



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



1-0047413

(51)^{2020.01} C07D 487/04; A61K 31/53; A61P 35/00 (13) B

-
- (21) 1-2020-02348 (22) 26/09/2018
(86) PCT/US2018/052925 26/09/2018 (87) WO 2019/067594 04/04/2019
(30) 62/564,070 27/09/2017 US; 62/714,196 03/08/2018 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/03/2021 396A
(73) INCYTE CORPORATION (US)
1801 Augustine Cut-Off, Wilmington, Delaware 19803, United States of America
(72) JIA, Zhongjiang (US); WU, Yongzhong (US); PAN, Yongchun (US); ZHOU,
Jiacheng (US); LI, Qun (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)
-

(54) MUỐI CỦA DẪN XUẤT PYROLOTRIAZIN HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ
TAM, ĐƯỢC PHÂN CHỨA MUỐI NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ MUỐI
NÀY

(21) 1-2020-02348

(57) Sáng chế đề xuất các dạng muối của *N*-(4-(4-amino-7-(1-isobutyryl piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (I) và *N*-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-*f*][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (II), hữu dụng làm các chất ức chế các kinaza TAM, cũng như các quy trình và các chất trung gian liên quan đến các chất này. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến chế phẩm dược chứa muối này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề xuất các dạng muối của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit và N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit, hữu dụng để làm các chất ức chế các kinaza TAM, cũng như các quy trình và các chất trung gian liên quan đến các chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các kinaza tyrosin thụ thể (RTK) là các protein bề mặt tế bào truyền tín hiệu từ môi trường ngoại bào đến tế bào chất và nhân của tế bào để điều hòa các sự kiện của tế bào như sự sống, sự tăng trưởng, sự tăng sinh, sự biệt hóa, sự bám dính và sự di chuyển.

Phân họ TAM bao gồm ba RTK gồm có Tyro3, AXL và Mer (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer Research* 100, 35-83). Các kinaza TAM được đặc trưng bởi miền liên kết phối tử ngoại bào bao gồm hai miền giống globulin miền dịch và hai miền fibronectin typ III. Hai phối tử, phối tử đặc hiệu bắt giữ tăng trưởng 6 (GAS6) và phối tử protein S (PROS1), đã được xác định cho các kinaza TAM. GAS6 có thể liên kết và hoạt hóa cả ba kinaza TAM, trong khi PROS1 là phối tử của Mer và Tyro3 (Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785).

AXL (cũng được gọi là UFO, ARK, JTK11 và TYRO7) ban đầu được xác định là gen gây biến nạp từ ADN của các bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (O'Bryan et al., 1991, *Mol Cell Biol* 11, 5016-5031; Graham et al., 2014, *Nature Reviews Cancer* 14, 769-785; Linger et al., 2008, *Advances in Cancer*

Research 100, 35-83). GAS6 liên kết với AXL và sau đó gây ra quá trình tự phosphoryl hóa và hoạt hóa kinaza tyrosin AXL. AXL hoạt hóa một số con đường truyền tín hiệu xuôi dòng bao gồm PI3K-Akt, Raf-MAPK, PLC-PKC (Feneyrolles et al., 2014, Molecular Cancer Therapeutics 13, 2141-2148; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

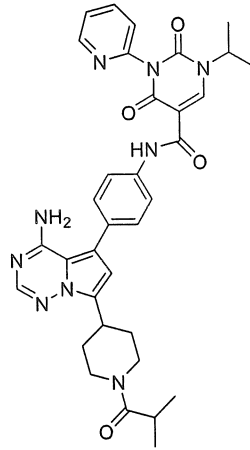
MER (cũng được gọi là MERTK, EYK, RYK, RP38, NYK và TYRO12) ban đầu được nhận diện là phospho-protein từ thư viện biểu hiện lymphoblastoit (Graham et al., 1995, Oncogene 10, 2349-2359; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Cả GAS6 và PROS1 có thể liên kết với Mer và gây ra quá trình phosphoryl hóa và hoạt hóa kinaza Mer (Lew et al., 2014). Giống như AXL, sự hoạt hóa MER cũng dẫn đến các con đường truyền tín hiệu xuôi dòng bao gồm PI3K-Akt và Raf-MAPK (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83).

TYRO3 (cũng được gọi là DTK, SKY, RSE, BRT, TIF, ETK2) ban đầu được nhận diện qua nghiên cứu tạo dòng thuần dựa trên kỹ thuật PCR (Lai et al., Neuron 6, 691-70, 1991; Graham et al., 2014, Nature Reviews Cancer 14, 769-785; Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). Cả hai phối tử, GAS6 và PROS1, có thể liên kết với và hoạt hóa TYRO3. Mặc dù các con đường truyền tín hiệu xuôi dòng của quá trình hoạt hóa TYRO3 được nghiên cứu ít nhất trong số các RTK của TAM, có vẻ như cả hai con đường PI3K-Akt và Raf-MAPK đều tham gia (Linger et al., 2008, Advances in Cancer Research 100, 35-83). AXL, MER và TYRO3 được phát hiện biểu hiện quá mức trong các tế bào ung thư.

Do đó, có nhu cầu về các hợp chất và phương pháp sử dụng các hợp chất này để điều biến các kinaza TAM trong việc điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các muối của hợp chất có Công thức I:



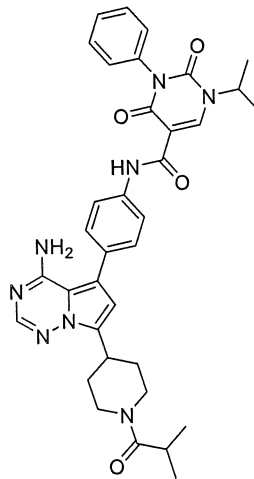
I,

hữu dụng làm chất ức chế TAM.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit maleic của hợp chất có Công thức I.

Sáng chế còn đề cập đến các quy trình điều chế các muối của hợp chất có Công thức I.

Sáng chế đề xuất các muối của hợp chất có Công thức II:



II,

hữu dụng làm chất ức chế TAM.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit maleic của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit metansulfonic (tức là muối mesylat) của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến muối axit etansulfonic (tức là muối esylat) của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến các quy trình điều chế các muối của hợp chất có Công thức II.

Sáng chế còn đề cập đến các dược phẩm bao gồm muối bất kỳ trong số các muối của các hợp chất có các Công thức I và II.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp ức chế các kinaza TAM, trong đó các phương pháp này bao gồm bước cho kinaza TAM tiếp xúc với muối bất kỳ trong số các muối của các hợp chất có các Công thức I và II.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp ức chế kinaza AXL và MER, trong đó các phương pháp này bao gồm bước cho kinaza AXL hoặc MER tiếp xúc với muối bất kỳ trong số các muối của các hợp chất có các Công thức I và II.

Sáng chế cũng đề cập đến các phương pháp điều trị ung thư ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng có hiệu quả trong trị liệu của muối bất kỳ trong số các muối của các hợp chất có các Công thức I và II.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng I.

FIG. 2 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng I.

FIG. 3 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng I.

FIG. 4 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit phosphoric của hợp chất II.

FIG. 5 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit phosphoric của hợp chất II.

FIG. 6 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit phosphoric của hợp chất II.

FIG. 7 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất II.

FIG. 8 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của hợp chất II.

FIG. 9 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit maleic của hợp chất II.

FIG. 10 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit hemi-sulfuric của hợp chất II.

FIG. 11 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit hemi-sulfuric của hợp chất II.

FIG. 12 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit hemi-sulfuric của hợp chất II.

FIG. 13 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit clohydric của hợp chất II.

FIG. 14 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit clohydric của hợp chất II.

FIG. 15 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit clohydric của hợp chất II.

FIG. 16 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit salixylic của hợp chất II.

FIG. 17 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit salixylic của hợp chất II.

FIG. 18 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit salixylic của hợp chất II.

FIG. 19 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit metansulfonic của hợp chất II.

FIG. 20 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit metansulfonic của hợp chất II.

FIG. 21 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit metansulfonic của hợp chất II.

FIG. 22 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit etansulfonic của hợp chất II.

FIG. 23 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit etansulfonic của hợp chất

II.

FIG. 24. thể hiện dữ liệu TGA của muối axit etansulfonic của hợp chất II.

FIG. 25 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

II.

FIG. 26 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

III.

FIG. 27 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng III.

FIG. 28 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

III.

FIG. 29 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

IV.

FIG. 30 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng IV.

FIG. 31 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

IV.

FIG. 32 thể hiện mẫu hình XRPD của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

V.

FIG. 33 thể hiện biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng V.

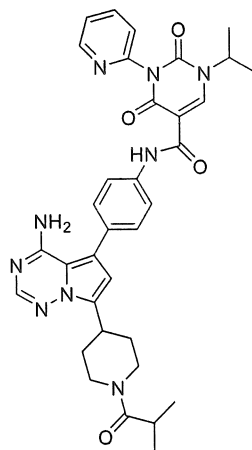
FIG. 34 thể hiện dữ liệu TGA của muối axit maleic của hợp chất I, Dạng

V.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các hợp chất và các muối

Sáng chế đề xuất các muối của hợp chất có Công thức I:



I

hoặc các hydrat và solvat được dụng của chúng, hữu dụng làm các chất ức chế TAM.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối của axit N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit maleic (cũng được đề xuất ở đây là muối maleat của hợp chất có Công thức I, muối maleat của Hợp chất I, muối maleat Hợp chất I, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lệ của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit maleic là 1:1.

Các dạng khác nhau của cùng một chất có các tính chất tạo khối khác nhau liên quan đến, ví dụ, độ hút ẩm, độ hòa tan, tính ổn định và các tính chất tương tự. Các dạng có điểm nóng chảy cao thường có độ ổn định nhiệt động tốt, có lợi trong cho các công thức chế phẩm thuốc có chứa dạng rắn có thời hạn sử dụng kéo dài. Các dạng có điểm nóng chảy thấp hơn thường kém ổn định về nhiệt động hơn, nhưng thuận lợi ở chỗ chúng có độ hòa tan trong nước tăng, làm tăng độ sinh khả dụng của thuốc. Các dạng hút ẩm yếu là được mong muốn vì sự ổn định của chúng đối với nhiệt độ và độ ẩm và có khả năng chống thoái biến trong quá trình lưu trữ

lâu.

Các dạng rắn (ví dụ: các dạng tinh thể) được mô tả trong bản mô tả này có thể có một số ưu điểm nhất định, ví dụ, chúng có thể có các tính chất mong muốn, như dễ gia công, dễ thao tác, ổn định bảo quản và dễ tinh chế. Ngoài ra, các dạng tinh thể có thể hữu dụng để cải thiện các đặc tính hiệu suất của sản phẩm được như profin hòa tan, thời hạn sử dụng và tính sinh khả dụng.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được đề xuất ở đây có dạng tinh thể. Thuật ngữ “tinh thể” hoặc “dạng tinh thể” được sử dụng trong bản mô tả này là để chỉ cấu hình mạng tinh thể nhất định của chất tinh thể. Các dạng tinh thể khác nhau của cùng một chất thường có các mạng tinh thể khác nhau (ví dụ: các ô cơ sở) có các tính chất vật lý khác nhau, đặc trưng cho mỗi dạng tinh thể. Trong một số trường hợp, các cấu hình mạng khác nhau có hàm lượng nước hoặc dung môi khác nhau.

Các dạng muối khác nhau có thể được xác định bằng các phương pháp xác định đặc điểm trạng thái rắn như kỹ thuật nhiễu xạ bột tia X (XRPD). Các phương pháp xác định đặc điểm khác như đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng trường (TGA), hấp phụ hơi động lực (DVS), và các phương pháp tương tự giúp xác định hình thức cũng như giúp xác định độ ổn định và hàm lượng dung môi/nước

Mẫu hình XRPD của các phản xạ (các pic) thường được coi là đặc điểm nhận diện của dạng tinh thể cụ thể. Đã biết rõ rằng cường độ tương đối của các pic XRPD có thể thay đổi nhiều tùy thuộc vào, không kể các yếu tố khác, kỹ thuật chuẩn bị mẫu, phân bố kích thước tinh thể, các bộ lọc khác nhau được sử dụng, quy trình lắp mẫu và thiết bị cụ thể được sử dụng. Trong một số trường hợp, các pic mới có thể quan sát được hoặc các pic hiện có có thể biến mất, tùy thuộc vào loại máy móc hoặc các thiết lập. Thuật ngữ “pic” được sử dụng trong bản mô tả này đề cập đến phản xạ có độ cao/cường độ pic tương đối bằng ít nhất khoảng 4% độ cao/cường độ pic cực đại. Hơn nữa, sự thay đổi thiết bị và các yếu tố khác có thể ảnh hưởng đến các giá trị 2-theta. Vì vậy, các chỉ định pic, như các pic được

báo cáo trong bản mô tả này, có thể biến thiên với mức cộng hoặc trừ khoảng $0,2^\circ$ (2-theta), và thuật ngữ “về cơ bản là” hoặc “khoảng” như được sử dụng trong ngữ cảnh của kỹ thuật XRPD trong bản mô tả này có nghĩa bao hàm các biến thể nêu trên.

Theo cách tương tự, các chỉ số nhiệt độ liên quan đến DSC, TGA hoặc các thí nghiệm nhiệt khác có thể biến thiên khoảng $\pm 3^\circ\text{C}$ tùy thuộc vào thiết bị, thiết lập cụ thể, kỹ thuật điều chế mẫu, v.v. Vì vậy, dạng tinh thể được báo cáo trong bản mô tả này có biểu đồ nhiệt DSC “về cơ bản” như được thể hiện trong hình bất kỳ trong số các hình vẽ hoặc thuật ngữ “khoảng” được hiểu chứa đựng cả sự biến thiên đó.

Theo một số phương án, các muối và các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này (ví dụ, hợp chất có Công thức I hoặc muối axit maleic của hợp chất có Công thức I) về cơ bản được tách. Thuật ngữ “về cơ bản được tách” có nghĩa là muối hoặc hợp chất ít nhất được tách một phần hoặc về cơ bản khỏi môi trường trong nó được tạo thành hoặc phát hiện. Sự tách một phần có thể bao gồm, ví dụ, các chế phẩm được làm giàu trong các muối được mô tả trong bản mô tả này. Sự tách đáng kể, có thể bao gồm các chế phẩm có chứa ít nhất khoảng 50%, ít nhất khoảng 60%, ít nhất khoảng 70%, ít nhất khoảng 80%, ít nhất khoảng 90%, ít nhất khoảng 95%, ít nhất khoảng 97%, hoặc ít nhất khoảng 99% khối lượng của các muối như được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối của chúng. Các phương pháp tách các hợp chất và các muối của chúng là thường quy trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có thể được điều chế ở nhiều dạng tinh thể khác nhau bao gồm, ví dụ, Dạng I, Dạng II, Dạng III, Dạng IV, hoặc Dạng V.

Muối axit maleic của hợp chất có Công thức I, Dạng I:

Sáng chế đề xuất các phương án (i)-(x) về dạng tinh thể của Hợp chất có Công thức I, đề cập đến là Dạng I, được mô tả dưới đây trong các Ví dụ 1 và 7.

(i) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I

có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, khoảng $12,6^\circ$, khoảng $13,2^\circ$, và khoảng $18,5^\circ$.

(ii) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, khoảng $12,6^\circ$, khoảng $13,2^\circ$, và khoảng $18,5^\circ$.

(iii) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, khoảng $12,6^\circ$, khoảng $13,2^\circ$, và khoảng $18,5^\circ$.

(iv) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, khoảng $12,6^\circ$, khoảng $13,2^\circ$, và khoảng $18,5^\circ$.

(v) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, khoảng $12,6^\circ$, khoảng $13,2^\circ$, và khoảng $18,5^\circ$.

(vi) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,3^\circ$, khoảng $8,4^\circ$, và khoảng $13,2^\circ$.

(vii) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 1.

(viii) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 211°C .

(ix) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 2.

(x) Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 3.

Muối axit maleic của Hợp chất có Công thức I, Dạng II:

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể của Hợp chất I, đề cập đến là Dạng II, được mô tả dưới đây trong các Ví dụ 16 và 17.

Theo một số phương án, Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,8^\circ$, khoảng $23,5^\circ$, và khoảng $26,0^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,8^\circ$, khoảng $23,5^\circ$, và khoảng $26,0^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,8^\circ$, khoảng $23,5^\circ$, và khoảng $26,0^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng II muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,8^\circ$, khoảng $23,5^\circ$, và khoảng $26,0^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,8^\circ$, và khoảng $23,5^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 25.

Muối axit maleic của Hợp chất có Công thức I, Dạng III:

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể của Hợp chất I, đề cập đến là Dạng III, được mô tả dưới đây trong các Ví dụ 16 và 18.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$, khoảng $18,9^\circ$, và khoảng $20,6^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$,

khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$, khoảng $18,9^\circ$, và khoảng $20,6^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$, khoảng $18,9^\circ$, và khoảng $20,6^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$, khoảng $18,9^\circ$, và khoảng $20,6^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: $3,8^\circ$, khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$, khoảng $18,9^\circ$, và khoảng $20,6^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $3,8^\circ$, khoảng $7,7^\circ$, khoảng $12,1^\circ$ và khoảng $18,9^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 26.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có các pic thu nhiệt vào khoảng $165,4^\circ\text{C}$ và khoảng $195,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng $165,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng $195,4^\circ\text{C}$.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 27.

Theo một số phương án, Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 28.

Muối axit maleic của Hợp chất có Công thức I, Dạng IV:

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể của Hợp chất I, đề cập đến là Dạng IV, được

mô tả dưới đây trong các Ví dụ 16 và 19.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, khoảng 9,1°, và khoảng 22,8°.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, khoảng 9,1°, và khoảng 22,8°.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, khoảng 9,1°, và khoảng 22,8°.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, khoảng 9,1°, và khoảng 22,8°.

Theo một số phương án, Dạng IV muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, khoảng 9,1°, và khoảng 22,8°.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 3,9°, khoảng 4,6°, khoảng 7,8°, và khoảng 9,1°.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 29.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có các pic thu nhiệt vào khoảng 152,1°C và 202,6°C. Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 152,1°C. Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 202,6°C.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 30.

Theo một số phương án, Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 31.

Muối axit maleic của Hợp chất có Công thức I, Dạng V:

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể của Hợp chất I, đề cập đến là Dạng V, được mô tả dưới đây trong các Ví dụ 16 và 20.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, khoảng $18,0^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, khoảng $18,0^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, khoảng $18,0^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, khoảng $18,0^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng V muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, khoảng $18,0^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,1^\circ$, khoảng $8,3^\circ$, khoảng $8,8^\circ$, và khoảng $27,3^\circ$.

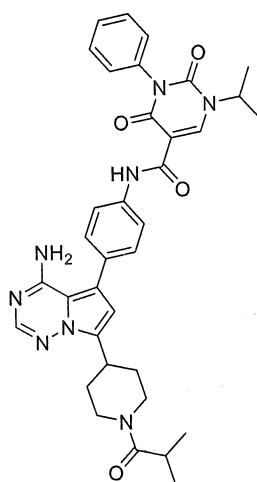
Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 32.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 200,1°C.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 33.

Theo một số phương án, Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 34.

Sáng chế cũng đề cập đến các muối của hợp chất có Công thức II:



II,

hoặc các hydrat và solvat được dựng của chúng, hữu dụng làm các chất ức chế TAM.

Do đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối được chọn từ:

muối axit phosphoric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-

1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit clohydric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit salixylic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit metansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit; và

muối axit etansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit,

hoặc các solvat và hydrat được dụng của chúng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit phosphoric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối phosphat của hợp chất có Công thức II, muối phosphat của Hợp chất II, Muối phosphat Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lệ của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit phosphoric là 1:1.

Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 9,1°, khoảng 14,9°, khoảng 15,8°, và khoảng 19,3°. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 9,1°, khoảng 14,9°, khoảng 15,8°, và khoảng 19,3°. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 9,1°, khoảng 14,9°, khoảng 15,8°, và khoảng 19,3°. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 9,1°, khoảng 14,9°, khoảng 15,8°, và khoảng 19,3°. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: 5,3°, khoảng 9,1°, khoảng 14,9°, khoảng 15,8°, và khoảng 19,3°.

Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 4.

Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 257,2°C. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 5. Theo một số phương án, muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 6.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyryl)pyrrolidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (cũng được đề xuất ở đây là muối maleat của hợp chất có Công thức II, muối mealeat của Hợp chất II, muối mealeat Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lệ của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyryl)pyrrolidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-

isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit maleic là 1:1.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,5°, khoảng 6,5°, khoảng 14,1°, khoảng 24,0°, và khoảng 28,2°. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,5°, khoảng 6,5°, khoảng 14,1°, khoảng 24,0°, và khoảng 28,2°. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,5°, khoảng 6,5°, khoảng 14,1°, khoảng 24,0°, và khoảng 28,2°. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,5°, khoảng 6,5°, khoảng 14,1°, khoảng 24,0°, và khoảng 28,2°. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 4,5°, khoảng 6,5°, khoảng 14,1°, khoảng 24,0°, và khoảng 28,2°.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 7.

Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 194,8°C và/hoặc khoảng 239,7°C. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 8. Theo một số phương án, muối axit maleic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 9.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-

yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối hemi-sulfat của hợp chất có Công thức II, muối hemi-sulfat của Hợp chất II, muối hemi-sulfat Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lệ của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit sulfuric là 1:0,5 (tức là, 2:1).

Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°. Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°. Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°. Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°. Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.

Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 10.

Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 289,4°C. Theo một số phương

án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 11. Theo một số phương án, muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 12.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit clohydric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối hydroclorua của hợp chất có Công thức II, muối hydroclorua của Hợp chất II, muối hydroclorua Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lệ của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit clohydric là 1:1.

Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5°, khoảng 9,7°, khoảng 14,9°, khoảng 21,5°, và khoảng 23,9°. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5°, khoảng 9,7°, khoảng 14,9°, khoảng 21,5°, và khoảng 23,9°. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5°, khoảng 9,7°, khoảng 14,9°, khoảng 21,5°, và khoảng 23,9°. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 6,5°, khoảng 9,7°, khoảng 14,9°, khoảng 21,5°, và khoảng 23,9°. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II

bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 6,5°, khoảng 9,7°, khoảng 14,9°, khoảng 21,5°, và khoảng 23,9°.

Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 13.

Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 190°C. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 14. Theo một số phương án, muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 15.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit salixylic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối salixylat của hợp chất có Công thức II, muối salixylat của Hợp chất II, muối salixylat Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lượng của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit salixylic là 1:1.

Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 7,3°, khoảng 14,4°, khoảng 15,7°, khoảng 19,9°, và khoảng 21,9°. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta,

được chọn từ khoảng $7,3^\circ$, khoảng $14,4^\circ$, khoảng $15,7^\circ$, khoảng $19,9^\circ$, và khoảng $21,9^\circ$. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $7,3^\circ$, khoảng $14,4^\circ$, khoảng $15,7^\circ$, khoảng $19,9^\circ$, và khoảng $21,9^\circ$. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $7,3^\circ$, khoảng $14,4^\circ$, khoảng $15,7^\circ$, khoảng $19,9^\circ$, và khoảng $21,9^\circ$. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $7,3^\circ$, khoảng $14,4^\circ$, khoảng $15,7^\circ$, khoảng $19,9^\circ$, và khoảng $21,9^\circ$.

Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 16.

Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng $181,7^\circ\text{C}$, khoảng $224,9^\circ\text{C}$, và/hoặc $264,5^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 17. Theo một số phương án, muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 18.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit metansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối mesylat của hợp chất có Công thức II, muối mesylat của Hợp chất II, Hợp chất II muối mesylat, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lượng của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit metansulfonic 1:1.

Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,0°, khoảng 8,2°, khoảng 13,2°, và khoảng 16,9°. Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,0°, khoảng 8,2°, khoảng 13,2°, và khoảng 16,9°. Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,0°, khoảng 8,2°, khoảng 13,2°, và khoảng 16,9°. Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng 5,0°, khoảng 8,2°, khoảng 13,2°, và khoảng 16,9°.

Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 19.

Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 174,8°C. Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 20. Theo một số phương án, muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 21.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất muối axit etansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (cũng được đề xuất ở đây là muối esylat của hợp chất có Công thức II, muối esylat của Hợp chất II, muối esylat Hợp chất II, hoặc các tên gọi khác bất kỳ của muối này).

Theo một số phương án, muối này có hệ số tỷ lượng của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit etansulfonic là 1:1.

Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II về cơ bản được tách.

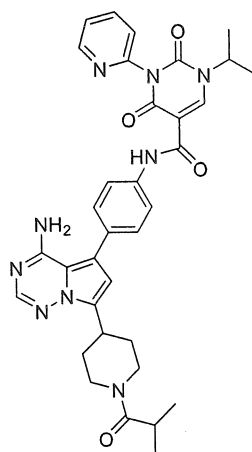
Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$. Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$. Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$. Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$. Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, khoảng $16,8^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$. Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II bao gồm các pic XRPD sau đây, có độ 2-theta: khoảng $4,9^\circ$, khoảng $7,6^\circ$, khoảng $15,4^\circ$, và khoảng $17,5^\circ$.

Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 22.

Theo một số phương án, muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng $187,7^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, muối esylat của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 23. Theo một số phương án, muối esylat của hợp chất có Công thức II có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 24.

Các quy trình

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối có Công thức I:



I.

Do đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutylpiperidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid bao gồm bước cho hợp chất có Công thức I phản ứng với axit maleic để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được thể hiện trên Sơ đồ 1, và được mô tả trong Ví dụ 1.

Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng axit maleic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức I.

Theo một số phương án, phản ứng nêu trên giữa hợp chất có Công thức I và axit maleic được thực hiện với sự có mặt của thành phần dung môi.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm metanol.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm diclometan.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm metanol và diclometan.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm bước loại bỏ phần đáng kể diclometan để kết tủa muối nêu trên.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm bước loại bỏ phần đáng kể diclometan để kết tủa muối nêu trên.

Theo một số phương án, quy trình nêu trên còn bao gồm, trước bước phản ứng nêu trên, bước tạo dung dịch chứa hợp chất có Công thức I trong thành phần

dung môi.

Theo phương án khác nữa, dung dịch được tạo ra bằng cách gia nhiệt huyền phù đặc của hợp chất có Công thức I trong thành phần dung môi đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C.

Theo phương án khác nữa, quy trình nêu trên còn bao gồm bước khuấy dung dịch nêu trên; và lọc dung dịch nêu trên để tạo ra dịch lọc trước bước phản ứng nêu trên của hợp chất có Công thức I với axit maleic.

Theo phương án khác nữa, quy trình nêu trên còn bao gồm bước bổ sung cacbon hoạt tính và silica gel vào dung dịch này sau bước gia nhiệt huyền phù đặc nêu trên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch và trước bước khuấy dung dịch nêu trên.

Theo một số phương án, quy trình điều chế muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm các bước:

bổ sung hợp chất có Công thức I vào thành phần dung môi ở nhiệt độ trong phòng để tạo ra huyền phù đặc;

gia nhiệt huyền phù đặc nêu trên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch;

khuấy dung dịch nêu trên;

lọc dung dịch nêu trên để tạo ra dịch lọc;

bổ sung axit maleic vào dịch lọc nêu trên; và

loại bỏ dung môi khỏi dịch lọc nêu trên để kết tủa muối nêu trên.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm metanol.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm diclometan.

Theo một số phương án, thành phần dung môi nêu trên bao gồm metanol và diclometan.

Theo một số phương án, quy trình nêu trên còn bao gồm bước bổ sung than hoạt tính vào dung dịch này sau bước gia nhiệt huyền phù đặc nêu trên đến nhiệt

độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch và trước bước khuấy dung dịch nêu trên.

Theo một số phương án, quy trình nêu trên còn bao gồm bước bổ sung silica gel vào dung dịch này sau bước gia nhiệt huyền phù đặc nêu trên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch và trước bước khuấy dung dịch nêu trên.

Theo một số phương án, quy trình nêu trên còn bao gồm bước bổ sung cacbon hoạt tính và silica gel vào dung dịch này sau bước gia nhiệt huyền phù đặc nêu trên đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch và trước bước khuấy dung dịch nêu trên.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit có Dạng II bao gồm bước làm bay hơi dung dịch bão hòa muối axit maleic của Hợp chất I trong cloroform ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Quy trình điều chế Dạng II của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được thấy trong Ví dụ 16, Bảng 10.

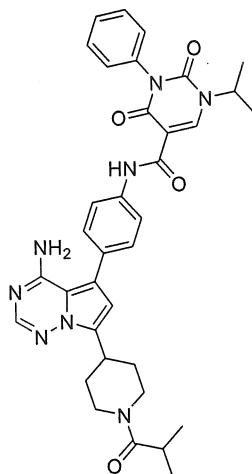
Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit có Dạng III bao gồm bước làm bay hơi dung dịch bão hòa muối axit maleic của Hợp chất I trong 1,4-dioxan ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$. Quy trình điều chế Dạng III của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được thấy trong Ví dụ 16, Bảng 10.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit có Dạng IV bao gồm bước làm bay hơi dung dịch bão hòa muối axit maleic của Hợp chất I trong n-BuOH ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$. Quy trình điều chế Dạng IV của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được thấy trong Ví dụ 16, Bảng 10.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-

isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit có Dạng V bao gồm bước bổ sung dung dịch bão hòa của muối axit maleic của Hợp chất I trong diclometan vào heptan và khuấy. Quy trình điều chế Dạng V của muối axit maleic của hợp chất có Công thức I được thấy trong Ví dụ 16, Bảng 10.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế muối có Công thức II:



II.

Do đó, sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit sulfuric để tạo thành muối nêu trên. Các quy trình điều chế muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II được tìm thấy trong Ví dụ 2 và Ví dụ 8, Bảng 2.

Theo một số phương án, khoảng 0,6 đương lượng axit sulfuric được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Theo một số phương án, quy trình bao gồm các bước:

bổ sung hợp chất có Công thức II vào thành phần dung môi tạo thành dung dịch;

bổ sung axit sulfuric vào dung dịch nêu trên ở nhiệt độ trong phòng;

cô dung dịch này để tạo ra huyền phù đặc;

khuấy huyền phù đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 60°C đến khoảng 70°C; và

làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến khoảng 25°C để kết tủa muối nêu trên.

Theo một số phương án, thành phần dung môi bao gồm metanol.

Theo một số phương án, thành phần dung môi bao gồm diclometan.

Theo một số phương án, thành phần dung môi bao gồm metanol và diclometan.

Theo một số phương án, axit sulfuric có nồng độ khoảng 1M trong nước.

Theo một số phương án, quy trình còn bao gồm bước điều chế muối axit sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. Quy trình điều chế muối axit sulfuric của hợp chất có Công thức II được thể hiện trên Sơ đồ 2, và được mô tả trong Ví dụ 2.

Theo một số phương án, quy trình điều chế muối là muối axit sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với khoảng 1 đương lượng axit sulfuric dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Theo một số phương án, quy trình điều chế muối axit sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm các bước:

bổ sung hợp chất có Công thức II vào thành phần dung môi thứ nhất ở nhiệt độ trong phòng để tạo thành dung dịch;

gia nhiệt dung dịch này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C đến khoảng 60°C;

bổ sung axit sulfuric vào dung dịch nêu trên; và

loại bỏ dung môi để kết tủa muối axit sulfuric.

Theo một số phương án, dung môi thứ nhất bao gồm metanol.

Theo một số phương án, axit sulfuric được bổ sung ở dạng dung dịch trong nước.

Theo một số phương án, các quy trình điều chế muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit trên đây bao gồm các bước:

bổ sung muối axit sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit vào thành phần dung môi thứ hai để tạo ra huyền phù đặc;

gia nhiệt huyền phù đặc đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ 30°C đến khoảng 40°C;

khuấy trộn huyền phù đặc; và

thu gom muối axit hemi-sulfuric tạo thành.

