabin, purin và chất tương tự adenosin như mercaptopurin, thioguanin, cladribin và pentostatin, xytarabin, fludarabin); các chất kháng sinh kháng khối u (ví dụ, anthracyclin như doxorubixin, daunorubixin, epirubixin và idarubixin, mitomycin-C, bleomycin, dactinomycin, plicamycin, streptozocin); các dẫn xuất platin (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, carboplatin); các chất được alkyl hóa (ví dụ, estramustin, meclorethamin, melphalan, clorambuxil, busulfan, dacarbazin, xyclophosphamid, ifosfamid, temozolomid, các nguồn nitơ như, ví dụ, carmustin và lomustin, thiotepe); các chất chống giãn phân (ví dụ, các alkaloid của cây dừa cạn như, ví dụ, vinblastin, vindesin, vinorelbin và vincristin; và các taxan như paclitaxel, docetaxel); các chất ức chế tubulin; các chất ức chế PARP, các chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, các epipodophyllotoxin như, ví dụ, etoposid và etopophos, teniposid, amsacrin, topotecan, irinotecan, mitoxantron), các chất ức chế serin/threonin kinaza (ví dụ, các chất ức chế PDK 1, các chất ức chế B-Raf, các chất ức chế mTOR, các chất ức chế mTORC1, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế mTOR/PI3K kép, các chất ức chế STK 33, các chất ức chế AKT, các chất ức chế PLK 1, các chất ức chế của các CDK, các chất ức chế Aurora kinaza), các chất ức chế tyrosin kinaza (ví dụ, các chất ức chế PTK2/FAK), các chất ức chế sự tương tác protein protein (ví dụ, IAP, Mcl-1, MDM2/MDMX), các chất ức chế MEK, các chất ức chế ERK, các chất ức chế IGF-1R, các chất ức chế thụ thể ErbB, các chất tương tự rapamycin (ví dụ, everolimus, temsirolimus, ridaforolimus, sirolimus) và các chất hóa trị liệu khác nhau như amifostin, anagrelid, clodronat, filgrastin, interferon, interferon alpha, leucovorin, rituximab, procarbazine, levamisol, mesna, mitotan, pamidronat và porfome.

Các chất khác có thể được dùng kết hợp với các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này bao gồm 2-clodesoxyadenosin, 2-flodesoxycytidin, 2-metoxyoestradiol, 2C4, 3-alethin, 131-I-TM-601, 3CPA, 7-etyl-10-hydroxycamptothecin, 16-aza-epothilone B, A 105972, A 204197, abarelix, abirateron, aldesleukin, alemtuzumab, alitretinoin, allopurinol, allovectin-7, altretamin, alvocidib, amonafide, anastrozol, anthrapyrazol, AG-2037, AP-5280, apaziquon, apomin, aranoza,

arglabin, arsenic trioxit, arzoxifen, asparaginas, atamestae, atrasentan, auristatin PE, AVLB, AZ10992, ABX-EGF, AMG-479 (ganitumab), ARRY 162, ARRY 438162, ARRY-300, ARRY-142886/AZD-6244 (selumetinib), ARRY-704/ AZD-8330, AR-12, AR-42, AS-703988, AXL-1717, AZD-8055, AZD-5363, AZD-6244, ARQ-736, ARQ 680, AS-703026 (primasertib), avastin, AZD-2014, azacytidin, azaepothilon B, azonafide, BAY-43-9006, BAY 80-6946, BBR-3464, BBR-3576, bevacizumab, bexaroten, BEZ-235, biricodar dicitrat, BCX-1777, BKM-120, bleocin, BLP-25, BMS-184476, BMS-247550, BMS-188797, BMS-275291, BMS-663513, BMS-754807, BNP-1350, BNP-7787, BIBW 2992 (afatinib, tomtovok), BIBF 1120 (vargatef), BI 836845, BI 2536, BI 6727, BI 836845, BI 847325, BI 853520, BIIB-022, axit bleomycinic, bleomycin A, bleomycin B, brivanib, bryostatin-1, bortezomib, brostallicin, busulfan, BYL-719, CA-4 prodrug, CA-4, CapCell, calcitriol, calusteron, canertinib, canfosfamid, capecitabin, carboplatin, carboxyphthalatoplatin, carmustin, CCI-779, CC-115, CC-223, CEP-701, CEP-751, CBT-1 cefixim, ceflatonin, ceftriaxon, celecoxib, celmoleukin, cemadotin, cetuximab, chlorambucil, CH4987655/RO-4987655, clotrianisen, cilengitide, cisplatin, CDA-II, CDC-394, CKD-602, CKI-27, cladribin, clofarabin, colchicin, combretastatin A4, các chất ức chế COT, CHS-828, CH-5132799, CLL-Thera, CMT-3 cryptophycin 52, CTP-37, kháng thể đơn dòng CTLA-4, CP-461, CV-247, xyanomorpholinodoxorubixin, xyclophosphamid, xyclosporin, cytarabin, D 24851, dacarbazin, dactinomycin, dalteparin natri, dasatinib, daunorubixin, decitabin, denileukin, denileukin diftitox, deoxorubixin, deoxyrubixin, deoxycoformycin, depsipeptit, desoxyepothilon B, dexamethason, dexrazoxan, dexrazoxanet, diethylstilbestrol, diflomotecan, didox, DMDC, dolastatin 10, docetaxel, doranidazol, doxorubixin, dromostanolon propionat, DS-7423, E7010, E-6201, eculizumab, edatrexat, edotreotit, efaproxiral, eflornithin, các chất ức chế EGFR, EKB-569, EKB-509, enzastaurin, elsamitruxin, epirubixin, epothilon B, epratuzumab, ER-86526, erlotinib, estramustin, ET-18-OCH₃, etynylcytidin, etynyloestradiol, etoposit phosphat, etoposit, exatecan, exatecan mesylat, exemestan, exisulind, fentanyl xitrat, fenretinit, figitumumab, filgrastim, floxuridin, fludarabin, axit folic, flouraxil, FOLFOX, FOLFOX4, FOLFIRI, formestan, fotemustin, fulvestrant, galarubixin, gali maltolat, gefinitib, gemcitabin, gemtuzumab, gemtuzumab ozogamixin, gimatecan, glufosfamid, GCS-IOO, GDC-0623, GDC-0941 (pictrelisib), GDC-0980, GDC-0032,

GDC-0068, GDC-0349, GDC-0879, chất kháng nguyên G17DT, GMK, GPX-100, vắc-xin gp100-peptit, GSK-5126766, GSK-690693, GSK-1120212 (trametinib), GSK-2118436 (dabrafenib), GSK-2126458, GSK-2132231A, GSK-2334470, GSK-2110183, GSK-2141795, GW2016, goserelin axetat, granisetron, herceptin, hexametylmelamin, histamin, histrelin axetat, homoharringtonin, axit hyaluronic, hydroxyure, hydroxyprogesteron caproat, ibandronat, ibritumomab, ibritumomab tiuxetan, idarubixin, idatrexat, idenestrol, IDN-5109, ifosfamid, các chất ức chế IGF-1R, IMC-1C11, IMC-A12 (cixutumumab), imatinib mesylat, imunol, indisulam, interferon alpha-2a, interferon alpha-2b, pegylated interferon alpha-2b, interleukin-2, INK-1117, INK-128, INSM-18, ionafarnib, ipilimumab, iproplatin, irinotecan, irofulven, isohomohalichondrin-B, isoflavon, isotretinoin, ixabepilone, JRX-2, JSF-154, J-107088, kích dục tố nữ liên hợp, kahalid F, ketoconazol, KW-2170, KW-2450, lapatinib ditosylat, leflunomit, lenalidomit, lenograstim, letrozol, leucovorin, leuprolit, leuprolit axetat, leuporelin, levamisol, lexicidronam, LGD-1550, linezolid, lobaplatin, luteti texaphyrin, lometrexol, lomustin, losoxantron, LU 223651, lurtotecan, LY-S6AKT1, LY-2780301, mafosfamid, marimastat, mecloethamin, megestrol axetat, các chất ức chế MEK, MEK-162, melphalan, mercaptopurin, metotrexat, metoxsalen, methyltestosteron, methylprednisolon, MEDI-573, MEN-10755, MDX-H210, MDX-447, MDX-1379, MGTV, midostaurin, axit minodronic, mitomycin, mitomycin C, mitotan, mitoxantron, mivobulin, MK-2206, MK-0646 (dalotuzumab), MLN518, motexafin gadolini, MS-209, MS-275, MX6, nandrolon phenpropionat, nelarabin, neridronat, neratinib, Nexavar, neovastat, nilotinib, nimesulit, nitroglycerin, nofetumomab, nolatrexed, norelin, N-axetylxystein, N-benzylguanin, oblimersen, omeprazol, oncophage, oncoVEX^{GM-CSF}, ormaplatin, ortataxel, oxaliplatin, kháng thể OX44, OSI-027, OSI-906 (linsitinib), kháng thể 4-1BB, oxantrazol, oestrogen, paclitaxel, pamidronat, panitumumab, patupilone, pegfilgrastim, PCK-3145, pegaspargase, pegfilgrastim, PBI-1402, PBI-05204, PDO325901, kháng thể PD-1, PEG-paclitaxel, paclitaxel được làm ổn định bởi albumin, PEP-005, PF-05197281, PF-05212384, PF-04691502, PHT-427, P-04, PKC412, P54, PI-88, pelitinib, pemetrexed, pemetrexed dinatri, pentostatin, pentrix, perifosin, rượu perilylic, pertuzumab, các chất ức chế PI3K, các chất ức chế PI3K/mTOR, PG-TXL, PG2, PLX-4032/RO-5185426 (vemurafenib), PLX-3603/RO-5212054, PT-100, PWT-33597, PX-866, picoplatin, pipobroman,

pivaloyloxymethylbutyrat, pixantron, phenoxodiol O, PKI166, plevitrexed, plicamycin, axit polyprenic, porfiromyxin, prednison, prednisolon, procarbazin, quinacrin, quinamed, quinupristin, R115777, RAF-265, ramosetron, ranpirnaza, rasburicaza, RDEA-119/BAY 869766, RDEA-436, chất tương tự rebeccamycin, các chất ức chế thụ thể tyrosin kinaza (RTK), revimid, RG-7167, RG-7304, RG-7421, RG-7321, RG 7440, rhizoxin, rhu-MAb, rinfabat, risedronat, rituximab, robatumumab, rofecoxib, RO-31-7453, RO-5126766, RO-5068760, RPR 109881A, rubidazon, rubitecan, R-flurbiprofen, RX-0201, S-9788, sabarubixin, SAHA, sargramostim, satraplatin, SB 408075, Se-015/Ve-015, SU5416, SU6668, SDX-101, semustin, seocalcitol, SM-11355, SN-38, SN-4071, SR-27897, SR-31747, SR-13668, SRL-172, sorafenib, spiroplatin, squalamin, streptozocin, axit suberanilohydroxamic, sunitinib, sunitinib maleat, sutent, T 900607, T 138067, TAK-733, TAS-103, tacedinalin, talaporfin, tamoxifen, Tarceva, tariquitar, tasisulam, taxotere, taxoprexin, tazaroten, tegafur, temozolamit, teniposit, tesmilifen, testosteron, testosteron propionat, tesmilifen, testolacton, tetraplatin, tetrodotxin, tezacitabin, thalidomit, theralux, therarubixin, thioguanin, thiotepa, thymalfasin, thymectacin, tiazofurin, tipifarnib, tirapazamin, tocladesin, tomudex, topotecan, toremifen, toremofin, tositumomab, trabectedin, TransMID-107, axit transretinic, traszutumab, tremelimumab, tretinoin, triaxetyluridin, triapine, triciribin, trimetrexat, TLK-286TXD 258, tykerb/tyverb, urocidin, uraxil mù tạt, valrubixin, vatalanib, vinblastin, vincristin, vinflunin, vinorelbin, virulizin, WX-UK1, WX-554, vectibix, vorinostat, xeloda, XELOX, XL-147, XL-228, XL-281, XL-518/R-7420/GDC-0973, XL-765, YM-511, YM-598, ZD-4190, ZD-6474, ZD-4054, ZD-0473, ZD-6126, ZD-9331, ZDI839, ZSTK-474, zoledronat và zosuquidar.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp y học như phẫu thuật hoặc xạ trị, ví dụ, chiếu xạ tia gama, xạ trị bằng chùm tia neutron, xạ trị bằng chùm tia, liệu pháp proton, cận xạ trị, các chất đồng vị phóng xạ toàn thân.

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với corticosteroid như triamcinolon, dexamethason, fluocinolon, cortison, prednisolon, hoặc flumetholon.

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với chất ức chế miễn dịch như fluoxinolon axetonit (Retisert®), rimexolone (AL-2178, Vexol, Alcon), hoặc cyclosporin (Restasis®).

Để điều trị các tình trạng tự miễn và viêm, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất bổ sung được chọn từ Dehydrex™ (Holles Labs), Civamit (Opko), natri hyaluronat (Vismed, Lantibio/TRB Chemedica), xyclosporin (ST-603, Sirion Therapeutics), ARG101(T) (testosterone, Argentis), AGR1012(P) (Argentis), ecabet natri (Senju-Ista), gefarnat (Santen), axit 15-(s)-hydroxyeicosatetraenoic (15(S)-HETE), cevilemin, doxyxycyclin (ALTY-0501, Alacrity), minoxycyclin, iDestrin™ (NP50301, Nascent Pharmaceuticals), xyclosporin A (Nova22007, Novagali), oxytetraxycyclin (Duramycin, MOL1901, Lantibio), CF101 (2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-dihydroxy-5-[6-[(3-iodophenyl)methylamino]purin-9-yl]-N-methyl-oxolan-2-carbamyl, Can-Fite Biopharma), voclosporin (LX212 hoặc LX214, Lux Biosciences), ARG103 (Agentis), RX-10045 (chất tương tự resolvin tổng hợp, Resolvix), DYN15 (Dyanmis Therapeutics), rivoglitazon (DE011, Daiichi Sanko), TB4 (RegeneRx), OPH-01 (Ophtalmis Monaco), PCS101 (Pericor Science), REV1-31 (Evolutec), Lacritin (Senju), rebamipit (Otsuka-Novartis), OT-551 (Othera), PAI-2 (University of Pennsylvania và Temple University), pilocarpin, tacrolimus, pimecrolimus (AMS981, Novartis), loteprednol etabonat, rituximab, diquafosol tetranatri (INS365, Inspire), KLS-0611 (Kissei Pharmaceuticals), dehydroepiandrosteron, anakinra, efalizumab, mycophenolat natri, etanercept (Embrel®), hydroxycloquin, NGX267 (TorreyPines Therapeutics), hoặc thalidomit.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất kháng sinh, chất kháng virus, chất kháng nấm, thuốc gây tê, các chất kháng viêm bao gồm các chất kháng viêm steroid và không steroid, và các chất chống dị ứng. Các ví dụ về các thuốc thích hợp bao gồm các aminoglycosit như amikaxin, gentamycin, tobramycin, streptomycin, netilmycin, và kanamycin; các hợp chất floroquinolon như xiprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, trovafloxacin, lomefloxacin, levofloxacin, và enoxacin; naphtyridin; các hợp chất sulfonamid; polymyxin; chloramphenicol; neomycin; paramomycin; colistimethat; baxitraxin; vancomycin; tetraxycyclin; rifampin và các dẫn xuất của nó ("rifampins"); xycloserin; beta-lactam; cephalosporin; amphotericin; fluconazol; fluxytosin; natamycin; miconazol; ketoconazol; corticosteroid; diclofenac; flurbiprofen; ketorolac; suprofen; cromolyn; lodoxamit; levocabastin; naphazolin; antazolin; pheniramin; hoặc chất kháng sinh azalit.

Một hoặc nhiều dược chất bổ sung có thể được dùng cho bệnh nhân đồng thời hoặc liên tiếp.

IV. Dạng bào chế, dạng liều và việc dùng

Khi được sử dụng làm dược phẩm, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được dùng ở dạng dược phẩm. Các dược phẩm này có thể được bào chế theo cách đã được biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm, và có thể được dùng theo nhiều con đường khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị toàn thân hay tại chỗ được mong muốn và phụ thuộc vào khu vực cần được điều trị. Việc dùng có thể là tại chỗ (bao gồm qua da, vào biểu bì, vào mắt và vào màng nhày bao gồm trong mũi, phân phối vào âm đạo hoặc trực tràng), vào phổi (ví dụ, bằng cách xông hít hoặc bơm phun bột hoặc khí dung, bao gồm bằng máy xông khí dung; trong khí quản hoặc trong mũi), qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng, trong cơ hoặc tiêm hoặc truyền; hoặc dùng trong sọ não, ví dụ, dùng trong tủy mạch hoặc trong não thất. Việc dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng liều lớn duy nhất, hoặc, ví dụ, có thể bằng cách bơm truyền liên tục. Các dược phẩm và dạng bào chế để dùng tại chỗ có thể bao gồm cao dán chứa thuốc thấm qua da, thuốc mỡ, thuốc rửa, thuốc kem, thuốc gel, thuốc nhỏ, thuốc đạn, thuốc xịt, thuốc dạng lỏng và thuốc bột. Các chất mang dược thông thường, dung dịch nước, bột hoặc các chất nền có dầu, các chất làm đặc và các chất tương tự có thể cần thiết hoặc được mong muốn. Hàm lượng của hợp chất có hoạt tính dược nên nằm trong khoảng từ 0,1 đến 90% khối lượng, tốt hơn là từ 0,5 đến 50% khối lượng hợp chất khi toàn bộ, nghĩa là lượng đủ để đạt được khoảng liều cụ thể dưới đây.

Sáng chế cũng bao gồm dược phẩm chứa các muối và các dạng tinh thể là thành phần có hoạt tính dược mô tả trong bản mô tả này, kết hợp với một hoặc nhiều chất mang dược dụng (tá dược). Theo một số phương án, dược phẩm này thích hợp để dùng tại chỗ. Để bào chế các dược phẩm của sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được làm loãng bằng tá dược hoặc bao trong chất mang như vậy dưới dạng, ví dụ, viên nang, túi nhỏ, giấy, hoặc vật chứa khác. Khi tá dược đóng vai trò là chất pha loãng, nó có thể là vật liệu rắn, bán rắn, hoặc lỏng, mà đóng vai trò làm chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Như vậy, các dược phẩm có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên thoi, túi nhỏ, viên nhện, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, si rô, khí dung (như chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví

dụ, lên đến 10% trọng lượng của hợp chất hoạt tính, các viên nang gelatin rắn hoặc mềm, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng, và bột được bao gói vô trùng.

Để chuẩn bị dạng bào chế, hợp chất có hoạt tính ở dạng muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được nghiền để tạo ra cỡ hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần còn lại. Nếu muối hoặc dạng tinh thể về cơ bản không tan, thì nó có thể được nghiền đến cỡ hạt nhỏ hơn 200 lỗ rây. Nếu muối hoặc dạng tinh thể về cơ bản tan trong nước, cỡ hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để tạo ra sự phân bố về cơ bản là đồng nhất trong dạng bào chế, ví dụ, khoảng 40 lỗ rây.

Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được nghiền bằng cách sử dụng quy trình nghiền đã biết như nghiền ướt để thu được cỡ hạt thích hợp để bào chế viên nén và các dạng bào chế khác. Các dạng bào chế được chia nhỏ (ví dụ, cỡ hạt nano) của các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được bào chế bằng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật, ví dụ, xem Công bố đơn quốc tế số WO 2002/000196.

Một số ví dụ về tá dược thích hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm acacia, canxi phosphat, alginat, nhựa tragacan, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, sirô, và metyl xenluloza. Dạng bào chế có thể bao gồm thêm: chất làm trơn như bột talc, magie stearat, và dầu khoáng; chất làm ẩm; chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù; chất bảo quản như metyl- và propylhydroxy-benzoat; chất làm ngọt; và chất điều vị. Các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được điều chế sao cho có tác dụng giải phóng nhanh, duy trì hoặc chậm thành phần hoạt tính sau khi dùng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực này.

Các viên nén thích hợp có thể thu được, ví dụ, bằng cách trộn (các) thành phần có hoạt tính với tá dược đã biết, ví dụ, chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc lactoza, chất phân hủy như tinh bột ngô hoặc axit alginic, chất gắn kết như tinh bột hoặc gelatin, chất làm trơn như magie stearat hoặc bột talc và/hoặc chất để giải phóng chậm, như carboxymetyl xenluloza, xenluloza axetat phtalat, hoặc polyvinyl axetat. Các viên nén cũng có thể bao gồm nhiều lớp.

Các dược phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị, mỗi liều chứa khoảng từ 5 đến 1.000 mg (1 g), tốt hơn là khoảng từ 100 mg đến 500 mg thành phần hoạt tính.

Thuật ngữ "các dạng liều đơn vị" dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm các liều đơn vị cho các đối tượng là người, mỗi đơn vị chứa lượng định trước vật liệu hoạt tính được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược được dụng thích hợp.

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa từ khoảng 5 mg đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa khoảng 5 mg đến khoảng 10 mg, khoảng 10 mg đến khoảng 15 mg, khoảng 15 mg đến khoảng 20 mg, khoảng 20 mg đến khoảng 25 mg, khoảng 25 mg đến khoảng 30 mg, khoảng 30 mg đến khoảng 35 mg, khoảng 35 mg đến khoảng 40 mg, khoảng 40 mg đến khoảng 45 mg, hoặc khoảng 45 mg đến khoảng 50 mg thành phần hoạt tính. Các liều được mô tả có thể là lượng cụ thể của muối hoặc dạng tinh thể cụ thể, hoặc lượng muối hoặc dạng tinh thể cụ thể mà tạo ra liều cụ thể của hợp chất bazơ tự do (cụ thể là *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit).

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa từ khoảng 50 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa khoảng 50 mg đến khoảng 100 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 150 mg, khoảng 150 mg đến khoảng 200 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 250 mg, khoảng 250 mg đến khoảng 300 mg, khoảng 350 mg đến khoảng 400 mg, hoặc khoảng 450 mg đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính. Các liều được mô tả có thể là lượng cụ thể của muối hoặc dạng tinh thể cụ thể, hoặc lượng muối hoặc dạng tinh thể cụ thể mà tạo ra liều cụ thể của hợp chất bazơ tự do (cụ thể là *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit).

Theo một số phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa từ khoảng 500 mg đến khoảng 1.000 mg thành phần hoạt tính. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ đánh giá rằng điều này thể hiện các hợp chất hoặc dược phẩm chứa khoảng 500 mg đến khoảng 550 mg, khoảng 550 mg đến khoảng 600 mg, khoảng 600 mg đến khoảng 650 mg, khoảng 650 mg đến khoảng 700 mg, khoảng 700 mg đến khoảng 750 mg, khoảng 750 mg đến khoảng 800 mg, khoảng 800 mg đến khoảng 850 mg, khoảng 850 mg đến khoảng 900 mg, hoặc khoảng 900 mg đến khoảng 1.000 mg thành

phần hoạt tính. Các liều được mô tả có thể là lượng cụ thể của muối hoặc dạng tinh thể cụ thể, hoặc lượng muối hoặc dạng tinh thể cụ thể mà tạo ra liều cụ thể của hợp chất bazơ tự do (cụ thể là *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit).

Các liều cụ thể có thể được dùng một lần một ngày, hoặc nếu cần, được dùng nhiều lần một ngày, ví dụ, hai lần, ba lần, hoặc bốn lần một ngày.

Hợp chất hoạt tính có thể có hiệu quả ở khoảng liều rộng và nói chung được dùng với lượng hữu hiệu về mặt dược dụng. Tuy nhiên, cần hiểu rằng, liều được dùng thực tế thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các tình huống thích hợp, bao gồm tình trạng bệnh lý cần được điều trị, tuổi, trọng lượng cơ thể, và đáp ứng của bệnh nhân cụ thể, mức độ nghiêm trọng của hội chứng của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các dược phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính chính được trộn với tá dược để tạo ra tiền chế phẩm chứa hỗn hợp đồng nhất của muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này. Khi đề cập đến các thành phần tiền chế phẩm dưới dạng đồng nhất, thành phần hoạt tính thường được phân tán đều trong toàn bộ dược phẩm sao cho dược phẩm có thể được chia nhỏ tiếp một cách dễ dàng thành các dạng liều đơn vị hữu hiệu như nhau như viên nén, viên tròn và viên nang. Sau đó, tiền chế phẩm rắn được chia nhỏ tiếp thành các dạng liều đơn vị có dạng được mô tả trên đây chứa từ, ví dụ, khoảng từ 0,1 đến 1000 mg thành phần hoạt tính.

Viên nén hoặc viên tròn chứa muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này có thể được bao hoặc nếu không thì được trộn để tạo ra dạng liều thuận tiện cho tác dụng kéo dài. Các viên nén được bao có thể được điều chế bằng cách bao lõi được tạo ra tương tự viên nén bằng các chất thường được sử dụng cho lớp phủ viên nén, ví dụ, colidon hoặc senlac, gôm arabic, bột talc, titan dioxit hoặc đường. Để đạt được sự giải phóng chậm hoặc ngăn ngừa sự không tương thích, lõi này cũng có thể bao gồm một số lớp. Tương tự, lớp phủ viên nén có thể bao gồm một số lớp để đạt được sự giải phóng chậm, có thể sử dụng tá dược được đề cập ở trên cho viên nén.

Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm thành phần liều bên trong và liều bên ngoài, thành phần liều bên ngoài ở dưới dạng vỏ của thành phần liều bên trong. Hai thành phần có thể được tách bằng lớp tan trong ruột, có vai trò để chống lại sự phân hủy trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua nguyên vẹn vào tá tràng hoặc

được làm chậm giải phóng. Nhiều nguyên liệu có thể được sử dụng cho các lớp tan trong ruột này hoặc lớp bao này, các nguyên liệu này bao gồm một số axit polyme và hỗn hợp các axit polyme có các nguyên liệu như senlac, rượu xetylic, và xenluloza axetat.

Các dạng lỏng trong đó muối, dạng tinh thể và được phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp để dùng qua đường miệng hoặc tiêm bao gồm dung dịch nước, sirô có hương vị thích hợp, dung dịch nước hoặc hỗn dịch dầu, và nhũ dịch có hương vị với các dầu ăn được như dầu hạt bông, dầu vừng, dầu dừa, hoặc dầu lạc, cũng như còn ngọt và các chất dẫn thuốc được dùng tương tự. Mặc dù dạng bào chế lỏng trong đó muối được hòa tan sẽ thường không chứa muối ở dạng tinh thể, các muối và các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này, tuy nhiên, sẽ là hữu dụng để điều chế dạng bào chế lỏng, ví dụ, bằng cách hòa tan muối hoặc dạng tinh thể của nó trong môi trường thích hợp.

Dung dịch để tiêm và truyền có thể được điều chế theo cách thông thường, ví dụ, bằng việc bổ sung chất đẳng trương, chất bảo quản như p-hydroxybenzoat, hoặc chất làm ổn định như muối kim loại kiềm của axit etylendiamin tetraaxetic, tùy ý sử dụng chất nhũ hóa và/hoặc chất phân tán, trong khi nếu nước được sử dụng dưới dạng chất pha loãng, ví dụ, dung môi hữu cơ có thể tùy ý được dùng dưới dạng chất solvat hóa hoặc chất hỗ trợ hòa tan, và được chuyển vào lọ nhỏ tiêm hoặc ống thuốc hoặc chai truyền.

Viên nang chứa một hoặc nhiều chất có hoạt tính hoặc kết hợp của chất có hoạt tính có thể, ví dụ, được điều chế bằng cách trộn chất có hoạt tính với chất mang trợ như lactoza hoặc sorbitol và đóng gói chúng vào viên nang gelatin.

Các dược phẩm để xông hít hoặc bơm bao gồm dung dịch và hỗn dịch được dùng, dung dịch nước hoặc các dung môi hữu cơ, hoặc các hỗn hợp của chúng, và bột. Các dược phẩm lỏng hoặc rắn có thể chứa tá dược được dùng thích hợp như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, các chế phẩm được dùng theo đường miệng hoặc đường hô hấp qua mũi để có tác dụng tại chỗ hoặc toàn thân. Các dược phẩm có thể tạo khí dung bằng cách sử dụng các khí trơ. Dung dịch được tạo khí dung có thể được hít trực tiếp từ thiết bị xông khí dung hoặc thiết bị xông khí dung có thể được gắn với mặt nạ dưỡng khí, hoặc máy thở áp lực dương ngắt quãng. Các dược phẩm dạng dung dịch, hỗn dịch, hoặc bột có thể được dùng qua đường miệng hoặc mũi từ các thiết bị giúp phân phối dạng bào chế theo cách thích hợp.

Các dạng bào chế tại chỗ có thể chứa một hoặc nhiều chất mang thông thường. Theo một số phương án, thuốc mỡ có thể chứa nước và một hoặc nhiều chất mang kỵ nước được chọn từ, ví dụ, parafin lỏng, polyoxyetylen alkyl ete, propylen glycol, vazolin trắng, và dạng tương tự. Các chế phẩm chất mang của thuốc kem có thể có thể dựa trên nước kết hợp với glyxerol và một hoặc nhiều thành phần khác, ví dụ, glyxerinmonostearat, PEG-glyxerinmonostearat và rượu xetylstearyl. Thuốc gel có thể được bào chế bằng cách sử dụng rượu isopropyl và nước, kết hợp một cách thích hợp với các thành phần khác như, ví dụ, glyxerol, hydroxyetyl xenluloza, và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, dạng bào chế tại chỗ chứa ít nhất khoảng 0,1% khối lượng, ít nhất khoảng 0,25% khối lượng, ít nhất khoảng 0,5% khối lượng, ít nhất khoảng 1% khối lượng, ít nhất khoảng 2% khối lượng, hoặc ít nhất khoảng 5% khối lượng hợp chất theo sáng chế. Dạng bào chế tại chỗ có thể được đóng gói thích hợp trong ống, ví dụ, 100 g, được kết hợp tùy ý với hướng dẫn điều trị chỉ định chọn lọc, ví dụ, bệnh vẩy nến hoặc tình trạng bệnh lý về da khác.

Lượng muối hoặc dạng tinh thể hoặc dược phẩm được dùng cho bệnh nhân sẽ khác nhau phụ thuộc vào thành phần được dùng, mục đích của việc dùng, như phòng ngừa hoặc điều trị, tình trạng của bệnh nhân, phương thức dùng, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng điều trị bệnh, các dược phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân đã bị bệnh với lượng đủ để chữa hoặc ít nhất là chấm dứt các hội chứng của bệnh hoặc các biến chứng của bệnh. Các liệu hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng bệnh cũng như đánh giá của bác sĩ y khoa phụ thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, trọng lượng cơ thể và tình trạng tổng thể của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Liều điều trị của hợp chất theo sáng chế có thể khác nhau theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể mà phương pháp điều trị được thực hiện, phương thức dùng hợp chất này, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân và đánh giá của bác sĩ y khoa. Tỷ lệ nồng độ của hợp chất theo sáng chế trong dược phẩm có thể khác nhau phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm liều, các tính chất hóa học (ví dụ, độ kỵ nước), và đường dùng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được cung cấp dưới dạng dung dịch đậm sinh lý trong nước chứa khoảng từ 0,1% đến 10% khối lượng/thể tích của hợp chất để dùng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều điển hình nằm trong khoảng từ 1 µg/kg đến 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều này có thể phụ thuộc vào các

yếu tố thay đổi được như loại và mức độ tiến triển của bệnh hoặc rối loạn, tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể, độ hiệu nghiệm sinh học tương đối của hợp chất được chọn, thành phần tá dược, và đường dùng. Các liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng liều nhận được từ các hệ thử nghiệm *in vitro* hoặc mô hình động vật.

Mong muốn rằng liều thích hợp để dùng cho người sẽ nằm trong khoảng từ 50 mg đến khoảng 2000 mg, ví dụ, từ khoảng 100 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 400 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 600 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 800 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1000 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1200 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1400 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1500 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1600 mg đến khoảng 2000 mg, khoảng 1800 mg đến khoảng 2000 mg, từ khoảng 50 mg đến khoảng 1500 mg, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 400 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 600 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 800 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 1000 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 1200 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 1250 mg đến khoảng 1500 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 1000 mg, từ khoảng 100 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 400 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 600 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 800 mg đến khoảng 1000 mg, khoảng 50 mg đến khoảng 500 mg, khoảng 100 mg đến khoảng 500 mg, khoảng 200 mg đến khoảng 500 mg, khoảng 400 mg đến khoảng 500 mg, hoặc liều bằng khoảng 50 mg, khoảng 100 mg, khoảng 150 mg, khoảng 200 mg, khoảng 250 mg, khoảng 300 mg, khoảng 350 mg, khoảng 400 mg, khoảng 450 mg, khoảng 500 mg, khoảng 600 mg, khoảng 700 mg, khoảng 750 mg, khoảng 800 mg, khoảng 900 mg, khoảng 1000 mg, khoảng 1200 mg, khoảng 1400 mg, khoảng 1500 mg, khoảng 1600 mg, khoảng 1800 mg hoặc khoảng 2000 mg. liều thích hợp cụ thể có thể là liều của chính muối của nó, hoặc liều của muối tạo ra lượng cụ thể của hợp chất bazơ tự do (cụ thể là *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit).

Các dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa một hoặc nhiều dược chất bổ sung như hợp chất hóa trị liệu, steroid, hợp chất kháng viêm, hoặc chất ức chế miễn dịch, các ví dụ về các chất này được liệt kê trên đây.

Các ví dụ về dạng bào chế dưới đây minh họa sáng chế mà không giới hạn phạm

vi của nó:

Ví dụ về chế phẩm được

A)	<u>Viên nén</u>	<u>Mỗi viên nén</u>
	muối hoặc dạng tinh thể của hợp chất	100 mg
	lactosa	140 mg
	tinh bột ngô	240 mg
	polyvinylpyrrolidon	15 mg
	magie stearat	5 mg
		=====
		500 mg

Chất có hoạt tính được nghiền nhỏ, lactosa và một ít tinh bột ngô được trộn cùng nhau. Hỗn hợp được sàng lọc, sau đó được làm ẩm bằng dung dịch polyvinylpyrrolidon trong nước, được khuấy trộn, tạo hạt ướt và làm khô. Các hạt, tinh bột ngô còn lại và magie stearat được sàng lọc và được trộn cùng nhau. Hỗn hợp được nén để tạo ra viên nén có hình dạng và kích cỡ thích hợp.