Theo một số phương án, thành phần dung môi thứ hai chứa nước.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng vô định hình của muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit. Quy trình điều chế dạng vô định hình của muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II được thể hiện trên Sơ đồ 1 và được mô tả trong Ví dụ 2.

Theo một số phương án, quy trình điều chế dạng vô định hình của muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm các bước dưới đây:

bổ sung muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit vào thành phần dung môi thứ ba ở nhiệt độ trong phòng để tạo thành dung dịch;

lọc dung dịch này;

cô dịch lọc; và

làm khô chất rắn tạo thành thu được muối axit hemi-sulfuric vô định hình.

Theo một số phương án, thành phần dung môi thứ ba chứa axeton và metanol.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit phosphoric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit, bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit phosphoric để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit phosphoric của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1,2 đương lượng axit phosphoric được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit maleic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit maleic để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit maleic của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1,5 đương lượng axit maleic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit clohydric của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit clohydric để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit clohydric của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1,2 đương lượng axit clohydric được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit salixylic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit salixylic để tạo thành

muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit salixylic của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1,2 đương lượng axit salixylic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit metansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit metansulfonic để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit metansulfonic của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng axit metansulfonic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Sáng chế đề xuất quy trình điều chế muối là muối axit etansulfonic của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II phản ứng với axit etansulfonic để tạo thành muối nêu trên. Quy trình điều chế muối axit etansulfonic của hợp chất có Công thức II được thấy trong Ví dụ 8, Bảng 2. Theo một số phương án, khoảng 1 đương lượng axit etansulfonic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.

Cần phải hiểu rằng các đặc điểm nhất định của sáng chế, để hiểu rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh các phương án riêng biệt, cũng có thể được đưa ra dưới dạng kết hợp trong một phương án duy nhất (trong khi các phương án được dự định sẽ được kết hợp như được viết ở dạng phụ thuộc bội). Ngược lại, các đặc điểm khác nhau của sáng chế, để cho ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh một phương án duy nhất, cũng có thể được đưa ra riêng rẽ hoặc trong tổ hợp con thích hợp bất kỳ.

Các muối và các hợp chất theo sáng chế cũng có thể bao gồm tất cả các đồng vị của các nguyên tử có trong các chất trung gian hoặc các muối hoặc các hợp chất cuối. Các đồng vị bao gồm những nguyên tử có cùng số nguyên tử nhưng

số khối khác nhau. Ví dụ, các đồng vị của hydro bao gồm triti và đơteri.

Theo một số phương án, các hợp chất hoặc muối có thể được tìm thấy cùng với các chất khác như nước và dung môi (ví dụ: hydrat và solvat) hoặc có thể được tách.

Theo một số phương án, các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối của chúng (ví dụ, muối axit maleic của hợp chất có Công thức I hoặc muối axit hemi-sulfuric của hợp chất có Công thức II), về cơ bản được tách.

Cụm từ “được dụng”, được sử dụng trong bản mô tả này chỉ các hợp chất, vật liệu, chế phẩm và/hoặc các dạng liều lượng, trong phạm vi phán đoán y khoa hợp lý, phù hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc tính, kích ứng, phản ứng dị ứng quá mức hoặc vấn đề hoặc biến chứng khác, tương ứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Cần phải hiểu rằng, các hợp chất được đề xuất ở đây, bao gồm các muối của chúng, có thể được điều chế bằng các kỹ thuật tổng hợp hữu cơ đã biết và có thể được tổng hợp theo các con đường tổng hợp có thể có bất kỳ. Các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được kiểm soát theo phương pháp phù hợp bất kỳ được biết đến trong lĩnh vực này. Ví dụ, sự tạo thành sản phẩm có thể được theo dõi bằng các phương pháp phổ, như phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (ví dụ, ^1H hoặc ^{13}C), phổ hồng ngoại hoặc quang phổ (ví dụ, UV-khả kiến); hoặc bằng phương pháp sắc ký như sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) hoặc sắc ký lớp mỏng (TLC) hoặc các kỹ thuật liên quan khác.

Thuật ngữ “phản ứng” được sử dụng trong bản mô tả này, được sử dụng như được biết đến trong lĩnh vực này và thường đề cập đến việc mang các chất phản ứng hóa học lại gần nhau theo cách để cho phép sự tương tác của chúng ở cấp độ phân tử để đạt được sự biến đổi hóa học hoặc vật lý. Theo một số phương án, phản ứng liên quan đến hai chất phản ứng, trong đó một hoặc nhiều đương lượng của chất phản ứng thứ hai được sử dụng tương ứng với chất phản ứng thứ nhất. Các bước phản ứng của các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được tiến hành trong thời gian và trong các điều kiện phù hợp để điều chế sản

phẩm xác định.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện trong các dung môi phù hợp có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này tổng hợp hữu cơ dễ dàng lựa chọn. Các dung môi thích hợp về cơ bản không phản ứng với các vật liệu ban đầu (các chất phản ứng), các chất trung gian hoặc các sản phẩm ở nhiệt độ mà các phản ứng được tiến hành, ví dụ, nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ nhiệt độ đóng băng của dung môi đến nhiệt độ sôi của dung môi. Phản ứng đã cho có thể được thực hiện trong một dung môi hoặc hỗn hợp gồm nhiều hơn một dung môi. Tùy thuộc vào bước phản ứng cụ thể, các dung môi thích hợp (hoặc các hỗn hợp của chúng) cho bước phản ứng cụ thể có thể được lựa chọn.

Các dung môi thích hợp có thể bao gồm các dung môi được halogen hóa như cacbon tetrachlorua, bromdiclometan, dibromclometan, bromoform, cloroform, bromclometan, dibrommetan, butyl clorua, diclometan, tetrachloetylen, trichloetylen, 1,1,1-trichloetan, 1,1,2-trichloetan, 1,1-dichloetan, 2-clopropan, 1,2-dichloetan, 1,2-dibrometan, hexaflorobenzen, 1,2,4-triclobenzen, 1,2-diclobenzen, clobenzen, florobenzen, các hỗn hợp của các chất này và các chất tương tự.

Các dung môi ete thích hợp bao gồm: dimetoxymetan, tetrahydrofuran, 1,3-dioxan, 1,4-dioxan, furan, dietylen ete, etylen glycol dimetyl ete, etylen glycol dietylen ete, dietylen glycol dimetyl ete, dietylen glycol dietylen ete, trietylen glycol dimetyl ete, anisol, t-butyl metyl ete, các hỗn hợp của các ete này và các ete tương tự.

Các dung môi proton thích hợp có thể bao gồm, ví dụ và không giới hạn ở, nước, metanol, etanol, 2-nitroetanol, 2-fluorotanol, 2,2,2-trifluorotanol, etylen glycol, 1-propanol, 2-propanol, 2-metoxietanol, 1-butanol, 2-butanol, rượu i-butylic, rượu t-butylic, 2-etoxietanol, dietylen glycol, 1-, 2-, hoặc 3-pentanol, rượu neopentylic, rượu t-pentylic, dietylen glycol monometyl ete, dietylen glycol monoetyl ete, xyclohexanol, rượu benzyl, phenol, hoặc glyxerol.

Các dung môi không proton thích hợp có thể bao gồm, ví dụ và không giới hạn ở, tetrahydrofuran (THF), N,N-dimetylformamit (DMF), N,N-

dimethylacetamid (DMA), 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), 1,3-dimethyl-2-imidazolidinon (DMI), N-methylpyrrolidinon (NMP), formamid, N-methylacetamid, N-methylformamid, axetonitril, dimethyl sulfoxit, propionitril, etyl format, methyl axetat, hexacloaxeton, axeton, etyl methyl keton, etyl axetat, sulfolan, N,N-dimethylpropionamid, tetrametylure, nitrometan, nitrobenzen, hoặc hexamethylphosphoramit.

Các dung môi hydrocacbon thích hợp bao gồm benzen, xyclohexan, pentan, hexan, toluen, xycloheptan, methylxyclohexan, heptan, etylbenzen, m-, o-, hoặc p-xylene, octan, indan, nonan, hoặc naphtalen.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện ở nhiệt độ thích hợp mà có thể được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng xác định. Nhiệt độ phản ứng sẽ phụ thuộc vào, ví dụ, điểm nóng chảy và sôi của các chất phản ứng và dung môi, nếu có mặt; nhiệt động lực học của phản ứng (ví dụ, các phản ứng tỏa nhiệt mạnh có thể cần phải được thực hiện ở nhiệt độ giảm); và động học của phản ứng (ví dụ, hàng rào năng lượng hoạt hóa cao có thể cần nhiệt độ tăng cao)

Các thuật ngữ, “nhiệt độ môi trường” và “nhiệt độ trong phòng” hoặc “rt” được sử dụng trong bản mô tả này, được hiểu trong lĩnh vực này và thường đề cập đến nhiệt độ, ví dụ nhiệt độ phản ứng, là khoảng nhiệt độ của phòng trong đó phản ứng được thực hiện, ví dụ, nhiệt độ khoảng từ 20 °C đến khoảng 30 °C.

Các phản ứng của các quy trình được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện trong không khí hoặc trong môi trường khí trơ. Thông thường, các phản ứng có chứa các chất phản ứng hoặc sản phẩm về cơ bản phản ứng với không khí có thể được thực hiện bằng các kỹ thuật tổng hợp nhạy cảm với không khí được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ.

Phương pháp sử dụng

Các muối theo sáng chế (ví dụ, các muối của hợp chất có Công thức I và II) có thể điều biến hoặc ức chế hoạt tính của các kinaza TAM. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để ức chế hoạt tính của kinaza TAM trong

tế bào hoặc ở cá thể hoặc bệnh nhân cần ức chế các kinaza bằng cách cho tế bào, cá thể hoặc bệnh nhân sử dụng lượng ức chế của hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án, các muối theo sáng chế là chọn lọc đối với các kinaza TAM so với một hoặc nhiều kinaza khác. Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với các kinaza TAM so với các kinaza khác. Theo một số phương án, độ chọn lọc là gấp 2 lần hoặc hơn, 3 lần hoặc hơn, 5 lần hoặc hơn, 10 lần hoặc hơn, 25 lần hoặc hơn, 50 lần hoặc hơn, hoặc 100 lần hoặc hơn.

Các muối theo sáng chế có thể ức chế một hoặc nhiều AXL, MER và TYRO3. Theo một số phương án các muối này là chọn lọc đối với một kinaza TAM này so với một kinaza khác. “Chọn lọc” có nghĩa là hợp chất liên kết với hoặc ức chế kinaza TAM với ái lực hoặc hiệu lực lớn hơn, tương ứng, so với enzym tham chiếu, như kinaza TAM khác. Ví dụ, các muối có thể là chọn lọc đối với AXL hơn với MER và TYRO3, chọn lọc đối với MER hơn với AXL và TYRO3, hoặc đối với AXL và MER hơn với TYRO3. Theo một số phương án, các muối ức chế toàn bộ thành viên của họ TAM (ví dụ, AXL, MER và TYRO3). Theo một số phương án, các muối có thể chọn lọc đối với AXL và MER hơn với TYRO3 và các kinaza khác. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế kinaza AXL và MER, phương pháp này bao gồm bước cho kinaza AXL và MER tiếp xúc với muối được đề xuất ở đây, hoặc muối được dụng của các muối này.

Với vai trò là các chất ức chế các kinaza TAM, các hợp chất theo sáng chế là hữu dụng trong việc điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính bất thường của các kinaza TAM. Các muối của các hợp chất (có Công thức I và II) ức chế các kinaza TAM sẽ hữu dụng trong việc đưa ra phương pháp ngăn chặn sự phát triển hoặc gây ra cơ chế chết theo chương trình trong các khối u, đặc biệt là bằng cách ức chế sự tạo mạch. Do đó, các muối này được dự đoán rằng sẽ chứng minh được sự hữu dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các rối loạn tăng sinh như ung thư. Đặc biệt, các khối u với các đột biến hoạt tính của

kinaza tyrosin thụ thể hoặc điều hòa lên của các kinaza tyrosin thụ thể có thể đặc biệt nhạy cảm với các chất ức chế.

Trong một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị bệnh hoặc rối loạn do các kinaza TAM gián tiếp gây ra ở bệnh nhân cần điều trị, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng muối được đề xuất trong bản mô tả này (ví dụ, các muối của các hợp chất có Công thức I và II), hoặc chế phẩm được dụng của nó.

Ví dụ, các muối theo sáng chế là hữu dụng trong việc điều trị bệnh ung thư. Các bệnh ung thư làm ví dụ bao gồm ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư ruột đại trực tràng, ung thư ruột non, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng, ung thư hậu môn, ung thư màng trong tử cung, ung thư dạ dày, ung thư đầu và cổ (ví dụ, ung thư thanh quản, hạ hầu, mũi hầu, miệng hầu, môi và miệng), ung thư thận, ung thư gan (ví dụ, caxinom tế bào gan, caxinom tế bào đường mật), ung thư phổi (caxinom tuyến, ung thư phổi tế bào nhỏ và caxinom phổi tế bào không phải tế bào nhỏ, caxinom tế bào nhỏ và tế bào không phải tế bào nhỏ, caxinom phế quản, u tuyến phế quản, u nguyên bào màng phổi-phổi), ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tinh hoàn, ung thư tử cung, ung thư thực quản, ung thư túi mật, ung thư tụy (ví dụ caxinom tụy ngoại tiết), ung thư dạ dày, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư da (ví dụ, caxinom tế bào vảy, sacôm Kaposi, ung thư da tế bào Merkel), và ung thư não (ví dụ, u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u màng não thất, u thần kinh ngoại bì, u tuyến tủy).

Các bệnh ung thư khác có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm ung thư xương, ung thư nội nhãn, ung thư phụ khoa, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến thượng thận, sacôm mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, ung thư tuyến yên, ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) và ung thư do môi trường gây ra bao gồm ung thư do amiăng gây ra.

Các bệnh ung thư ví dụ khác bao gồm các khối u ác tính tạo máu như bệnh bạch cầu hoặc u lympho, đa u tủy, u lympho tế bào lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tế bào T ở người trưởng thành, u lympho tế bào B, u lympho tế bào T ở

da, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, u lympho thể Hodgkin hoặc không phải thể Hodgkin, khối u tân sinh tăng sinh tủy xương (ví dụ, bệnh đa hồng cầu, tăng tiểu cầu bản chất và xơ hóa tủy xương nguyên phát), bệnh tăng globulin đại phân tử trong máu Waldenstrom, u lympho tế bào lông, u lympho tủy xương mạn tính, u lympho nguyên bào lympho cấp tính, u lympho liên quan đến bệnh AIDS và u lympho Burkitt.

Các bệnh ung thư khác có thể được điều trị bằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm các khối u ở mắt, u nguyên bào thần kinh đệm, u hắc sắc tố, sacôm cơ vân, sacôm lympho, và sacôm xương.

Các muối theo sáng chế cũng có thể hữu ích trong việc ức chế sự di căn của khối u.

Theo một số phương án, các bệnh và các dấu hiệu có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở ung thư máu, sacôm, ung thư phổi, ung thư đường dạ dày ruột, ung thư đường sinh dục niệu, ung thư gan, ung thư xương, ung thư hệ thần kinh, ung thư phụ khoa, ung thư da.

Các bệnh ung thư máu lấy làm ví dụ bao gồm u lympho và bệnh bạch cầu như bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu nguyên bào tủy cấp tính (AML), bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính (APL), bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho tế bào lympho nhỏ (SLL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lympho tế bào vỏ (MCL), u lympho vùng rìa (MZL), u lympho không phải thể Hodgkin (bao gồm NHL tái phát hoặc dai dẳng), u lympho nang (FL), u lympho thể Hodgkin, u lympho nguyên bào lympho, các bệnh tăng sinh tủy xương (ví dụ, xơ hóa tủy xương nguyên phát (PMF), bệnh đa hồng cầu (PV), chứng tăng tiểu cầu bản chất (ET)), hội chứng loạn sản tủy (MDS), u lympho nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), đa u tủy xương, u lympho tế bào T ở da, u lympho tế bào T ngoại biên, bệnh tăng globulin đại phân tử trong máu Waldenstrom, u lympho tế bào lông, u lympho tủy xương mạn tính và u lympho Burkitt.

Các bệnh sacôm lấy làm ví dụ bao gồm sacôm sụn, sacôm Ewing, sacôm xương, sacôm cơ vân, sacôm mạch máu, sacôm xơ, sacôm mỡ, u niêm, u cơ vân, sacôm cơ vân, u xơ, u mỡ, u mô thừa, và u quái.

Các bệnh ung thư phổi lấy làm ví dụ bao gồm ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư phổi tế bào nhỏ, caxinom phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không được biệt hóa, tế bào lớn không được biệt hóa, caxinom tuyến), caxinom phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, u mô thừa sụn, và u trung biểu mô.

Các bệnh ung thư đường dạ dày ruột lấy làm ví dụ bao gồm các bệnh ung thư thực quản (caxinom tế bào vảy, caxinom tuyến, sacôm cơ trơn, u lympho), dạ dày (caxinom, u lympho, sacôm cơ trơn), tuyến tụy (caxinom tuyến ống, u đảo tụy, u tiết glucagon, u tiết gastrin, khối u carcinoid, hội chứng vipoma), ruột nhỏ (caxinom tuyến, u lympho, khối u carcinoid, sacôm Kaposi, u cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột lớn (caxinom tuyến, u tuyến hình ống, u tuyến lông nhung, u mô thừa, u cơ trơn), ung thư ruột đại trực tràng và ung thư ống mật.

Các bệnh ung thư đường sinh dục niệu lấy làm ví dụ bao gồm ung thư thận (caxinom tuyến, khối u Wilm [u nguyên bào thận], caxinom tế bào thận), bàng quang và niệu đạo (caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, caxinom tuyến, caxinom đường niệu), tuyến tiền liệt (caxinom tuyến, sacôm), và tinh hoàn (u tinh seminom, u quái, caxinom phôi, caxinom quái ác tính, caxinom màng đệm, sacôm, caxinom tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, nhiều khối u tuyến, u mỡ).

Các bệnh ung thư gan lấy làm ví dụ bao gồm u gan (caxinom tế bào gan), caxinom đường mật, u nguyên bào gan, sacôm mạch máu, u tuyến tế bào gan, và u mạch.

Các bệnh ung thư xương lấy làm ví dụ bao gồm ví dụ, sacôm sinh xương (sacôm xương), sacôm xơ, u mô bào sợi ác tính, sacôm sụn, sacôm Ewing, u lympho ác tính (sacôm tế bào lưới), đa u tủy xương, u nguyên sống tế bào không lồ ác tính, u xương sụn (chồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương mô tiền cốt, và các khối u tế bào không lồ.

Các bệnh ung thư hệ thần kinh lấy làm ví dụ bao gồm ung thư xương sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, viên xương biến dạng), màng não (u màng não, sacôm màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), não (u tế bào hình sao, u nguyên thủy bào, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm (u tuyến tùng), u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm ít nhánh, u tế bào Schwann, u nguyên bào võng mạc, các khối u bẩm sinh), và tủy sống (u xơ thần kinh, u màng não, u thần kinh đệm, sacôm), cũng như u nguyên bào thần kinh, bệnh Lhermitte-Duclos, u tân sinh hệ thần kinh trung ương (CNS), u lympho CNS nguyên phát và khối u hệ cột sống.

Các bệnh ung thư đường phụ khoa lấy làm ví dụ bao gồm ung thư tử cung (caxinom màng trong tử cung), cổ tử cung (caxinom cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (caxinom buồng trứng (caxinom tuyến nang thanh dịch, caxinom tuyến nang tiết niêm dịch, caxinom chưa được phân loại), u tế bào lớp hạt-vỏ, u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (caxinom tế bào vảy, caxinom nội biểu mô, caxinom tuyến, sacôm xơ, u hắc sắc tố), âm đạo (caxinom tế bào sáng, caxinom tế bào vảy, sacôm hình trùn (sacôm cơ vân phôi), và ống dẫn trứng (caxinom).

Các bệnh ung thư da lấy làm ví dụ bao gồm u hắc sắc tố, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, sacôm Kaposi, ung thư da tế bào Merkel, các vết chàm bất thường – u bướu mọc trên da, u mỡ, u mạch, u xơ da, và u sùi.

Các bệnh ung thư đầu và cổ lấy làm ví dụ bao gồm u nguyên bào thần kinh đệm, u hắc sắc tố, sacôm cơ vân, sacôm lympho, sacôm xương, caxinom tế bào vảy, caxinom tuyến, ung thư miệng, ung thư thanh quản, mũi họng, ung thư mũi và cánh mũi, ung thư tuyến giáp và tuyến cận giáp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị caxinom tế bào gan ở bệnh nhân cần điều trị bệnh này, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng muối của Hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II, hoặc chế phẩm bao gồm muối của hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị sacôm cơ vân, ung thư thực quản, ung thư vú, hoặc ung thư đầu và cổ, ở bệnh nhân cần điều trị bệnh này, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng muối của Hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II, hoặc chế phẩm bao gồm muối của hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư, trong đó bệnh ung thư này được chọn từ ung thư tế bào gan, ung thư vú, ung thư bàng quang, ung thư ruột đại trực tràng, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, ung thư phổi, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư tụy, ung thư tinh hoàn, ung thư tuyến giáp, caxinom tế bào vảy, u nguyên bào thần kinh đệm, u nguyên bào thần kinh, ung thư tử cung, và sacôm cơ vân.

Các kinaza tyrosin thụ thể TAM nhắm đích có thể tạo ra cách tiếp cận trị liệu để điều trị các bệnh do virus (T Shibata, et al. The Journal of Immunology, 2014, 192, 3569-3581). Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị các bệnh nhiễm trùng như các bệnh nhiễm virus. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân cần điều trị bệnh dùng lượng có hiệu quả trong trị liệu của muối của Hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II, hoặc chế phẩm bao gồm muối của hợp chất có Công thức I hoặc muối của hợp chất có Công thức II.

Các ví dụ về các virus gây ra nhiễm trùng có thể được điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở virus gây suy giảm miễn dịch ở người, virus gây u nhú ở người, virus gây cúm, virus viêm gan A, B, C hoặc D, adenovirus, poxvirus, virus herpes đơn, cytomegalovirus, virus gây hội chứng hô hấp cấp tính nặng, virus ebola, virus Marburg và virus sởi. Theo một số phương án, virus gây nhiễm trùng có thể điều trị bằng các phương pháp theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, virus gây viêm gan (A, B, hoặc C), virus herpes (ví dụ, virus VZV, HSV-1, HAV-6, HSV-II, và CMV, Epstein Barr), adenovirus, virus gây cúm, flavivirus (ví dụ: virus West Nile, sốt xuất huyết dengue, viêm não virus do ve gây ra, sốt vàng, Zika), echovirus, rhovovirus, virus coxsackie, coronavirus, virus hợp bào hô hấp, virus gây quai bị, virus rota, virus sởi,

virut rubella, virut parvo, virut vaccinia, virut HTLV, virut gây sốt xuất huyết dengue, virutpapilloma, virut molluscum gây u mềm, vi rút bại liệt, virut dại, virut JC và virut gây viêm não arbovirut.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị chứng tạo huyết khối (J.M.E.M. Cosemans et al. J. of Thrombosis and Haemostasis 2010, 8, 1797-1808 và A. Angelillo-Scherrer et al. J. Clin. Invest. 2008, 118, 583-596).

Các liệu pháp kết hợp

Một hoặc nhiều tác nhân được phẩm hoặc phương pháp điều trị khác, ví dụ như, các tác nhân chống virut, tác nhân hóa trị liệu hoặc tác nhân chống ung thư khác, các chất tăng cường miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, liệu pháp xạ trị, vắc-xin chống khối u và chống virut, liệu pháp xytokin (ví dụ, IL2, GM-CSF, v.v.) và/hoặc các chất ức chế kinaza tyrosin có thể được sử dụng kết hợp với các hợp chất có Công thức (I) hoặc hợp chất như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TAM. Các chất này có thể được kết hợp với các muối theo sáng chế (ví dụ, các muối của các hợp chất có Công thức I và II) ở dạng liều lượng duy nhất, hoặc các tác nhân này có thể được sử dụng đồng thời hoặc lần lượt dưới dạng các dạng liều riêng biệt.

Các tác nhân chống virut thích hợp được dự tính để sử dụng kết hợp với các muối theo sáng chế có thể bao gồm các chất ức chế enzym phiên mã ngược nucleozit và nucleotit (NRTI), các chất ức chế enzym phiên mã ngược không nucleozit (NNRTI), các chất ức chế proteaza và các chất chống virut khác.

Các NRTI thích hợp ví dụ bao gồm zidovudin (AZT); didanosin (ddl); zalcitabin (ddC); stavudin (d4T); lamivudin (3TC); abacavir (1592U89); adefovir dipivoxil [bis(POM)-PMEA]; lobucavir (BMS-180194); BCH-10652; emitricitabin [(-)-FTC]; beta-L-FD4 (cũng được gọi là beta-L-D4C và được đặt tên là beta-L-2', 3'-dicleoxy-5-flo-cytiden); DAPD, ((-)-beta-D-2,6,-diaminopurin dioxolan); và lodenosin (FddA). Các NNRTI thích hợp điển hình bao gồm nevirapin (BI-RG-587); delaviradin (BHAP, U-90152); efavirenz (DMP-266); PNU-142721; AG-1549; MKC-442 (1-(etoxy-metyl)-5-(1-metyletyl)-6-

(phenylmetyl)-(2,4(1H,3H)-pyrimidindion); và (+)-calanolit A (NSC-675451) và B. Các chất ức chế proteaza thích hợp điển hình bao gồm saquinavir (Ro 31-8959); ritonavir (ABT-538); indinavir (MK-639); nelfnavir (AG-1343); amprenavir (141W94); lasinavir (BMS-234475); DMP-450; BMS-2322623; ABT-378; và AG-1 549. Các tác nhân chống virus khác bao gồm hydroxyure, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuzit và Yisum Project No.11607.

Các tác nhân thích hợp để sử dụng kết hợp với các muối theo sáng chế để điều trị ung thư bao gồm các tác nhân hóa trị liệu, liệu pháp điều trị ung thư nhắm đích, liệu pháp miễn dịch hoặc liệu pháp chiếu xạ. Các muối theo sáng chế có thể là hữu hiệu khi kết hợp với các thuốc chống hormone để điều trị ung thư vú và các khối u khác. Các ví dụ thích hợp là các chất chống estrogen bao gồm nhưng không giới hạn ở tamoxifen và toremifen, các chất ức chế aromataza bao gồm nhưng không giới hạn ở letrozol, anastrozol, và exemestan, các adrenocorticosteroid (ví dụ prednison), các progestin (ví dụ megastrol axetat), và các chất đối kháng thụ thể estrogen (ví dụ fulvestrant). Các chất chống hormone thích hợp được sử dụng để điều trị ung thư tuyến tiền liệt và các bệnh ung thư khác cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Các chất này bao gồm các chất chống androgen bao gồm nhưng không giới hạn ở flutamit, bicalutamit, và nilutamit, các chất tương tự hormone giải phóng hormone kích thích hoàng thể (LHRH) bao gồm leuprolit, oserelin, triptorelin, và histrelin, các chất đối kháng LHRH (ví dụ degarelix), các chất phong bế thụ thể androgen (ví dụ enzalutamit) và các chất ức chế quá trình sản xuất androgen (ví dụ abirateron).

Các muối theo sáng chế có thể được kết hợp với hoặc theo trình tự với các tác nhân khác chống lại các kinase thụ thể màng đặc biệt cho những bệnh nhân đã phát triển sự kháng liệu pháp nhắm mục tiêu nguyên phát hoặc mắc phải. Các tác nhân trị liệu này bao gồm các chất ức chế hoặc các kháng thể chống lại EGFR, Her2, VEGFR, c-Met, Ret, IGFR1, PDGFR, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, TrkA, TrkB, TrkC, ROS, c-Kit, hoặc Flt-3 và chống lại các protein kinase dung hợp liên quan đến ung thư như Bcr-Abl và EML4-Alk. Các chất ức chế chống lại EGFR bao gồm gefitinib và erlotinib, và các chất ức chế chống lại EGFR/Her2

bao gồm nhưng không giới hạn ở dacomitinib, afatinib, lapatinib và neratinib. Các kháng thể chống lại EGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở cetuximab, panitumumab và necitumumab. Các chất ức chế của c-Met có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế TAM. Các chất ức chế này bao gồm các onartumzumab, tivantinib, và INC-280. Các chất chống lại FGFR bao gồm nhưng không giới hạn ở AZD4547, BAY1187982, ARQ087, BGJ398, BIBF1120, TKI258, lucitanib, dovitinib, TAS-120, JNJ-42756493, và Debio1347. Các chất chống lại Trks bao gồm nhưng không giới hạn ở LOXO-101 và RXDX-101. Các chất chống lại Abl (hoặc Bcr-Abl) bao gồm imatinib, dasatinib, nilotinib, và ponatinib và các chất chống lại Alk (hoặc EML4-ALK) bao gồm crizotinib.

Các chất ức chế tạo mạch có thể hiệu nghiệm trong một số khối u khi kết hợp với thuốc ức chế TAM. Các chất này bao gồm các kháng thể chống lại VEGF hoặc VEGFR hoặc các chất ức chế kinaza của VEGFR. Các kháng thể hoặc các protein trị liệu khác chống lại VEGF bao gồm bevacizumab và aflibercept. Các chất ức chế kinaza của VEGFR và các chất ức chế chống tạo mạch khác bao gồm nhưng không giới hạn ở sunitinib, sorafenib, axitinib, cediranib, pazopanib, regorafenib, brivanib, và vandetanib.

Sự hoạt hóa các con đường truyền tín hiệu nội bào là thường xuyên ở bệnh ung thư, và các tác nhân nhắm đích các thành phần của các con đường này đã được kết hợp với các tác nhân nhắm đích thụ thể để tăng cường độ hiệu nghiệm và giảm sự kháng liệu pháp. Các ví dụ về các tác nhân có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất ức chế con đường PI3K-AKT-mTOR, các chất ức chế con đường Raf-MAPK, các chất ức chế con đường JAK-STAT, các chất ức chế Pim kinaza và các chất ức chế protein chaperon và tiến trình chu kỳ tế bào.

Các tác nhân chống lại kinaza PI3 bao gồm nhưng không giới hạn ở pilaralisib, idelalisib, buparlisib, và IPI-549. Theo một số phương án, các chất ức chế PI3K là chọn lọc đối với PI3K alpha, PI3K beta, PI3K gama hoặc PI3K delta. Các chất ức chế mTOR như rapamycin, sirolimus, temsirolimus, và everolimus

có thể được kết hợp với các chất ức chế kinaza TAM. Các ví dụ thích hợp khác bao gồm nhưng không giới hạn ở vemurafenib và dabrafenib (các chất ức chế Raf) và trametinib, selumetinib và GDC-0973 (các chất ức chế MEK). Các chất ức chế một hoặc nhiều JAK (ví dụ, ruxolitinib, baricitinib, tofacitinib), Hsp90 (ví dụ, tanespimycin), các kinaza phụ thuộc cyclin (ví dụ, palbociclib), PARP (ví dụ, olaparib), và các proteasom (ví dụ, bortezomib, carfilzomib) cũng có thể được kết hợp với các hợp chất theo sáng chế. Theo một số phương án, chất ức chế JAK chọn lọc đối với JAK1 hơn với JAK2 và JAK3. Các tác nhân chống lại các kinaza Pim bao gồm nhưng không giới hạn ở LGH447, INCB053914, và SGI-1776.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các muối theo sáng chế bao gồm cả các dạng kết hợp hóa trị liệu như các vạch bội trên cơ sở platin được sử dụng trong ung thư phổi và các khối u rắn khác (cisplatin hoặc carboplatin cộng gemcitabin; cisplatin hoặc carboplatin cộng docetaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng paclitaxel; cisplatin hoặc carboplatin cộng pemetrexed) hoặc gemcitabin cộng các hạt được gắn kết với paclitaxel (Abraxane®).