B)	<u>Viên nén</u>	<u>Mỗi viên nén</u>
	muối hoặc dạng tinh thể của hợp chất	80 mg
	lactosa	55 mg
	tinh bột ngô	190 mg
	xenluloza vi tinh thể	35 mg
	polyvinylpyrrolidon	15 mg
	tinh bột natricarboxymetyl	23 mg
	magie stearat	2 mg
		=====
		400 mg

Chất có hoạt tính được nghiền nhỏ, một ít tinh bột ngô, lactosa, xenluloza vi tinh thể và polyvinylpyrrolidon được trộn cùng nhau, hỗn hợp được sàng lọc và được trộn với

tinh bột ngô còn lại và nước để tạo hạt mà được làm khô và được sàng lọc. Tinh bột natricarboxymetyl và magie stearat được bổ sung và được trộn và hỗn hợp được nén để tạo ra viên nén có kích cỡ thích hợp.

V. Kit

Sáng chế cũng bao gồm các kit dược hữu dụng, ví dụ, trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến B-RAF như bệnh ung thư, bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa dược phẩm chứa lượng có tác dụng điều trị bệnh của muối hoặc dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả này. Các kit này có thể còn bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần kit dược thông thường khác nhau như, ví dụ, vật chứa có một hoặc nhiều chất mang dược dụng, các vật chứa khác, v.v., sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Hướng dẫn, hoặc tờ gài hoặc nhãn, chỉ ra lượng thành phần được dùng, hướng dẫn sử dụng, và/hoặc hướng dẫn trộn các thành phần, cũng có thể được bao gồm trong kit.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn bằng các ví dụ cụ thể. Các ví dụ dưới đây được đưa ra nhằm mục đích minh họa, và không nhằm làm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ dễ dàng nhận thấy nhiều thông số không quan trọng có thể được thay đổi hoặc biến đổi để có được kết quả về cơ bản là tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương pháp chung

Trong các ví dụ dưới đây, trừ khi được chỉ ra khác, phân tích nhiễu xạ bột tia X được thực hiện trên nhiễu xạ kế bột STOE STADI ở chế độ truyền lắp với thiết bị nhạy cảm vị trí (PSD) và Cu-anot là nguồn tia X có phóng xạ $\text{CuK}\alpha 1$ đơn sắc. ($\lambda = 1,54056$ Å, 40kV, 40mA). Điều kiện đo chung:

- Góc bắt đầu – 3°
- Góc dừng – 40°
- Lấy mẫu – 0,02 deg.
- Tốc độ quét – 10 giây/bước.

Phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện trên thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai TA, mẫu Q2000 sử dụng kích cỡ mẫu bằng 8-10 mg. Các điều kiện thử

nghiệm chung: 25-350°C ở 10°C/phút.

Phân tích nhiệt trọng (TGA) được thực hiện trên thiết bị phân tích nhiệt trọng TA, mẫu Q5000 với các điều kiện dưới đây: nghiêng ở 10°C/phút đến 350°C.

Sự hấp thụ hơi động (DVS) được thực hiện trong bộ phân tích hấp thụ nước IGAsorp từ Hiden Isochema. Đường đẳng nhiệt hấp phụ và giải hấp được thực hiện ở nhiệt độ 25°C có khoảng cách các bước là 10% độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 0% độ ẩm tương đối lên đến 90% độ ẩm tương đối.

Đối với HPLC-khối phổ/UV-phép đo phổ, thời gian lưu/MS-ESI⁺ để xác định đặc điểm của các hợp chất ví dụ theo sáng chế được tạo ra bằng cách sử dụng thiết bị HPLC-MS (sắc ký lỏng hiệu năng cao có bộ phát hiện khối lượng). Các hợp chất mà rửa giải ở đỉnh tiêm tạo ra thời gian lưu $t_{Ret.} = 0,00$. Các phương pháp được mô tả trong các ví dụ dưới đây.

HPLC-MS phương pháp A

HPLC:	Agilent 1100 Series	
MS:	Agilent LC/MSD SL	
Cột:	Waters, XBridge™ C18, 5 μm, 2,1 x 50 mm	
Chất rửa giải:	A: H ₂ O (5 mM (NH ₄) ₂ CO ₃ , 19 mM NH ₃)	
	B: Mức độ axetonitril HPLC	
Phát hiện:	MS: Chế độ dương và âm	
Khoảng khối lượng:	120 – 800 m/z	
Tốc độ dòng:	1,20 mL/phút	
Nhiệt độ cột:	rt	
Gradient:	0,00 phút	5 % B
	0,00 – 1,25 phút	5 % → 95 % B
	1,25 – 2,00 phút	95 % B

HPLC-MS phương pháp B

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters, XBridge™ C18, 2,5 µm, 2,1 x 20 mm

Chất rửa giải: A : H₂O (NH₃ 0,1%)
B : Mức độ axetonitril HPLC

Phát hiện: MS: Chế độ dương và âm

Khoảng khối lượng: 120 – 800 m/z

Tốc độ dòng: 1,00 mL/phút

Nhiệt độ cột: 60°C

Gradient: 0,00 phút 5 % B
0,00 – 2,5 phút 5 % → 95 % B
2,50 – 2,8 phút 95 % B

HPLC-MS phương pháp C

HPLC: Agilent 1100 Series

MS: Agilent LC/MSD SL

Cột: Waters, Sunfire™ C18, 5 µm, 2,1 x 50 mm

Chất rửa giải: A : H₂O (HCOOH 0,2%)
B : Mức độ axetonitril HPLC (HCOOH 0,2%)

Phát hiện: MS: Chế độ dương và âm

Khoảng khối lượng: 120 – 800 m/z

Tốc độ dòng: 1,20 mL/phút

Nhiệt độ cột: rt

Gradient: 0,00 phút 5 % B
0,00 – 1,5 phút 5 % → 95 % B
1,50 – 2,00 phút 95 % B

Phép đo độ hòa tan cân bằng

Các dung dịch bão hòa được chuẩn bị trong các đĩa bằng cách bổ sung thể tích

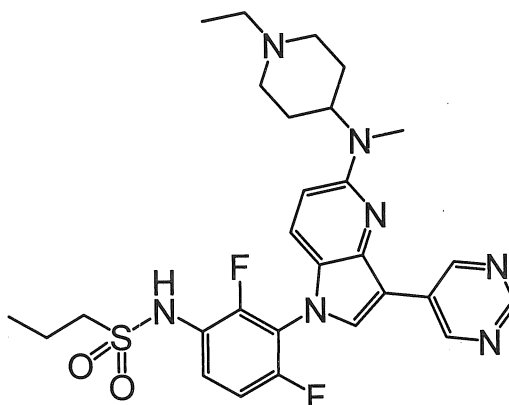
thích hợp của môi trường chứa nước được chọn (thường nằm trong khoảng từ 0,25 đến 1,5 mL) vào mỗi lỗ mà chứa lượng đã biết của chất làm được chất rắn (thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 5,0 mg). Các lỗ được lắc hoặc được khuấy trong thời gian định trước (thường nằm trong khoảng từ 2 đến 24 giờ) và sau đó được lọc bằng cách sử dụng màng lọc thích hợp (thường là bộ lọc PTFE có cỡ lỗ bằng 5 μm). Sự hấp thụ của bộ lọc được tránh khỏi bằng cách loại bỏ một số giọt đầu tiên của dịch lọc. Lượng chất làm được chất được hòa tan được xác định bằng phép đo quang phổ UV. Ngoài ra, độ pH của dung dịch bão hòa chứa nước được đo bằng cách sử dụng thiết bị đo độ pH điện cực bằng thủy tinh.

Phép đo tốc độ hòa tan nội tại

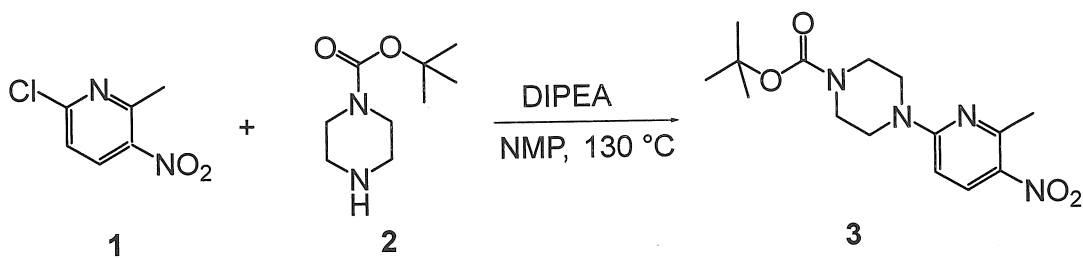
Tốc độ hòa tan nội tại của muối 3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được xác định trong môi trường chứa nước nằm trong khoảng độ pH từ 1,1 đến 7,4 sử dụng phương pháp đĩa xoay duy trì diện tích bề mặt không đổi.

Chất làm được chất (5 mg) được nén ở 356,1 Newton trong 60 giây để tạo hình đĩa. Các đĩa này được cài vào vật giữ mẫu lắp khít vào thiết bị kiểm tra hòa tan thu nhỏ. Môi trường hòa tan được khuấy ở 200 vòng/phút ở nhiệt độ 37°C. Các mẫu được rút tự động mỗi phút hai lần từ ống hòa tan và được thử nghiệm bằng phép đo quang phổ UV.

Điều chế *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (BI 882370)

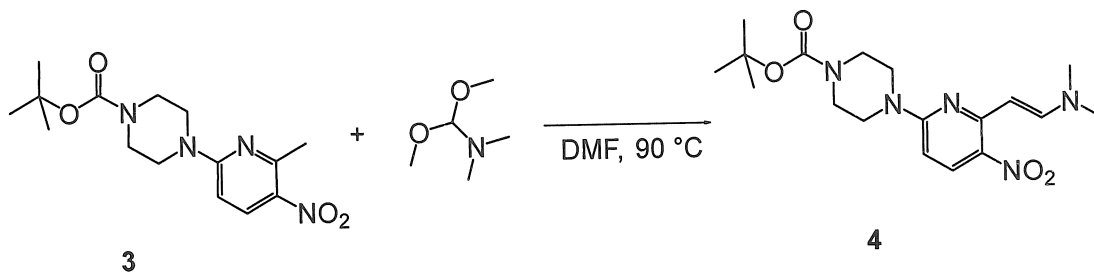


Bước 1. *Tert*-butyl este của axit 4-(6-Metyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carboxylic (3)



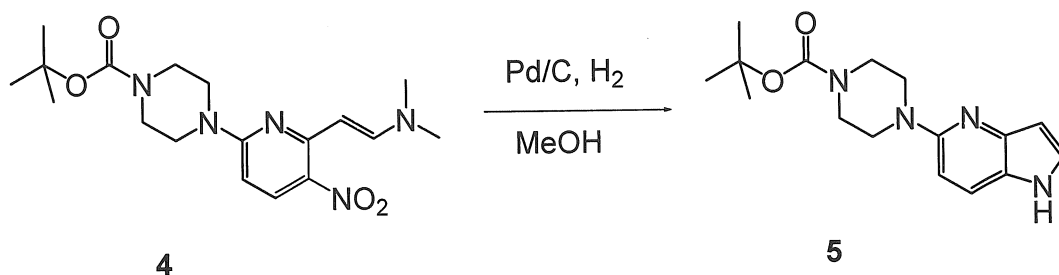
DIPEA (62,82 mL, 0,435 mol) được bổ sung vào dung dịch của 6-clo-3-nitro-2-methylpyridin (1) (50 g, 290 mmol) và N-Boc-piperazin (2) (53,95 g, 290 mmol) trong MeCN (200 mL) khô và được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 50°C. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeCN và nước và được khuấy trong 30 phút. Sản phẩm kết tủa thu được bằng cách lọc, được rửa bằng nước và chất rắn được làm khô trong chân không.

Bước 2. *Tert*-butyl este của axit 4-[6-((*E*)-2-Dimethylamino-vinyl)-5-nitropyridin-2-yl]-piperazin-1-carboxylic (4)



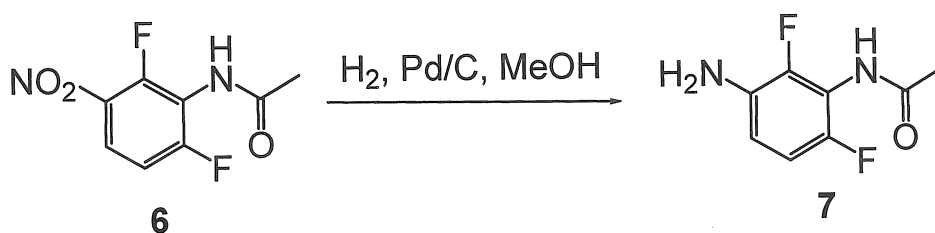
Bổ sung *N,N*-dimetylformamit dimetylaxetal (14,47 g, 121 mmol) vào dung dịch đã khuấy của *tert*-butyl este của axit 4-(6-metyl-5-nitro-pyridin-2-yl)-piperazin-1-carboxylic (3) (13 g, 40,3 mmol) trong DMF (35 mL) và được khuấy trong khí argon trong 36 giờ ở nhiệt độ 90°C. Bổ sung thêm 1,5 đương lượng *N,N*-dimetylformamit dimetylaxetal và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 90°C. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan và được cô trong chân không. Cặn được sử dụng mà không cần tinh chế thêm cho bước tiếp theo.

Bước 3. *Tert*-butyl este của axit 4-(1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-5-yl)piperazin-1-carboxylic (5)



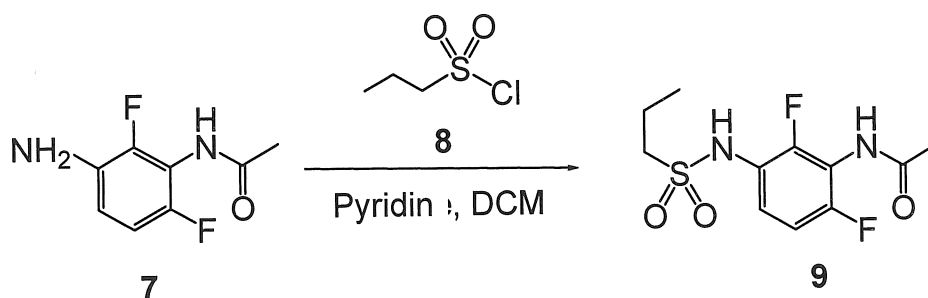
Tert-butyl este của axit 4-[6-((*E*)-2-Dimethylamino-vinyl)-5-nitro-pyridin-2-yl]-piperazin-1-carboxylic (36,4 g, 96 mmol) được hấp thụ trong MeOH, Pd/C (0,56 g, 10%) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa trong nồi hấp ở 60 psi trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ NP MPLC. Sản phẩm chứa các phần của hợp chất (5) (HPLC-MS phương pháp B: $t_{\text{Ret.}} = 1,55$ phút; MS $(M+H)^+ = 303$) được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không.

Bước 4. N-(3-Amino-2,6-diflophenyl)axetamit (7)



Hợp chất (6) (55,0 g, 254 mmol) được hấp thụ trong MeOH (1,0 L). Pd/C (10,0 g, 10%) được bổ sung và hỗn hợp được hydro hóa trong nồi hấp ở 200 psi trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng NP-MPLC trên silicagel bằng cách sử dụng DCM/MeOH (96:4) làm chất rửa giải. Sản phẩm chứa các phần của hợp chất trung gian anilin (HPLC-MS phương pháp B: $t_{\text{Ret.}} = 0,25$ phút; MS $(M-H)^- = 185$) được kết hợp và được làm bay hơi.

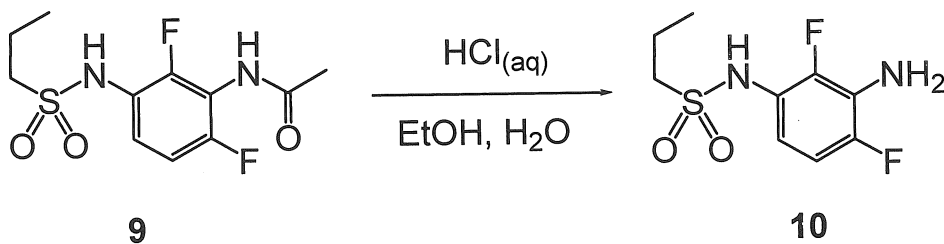
Bước 5. N-(2,6-Diflo-3-(propylsulfonamido)phenyl)axetamit (9)



Pyridin (6,6 mL, 75 mmol) và *n*-propan sulfonyl clorit (8) (29,5 mL, 263 mmol)

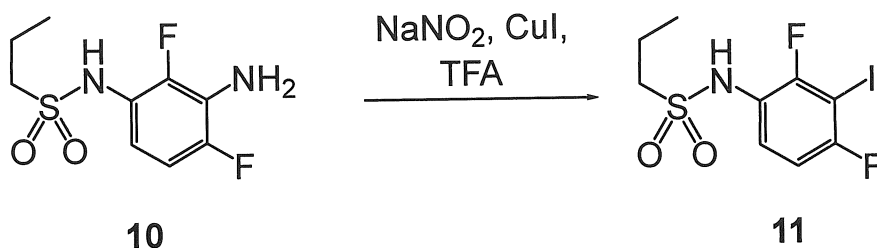
được bổ sung vào hợp chất trung gian anilin (35,0 g, 188 mmol) trong DCM (100 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (200 mL), được rửa bằng H₂O và HCl (chứa nước, 1 N) và các lớp được tách ra, làm khô trên MgSO₄ và được làm bay hơi để tạo ra sulfonamit (**9**) mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Bước 6. N-(3-Amino-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (**10**)



Anilin được sulfonyl hóa (**9**) (38,0 g, 130 mmol) được hấp thụ trong EtOH (250 mL), H₂O (200 mL) và axit clohydric đặc (200 mL) và được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, NaOH chứa nước (4 N) được bổ sung cho đến khi đạt đến độ pH = 6 và hỗn hợp được chiết 2 lần bằng DCM. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi để tạo ra anilin khử axyl (**10**) (HPLC-MS phương pháp B: $t_{Ret.} = 0,22$ phút; MS (M-H)⁻ = 249) dưới dạng hydroclorua mà được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

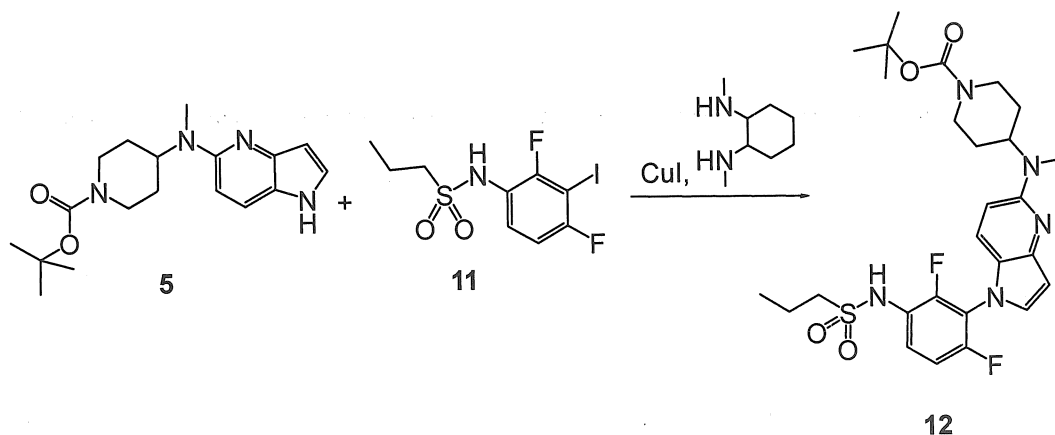
Bước 7. N-(2,4-Diflo-3-iodophenyl)propan-1-sulfonamit (**11**)



Hydroclorua của hợp chất (**10**) được hấp thụ trong DCM và được chiết bằng dung dịch NaHCO₃. Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được làm bay hơi. Bổ sung từng phần nhỏ NaNO₂ (1,96 g, 28,4 mmol) vào bazơ tự do (**10**) (3,55 g, 14,21 mmol) trong TFA (80 mL) ở nhiệt độ 0°C và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. KI (23,83 g, 142 mmol) được bổ sung và việc khuấy được tiếp tục thêm 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng Et₂O và được khuấy trong 1 giờ. Dung dịch Na₂S₂O₃ (bán đặc) được bổ sung và hỗn hợp được chiết 3 lần bằng Et₂O. Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô trong chân không. Cặn được tinh chế

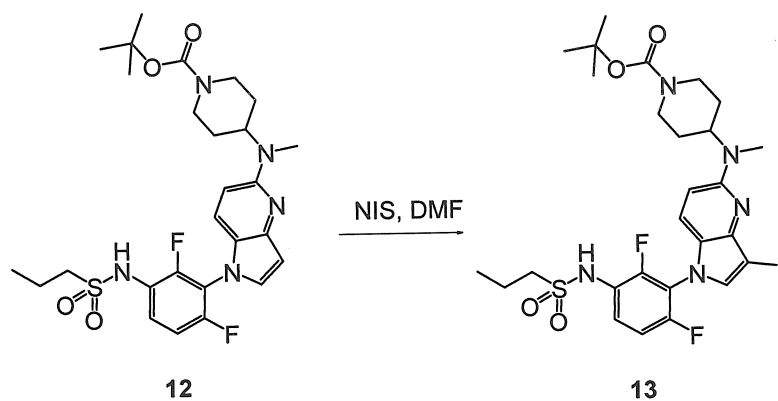
bằng sắc ký cột nhờ NP MPLC. Sản phẩm chứa các phần của hợp chất (11) (HPLC-MS phương pháp A: $t_{\text{Ret.}} = 1,58$ phút; $\text{MS (M+H)}^+ = 360$) được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không.

Bước 8. *Tert*-butyl este của axit 4-((1-(2,6-diflo-3-(propylsulfonamido)phenyl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-5-yl)(metyl)amino)piperidin-1-carboxylic (12)



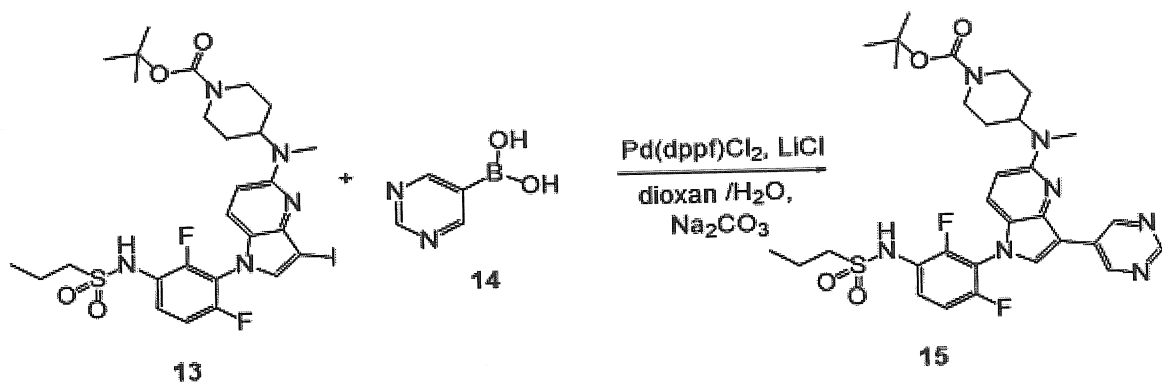
1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin (5) (10,0 g, 30,27 mmol), sulfonamit (11) (16,4 g, 45,4 mmol), CuI (576 mg, 3,03 mmol), *trans*-(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bismetyl-1,2-xyclohexandiamin (1,91 mL, 12,1 mmol) và Cs_2CO_3 (29,6 g, 90,85 mmol) được hấp thụ trong toluen khô (3 mL) và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng argon và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 120°C. Sau khi bổ sung thêm CuI (576 mg, 3,03 mmol), *trans*-(1*R*,2*R*)-*N,N'*-bismetyl-1,2-xyclohexandiamin (1,91 mL, 12,1 mmol) và Cs_2CO_3 (20,0 g, 60,0 mmol) hỗn hợp phản ứng được khuấy thêm trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không, cặn được hấp thụ trong DCM và được chiết bằng dung dịch NaHCO_3 (bản đặc). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , được lọc, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế nhờ NP-MPLC. Sản phẩm chứa các phần của (12) (HPLC-MS phương pháp C: $t_{\text{Ret.}} = 1,62$ phút; $\text{MS (M+H)}^+ = 564$) được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không.

Bước 9. *Tert*-butyl este của axit 4-((1-(2,6-Diflo-3-(propylsulfonamido)phenyl)-3-iodo-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-5-yl)(metyl)amino)piperidin-1-carboxylic (13)



Bổ sung NIS (474 mg, 2,1 mmol) vào dung dịch của sulfonamit (**12**) (1,078 g, 1,9 mmol) trong DMF (4 mL)/THF (100 μ L) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 30 mL DCM và được chiết bằng dung dịch NaHCO₃ (bán đặc). Lỏng hữu cơ kết hợp được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột nhờ RP HPLC. Sản phẩm chứa các phần của (**13**) (HPLC-MS phương pháp B: $t_{Ret.}$ = 2,035 phút; MS (M+H)⁺ = 688) được làm khô lạnh.

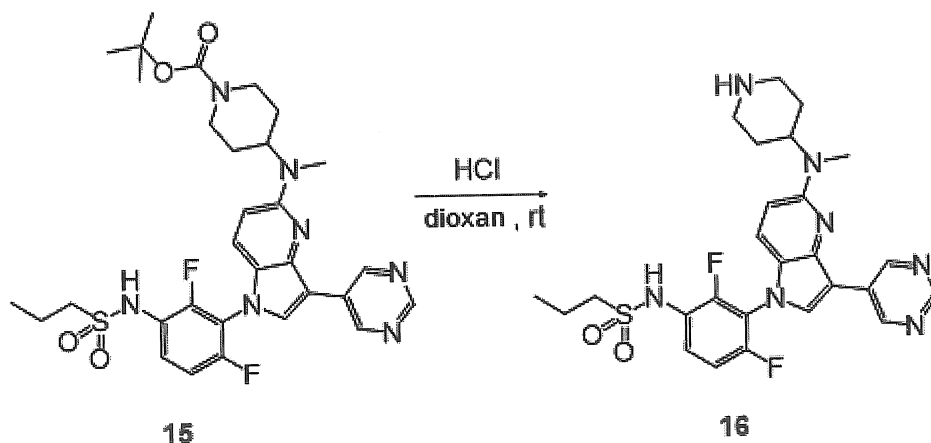
Bước 10. Tert-butyl este của axit 4-((1-(2,6-Diflo-3-(propylsulfonamido)-phenyl)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl)(metyl)amino)piperidin-1-carboxylic (15)



Sulfonamit (**13**) (770 mg, 1,12 mmol), axit pyrimidin-5-yl-boronic (**14**) (194 mg, 1,57 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (82 mg, 0,11 mmol), LiCl (142 mg, 3,35 mmol) và Na₂CO₃ (294 mg, 2,8 mmol) được hấp thụ trong dioxan/H₂O (tỷ lệ hỗn hợp 2:1, 12 mL), và hỗn hợp tạo thành được rửa bằng argon và được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng DCM và được chiết bằng dung dịch NaHCO₃ (bán đặc). Lốp hữu cơ được làm khô trên MgSO₄, được lọc, Isolute® được bổ sung, dung môi được loại bỏ trong chân không và cặn được tinh chế nhờ RP HPLC. Sản phẩm chứa các phần

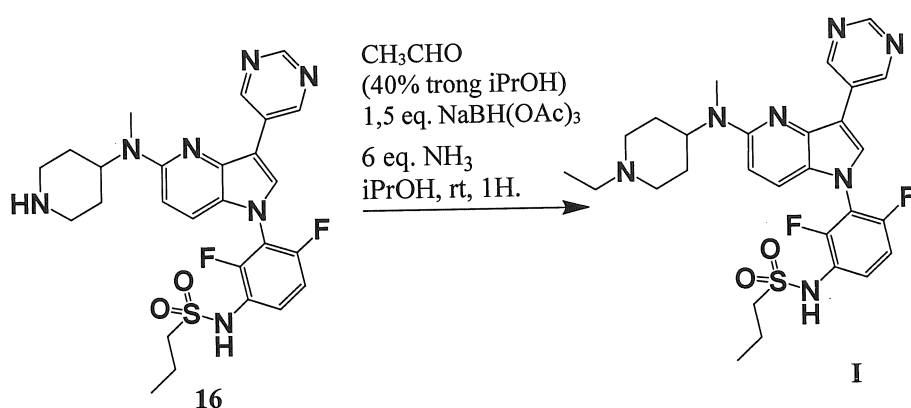
của (15) (HPLC-MS phương pháp C: $t_{Ret.} = 2,149$ phút; MS $(M+H)^+ = 642$) được làm khô lạnh.

Bước 11. *N*-(2,4-Diflo-3-(5-(metyl(piperidin-4-yl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)phenyl)propan-1-sulfonamit



Bổ sung HCl (trong dioxan, 4 N, 2 mL) vào dung dịch của hợp chất ví dụ (15) (154 mg, 0,24 mmol) trong DCM/MeOH (1:1, 4 mL) và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung môi được loại bỏ trong chân không. Hợp chất thu được (16) (HPLC-MS phương pháp B: $t_{Ret.} = 1,02$ phút; MS $(M+H)^+ = 542$) được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

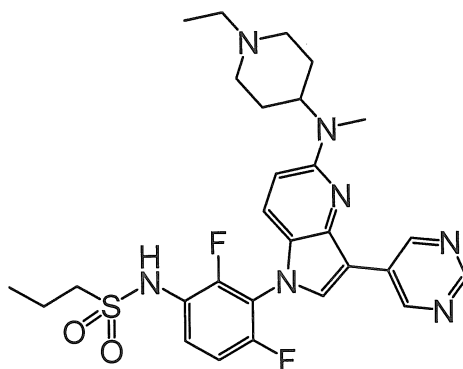
Bước 12. *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1H-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (I)



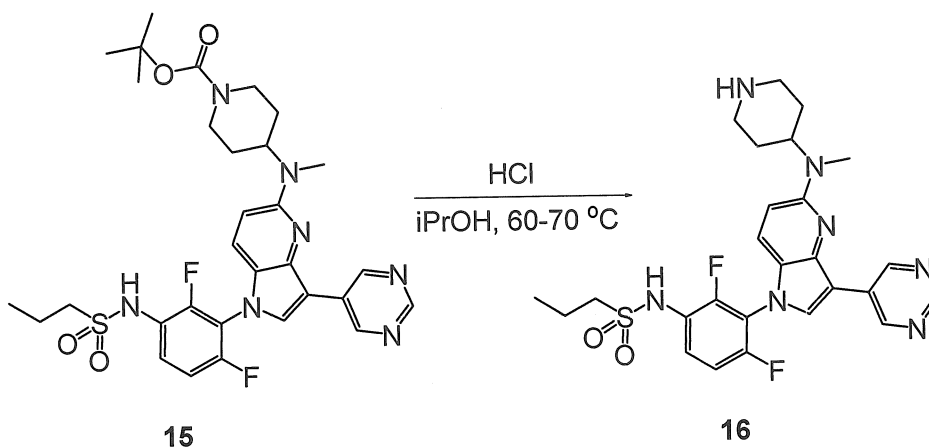
Hợp chất I thu được từ hợp chất (16) bằng sự alkyl hóa khử bằng axetaldehyt (40% trong iPrOH) trong sự có mặt 1,5 đương lượng natri axetoxyborohydrua trong iPrOH. Sản phẩm thô được tái kết tinh từ ethanol để thu được hợp chất ở tiêu đề ở hiệu suất 84%.

Tổng hợp quy mô lớn *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-

1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (BI 882370)



Bước 1. N-(2,4-Diflo-3-(5-(metyl(piperidin-4-yl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)phenyl)propan-1-sulfonamit

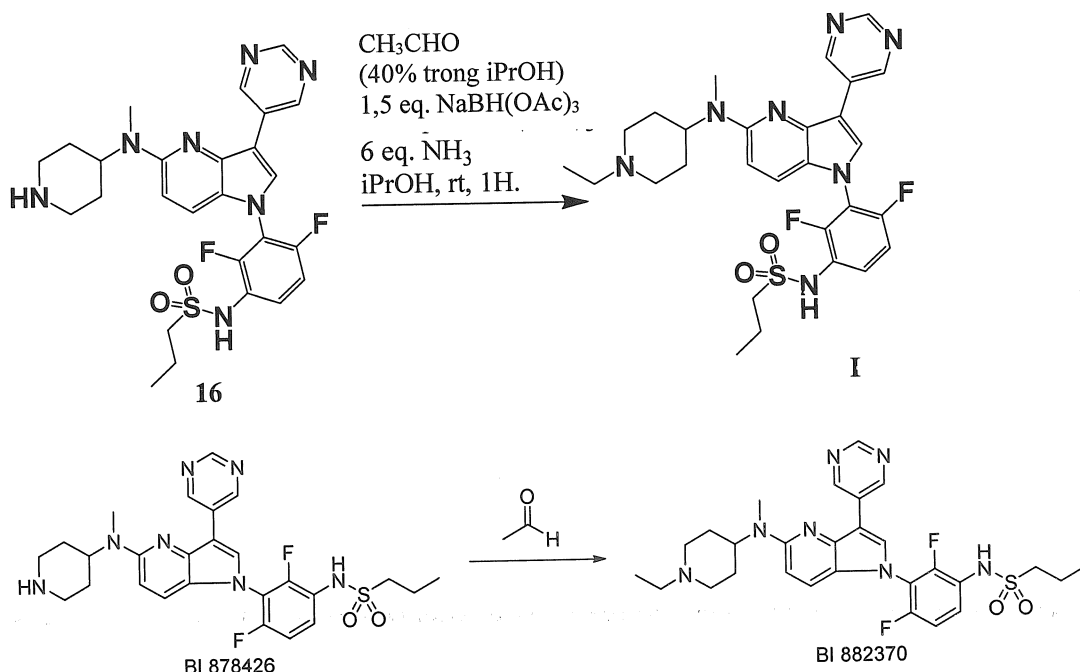


Isopropanol (8,83 kg) và hợp chất (**15**) (1,80 kg, 2,8 mol) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp được khuấy và được gia nhiệt đến 55~60°C. Axit clohydric đặc (2,76 kg, 28 mol) được nhỏ vào bình phản ứng trong 20 phút ở nhiệt độ 60-65°C. Sau đó, khối lượng phản ứng được gia nhiệt đến 60-70°C và được giữ trong 1 giờ. Sự chuyển hóa được theo dõi bởi HPLC, và đạt đến khoảng 99,5% sau khoảng 1 giờ.

Khối lượng phản ứng được làm mát và isopropanol được loại bỏ bằng cách chưng cất dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không cao hơn 50°C. Thu được dầu màu nâu, được hòa tan vào nước (6,75 kg) và được rửa bằng cách chiết bằng etyl axetat (2,02 kg) ở nhiệt độ 20-30°C. Pha nước được làm mát đến nhiệt độ 15-20°C. Độ pH được điều chỉnh đến 8,0-8,5 bằng dung dịch NaOH 10% chứa nước (~8,0 kg) ở nhiệt độ 20-30°C. Hỗn hợp được khuấy trong 3-4 giờ ở nhiệt độ 20-30°C có độ pH được điều chỉnh đến 8,0-8,5 bằng cách bổ sung dung dịch NaOH 10% mỗi nửa giờ. Sản phẩm được tách bằng cách lọc và bánh được rửa bằng nước (3,6 kg). Chất rắn được làm khô trong chân không ở 45~50 cho đến khi hàm lượng nước không lớn hơn 5,5%. Điều đó tạo ra khoảng 1,64 kg

hợp chất thô (16) (hiệu suất 108% theo lý thuyết; sản phẩm thô chứa nước và NaCl được phát hiện). Sản phẩm thô được sử dụng trực tiếp).

Bước 12. *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (I)



Tên	Khối lượng phân tử	Mol	Khối lượng	Tỷ lệ	Nhà cung cấp
BI 878426	541,62	2,77mol	1,50kg	1,0eq	Bioduro
STAB (95%)	211,94	4,16mol	0,93kg	1,5eq	
Diclometan	N/A	N/A	19,88kg	10,0v	
Axetaldehyt 40% trong DCM	44,05	9,71mol	1,07kg	3,5eq	
H ₂ O	N/A	N/A	30,0kg	20,0v	
Amoniac	17,03	16,61mol	1,13kg	6,0eq	
Than y tế	N/A	N/A	0,15kg	10,0%	

Quy trình:

Diclometan (19,88 kg) và hợp chất (16) (1,5kg, 2,77mol) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp được khuấy và được làm lạnh đến nhiệt độ 0-10°C dưới khí nitơ. Natri triaxetoxymetoborohydrua (95%, 0,93 kg, 4,16 mol) được bổ sung vào hỗn hợp ở nhiệt độ 0-10°C. Hỗn hợp được khuấy trong 20-30 phút ở nhiệt độ 0-10°C. Axetaldehyt trong DCM (40%, 1,07 kg, 9,71 mol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp trong 2 giờ ở nhiệt độ 0-10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0~10°C dưới khí nitơ trong 0,5-1 giờ.

Sự chuyển hóa được theo dõi bởi HPLC, và đạt đến khoảng 99,5% sau khoảng 0,5-1 giờ.

Nước (15 kg) được bổ sung vào khối lượng phản ứng ở nhiệt độ dưới 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15-30°C trong 20~30 phút. Amoniac chứa nước (25%, 1,13 kg, 16,61 mol) được bổ sung vào hỗn hợp và sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ. Pha hữu cơ được tách ra và sau đó được rửa bằng cách chiết bằng nước (15 kg) ở nhiệt độ 20-25°C. Than hoạt tính (0,15 kg) được bổ sung vào pha hữu cơ. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ và sau đó được lọc. Dịch lọc được cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ không lớn hơn 40°C, và hợp chất (I) (1,58 kg, hiệu suất 100%) thu được dưới dạng chất rắn sủi bọt.

Khảo sát tính kết tinh của bazơ tự do *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

Khảo sát tính kết tinh của bazơ tự do *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit, thu được bằng cách tái kết tinh từ etanol chứa nước, được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu để khảo sát sự tạo thành muối cho thấy hợp chất có tính kết tinh thấp, như được thấy trên Fig.1.

Khảo sát dạng muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

Hợp chất *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit được kết hợp với các axit khác nhau trong hệ thống các dung môi khác nhau.

Đĩa tổng thể 96 lỗ được nạp bằng liều hợp chất trong MeOH (dung dịch gốc) có nồng độ xấp xỉ 40 mg/mL. Đĩa này được đặt trong lò chân không để loại bỏ chất lỏng để thu được lượng nguyên liệu rắn như nhau trong mỗi lỗ. Tiếp theo, các hỗn hợp dung môi khác nhau và axit được bổ sung vào nguyên liệu rắn trong mỗi lỗ (xấp xỉ 500µL) và toàn bộ đĩa được tăng nhiệt đến 50°C trong 2 giờ trong khi khuấy (sử dụng thanh khuấy nhỏ được bổ sung vào mỗi lỗ).

Axit sử dụng được thể hiện trong bảng 1. Dung môi sử dụng được thể hiện trong bảng 2. Tính kết tinh của muối thu được bằng thử nghiệm huyền phù đặc hoặc kết tinh bằng bay hơi.

Để khảo sát sự tạo thành tinh thể bằng thử nghiệm huyền phù đặc, đĩa được làm mát và tính kết tinh của muối tạo thành được khảo sát bằng XRPD. Hình ảnh của đĩa tổng thể thể hiện muối thu được được thể hiện trên Fig.2A và hình ảnh của XRPD thể hiện muối từ mỗi lỗ của đĩa tổng thể, thể hiện tính kết tinh của muối được tạo thành, được thể hiện trên Fig.2B.

Để khảo sát sự tạo thành tinh thể bằng thử nghiệm bay hơi, sau thời gian gia nhiệt, các dung dịch được lọc ở nhiệt độ như nhau (50°C) sử dụng đĩa lọc được gia nhiệt trước để đảm bảo rằng không có vật liệu không được hòa tan có thể chuyển được vào các đĩa kết tinh khác. Dịch lọc được phân phối vào đĩa bay hơi (xấp xỉ 200µL). Dung môi được cho làm bay hơi, và tính kết tinh của muối tạo thành được khảo sát bằng XRPD. Hình ảnh đĩa tổng thể thể hiện muối thu được được thể hiện trên Fig.3A và hình ảnh của XRPD thể hiện muối từ mỗi lỗ đĩa tổng thể, thể hiện tính kết tinh của muối được tạo thành, được thể hiện trên Fig.3B.

Bảng 1. Muối được sử dụng để khảo sát dạng muối

Đầu vào	Axit (cần xác nhận axit được sử dụng)	Mã
1	Bazơ tự do (không bổ sung axit)	BS
2	Axit clohydric	CL
3	Axit xitric	CI
4	Axit tartaric	TA
5	Axit fumaric	FU
6	Axit salixylic	SA
7	R-Mandelic	MY
8	Axit sulfuric	SU
9	Axit phosphoric	PH
10	Axit succinic	SC
11	Axit benzoic	BZ
12	Axit maleic	ML

Bảng 2. Dung môi được sử dụng để khảo sát dạng muối

Đầu vào	Dung môi
A	Etanol
B	Etanol chứa nước (90%)
C	2-Propanol (iPrOH)
D	iPrOH chứa nước / (90%)
E	Axeton
F	Etyl axetat
G	Metyl isobutyl keton (MIBK)
H	Tetrahydrofuran (THF)

Dựa trên sàng lọc ban đầu, sáu muối tinh thể được tạo ra, clorua (CL), fumarat

(FU), phosphat (PH), suxinat (SC), sulfat (SU) và tartrat (TA), được tổng hợp trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả khảo sát dạng muối ban đầu

Dạng muối	Không xuất hiện	Tính kết tinh	Lỗ đại diện (đĩa tổng thể)	Dung môi kết tinh
Bazơ tự do	0	Vô định hình		
Hydroclorua	9	Cao	E2).	Axeton
Fumarat (dạng I)	9	Trung bình	F5	Etyl axetat
Fumarat (dạng II)	1	Trung bình	D5	iPrOH chứa nước (90%)
Tartrat	8	Cao	F4	Etyl axetat
Phosphat	8	Trung bình	G9.	MIBK
Suxinat	7	Trung bình	F10	Etyl axetat
Sulfat	8	Trung bình	F8	Etyl axetat

Hình ảnh của XRPD thể hiện mẫu của mỗi muối tạo ra được tổng hợp trong bảng 3 được thể hiện trên Fig.4.

Tổng hợp quy mô lớn dạng muối của *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

Dựa trên các kết quả của sự nhận dạng dạng muối ban đầu, clorua (CL), fumarat (FU), phosphat (PH), suxinat (SC), sulfat (SU) và tartrat (TA) được tái tổng hợp ở quy mô bằng khoảng 50 mg. Ngoại trừ phosphat, có thể thu được các dạng tinh thể của mỗi trong số muối clorua (CL), fumarat (FU), suxinat (SC), sulfat (SU) và tartrat (TA) được tổng hợp trong bảng 4.

Bảng 4. Kết quả khảo sát dạng muối ban đầu

Dạng muối	Dung môi kết tinh	Tính kết tinh	Chú thích
Hydroclorua	Axeton	Cao	Tương tự như hydroclorua từ cuộc khảo sát dạng muối ban đầu
Tartrat	Etyl axetat	Trung bình	Tương tự như hydroclorua từ cuộc khảo sát dạng muối ban đầu
Fumarat (dạng I)	Etyl axetat	Trung bình-Cao	Tương tự như dạng I từ cuộc khảo sát dạng muối ban đầu
Fumarat (dạng II)	iPrOH / H ₂ O	Vô định hình	
Sulfat	Etyl axetat	Cao	Tương tự như sulfat từ cuộc khảo sát dạng muối ban đầu
Sulfat	THF	Vô định hình	

Phosphat	MIBK	Vô định hình	Tương tự như sulfat từ cuộc khảo sát dạng muối ban đầu
Suxinat	Etyl axetat	Cao	Etyl axetat

Dữ liệu đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thu được bằng cách tổng hợp quy mô lớn được thể hiện trên Fig.5-9.

Fig.5 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua với mẫu từ lô E2 (đồ thị bên dưới) so với mẫu thu được từ quá trình tổng hợp quy mô lớn (đồ thị bên trên).

Fig.6 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Mẫu thể hiện thu nhiệt ở khoảng 321°C.

Fig.7 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.8 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 100%. Mẫu này thể hiện sự tăng khối lượng xấp xỉ 2,4% trong khoảng từ 10 đến 90% độ ẩm tương đối.

Fig.9 là đồ thị của XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, thể hiện không có sự thay đổi về cấu trúc xảy ra.

Dữ liệu đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thu được bằng cách tổng hợp quy mô lớn được thể hiện trên Fig.10-14.

Fig.10 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-

sulfonamit monosuxinat với mẫu từ lô F10 (đồ thị bên dưới) so với mẫu thu được từ quá trình tổng hợp quy mô lớn (đồ thị bên trên).

Fig.11 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Mẫu thể hiện sự thu nhiệt ở khoảng 182°C.

Fig.12 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.13 là đồ thị hấp thụ - giải hấp đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 100%. Mẫu này thể hiện sự tăng khối lượng xấp xỉ 1,2% trong khoảng từ 10 đến 90% độ ẩm tương đối.

Fig.14 là đồ thị của XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, thể hiện không có sự thay đổi về cấu trúc xảy ra.

Tổng hợp và các đặc tính của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua

Muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua được điều chế trong hệ thống các dung môi khác nhau bằng cách hòa tan *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (100 mg, 176 µmol) trong các dung môi khác nhau (10-20 mL), bổ sung HCl (dung dịch 10 M trong etanol; 1 đương lượng) ở nhiệt độ 50°C. Sau đó, dung dịch tạo thành được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ bằng khoảng nhiệt độ sôi của dung môi trong khoảng 1 giờ sau khi cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ hoặc lâu hơn (ví dụ, qua đêm). Sau đó, muối thu được bằng cách lọc và làm khô ở 50°C.

Tổng kết các thử nghiệm được thực hiện được cung cấp trong bảng 5.

Bảng 5. Tổng hợp muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua

Dung môi	Hiệu suất của muối	Độ tinh khiết NMR	Tính kết tinh	Dạng bào chế
EtOH (nguyên chất)	79%	>95%	Cao	A
EtOH (90%)	71%	>95%	Cao	A
iPrOH (nguyên chất)	76%	>95%	Cao	A
iPrOH (90%)	68%	>95%	Cao	A
Axeton	65%	>95%	Cao	A
Etyl axetat	73%	>95%	Trung bình	A
MIBK	74%	>95%	Trung bình	A
THF	76%	>95%	Thấp	
iPrOH (98%)	98%	>95%	Cao	A [#]
EtOH	95%		Cao	A [#]

#Tổng hợp ở quy mô 1 g

Tổng hợp ở quy mô điều chế muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua

N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (1,0 g, 1,76 mmol) trong isopropanol (8 mL) được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C, tạo ra dung dịch màu nâu. HCl (dung dịch 10 M trong etanol; 1,84 mmol, 1,05 đương lượng) được bổ sung. Huyền phù tạo thành được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ 80°C trong 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ 50°C trong 1 giờ, và sau đó được cho phép làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm (khoảng 16 giờ). Muối sau đó thu được bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C qua đêm (khoảng 16 giờ). Điều này tạo ra muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua (1,023 g, hiệu suất 96%) là chất rắn màu trắng đục. Dữ liệu đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua được thể hiện trên các Fig.15-24.

Fig.15 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Bảng 6 là danh sách các đỉnh XRPD tiêu biểu, giá trị *d* và cường độ tương đối đối với XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Bảng 6. Các đỉnh XRPD, giá trị *d* và cường độ tương đối đối với muối 3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua

Giá trị 2θ (°)	Giá trị <i>d</i> (Å)	Cường độ tương đối (I/I ₀) (%)
4,86	18,18	6
6,43	13,74	12
7,13	12,38	9
11,65	7,59	5
11,90	7,43	13
12,91	6,85	33
13,15	6,73	19
14,24	6,21	22
14,38	6,15	57
15,37	5,76	6
15,56	5,69	9
16,22	5,46	50
16,50	5,37	14
16,70	5,30	6
17,37	5,11	100
18,09	4,90	8
18,25	4,86	8
18,57	4,77	26
18,90	4,69	38
19,19	4,62	99
19,41	4,57	12
19,64	4,51	16
20,41	4,35	7
20,91	4,25	5
21,26	4,18	19
21,59	4,11	18
21,72	4,09	19
23,23	3,83	9
23,40	3,80	18

23,56	3,77	11
23,66	3,76	10
23,96	3,71	19
24,32	3,66	30
24,73	3,60	10
25,11	3,54	14
25,30	3,52	6
25,52	3,49	18
25,80	3,45	17
26,01	3,42	11
26,41	3,37	9
26,74	3,33	18
27,16	3,28	14
27,44	3,25	8
28,09	3,17	5
28,93	3,08	15
29,49	3,03	7
30,01	2,98	16
30,25	2,95	12
30,57	2,92	10
30,73	2,91	10
31,05	2,88	17
31,60	2,83	4
32,33	2,77	6
32,69	2,74	16
33,31	2,69	5
34,10	2,63	4
34,61	2,59	6
35,38	2,53	7
36,01	2,49	6
36,43	2,46	5
37,23	2,41	4
38,78	2,32	6
39,47	2,28	5
39,89	2,26	4

Fig.16 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Mẫu này thể hiện quá trình thu nhiệt với khởi đầu tại khoảng 313°C. Thông thường, các mẫu có quá trình thu nhiệt với khởi đầu nằm trong khoảng từ 312 đến 322°C, tương ứng với nhiệt độ nóng chảy. Nhiệt độ nóng chảy do đó được đo tại khoảng 317±5°C. Một số mẫu có sự kiện thu nhiệt bổ sung tại khoảng 250°C, tương ứng với sự mất dung môi.

Fig.17 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-

(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Mẫu này thể hiện sự mất trong quá trình làm khô là khoảng 1,7-2,5% lên đến khoảng 250°C, tương ứng với sự giải phóng nước và dung môi. Hàm lượng nước được đo tại khoảng 0,9% (phương pháp Karl Fischer).

Fig.18 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đẳng nhiệt đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 90%. Mẫu này thể hiện sự tăng khối lượng thuận nghịch xấp xỉ 4% trong khoảng 0-90% độ ẩm tương đối và sự tăng khối lượng thuận nghịch xấp xỉ 2,5% trong khoảng 0-80% độ ẩm tương đối. Lượng được hấp thụ và giải hấp xuất hiện phụ thuộc vào lượng dung môi hữu cơ có mặt trong mẫu.

Fig.19 là đồ thị của XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, thể hiện không có sự thay đổi về cấu trúc xảy ra.

Fig.20 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua sau khi nghiền trong máy nghiền xoay trong 10 phút ở tốc độ 30 vòng/giây. Mẫu này thể hiện sự giảm đáng kể tính kết tinh nhưng không thay đổi ở dạng đa hình.

Fig.21 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua sau khi nén tại 2000 N trong 1 giây thành viên nén (đường kính 5 mm). Mẫu này thể hiện sự giảm nhẹ tính kết tinh nhưng không thay đổi ở dạng đa hình.

Fig.22 là phổ ¹H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.23 là bản đồ ghép trên vùng béo (δ -0,5-6,0) của phổ ¹H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Fig.24 là bản đồ ghép trên vùng thơm (δ 6,0-11,5) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO- d_6) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Độ hòa tan cân bằng của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trong môi trường khác nhau được xác định. Các kết quả được tổng hợp trong bảng 7.

Bảng 7. Độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trong các môi trường khác nhau

Môi trường	Độ hòa tan sau 2 giờ (mg/mL)
Nước	0,1
HCl (0,1 M)	0,06
HCl (0,01 M)	0,02
Đệm McIlvaine (độ pH 2,2)	0,40
Đệm McIlvaine (độ pH 3,0)	0,20
Đệm McIlvaine (độ pH 4,0)	0,10
Đệm McIlvaine (độ pH 4,5)	0,20
Đệm McIlvaine (độ pH 5,0)	0,20
Đệm axetat (độ pH 5,0)	0,20
Đệm McIlvaine (độ pH 6,0)	0,10
Đệm McIlvaine (độ pH 6,8)	0,10
Đệm phosphat (pH 6,8)	0,20
Đệm McIlvaine (pH 7,4)	0,01
Đệm Sorensen (độ pH 9,0)	0,01
Đệm Sorensen (độ pH 11)	0,70
NaOH 0,1 M	>10,00
Axit xitric 0,1 M	0,40
Dịch ruột được mô phỏng (FaSSIF)	0,002
Dịch ruột được mô phỏng (FeSSIF)	0,03

Tốc độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

monohydroclorua trong môi trường khác nhau được đo trong môi trường ở các giá trị độ pH khác nhau. Các kết quả được tổng hợp trong bảng 8.

Bảng 8. Tốc độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua trong môi trường chứa nước ở độ pH 1,0-7,4

Độ pH của môi trường	Tốc độ hòa tan nội tại ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{phút}$)
1,0	4
2,2	121
3,0	80
4,5	38
6,8	15
7,4	3

Fig.25 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua qua 0-60 phút trong môi trường nước ở giá trị độ pH từ 1,0 đến 7,4.

Tổng hợp và đặc tính của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat

Muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat được điều chế trong hệ thống các dung môi khác nhau bằng cách hòa tan *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (100 mg, 176 μmol) trong các dung môi khác nhau (khoảng 8-10 mL mỗi mg của dược chất) bằng cách gia nhiệt và bổ sung axit suxinic (1 đương lượng). Dung dịch tạo thành được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ khoảng 60-80°C trong khoảng 1 giờ, sau đó cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ hoặc lâu hơn (ví dụ, qua đêm). Sau đó, muối thu được bằng cách lọc và làm khô ở 50°C.

Tổng kết các thử nghiệm được thực hiện được cung cấp trong bảng 8.

Bảng 8. Tổng hợp muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat

Dung môi	Hiệu suất của muối	Độ tinh khiết NMR	Tính kết tinh	Dạng bào chế
EtOH (nguyên chất)	77%	>95%	Cao	A
iPrOH	85%	>95%	Cao	A
Axeton	85%	>95%	Cao	F*
Etyl axetat	84%	>95%	Cao	A
MIBK	0% (không kết tinh)			
EtOH (nguyên chất)	89%	>95%	Cao	A
EtOH (96%)	70%	95% bão hòa	Cao	A
EtOH (96%)	75%	>95%	Cao	A
EtOH (96%)	75%	>95%	Cao	A
EtOH (98%)	92%	>95%	Cao	A
EtOH (nguyên chất)	94%	>95%	Cao	A
EtOH (98%)	95%		Cao	A
EtOH (97%)	92%	>95%	Cao	A

*axeton solvat.

Đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat, sự kết tinh từ một số dung môi tạo ra dạng tinh thể tương tự (dạng A) thu được từ các thử nghiệm được mô tả ở trên, nhưng dạng tinh thể khác nhau (dạng B) (axeton solvat) thu được bằng sự kết tinh từ axeton.

Tổng hợp ở quy mô điều chế muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A)

N-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit (800 mg, 1,40 mol) trong isopropanol (8 mL) được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C, tạo ra dung dịch màu vàng nhạt. Axit suxinic (166 mg, 1,40 mmol, 1,0 đương lượng) được bổ sung. Dung dịch tạo thành được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 10 phút, sau đó ở nhiệt độ 45°C trong 10 phút, cho đến khi hình thành kết tủa được khuấy. Huyền phù sau đó được gia nhiệt bằng cách khuấy ở nhiệt độ 55°C trong 1 giờ, và sau đó được cho phép làm mát đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm (khoảng 16 giờ). Muối sau đó thu được bằng cách lọc và làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 50°C trong 3 ngày. Điều này tạo ra muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat

(726 mg, hiệu suất 75%) là chất rắn màu trắng đục. Dữ liệu đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A) thu được được thể hiện trên các Fig.26-35.

Fig.26 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A).

Bảng 9 là danh sách các đỉnh XRPD tiêu biểu, giá trị *d* và cường độ tương đối đối với XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A).

Bảng 9. Các đỉnh XRPD, giá trị *d* và cường độ tương đối đối với muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A)

Giá trị 2θ (°)	Giá trị <i>d</i> (Å)	Cường độ tương đối (I/I ₀) (%)
5,63	15,68	20
6,72	13,15	5
7,26	12,16	1
10,05	8,80	13
11,28	7,84	32
12,15	7,28	20
12,72	6,95	17
12,94	6,84	17
13,45	6,58	3
13,85	6,39	25
14,20	6,23	3
14,56	6,08	38
14,87	5,95	9
15,13	5,85	6
15,44	5,73	100
15,86	5,58	38
16,13	5,49	63
16,97	5,22	12
17,15	5,17	40
17,33	5,11	4
17,54	5,05	6
17,85	4,97	13
18,00	4,92	37

18,67	4,75	4
19,14	4,63	47
19,48	4,55	2
19,82	4,48	43
20,01	4,43	79
20,20	4,39	62
20,54	4,32	60
21,01	4,23	10
21,48	4,13	44
21,78	4,08	74
22,68	3,92	10
23,07	3,85	6
24,17	3,68	23
24,38	3,65	13
24,60	3,62	16
24,86	3,58	15
25,37	3,51	5
25,67	3,47	17
25,79	3,45	17
26,05	3,42	21
26,23	3,39	20
26,39	3,37	12
26,61	3,35	3
27,06	3,29	21
27,42	3,25	11
27,77	3,21	11
27,90	3,19	8
28,25	3,16	7
28,64	3,11	24
29,45	3,03	9
29,79	3,00	3
30,02	2,97	5

Fig.27 là đồ thị DSC của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Mẫu này thể hiện quá trình thu nhiệt với khởi đầu tại khoảng 180°C. Thông thường, các mẫu có quá trình thu nhiệt với khởi đầu nằm trong khoảng từ 179 đến 182°C, tương ứng với nhiệt độ nóng chảy. Nhiệt độ nóng chảy do đó được đo tại khoảng 180±3°C. Một số mẫu có sự kiện thu nhiệt bổ sung tại khoảng 160-165°C, tương ứng với sự mất dung môi.

Fig.28 là đồ thị TGA của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Mẫu này thể hiện sự mất trong quá trình làm khô là khoảng 1,4-3,7% lên

đến khoảng 250°C, tương ứng với sự giải phóng nước và dung môi. Hàm lượng nước được đo tại khoảng 0,03% (phương pháp Karl Fischer). Muối có xu hướng bao gồm lượng dung môi thay đổi trong tinh thể, mà được giải phóng ở nhiệt độ cao hơn khoảng 160°C.

Fig.29 là đồ thị quá trình hấp thụ - giải hấp đẳng nhiệt đối với muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat thể hiện sự tăng và giảm khối lượng khi độ ẩm tương đối thay đổi từ 0 đến 90%. Mẫu này thể hiện sự tăng khối lượng thuận nghịch xấp xỉ 0,4% trong khoảng 0-90% độ ẩm tương đối và sự tăng khối lượng thuận nghịch xấp xỉ 0,25% trong khoảng 0-80% độ ẩm tương đối. Lượng được hấp thụ và giải hấp xuất hiện phụ thuộc vào lượng dung môi hữu cơ có mặt trong mẫu. Sự hấp thụ và sự giải hấp là hoàn toàn thuận nghịch không có sự thay đổi về tính kết tinh hoặc dạng đa hình.

Fig.30 là đồ thị của XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat trước (đồ thị bên dưới) và sau (đồ thị bên trên) thử nghiệm hấp thụ - giải hấp, thể hiện không có sự thay đổi về cấu trúc xảy ra.

Fig.31 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat sau khi nghiền trong máy nghiền xoay trong 10 phút ở tốc độ 30 vòng/giây. Mẫu này thể hiện sự giảm nhẹ tính kết tinh nhưng không thay đổi ở dạng đa hình.

Fig.32 là đồ thị về XRPD của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat sau khi nén tại 2000 N trong 1 giây thành viên nén (đường kính 5 mm). Mẫu này thể hiện không có sự giảm đáng kể về tính kết tinh hoặc thay đổi về dạng đa hình.

Fig.33 là phổ ¹H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.34 là bản đồ ghép trên vùng béo (δ -0,5-6,0) của phổ ¹H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*₆) của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-

1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Fig.35 là bản đồ ghép trên vùng thơm (δ 6,0-10,0) của phổ ^1H N.M.R. (400 MHz, DMSO-*d*6) của muối *N*-(3-(5-((1-etylpipepidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-etylpipepidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trong các môi trường khác nhau được xác định. Các kết quả được tổng hợp trong bảng 10.

Bảng 10. Độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-etylpipepidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trong các môi trường khác nhau

Môi trường	Độ hòa tan sau 2 giờ (mg/mL)
Nước	>2,00
HCl (0,1 M)	0,20
HCl (0,01 M)	>0,05
Đệm McIlvaine (độ pH 2,2)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 3,0)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 4,0)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 4,5)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 5,0)	>5,00
Đệm axetat (độ pH 5,0)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 6,0)	3,7
Đệm McIlvaine (độ pH 6,8)	>5,00
Đệm phosphat (độ pH 6,8)	>5,00
Đệm McIlvaine (độ pH 7,4)	0,30
Đệm Sorensen (độ pH 9,0)	0,001
Đệm Sorensen (độ pH 11)	0,05
Axit xitric 0,1 M	>5,00
Dịch ruột được mô phỏng (FaSSIF)	0,003
Dịch ruột được mô phỏng (FeSSIF)	0,40

Tốc độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-etylpipepidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

monosuxinat trong môi trường khác nhau được đo trong môi trường ở các giá trị độ pH khác nhau. Các kết quả được tổng hợp trong bảng 11.

Bảng 11. Tốc độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)-amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat trong môi trường chứa nước ở độ pH 1,0-7,4

Độ pH của môi trường	Tốc độ hòa tan nội tại ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{phút}$)
1,0 (HCl 0,1 M)	201
2,2	6844
3,0	6605
4,5	2457
6,8	2533
7,4	1

Fig.36 là đồ thị thể hiện tốc độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua qua 0-60 phút trong môi trường nước tại giá trị độ pH từ 1,0 đến 7,4.

Đáng ngạc nhiên là, độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat về cơ bản là cao hơn trong một số môi trường được kiểm tra so với độ hòa tan của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua. Tốc độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat về cơ bản cũng cao hơn độ hòa tan nội tại của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua.

Dược động học của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua và muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat ở chuột cống.

Dược động học của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit

hydroclorua và muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit hydroclorua được đo sau khi dùng qua đường miệng ở 40 mg và 80 mg (liều được tính dưới dạng bazơ tự do) cho chuột cống HsdHan:WIST Norway. Mỗi muối được dùng cho 3 con vật. Các kết quả được hiện trong bảng 12.

Bảng 12. Nồng độ huyết tương trung bình sau khi dùng qua đường miệng muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua hoặc muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat cho chuột cống Norway (trung bình $n=3 \pm$ độ lệch chuẩn)

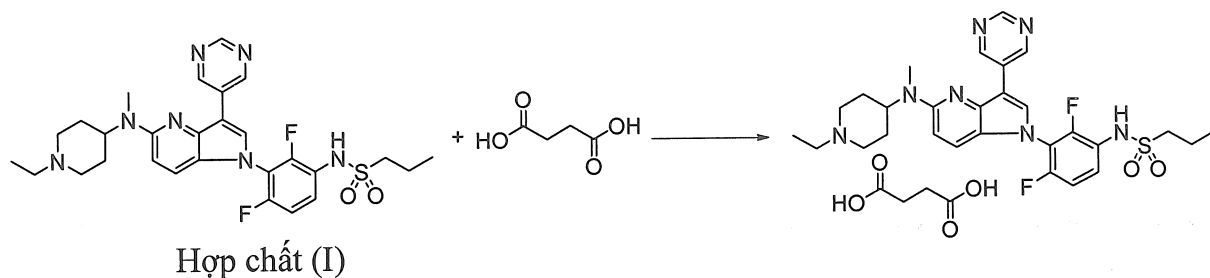
Thời gian	Nồng độ huyết tương trong máu (nM)			
	Muối monohydroclorua (40 mg/kg)	Muối monohydroclorua (80 mg/kg)	Muối monosuxinat (40 mg/kg)	Muối monosuxinat (80 mg/kg)
0,5	3,53 ($\pm 1,76$)		523 (± 303)	274 (± 198)
1,0	6,56 ($\pm 5,7$)	3,69	1320 (± 691)	638 (± 713)
2,0	107 (± 124)	69,9 ($\pm 23,3$)	6550 (± 975)	3380 (± 2720)
4,0	60,9 ($\pm 22,3$)	419 ($\pm 32,6$)	3860 (± 671)	2620 (± 1640)
6,0	13,3 ($\pm 8,45$)	69 ($\pm 12,8$)	1140 (± 299)	1420 (± 1300)
24,0			3,98 ($\pm 0,317$)	5,09 (± 198)
Các thông số PK				
Khoảng AUD	0-6 giờ	0-6 giờ	0-24 giờ	0-24 giờ
AUD (nM•giờ)	312 (± 211)	1040 ($\pm 51,1$)	30300 (± 3120)	25100 (± 20900)
C _{tối đa} (nM)	123 (± 107)	419 ($\pm 32,6$)	6550 (± 975)	3520 (± 2590)
T _{tối đa} (giờ)	3,3 ($\pm 1,2$)	4,0 ($\pm 0,0$)	2,0 ($\pm 0,0$)	2,7 ($\pm 1,2$)
Độ sinh khả dụng trong miệng	1%		50%	

Số liệu thể hiện rằng các giá trị tiếp xúc đối với muối monosuxinat về cơ bản cao hơn đối với muối monohydroclorua. Hơn nữa, độ sinh khả dụng trong miệng ở 40 mg/kg liều chỉ bằng 1% đối với muối monohydroclorua, so với 50% đối với muối monosuxinat.

Fig.37 là đồ thị về các giá trị nồng độ huyết tương theo thời gian sau khi sử dụng qua đường miệng cho chuột cống (A) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-

yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monohydroclorua tại 40 mg/kg; (B) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monohydroclorua tại 80 mg/kg; (C) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat tại 40 mg/kg; (D) muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat tại 80 mg/kg.

Điều chế quy mô lớn muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (Dạng A)



Metanol (11,26 kg) và hợp chất (I) (1,58 kg, 2,63 mol) được bổ sung vào bình phản ứng, và hỗn hợp tạo thành được khuấy và được gia nhiệt đến 60-70°C cho đến khi chất rắn được hòa tan. Axit succinic (393 g, 3,16mol) được bổ sung vào hỗn hợp. Việc khuấy ở 60-70°C được tiếp tục trong 0,5-1 giờ, sau đó dung dịch được làm mát đến nhiệt độ 10~25°C. Tinh thể mầm của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat (3 g) được bổ sung vào hỗn hợp, và việc khuấy được tiếp tục thêm trong 1 giờ để kết tinh hoàn toàn sản phẩm. Hỗn hợp sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0-10°C và được giữ trong 3-4 giờ. Sản phẩm kết tủa được phân lập bằng cách lọc, và được rửa bằng metanol lạnh. Chất rắn làm khô trong chân không ở 45-50°C để tạo ra Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat (1,53 kg, hiệu suất 80,2%).

Xác định thêm đặc điểm dạng muối của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat

Các thử nghiệm tiếp theo được thực hiện để xác định đặc điểm Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Trong khi xác định đặc điểm, nhiều dạng khác nhau được nhận dạng.

Phương pháp chung khác

Đối với các nghiên cứu dưới đây, trừ khi có quy định khác, thiết bị và phương pháp được sử dụng như được mô tả dưới đây.