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các tác nhân alkyl hóa (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các mù tạc nitơ, các dẫn xuất etylenimin, các alkyl sulfonat, các nitrosoure và các triazen) như mù tạc uraxil, chlormethin, xyclophosphamit (CytosanTM), ifosfamid, melphalan, chlorambuxil, pipobroman, trietylen-melamin, trietylen-thiophosphoramin, busulfan, carmustin, lomustin, streptozoxin, dacarbazin, và temozolomit.

Các tác nhân thích hợp khác để sử dụng kết hợp với các muối theo sáng chế bao gồm: dacarbazin (DTIC), tùy ý cùng với các thuốc hóa trị khác như carmustin (BCNU) và cisplatin; thuật ngữ “chế độ Dartmouth”, và có chứa DTIC, BCNU, cisplatin và tamoxifen; dạng kết hợp của cisplatin, vinblastin, và DTIC; hoặc temozolomit. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cũng có thể được kết hợp với các loại thuốc trị liệu miễn dịch, bao gồm cả các xytokin như interferon alpha, interleukin 2, và các chất ức chế yếu tố hoại tử khối u (TNF).

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác bao gồm, ví dụ, các chất chống chuyển hóa (bao gồm nhưng không giới hạn ở, các chất đối kháng axit folic, các chất tương tự pyrimidin, các chất tương tự purin và các chất ức chế adenosin deaminaza) như methotrexat, 5-flouraxil, floxuridin, xytarabin, 6-mercaptopurin, 6-thioguanin, fludarabin phosphat, pentostatin, và gemxitabin.

Các tác nhân hóa trị liệu thích hợp hoặc các chất chống ung thư khác còn bao gồm, ví dụ, một số sản phẩm tự nhiên nhất định và các dẫn xuất của chúng (ví dụ, vinca alkaloid, các thuốc kháng sinh chống khối u, các enzym, các lymphokin và các epipodophyllotoxin) như vinblastin, vincristin, vindesin, bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ara-C, paclitaxel (TAXOL™), mithramycin, deoxycoformycin, mitomycin-C, L-asparaginaza, các interferon (đặc biệt là IFN- α), etopozit, và tenipozit.

Các chất gây độc tế bào khác bao gồm navelben, CPT-11, anastrozol, letrozol, capecitabin, reloxafin, xyclophosphamid, ifosamid, và droloxafin.

Cũng thích hợp là các chất gây độc tế bào như epidophyllotoxin; enzym chống khối u tân tạo chất ức chế topoisomeraza; procarbazine; mitoxantron; các phức hợp phối trí platin như cis-platin và carboplatin; các chất cải biến phản ứng sinh học; các chất ức chế tăng trưởng; các tác nhân trị liệu chống hooc-môn; leucovorin; tegafur; và các yếu tố tăng trưởng tạo máu.

(Các) tác nhân chống ung thư khác bao gồm các liệu pháp kháng thể như trastuzumab (Herceptin), các kháng thể đối với các phân tử đồng kích thích như CTLA-4, 4-1BB và PD-1, hoặc các kháng thể đối với các cytokin (IL-10, TGF- β , v.v.).

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm các chất ức chế CSF1R (PLX3397, LY3022855, v.v.) và các kháng thể CSF1R (IMC-CS4, RG7155, v.v.).

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm các chất ức chế BET (INCB054329, OTX015, CPI-0610, v.v.), các chất ức chế LSD1 (GSK2979552,

INCB059872, v.v.), các chất ức chế HDAC (panobinostat, vorinostat, v.v.), các chất ức chế ADN methyl transferaza (azacitidin và decitabin), và các chất điều biến biểu sinh khác.

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm chất ức chế Bcl2 ABT-199, và chất ức chế protein họ Bcl-2 khác.

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm chất ức chế kinaza thụ thể TGF beta như LY2157299.

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm chất ức chế BTK như ibrutinib.

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm các chất ức chế con đường beta catenin, các chất ức chế con đường notch và các chất ức chế con đường hedgehog.

Các tác nhân chống ung thư khác bao gồm các chất ức chế các kinaza liên quan đến rối loạn tăng sinh tế bào. Các kinaza này bao gồm nhưng không giới hạn ở Aurora-A, CDK1, CDK2, CDK3, CDK5, CDK7, CDK8, CDK9, các kinaza thụ thể ephrin, CHK1, CHK2, SRC, Yes, Fyn, Lck, Fer, Fes, Syk, Itk, Bmx, GSK3, JNK, PAK1, PAK2, PAK3, PAK4, PDK1, PKA, PKC, Rsk và SGK.

Các tác nhân chống ung thư khác cũng bao gồm các chất phong bế quá trình di cư tế bào miễn dịch như các chất đối kháng các thụ thể chemokin, bao gồm CCR2 và CCR4.

Các tác nhân chống ung thư khác cũng bao gồm các chất làm gia tăng hệ miễn dịch như các tá chất hoặc chất chuyển tế bào T nuôi dưỡng.

Các vắc-xin chống ung thư bao gồm các tế bào đuôi gai, các peptit tổng hợp, các vắc-xin AND, và các virus tái tổ hợp.

Một hoặc nhiều các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch bổ sung có thể được sử dụng kết hợp với muối như được mô tả trong bản mô tả này để điều trị các bệnh, các rối loạn hoặc các tình trạng liên quan đến TAM. Các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch lấy làm ví dụ bao gồm các chất ức chế chống lại các phân tử điểm kiểm soát miễn dịch như CD20, CD27, CD28, CD40, CD122, CD96, CD73, CD47, OX40, GITR, CSF1R, JAK, PI3K delta, PI3K gama, TAM,

arginaza, CD137 (cũng được gọi là 4-1BB), ICOS, A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, LAG3, TIM3, VISTA, CD96, TIGIT, PD-1, PD-L1 và PD-L2. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát kích thích được chọn từ CD27, CD28, CD40, ICOS, OX40, GITR và CD137. Theo một số phương án, phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là phân tử điểm kiểm soát ức chế được chọn từ A2AR, B7-H3, B7-H4, BTLA, CTLA-4, IDO, KIR, LAG3, PD-1, TIM3, CD96, TIGIT, và VISTA. Theo một số phương án, các muối được đề xuất trong bản mô tả này có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế KIR, các chất ức chế TIGIT, các chất ức chế LAIR1, các chất ức chế CD160, các chất ức chế 2B4 và các chất ức chế TGFR beta.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là kháng thể kháng PD1, kháng thể kháng PD-L1, hoặc kháng thể kháng CTLA-4.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab (cũng được gọi là MK-3475), pidilizumab, SHR-1210, PDR001, hoặc AMP-224. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-1 là nivolumab, pembrolizumab, hoặc PDR001. Theo một số phương án, kháng thể kháng PD1 là pembrolizumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế PD-L1, ví dụ, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là BMS-935559, MEDI4736, MPDL3280A (cũng được gọi là RG7446), hoặc MSB0010718C. Theo một số phương án, kháng thể đơn dòng kháng PD-L1 là MPDL3280A (atezolizumab) hoặc MEDI4736 (durvalumab).

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CTLA-4, ví dụ, kháng thể kháng CTLA-4. Theo một số phương án, kháng thể kháng CTLA-4 là ipilimumab hoặc tremelimumab.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là

chất ức chế LAG3, ví dụ, kháng thể kháng LAG3. Theo một số phương án, kháng thể kháng LAG3 là BMS-986016 hoặc LAG525.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế GITR, ví dụ, kháng thể kháng GITR. Theo một số phương án, kháng thể kháng GITR là TRX518, MK-4166, INCAGN01876 hoặc MK-1248.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế OX40, ví dụ, kháng thể kháng OX40 hoặc protein dung hợp OX40L. Theo một số phương án, kháng thể kháng OX40 là MEDI0562, INCAGN01949, GSK2831781, GSK-3174998, MOXR-0916, PF-04518600 hoặc LAG525. Theo một số phương án, protein dung hợp OX40L là MEDI6383.

Theo một số phương án, chất ức chế phân tử điểm kiểm soát miễn dịch là chất ức chế CD20, ví dụ, kháng thể kháng CD20. Theo một số phương án, kháng thể kháng CD20 là obinutuzumab hoặc rituximab.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các kháng thể đặc hiệu kép. Theo một số phương án, một trong các miền của kháng thể đặc hiệu kép nhắm đích thụ thể PD-1, PD-L1, CTLA-4, GITR, OX40, TIM3, LAG3, CD137, ICOS, CD3 hoặc TGF β .

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân để điều trị các bệnh như bệnh ung thư. Theo một số phương án, tác nhân này là tác nhân alkyl hóa, chất ức chế proteasom, corticosteroid, hoặc hoặc tác nhân điều biến miễn dịch. Các ví dụ về tác nhân alkyl hóa bao gồm xyclophosphamid (CY), melphalan (MEL), và bendamustin. Theo một số phương án, chất ức chế proteasom là carfilzomib. Theo một số phương án, corticosteroid là dexamethason (DEX). Theo một số phương án, tác nhân điều biến miễn dịch là lenalidomit (LEN) hoặc pomalidomit (POM).

Các muối theo sáng chế có thể được kết hợp với tác nhân gây miễn dịch khác, như các tế bào ung thư, các kháng nguyên khối u đã được tinh sạch (bao gồm protein tái tổ hợp, các peptit và các phân tử carbohydrat), các tế bào và các tế bào được chuyển nhiễm với các gen mã hóa các xytokin kích thích miễn dịch.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về vắc-xin khối u có thể được sử dụng bao gồm các peptit của các kháng nguyên u hắc sắc tố, như các peptit của gp100, các kháng nguyên MAGE, Trp-2, MARTI và/hoặc tyrosinaza, hoặc các tế bào khối u được chuyển nhiễm để biểu hiện xytokin GM-CSF.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với phác đồ vắc-xin để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án, các tế bào khối u được tải nạp để biểu hiện GM-CSF. Theo một số phương án, các vắc-xin khối u bao gồm các protein từ virus liên quan đến các bệnh ung thư ở người như virus gây u nhú ở người (HPV), virus gây viêm gan (HBV và HCV) và virus gây bệnh saramon herpes Kaposi (KHSV). Theo một số phương án, các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với kháng nguyên đặc hiệu khối u các protein sốc nhiệt được phân lập từ chính mô khối u. Theo một số phương án, các muối theo sáng chế có thể được kết hợp với liệu pháp miễn dịch sử dụng các tế bào đuôi gai để hoạt hóa các phản ứng chống khối u mạnh.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các peptit vòng lớn đặc hiệu kép nhắm đích các tế bào tác động biểu hiện thụ thể Fc alpha hoặc Fc gama chống lại các tế bào khối u. Các muối theo sáng chế cũng có thể được kết hợp với các peptit vòng lớn hoạt hóa phản ứng miễn dịch của thể chủ.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các chất ức chế arginaza, ví dụ CB-1158.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều các chất ức chế enzym chuyển hóa. Theo một số phương án chất ức chế enzym chuyển hóa là chất ức chế hoặc IDO1, TDO hoặc arginaza. Các ví dụ về các chất ức chế IDO1 bao gồm epacadostat và NGL919.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp ghép tủy xương để điều trị nhiều khối u có nguồn gốc tạo máu.

Các muối theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc chống đông máu như một tác nhân đơn lẻ hoặc kết hợp với các chất chống đông máu khác bao gồm nhưng không giới hạn ở apixaban, dabigatran, edoxaban, fondaparinux, heparin,

rivaroxaban, và warfarin.

Các phương pháp sử dụng an toàn và hiệu quả hầu hết các tác nhân hóa trị liệu này được biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Ngoài ra, việc sử dụng các tác nhân này được mô tả trong các tài liệu chuẩn. Ví dụ, việc sử dụng các chất này được mô tả trong tài liệu “Physicians' Desk Reference” (PDR, ví dụ, xuất bản năm 1996, Medical Economics Company, Montvale, NJ), bản mô tả của tài liệu này được đưa toàn bộ vào bằng cách viện dẫn.

Các công thức bào chế được phẩm và các dạng liều lượng

Khi được sử dụng làm được phẩm, các muối được đề xuất ở đây có thể được sử dụng dưới dạng các chế phẩm được, là dạng kết hợp của hợp chất được đề xuất ở đây, hoặc muối được dụng của nó và ít nhất là một chất mang được dụng. Các chế phẩm này có thể được bào chế theo cách đã biết trong lĩnh vực được phẩm, và có thể được sử dụng theo nhiều cách khác nhau, tùy thuộc vào việc điều trị khu trú hoặc toàn thân được mong muốn và vào vùng được điều trị. Việc sử dụng có thể là đường khu trú (bao gồm cấp vào mắt và màng nhầy bao gồm cấp trong mũi, âm đạo và trực tràng), đường phổi (ví dụ, bằng cách hít hoặc bơm bột hoặc khí dung, bao gồm cả bằng máy xông khí dung; đường trong khí quản, trong mũi, biểu bì và qua da), đường mắt, đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp phân phối vào mắt có thể bao gồm việc sử dụng khu trú (thuốc nhỏ mắt), tiêm dưới kết mạc, quanh mắt hoặc trong dịch thủy tinh thể, đặt ống thông dạng bóng hoặc các vật gài nhãn khoa bằng cách phẫu thuật vào túi kết mạc. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm tiêm hoặc truyền trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong màng bụng hoặc trong cơ; hoặc cấp trong sọ, ví dụ, trong vỏ hoặc trong não thất. Việc sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng một liều bolus duy nhất, hoặc có thể, ví dụ, bằng máy bơm tưới máu liên tục. Các chế phẩm được và dạng bào chế để sử dụng khu trú có thể bao gồm, ví dụ cao dán chứa thuốc thấm qua da, thuốc mỡ, thuốc rửa, thuốc kem, thuốc gel, thuốc nhỏ giọt, thuốc đạn, thuốc xịt, chất lỏng và bột. Chất mang được phẩm thông thường, các chất nền dạng nước, bột hoặc dầu, chất làm đặc và những chất tương

tự có thể là cần thiết hoặc mong muốn.

Sáng chế cũng bao gồm các chế phẩm được có chứa, dưới dạng thành phần hoạt tính, một hoặc nhiều muối trong số các muối đề cập đến trong bản mô tả này (ví dụ, muối của các hợp chất có Công thức I và II) kết hợp với một hoặc nhiều chất mang được dụng. Khi bào chế các chế phẩm theo sáng chế, thành phần hoạt tính thường được trộn với tá dược, được pha loãng với tá dược hoặc được bao trong chất mang như vậy dưới dạng, ví dụ, viên nang, túi nhỏ, giấy hoặc vật đựng khác. Khi tá dược đóng vai trò làm chất pha loãng, tá dược này có thể là vật liệu rắn, bán rắn hoặc lỏng, hoạt động như chất dẫn thuốc, chất mang hoặc môi trường cho thành phần hoạt tính. Do đó, các chế phẩm này có thể ở dạng viên nén, viên tròn, bột, viên ngậm, túi nhỏ, viên nhện, cốm ngọt, hỗn dịch, nhũ dịch, dung dịch, xi-rô, khí dung (dưới dạng chất rắn hoặc trong môi trường lỏng), thuốc mỡ chứa, ví dụ tối đa 10% khối lượng của hợp chất hoạt tính, viên nang gelatin mềm và cứng, thuốc đạn, dung dịch tiêm vô trùng và bột đóng gói vô trùng.

Để bào chế công thức bào chế, hợp chất hoạt tính (hoặc các dạng muối theo sáng chế) có thể được nghiền nhỏ để có được kích thước hạt thích hợp trước khi kết hợp với các thành phần khác. Nếu hợp chất hoạt tính là về cơ bản không hòa tan, hợp chất này có thể được nghiền thành kích thước hạt nhỏ hơn 200 mesh (mắt lưới). Nếu hợp chất hoạt tính hòa tan đáng kể trong nước, kích thước hạt có thể được điều chỉnh bằng cách nghiền để có được sự phân phối về cơ bản là đồng nhất đáng kể trong công thức bào chế, ví dụ khoảng 40 mesh.

Một số ví dụ về các tá dược phù hợp bao gồm lactoza, dextroza, sucroza, sorbitol, manitol, tinh bột, gôm arabic, canxi phosphat, alginat, tragacanth, gelatin, canxi silicat, xenluloza vi tinh thể, polyvinylpyrrolidon, xenluloza, nước, xi-rô, và metyl xenluloza. Các công thức chế phẩm này có thể còn bao gồm: các chất bôi trơn như bột hoạt thạch, magiê stearat và dầu khoáng; các chất làm ướt; chất tạo nhũ dịch và tạo hỗn dịch; chất bảo quản như metyl- và các propylhydroxybenzoat; chất làm ngọt; và các chất tạo hương vị. Các chế phẩm theo sáng chế có thể được bào chế để giải phóng nhanh chóng, duy trì hoặc trì hoãn thành phần

hoạt tính sau khi cho bệnh nhân dùng bằng cách sử dụng các quy trình đã biết đến trong lĩnh vực này.

Các chế phẩm có thể được bào chế dưới dạng liều lượng đơn vị, mỗi liều lượng chứa khoảng từ 5 đến khoảng 100 mg, thông thường hơn là khoảng 10 đến khoảng 30 mg, thành phần hoạt tính. Thuật ngữ “dạng liều lượng đơn vị” dùng để chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý phù hợp làm các liều lượng đơn nhất cho đối tượng là người và các động vật có vú khác, mỗi đơn vị chứa lượng vật liệu hoạt tính được xác định trước được tính toán để tạo ra hiệu quả điều trị mong muốn, kết hợp với tá dược được dụng phù hợp.

Các hợp chất hoạt tính có thể là hữu dụng trong khoảng liều lượng rộng và thường được sử dụng với lượng hữu hiệu cho dược phẩm. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng lượng hợp chất thực sự được sử dụng thường sẽ được xác định bởi bác sĩ, theo các trường hợp có liên quan, bao gồm tình trạng bệnh được điều trị, cách dùng thuốc được lựa chọn, hợp chất thực tế được sử dụng, tuổi, trọng lượng và khả năng đáp ứng của từng bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng của bệnh nhân và các yếu tố tương tự.

Để bào chế các chế phẩm rắn như viên nén, thành phần hoạt tính chính được trộn với một tá dược được dụng để tạo thành chế phẩm tiền bào chế dạng rắn có chứa hỗn hợp đồng nhất của hợp chất theo sáng chế. Khi đề cập đến các tiền chế phẩm này là đồng nhất, thành phần hoạt tính thường được cho phân tán đều trong toàn bộ chế phẩm sao cho có thể dễ dàng phân chia chế phẩm thành các dạng liều lượng đơn vị hữu hiệu tương đương như viên nén, viên tròn và viên nang. Dạng tiền bào chế rắn này sau đó được chia nhỏ thành các dạng liều lượng đơn vị thuộc loại như được mô tả ở trên có chứa từ, ví dụ, từ 0,1 đến khoảng 500 mg thành phần hoạt tính theo sáng chế.

Các viên nén hoặc viên tròn theo sáng chế có thể được phủ hoặc cách khác được trộn với nhau để tạo ra một dạng liều lượng mang lại lợi ích hoạt động kéo dài. Ví dụ, viên nén hoặc viên tròn có thể bao gồm thành phần liều lượng bên trong và thành phần liều lượng bên ngoài, thành phần bên ngoài ở dạng bao gói

bọc lấy thành phần bên trong. Hai thành phần này có thể được phân tách bằng lớp tan trong ruột để chống lại phân rã trong dạ dày và cho phép thành phần bên trong đi qua dạ dày một cách nguyên vẹn vào tá tràng hoặc được giải phóng một cách trì hoãn. Một loạt các vật liệu có thể được sử dụng làm các lớp hoặc lớp bao tan trong ruột như vậy, các vật liệu đó bao gồm một số axit polyme và các hỗn hợp của các axit polyme với các vật liệu như senlắc, xetyl, và xenluloza axetat

Các dạng lỏng trong đó các muối và các chế phẩm theo sáng chế có thể được kết hợp vào để sử dụng theo đường miệng hoặc tiêm bao gồm dung dịch nước, các xi-rô có hương vị phù hợp, hỗn dịch trong nước hoặc dầu, và nhũ dịch có hương vị với dầu ăn như dầu bông, dầu mè, dầu dừa hoặc dầu lạc, cũng như cồn ngọt và các loại chất dẫn thuốc được dụng tương tự.

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

Lượng muối (ví dụ, muối của các hợp chất có Công thức I và II) hoặc chế phẩm được dùng cho bệnh nhân sẽ khác nhau tùy thuộc vào các thành phần đang được sử dụng, mục đích của việc sử dụng như điều trị dự phòng hoặc điều trị bệnh, tình trạng của bệnh nhân, phương thức sử dụng, và các yếu tố tương tự. Trong các ứng dụng trị liệu, các chế phẩm có thể được dùng cho bệnh nhân đã mắc bệnh với lượng đủ để chữa trị hoặc ít nhất loại bỏ một phần các triệu chứng của bệnh và các biến chứng của bệnh. Liều hữu hiệu sẽ phụ thuộc vào tình trạng

bệnh đang được điều trị cũng như phán đoán của bác sĩ lâm sàng thường trực tùy thuộc vào các yếu tố như mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi, cân nặng và tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, và các yếu tố tương tự.

Các chế phẩm được dùng cho bệnh nhân có thể ở dạng các chế phẩm được mô tả ở trên. Các chế phẩm này có thể được khử trùng bằng các kỹ thuật khử trùng thông thường, hoặc có thể được lọc vô trùng. Các dung dịch nước có thể được đóng gói để sử dụng luôn, hoặc được làm đông khô, chế phẩm đông khô này sẽ được kết hợp với chất mang nước vô trùng trước khi dùng. Độ pH của các chế phẩm chứa hợp chất thường sẽ nằm trong khoảng từ 3 đến 11, tốt hơn là từ 5 đến 9 và tốt nhất là từ 7 đến 8. Sẽ cần phải hiểu rằng việc sử dụng một số tá dược, chất mang hoặc chất ổn định đề cập ở trên sẽ dẫn đến sự tạo thành muối được phẩm.

Liều lượng điều trị của hợp chất hoặc muối theo sáng chế có thể khác nhau tùy theo, ví dụ, việc sử dụng cụ thể mà việc điều trị được thực hiện cho, phương thức sử dụng hợp chất, sức khỏe và tình trạng của bệnh nhân và phán đoán của bác sĩ kê đơn. Tỷ lệ hoặc nồng độ của hợp chất hoặc muối được đề xuất ở đây trong chế phẩm được có thể thay đổi tùy thuộc vào một số yếu tố bao gồm liều lượng, các đặc tính hóa học (ví dụ, tính kỵ nước) và đường sử dụng. Ví dụ, các hợp chất hoặc các muối được đề xuất ở đây có thể được cung cấp trong dung dịch đệm sinh lý nước có chứa khoảng 0,1 đến khoảng 10% trọng lượng/thể tích hợp chất hoặc muối để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Một số khoảng liều thông thường nằm trong khoảng từ 1 $\mu\text{g/kg}$ đến khoảng 1 g/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Theo một số phương án, khoảng liều là từ khoảng 0,01 mg/kg đến khoảng 100 mg/kg trọng lượng cơ thể một ngày. Liều lượng có thể phụ thuộc vào các biến số 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, công thức của tá dược và đường sử dụng. Liều hữu hiệu có thể được ngoại suy từ các đường cong đáp ứng-liều có nguồn gốc từ các hệ thử nghiệm mô hình in vitro hoặc mô hình động vật.

Các hợp chất hoặc các muối được đề xuất ở đây cũng có thể được lập công thức bào chế kết hợp với một hoặc nhiều thành phần hoạt tính khác nữa có thể bao gồm tác nhân được phẩm bất kỳ như tác nhân chống virus, vắc-xin, kháng thể, chất tăng cường miễn dịch, chất ức chế miễn dịch, chất chống viêm và các chất tương tự.

Các bộ kit

Sáng chế cũng bao gồm các bộ kit được phẩm hữu dụng, ví dụ, trong việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến TAM, bệnh béo phì, bệnh tiểu đường và các bệnh khác được đề cập trong bản mô tả này bao gồm một hoặc nhiều vật chứa chứa chế phẩm được bao gồm lượng có hiệu quả trong trị liệu của muối (ví dụ, muối của các hợp chất có Công thức I và II) được đề xuất ở đây. Các bộ kit như vậy có thể còn bao gồm, nếu muốn, một hoặc nhiều thành phần bộ kit được phẩm thông thường khác nhau, ví dụ như, vật chứa với một hoặc nhiều chất mang được dụng, các vật chứa khác nữa, v.v., sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các hướng dẫn, dưới dạng các phụ kiện đi kèm vào hoặc nhãn sản phẩm, chỉ ra lượng các thành phần sẽ được sử dụng, các hướng dẫn sử dụng và/hoặc hướng dẫn pha trộn các thành phần này, cũng có thể được bao gồm trong bộ kit này.

CÁC VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

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 mục đích giới hạn sáng chế dưới bất kỳ hình thức nào. Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ dễ dàng nhận thấy nhiều thông số không quan trọng khác nhau có thể được thay đổi hoặc cải biến để có được kết quả cơ bản giống nhau. Các hợp chất trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế đã được tìm thấy là các chất ức chế các kinaza TAM như được mô tả dưới đây.

Các phương pháp tổng quát

Phương pháp tinh chế LC-MS điều chế một số hợp chất đã được điều chế được thực hiện trên các hệ thống phân đoạn hướng khối lượng Waters. Thiết lập

thiết bị cơ bản, quy trình thường quy và phần mềm điều khiển để vận hành các hệ thống này đã được mô tả chi tiết trong tài liệu. Xem ví dụ “Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Combi. Chem., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Combi. Chem., 5, 670 (2003); và “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004). Các hợp chất được phân tách thường được phân tích theo phương pháp khối phổ sắc ký lỏng (LCMS) để kiểm tra độ tinh khiết theo các điều kiện sau: Thiết bị; Agilent 1100 series, LC/MSD, Cột: Waters Sunfire™ C₁₈ Kích thước hạt 5 µm, 2,1 x 5,0 mm, Các đệm: pha động A: TFA 0,025% trong nước và pha động B: axetonitril; gradien B từ 2% đến 80% trong 3 phút với tốc độ dòng là 2,0 mL/phút.

Một số hợp chất được điều chế cũng được tách theo quy mô điều chế bằng phương pháp sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo (RP-HPLC) bằng máy dò MS hoặc sắc ký nhanh (silica gel) như được nêu trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế. Các điều kiện cột sắc ký lỏng hiệu năng cao pha đảo điều chế thông thường (RP-HPLC) như sau:

Các phương pháp tinh chế với độ pH = 2: cột Waters Sunfire™ C₁₈ kích thước hạt 5 µm, 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: TFA 0,1% (axit trifloaxetic) trong nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng quy trình Tối ưu hóa Phương pháp Đặc hiệu Hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu [xem “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)]. Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

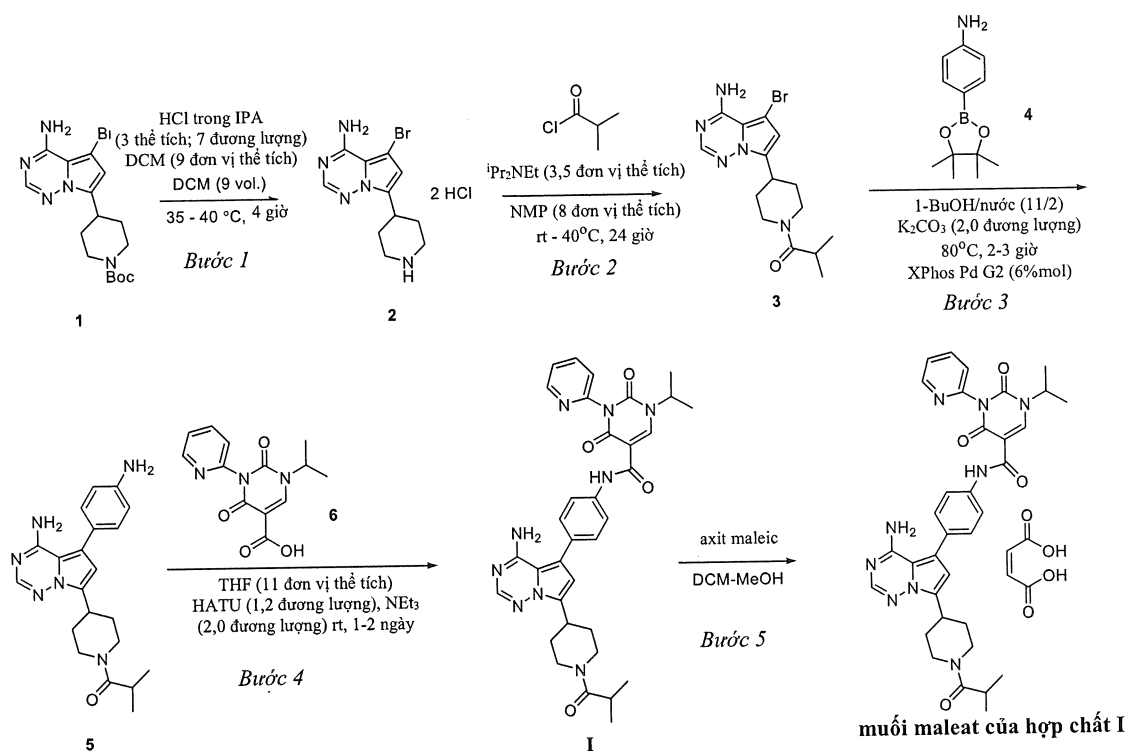
Các phương pháp tinh chế với độ pH = 10: cột Waters XBridge C₁₈ kích thước hạt 5 µm, 19 x 100 mm, rửa giải bằng pha động A: NH₄OH 0,15% trong

nước và pha động B: axetonitril; tốc độ dòng là 30 mL/phút, gradien tách được tối ưu hóa cho mỗi hợp chất bằng cách sử dụng Quy trình tối ưu hóa phương pháp đặc hiệu hợp chất chuẩn như được mô tả trong tài liệu [Xem “Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) Thông thường, tốc độ dòng được sử dụng với cột 30 x 100 mm là 60 mL/phút.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1. Tổng hợp N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit maleat (muối maleat của Hợp chất I, Dạng I)

Sơ đồ 1



Bước 1. 5-Brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydroclorua (Hợp chất 2)

Cho tert-butyl 4-(4-amino-5-brompyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1, 880 g, 2,221 mol) trong diclometan (DCM, 8,0 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được

trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ, cửa thoát khí nitơ. Thêm axit clohydric trong 2-propanol (5,8 N, 2,7 L, 15,66 mol, 7,05 đương lượng) vào huyền phù này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 35°C. Sau 4 giờ, pha loãng hỗn hợp phản ứng với tert-butyl methyl ete (TBME, 4,5 L). Làm nguội hỗn hợp tạo thành đến nhiệt độ trong phòng, lọc và rửa bằng TBME (2,0 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong buồng chân không trong 24 giờ thu được 5-brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydroclorua (Hợp chất 2, 848 g, 103%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 – 9,29 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,38 (tt, J = 11,8, 3,6 Hz, 1H), 3,30 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,00 (dtd, J = 12,8, 10,1, 2,6 Hz, 2H), 2,07 (dd, J = 14,1, 3,8 Hz, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 150,34, 139,32, 138,92, 113,24, 109,67, 95,70, 43,06, 30,57, 26,89 ppm; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_5$ (MW 295,0), LCMS (EI) m/e 296,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 2. 1-(4-(4-Amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-methylpropan-1-on (Hợp chất 3).