Nhiều xạ bột tia X

Phân tích XRPD được thực hiện bằng cách sử dụng nhiều xạ kế bột PANalytical Empyrean và X'Pert3 X-ray được sử dụng bằng cách sử dụng các thông số được liệt kê trong bảng 13.

Bảng 13. Các thông số XRPD

Các thông số	Empyrean (chế độ phản xạ)	X' Pert3 (chế độ phản xạ)
Tia X	Cu, K α , K α 1: 1,540598Å; K α 2: 1,544426Å; tỷ lệ cường độ K α 2/K α 1: 0,5	Cu, K α , K α 1: 1,540598Å; K α 2: 1,544426Å; tỷ lệ cường độ K α 2/K α 1: 0,5
Cài đặt ống tia X	45 kV, 40 mA	45 kV, 40 mA
Khe phân kỳ	Tự động	1/8°
Chế độ quét	Liên tục	Liên tục
Khoảng quét (°2 θ)	3°-40°	3°-40°
Khoảng bước (°2 θ)	0,0167°	0,0263°
Thời gian bước quét (giây)	33,02	46,665
Thời gian thử nghiệm (phút)	~10 phút	~5 phút

Phân tích nhiệt trọng và đo nhiệt lượng quét vi sai

Số liệu TGA thu được bằng cách sử dụng TA Q500/Q5000/5500 TGA từ thiết bị TA. DSC được thực hiện bằng cách sử dụng TA Q200/Q2000/2500 DSC từ thiết bị TA. Các thông số chi tiết được sử dụng như được liệt kê trong bảng 14.

Bảng 14. Các thông số XRPD

Các thông số	TGA	DSC
Phương pháp	Nghiêng	Nghiêng
Chảo lấy mẫu	Nhôm, mở	Nhôm, được gấp nếp
Nhiệt độ	rt-350°C	25-250°C
Tốc độ gia nhiệt	10°C/phút	10°C/phút

Thổi khí	Nitơ	Nitơ
----------	------	------

Sự hấp thụ hơi động

DVS được đo nhờ SMS (hệ thống đo bề mặt) DVS nội tại. Độ ẩm tương đối ở nhiệt độ 25°C được hiệu chuẩn đối với điểm chảy rữa của LiCl, Mg(NO₃)₂ và KCl. Các thông số để kiểm tra DVS được liệt kê trong bảng 15.

Bảng 15. Các thông số DVS

Các thông số	DVS
Nhiệt độ	25°C
Kích cỡ mẫu	10-200 mg
Khí và tốc độ dòng chảy	Nitơ, 200 mL/phút
dm/dt	0,002%/phút
Thời gian ổn định dm/dt tối thiểu	10 phút
Thời gian cân bằng tối đa	180 phút
Khoảng RH	0% RH đến 95% RH đến 0% RH
Kích cỡ bước RH	10% RH từ 0% RH đến 90% RH 5% RH từ 90% RH đến 95% RH

Cộng hưởng từ hạt nhân

Dung dịch ¹H NMR được thực hiện bằng cách sử dụng quang phổ kế Bruker 400 MHz NMR sử dụng DMSO-*d*₆ hoặc metanol được đơteri hóa là dung môi.

Kính hiển vi ánh sáng phân cực

Hình ảnh PLM được bắt giữ bằng cách sử dụng Axio Lab. Kính hiển vi A1 vuông góc với camera ProgRes® CT3 ở nhiệt độ trong phòng.

HPLC

Phân tích HPLC được thực hiện bằng cách sử dụng Agilent 1260 HPLC được sử dụng. Các điều kiện sắc ký được liệt kê trong các bảng 16 và 17.

Bảng 16. Các thông số HPLC để kiểm tra độ tinh khiết

HPLC	Agilent 1260 có bộ phát hiện DAD	
Cột	Gemini C18 110A, 250x4,6 mm, 5µm.	
Pha động	A: TFA 0,1% trong H ₂ O; B: 0,1% trong MeCN	
Bảng gradien	Thời gian (phút)	%B
	0,00	20
	45,00	60
	45,01	20
	60,00	20
Thời gian chạy	60,0 phút	

Thời gian đẳng	0,0 phút
Tốc độ dòng chảy	1,0 mL/phút
Thể tích tiêm	10 µL
Bước sóng phát hiện	UV ở 234 nm
Nhiệt độ cột	30°C
Nhiệt độ bộ lấy mẫu	rt
Chất pha loãng	MeCN / H ₂ O (20:80 theo thể tích)

Bảng 17. Các thông số HPLC để kiểm tra độ hòa tan

HPLC	Agilent 1260 có bộ phát hiện DAD	
Cột	Gemini C18 110A, 250x4,6 mm, 5µm.	
Pha động	A: TFA 0,1% trong H ₂ O; B: 0,1% trong MeCN	
Bảng gradien	Thời gian (phút)	%B
	0,00	20
	5,00	70
	5,10	20
	10,00	20
Thời gian chạy	10,0 phút	
Thời gian đẳng	0,0 phút	
Tốc độ dòng chảy	1,0 mL/phút	
Thể tích tiêm	10 µL	
Bước sóng phát hiện	UV ở 234 nm	
Nhiệt độ cột	30°C	
Nhiệt độ bộ lấy mẫu	rt	
Chất pha loãng	MeCN	

Các thử nghiệm sàng lọc đa hình được thực hiện bằng cách sử dụng kỹ thuật bổ sung chất chống hòa tan, chất chống hòa tan ngược, khuếch tán hơi rắn, khuếch tán hơi dung dịch, huyền phù rắn, bay hơi chậm, làm lạnh chậm và kết tinh cảm ứng bởi polyme. Ngoài dạng A, bốn dạng suxinat mới được nhận diện, được ký hiệu là suxinat Dạng C, D, E và F. Tất cả các dạng tinh thể được đặc trưng bởi nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phân tích nhiệt trọng (TGA), phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), cộng hưởng từ hạt nhân proton (¹H NMR) và HPLC. Hai trong số các dạng khác là anhydrat, dạng còn lại là solvat, và dạng khác không đặc trưng do lượng mẫu hạn chế và những khó khăn trong việc tái điều chế. Các Dạng C, D, E và F của muối suxinat đều có đặc tính kém so với Dạng A về độ ổn định và các đặc tính khác.

Xác định thêm đặc điểm Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamid monosuxinat

Mẫu của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-

(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat được đặc trưng hơn.

Các kết quả XRPD đối với hai mẻ Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)-propan-1-sulfonamit monosuxinat được thể hiện trên Fig.38.

Các kết quả phân tích TGA và DSC được thể hiện trên Fig.39. Trong đường cong TGA của suxinat Dạng A, sự giảm khối lượng 1,9% lên đến 140°C được quan sát trên đó. Trên đường cong DSC, tín hiệu bước thu nhiệt ở nhiệt độ 159,5°C (khởi đầu) được quan sát trước khi thu nhiệt rõ rệt ở nhiệt độ 181,3°C (khởi đầu).

Phổ ¹H NMR được thể hiện trên Fig.40 (DMSO-*d*₆ là dung môi) và Fig.41 (MeOH được đơteri hóa là dung môi), và tỷ lệ mol của axit suxinic/bazơ tự do được xác định là 0,9:1. Tỷ lệ mol của axid/bazơ tự do trong suxinat loại A được tính bằng cách sử dụng tích phân đỉnh ở 2,38 ppm (tích phân 3,58, nguyên tử hydro của suxinat, 4H) và ở 1,78 ppm (tích phân 6,00, nguyên tử hydro của bazơ tự do, 6H).

Phân tích HPLC xác nhận độ tinh khiết của mẫu suxinat Dạng A (810023-01-A) bằng 99,5% (diện tích).

Các phân tích XRPD, TGA, DSC và ¹H NMR thêm được thực hiện sau khi gia nhiệt suxinat Dạng A đến 170°C và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng. Các kết quả được thể hiện trên Fig.42 đến Fig.45.

Sau khi gia nhiệt, XRPD (Fig.42) xác nhận rằng dạng tinh thể vẫn là suxinat loại A.

Trong đường cong TGA (Fig.43), sự giảm khối lượng 2,6% lên đến 140°C được quan sát, có khả năng là do độ ẩm hấp phụ bề mặt do mẫu được gia nhiệt tiếp xúc với không khí trước khi thử nghiệm TGA tiếp theo. Phân tích TGA được thực hiện khoảng 4,5 giờ sau thử nghiệm gia nhiệt. Sự giảm khối lượng mẫu được gia nhiệt (2,6%) cao hơn khối lượng mẫu được quan sát ban đầu (1,9%), chỉ ra khả năng hút ẩm của suxinat loại A có thể tăng nhẹ sau khi xử lý gia nhiệt.

Trong đường cong DSC (Fig.44), chỉ một quá trình thu nhiệt ở nhiệt độ 182,7°C (khởi đầu) được quan sát.

Trong phân tích NMR (Fig.45), tỷ lệ mol của axit suxinic/bazơ tự do vẫn được

quan sát bằng 0,9:1.

Dựa trên các kết quả trên, suxinat loại A được nhận diện là anhydrat.

Độ hòa tan cân bằng

Độ hòa tan cân bằng của Dạng A trong nước được đo ở nhiệt độ trong phòng. Chất rắn được tạo huyền phù trong H₂O (~800 vòng/phút) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 24 giờ, huyền phù được ly tâm (10000 vòng/phút, 5 phút) sau đó là lọc (màng PTFE 0,45 µm). Dịch nổi bề mặt (một số giọt đầu tiên đã bị loại bỏ) được phân tích bằng HPLC và độ pH được đo. Chất rắn còn lại được phân tích bởi XRPD. Độ hòa tan được đo của Dạng A tương ứng là 14,3 mg/mL.

Phân tích XRPD cho thấy không có thay đổi dạng nào đối với Dạng A (Fig.46) trong thử nghiệm hòa tan.

Độ ổn định ở trạng thái rắn

Các mẫu của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat được bảo quản ở nhiệt độ 80°C trong một ngày, ở nhiệt độ 25°C ở 60% RH và ở nhiệt độ 40°C ở 75% RH trong một tuần. Tất cả các mẫu sau đó được xác định đặc điểm bằng cách sử dụng XRPD và HPLC, có các kết quả được tổng hợp trong bảng 18.

Không có thay đổi dạng hoặc sự giảm độ tinh khiết HPLC được quan sát đối với Dạng A trong trường hợp bất kỳ, chỉ ra rằng Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat có độ ổn định tốt ở trạng thái rắn. Các kết quả phân tích XRPD được thể hiện trên Fig.47.

Bảng 18. Tổng hợp đánh giá độ ổn định ở trạng thái rắn của dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat

Điều kiện:	80% RH / 1 ngày		25°C, 60% RH / 1 tuần		25°C, 60% RH / 1 tuần	
Độ tinh khiết ban đầu:	Độ tinh khiết (%) ban đầu	Sự thay đổi dạng	Độ tinh khiết (%) ban đầu	Sự thay đổi dạng	Độ tinh khiết (%) ban đầu	Sự thay đổi dạng
99,5%	99,9	Không	100,0	Không	100,1	Không

Khả năng hút ẩm

Để khảo sát độ ổn định dạng rắn là chức năng của độ ẩm, biểu đồ đẳng nhiệt DVS của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat được thu ở nhiệt độ 25°C giữa 0 và 95%RH.

Mẫu của Dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat thể hiện trên Fig.48 chỉ ra 0,14% nước hấp thụ ở nhiệt độ 25°C/80%RH, chỉ ra rằng Dạng A không hút ẩm.

Phân tích XRPD như được thể hiện trên Fig. 49 thể hiện rằng phân tích DVS không dẫn đến sự thay đổi dạng bất kỳ đối với dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.

Kính hiển vi ánh sáng phân cực

Hình ảnh PLM được ghi lại để nghiên cứu hình thái học dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat. Như được thể hiện trên Fig.50, dạng A được cấu thành từ các tinh thể hình que.

Kết luận

Dựa vào tất cả các kết quả ở trên, dạng A của muối *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat được phát hiện là dạng tinh thể ổn định, không hút ẩm thích hợp để sử dụng trong y dược.

Các cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài các cải biến được mô tả trong bản mô tả này, sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi xem bản mô tả trên đây. Các cải biến này cũng được dự định nằm trong phạm vi của yêu cầu bảo hộ dưới đây. Mỗi tài liệu tham khảo, bao gồm tất cả các bằng sáng chế, đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế, các công bố, được trích dẫn trong đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng các viện dẫn.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Muối tinh thể *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamit monosuxinat.
2. Muối tinh thể theo điểm 1 về cơ bản là khan và không được solvat hóa, trong đó về cơ bản là khan nghĩa là muối tinh thể chứa ít hơn lượng nước tương đương theo hệ số tỷ lệ, và không chứa nước làm một phần của cấu trúc tinh thể của muối, và trong đó về cơ bản không được solvat hóa nghĩa là muối tinh thể chứa ít hơn lượng dung môi tương đương theo hệ số tỷ lệ, và không chứa phân tử dung môi làm một phần của cấu trúc tinh thể của muối.
3. Muối tinh thể theo điểm 1 hoặc 2, trong đó muối này là Dạng A, có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$.
4. Muối tinh thể theo điểm 3, trong đó đỉnh ở $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.
5. Muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một trong số các đỉnh sau đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$.
6. Muối tinh thể theo điểm 5, trong đó đỉnh ở $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,2^\circ$; hoặc $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.
7. Muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$.
8. Muối tinh thể theo điểm 7, trong đó đỉnh ở $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.
9. Muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm ít nhất một đỉnh, tính theo 2θ , ở $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$.
10. Muối tinh thể theo điểm 9, trong đó đỉnh ở $15,4^\circ \pm 0,2^\circ$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.
11. Muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh dưới đây, tính theo 2θ : $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; và $21,8^\circ \pm 0,5^\circ$.
12. Muối tinh thể theo điểm 11, trong đó đỉnh ở $15,4^\circ \pm 0,5^\circ$; $20,0^\circ \pm 0,5^\circ$; hoặc

$21,8^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

13. Muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó muối này có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh dưới đây, tính theo 2θ : $15,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $20,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$.

14. Muối tinh thể theo điểm 13, trong đó đỉnh ở $15,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; $20,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; hoặc $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ là đỉnh có cường độ tương đối cao nhất ở mẫu nhiễu xạ bột tia X.

15. Muối tinh thể theo điểm 1, trong đó muối này có nhiệt độ phép đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetry - DSC) thể hiện:

(a) sự thu nhiệt với điểm bắt đầu nằm trong khoảng từ 179 đến 182°C , tương ứng với điểm nóng chảy, và tùy ý hiện tượng thu nhiệt bổ sung ở trong khoảng từ 160 đến 165°C , tương ứng với sự mất dung môi; hoặc

(b) điểm nóng chảy đo được ở khoảng $180 \pm 3^{\circ}\text{C}$, và tùy ý hiện tượng thu nhiệt bổ sung ở trong khoảng từ 160 đến 165°C , tương ứng với sự mất dung môi.

16. Chế phẩm chứa muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15.

17. Chế phẩm theo điểm 16, trong đó chế phẩm này chứa ít nhất một chất mang được dùng.

18. Dạng liều chứa muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 hoặc chế phẩm theo điểm 16 hoặc 17.

19. Dạng liều theo điểm 18, trong đó dạng liều này là viên nén.

20. Quy trình điều chế muối tinh thể theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 bao gồm bước cho *N*-(3-(5-((1-ethylpiperidin-4-yl)(metyl)amino)-3-(pyrimidin-5-yl)-1*H*-pyrrolo[3,2-*b*]pyridin-1-yl)-2,4-diflophenyl)propan-1-sulfonamid phản ứng với một đương lượng axit suxinic.

21. Quy trình theo điểm 20, trong đó quy trình này còn bao gồm bước kết tinh muối từ rượu C_{1-4} hoặc rượu C_{1-4} chứa nước hoặc etyl axetat; hoặc còn bao gồm bước kết tinh muối từ etanol, isopropanol, etanol chứa nước hoặc isopropanol chứa nước, hoặc etyl axetat.