Cho 5-brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydro clorua (Hợp chất 2, 1300 g, 3,522 mol) trong N-metyl piperidinon (NMP, 10 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm N,N-diisopropyletylamin (1593 g, 12,3 mol) vào huyền phù này. Làm nguội hỗn hợp này đến 10°C trước khi nạp isobutyryl clorua (388 g, 3,645 mol) vào. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và theo dõi bằng phương pháp HPLC. Thêm isobutyryl clorua (22,5 g, 0,211 mol) bổ sung vào để tiêu thụ toàn bộ vật liệu ban đầu. Khi phản ứng hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite. Làm nguội dịch lọc thu được đến 10°C, thêm từ từ nước (26 L) vào để kết tủa sản phẩm. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (12 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong buồng chân không trong 48 giờ thu được 1-(4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-methylpropan-1-on (Hợp chất 3, 1095 g, 85%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,51 (d, J = 12,6 Hz,

1H), 4,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,35 – 3,30 (m, 1H), 3,12 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,55–1,42 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174,50, 155,68, 148,37, 135,22, 111,36, 110,65, 87,27, 45,34, 41,67, 32,91, 31,30, 30,33, 29,49, 20,03, 19,87 ppm; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (MW 365,09), LCMS (EI) m/e 366,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminophenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5).

Nạp 1-(4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 3, 700 g, 1,911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (Hợp chất 4, 502 g, 2,293 mol), và kali cacbonat (528 g, 3,822 mol) trong 1-butanol (7,7 L) và nước (1,4 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm $\text{clo}(2\text{-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl})[2\text{-(2'-amino-1,1'-biphenyl)}]\text{paladi(II)}$ (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp này. Khử khí hỗn hợp phản ứng và nạp lại nitơ trước khi gia nhiệt đến 80°C . Sau hai giờ ở 80°C , thêm *n*-heptan (8 L) vào hỗn hợp phản ứng. Làm nguội huyền phù đặc thu được đến nhiệt độ trong phòng. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (6 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong buồng chân không trong 72 giờ thu được 1-(4-(4-amino-5-(4-amino phenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5, 648 g, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,38 (ddd, $J = 11,8, 8,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,87 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,61 – 1,58 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,51, 156,31, 148,51, 147,65, 133,98, 130,35, 122,57, 119,37, 114,57, 109,67, 108,85, 45,48, 41,81, 32,97, 31,50, 30,56, 29,50, 20,06, 19,89 ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (MW 378,48),

LCMS (EI) m/e 379,2 ($M^+ + H$).

Bước 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất I).

Cho 1-(4-(4-amino-5-(4-aminophenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5, 944 g, 2,494 mol), và hydroclorua của axit 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (Hợp chất 6, 801 g, 2,569 mol) trong tetrahydrofuran (THF, 10 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm triethylamin (NEt_3 , 0,695 L, 4,988 mol) vào hỗn hợp phản ứng. Khi phản ứng hoàn thành, chia đều hỗn hợp phản ứng vào hai bình cầu đáy tròn dung tích 22 L. Nạp nước (8 L) ở nhiệt độ trong phòng vào mỗi bình cầu. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc. Đưa trở lại bánh lọc ướt thu được vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L. Nạp THF (3,2 L) và nước (10,5 L) vào bình cầu này. Gia nhiệt huyền phù đặc đến 55°C , và khuấy ở 55°C trong hai giờ. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc ở 30°C , và rửa bằng nước (8 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong buồng chân không trong 72 giờ thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất I, 1425 g, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10,82 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,64 (ddd, $J = 4,8, 1,8, 0,8$ Hz, 1H), 8,06 (td, $J = 7,7, 1,9$ Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,60 – 7,53 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,78 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,54 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,06 (d, $J = 12,5$ Hz, 1H), 3,40 (tt, $J = 11,7, 3,5$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,91 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,69 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 27,7, 12,3$ Hz, 2H), 1,61 (q, $J = 11,8$ Hz, 1H), 1,55 – 1,47 (m, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,02 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-d_6) δ 174,51, 163,02, 160,31, 156,20, 150,18, 149,98, 149,18, 148,08, 147,79, 139,55, 137,51, 134,45, 131,24, 130,23, 125,09, 124,57, 120,46, 117,98,

109,90, 109,35, 105,27, 51,17, 45,46, 41,79, 32,97, 31,48, 30,54, 29,49, 21,09 (2-CH₃), 20,07, 19,89 ppm; C₃₄H₃₇N₉O₄ (MW 635,73), LCMS (EI) m/e 636,3 (M⁺ + H).

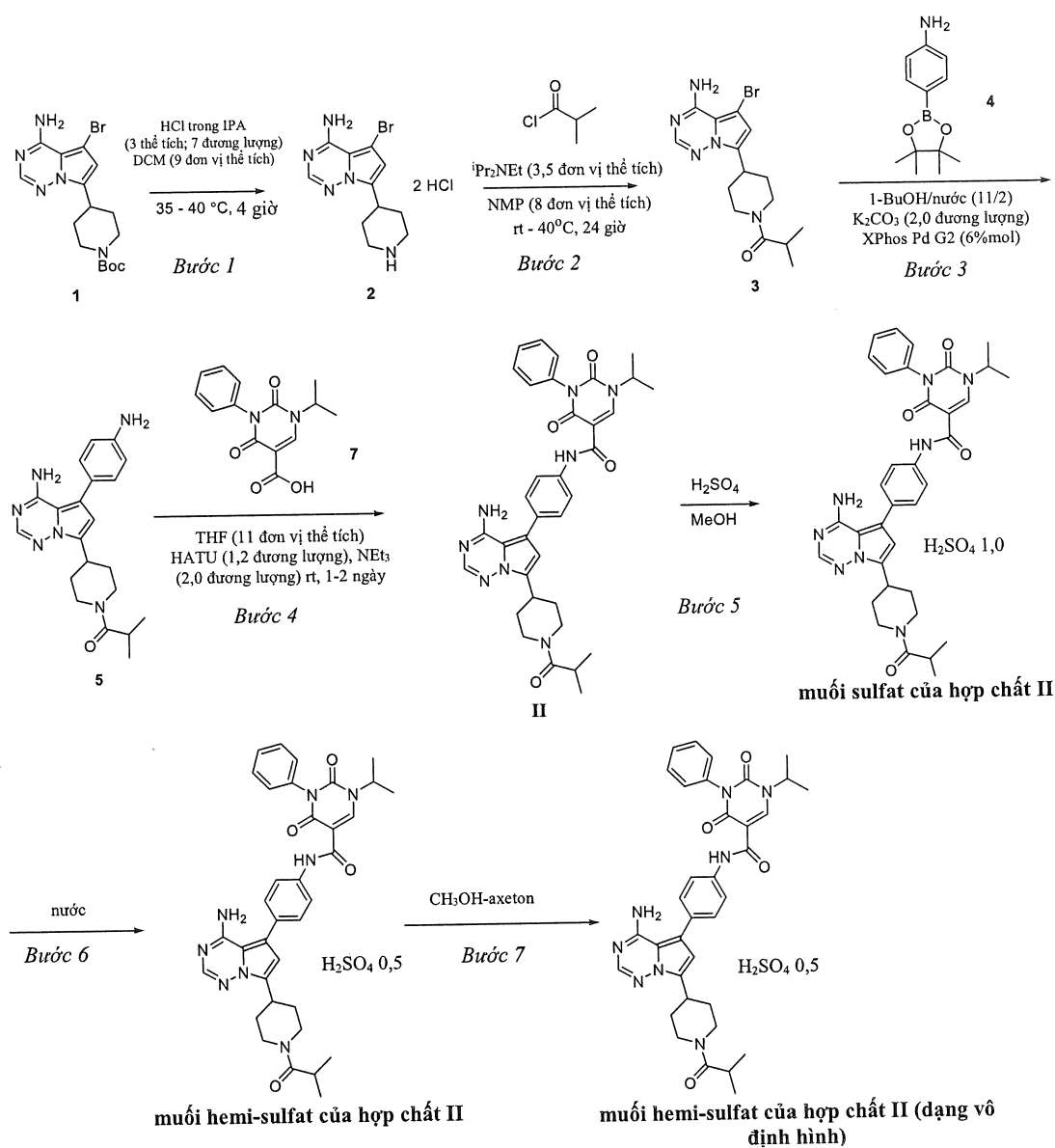
Bước 5. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit maleat (muối maleat của Hợp chất I, Dạng I).

Cho N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất I, 1401 g, 2,204 mol) trong metanol (MeOH, 10 L) và diclometan (DCM, 20 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình phản ứng dung tích 50 L được trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Gia nhiệt huyền phù đặc đến 50°C thu được dung dịch. Thêm cacbon hoạt tính (70 g) và silica gel (70 g) vào dung dịch này. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở 50°C, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite. Thêm axit maleic (269 g, 2,314 mol) vào dịch lọc. Hầu hết DCM được chưng cất dưới áp suất khí quyển. Các chất rắn kết tủa từ từ. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc ở 18°C, và rửa bằng MeOH (3 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong buồng chân không trong 72 giờ thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit maleat (muối maleat của Hợp chất I, 1425 g, 86%) ở dạng chất rắn màu trắng nhò. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10,83 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,65 – 8,63 (m, 1H), 8,06 (td, J = 7,8, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,58 – 7,55 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,62 (s, 1H), 6,25 (s, 2H), 4,78 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 3,40 (tt, J = 11,6, 3,2 Hz, 1H), 3,20 (t, J = 12,3 Hz, 1H), 2,90 (hept, J = 6,6 Hz, 1H), 2,69 (t, J = 12,1 Hz, 1H), 2,09 – 2,01 (m, 2H), 1,65 – 1,57 (m, 1H), 1,56 – 1,49 (m, 1H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,02 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,00 (d, J = 5,5 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 174,52, 167,21, 163,03, 160,33, 155,20, 150,18, 149,99, 149,18, 148,07, 146,26, 139,55, 137,67, 135,32, 131,34, 130,87, 130,22, 125,09,

124,57, 120,49, 119,30, 109,80, 109,47, 105,26, 51,17, 45,43, 41,76, 32,97, 31,45, 30,53, 29,50, 21,09 (2 $-\text{CH}_3$), 20,06, 19,89 ppm; $\text{C}_{34}\text{H}_{37}\text{N}_9\text{O}_4$ (free base, MW 635,73), LCMS (EI) m/e 636,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 2. Tổng hợp N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydro pyrimidin-5-carboxamit hemisulfat (dạng vô định hình) (muối hemisulfat Hợp chất II)

Sơ đồ 2



Bước 1. 5-Brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydro clorua (Hợp chất 2)

Nạp tert-butyl 4-(4-amino-5-brompyrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl) piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1, 880 g, 2,221 mol) trong diclometan (DCM, 8,0 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm axit clohydric trong 2-propanol (5,8 N, 2,7 L, 15,66 mol, 7,05 đương lượng) vào huyền phù này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 35°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với tert-butyl metyl ete (TBME, 4,5 L) và làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng TBME (2,0 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 24 giờ thu được 5-brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydroclorua (Hợp chất 2, 848 g, 103%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,53 – 9,29 (m, 3H), 8,23 (s, 1H), 6,91 (s, 1H), 3,38 (tt, $J = 11,8, 3,6$ Hz, 1H), 3,30 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 3,00 (dtd, $J = 12,8, 10,1, 2,6$ Hz, 2H), 2,07 (dd, $J = 14,1, 3,8$ Hz, 2H), 1,97 – 1,87 (m, 2H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 150,34, 139,32, 138,92, 113,24, 109,67, 95,70, 43,06, 30,57, 26,89 ppm; $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrN}_5$ (trọng lượng phân tử (MW) 295,0), LCMS (EI) m/e 296,0 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 2. 1-(4-(4-Amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-methylpropan-1-on (Hợp chất 3).

Nạp 5-brom-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin dihydroclorua (Hợp chất 2, 1300 g, 3,522 mol) trong N-metyl piperidinon (NMP, 10 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm N,N-diisopropyletylamin (1593 g, 12,3 mol) vào huyền phù này. Làm nguội hỗn hợp này đến 10°C và xử lý với isobutyryl clorua (388 g, 3,645 mol). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi làm ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, và theo dõi bằng phương pháp HPLC. Thêm isobutyryl clorua (22,5 g, 0,211 mol) bổ sung vào để tiêu thụ tất cả các nguyên liệu ban đầu. Khi phản ứng hoàn thành, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite. Làm nguội dịch lọc thu được đến 10°C và thêm từ từ nước (26 L) vào để kết tủa sản phẩm. Thu lấy các chất rắn bằng cách

lọc, và rửa bằng nước (12 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 48 giờ thu được 1-(4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 3, 1095 g, 85%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,51 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,01 (d, $J = 13,2$ Hz, 1H), 3,35 – 3,30 (m, 1H), 3,12 (t, $J = 12,3$ Hz, 1H), 2,91 – 2,84 (m, 1H), 2,64 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 2H), 1,55-1,42 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174,50, 155,68, 148,37, 135,22, 111,36, 110,65, 87,27, 45,34, 41,67, 32,91, 31,30, 30,33, 29,49, 20,03, 19,87 ppm; $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BrN}_5\text{O}$ (MW 365,09), LCMS (EI) m/e 366,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 3. 1-(4-(4-Amino-5-(4-aminophenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5).

Nạp 1-(4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 3, 700 g, 1,911 mol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (Hợp chất 4, 502 g, 2,293 mol), và kali cacbonat (528 g, 3,822 mol) trong 1-butanol (7,7 L) và nước (1,4 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Xử lý hỗn hợp này với clo(2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (XPhos Pd G2, 90 g, 115 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khử khí hỗn hợp phản ứng và nạp lại bằng khí nitơ trước khi gia nhiệt đến 80°C. Sau hai giờ ở 80°C, pha loãng hỗn hợp phản ứng với n-heptan (8 L). Làm nguội huyền phù đặc thu được đến nhiệt độ trong phòng. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (6 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 72 giờ thu được 1-(4-(4-amino-5-(4-aminophenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5, 648 g, 90%) ở dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,85 (s, 1H), 7,09 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,65 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 6,43 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,53 (d, $J = 12,6$ Hz, 1H), 4,04 (d, $J = 13,1$ Hz, 1H), 3,38 (ddd, $J = 11,8, 8,2, 3,8$ Hz, 1H), 3,16 (t, $J = 12,7$ Hz, 1H), 2,87 (p, $J = 6,7$ Hz, 1H),

2,71 – 2,66 (m, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 2H), 1,61 – 1,58 (m, 2H), 1,02 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H), 1,00 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,51, 156,31, 148,51, 147,65, 133,98, 130,35, 122,57, 119,37, 114,57, 109,67, 108,85, 45,48, 41,81, 32,97, 31,50, 30,56, 29,50, 20,06, 19,89 ppm; $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}$ (MW 378,48), LCMS (EI) m/e 379,2 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II).

Nạp 1-(4-(4-amino-5-(4-aminophenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-yl)-2-metylpropan-1-on (Hợp chất 5, 450 g, 1,189 mol), và axit 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (Hợp chất 7, 342 g, 1,248 mol) trong tetrahydrofuran (THF, 5 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Xử lý lần lượt hỗn hợp phản ứng với triethylamin (NEt_3 , 241 g, 2,378 mol) và sau đó với 2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexaflophosphat (V) (HATU, 565 g, 1,486 mol). Khi phản ứng hoàn thành, thêm nước (8 L) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc. Đưa bánh lọc ướt thu được trở lại bình cầu đáy tròn dung tích 22 L này và tạo huyền phù đặc với THF (2,7 L) và nước (5,4 L). Gia nhiệt huyền phù đặc đến 55°C , và khuấy ở 55°C trong hai giờ. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc sau khi làm nguội đến 30°C , và rửa bằng nước (8 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 2 ngày thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II, 717 g, 95%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 5H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,79 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,43 (tt, $J = 11,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,21 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,90 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,70 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,02 (dd, $J = 23,0, 13,5$ Hz, 2H), 1,66

(q, $J = 11,8, 11,3$ Hz, 1H), 1,53 (q, $J = 12,2, 11,7$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,27, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12, 129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 $-\text{CH}_3$), 20,06, 19,89 ppm; $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$ (MW 634,74), LCMS (EI) m/e 635,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 5. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit sulfat (muối sulfat của Hợp chất II).

Nạp N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II, 713 g, 1,123 mol) trong metanol (MeOH, 5,6 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cấp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 55°C và xử lý với dung dịch axit sulfuric (H_2SO_4 , 116 g, 1,179 mol) trong nước (1 L). Sau khi khuấy ở 55°C trong 30 phút, 2,8 L các loại dung môi được cất dưới áp suất giảm. Làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng. Thu lấy các chất rắn tạo thành bằng cách lọc, và rửa bằng MeOH (0,7 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 2 ngày thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit sulfat (muối sulfat của Hợp chất II, 744 g, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng.

Bước 6. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit hemisulfat (muối hemi-sulfat của Hợp chất II).

Nạp N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit sulfat (muối sulfat của Hợp chất II, 729 g,

0,995 mol) trong nước (16 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Gia nhiệt huyền phù đặc đến 35°C, và khuấy trong 3 ngày. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (10 L). Làm khô bánh lọc ướt trên phễu lọc trong chân không thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit hemisulfat (Hợp chất II muối hemi-sulfat, 644 g, 95%) ở dạng chất rắn màu trắng.

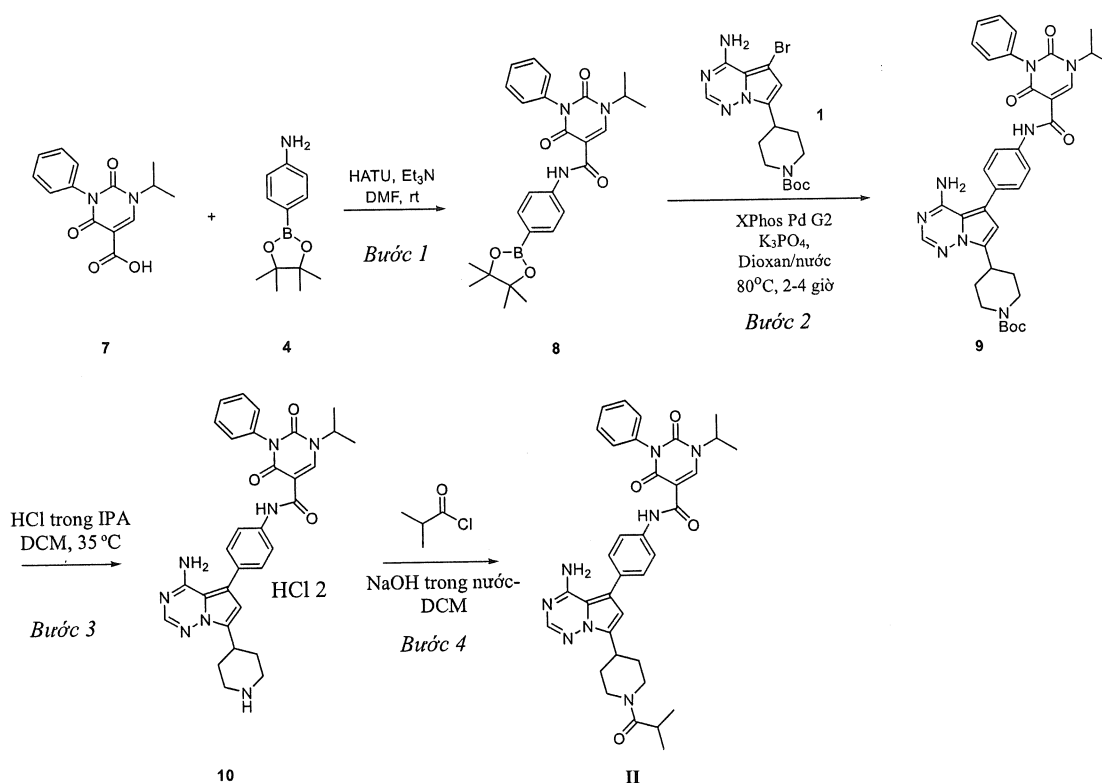
Bước 7. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit hemisulfat, dạng vô định hình.

Nạp N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit hemi-sulfat (muối hemi-sulfat của Hợp chất II, 40 g, 58,5 mmol) trong axeton (500 mL) và metanol (500 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 2 L. Lọc dung dịch này qua giấy lọc vào bình cầu đáy tròn một cổ dung tích 3 L. Cô dịch lọc để loại bỏ hầu hết các loại dung môi dưới áp suất giảm. Làm khô chất rắn giống bột tạo thành trong lò chân không ở 50°C trong buồng chân không đồng thời quét khí nitơ thu được N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit hemisulfat (muối hemi-sulfat của Hợp chất II ở dạng vô định hình, 38 g, 95%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,01 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,55 – 7,45 (m, 5H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 4,79 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 3,42 (tt, J = 11,8, 3,3 Hz, 1H), 3,24 – 3,18 (m, 1H), 2,91 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 2,70 (t, J = 12,0 Hz, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 2H), 1,68 – 1,51 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,03 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,28, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12,

129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 -CH₃), 20,06, 19,89 ppm; C₃₅H₃₈N₈O₄ (MW 634,74), LCMS (EI) m/e 635,3 (M⁺ + H); Chuẩn độ axit, sulfat : bazơ tự do = 0,50; Phân tích nguyên tố cho thấy có lưu huỳnh, tính được 2,34%, quan sát thấy 2,29%.

Ví dụ 3. Quy trình khác để tổng hợp N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II)

Sơ đồ 3



Bước 1. 1-Isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất 8).

Nạp axit 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (Hợp chất 7, 202 g, 0,736 mol) và 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)anilin (169 g, 0,773 mol) trong N,N-dimetylformamit (DMF, 1,2 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn 4 cổ dung tích 5 L được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm

2-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)-1,1,3,3-tetrametylisouroni hexafluorophosphat(V) (HATU, 336 g, 0,884 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp này. Thêm triethylamin (NEt_3 , 97 g, 0,957 mol) vào hỗn hợp này sau khi làm nguội đến nhiệt độ bên trong dưới 15°C . Sau đó, khuấy hỗn hợp phản ứng ở $15 - 25^\circ\text{C}$ trong 4 giờ. Thêm từ từ nước (1,2 L) vào để kết tủa sản phẩm. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước ($3 \times 0,6$ L). Làm khô bánh lọc trong lò chân không ở 50°C đồng thời quét nhẹ nhàng bằng khí nitơ thu được 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (Hợp chất 8, 363 g, 104%) ở dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (600 MHz, DMSO-d_6) δ 10,99 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 4H), 7,53 – 7,51 (m, 2H), 7,48 – 7,45 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,2, 1,2$ Hz, 2H), 4,78 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 1,43 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,29 (s, 12H) ppm; ^{13}C NMR (150 MHz, DMSO-d_6) δ 163,24, 160,69, 150,46, 147,50, 141,32, 135,96, 135,83, 129,47, 129,09, 129,03, 124,09, 119,19, 105,10, 83,98, 50,89, 25,14, 21,18 ppm; $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{BN}_3\text{O}_5$ (MW 475,35), LCMS (EI) m/e 476,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 2. tert-Butyl 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)phenyl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 9)

Nạp tert-butyl 4-(4-amino-5-bromopyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1, 557 g, 1,406 mol), 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-N-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)phenyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid (Hợp chất 8, 735 g, 1,546 mol), và trikali phosphat (K_3PO_4 , 597 g, 2,811 mol) trong 1,4-dioxan (6,0 L) và nước (1,1 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn 5 cổ dung tích 22 L được trang bị máy khuấy cơ học, bình ngưng hồi lưu, cặp nhiệt điện, vỏ gia nhiệt, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Khử khí hỗn hợp này và nạp lại với môi trường nitơ. Thêm clo(2-dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) (XPhos Pd G2, 77 g, 98 mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Khử khí hỗn hợp phản ứng, nạp lại với môi trường nitơ và gia nhiệt đến 80°C . Sau khi khuấy 3 giờ ở 80°C , thêm nước (6,0 L) vào phản ứng trong một giờ. Thu

lấy các chất rắn tạo thành bằng cách lọc ở 20°C, và rửa bằng nước (2 × 3,0 L) và n-heptan (2 × 2,0 L). Chuyển bánh lọc trở lại bình cầu đáy tròn dung tích 22 L này và tạo huyền phù đặc trong ethyl axetat (EtOAc, 6,0 L) và methyl tert-butylete (MTBE, 2,2 L) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt huyền phù này đến 55°C, và khuấy trong 2 giờ. Sau khi làm nguội hỗn hợp này đến 20°C, thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng MTBE (2 × 1,0 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 2 ngày thu được tert-butyl 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)phenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 9, 827 g, 85%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10,97 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 4,79 (hept, J = 6,7 Hz, 1H), 4,08 – 4,03 (m, 2H), 3,34 – 3,28 (m, 1 H), 2,89 (s, 2H), 1,99 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,56 (qd, J = 12,7, 4,1 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,42 (s, 9H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163,25, 160,57, 156,20, 154,33, 150,49, 147,78, 147,40, 135,56, 135,89, 134,56, 131,20, 130,24, 129,49, 129,12, 129,03, 120,42, 117,99, 109,88, 109,35, 105,16, 79,08, 50,91, 43,90, 32,71, 30,54, 28,59, 21,11 ppm; C₃₆H₄₀N₈O₅ (MW 664,76), LCMS (EI) m/e 665,3 (M⁺ + H).

Bước 3. N-(4-(4-Amino-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua (Hợp chất 10)

Nạp tert-butyl 4-(4-amino-5-(4-(1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamido)phenyl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 9, 737 g, 1,053 mol) trong diclometan (DCM, 4,5 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn 5 cổ dung tích 22 L được trang bị máy khuấy cơ học, bình ngưng hồi lưu, cặp nhiệt điện, vỏ gia nhiệt, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm axit clohydric trong 2-propanol (5,8 N trong IPA, 1,474 L, 8,549 mol, 8,12 đương lượng) vào huyền phù này. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 35 – 40°C. Sau 3 giờ ở 35 – 40°C, làm nguội hỗn hợp phản ứng đến 15°C. Thêm nước (0,4 L) vào, và khuấy hỗn hợp này ở 15°C trong 1 giờ. Pha

loãng hỗn hợp này với DCM (9,0 L). Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng DCM (2 × 0,2 L). Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 2 ngày thu được N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua (630 g, 94%) ở dạng chất rắn hình kim. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11,03 (s, 1H), 9,31 – 9,21 (m, 3H), 8,68 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 5H), 7,38 – 7,37 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,83 (hept, J = 6,8 Hz, 1H), 3,50 (tt, J = 11,7, 3,4 Hz, 1H), 3,35 (d, J = 12,4 Hz, 2H), 3,08 (q, J = 12,5 Hz, 2H), 2,18 – 2,15 (m, 2H), 1,99 – 1,96 (m, 2H), 1,44 (d, J = 6,8 Hz, 6H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ 163,26, 160,70, 150,47, 150,38, 147,52, 138,68, 138,59, 138,06, 135,86, 130,21, 129,50, 129,12, 129,05, 128,76, 126,12, 120,66, 111,81, 107,49, 105,09, 50,96, 43,19, 30,65, 27,07, 21,19 ppm; C₃₁H₃₂N₈O₃ (MW 564,64), LCMS (EI) m/e 565,3 (M⁺ + H).

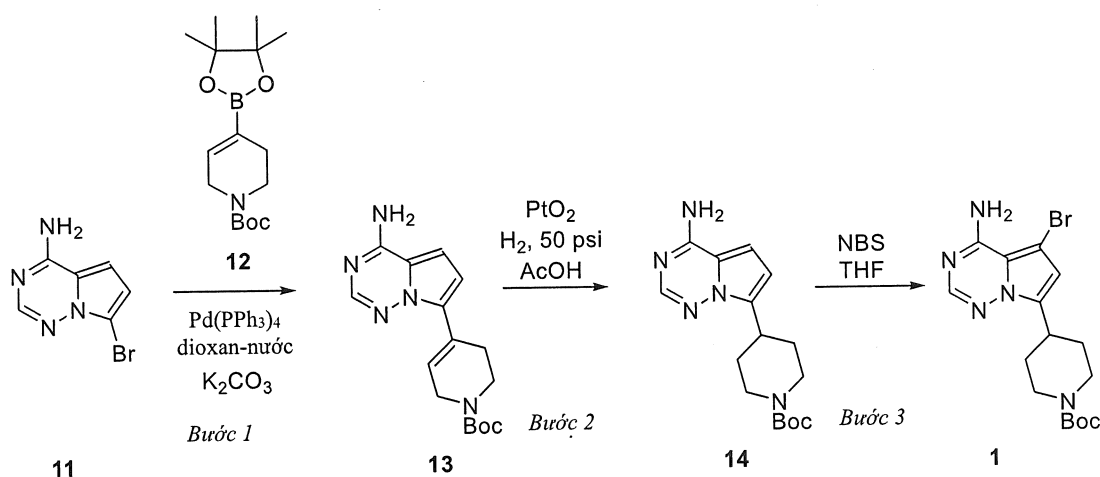
Bước 4. N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II).

Nạp N-(4-(4-amino-7-(piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit dihydroclorua (608 g, 0,954 mol) trong diclometan (DCM, 17,6 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn 5 cổ dung tích 22 L được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm dung dịch natri hydroxit trong nước (NaOH, 1 N, 3,815 L, 3,815 mol) vào huyền phù này. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, làm nguội hỗn hợp này đến 0 – 5°C và xử lý với isobutyryl clorua (107 g, 1,001 mol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, lọc hỗn hợp này qua đệm Celite. Tách pha hữu cơ, rửa bằng nước (2 × 2,5 L), và cô dưới áp suất giảm. Thêm DCM (2,4 L) và metyl tert-butylete (MTBE, 9,7 L) vào phân cặn. Gia nhiệt hỗn hợp này đến 50°C, và khuấy trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thu lấy các chất rắn tạo thành bằng cách lọc. Làm khô bánh lọc trên phễu lọc trong chân không trong 24 giờ thu được N-(4-(4-amino-7-

(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (Hợp chất II, 548 g, 91%) ở dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11,03 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,55 – 7,46 (m, 5H), 7,38 – 7,36 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,79 (hept, $J = 6,8$ Hz, 1H), 4,55 (d, $J = 12,3$ Hz, 1H), 4,08 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H), 3,43 (tt, $J = 11,8, 3,5$ Hz, 1H), 3,21 (t, $J = 12,4$ Hz, 1H), 2,90 (hept, $J = 6,7$ Hz, 1H), 2,70 (t, $J = 12,2$ Hz, 1H), 2,02 (dd, $J = 23,0, 13,5$ Hz, 2H), 1,66 (q, $J = 11,8, 11,3$ Hz, 1H), 1,53 (q, $J = 12,2, 11,7$ Hz, 1H), 1,44 (d, $J = 6,8$ Hz, 6H), 1,03 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,01 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,55, 163,26, 160,65, 152,60, 150,48, 147,46, 142,27, 138,14, 137,56, 135,87, 130,21, 129,89, 129,50, 129,12, 129,05, 122,72, 120,55, 111,00, 108,35, 105,10, 50,94, 45,35, 41,67, 32,98, 31,40, 30,50, 29,49, 21,19 (2 $-\text{CH}_3$), 20,06, 19,89 ppm; $\text{C}_{35}\text{H}_{38}\text{N}_8\text{O}_4$ (MW 634,74), LCMS (EI) m/e 635,3 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Ví dụ 4. Tổng hợp tert-Butyl 4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1 của các Sơ đồ 1 và 2)

Sơ đồ 4



Bước 1. tert-Butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất 13)

Nạp 7-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-4-amin (Hợp chất 11, 100 g, 469 mmol) và tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydro

pyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất 12, 174 g, 563 mmol) trong 1,4-dioxan (876 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 3 L được trang bị máy khuấy cơ học, vỏ gia nhiệt, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Thêm lần lượt kali cacbonat (130 g, 939 mmol) và nước (218 g) vào bình phản ứng này. Khử khí hỗn hợp này bằng cách làm chân không và nạp lại với môi trường nitơ ba lần. Sau khi bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) ($\text{Pd(PPh}_3)_4$, 13,56 g, 11,7 mmol) vào, khử khí hỗn hợp phản ứng và nạp lại bằng khí nitơ ba lần ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 85 – 90°C, và khuấy ở nhiệt độ đó trong 16 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, thêm nước (900 mL) vào trong 30 phút trong khi nhiệt độ bên trong là trên 50°C. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn kết tủa từ từ. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc ở 18°C, và rửa bằng nước (2 x 250 mL) và metyl tert-butyl ete (MTBE, 3 x 200 mL). Đưa bánh lọc ướt trở lại vào bình phản ứng này, và khuấy trong MTBE (750 mL) ở 50°C trong 1 giờ. Thu lấy các chất rắn này ở nhiệt độ trong phòng bằng cách lọc. Làm khô bánh lọc trong lò chân không ở 50°C trong chân không đồng thời quét khí nitơ trong 72 giờ thu được tert-butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất 13, 123,7 g, 84%) ở dạng chất rắn màu nâu. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7,89 (s, 1H), 7,69 (s, 2H), 7,00 (s, 1H), 6,91 (d, $J = 4,6$ Hz, 1 H), 6,69 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 4,06 (s, 2H), 3,55 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,59 – 2,52 (m, 2H), 1,43 (s, 9H) ppm; $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_2$ (MW 315,37), LCMS (EI) m/e 316,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

Bước 2. tert-Butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 14)

Nạp tert-butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (Hợp chất 13, 50,0 g, 159 mmol) và platin (IV) oxit (10,0 g, 44 mmol) trong axit axetic (1000 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu dung tích 2 L. Đặt bình cầu vào thiết bị Parr Shaker chứa khí hydro ở áp suất 50 psi. Sau 16 giờ, lọc hỗn hợp phản ứng qua đệm Celite (50 g), và rửa bằng metanol (500 mL). Cô dịch lọc dưới áp suất giảm. Thêm metyl tert-butyl ete

(MTBE, 600 mL) ở nhiệt độ trong phòng vào phần căn. Thêm dung dịch kali cacbonat (khoảng 50 g) trong nước (1200 mL) vào dung dịch MTBE để điều chỉnh độ pH đến 6-7. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (2 x 300 mL) và n-heptan (2 x 300 mL). Làm khô bánh lọc trong lò chân không ở 50°C trong chân không đồng thời quét khí nitơ trong 16 giờ thu được tert-butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 14, 49,3 g, 98%) ở dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,82 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 6,81 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 6,44 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H), 4,05 (d, $J = 11,3$ Hz, 2H), 3,25 (tt, $J = 11,8, 3,3$ Hz, 1H), 2,88 (s, 2H), 1,95 (d, $J = 11,9$ Hz, 2H), 1,51 (qd, $J = 12,6, 4,0$ Hz, 2H), 1,42 (s, 9H) ppm; $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ (MW 317,39), LCMS (EI) m/e 318,1 ($\text{M}^+ + \text{H}$).

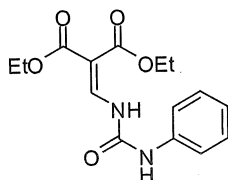
Bước 3. tert-Butyl 4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1)

Nạp tert-butyl 4-(4-aminopyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 14, 730 g, 2,30 mol) trong tetrahydrofuran (THF, 14,0 L) ở nhiệt độ trong phòng vào bình cầu đáy tròn dung tích 22 L, 5 cổ được trang bị máy khuấy cơ học, cặp nhiệt điện, bình ngưng hồi lưu, cửa nạp khí nitơ và cửa thoát khí nitơ. Làm nguội hỗn hợp này đến 0-5°C. Thêm N-bromsuccinimide (NBS, 409 g, 2,30 mol) vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút trong khi duy trì nhiệt độ bên trong dưới 15°C. Sau khi khuấy 1 giờ ở dưới 10°C, loại bỏ một số dung môi (9,0 L) dưới áp suất giảm. Thêm dung dịch natri bicacbonat (140 g, 1,67 mol) trong nước (14,0 L) vào dung dịch còn lại này trong 5 phút. Các chất rắn kết tủa. Thu lấy các chất rắn bằng cách lọc, và rửa bằng nước (7,0 L) và n-heptan (4 L). Làm khô bánh lọc ướt trên phễu lọc trong buồng chân không trong 48 giờ thu được tert-butyl 4-(4-amino-5-brompyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-7-yl)piperidin-1-carboxylat (Hợp chất 1, 886 g, 97%) ở dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,86 (s, 1H), 6,66 (s, 1H), 4,04 (d, $J = 11,0$ Hz, 2H), 3,30-3,23 (m, 1H), 2,86 (br.s, 2H), 1,92 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,50 (qd, $J = 12,8, 4,1$ Hz, 2H), 1,41 (s, 9H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 155,68, 154,29, 148,35, 135,37, 111,31, 110,68, 87,29, 79,10, 43,97, 32,63, 30,37, 28,58 ppm;

$C_{16}H_{22}BrN_5O_2$ (MW 395,10), LCMS (EI) m/e 396,1 ($M^+ + H$).

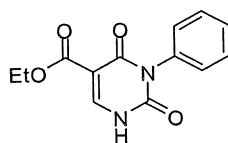
Ví dụ 5. Tổng hợp axit 1-Isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (Hợp chất 7 của các Sơ đồ 2 và 3)

Bước 1: Diethyl 2-((3-phenylureido)metylen)malonat



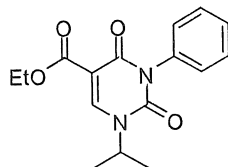
Thêm N,N-diisopropyletylamin (7,2 mL, 42 mmol) vào hỗn hợp bao gồm diethyl (aminometylen)malonat (6,0 g, 32 mmol) và phenyl isoxyanat (3,8 mL, 35 mmol) trong 1,2-dicloetan (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm Et₂O (50 mL) vào, và khuấy trong 30 phút nữa. Thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng ete, và làm khô thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (4,88 g, 50%). LCMS được tính cho $C_{15}H_{19}N_2O_5$ ($M+H$)⁺: m/z = 307,1. phát hiện được: 307,2.

Bước 2: Etyl 2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



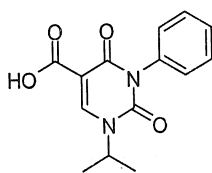
Khuấy hỗn hợp bao gồm diethyl 2-((3-phenylureido)metylen)malonat từ bước trước (4,88 g, 15,9 mmol) và NaOEt 2,5 M trong EtOH (13 mL, 32 mmol) trong EtOH (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, rửa/axit hóa bằng axit xitric 1 N, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô thu được sản phẩm thô ở dạng chất rắn màu trắng, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo (4,1 g, 99%). LCMS được tính cho $C_{13}H_{13}N_2O_4$ ($M+H$)⁺: m/z = 261,1. phát hiện được: 261,1.

Bước 3: Etyl 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat



Khuấy hỗn hợp bao gồm ethyl 2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ bước trước (1,50 g, 5,76 mmol), isopropyl iodua (1,2 mL, 12 mmol), và Cs_2CO_3 (5,6 g, 17 mmol) trong DMF (20 mL) ở 50°C trong 5 giờ. Sau đó làm nguội hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với EtOAc, rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , và cô thu được sản phẩm thô, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS được tính cho $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 303,1$. phát hiện được: 303,1.

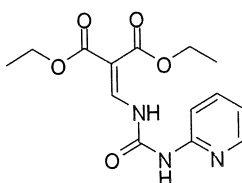
Bước 4: axit 1-Isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Khuấy hỗn hợp bao gồm ethyl 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat từ bước trước (1,70 g, 5,62 mmol) trong HCl 4,0 M trong 1,4-dioxan (9,8 mL, 39 mmol) và nước (2,1 mL) ở 60°C trong 4 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và thêm nước vào. Sau đó thu lấy chất rắn tạo thành bằng cách lọc (rửa bằng nước) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu trắng (1,1 g, 71%). LCMS được tính cho $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$: $m/z = 275,1$. phát hiện được: 275,1.

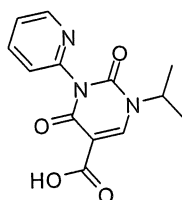
Ví dụ 6. Tổng hợp axit 1-Isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic (Hợp chất 6 của Sơ đồ 1)

Bước 1: Diethyl 2-((3-pyridin-2-ylureido)metylen)malonat



Thêm N,N-diisopropyletylamin (3,6 mL, 20,8 mmol) vào hỗn hợp bao gồm diethyl 2-(aminometylen)malonat (3,0 g, 16,0 mmol) và 2-isoxyanatopyridin (2,02 g, 16,8 mmol) trong 1,2-dicloetan (9,0 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở 70°C qua đêm, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và tinh chế trực tiếp qua sắc ký cột (MeOH 0% đến 15% trong CH₂Cl₂) thu được sản phẩm (3,18 g, 65%). LCMS được tính cho C₁₄H₁₈N₃O₅ (M+H)⁺: m/z = 308,1. phát hiện được: 308,1.

Bước 2: axit 1-Isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylic



Khuấy hỗn hợp bao gồm diethyl 2-((3-(pyridin-2-yl)ureido)metylen)malonat (3,18 g, 10,4 mmol) và NaOEt 2,5 M trong EtOH (6,2 mL, 15,5 mmol) trong EtOH (25 mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng với EtOAc, và rửa/axit hóa với dung dịch axit xitric 1 N (30 mL). Tách lớp hữu cơ, và chiết tiếp lớp nước bằng CHCl₃/rượu isopropylic tỷ lệ 3:1 (30 mL x 3). Làm khô các lớp hữu cơ đã được gộp lại trên Na₂SO₄, và cô thu được sản phẩm thô, etyl 2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS được tính cho C₁₂H₁₂N₃O₄ (M+H)⁺: m/z = 262,1. phát hiện được: 262,2.

Khuấy hỗn hợp bao gồm etyl 2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat thô thu được từ bước trước, 2-iodopropan (2,06 mL, 20,7 mmol), và Cs₂CO₃ (10,1 g, 31,0 mmol) trong DMF (35 mL) ở 70°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng với CHCl₃/rượu isopropylic tỷ lệ 3:1 (75 mL), rửa bằng nước, nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô thu được sản phẩm thô, etyl 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat, sản phẩm này

được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. LCMS được tính cho $C_{15}H_{18}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 304,1$. phát hiện được: 304,1.

Khuấy hỗn hợp bao gồm etyl 1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxylat thô thu được từ bước trước trong HCl 4 M trong 1,4-dioxan (20 mL, 82 mmol) và nước (5,0 mL) ở 80°C trong 5 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và cô. Sau đó tinh chế vật liệu thu được qua sắc ký cột (MeOH 0% đến 15% trong CH_2Cl_2) thu được sản phẩm ở dạng chất rắn màu hơi vàng (1,50 g, 47% cho ba bước). LCMS được tính cho $C_{13}H_{14}N_3O_4$ $(M+H)^+$: $m/z = 276,1$. Phát hiện được: 276,1.

Ví dụ 7. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamid maleat (muối maleat của Hợp chất I, Dạng I)

Thử nghiệm nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối maleat của Hợp chất I

Kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) nhận được từ nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc $K\beta$; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút. Mẫu hình XRPD được thể hiện trên Fig. 1 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 1.

Bảng 1. Dữ liệu XRPD: Muối maleat của hợp chất có Công thức I (Dạng I)

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
4,3	5452	89,8
5,8	63	1,0
8,4	6068	100
12,6	177	2,9

13,2	331	5,5
15,8	120	2,0
17,1	132	2,2
18,5	230	3,8
20,3	136	2,2
20,9	89	1,5
23,1	114	1,9
24,0	118	1,9
25,2	137	2,3
28,4	45	0,7
29,7	44	0,7
31,5	59	1,0
35,7	102	1,7
42,6	40	0,7

Thử nghiệm nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối maleat của Hợp chất I (Dạng I)

Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút. Biểu đồ nhiệt DSC được thể hiện trên Fig. 2. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 202,9°C có nhiệt độ pic là 211,0°C mà được cho là nhiệt độ nóng chảy và phân hủy của hợp chất này.

Phân tích nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối maleat của Hợp chất I (Dạng I)

Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA

Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin. Biểu đồ nhiệt TGA được thể hiện trên Fig. 3. Khối lượng mất đi khoảng 0,7% khi nhiệt độ lên đến 150°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại và lượng ẩm bị mất. Hợp chất này bắt đầu phân hủy đáng kể ở nhiệt độ trên 200°C.

Độ tan của muối maleat của Hợp chất I (Dạng I)

Độ tan của muối maleat của Hợp chất I được đo ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ và ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$. Quy trình tổng quát để kiểm tra độ tan ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ như sau: 1) 3 mL mỗi loại dung môi được liệt kê trong Bảng 1A được bổ sung vào các lọ nhỏ riêng biệt; 2) thêm muối maleat của Hợp chất I vào để tạo thành dung dịch vẩn đục ở 25°C ; 3) thêm một lượng 15-20 mg nữa của muối maleat của Hợp chất I vào; 4) khuấy hỗn hợp này ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 48 giờ; 5) lọc phần dịch nổi bằng cách sử dụng phễu lọc dạng ống tiêm; và 6) pha loãng dung dịch bão hòa này với MeOH và phân tích bằng HPLC. Quy trình tổng quát để kiểm tra độ tan ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$ như sau: 1) 3 mL mỗi loại dung môi được liệt kê trong Bảng 1A được bổ sung vào các lọ nhỏ riêng biệt; 2) thêm muối maleat của Hợp chất I vào để tạo thành dung dịch vẩn đục ở 50°C ; 3) thêm một lượng 20-25 mg nữa của muối maleat của Hợp chất I vào; 4) khuấy hỗn hợp này ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$ trong 24 giờ; 5) lọc phần dịch nổi sử dụng phễu lọc dạng ống tiêm được làm ấm ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$; và 6) pha loãng dung dịch bão hòa này với MeOH và được phân tích bằng HPLC. Các kết quả được tóm tắt trong Bảng 1A.

Bảng 1A.

Mục	Dung môi	Độ tan ở 25°C (mg/mL)	Độ tan ở 50°C (mg/mL)
1	MeCN	0,28	0,68
2	Cloroform	6,12	13,74

Mục	Dung môi	Độ tan ở 25°C (mg/mL)	Độ tan ở 50°C (mg/mL)
3	Diclometan	24,35	33,70
4	DMF	>50	>50
5	1,4-Dioxan	2,31	4,62
6	Metanol	1,64	3,09
7	2-Metoxyetanol	5,96	14,75
8	MIBK	0,43	0,74
9	Toluen	0,18	0,20
10	Hexan	0,00	0,00
11	THF	0,92	1,63
12	Axeton	1,68	3,05
13	n-BuOH	0,21	1,10
14	MTBE	0,08	0,1
15	DMSO	>50	>50
16	EtOH	0,65	1,93
17	EtOAc	0,18	0,40
18	Etyl format	0,68	0,99
19	Heptan	0,00	0,00
20	IPAc	0,27	0,33
21	1-Propanol	0,44	1,31
22	IPA	0,16	0,68
23	Nước	0,02	0,04

Mục	Dung môi	Độ tan ở 25°C (mg/mL)	Độ tan ở 50°C (mg/mL)
24	MEK	0,28	2,19
25	DCM 2%/ MeOH 98% (thể tích/thể tích)	1,46	N/A
26	DCM 10%/ MeOH 90% (thể tích/thể tích)	1,88	N/A
27	DCM/MeOH(2/1)	>50	N/A

Các muối tinh thể khác

Các muối tinh thể khác của hợp chất có Công thức I như muối HCl, muối mono-sulfat, muối hemi-sulfat, muối mesylat, và muối besylat được phát hiện và được điều chế.

Ví dụ 8: Điều chế các muối của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit (các muối của Hợp chất II)

Các muối của Hợp chất II được điều chế theo các quy trình trong Bảng 2 dưới đây. Các muối này được phân tích bằng kỹ thuật XRPD, DSC và TGA (xem các Ví dụ từ 9-15).

Bảng 2.

Muối	Quy trình
Phosphat	Trộn 60,94 mg bazơ tự do của Hợp chất II với 2,4 mL hỗn hợp bao gồm metanol/DCM (1:2) và khuấy thu được dung dịch trong. Thêm axit phosphoric trong IPA (0,115 mL, 0,115 mmol, 1,20 đương lượng) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô dung môi đến tổng thể tích khoảng 1,0 mL thu được huyền phù đặc, khuấy huyền phù này ở 65°C trong 120 phút. Làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ trong phòng (20-21°C) và khuấy trong 2 giờ. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng MTBE. Làm khô chất rắn ở 43-45°C trong chân không qua đêm. Khối lượng: 58,2 mg (82,7%). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit phosphoric của muối này là 1:1 được xác định bằng phương pháp phân tích nguyên tố và % khối lượng được xác định bằng phương pháp HPLC. XRPD (xem Ví dụ 9, Fig. 4), DSC (Ví dụ 9, Fig. 5), và TGA (Ví dụ 9, Fig. 6)

Maleat	Trộn 51,74 mg bazơ tự do của Hợp chất II với 1,5 mL DCM và 0,5 mL MeOH và khuấy thu được dung dịch trong. Thêm axit maleic (14,19 mg, 0,12 mmol, 1,50 đương lượng) và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô dung môi ở 43-44°C đến tổng thể tích khoảng 0,5 mL. Làm nguội hỗn hợp này đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 2 giờ. Thêm 1,5 mL IPA và khuấy huyền phù đặc trong 2-3 phút. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng MTBE. Làm khô chất rắn ở 43-45°C trong chân không qua đêm. Khối lượng: 56 mg (91,5%). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit maleic của muối này là 1:1 được xác định bằng phương pháp ^1H NMR. XRPD (xem Ví dụ 10, Fig. 7), DSC (xem Ví dụ 10, Fig. 8), và TGA (xem Ví dụ 10, Fig. 9)
Hemi-Sulfat	Trộn 87,70 mg bazơ tự do của Hợp chất II với 2,4 mL MeOH và 1,2 mL DCM và khuấy trong 20 phút thu được dung dịch gần như trong suốt. Thêm axit sulfuric trong nước (0,083 mL, 0,083 mmol, 1M trong nước, 0,6 đương lượng) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 phút thu được dung dịch trong. Khuấy tiếp dung dịch này trong 30 phút và sau đó cô dung môi đến thể tích khoảng 1,1 mL thu được huyền phù đặc. Khuấy tiếp hỗn hợp này ở 70°C trong 1,0 giờ và 65°C trong 1,0 giờ. Làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ trong phòng (19-20°C) và khuấy trong 1 giờ. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng MTBE. Làm khô chất rắn ở 43-45°C trong chân không qua đêm. Khối lượng: 75,74 mg (80,2%). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit sulfuric của muối này là 2:1 được xác định bằng kỹ thuật phân tích nguyên tố. XRPD (xem Ví dụ 11, Fig. 10), DSC (xem Ví dụ 11, Fig. 11), và TGA (xem Ví dụ 11, Fig. 12)

Hydroclorua	Trộn 76,25 mg bazơ tự do của Hợp chất II với 2,0 mL hỗn hợp bao gồm metanol/DCM (1:2) và khuấy thu được dung dịch trong. Thêm axit clohydric trong IPA (0,14 mL, 0,14 mmol, 1,17 đương lượng) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm 1,5 mL IPA vào và sau đó cô dung môi đến thể tích khoảng 1,4 mL ở 67-68°C thu được huyền phù đặc. Thêm 0,8 mL rượu etylic vào và khuấy huyền phù đặc ở 76-78°C trong 2 giờ. Làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ trong phòng (19-20°C) và khuấy trong 1 giờ. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng MTBE. Làm khô chất rắn ở 43-45°C trong chân không qua đêm. Khối lượng: 72 mg (89,30%). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit clohydric của muối là 1:1 được xác định theo % khối lượng bằng phương pháp HPLC và phân tích nguyên tố. XRPD (xem Ví dụ 12, Fig. 13), DSC (xem Ví dụ 12, Fig. 14) và TGA (xem Ví dụ 12, Fig. 15)
Salicylat	Trộn 60,94 mg bazơ tự do của Hợp chất II 2,4 mL với hỗn hợp bao gồm metanol/DCM (1:2) và khuấy thu được dung dịch trong. Thêm axit salixylic (16,3 mg, 0,115 mmol, 1,20 đương lượng) vào và khuấy dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô dung môi đến thể tích khoảng 1,0 mL. Thêm 0,8 mL IPA vào và khuấy huyền phù đặc ở 65°C trong 120 phút. Làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ trong phòng (19-20°C) và khuấy trong 2 giờ. Lọc huyền phù đặc này và rửa bằng MTBE. Làm khô chất rắn ở 43-45°C trong chân không qua đêm. Khối lượng: 55,7 mg (79,4%). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit salixylic của muối này là 1:1 được xác định bằng phương pháp ¹H NMR. XRPD (xem Ví dụ 13, Fig. 16), DSC (xem Ví dụ 13, Fig. 17), và TGA (xem Ví dụ 13, Fig. 18)

Mesylat	Quy trình điều chế muối mesylat của Hợp chất II là tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế muối phosphat. Trộn 1,2 mL bazơ tự do của Hợp chất II (0,04 M, 30,47 mg, 0,048 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM/MeOH (2:1) với axit metansulfonic (0,05 mL, 1 M trong IPA, 1,04 đương lượng). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit metansulfonic của muối này là 1:1 được xác định bằng phương pháp ^1H NMR. XRPD (xem Ví dụ 14, Fig. 19), DSC (xem Ví dụ 14, Fig. 20), và TGA (xem Ví dụ 14, Fig. 21)
Esylat	Quy trình điều chế muối mesylat của Hợp chất II là tương tự với quy trình được sử dụng để điều chế muối phosphat. Trộn 1,2 mL bazơ tự do của Hợp chất II (0,04 M, 30,47 mg, 0,048 mmol, 1,0 đương lượng) trong DCM/MeOH (2:1) với axit etansulfonic (0,10 mL, 0,5 M trong IPA, 1,04 đương lượng). Hệ số tỷ lệ giữa bazơ tự do của Hợp chất II và axit etansulfonic của muối này là 1:1 được xác định bằng phương pháp ^1H NMR. XRPD (xem Ví dụ 15, Fig. 22), DSC (xem Ví dụ 15, Fig. 23), và TGA (xem Ví dụ 15, Fig. 24)

Ví dụ 9. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Phosphat của Hợp chất II

Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Phosphat của Hợp chất II

Muối phosphat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc $\text{K}\beta$; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu

ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối phosphat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 4 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 3.

Bảng 3.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
3,8	87	21,8
5,3	194	48,6
6,5	69	17,3
9,1	203	50,9
11,2	79	19,8
12,3	135	33,8
12,9	102	25,6
14,9	399	100
15,8	394	98,7
17,5	194	48,6
19,3	290	72,7
21,1	98	24,6
21,4	111	27,8
22,4	163	40,9
23,9	68	17
24,4	144	36,1
25,6	86	21,6
28,3	39	9,8
32,7	33	8,3

33,9	68	17
40,3	42	10,5
43,4	50	12,5

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối Phosphat của Hợp chất II

Muối phosphat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 350°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối Phosphat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 5. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 252,6°C có nhiệt độ pic là 257,2°C được cho là nhiệt độ nóng chảy/phân hủy của hợp chất.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Phosphat của Hợp chất II

Muối phosphat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối Phosphat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 6. Khối lượng mất đi khoảng 1,8% khi nhiệt độ lên đến 200°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 230°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 10. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Maleat của Hợp chất II

Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Maleat của Hợp chất II

Muối maleat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối maleat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 7 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 4.

Bảng 4.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
4,5	366	19,9
6,5	836	45,4
8,9	185	10
10,1	339	18,4
10,5	30	1,6
13,3	214	11,6
14,1	505	27,4
14,9	49	2,7
16,3	73	4
16,7	77	4,2
17,6	40	2,2
18,3	61	3,3
19,9	86	4,7

21,6	109	5,9
22,0	288	15,6
24,0	607	32,9
27,5	87	4,7
28,2	1843	100

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với Maleat của Hợp chất II

Muối maleat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối Maleat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 8. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai sự kiện thu nhiệt chính với sự kiện thứ nhất ở nhiệt độ khởi đầu là 183,4°C và nhiệt độ pic là 194,8°C tiếp theo là sự kiện thứ hai ở nhiệt độ khởi đầu là 233,4°C và nhiệt độ pic là 239,7°C.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Maleat của Hợp chất II

Muối maleat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối maleat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 9. Khối lượng mất đi khoảng 1,8% khi nhiệt độ lên đến 125°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 175°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 11. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối hemi-sulfat của Hợp chất II
 Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối hemi-sulfat của Hợp chất II

Muối hemi-sulfat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối hemi-sulfat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 10 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 5.

Bảng 5.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
5,3	348	100
8,5	335	96,3
10,4	78	22,4
13,0	51	14,7
13,4	73	21
15,3	128	36,8
16,4	50	14,4
18,6	65	18,7
19,0	48	13,8
20,1	90	25,9
21,2	41	11,8

21,9	67	19,3
22,9	50	14,4
23,4	51	14,7
24,9	89	25,6
26,7	41	11,8

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối hemi-sulfat của Hợp chất II

Muối hemi-sulfat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 350°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của hemi-sulfat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 11. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 283,8°C có nhiệt độ pic là 289,4°C được cho là nhiệt độ nóng chảy/phân hủy của hợp chất.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối hemi-sulfat của Hợp chất II

Muối hemi-sulfat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối hemi-sulfat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 12. Khối lượng mất đi khoảng 1,5% khi nhiệt độ lên đến 100°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất.

Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 200°C ở nhiều bước và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 12. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Hydroclorua của Hợp chất II

Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Hydroclorua của Hợp chất II

Muối hydroclorua của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K_β; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối hydroclorua của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 13 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 6.

Bảng 6.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
4,4	56	11,2
6,5	502	100
9,7	141	28,1
10,3	99	19,7
13,1	37	7,4
13,9	78	15,5
14,9	96	19,1
16,5	84	16,7
17,0	40	8

18,9	83	16,5
19,7	73	14,5
20,9	54	10,8
21,5	169	33,7
21,8	114	22,7
23,9	130	25,9
25,1	37	7,4
25,7	38	7,6
27,4	50	10
29,1	44	8,8

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối Hydroclorua của Hợp chất II

Muối hydroclorua của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối hydroclorua của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 14. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 183,5°C có nhiệt độ pic là 190,0°C được cho là nhiệt độ nóng chảy/phân hủy của hợp chất.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Hydroclorua của Hợp chất II

Muối hydroclorua của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với

TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thời khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thời; lưu lượng thời mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối hydroclorua của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 15. Khối lượng mất đi khoảng 5,9% khi nhiệt độ lên đến 200°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 200°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 13. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Salixylat của Hợp chất II
Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Salixylat của Hợp chất II

Muối salixylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K_β; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối salixylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 16 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 7.

Bảng 7.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
7,3	1345	100
10,1	111	8,3
11,8	80	5,9
12,2	91	6,8

13,3	300	22,3
14,4	514	38,2
15,1	370	27,5
15,7	382	28,4
17,6	135	10
18,3	55	4,1
18,9	222	16,5
19,9	492	36,6
21,9	444	33
22,7	289	21,5
23,6	220	16,4
24,2	63	4,7
25,3	325	24,2
25,9	139	10,3
27,3	133	9,9
28,5	96	7,1
29,9	128	9,5
31,9	78	5,8
32,5	79	5,9
34,4	56	4,2
35,6	61	4,5

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối Salixylat của Hợp chất II

Muối salixylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC.

Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối salixylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 17. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy 3 sự kiện thu nhiệt chính: sự kiện thứ nhất ở nhiệt độ khởi đầu là 176,0°C có nhiệt độ pic là 181,7°C, sự kiện thứ hai ở nhiệt độ khởi đầu là 209,9°C có nhiệt độ pic là 224,9°C, và sự kiện thứ ba ở nhiệt độ khởi đầu là 254,7°C có nhiệt độ pic là 264,5°C.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Salixylat của Hợp chất II

Muối salixylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối salixylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 18. Khối lượng mất đi khoảng 8,1% khi nhiệt độ lên đến 250°C được quan sát thấy trong bước thứ nhất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 300°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 14. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Mesylat của Hợp chất II

Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Mesylat của Hợp chất II

Muối mesylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ;

và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối mesylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 19 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 8.

Bảng 8.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
5,0	106	23,7
8,2	447	100
13,2	76	17
16,9	141	31,5

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối Mesylat của Hợp chất II

Muối mesylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối mesylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 20. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 166,3°C có nhiệt độ pic là 174,8°C được cho là nhiệt độ nóng chảy/phân hủy của hợp chất.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Mesylat của Hợp chất II

Muối mesylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối mesylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 21. Khối lượng mất đi khoảng 2,3% khi nhiệt độ lên đến 100°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 200°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 15. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối Esylat của Hợp chất II

Các nghiên cứu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) đối với muối Esylat của Hợp chất II

Muối esylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật XRPD. Kết quả XRPD thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K_β; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của muối esylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 22 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 9.

Bảng 9.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
4,9	168	12,1
7,6	1386	100
12,5	49	3,5
15,4	453	32,7
16,8	59	4,3
17,5	94	6,8
23,4	48	3,5

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối Esylat của Hợp chất II

Muối esylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối esylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 23. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt chính ở nhiệt độ khởi đầu là 180,4°C có nhiệt độ pic là 187,7°C được cho là nhiệt độ nóng chảy/phân hủy của hợp chất.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối Esylat của Hợp chất II

Muối esylat của Hợp chất II được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối esylat của Hợp chất II được thể hiện trên Fig. 24. Khối lượng mất đi khoảng 1,6% khi nhiệt độ lên đến 100°C được quan sát thấy và được cho là liên quan đến các dung môi còn lại hoặc lượng ẩm bị mất. Quan sát thấy khối lượng mất đáng kể ở nhiệt độ trên 200°C và được cho là liên quan đến nhiệt độ phân hủy của hợp chất.

Ví dụ 16. Điều chế các dạng tinh thể khác của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyryl piperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit maleat (muối axit maleic của Hợp chất I, các Dạng II-V)

Các quy trình thử nghiệm để tạo ra muối maleat của Hợp chất I, các Dạng

II, III, IV, và V được tóm tắt trong Bảng 10.