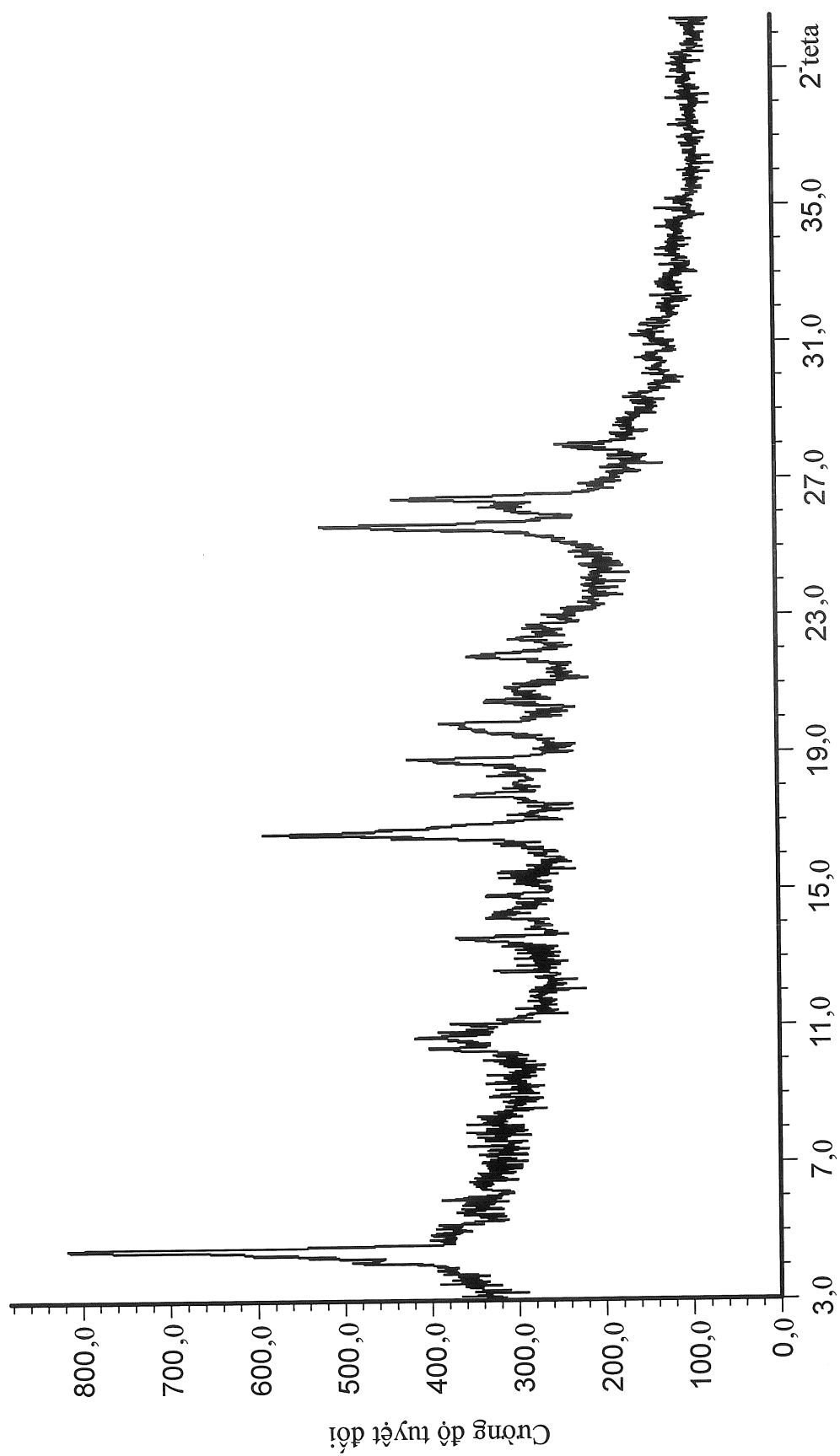


FIG. 1

2/40

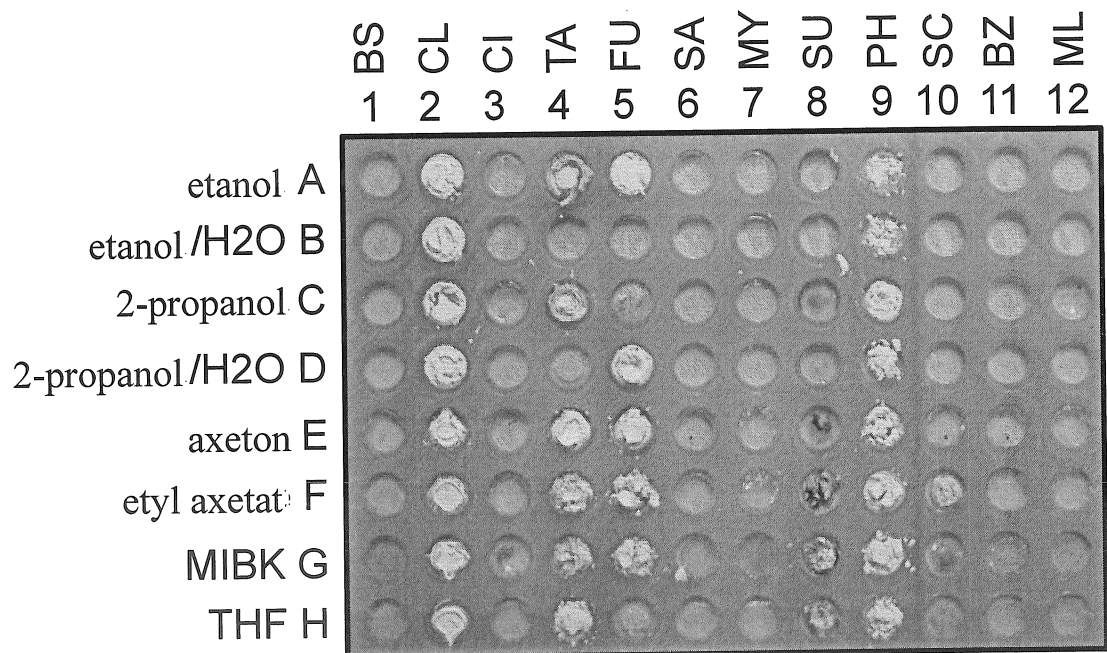


FIG. 2A

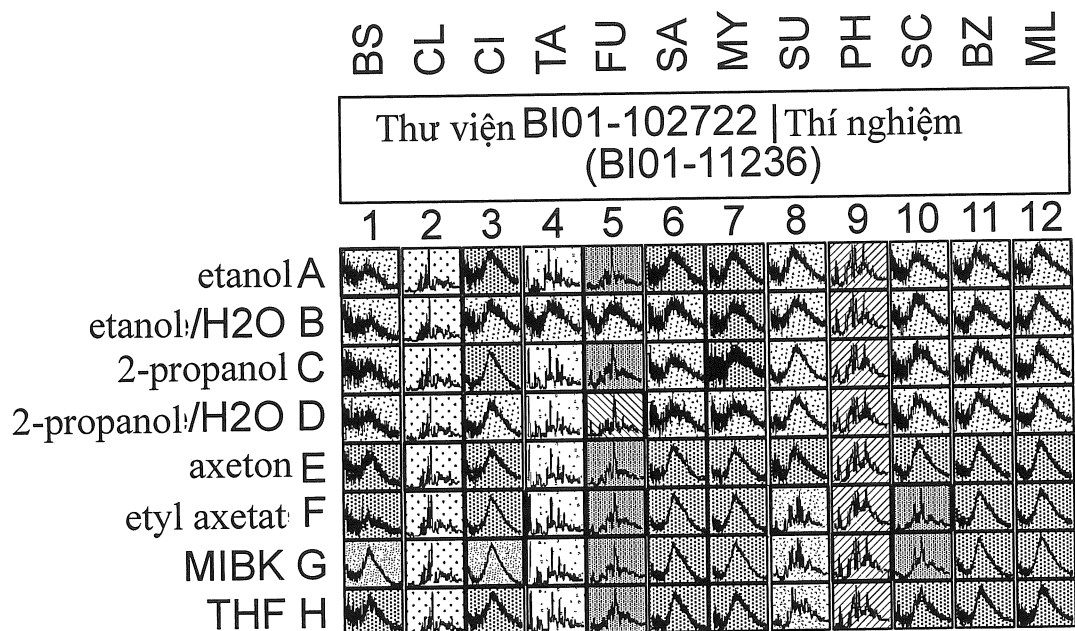


FIG. 2B

3/40

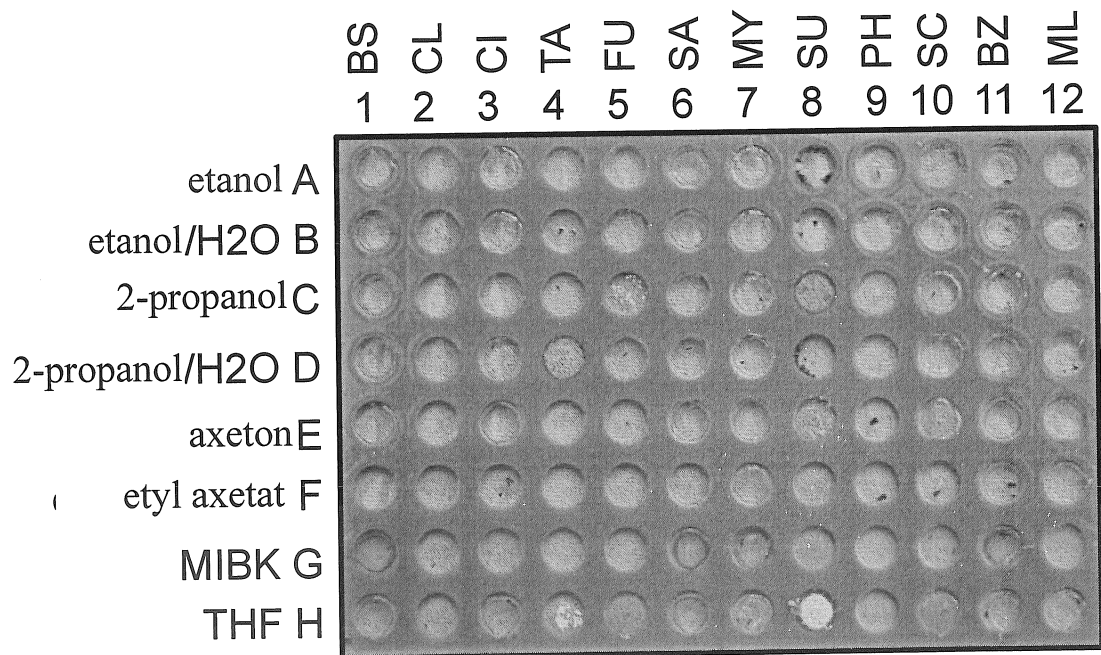


FIG. 3A

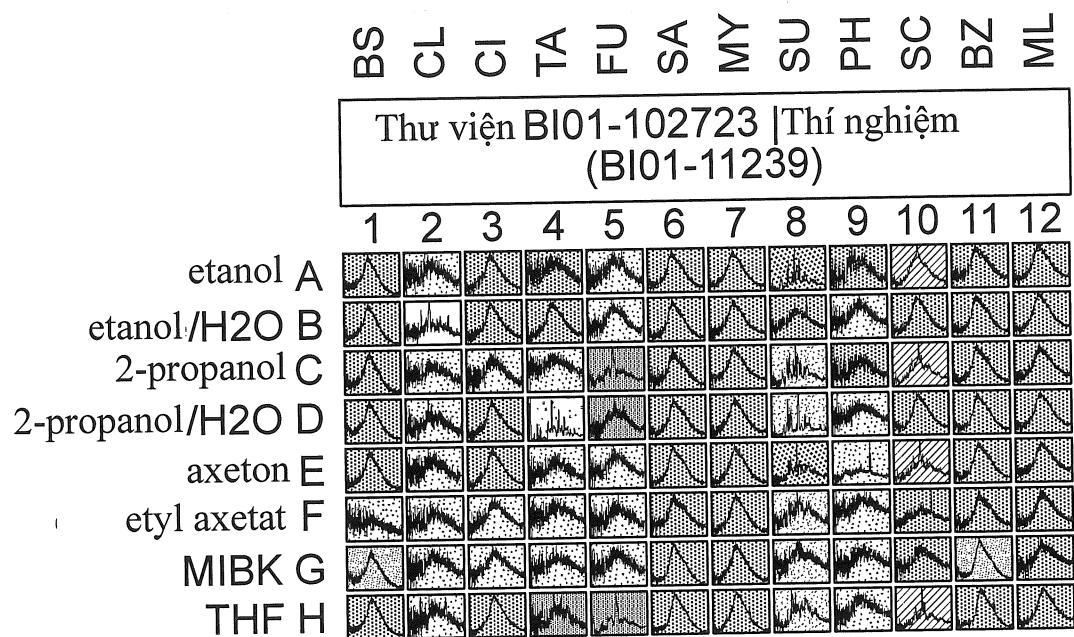


FIG. 3B

4/40

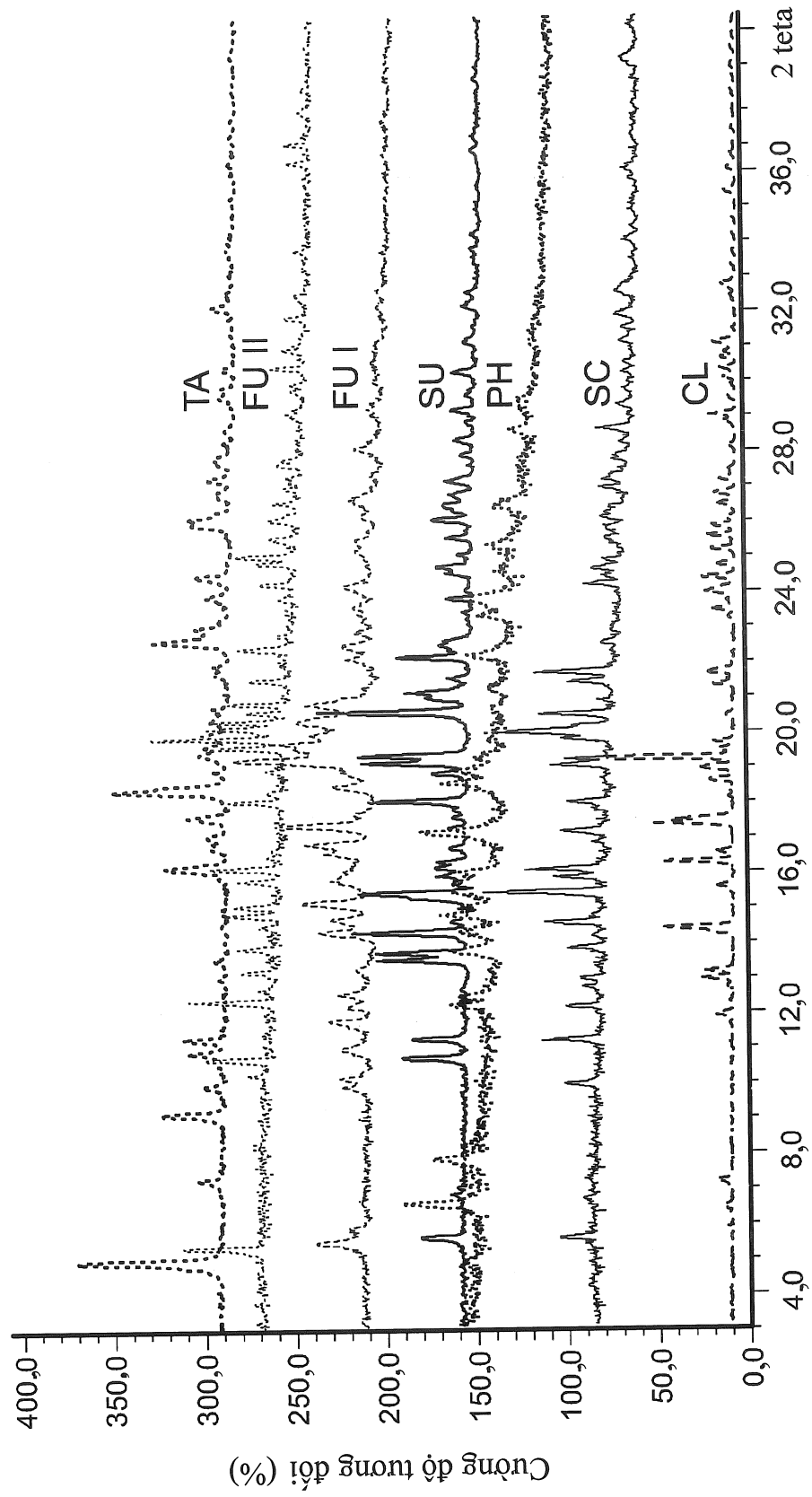


FIG. 4

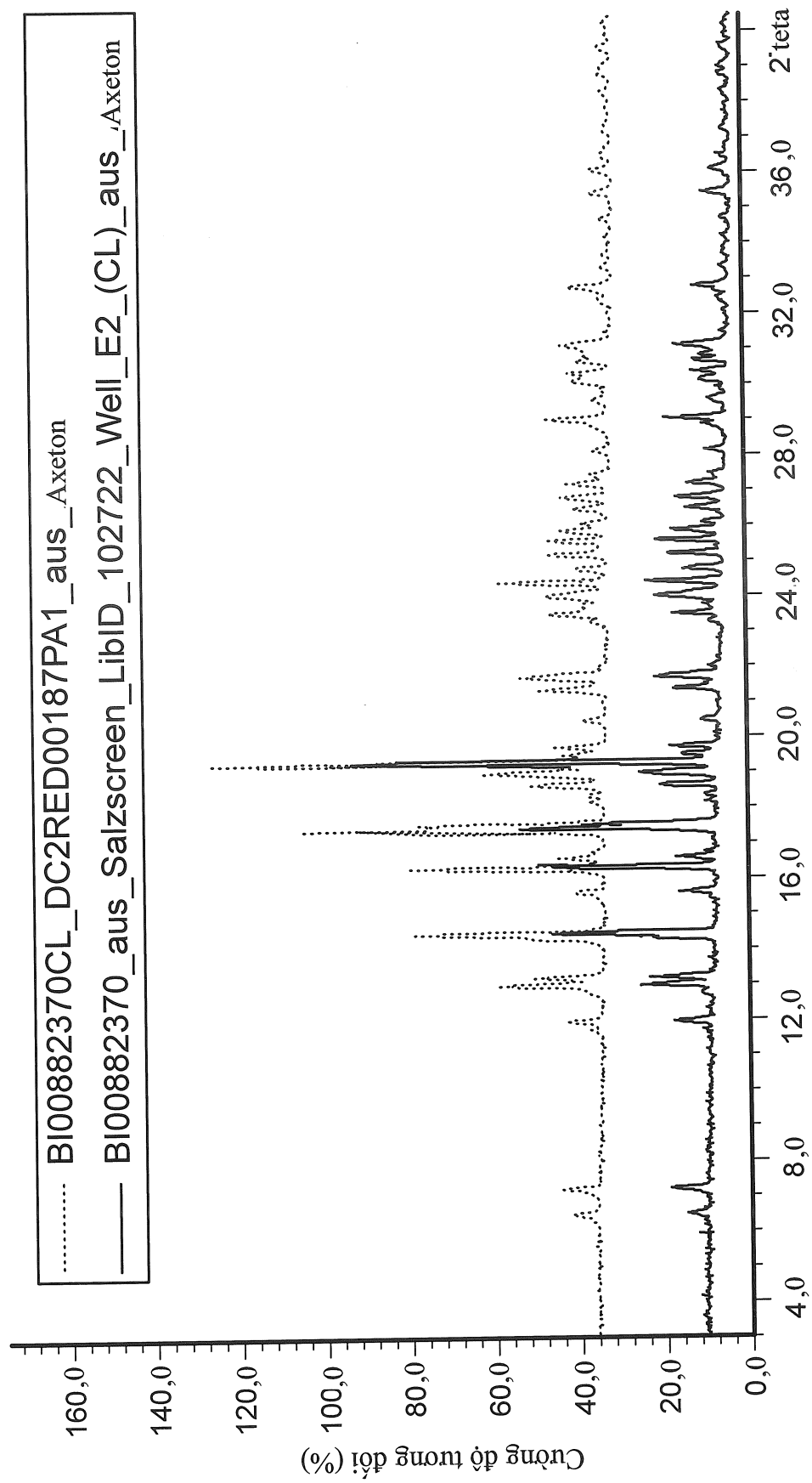


FIG. 5

6/40

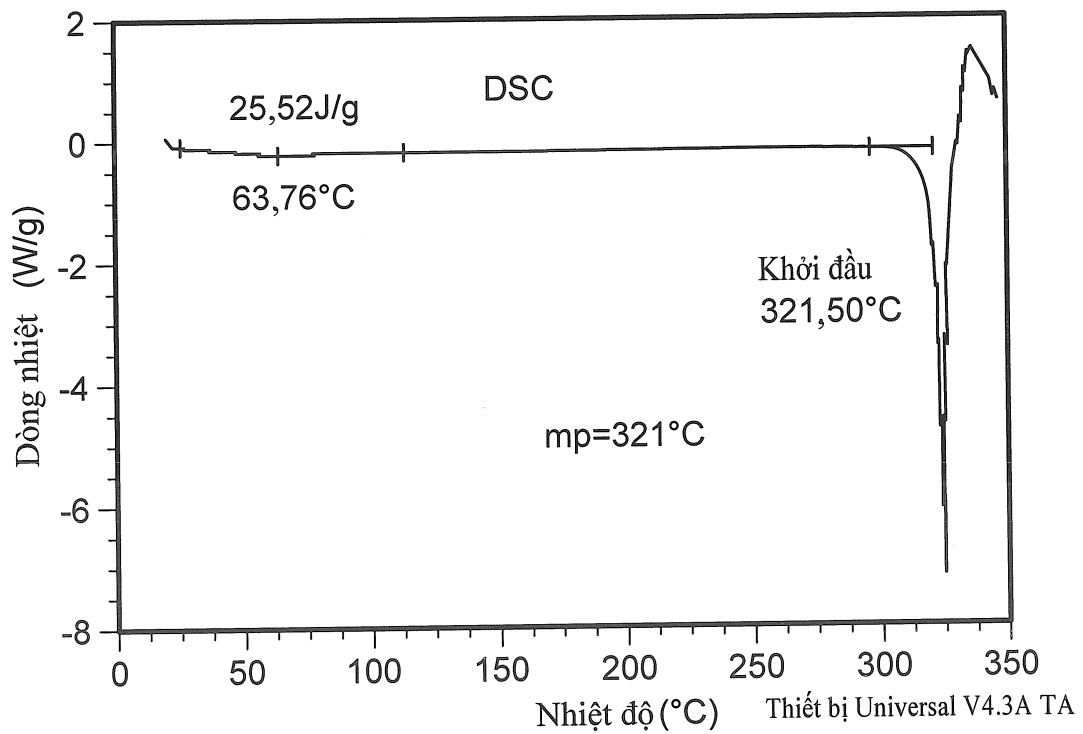


FIG. 6

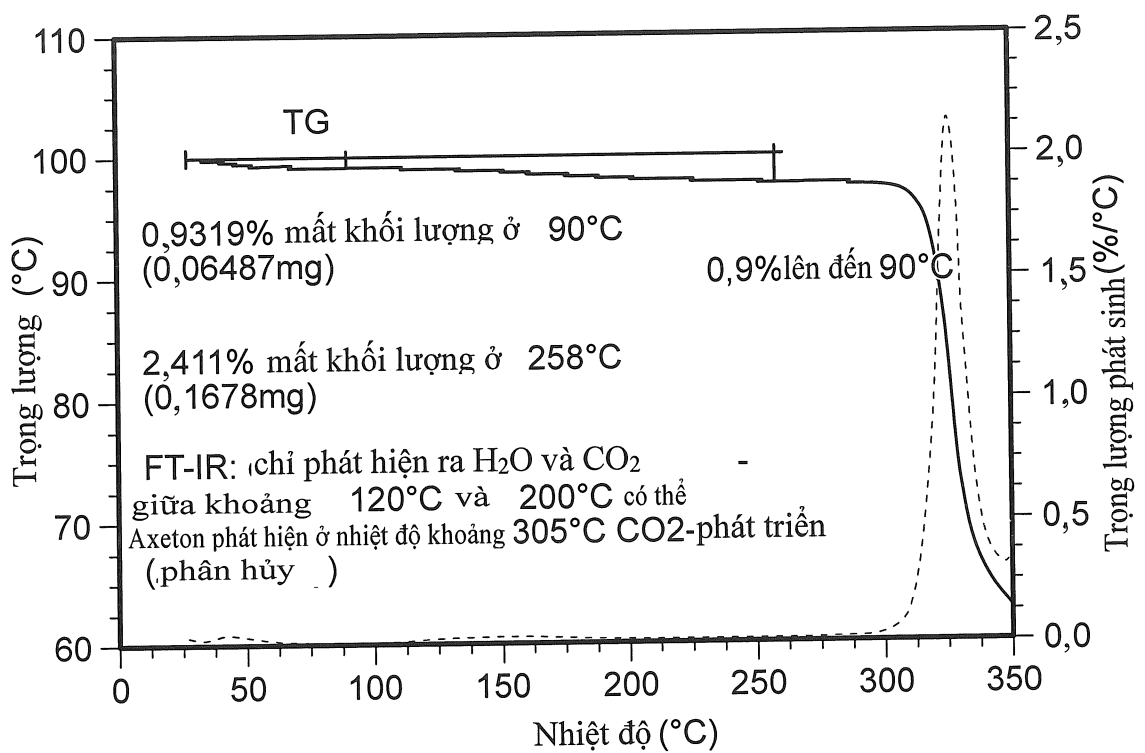


FIG. 7

IGAsorp Số tham chiếu IGASORP Số chạy mẫu : 0687
 Phương pháp c:\igasorp\igas-DM2\IGAR0687\tdat0001\đăng nhiệt.log ...
 Mẫu : BI0088237CL DC2RED0 Cơ bản khô: 15,6083 miligam
 Thu : 20.9.2011 lúc 05:50 bởi người dùng : Dukeck
 Vệ biểu đồ : 20.9.2011 lúc 07:50 bởi người dùng : Dukeck

BI00882370CL_DC2RED00187PA1_aus_Axeton

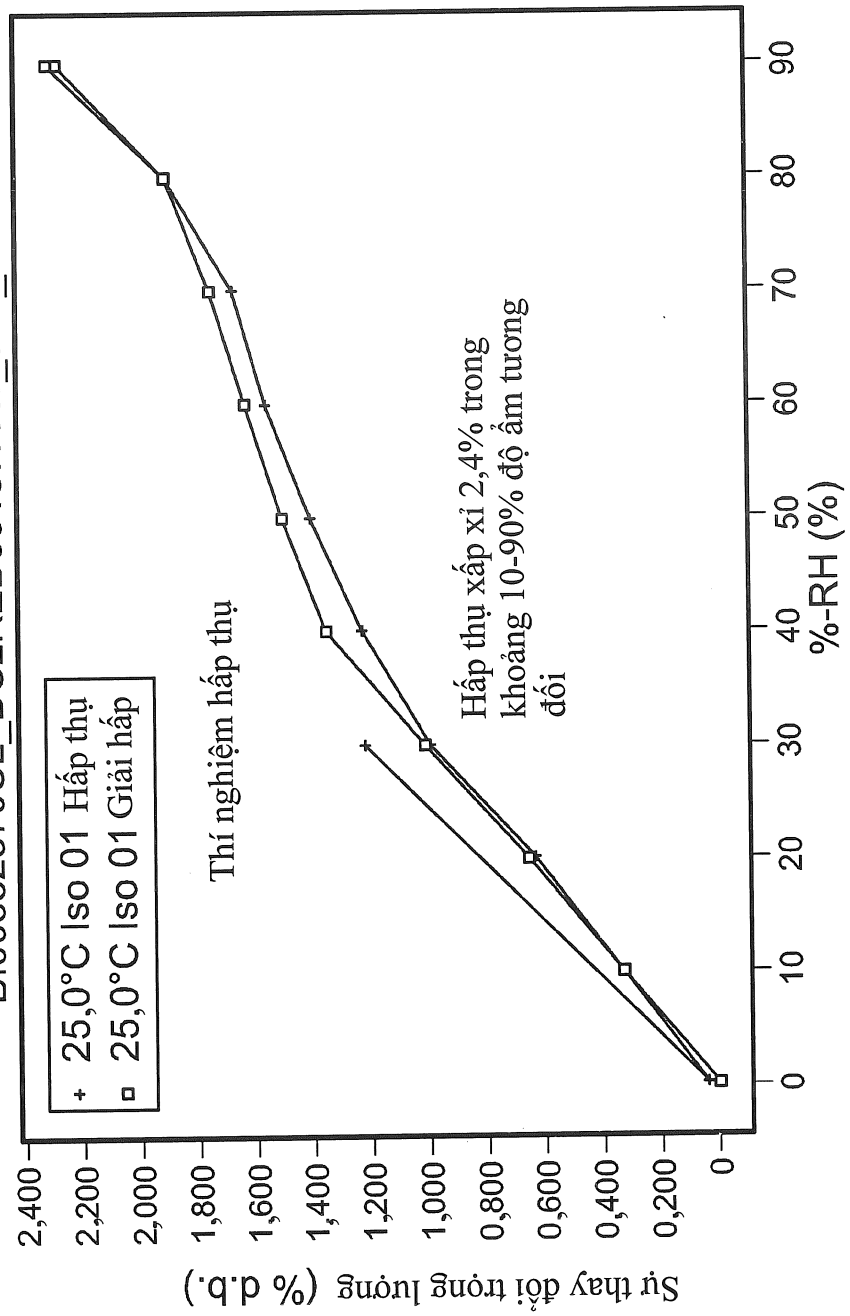


FIG-8

8/40

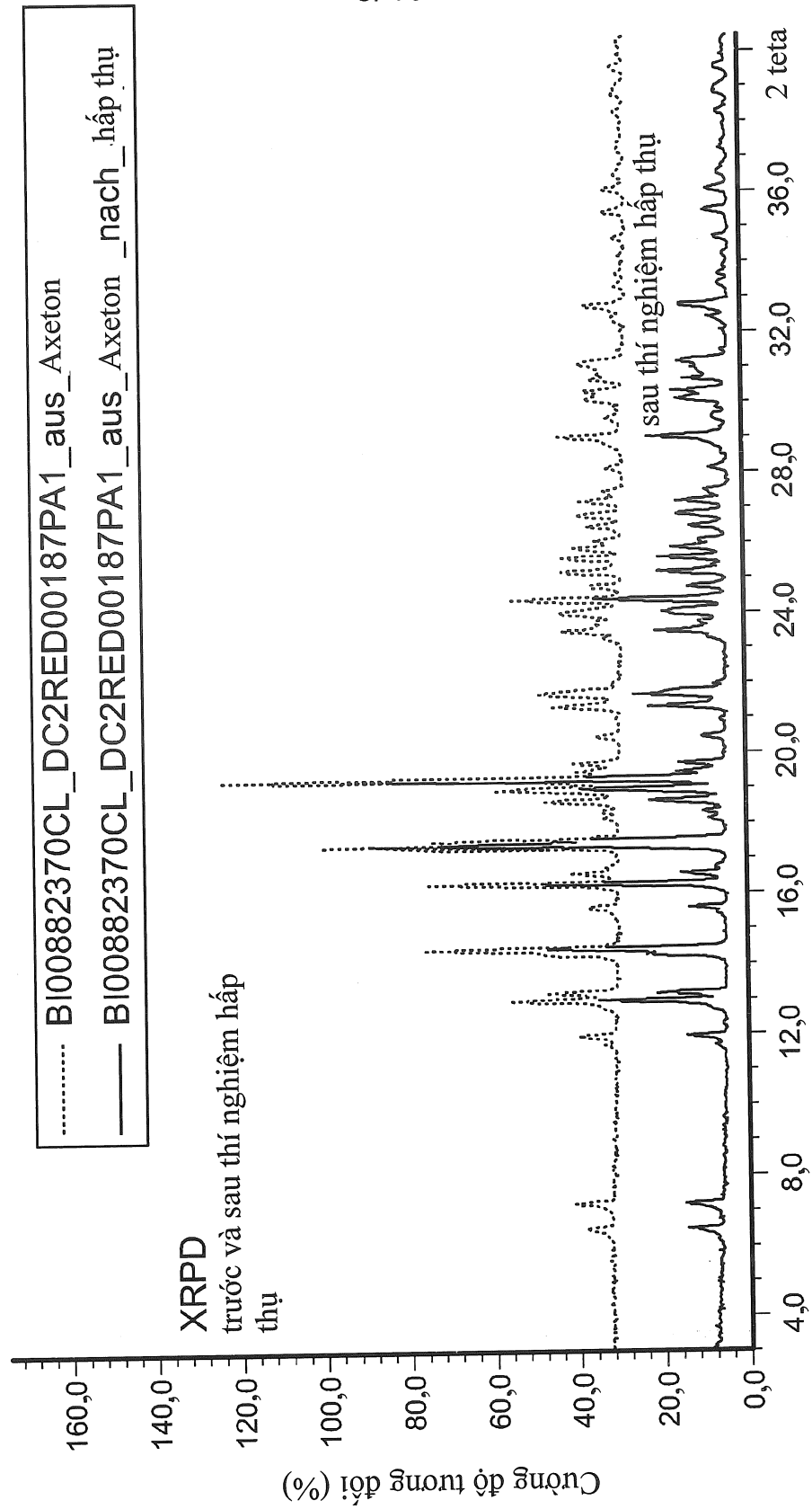


FIG. 9

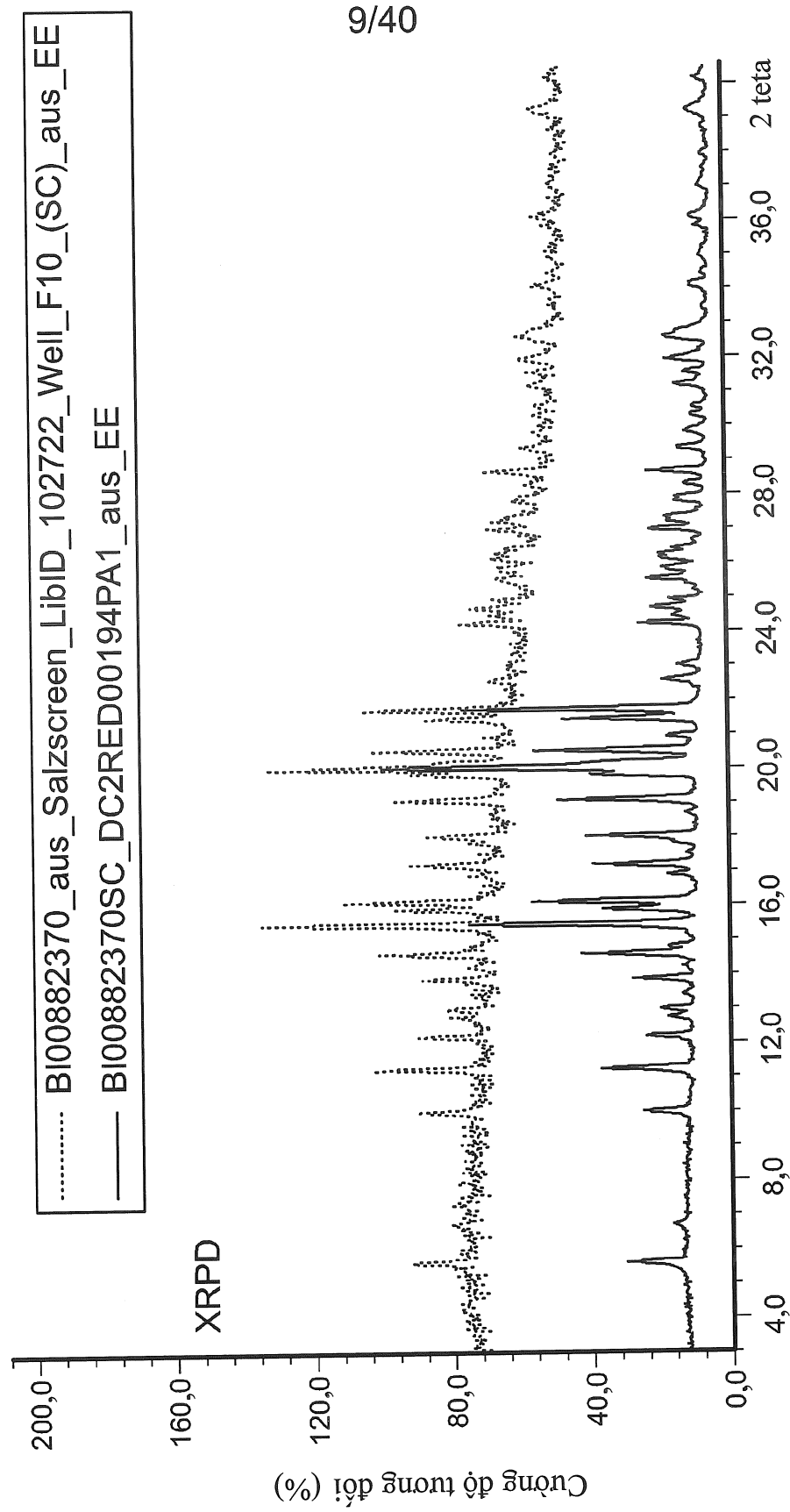


FIG. 10

10/40

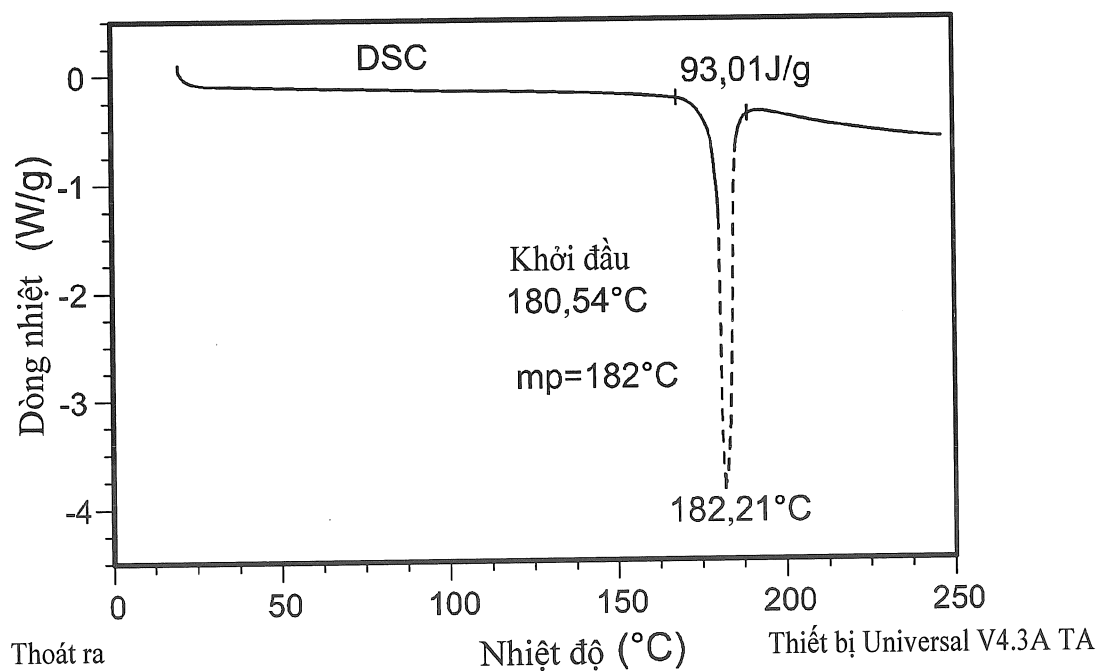


FIG. 11

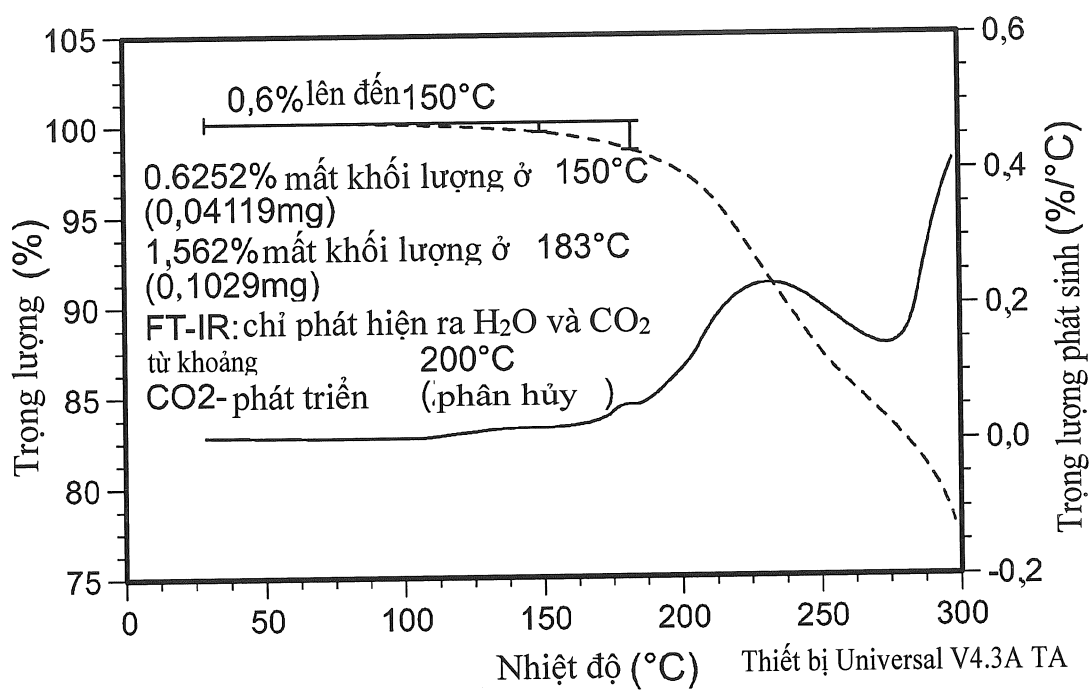


FIG. 12

IGAsorp Số tham chiếu IGASORPSố chạy mẫu : 0686
 Phương pháp c:\igasorp\igas-DM2\IGAR0686\tdat0001\đăng nhiệt.log ...
 Mẫu : BI00882370SC DC2RED0 Cơ bản khô: 10,6544 miligam
 Thu : 19.9.2011 lúc 16:59 bởi người dùng Dukeck
 Vệ biểu đồ : 19.9.2011 lúc 17:03 bởi người dùng Dukeck

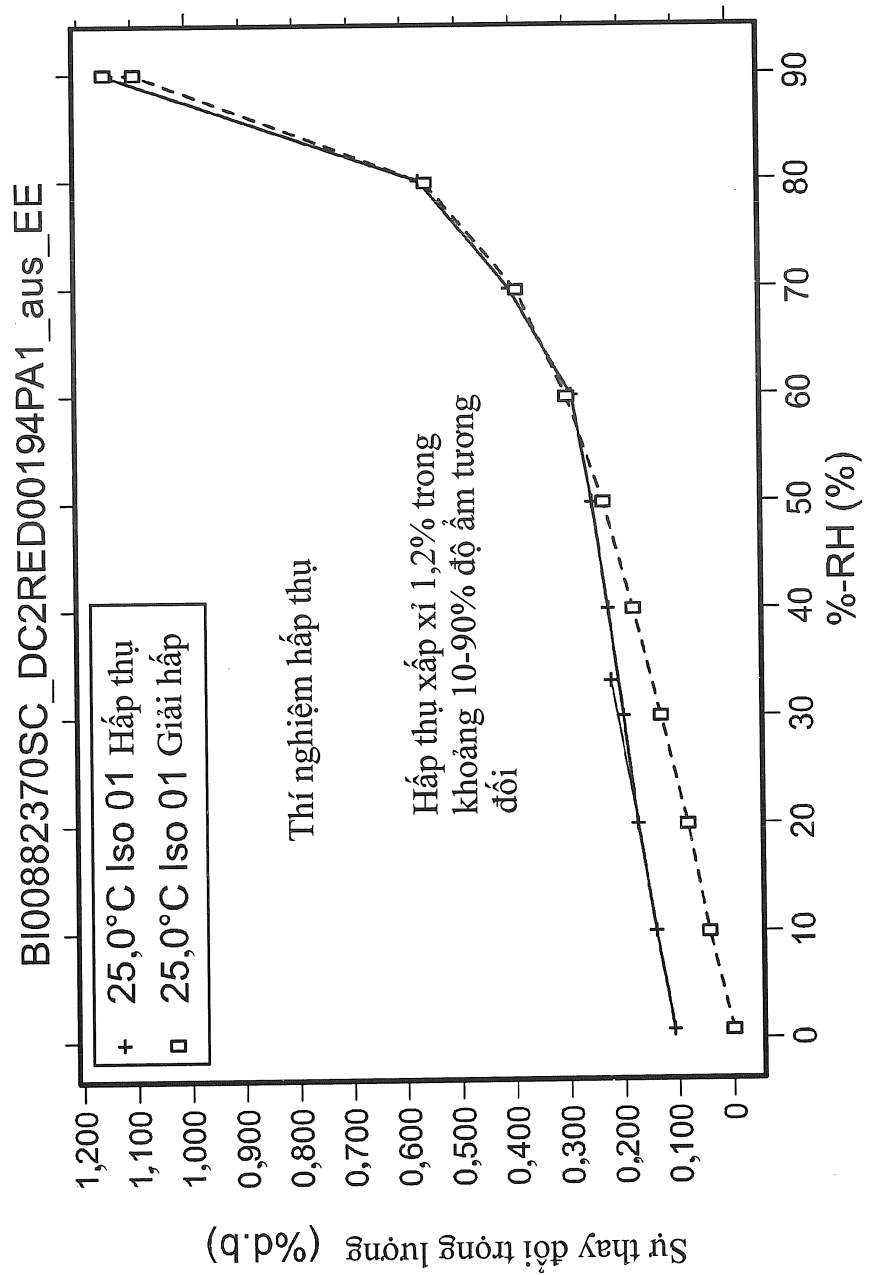


FIG- 13

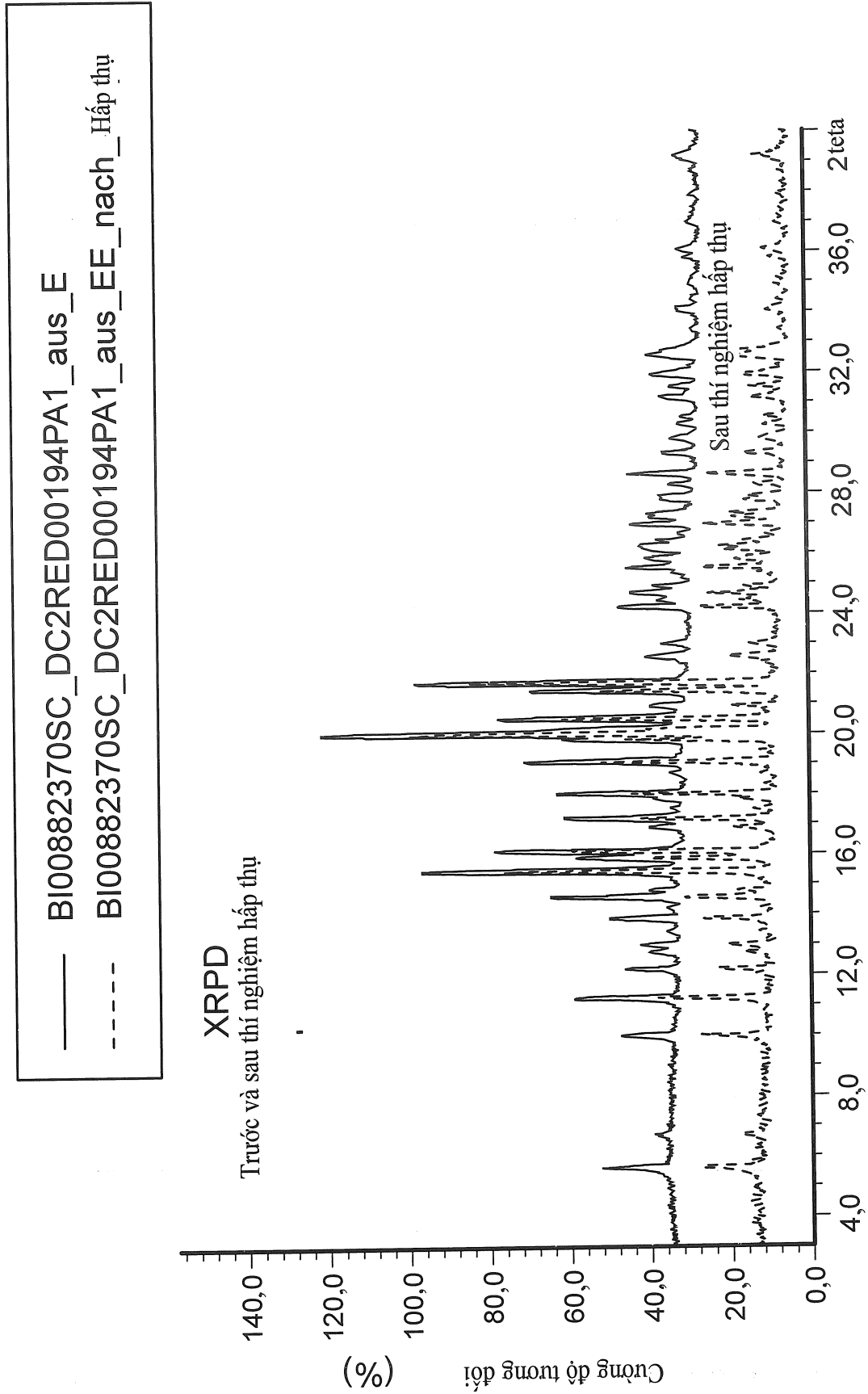


FIG. 14

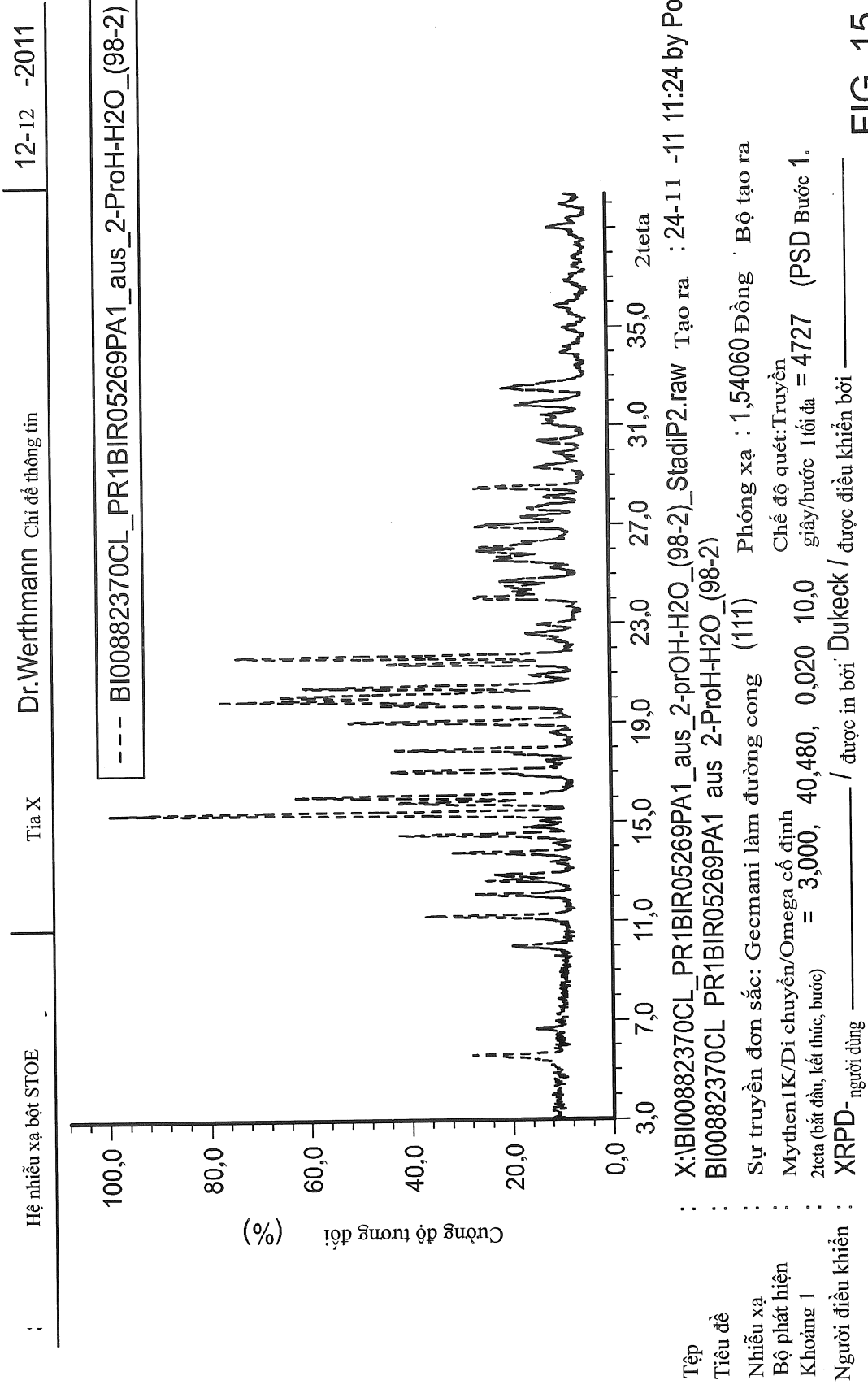


FIG. 15

14/40

Mẫu : BI00882370CL_PR1BIR05269PA1
 Kích thước : 8,5600 mg
 Phương pháp : Eq20°C 10K-350
 Chú thích : aus 2-PROH-H2O (98-2)

DSC

Tệp : BI00882370CL_PR1BIR05269PA1_aus_2-PrO
 Người điều khiển : R. Dukeck
 Ngày chạy : 24-11-2011 14:51
 Thiết bị : DSC Q2000 V24.8 Build 120

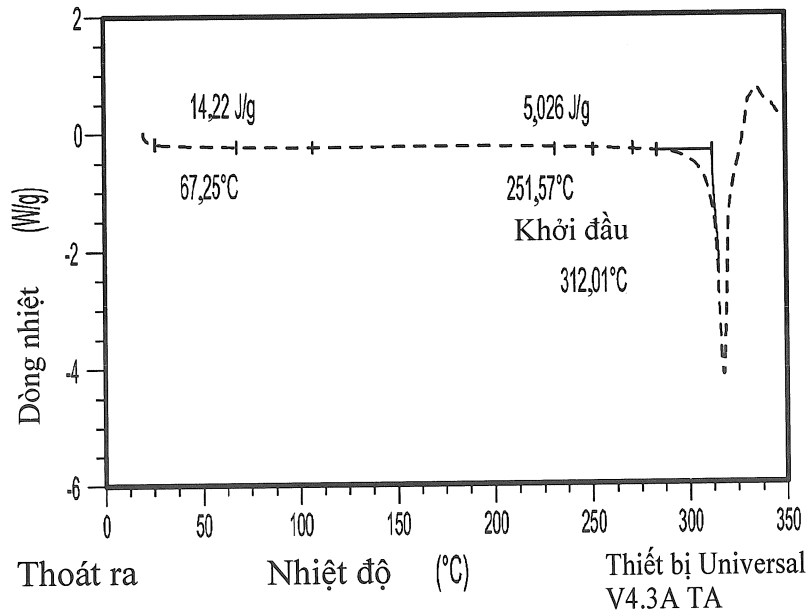


FIG. 16

Mẫu : BI00882370CL_PR1BIR05269PA1
 Kích thước : 7.7970mg
 Phương pháp : 10k-350°C
 Chú thích : aus 2-PROH-H2O (98-2)

TGA

Tệp : BI00882370CL_PR1BIR05269PA1_aus_2-PR
 Người điều khiển : R. Dukeck
 Ngày chạy : 24-11-2011 12:30
 Thiết bị : TGA Q5000 V3.13 Build 261

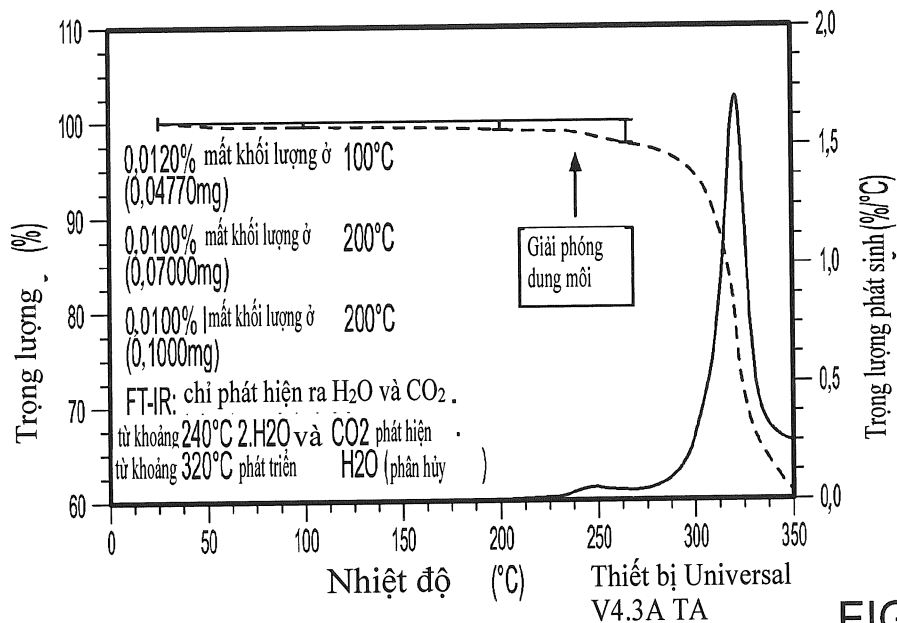


FIG. 17

IGAsorp Số tham chiếu IGASORP Số chạy mẫu : 0712
Phương pháp : c:\igasorp\igas-DM2\IGAR0686\tdat0001\đăng nhiệt.log ...
Mẫu : BI00882370SC DC2RED0 Cơ bản khô: 44,3655 miligam
Thu : 25.11.2011 lúc 04:12 bởi người dùng : Dukeck
Vẽ biểu đồ : 25.11.2011 lúc 09:30 bởi người dùng : Dukeck
BI00882370CI_PR1BIR05269PA1_auS_2-PROH-H2O_(98-2)_đăng nhiệt

15/40

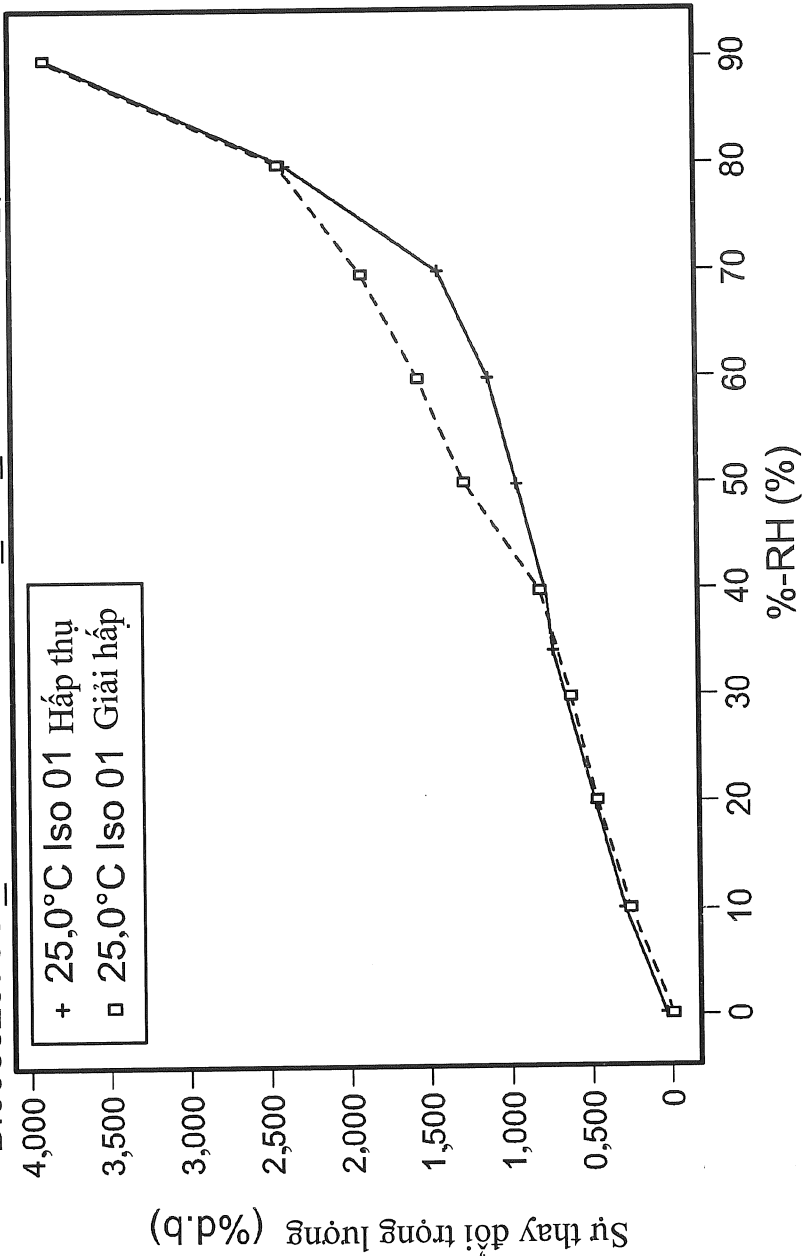


FIG. 18

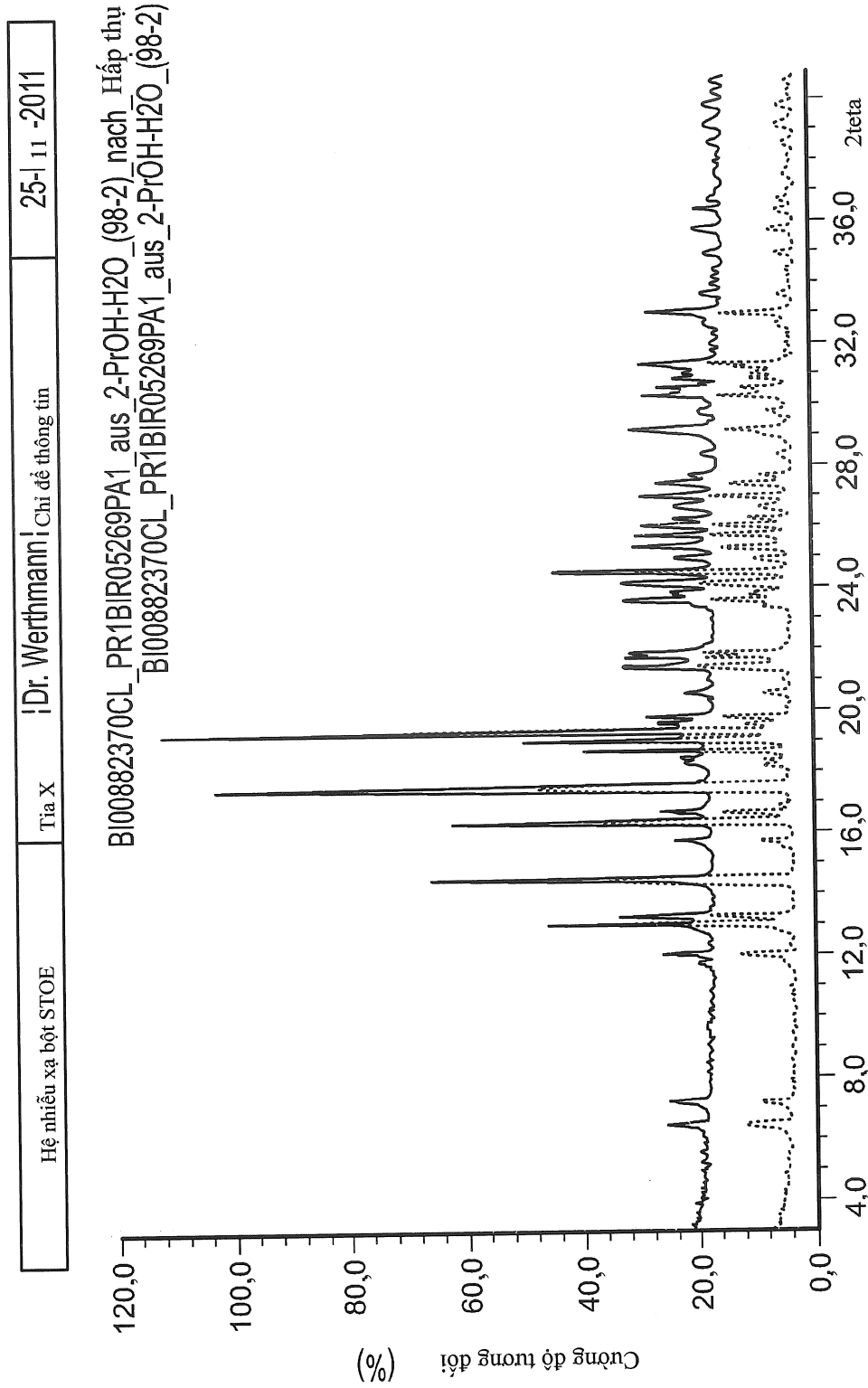
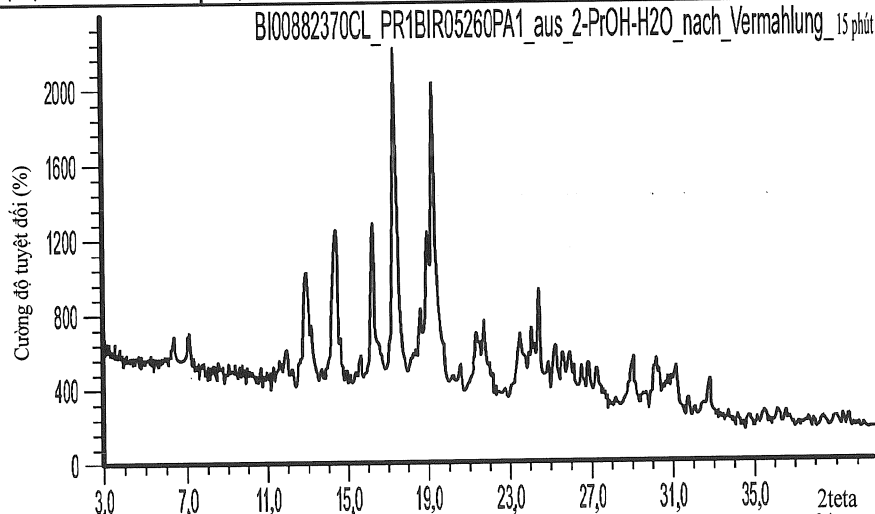


FIG. 19

17/40

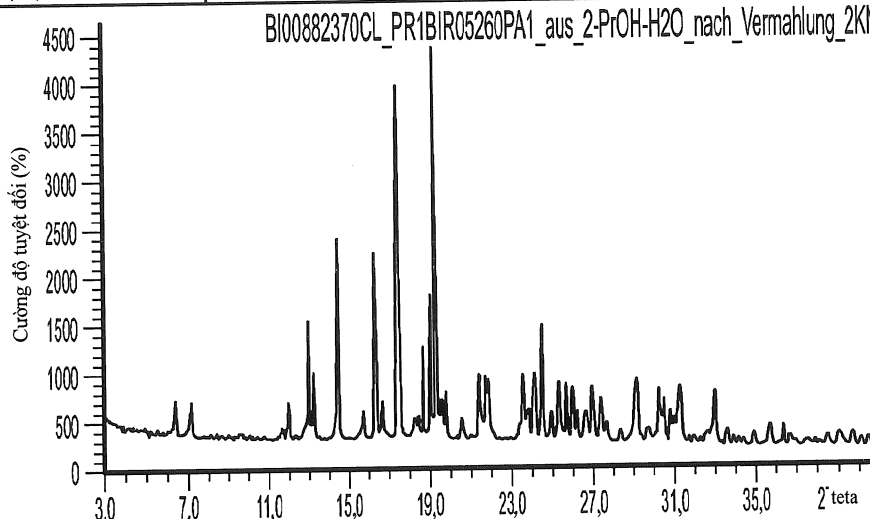
Hệ nhiễu xạ bột STOE	Phép đo nhiễu xạ bột tia X	/Dr. Werthmann	Chi đề thông tin	24-11 -2011
----------------------	----------------------------	----------------	------------------	-------------



Tệp : Z:\BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus EtOH 96%_nach_Vermahlung_15 phút_30Hz.raw Tạo ra : 24-11 -11 13:540 []
 Tiêu đề : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus EtOH 96%_nach_Vermahlung_15 phút_30Hz
 Nhiễu xạ : Sự truyền đơn sắc: Gecmani làm đường cong (111) Phóng xạ : 1,54060 Å Đẳng : 40 kV, 40 mA
 Bộ phát hiện : Mythen1K / Di chuyển/Omega cố định Chế độ quét : Truyền
 Khoảng l : 2teta (bắt đầu, kết thúc, bước) = 3,000, 40,480, 0,020 80,0 giây/bước I tối đa = 2603 (PSD Bước 1,50 10,0 giây/bước)
 Người điều khiển : XRPD-người dùng / được in bởi Dukeck / được điều khiển bởi

FIG. 20

Hệ nhiễu xạ bột STOE	Phép đo nhiễu xạ bột tia X	/Dr. Werthmann	Chi đề thông tin	24-11 -2011
----------------------	----------------------------	----------------	------------------	-------------



Tệp : Z:\BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus EtOH 96%_nach_Vermahlung_15 phút_30Hz.raw Tạo ra : 24-11 -11 12:14 []
 Tiêu đề : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus EtOH 96%_nach_Vermahlung_15 phút_30Hz
 Nhiễu xạ : Sự truyền đơn sắc: Gecmani làm đường cong (111) Phóng xạ : 1,54060 Å Đẳng : 40 kV, 40 mA
 Bộ phát hiện : Mythen1K / Di chuyển/Omega cố định Chế độ quét : Truyền
 Khoảng l : 2teta (bắt đầu, kết thúc, bước) = 3,000, 40,480, 0,020 80,0 giây/bước I tối đa = 2603 (PSD Bước 1,50 10,0 giây/bước)
 Người điều khiển : XRPD-người dùng / được in bởi Dukeck / được điều khiển bởi

FIG. 21

Thời gian thu (giờ)	3,9584	Chú thích	PR107744/PR1B/RO5269 PA1	trong DMSO	+SMM - R69 + 21.11.11	Ngày	21 tháng 11 năm 2011	14:37:09
Tem ngày	21 tháng 11 năm 2011							
Tần số (MHz)	400,1525	Nhân	1H	Số tam thời	8	Ban đầu	Broker BioSpin GmbH	
Đếm điểm ban đầu	32768	Chủ	Người quản lý	Tính điểm	32768	SW (chu kỳ)	(Hz)	8278,15
Dung môi	DMSO+SMM	Chuyển phổ	(Hz)	2466,7720	Kiểu phổ	không xác định	Độ rộng quét (Hz)	8277,89
Nhiệt độ (độ C)	29,991							

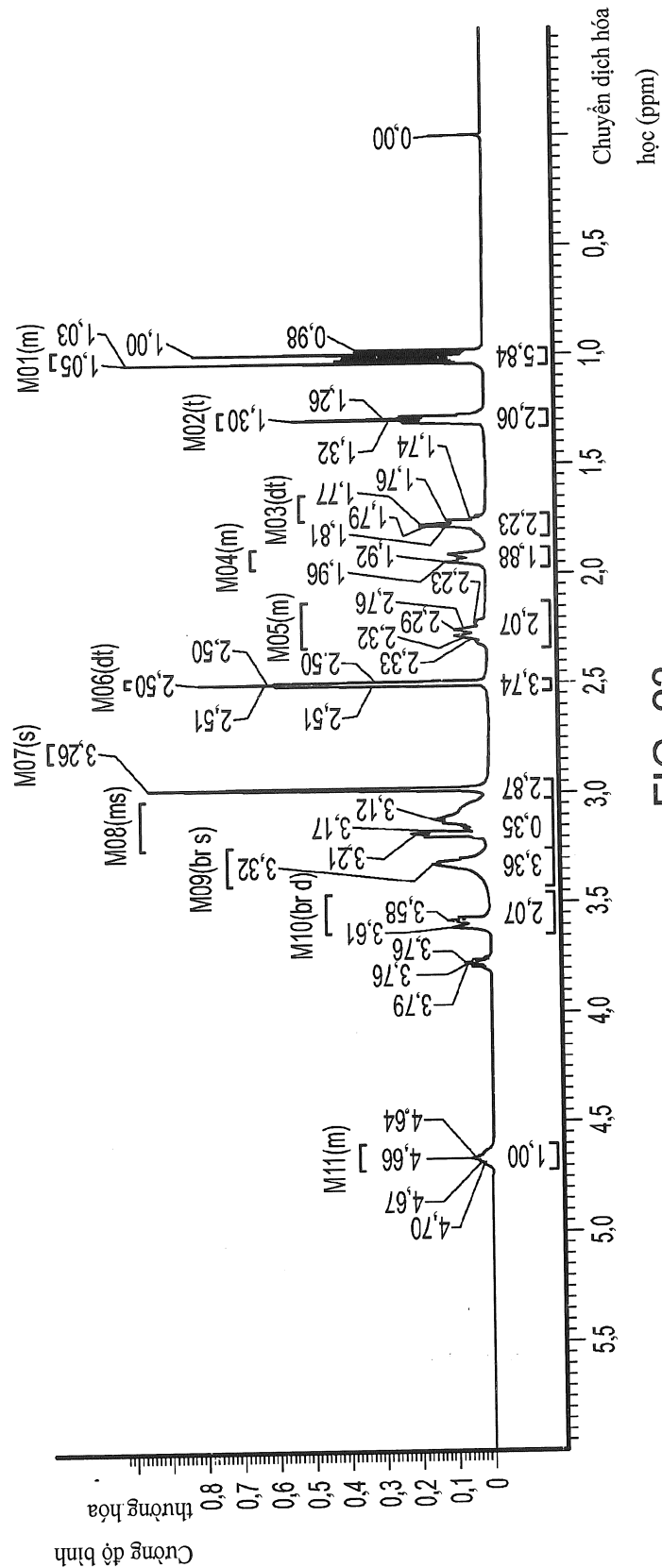
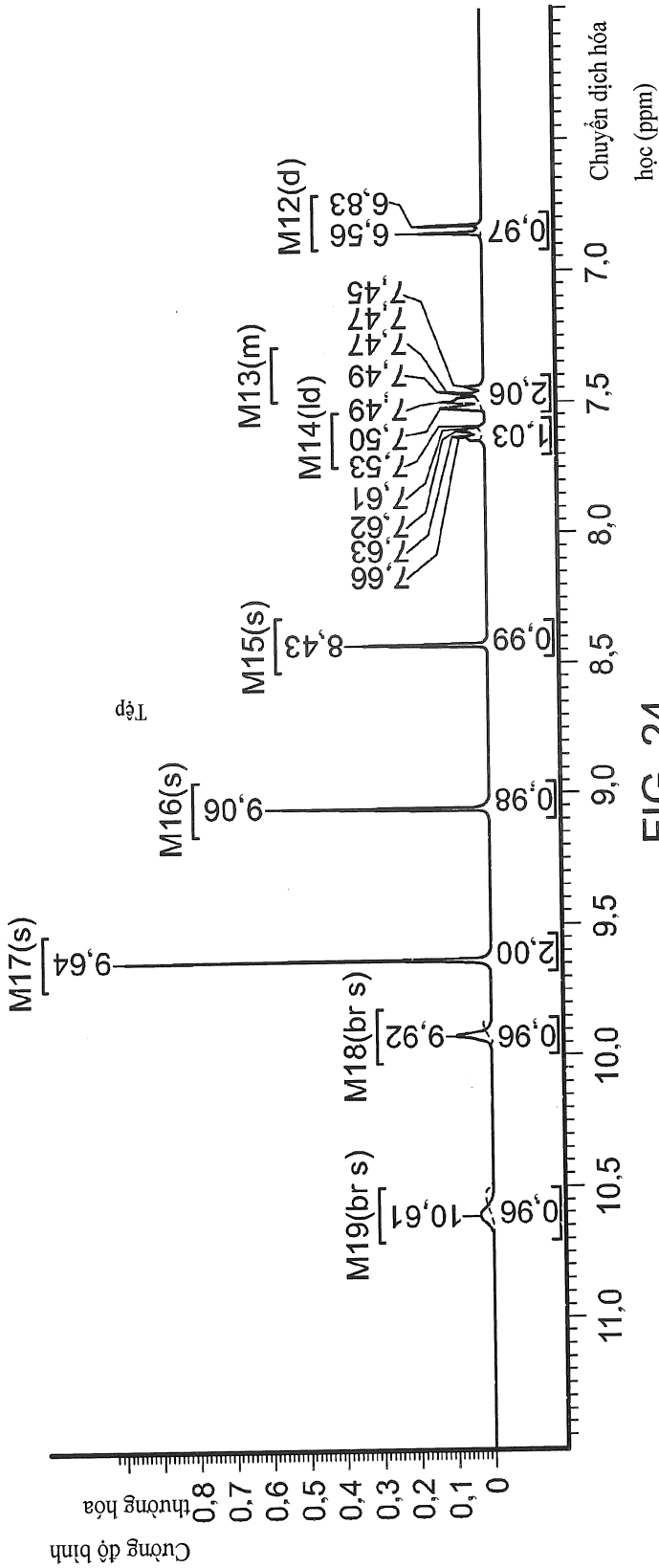


FIG. 23

Thời gian thu (giây)	3,9584	Chú thích	PR107744 PR1B RO5269 PA1	trong DMSO	+SMM - R69 + 21.11.11	Ngày	21 tháng 11 năm 2011	14:37:09
Tem ngày	21 tháng 11 năm 2011			Tên tệp	c:\temp\SpectralInterface\JD\PR107744\1_PR107744_NMR_exp800_zg30_1H.dx			
Tần số (MHz)	400.1525	Nhân	1H	Số tạm thời	8	Ban đầu	Bruker BioSpin GmbH	
Đếm điểm ban đầu	32768	Chủ	Người quản lý	Tính điểm	32768	SW (chu kỳ)	(Hz)	8278,15
Dung môi	DMSO+SMM	Chuyển phổ	(Hz)	2466,7720	Kiểu phổ	không xác định	Độ rộng quét (Hz)	8277,89
Nhiệt độ (độ C)	29,991							



Giải phóng BI00882370CL PR1BIR05277PA1

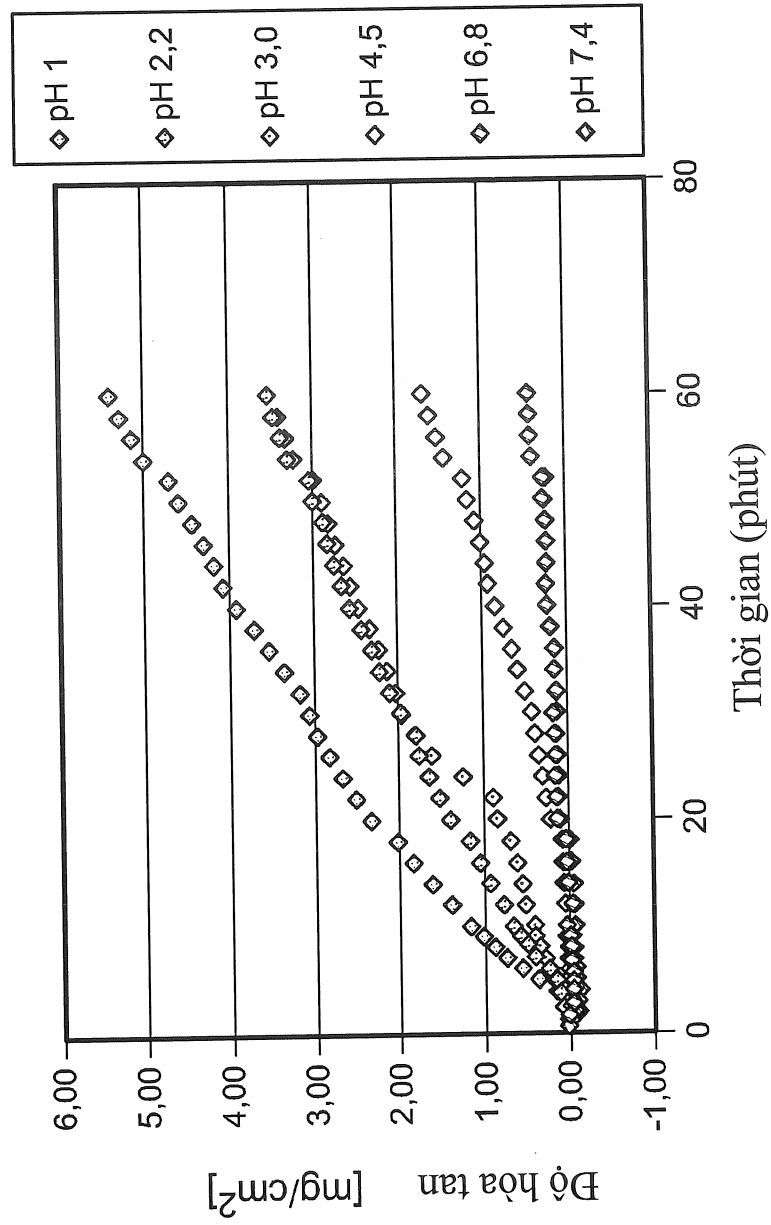
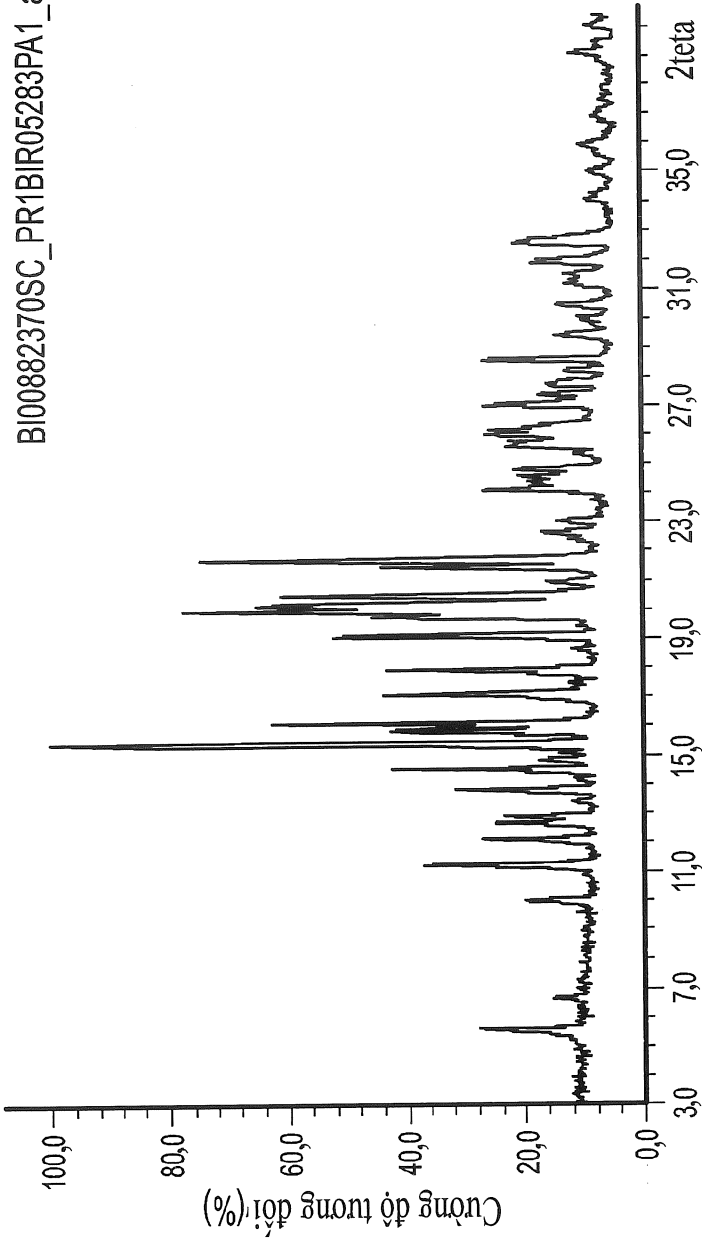


FIG. 25

Hệ nhiễu xạ bột tia STOE	Phép đo nhiễu xạ bột tia X / Dr. Werthmann Chỉ đề thông tin	12-12-2011
--------------------------	---	------------

BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus_EtOH_96%



Tập : Z:\BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus_EtOH_96%_StadiP2.raw Tạo ra : 12-12-11 10:50]
Tiêu đề : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_ aus_EtOH_96%
Nhiễu xạ : Sự truyền đơn sắc: Gecmani làm đường cong 111) Phóng xạ: 1,54060 Đồng Bộ tạo ra : 40 kV, 40 mA
Bộ phát hiện : Mythen IK/Di chuyển/Omega cố định
Khoảng 1 : 2-theta (bắt đầu, kết thúc, bước) = 3,000, 40,480, 0,020 10,0 giây/bước 1 tới 2623 (PSDBước 1,50 10,0 giây/bước)
Người điều khiển : Dukeck / được in bởi Dukeck / được điều khiển bởi

FIG. 26

23/40

Mẫu : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1 Tệp : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_AUS_ETOH
 Kích thước : 2,3300 mg Người điều khiển : R. Dukeck
 Phương pháp : Eq20°C 10K-250 Ngày chạy : 12-Dec-2011 10:47
 Chú thích : aus EtOH 96% Thiết bị : DSC Q2000 V24.8 Build 120