Bảng 10. các quy trình kết tinh để tạo ra các Dạng rắn của muối maleat của Hợp chất I

Quy trình	Dạng trạng thái rắn sau khi làm khô ở 45-46°C trong chân không trong 8 giờ
Làm bay hơi xấp xỉ 3,5 mL dung dịch bão hòa của muối maleat của Hợp chất I trong cloroform trong không khí mà không cần khuấy ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ và chất rắn thu được được phân tích bằng kỹ thuật XRPD là Dạng II. XRPD (xem Ví dụ 17, Fig. 25).	Dạng II
Làm bay hơi xấp xỉ 4,0 mL dung dịch bão hòa của muối maleat của Hợp chất I trong 1,4-dioxan trong không khí mà không cần khuấy ở $25 \pm 1^\circ\text{C}$ và chất rắn thu được được phân tích bằng kỹ thuật XRPD là Dạng III. XRPD (xem Ví dụ 18, Fig. 26), DSC (xem Ví dụ 18, Fig. 27), và TGA (xem Ví dụ 18, Fig. 28)	Dạng III

Làm bay hơi xấp xỉ 10 mL dung dịch bão hòa của muối maleat của Hợp chất I trong n-BuOH trong không khí mà không cần khuấy ở $50 \pm 1^\circ\text{C}$ và chất rắn thu được được phân tích bằng kỹ thuật XRPD là Dạng IV. XRPD (xem Ví dụ 19, Fig. 29), DSC (xem Ví dụ 19, Fig. 30), và TGA (xem Ví dụ 19, Fig. 31)	Dạng IV
Bổ sung ngược từ DCM/Hexan: Thêm 1 mL dung dịch bão hòa của muối maleat của Hợp chất I được điều chế trong diclometan vào 3,0 mL heptan tiếp đó khuấy thu được chất rắn, chất rắn này được phân tích bằng kỹ thuật XRPD là Dạng V. XRPD (xem Ví dụ 20, Fig. 32), DSC (xem Ví dụ 20, Fig. 33), và TGA (xem Ví dụ 20, Fig. 34)	Dạng V

Ví dụ 17. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối maleat của Hợp chất I, Dạng II

Phân tích nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của muối maleat của Hợp chất I, Dạng II

Kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng $1,054056 \text{ \AA}$ với bộ lọc K_β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của Dạng II của muối axit maleic của Hợp chất I được thể hiện trên Fig. 25 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 11.

Bảng 11.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
3,8	500	100
7,8	268	53,6
12,3	65	13
19,7	70	14
23,5	128	25,6
26,0	90	18
26,7	52	10,4

Ví dụ 18. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối maleat của Hợp chất I, Dạng III

Kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của Dạng III của muối axit maleic của Hợp chất I được thể hiện trên Fig. 26 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 12.

Bảng 12.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
3,8	719	100
7,7	654	91
8,5	61	8,5
10,8	50	7

11,5	44	6,1
12,1	320	44,5
13,8	84	11,7
14,9	57	7,9
15,4	88	12,2
16,2	57	7,9
16,9	93	12,9
18,3	75	10,4
18,9	335	46,6
19,6	60	8,3
20,6	196	27,3
21,6	71	9,9
23,1	192	26,7
25,3	139	19,3
25,8	162	22,5
29,1	58	8,1
30,4	42	5,8
37,0	39	5,4

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng III

Dạng III của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng III được thể hiện trên Fig. 27. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai sự kiện thu nhiệt: sự kiện thứ nhất với nhiệt độ khởi đầu là 143,9°C có nhiệt độ pic là 165,4°C và sự kiện thứ hai với nhiệt độ khởi đầu là 186,3 có nhiệt độ pic là 195,4°C.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng III

Dạng III của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nito, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng III được thể hiện trên Fig. 28.

Ví dụ 19. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối maleat của Hợp chất I, Dạng IV

Kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của Dạng IV của muối axit maleic của Hợp chất I được thể hiện trên Fig. 29 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 13.

Bảng 13.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
3,9	1181	100

4,6	276	23,4
6,2	109	9,2
7,8	699	59,2
8,5	81	6,9
9,1	237	20,1
10,1	31	2,6
11,6	61	5,2
12,2	96	8,1
13,6	106	9
16,1	63	5,3
16,6	34	2,9
18,2	30	2,5
18,7	61	5,2
19,3	65	5,5
20,2	37	3,1
20,5	42	3,6
21,8	87	7,4
22,8	188	15,9
23,3	77	6,5
25,6	43	3,6
26,8	29	2,5
27,4	46	3,9
36,8	29	2,5

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối axit maleic của Hợp

chất I, Dạng IV

Dạng IV của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng IV được thể hiện trên Fig. 30. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy hai sự kiện thu nhiệt: sự kiện thứ nhất với nhiệt độ khởi đầu là 145,7°C có nhiệt độ pic là 152,1°C và sự kiện thứ hai với nhiệt độ khởi đầu là 188,3 có nhiệt độ pic là 202,6°C.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng IV

Dạng IV của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng IV được thể hiện trên Fig. 31.

Ví dụ 20. Xác định đặc điểm trạng thái rắn của muối maleat của Hợp chất I, Dạng V

Kết quả nhiễu xạ bột tia X (XRPD) thu được từ Nhiễu xạ kế bột tia X Rigaku MiniFlex (XRPD). Các quy trình thử nghiệm tổng quát đối với XRPD là: (1) chiếu xạ tia X từ đồng ở bước sóng 1,054056 Å với bộ lọc K β ; (2) bột tia X ở nguồn 30 KV, 15 mA; và (3) bột mẫu được phân tán trên giá đỡ mẫu nền không. Các điều kiện đo tổng quát đối với XRPD là: Góc bắt đầu là 3 độ; Góc kết thúc là 45 độ; Lấy mẫu ở góc 0,02 độ; và Tốc độ quét là 2 độ/phút.

Mẫu hình XRPD của Dạng V của muối axit maleic của Hợp chất I được thể hiện trên Fig. 32 và dữ liệu XRPD được đưa ra trong Bảng 14.

Bảng 14.

2-Theta (°)	Chiều cao	%H
4,1	423	95,3
8,3	444	100
8,8	140	31,5
10,7	43	9,7
12,5	35	7,9
13,0	34	7,7
15,6	44	9,9
18,0	130	29,3
20,5	41	9,2
23,1	53	11,9
23,5	122	27,5
24,1	38	8,6
27,3	150	33,8
28,4	42	9,5
29,4	36	8,1
31,4	43	9,7
35,5	49	11

Các nghiên cứu nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng V

Dạng V của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng

kỹ thuật DSC. Kết quả DSC thu được từ thiết bị đo nhiệt lượng quét vi sai do hãng TA Instruments sản xuất, Model Q200 có bộ lấy mẫu tự động. Các điều kiện thiết bị DSC như sau: 30 - 300°C ở tốc độ 10°C/phút; cốc và nắp mẫu nhôm Tzero; và dòng khí nitơ ở tốc độ 50 mL/phút.

Biểu đồ nhiệt DSC của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng V được thể hiện trên Fig. 33. Biểu đồ nhiệt DSC cho thấy sự kiện thu nhiệt với nhiệt độ khởi đầu là 189,1°C có nhiệt độ pic là 200,1°C.

Các nghiên cứu nhiệt trọng trường (TGA) đối với muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng V

Dạng V của muối axit maleic của Hợp chất I được xác định đặc điểm bằng kỹ thuật TGA. Kết quả TGA thu được từ máy phân tích Nhiệt trọng trường do hãng TA Instrument sản xuất, Model Q500. Các điều kiện thử nghiệm tổng quát đối với TGA là: đoạn dốc từ 20°C đến 600°C ở tốc độ 20°C/phút; thổi khí nitơ, lưu lượng khí ở 40 mL/phút tiếp theo là cân bằng lưu lượng khí thổi; lưu lượng thổi mẫu ở 60 mL/phút; cốc mẫu platin.

Biểu đồ nhiệt TGA của muối axit maleic của Hợp chất I, Dạng V được thể hiện trên Fig. 34.

Ví dụ A

Thử nghiệm phosphoryl hóa tự động của Axl

Thử nghiệm phosphoryl hóa tự động của Axl được tiến hành bằng cách ủ protein Axl tái tổ hợp (Life Technologies, PV4275) trong chất đệm chứa Tris 50 mM, pH 7,5, Axl 0,2 mg/ml, ATP 5 mM, MgCl₂ 20 mM và DTT 2 mM ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

Thử nghiệm enzym TAM

Chất đệm thử nghiệm kinaza chứa HEPES 50 mM, pH7,5, MgCl₂ 10 mM, EGTA 1 mM, NP-40 0,01% và DTT 2 mM. Chuyển 0,1 ul các hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO từ các đĩa chứa hợp chất vào các đĩa thử nghiệm 384 giếng màu trắng (các đĩa Greiner LUMITRAC). Nồng độ cuối của

DMSO là 1,25%. Điều chế các dung dịch enzym chứa phosphor-Axl 5,1 nM, hoặc c-Mer 0,0625 nM (Carna Biosciences, 08-108), hoặc Tyro3 0,366 nM (Life Technologies, PR7480A) trong chất đệm thử nghiệm. Pha loãng dung dịch cơ chất peptit Biotin-EQEDEPEGDYFEWLE-amit SEQ ID NO: 1 1 mM (Quality Controlled Biochemicals, MA) được hòa tan trong DMSO đến nồng độ 1 μ M trong chất đệm thử nghiệm chứa ATP 2000 μ M. Thêm 4 μ l dung dịch enzym (hoặc chất đệm thử nghiệm cho mẫu trắng enzym) vào các giếng thích hợp của mỗi đĩa, và sau đó thêm 4 μ l/giếng dung dịch cơ chất để bắt đầu phản ứng. Bảo vệ đĩa khỏi ánh sáng và ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Dừng phản ứng bằng cách thêm 4 μ l dung dịch phát hiện có chứa Tris-HCl 50 mM, pH 7,8, NaCl 150 mM, BSA 0,05%, EDTA 45 mM, SA-APC 180 nM (Perkin Elmer, CR130-100) và kháng thể kháng-phosphotyrosin PY20 Eu-W1024 3 nM (Perkin Elmer, AD0067). Ủ đĩa này trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng, và đo tín hiệu HTRF (huỳnh quang phân giải theo thời gian đồng nhất) trên máy đọc đĩa PHERAstar FS (BMG labtech). Tính phần trăm ức chế cho mỗi nồng độ và giá trị IC_{50} được suy ra từ đường cong phù hợp với phần mềm GraphPab Prism.

Các hợp chất có Công thức I và II được phát hiện là các chất ức chế đối với một hoặc nhiều AXL, MER, và TYRO3. Dữ liệu IC_{50} của các muối axit trifloaxetic của các hợp chất có Công thức I và II được bộ lộ trong Đơn đăng ký sáng chế Mỹ số 15/469,975 và được đưa ra dưới đây trong Bảng 15. Ký hiệu “†” chỉ ra giá trị $IC_{50} \leq 5$ nM, “††” chỉ ra giá trị $IC_{50} > 5$ nM nhưng ≤ 10 nM. và “†††” chỉ ra giá trị $IC_{50} > 10$ nM nhưng ≤ 100 nM.

Bảng 15

Hợp chất	Axl IC_{50} (nM)	Mer IC_{50} (nM)	Tyro3 IC_{50} (nM)
Muối axit trifloaxetic của Hợp chất I	†	†	†††
Muối axit maleic của	†	†	†††

Hợp chất	Axl IC ₅₀ (nM)	Mer IC ₅₀ (nM)	Tyro3 IC ₅₀ (nM)
Hợp chất I			
Muối axit trifloaxetic của Hợp chất II	†	†	†††
Muối axit hemi- sulfuric của Hợp chất II	†	†	†††

Ví dụ B. Quy trình tạo các tế bào BAF3-AXL, BAF3-MER và BAF3-TYRO3 và thử nghiệm tăng sinh tế bào

Miền tế bào chất của AXL, MER hoặc TYRO3 được dung hợp với trình tự dime hóa và thể HA được tạo dòng thuần vào véc-tơ pMSCV với gen chỉ thị kháng puromycin để tạo ra ba cấu trúc (pMSCV-AXL, pMSCV-MER và pMSCV-TYRO3). Các tế bào BAF3 được chuyển nhiễm với ba cấu trúc riêng rẽ bằng phương pháp chuyển gen nhờ xung điện. Các dòng thuần đơn là IL3 độc lập và kháng puromycin được chọn và được xác định đặc điểm. Các tế bào có biểu hiện AXL, MER hoặc TYRO3 ổn định là các tế bào BAF3-AXL, BAF3-MER và BAF3-TYRO3 được chọn và chỉ định.

Bảo quản các dòng tế bào BAF3, BAF3-AXL, BAF3-MER hoặc BAF3-TYRO3 trong RPMI1640 với FBS 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để đo hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm đối với khả năng sống sót của tế bào, dàn mỏng 1000 tế bào/giếng trên các đĩa nuôi cấy mô 384 giếng trong môi trường tăng trưởng với dung dịch pha loãng nối tiếp chứa hợp chất hoặc một mình DMSO trong 48 giờ ở 37°C với CO₂ 5%, đo khả năng sống sót của tế bào bằng thử nghiệm ATP (Thử nghiệm CellTiter-Glo, Promega) theo quy trình của nhà sản xuất. Chuyển đổi dữ liệu thành phần trăm ức chế so với đối chứng DMSO và chỉnh hợp các đường cong IC₅₀ bằng cách sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Ví dụ C. Thử nghiệm ELISA đối với BaF3-AXL và ELISA đối với BaF3-MER

Duy trì các tế bào BaF3-AXL hoặc BaF3-MER trong môi trường nuôi cấy RPMI với FBS 10% và puromyxin (1 μ g/ml, Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để đo hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm đối với phosphor-AXL hoặc phosphor-MER, dàn mỏng các tế bào (5×10^4 tế bào/giếng) trong đĩa polypropylen đáy chữ V (Greiner bio-one) với sự có mặt hoặc không có mặt các hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong môi trường nuôi cấy và ủ trong 1 giờ ở 37°C với CO₂ 5%. Thu hoạch các tế bào bằng cách ly tâm và phân giải trong 110 μ l chất đệm phân giải được làm lạnh trên nước đá (Cell Signaling) với các chất ức chế proteaza và phosphatasa (Halts PI, Thermo Fisher) trong 30 phút trên nước đá. Bảo quản dịch phân giải tế bào ở -80°C cho thử nghiệm ELISA. Chuẩn bị các đĩa ELISA bằng cách ủ đĩa Costar với kháng thể kháng HA (1 μ g/ml) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa này và phong bế bằng PBS với BSA 3%. Nạp dịch phân giải tế bào lên đĩa ELISA và ủ ở 4°C qua đêm. Rửa các đĩa này và ủ với kháng thể kháng phospho-tyrosin LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) trong chất đệm thử nghiệm DELFIA (Perkin Elmer) trong 1 giờ, và đọc kết quả trên máy Pherastar (BMG Labtech). Chuyển đổi dữ liệu thành phần trăm ức chế so với mẫu đối chứng DMSO và xác định giá trị IC₅₀ bằng cách điều chỉnh đường cong phần trăm ức chế so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Ví dụ D. Thử nghiệm ELISA đối với Phospho-AXL H1299

Duy trì các tế bào H1299 (ATCC), dòng tế bào caxinom phổi không phải tế bào nhỏ của người có biểu hiện Axl, trong môi trường nuôi cấy RPMI với FBS 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để đo hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm đối với phosphor-AXL, dàn mỏng các tế bào (30000 tế bào/giếng) trên đĩa nuôi cấy mô 96 giếng (Costar) và ủ qua đêm ở 37°C với CO₂ 5%. Thêm các hợp chất với nồng độ thích hợp vào và ủ trong 1 giờ ở 37°C với CO₂ 5%. Thêm rhGas6 (R&D Systems, 6 μ g/ml) vào từng giếng. Ủ các đĩa ở 37°C với CO₂ 5% trong 15 phút. Thu hoạch các tế bào và phân giải trong 110 μ L dung dịch đệm

phân giải được làm lạnh trên nước đá (Cell Signaling) với các chất ức chế proteaza và phosphataza (Halts PI, Thermo Fisher). Ủ dịch phân giải trong 1 giờ trên nước đá và bảo quản ở -80°C cho thử nghiệm ELISA. Chuẩn bị các đĩa ELISA bằng cách ủ đĩa Costar với kháng thể kháng HA ($1\mu\text{g/ml}$) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa này và phong bế bằng PBS với BSA 3%. Nạp dịch phân giải tế bào vào đĩa ELISA và ủ ở 4°C qua đêm. Rửa các đĩa này và ủ với kháng thể kháng phospho-tyrosin LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) trong đệm thử nghiệm DELFIA (Perkin Elmer) trong 1 giờ, và đọc kết quả trên máy Pherastar (BMG Labtech). Chuyển đổi dữ liệu thành phần trăm ức chế so với đối chứng DMSO và xác định giá trị IC_{50} bằng cách điều chỉnh đường cong phần trăm ức chế so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Ví dụ E. Thử nghiệm ELISA đối với Phospho-AXL H1299 trong máu toàn phần

Duy trì các tế bào H1299 (ATCC) trong môi trường nuôi cấy RPMI với FBS 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để đo hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm đối với phosphor-AXL trong máu toàn phần, dần mỏng các tế bào (30000 tế bào/giếng) trên các đĩa nuôi cấy mô 96 giếng (Costar) và ủ qua đêm ở 37°C với CO_2 5%. Trộn máu nhận từ các đối tượng cho khỏe mạnh với các hợp chất thử nghiệm trong 1 giờ. Loại bỏ môi trường nuôi cấy khỏi các tế bào H1299, và thêm máu có hợp chất vào mỗi giếng. Sau khi ủ trong 1 giờ ở 37°C với CO_2 5%, thêm rh-Gas6 ($4\mu\text{g/ml}$, R&D Systems) vào mỗi giếng. Ủ đĩa này ở 37°C với CO_2 5% trong 15 phút. Rửa các tế bào bằng PBS, và phân giải trong 110 μL đệm phân giải được làm lạnh trên nước đá (Cell Signaling) với các chất ức chế proteaza và phosphataza (Halts PI, Thermo Fisher) trong 1 giờ trên nước đá. Bảo quản đĩa này ở -80°C cho thử nghiệm ELISA. Chuẩn bị các đĩa ELISA bằng cách ủ đĩa Costar với kháng thể kháng HA ($1\mu\text{g/ml}$) trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa này và phong bế bằng PBS với BSA 3%. Nạp dịch phân giải tế bào lên đĩa ELISA và ủ ở 4°C qua đêm. Rửa các đĩa này và ủ với kháng thể kháng phospho-tyrosin LANCE Eu-W1024 (PY-20) (Perkin Elmer) trong chất đệm thử nghiệm DELFIA (Perkin Elmer) trong 1 giờ, và đọc kết quả trên máy Pherastar (BMG Labtech). Chuyển đổi dữ liệu thành phần trăm ức chế so với mẫu đối chứng

DMSO và xác định giá trị IC_{50} bằng cách điều chỉnh đường cong phần trăm ức chế so với log của nồng độ chất ức chế sử dụng phần mềm GraphPad Prism.

Ví dụ F. Thử nghiệm Insight ELISA đối với tế bào G361 Phospho-Akt

Duy trì các tế bào G361 (ATCC), dòng tế bào u hắc sắc tố ác tính ở người biểu hiện Mer, trong môi trường nuôi cấy RPMI với FBS 10% (Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA). Để đo hiệu quả của các hợp chất thử nghiệm đối với con đường truyền tín hiệu MER, dàn mỏng các tế bào với mật độ 2×10^4 tế bào/giếng trong thể tích 100 μ L trong các đĩa bề mặt CellBind 96 giếng (Corning) và ủ qua đêm ở 37°C với CO₂ 5%. Thêm 20 μ L các hợp chất thử nghiệm với các nồng độ thích hợp vào các tế bào này và ủ trong 1 giờ. Thêm rhGas6 (4 μ g/ml, R&D Systems) vào mỗi giếng và ủ trong 20 phút. Cố định các tế bào bằng cách bổ sung 50 μ L paraformaldehyt 4% (Electron Microscopy Sciences) trong PBS (Corning) trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa và ủ với 50 μ L triton X-100 0,2% (Sigma) trong PBS trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Rửa các đĩa và ủ với 100 μ L đệm phong bế (BSA 0,1% trong PBS) trong 30 phút. Rửa các đĩa và ủ với Phospho-AKT (Ser473) (D9E) mAb của thỏ (Cell Signaling) được pha loãng trong BSA 0,1% (tỷ lệ pha loãng 1:300) ở 4°C qua đêm. Rửa các đĩa và ủ với 50 μ L đoạn F(ab')² Alexaflour 488 của kháng thể của dê kháng IgG của thỏ (H+L) (Molecular Probes, tỷ lệ pha loãng 1:1000) và Hoechst 33342 (Thermo Fisher, tỷ lệ pha loãng 1:2000) trong PBS ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Rửa các đĩa với PBS, và đọc kết quả trên máy Cell Insight CX5 (Thermo Fisher).

Những cải biến khác nhau của sáng chế, ngoài những nội dung được mô tả trong bản mô tả này, sẽ là hiển nhiên với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Những cải biến như vậy 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 đăng ký sáng chế và công bố đơn, được trích dẫn trong đơn này được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn.

Yêu cầu bảo hộ

1. Muối là muối axit maleic của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit.
2. Muối theo điểm 1 là muối có hệ số tỷ lượng của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-(pyridin-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit maleic là 1:1.
3. Muối theo điểm 1 là ở dạng tinh thể.
4. Muối theo điểm 1 về cơ bản được tách.
5. Muối theo điểm 1 được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 211°C.
6. Muối theo điểm 1 có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 2.
7. Muối theo điểm 1 có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 3.
8. Muối theo điểm 1 có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,3°, khoảng 8,4°, khoảng 12,6°, khoảng 13,2°, và khoảng 18,5°.
9. Muối theo điểm 1 có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,3°, khoảng 8,4°, khoảng 12,6°, khoảng 13,2°, và khoảng 18,5°.
10. Muối theo điểm 1 có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,3°, khoảng 8,4°, khoảng 12,6°, khoảng 13,2°, và khoảng 18,5°.
11. Muối theo điểm 1 có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 4,3°, khoảng 8,4°, khoảng 12,6°, khoảng 13,2°, và khoảng 18,5°.
12. Muối theo điểm 1 bao gồm các pic XRPD sau, có độ 2-theta: khoảng 4,3°, khoảng 8,4°, khoảng 12,6°, khoảng 13,2°, và khoảng 18,5°.
13. Muối theo điểm 1 có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 1.
14. Muối là muối axit hemi-sulfuric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit.
15. Muối theo điểm 14 là muối có hệ số tỷ lượng của N-(4-(4-Amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit với axit sulfuric là 1:0,5.
16. Muối theo điểm 14 là ở dạng tinh thể.
17. Muối theo điểm 14 về cơ bản được tách.

18. Muối theo điểm 14 được đặc trưng bởi biểu đồ nhiệt DSC có pic thu nhiệt ở khoảng 289,4°C.
19. Muối theo điểm 14 có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 11.
20. Muối theo điểm 14 có biểu đồ nhiệt TGA về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 12.
21. Muối theo điểm 14 có ít nhất một pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.
22. Muối theo điểm 14 có ít nhất hai pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.
23. Muối theo điểm 14 có ít nhất ba pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.
24. Muối theo điểm 14 có ít nhất bốn pic XRPD, có độ 2-theta, được chọn từ khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.
25. Muối theo điểm 14 bao gồm các pic XRPD sau, có độ 2-theta: khoảng 5,3°, khoảng 8,5°, khoảng 15,3°, khoảng 20,1°, và khoảng 24,9°.
26. Muối theo điểm 14 có profin XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig. 10.
27. Muối được chọn từ:

muối axit phosphoric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit maleic của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit clohydric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

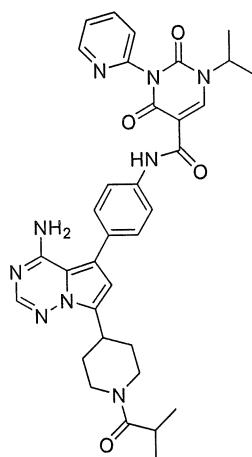
muối axit salixylic của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit;

muối axit metansulfonic của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit; và

muối axit etansulfonic của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit.

28. Dược phẩm chứa muối theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 27 và chất mang dược dụng.

29. Quy trình điều chế muối theo điểm 1, bao gồm bước cho hợp chất có Công thức I:



I

phản ứng với axit maleic để tạo thành muối.

30. Quy trình theo điểm 29, trong đó khoảng 1 đương lượng axit maleic được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức I.

31. Quy trình theo điểm 29, trong đó bước phản ứng của hợp chất có Công thức I và axit maleic được thực hiện với sự có mặt của thành phần dung môi.

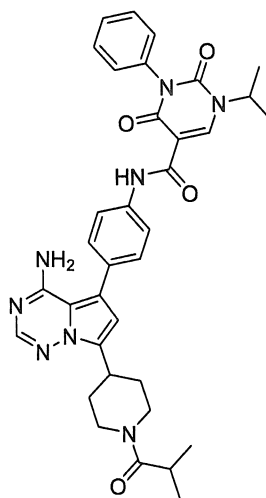
32. Quy trình theo điểm 31, trong đó thành phần dung môi bao gồm metanol.

33. Quy trình theo điểm 31, trong đó thành phần dung môi bao gồm diclometan.

34. Quy trình theo điểm 31, trong đó thành phần dung môi bao gồm metanol và diclometan.

35. Quy trình theo điểm 34, trong đó quy trình này còn bao gồm bước loại bỏ phần đáng kể diclometan để kết tủa muối.

36. Quy trình theo điểm 31, trong đó quy trình này còn bao gồm, trước bước phản ứng, bước tạo dung dịch chứa hợp chất có Công thức I trong thành phần dung môi.
37. Quy trình theo điểm 36, trong đó dung dịch được tạo ra bằng cách gia nhiệt huyền phù đặc của hợp chất có Công thức I trong thành phần dung môi đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 45°C đến khoảng 55°C.
38. Quy trình theo điểm 37, trong đó quy trình này còn bao gồm bước khuấy dung dịch; và lọc dung dịch để tạo ra dịch lọc trước bước phản ứng của hợp chất có Công thức I với axit maleic.
39. Quy trình theo điểm 38, trong đó quy trình này còn bao gồm bước bổ sung cacbon hoạt tính và silica gel vào dung dịch sau bước gia nhiệt huyền phù đặc đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 45°C đến khoảng 55°C để tạo thành dung dịch và trước bước khuấy dung dịch.
40. Quy trình điều chế muối theo điểm 14, bao gồm bước cho hợp chất có Công thức II:



II,

phản ứng với axit sulfuric để tạo thành muối.

41. Quy trình theo điểm 40, trong đó khoảng 0,6 đương lượng axit sulfuric được sử dụng dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.
42. Quy trình theo điểm 40 hoặc 41, trong đó quy trình này bao gồm các bước:
- bổ sung hợp chất có Công thức II vào thành phần dung môi để tạo thành dung dịch;
 - bổ sung axit sulfuric vào dung dịch nêu trên ở nhiệt độ phòng;

cô dung dịch này để tạo thành huyền phù đặc;

khuấy huyền phù đặc ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 60°C đến khoảng 70°C; và

làm nguội huyền phù đặc đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 15°C đến khoảng 25°C để kết tủa muối.

43. Quy trình theo điểm 42, trong đó thành phần dung môi bao gồm metanol.
44. Quy trình theo điểm 42, trong đó thành phần dung môi bao gồm diclometan.
45. Quy trình theo điểm 42, trong đó thành phần dung môi bao gồm metanol và diclometan.
46. Quy trình theo điểm 42, trong đó axit sulfuric có nồng độ khoảng 1M trong nước.
47. Quy trình theo điểm 40, trong đó quy trình này bao gồm các bước điều chế muối axit sulfuric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit.
48. Quy trình theo điểm 47, trong đó quy trình điều chế muối là muối axit sulfuric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm bước cho hợp chất có Công thức phản ứng với II với khoảng 1 đương lượng axit sulfuric dựa trên 1 đương lượng hợp chất có Công thức II.
49. Quy trình theo điểm 47 hoặc 48, trong đó quy trình điều chế muối axit sulfuric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit bao gồm các bước:

bổ sung hợp chất có Công thức II vào thành phần dung môi thứ nhất ở nhiệt độ phòng để tạo thành dung dịch;

gia nhiệt dung dịch này đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 50°C đến khoảng 60°C;

bổ sung axit sulfuric vào dung dịch này; và

loại bỏ dung môi để kết tủa muối axit sulfuric.

50. Quy trình theo điểm 49, trong đó dung môi thứ nhất bao gồm metanol.

51. Quy trình theo điểm 49, trong đó axit sulfuric được bổ sung ở dạng dung dịch trong nước.

52. Quy trình theo điểm 47 hoặc 48, còn bao gồm các bước:

bổ sung muối axit sulfuric của N-(4-(4-amino-7-(1-isobutyrylpiperidin-4-yl)pyrrolo[1,2-f][1,2,4]triazin-5-yl)phenyl)-1-isopropyl-2,4-dioxo-3-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-carboxamit vào thành phần dung môi thứ hai để tạo thành huyền phù đặc;

gia nhiệt huyền phù đặc đến nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 30°C đến khoảng 40°C;

khuấy trộn huyền phù đặc; và

thu gom muối axit hemi-sulfuric tạo thành.

53. Quy trình theo điểm 52, trong đó thành phần dung môi thứ hai bao gồm nước.

54. Quy trình theo điểm 52, còn bao gồm bước điều chế dạng vô định hình của muối axit hemi-sulfuric, trong đó bước điều chế dạng vô định hình của muối axit hemi-sulfuric bao gồm các bước:

bổ sung muối axit hemi-sulfuric vào thành phần dung môi thứ ba ở nhiệt độ phòng để tạo thành dung dịch;

lọc dung dịch này;

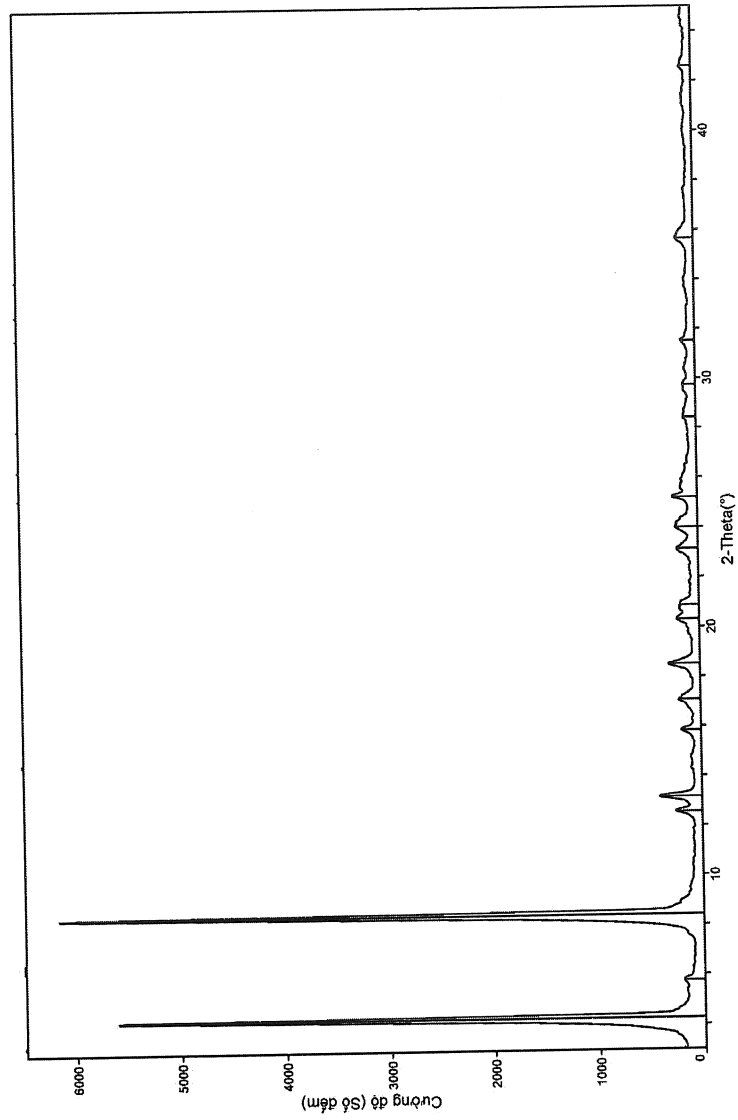
cô dịch lọc; và

làm khô chất rắn tạo thành thu được muối axit hemi-sulfuric vô định hình.