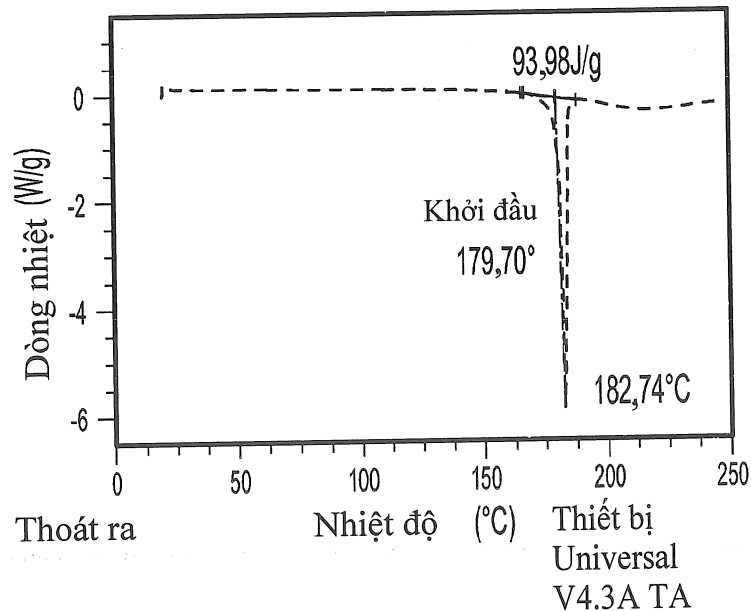


FIG. 27

Mẫu : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1 Tệp : BI00882370SC_PR1BIR05283PA1_AUS_ETO
 Kích thước : 4,7470 mg Ngày chạy : 12-Dec-2011 10:48
 Phương pháp : 10k-250°C Thiết bị : TGA Q5000 V3.13 Build 261
 Chú thích : aus EtOH 96%

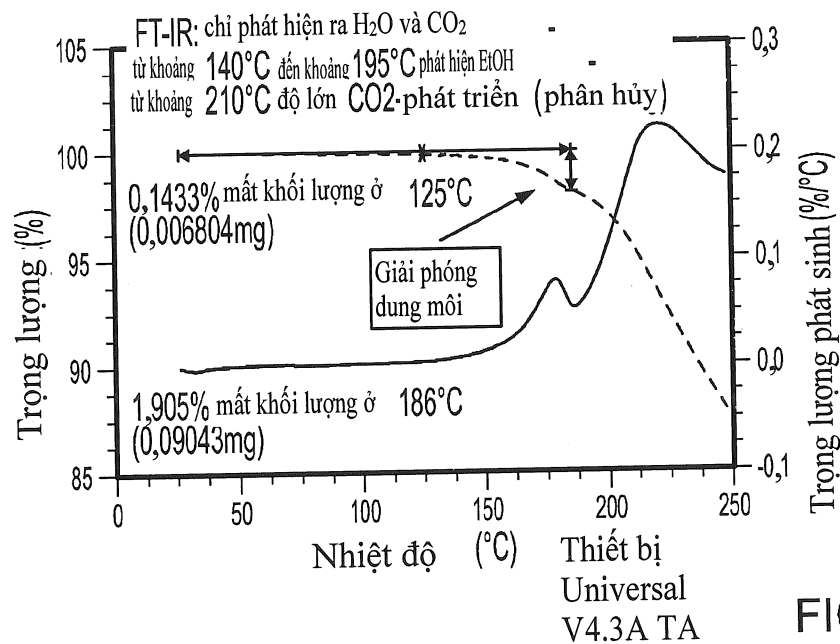


FIG. 28

IGAsorp Số tham chiếu IGASORP Số chạy mẫu 0716
 Phương pháp c:\igasorp\igas-DM2\IGAR0686\tdat0001\đăng nhiệt.log ...
 Mẫu : BI00882370SC PR1BIR0 Cơ bản khô: 16,9139 miligam
 Thu : 12.12.2011 lúc 22:50 bởi người dùng : Dukeck
 Vệ biểu đồ : 13.12.2011 lúc 09:24 bởi người dùng : Dukeck

BI00882370SC_PRIBIR05283PA1_au_EtOH_96%

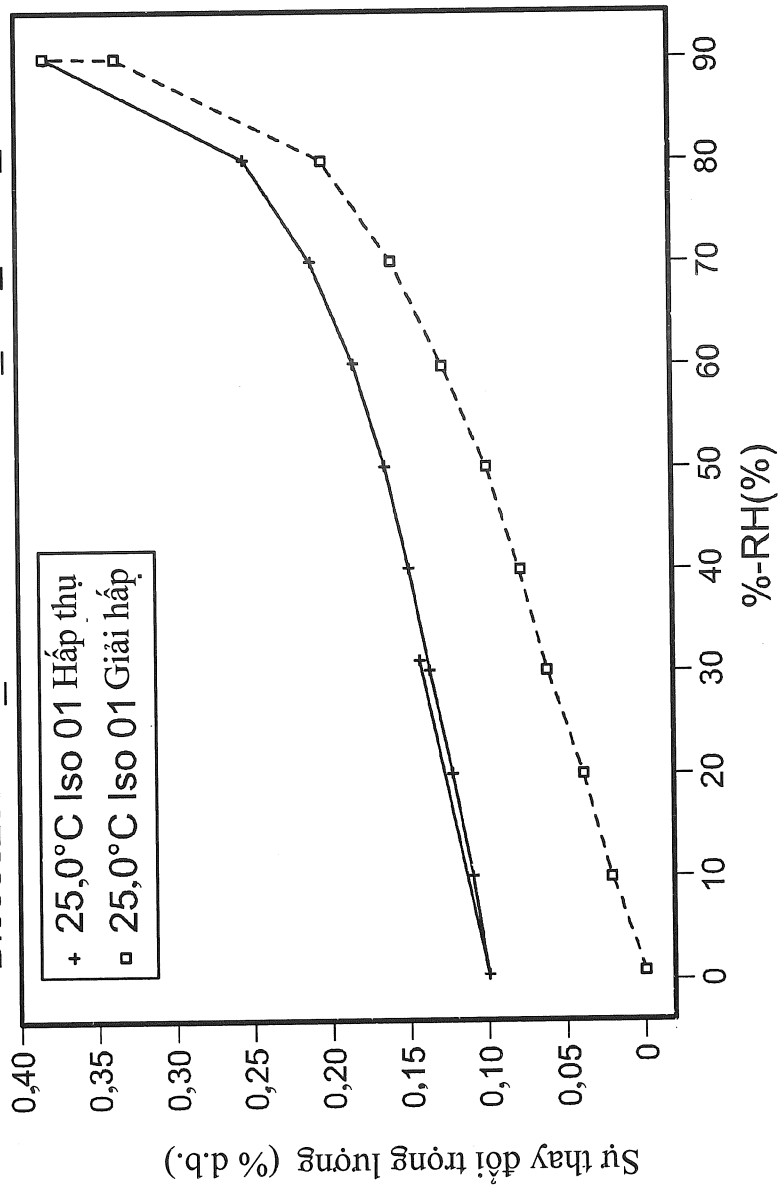
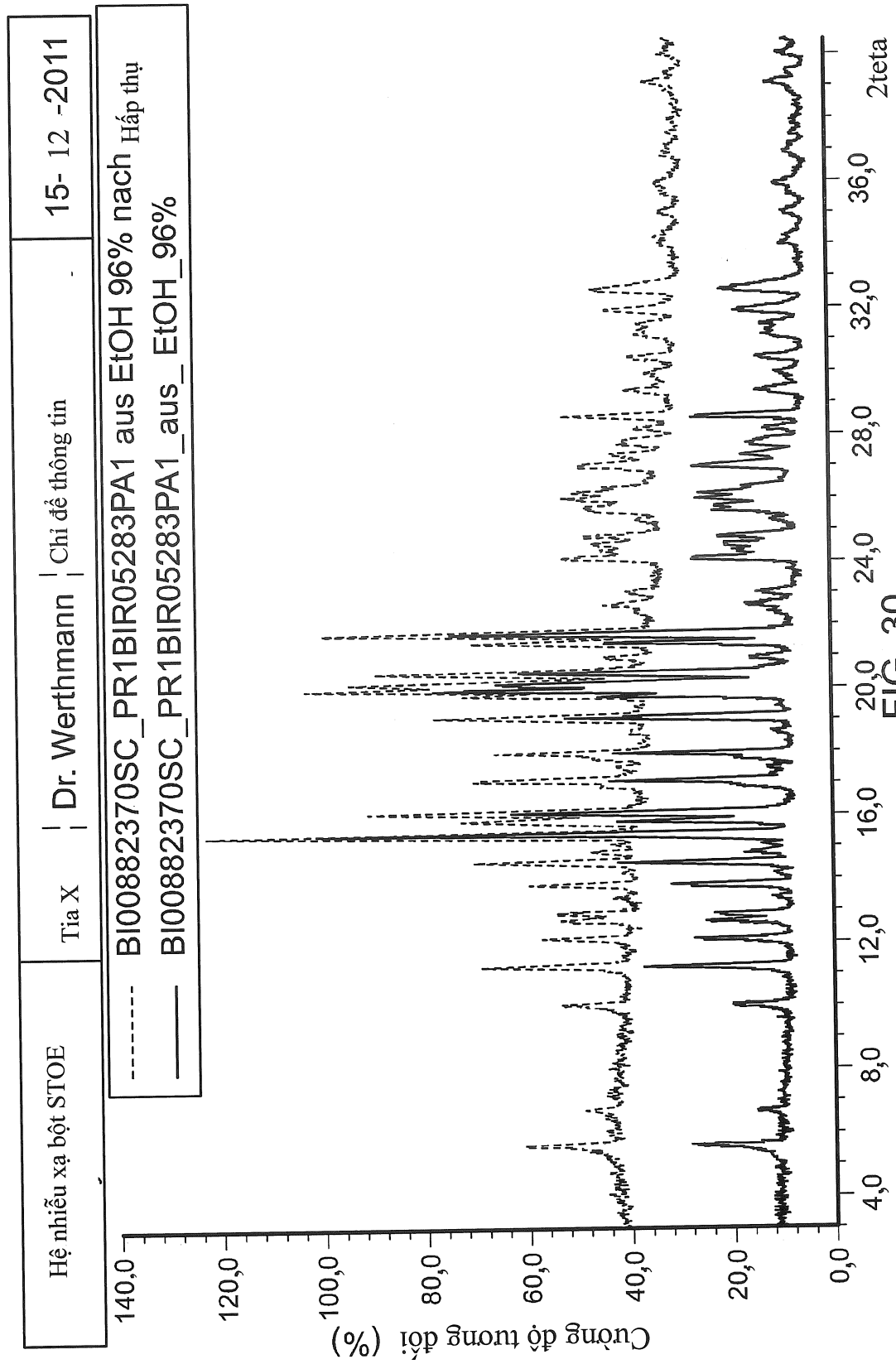


FIG. 29

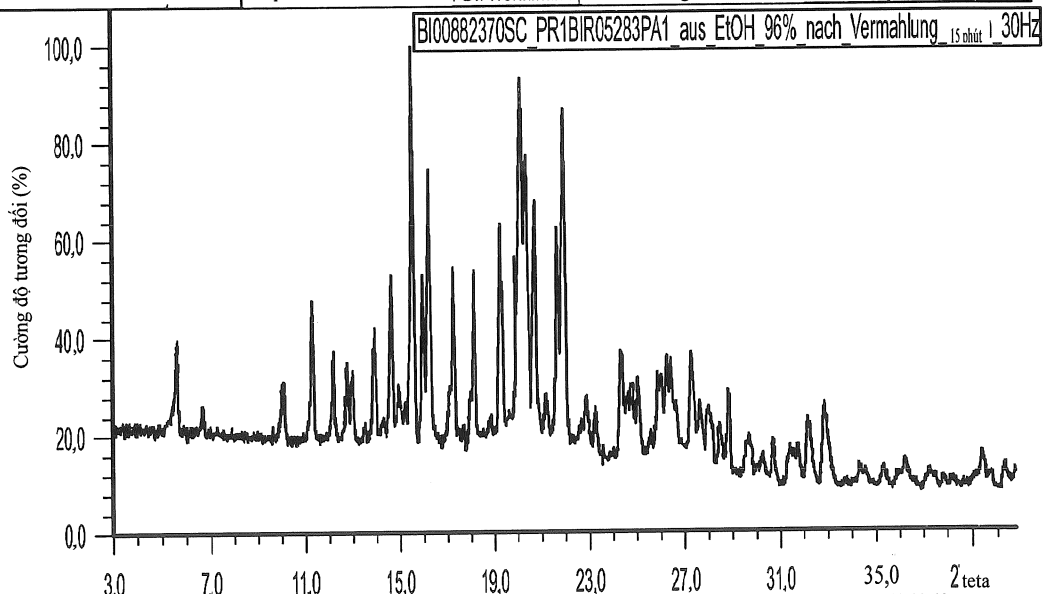


26/40

Hệ nhiễu xạ bột STOE

Phép đo nhiễu xạ bột tia X / Dr. Werthmann | Chi đề thông tin

13 tháng 12 năm 2011



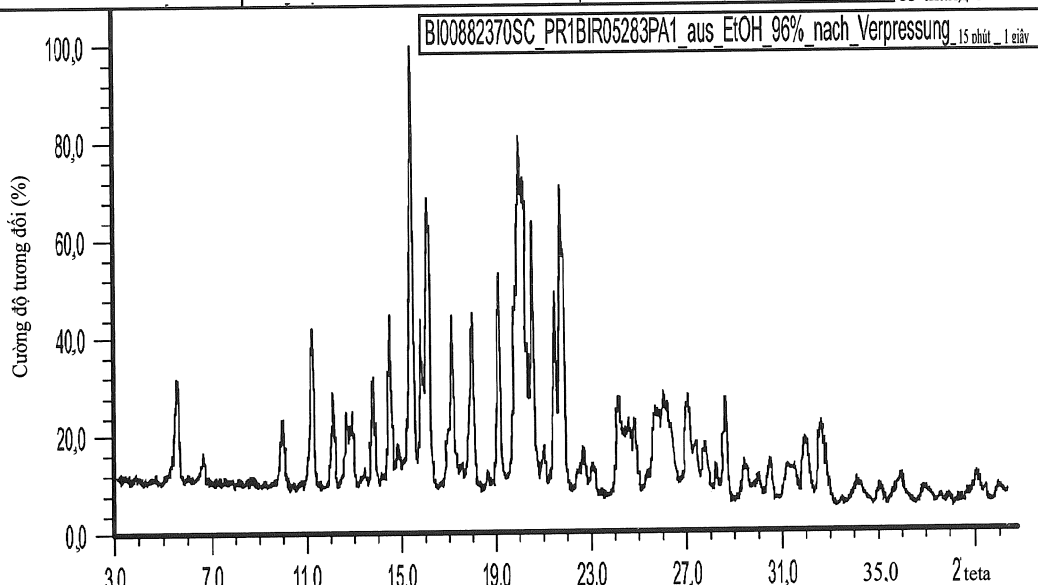
Tệp : Z:\BI00882370SC PR1BIR05283PA1 aus EtOH 96% nach Vermahlung_15 nhit_30Hz.raw Tao ra : 13-12-11 10:10
 Tiêu đề : BI00882370SC PR1BIR05283PA1 aus EtOH 96% nach Vermahlung_15 nhit_30Hz
 Nhiễu xạ : Sự truyền đơn sắc: Gecmani làm đường cong (111) Phóng xạ : 1,54060 Đồng Bộ tạo ra : 40 kV, 40 mA
 Bộ phát hiện : Mythen1K / Di chuyển/Omega cố định Chế độ quét : Truyền
 Khoảng l : 2teta (bắt đầu, kết thúc, bước) = 3,000, 40,480, 0,020 80,0 I tối đa = 2603 (PSD Bước 1,50 10,0 giây/bước)
 Người điều khiển : XRPD- người dùng / được in bởi Dukeck / được điều khiển bởi

FIG. 31

Hệ nhiễu xạ bột STOE

Phép đo nhiễu xạ bột tia X / Dr. Werthmann | Chi đề thông tin

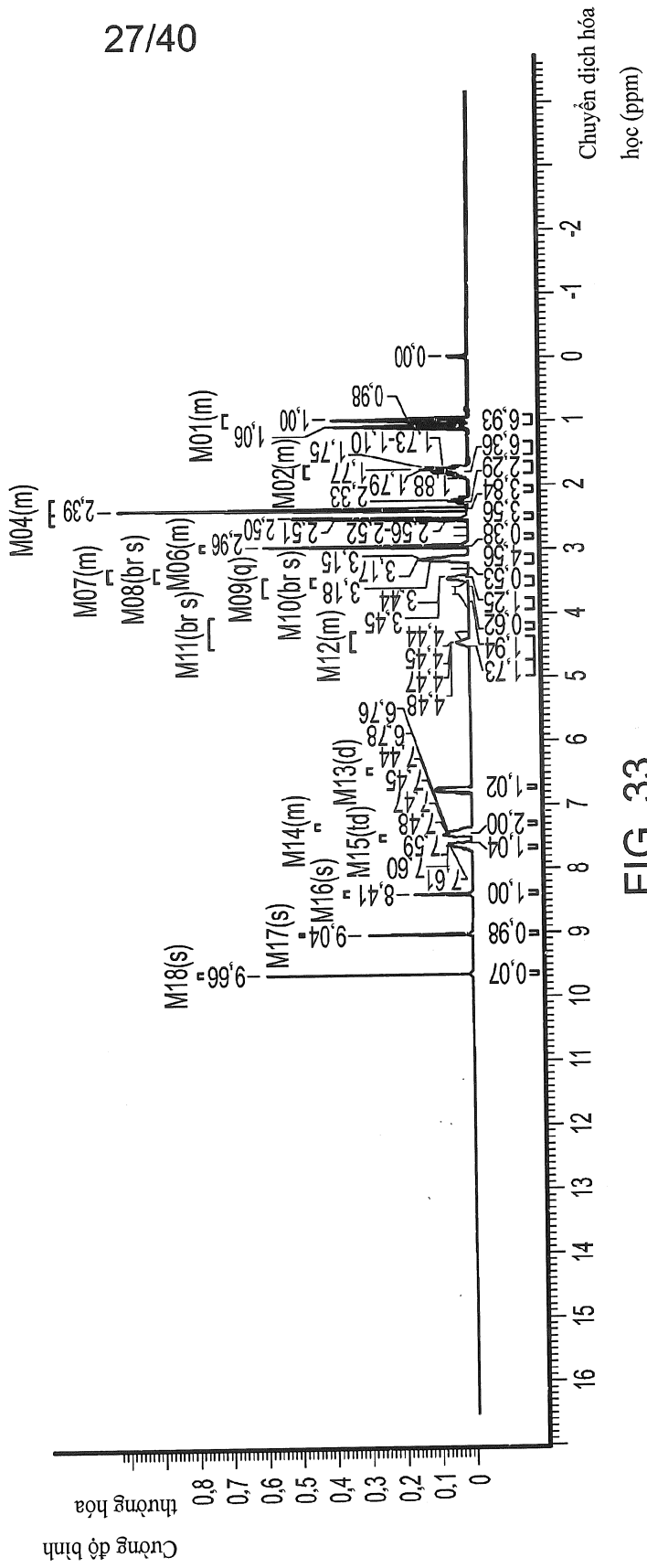
13 tháng 12 năm 2011



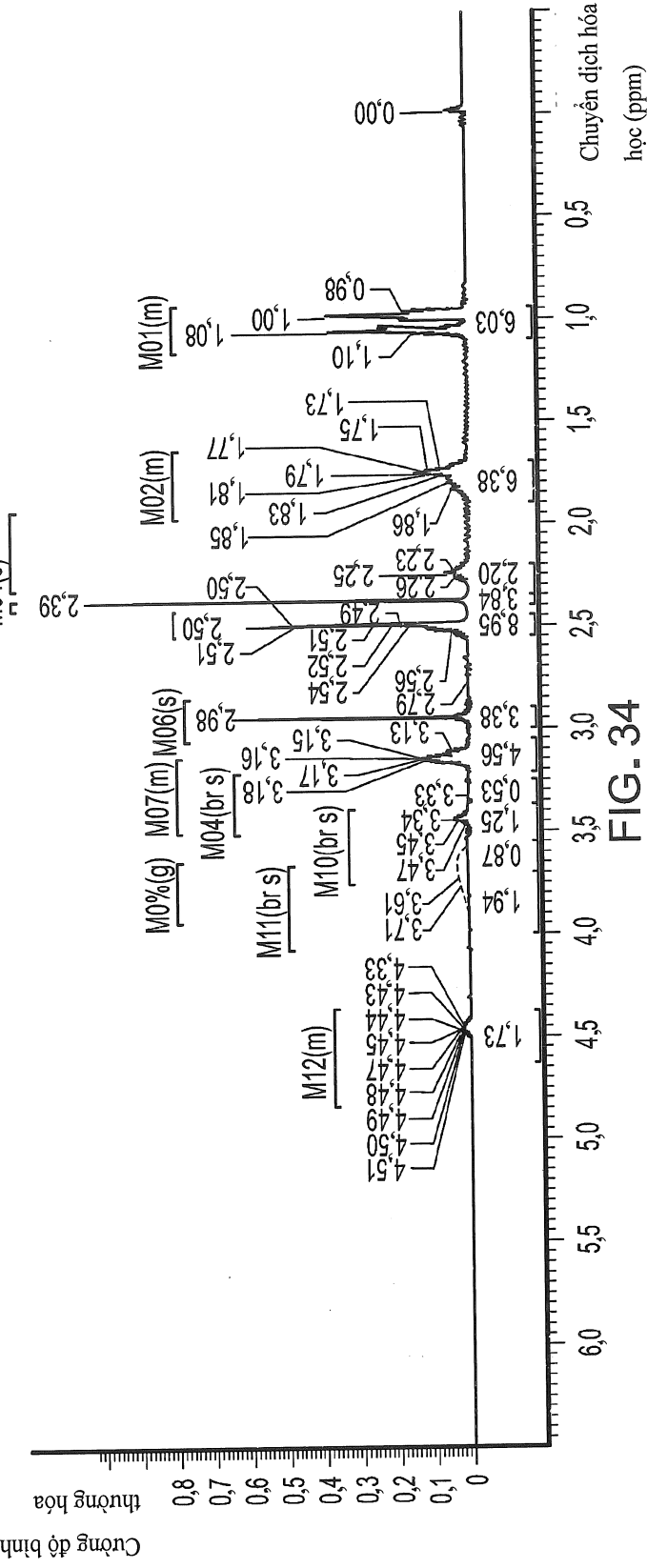
Tệp : Z:\BI00882370SC PR1BIR05283PA1 aus EtOH 96% nach Vermahlung_15 nhit_30Hz.raw Tao ra : 13-12-11 10:10
 Tiêu đề : BI00882370SC PR1BIR05283PA1 aus EtOH 96% nach Vermahlung_15 nhit_30Hz
 Nhiễu xạ : Sự truyền đơn sắc: Gecmani làm đường cong (111) Phóng xạ : 1,54060 Đồng Bộ tạo ra : 40 kV, 40 mA
 Bộ phát hiện : Mythen1K / Di chuyển/Omega cố định Chế độ quét : Truyền
 Khoảng l : 2teta (bắt đầu, kết thúc, bước) = 3,000, 40,480, 0,020 80,0 I tối đa = 2603 (PSD Bước 1,50 10,0 giây/bước)
 Người điều khiển : XRPD- người dùng / được in bởi Dukeck / được điều khiển bởi

FIG. 32

Thời gian thu (giờ)	3,9584	Chú thích	PR108164/PR1B/RO5356PA1 trong DMSO +SMM - R7 + 21.05.12 Ngày 21 tháng 05 năm 2012 06:41:41		
Tem ngày	21 tháng 05 năm 2012		Tên tệp c:\temp\SpectraInterface\UDX\PR108164\2_PR108164_NMR_exp800_zg30_1H.dx		
Tần số (MHz)	400,1525	Nhân	1H	Số lượng thời	8
Điểm điểm ban đầu	32768	Người quản lý	Chú	Tính điểm	32768
Dung môi	DMSO+SMM	Chuyển phổ	(Hz) 2466.73246	Kiểu phổ	không xác định
Nhiệt độ (độ C)	29,991			Độ rộng quét	8277,89
				SW (chu kỳ) (Hz)	8278,15
				Ban đầu	Bruker BioSpin GmbH



PR108164/PR18/RO5356PA ¹ trong DMSO+5MM - R7 * 21.05.12									
Thời gian thu (giây)	3,9584	Chú thích	PR108164/PR18/RO5356PA ¹ trong DMSO+5MM - R7 * 21.05.12			Ngày	21 tháng 05 năm 2012		
Tem ngày	21 tháng 05 năm 2012		06:41:41			Tên tệp	c:\temp\SpectralInterface\UDX\PR108164\2_PR108164_NMR_exp800_zg30_1H.d		
Tần số (MHz)	400,1525	Nhân	1H			Số tam thời	8		
Điểm điểm ban đầu	32768	Chủ	Người quản lý			Tính điểm	32764		
Dung môi	DMSO+5MM	Chuyển phổ	(Hz) 2466,7324			Kiểu phổ	không xác định		
Nhiệt độ (độ C)	29,991					Ban đầu	Bruker BioSpin GmbH		
						SW (chu kỳ)	(Hz) 8278,15		
						Độ rộng quét	(Hz) 8277,89		



PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1		PR108164\PR18\RO5356PA1	
-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--	-------------------------	--

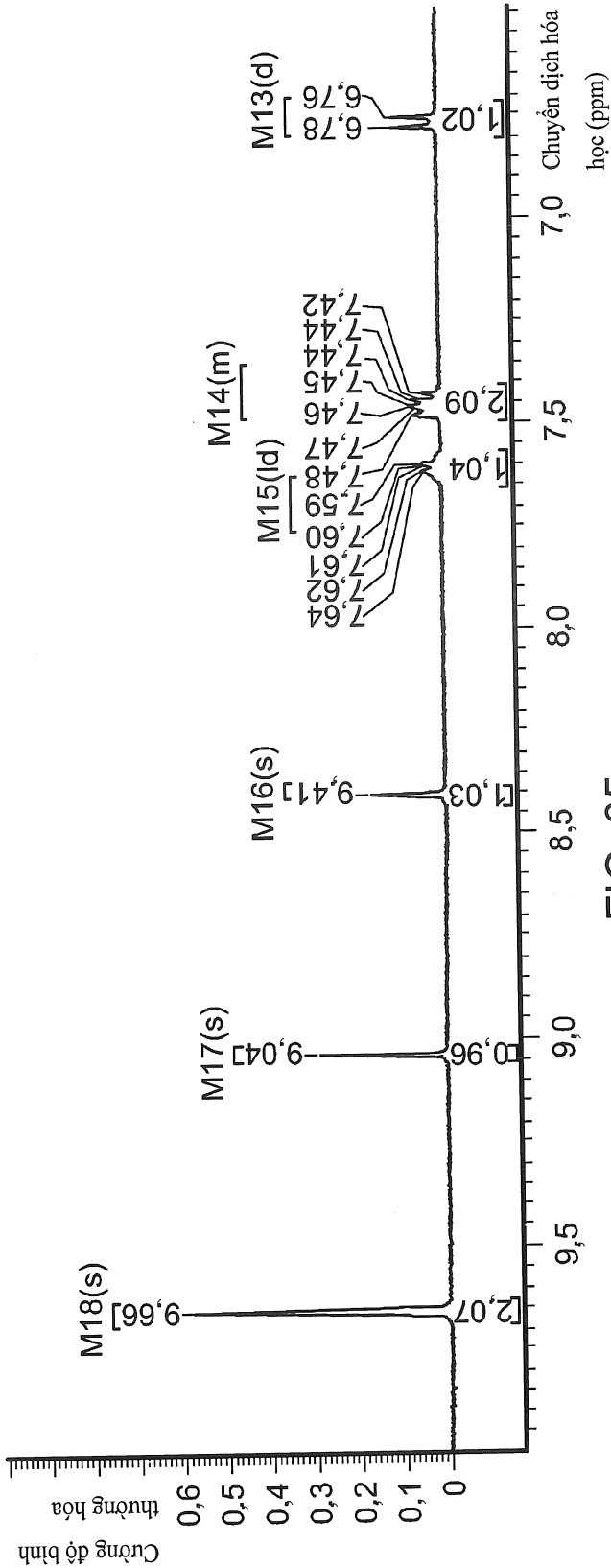


FIG. 35

Giải phóng BI00882370SC PR1BIR05283PA1

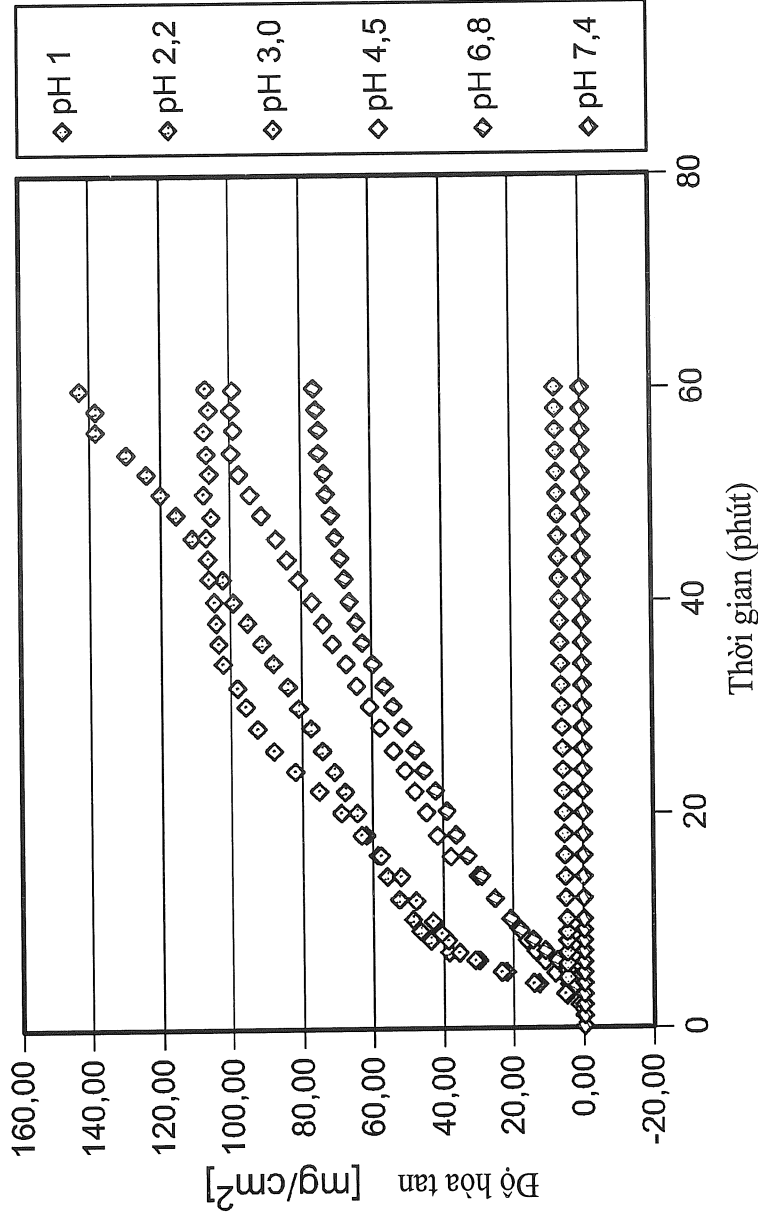


FIG. 36

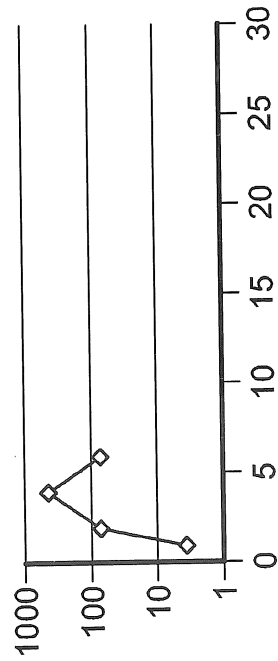


FIG. 37B

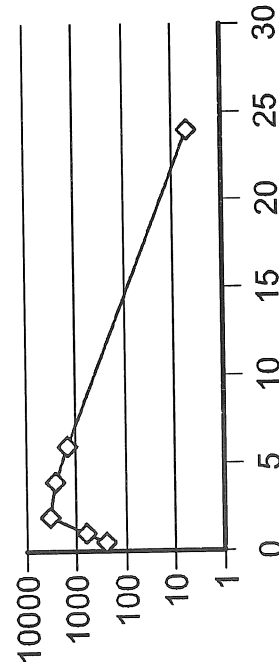


FIG. 37D

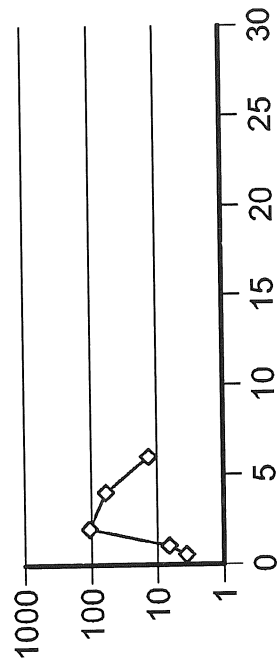


FIG. 37A

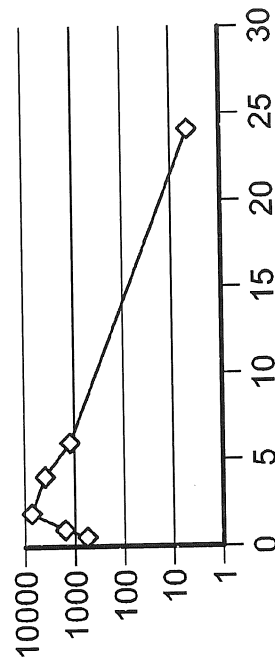


FIG. 37C

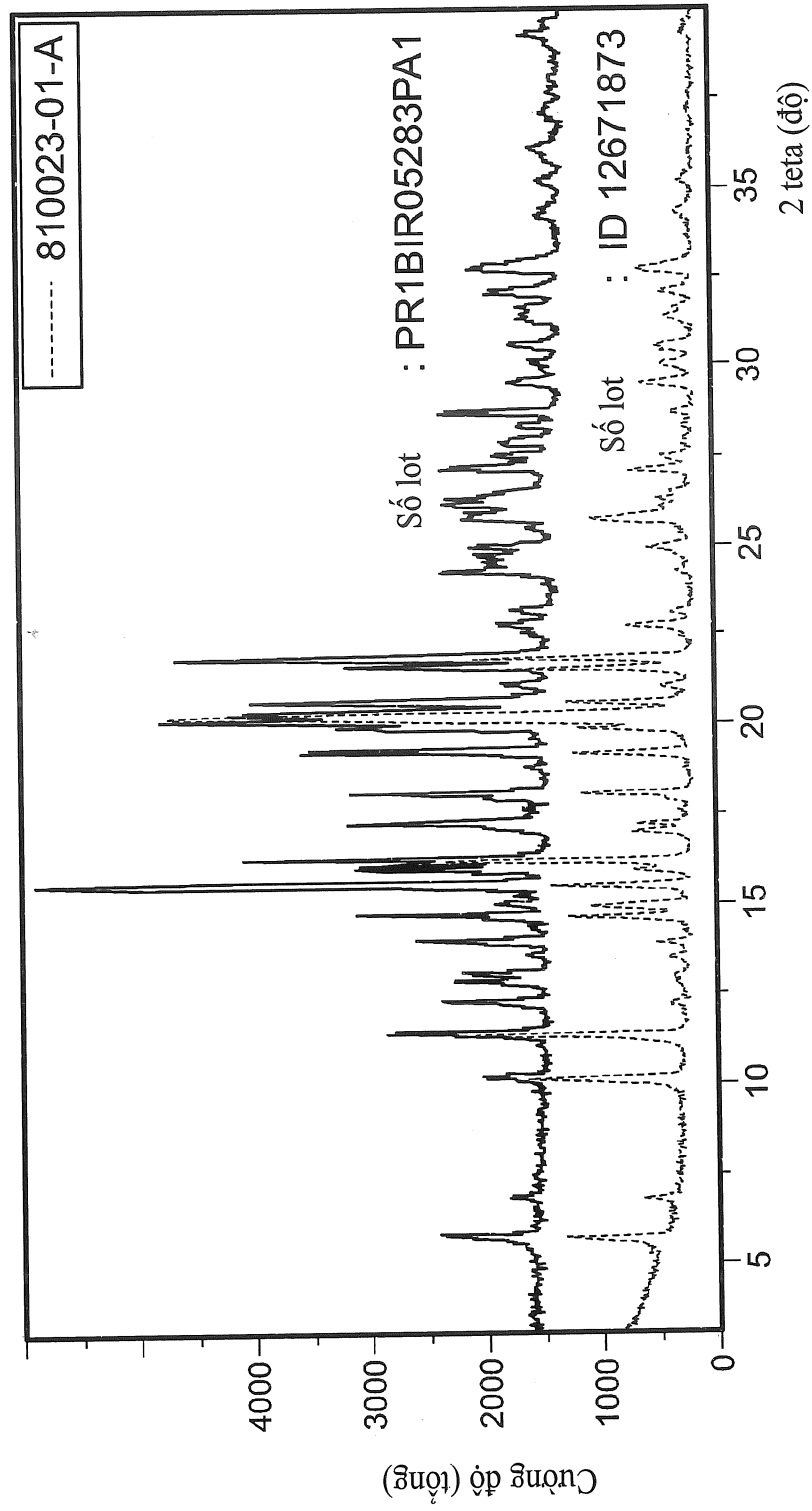


FIG. 38

33/40

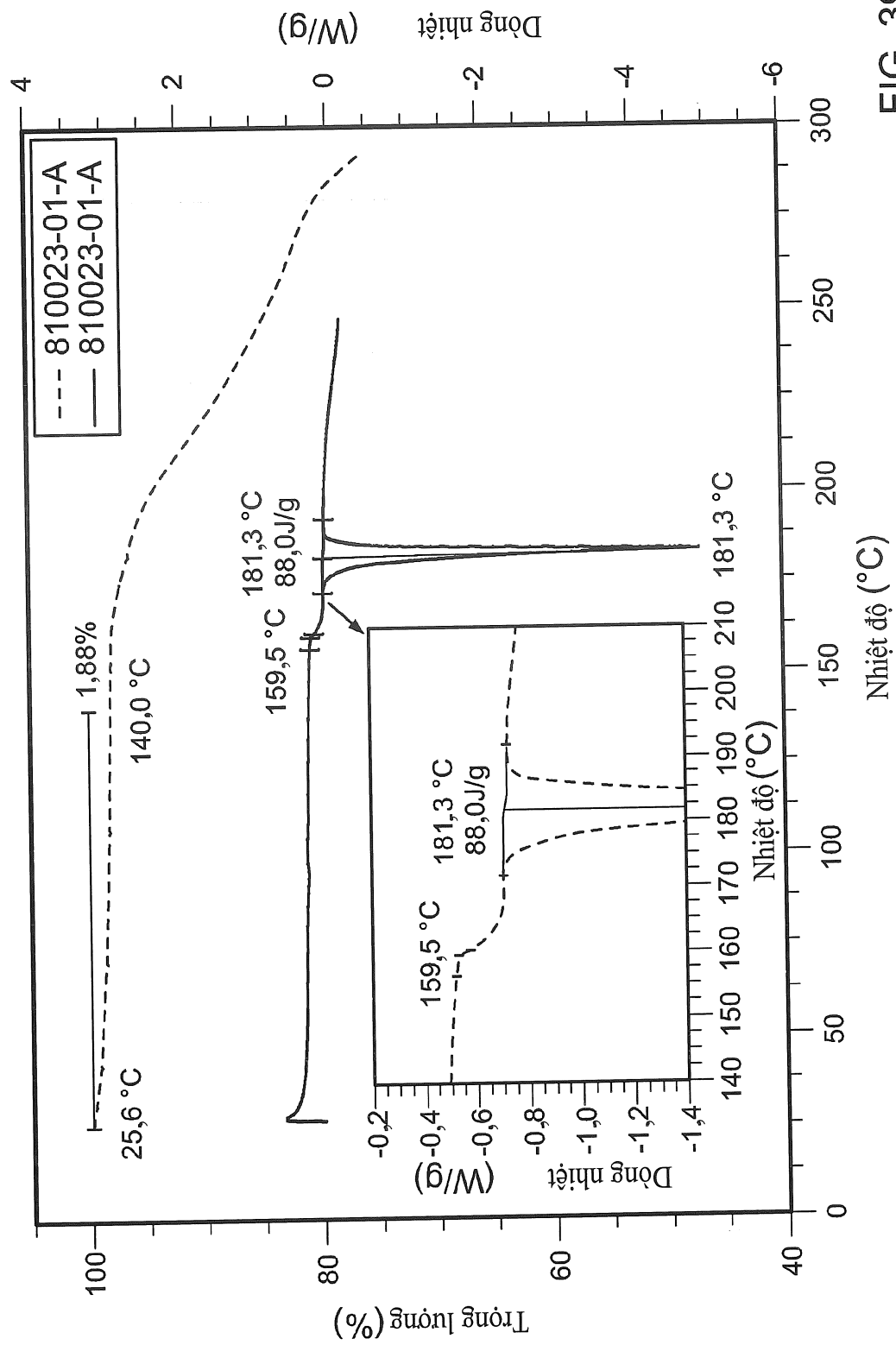
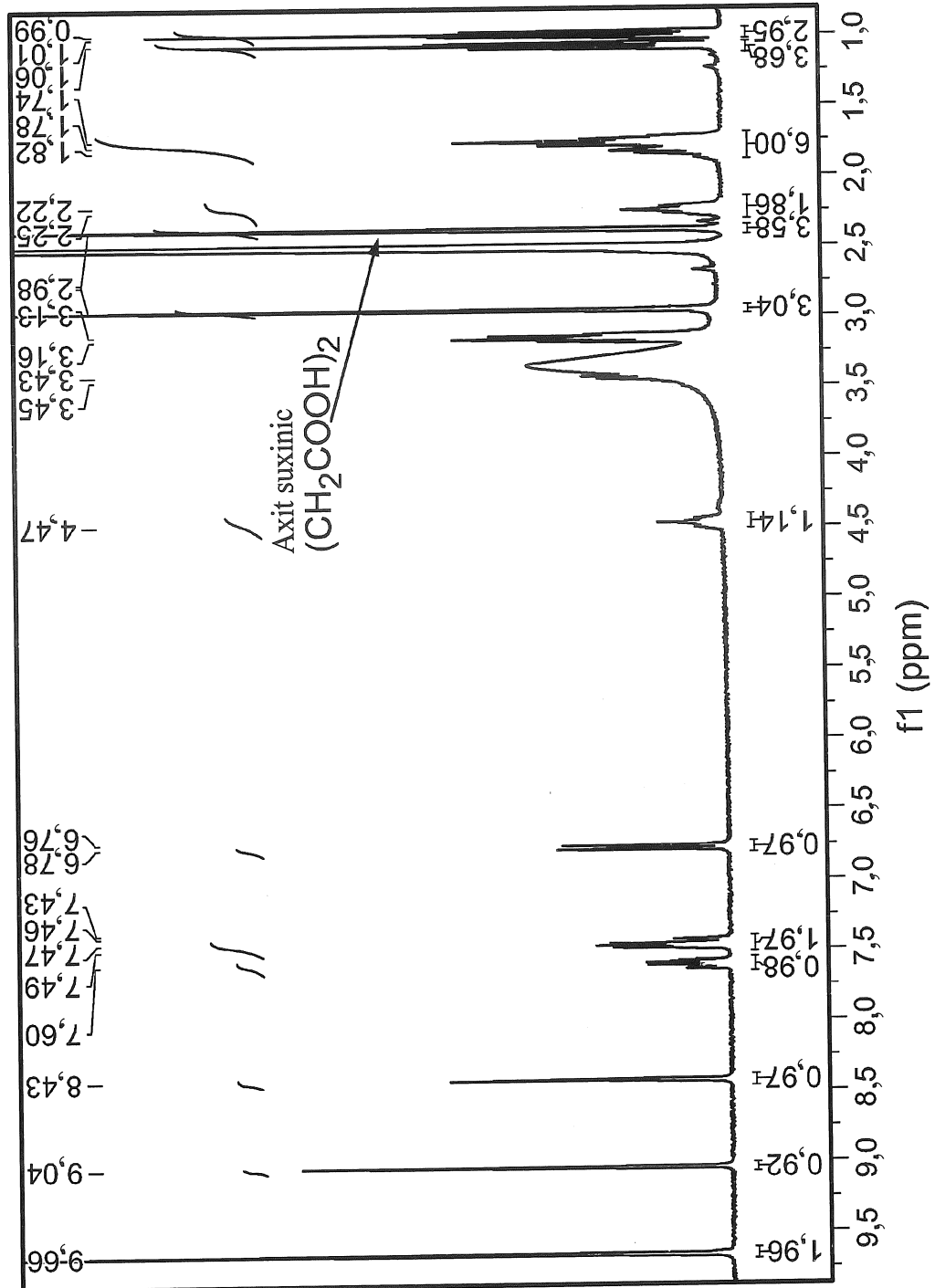


FIG.-39



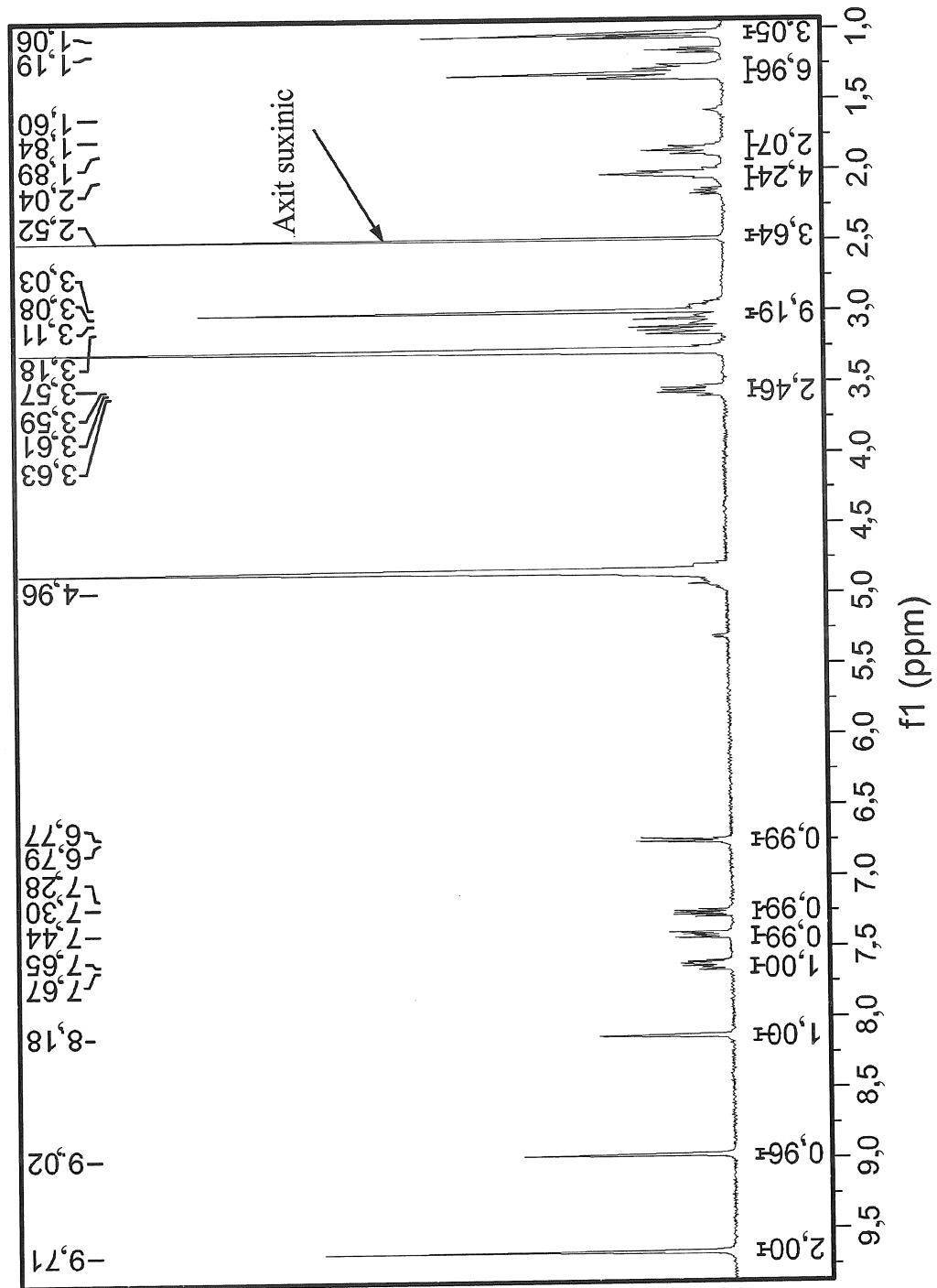


FIG. 41

36/40

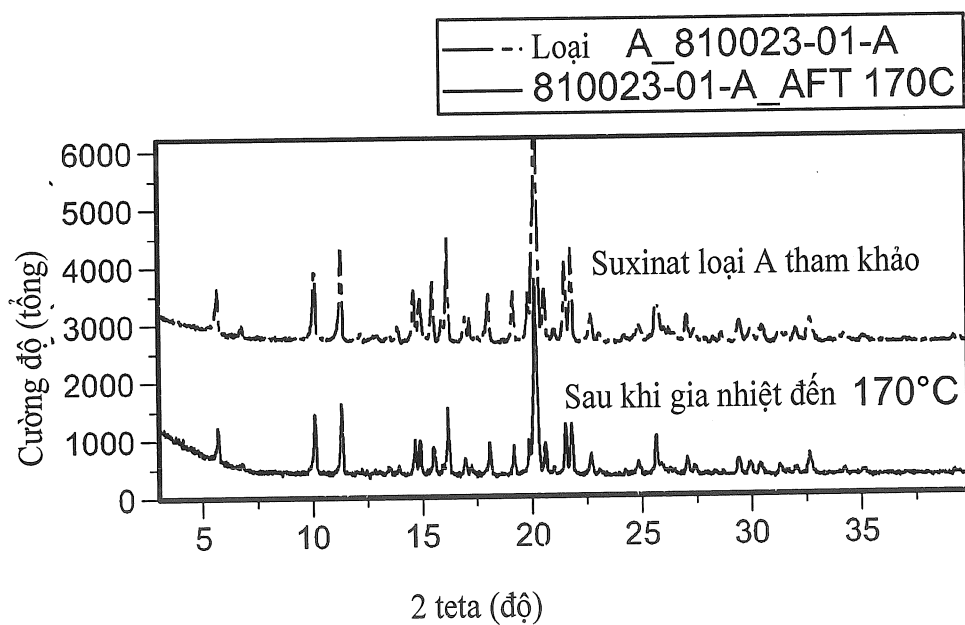


FIG. 42

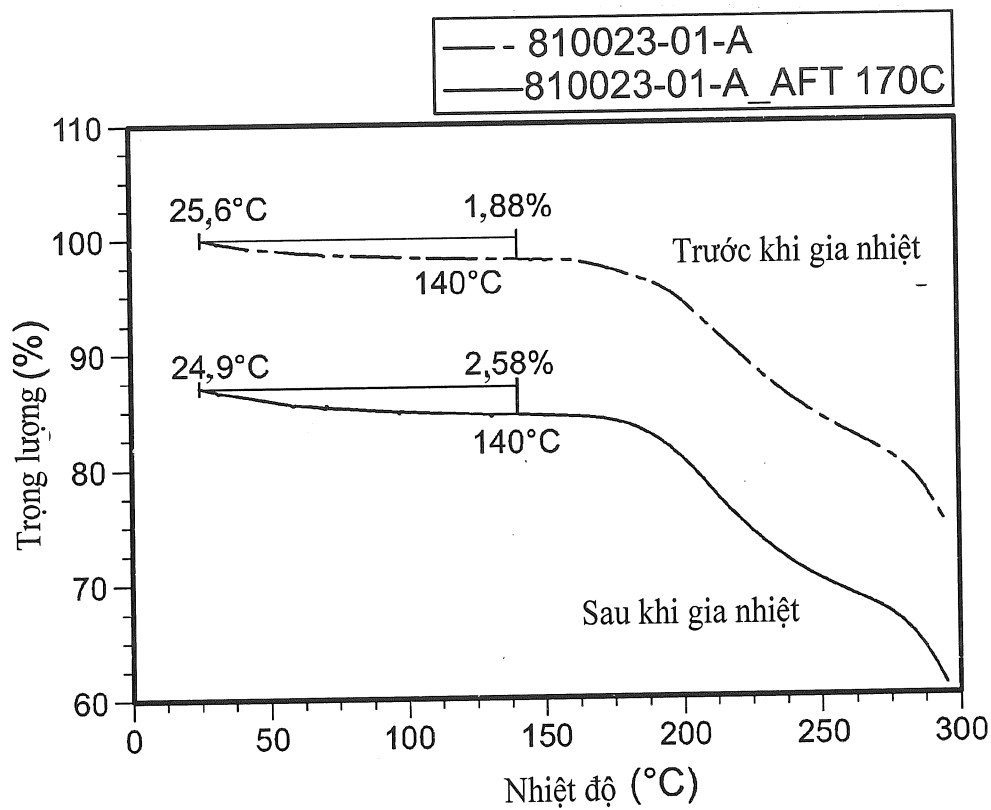


FIG. 43

37/40

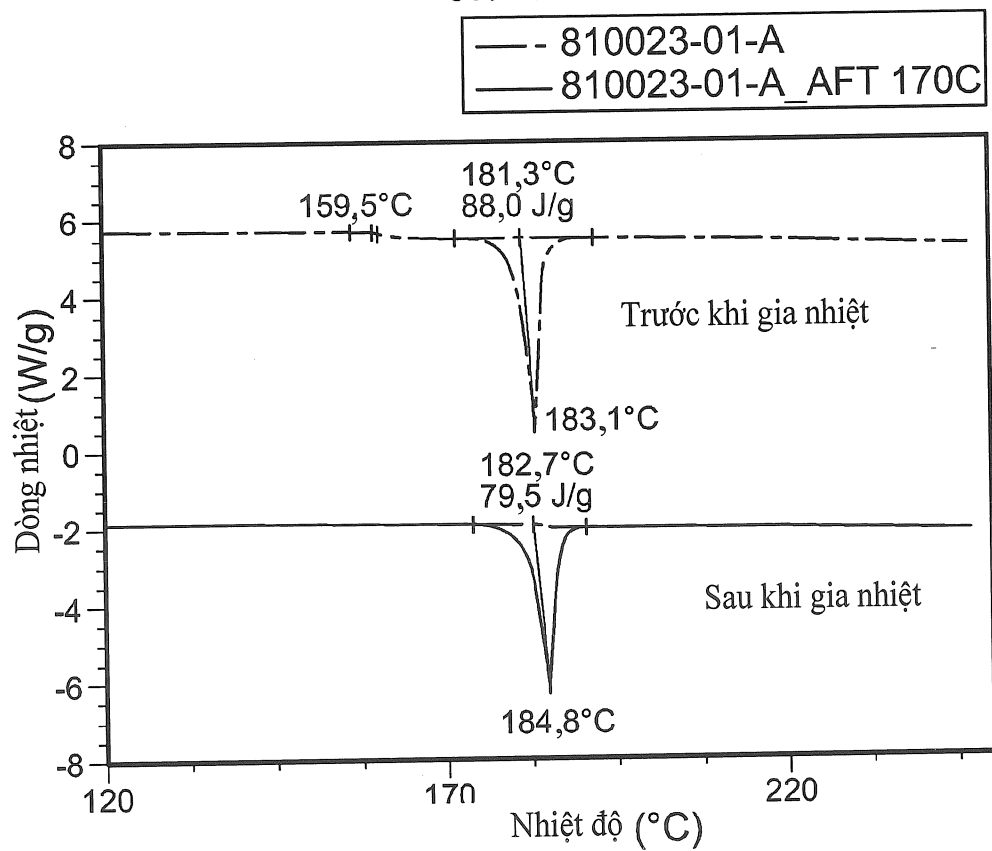
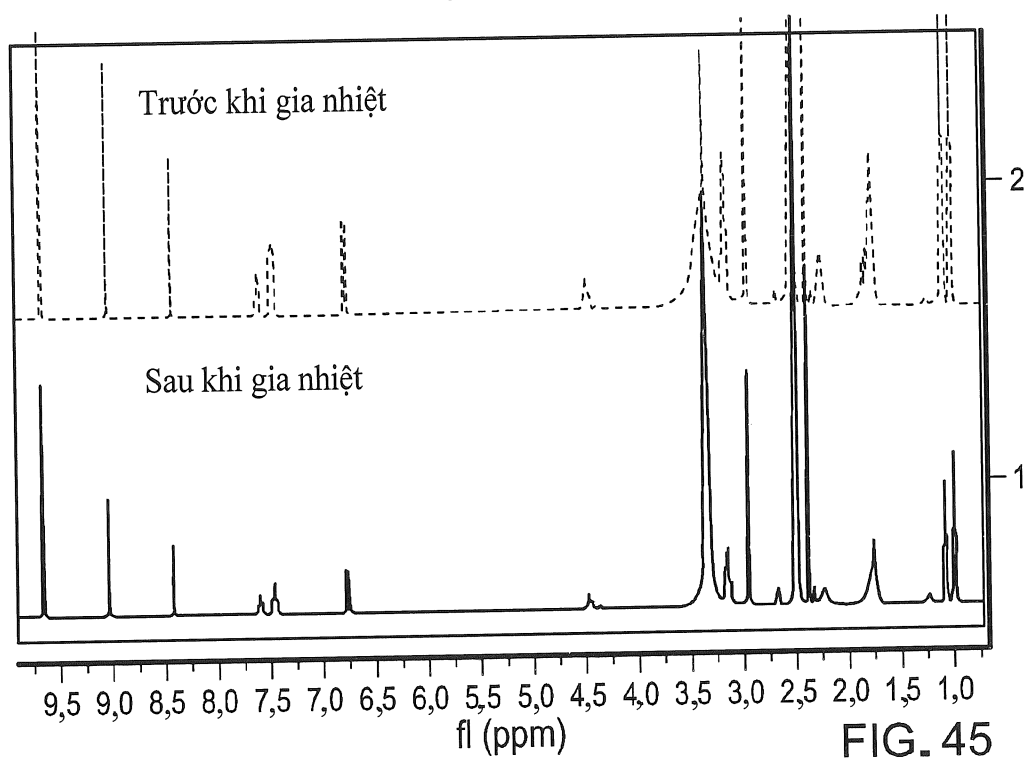


FIG. 44



38/40

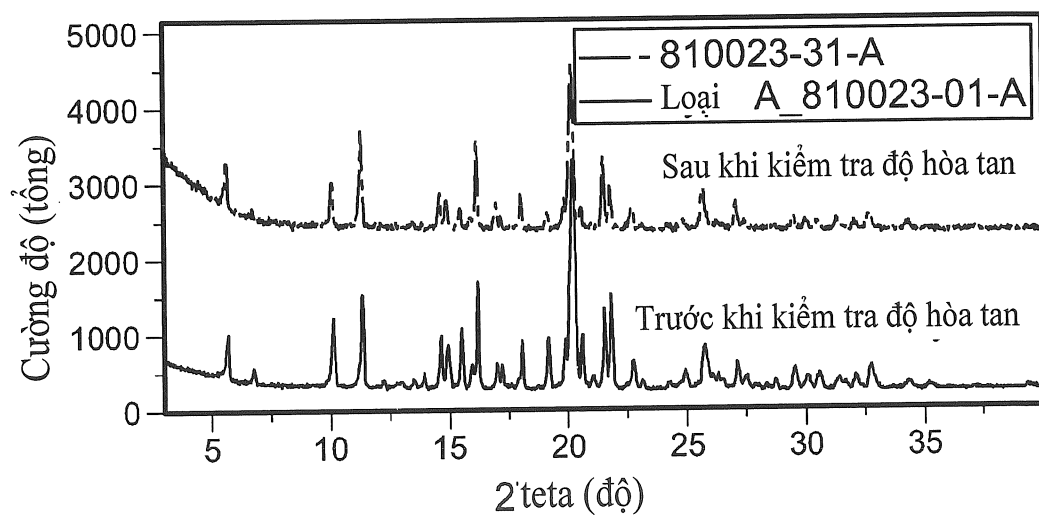


FIG. 46

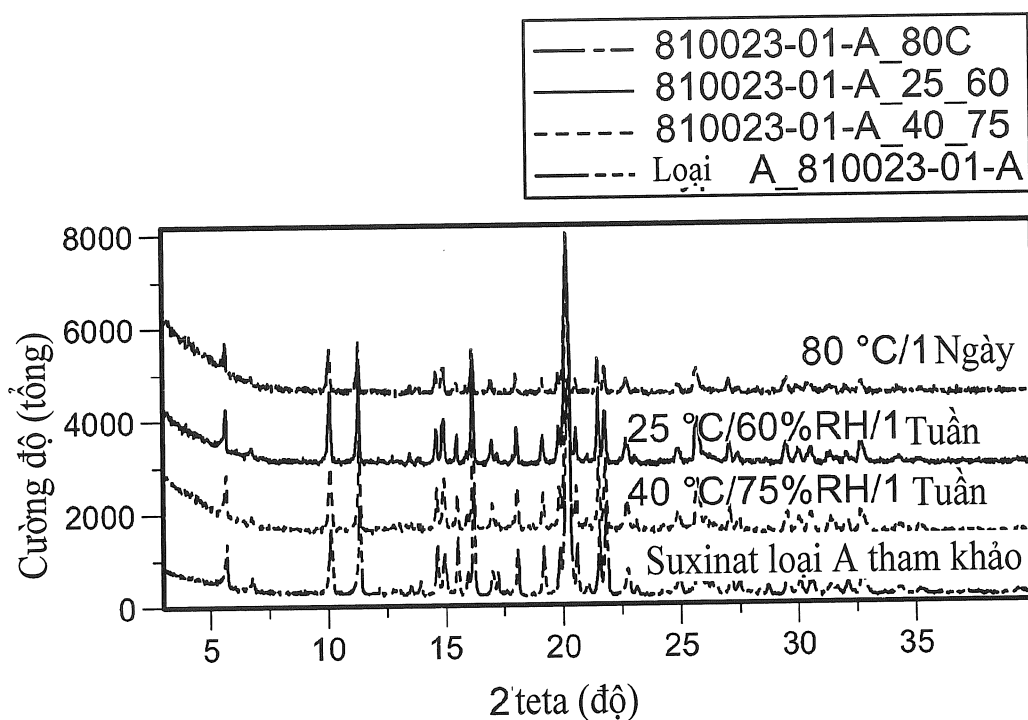
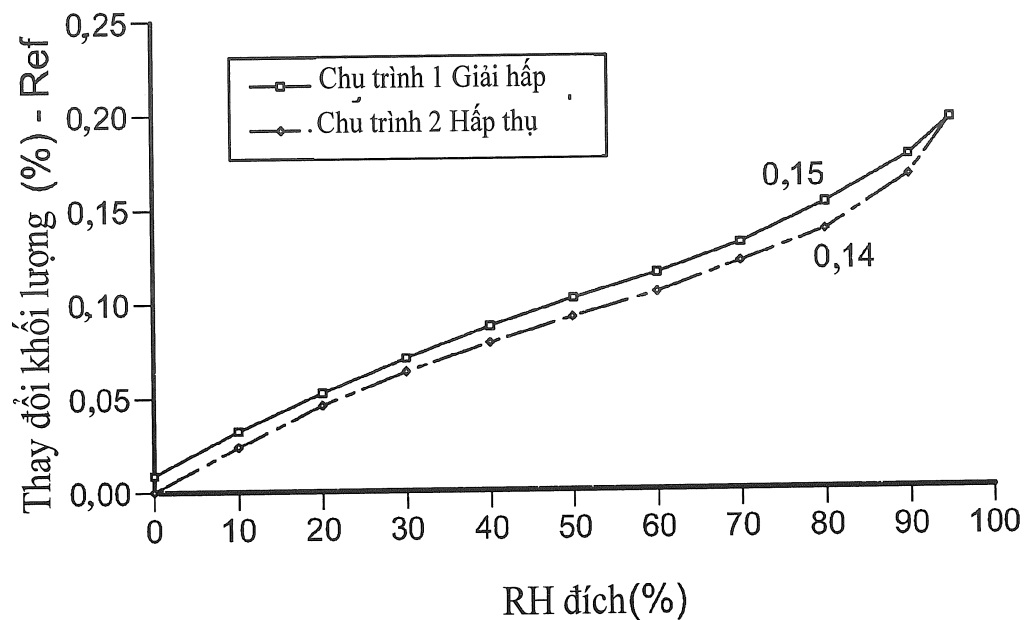


FIG. 47

Biểu đồ đường đẳng nhiệt DVS

Ngày: 08 tháng 3 năm 2018
 Thời gian: 12:00 sáng
 Tệp : 810023-01-A-Thu
 08 tháng 03 năm 2018 10-09-01.xls
 Mẫu : 810023-01-A

Nhiệt độ : 25,0°C
 Meth: 0-95-0
 MRef: 37,6067



DVS - Dung dịch hấp thụ

Hệ thống đo bề mặt Ltd UK 1996-2012

FIG. 48

40/40

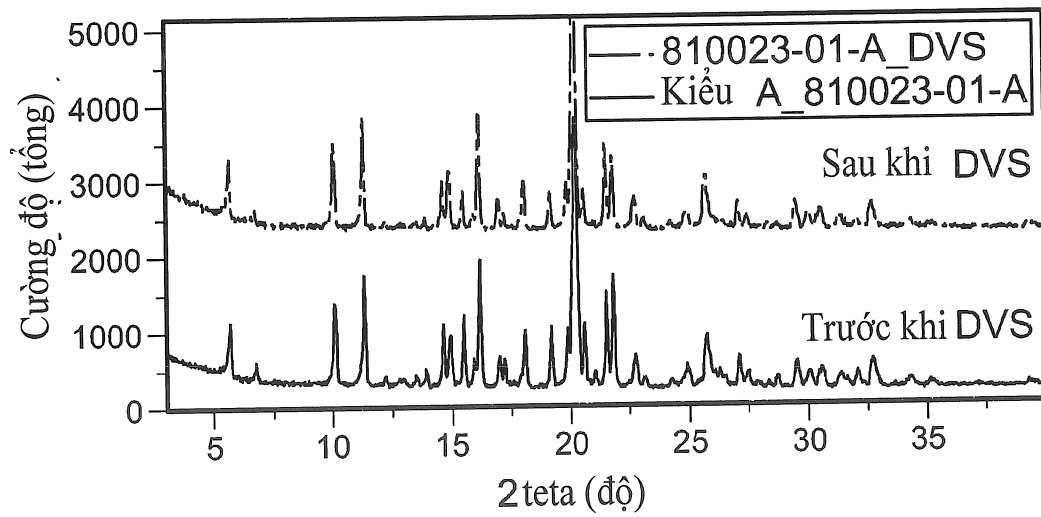


FIG. 49

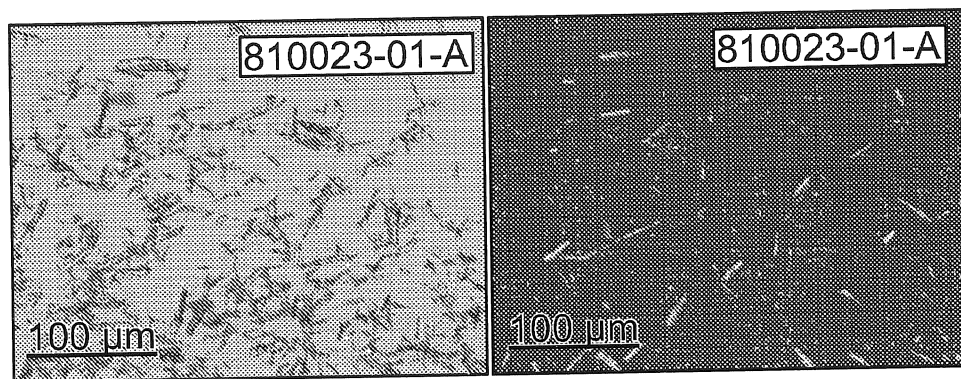


FIG. 50