55. Quy trình theo điểm 54, trong đó thành phần dung môi thứ ba bao gồm axeton và metanol.

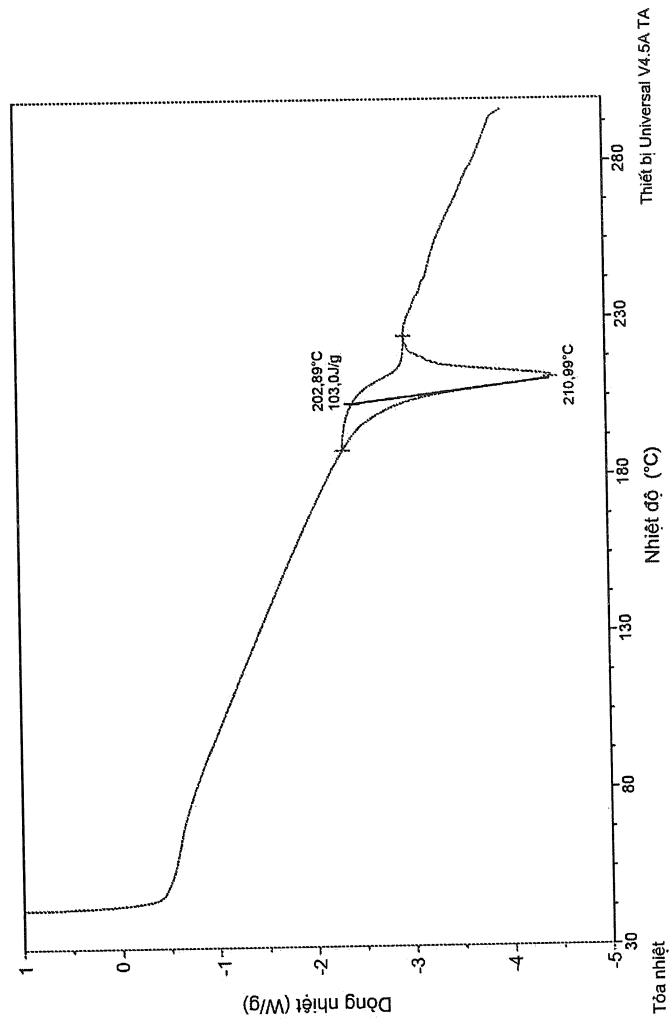
1/34

FIG. 1
XRPD: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng I



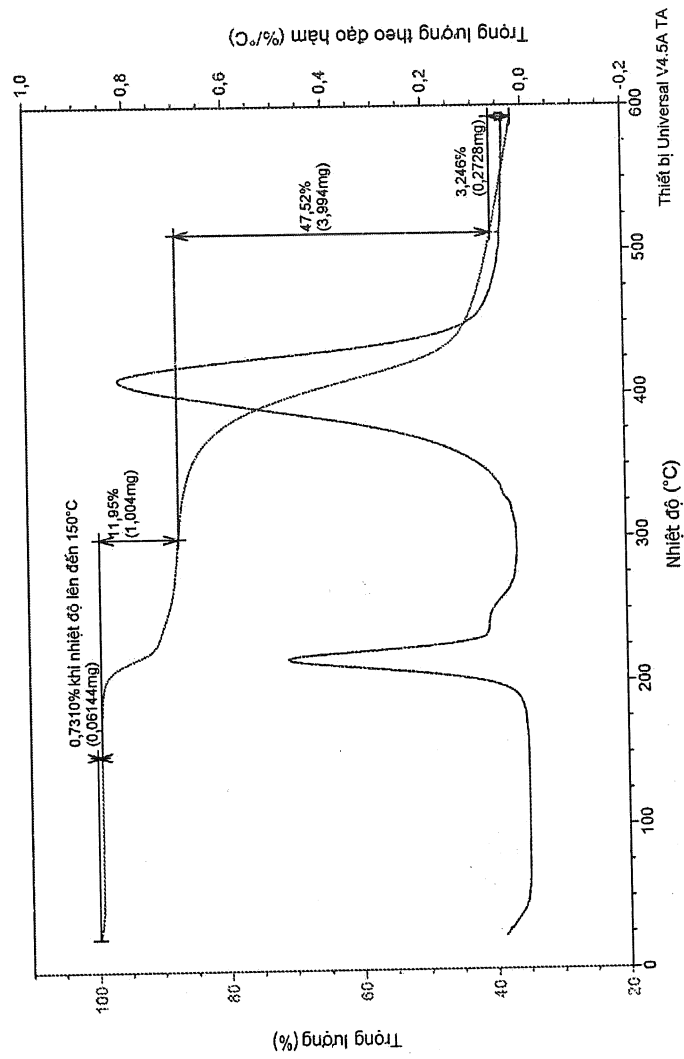
2/34

FIG. 2
DSC: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng I



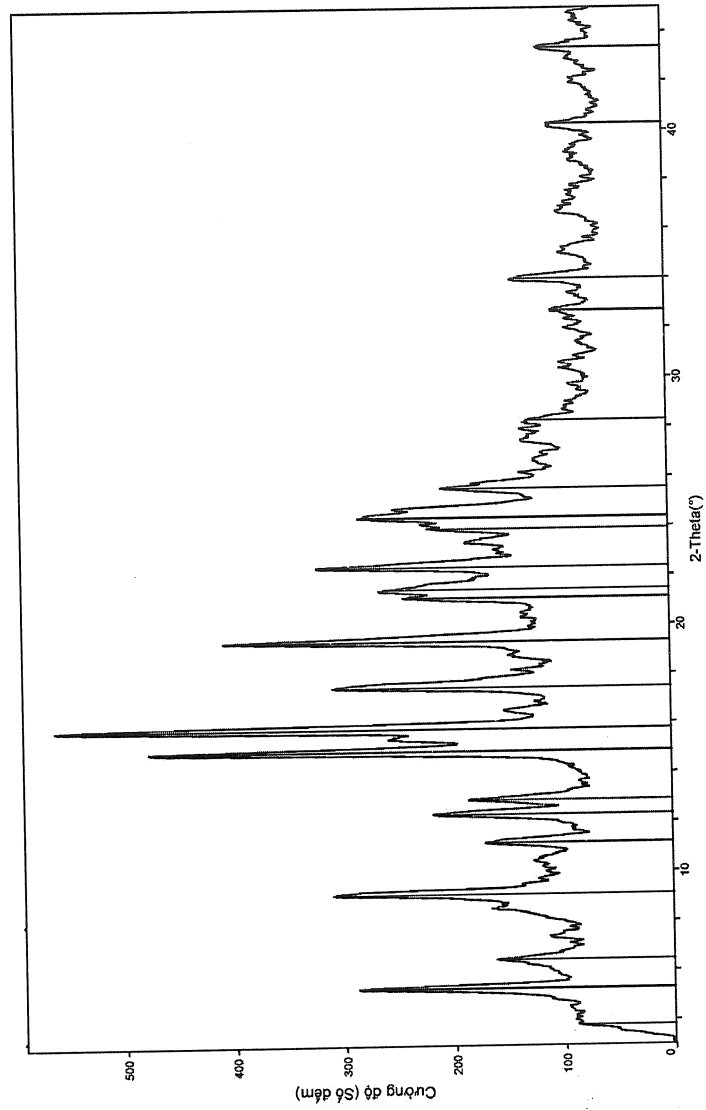
3/34

FIG. 3
TGA: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng I



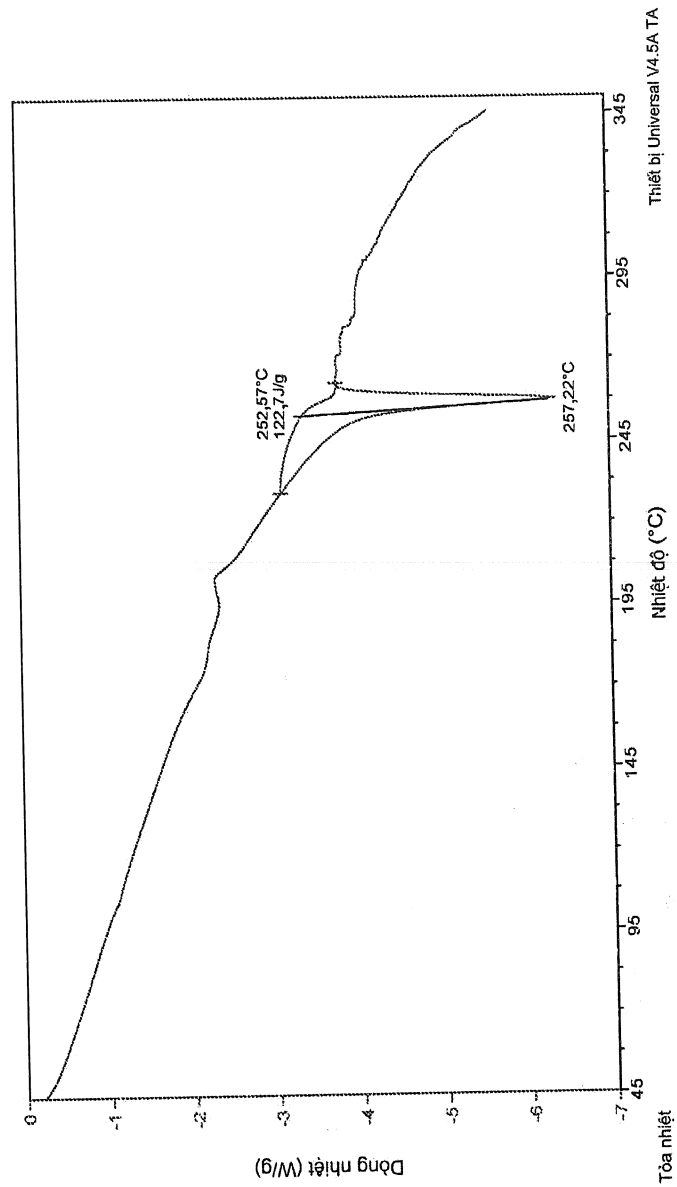
4/34

FIG. 4
XRPD: Muối Axit Phosphoric của Hợp chất II



5/34

FIG. 5
DSC: Muối Axit Phosphoric của Hợp chất II



6/34

FIG. 6
TGA: Muối Axit Phosphoric của Hợp chất II

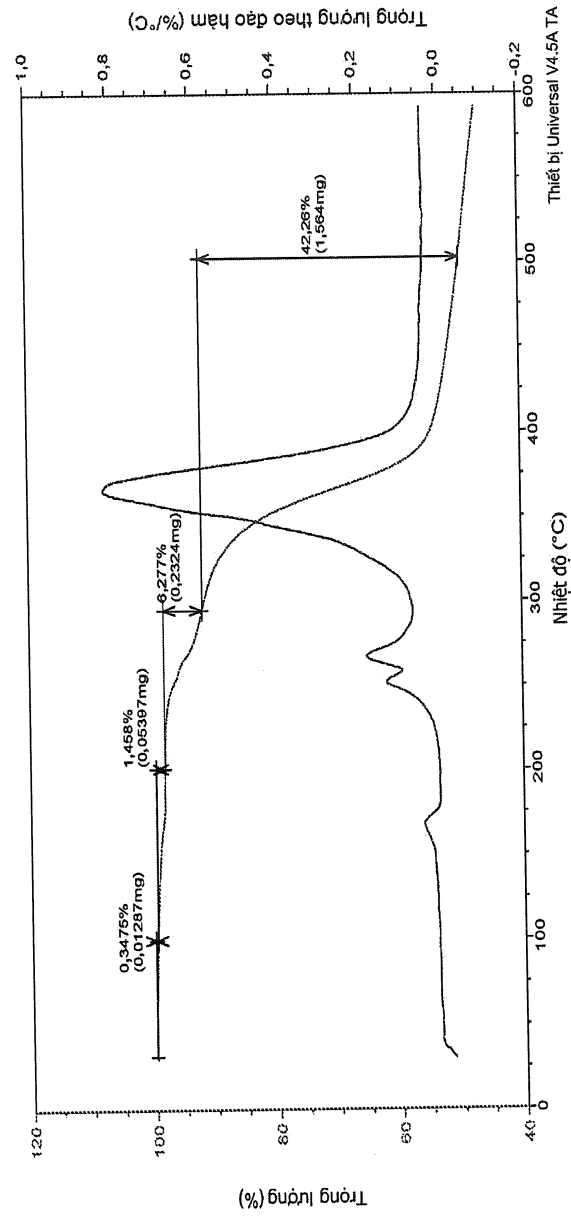
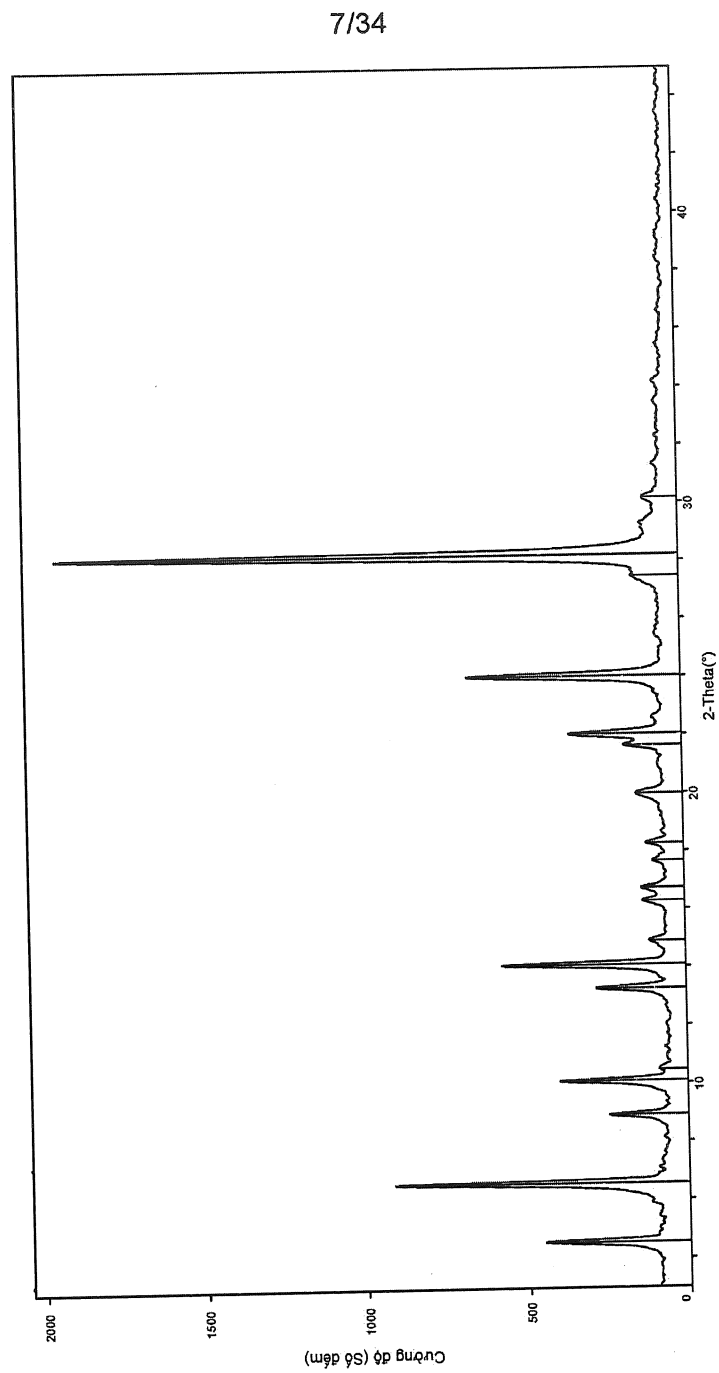


FIG. 7
XRPD: Muối Axit Maleic của Hợp chất II



8/34

FIG. 8
DSC: Muối Axit Maleic của Hợp chất II

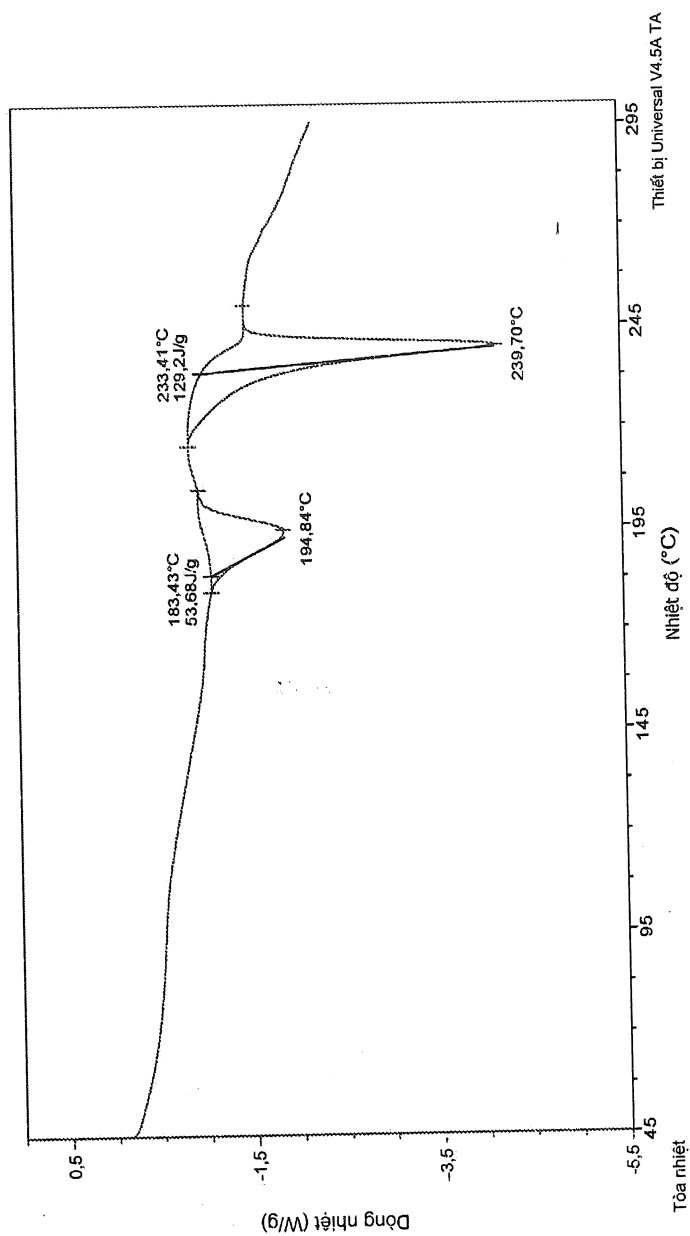


FIG. 9
TGA: Muối Axít Maleic của Hợp chất II

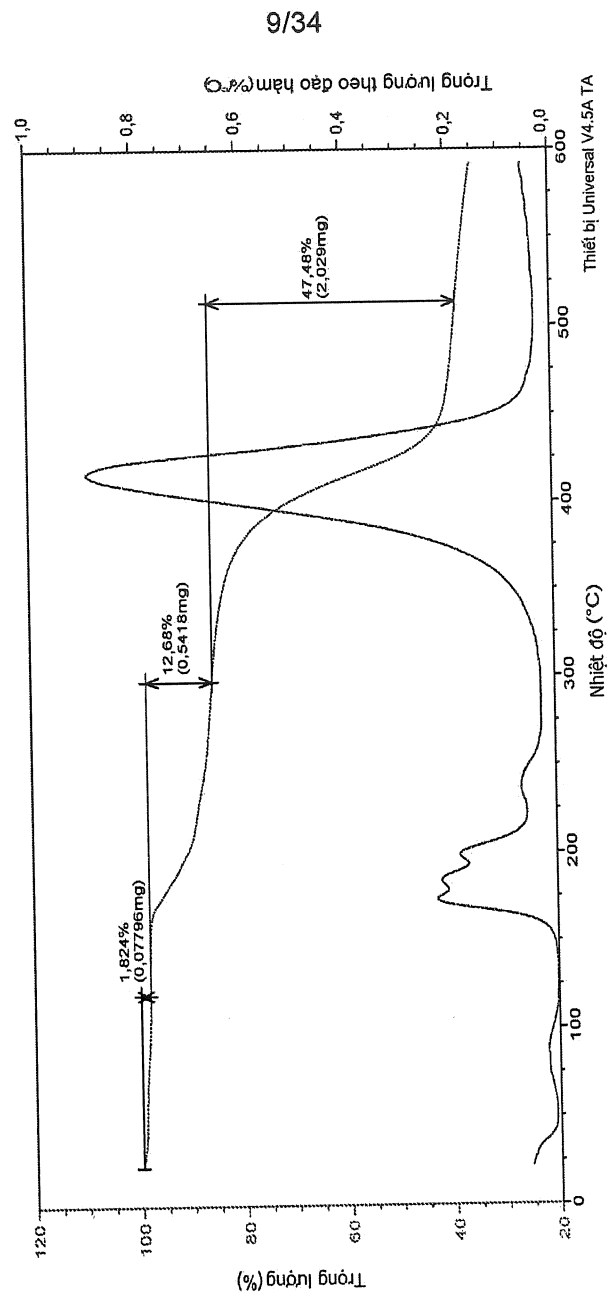


FIG. 10
XRPD: Muối Axit Hemi-Sulfuric của Hợp chất II

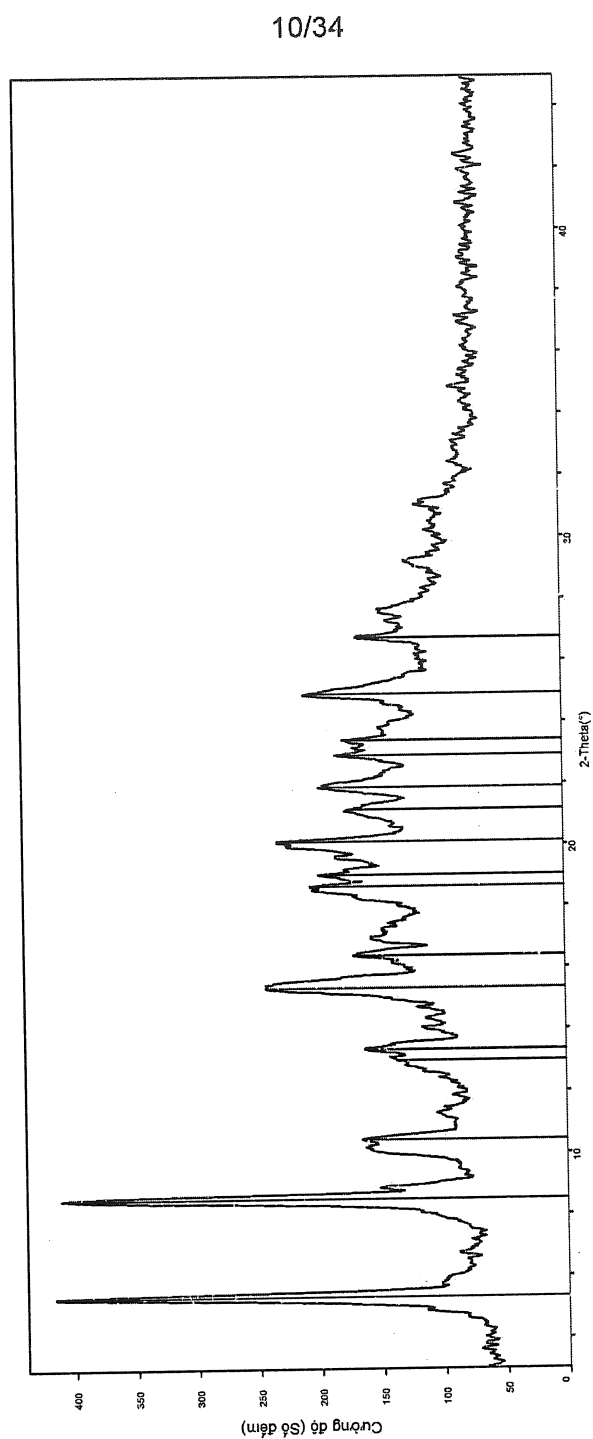
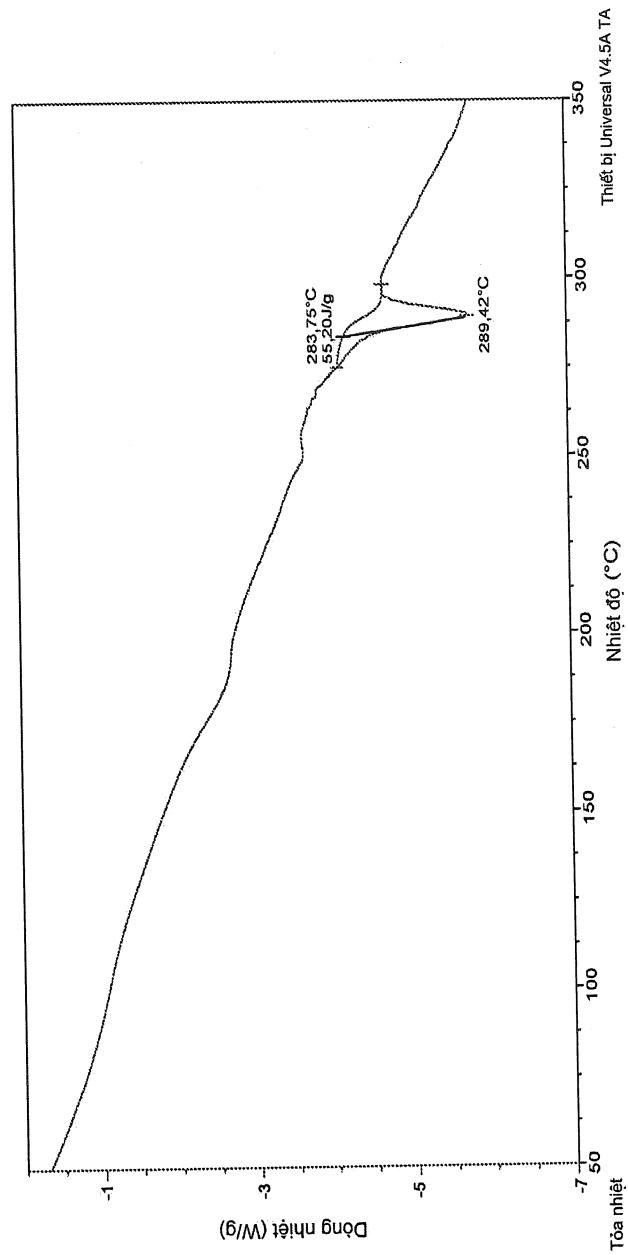


FIG. 11

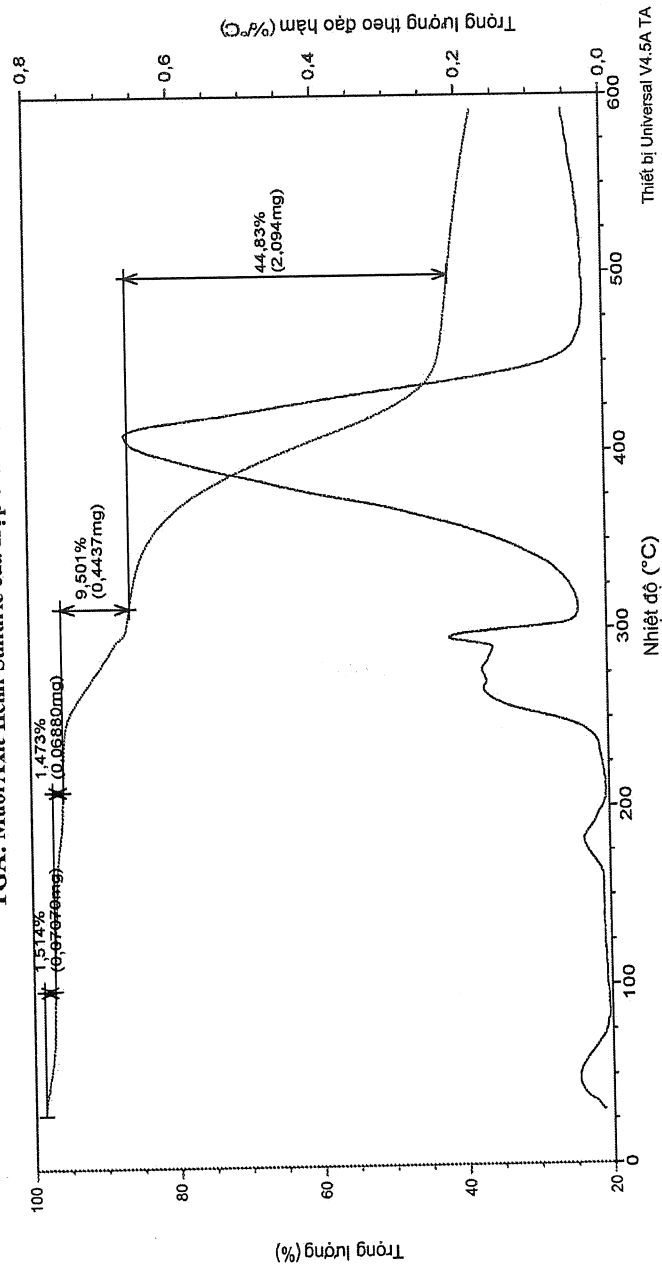
DSC: Muối Axit Hemi-Sulfuric của Hợp chất II



12/34

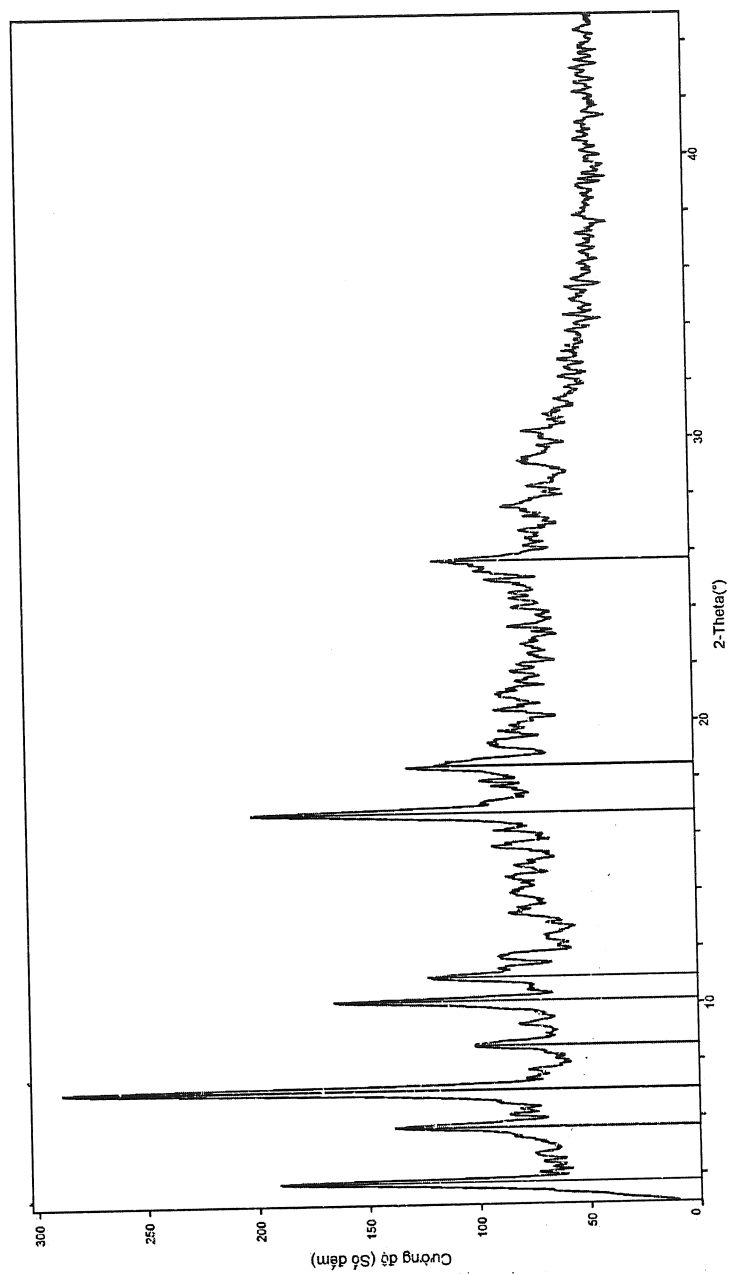
FIG. 12

TGA: Muối Axit Hemi-Sulfuric của Hợp chất II



13/34

FIG. 13
XRPD: Muối Axit Clohydric của Hợp chất II



14/34

FIG. 14
DSC: Muối Axit Clohydric của Hợp chất II

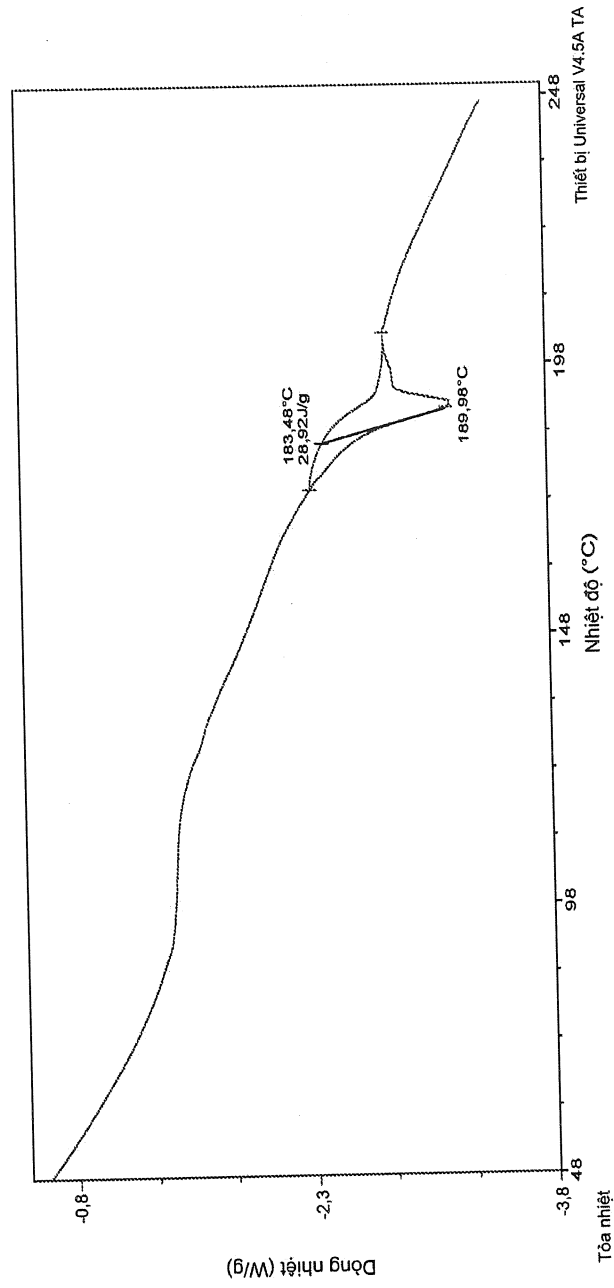


FIG. 15
TGA: Muối Axit Clohydric của Hợp chất II

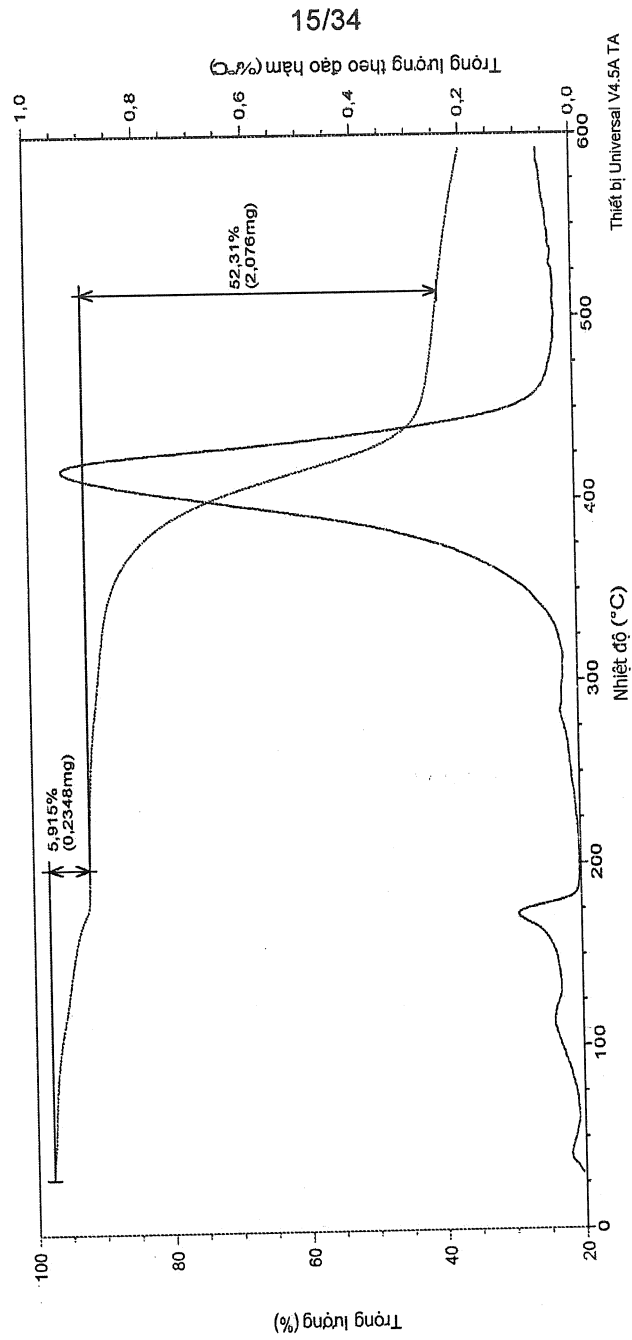


FIG. 16
XRPD: Muối Axit Salixylic của Hợp chất II

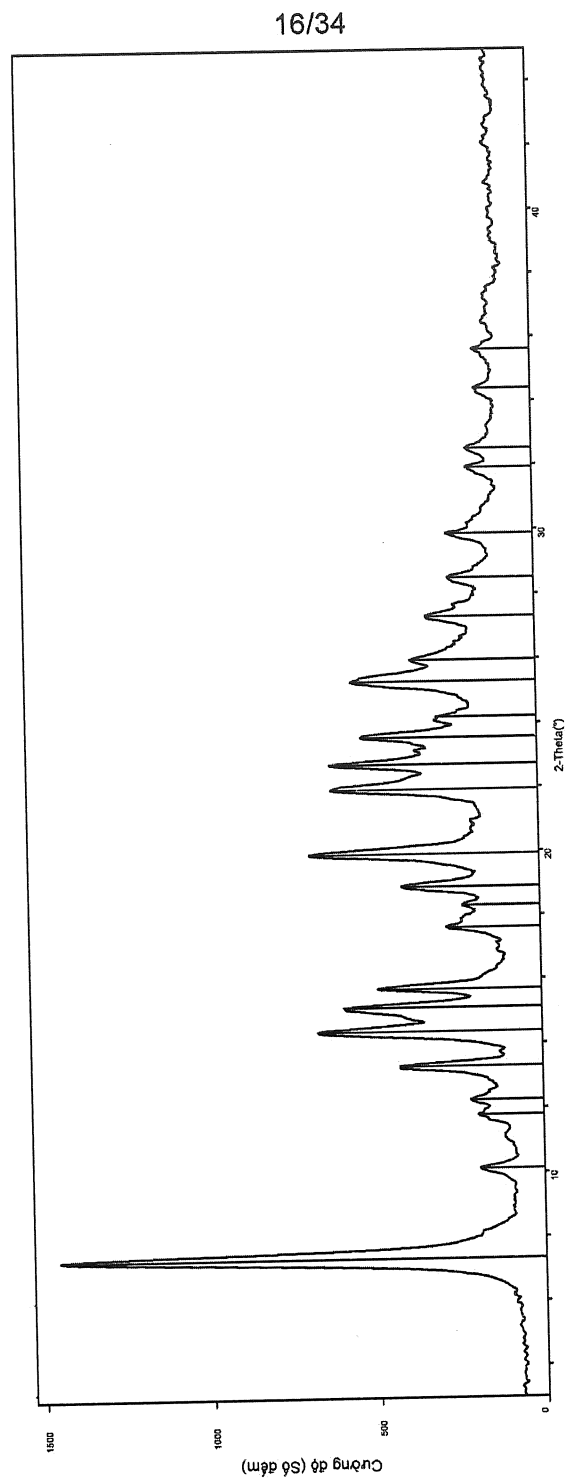
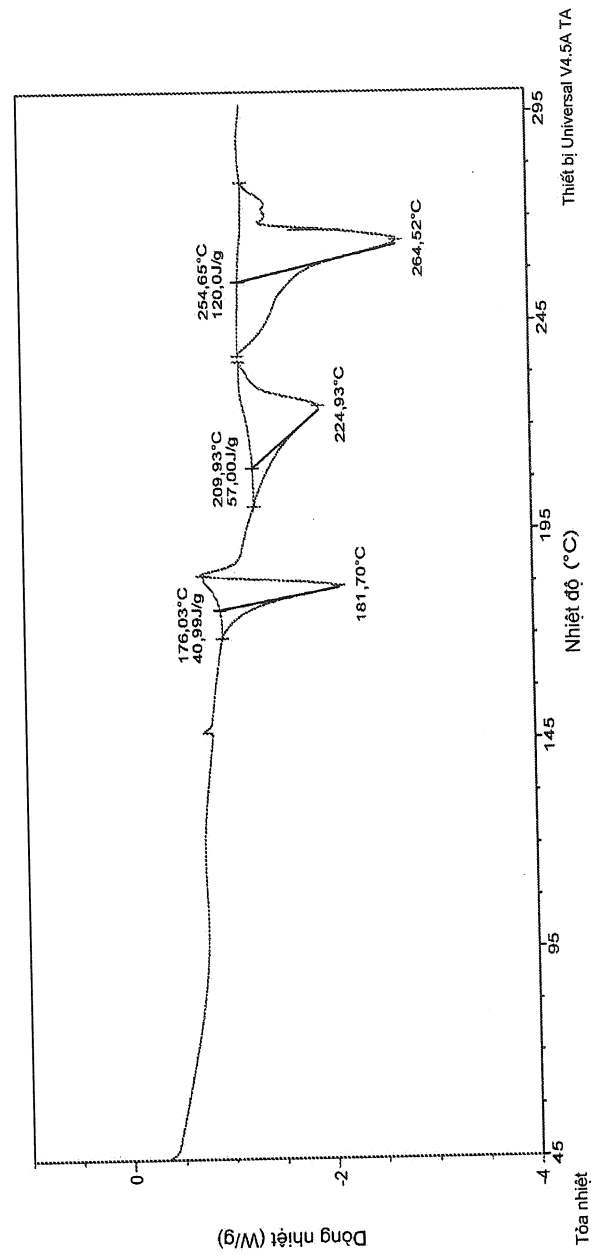
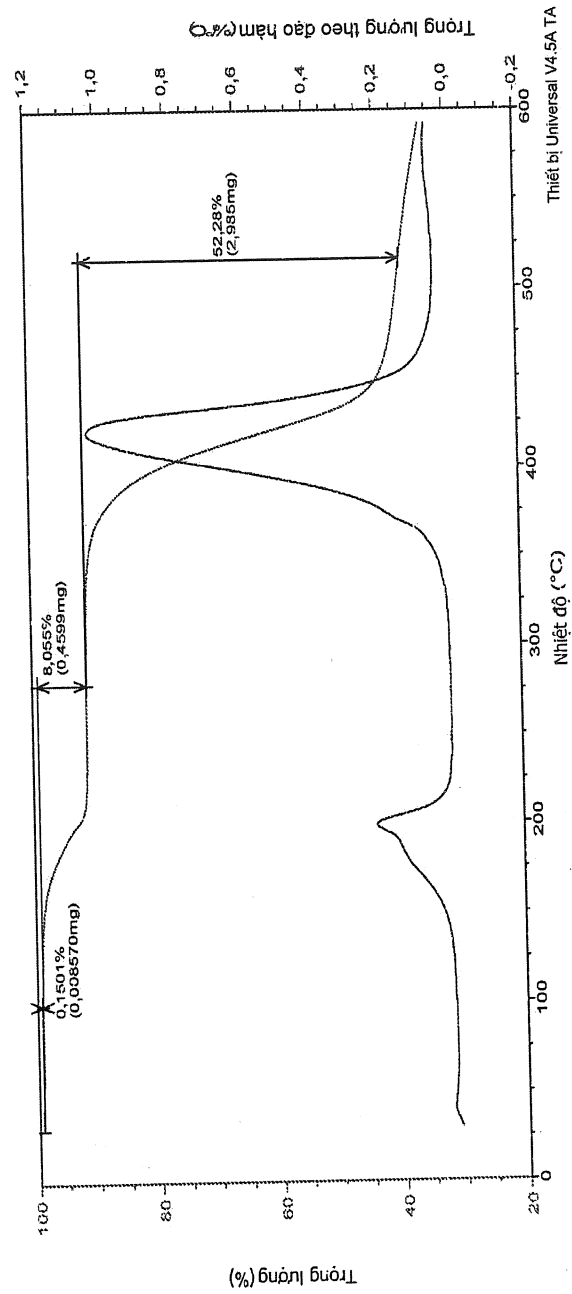


FIG. 17
DSC: Muối Axit Salixylic của Hợp chất II



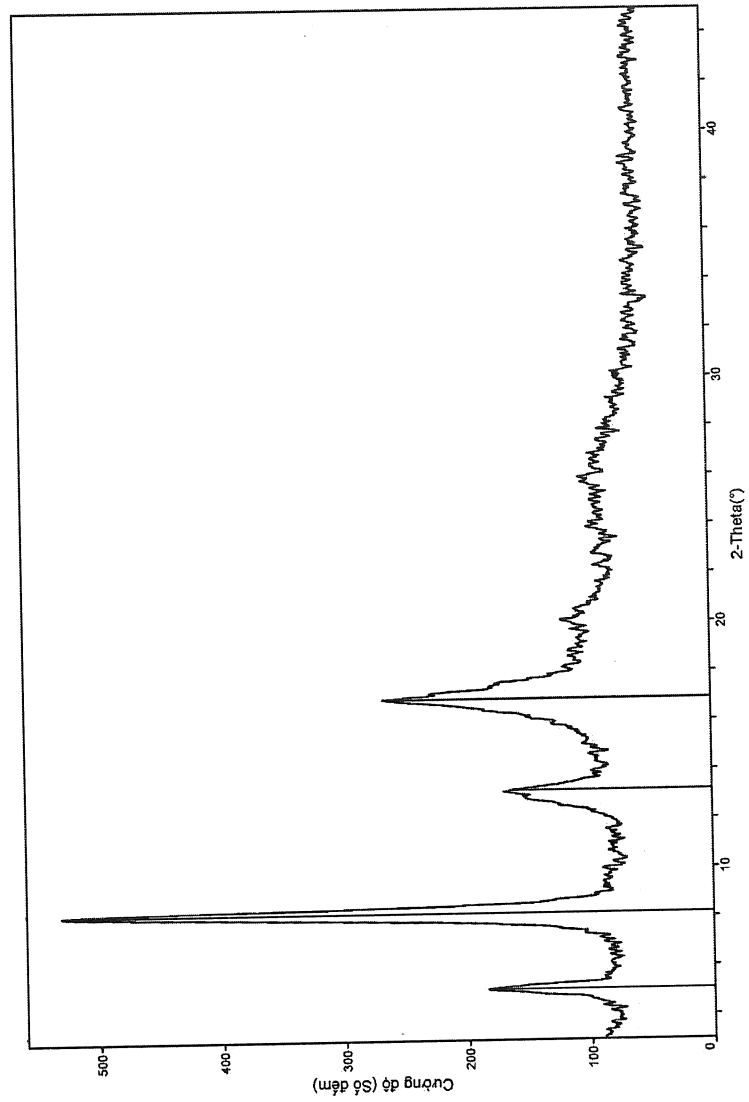
18/34

FIG. 13
TGA: Muối Axit Salixylic của Hợp chất II



19/34

FIG. 19
XRPD: Muối Axit Metansulfonic của Hợp chất II



20/34

FIG. 20
DSC: Muối Axit Metansulfonic của Hợp chất II

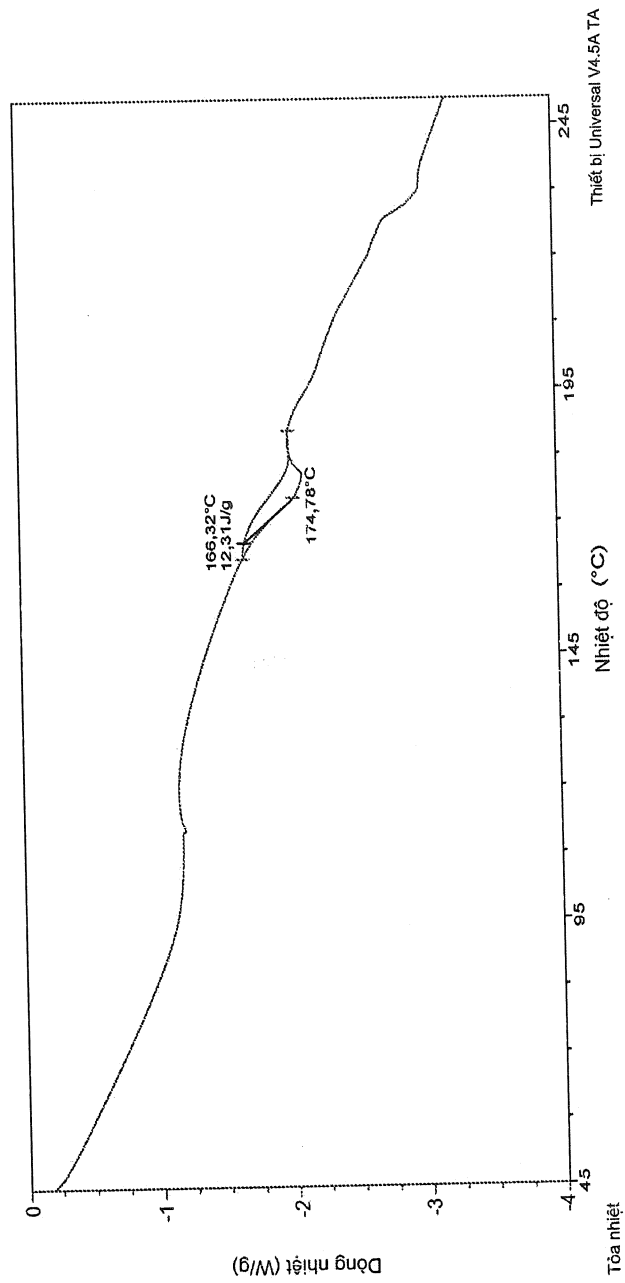
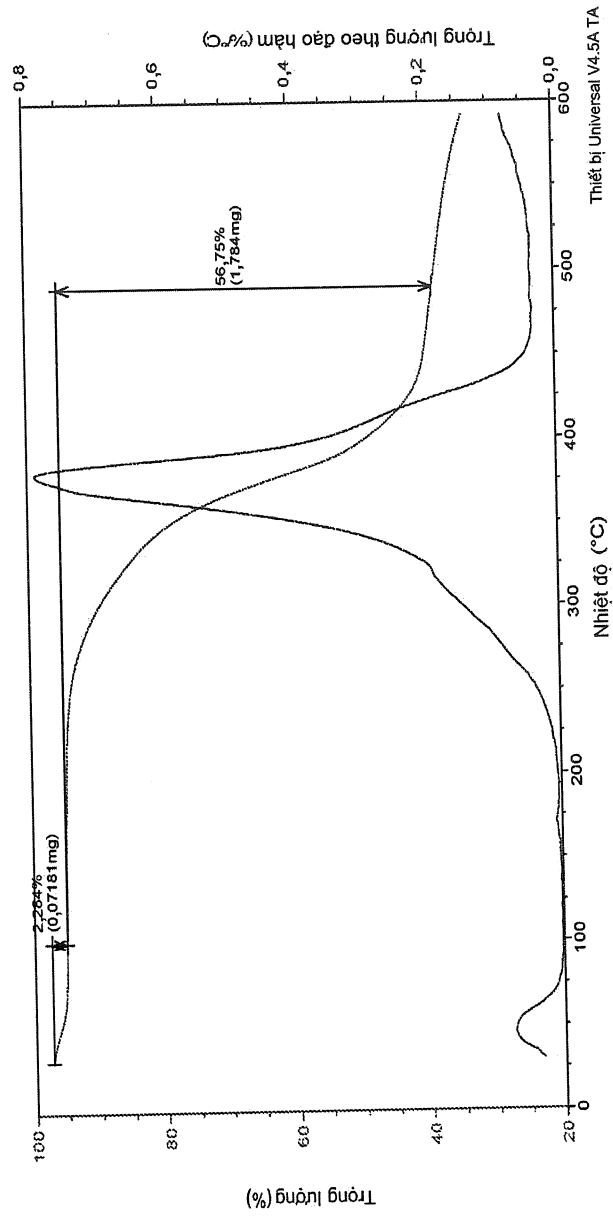
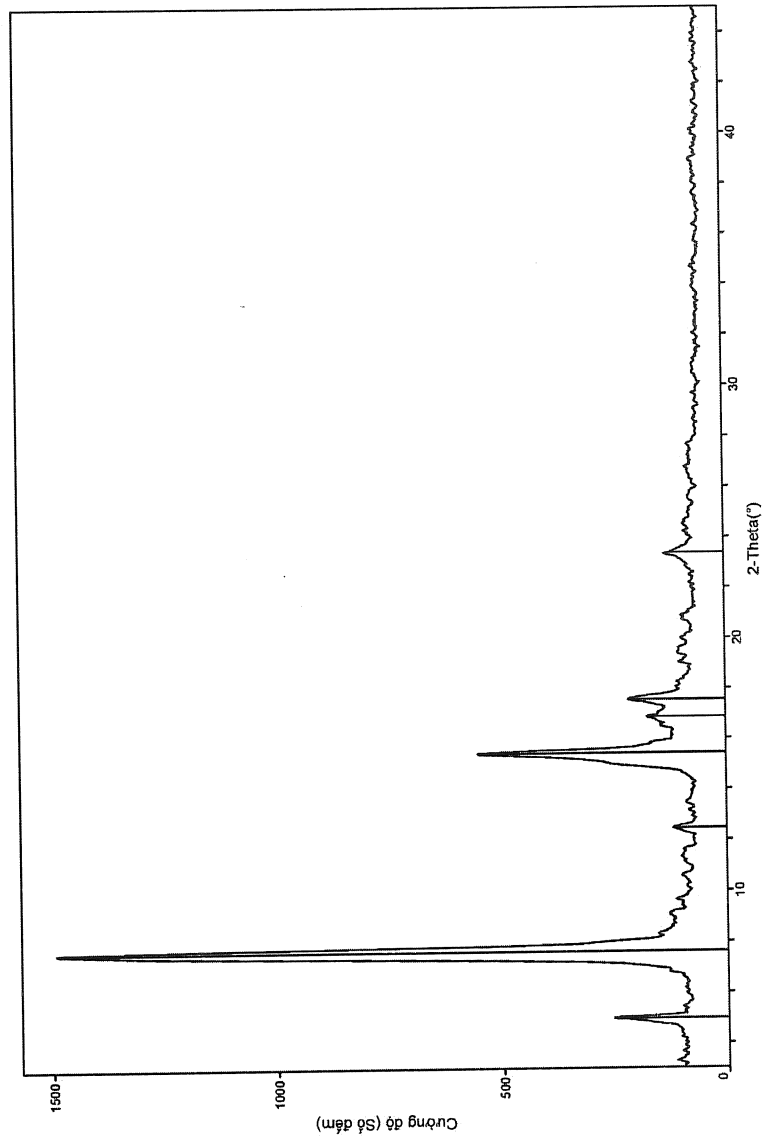


FIG. 21
TGA: Muối Axít Metansulfonic của Hợp chất II



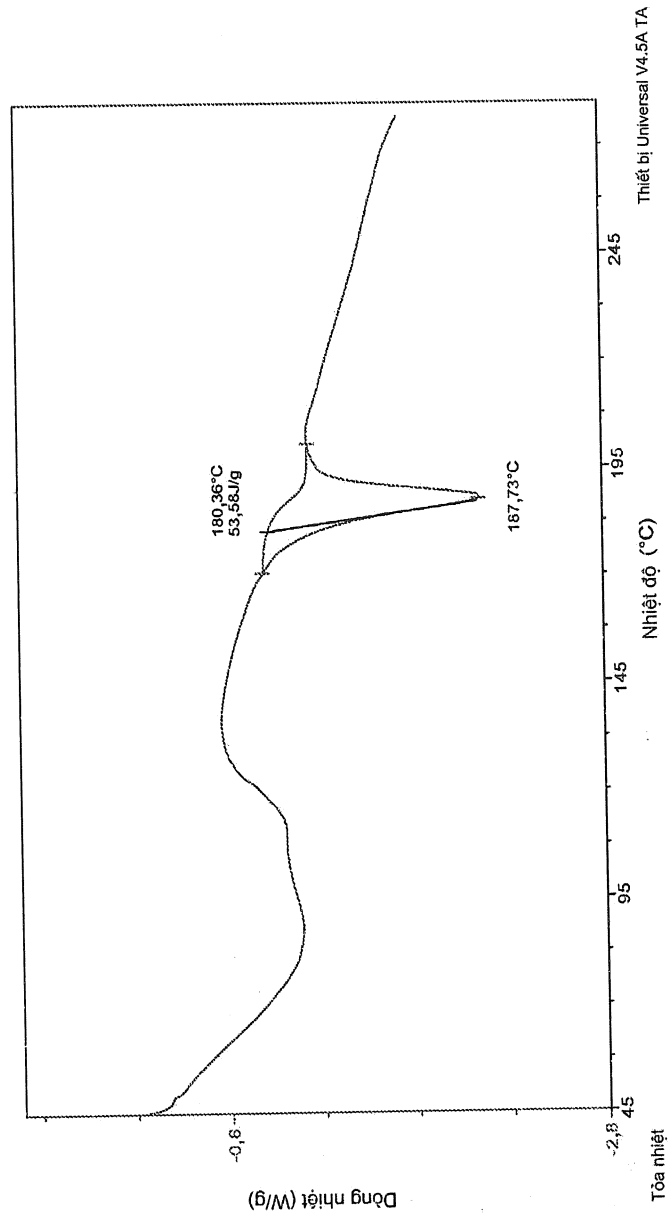
22/34

FIG. 22
XRPD: Muối Axít Etansulfonic của Hợp chất II



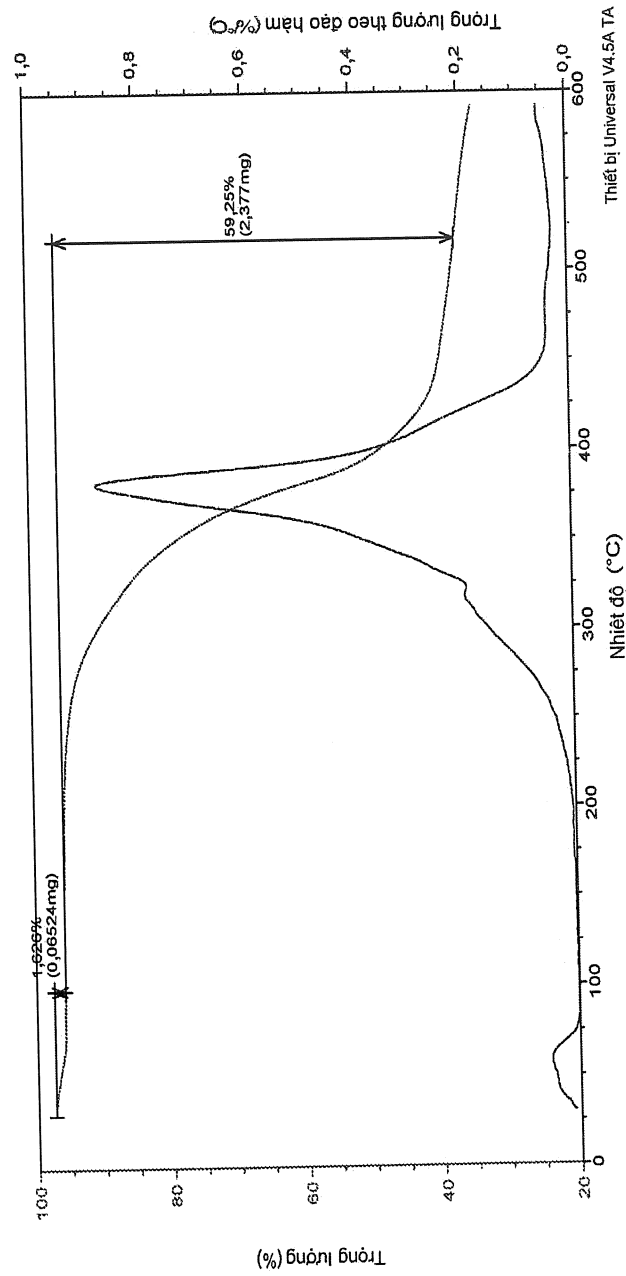
23/34

FIG. 23.
DSC: Muối Axit Etansulfonic của Hợp chất II



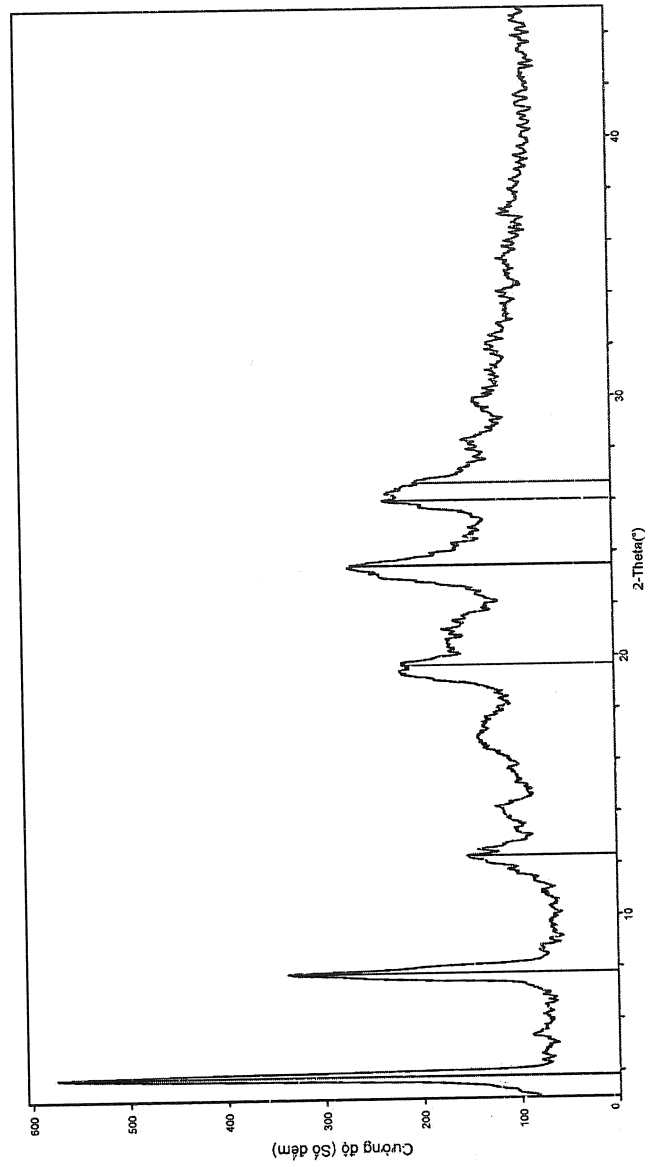
24/34

FIG. 24
TGA: Muối Acid Etansulfonic của Hợp chất II



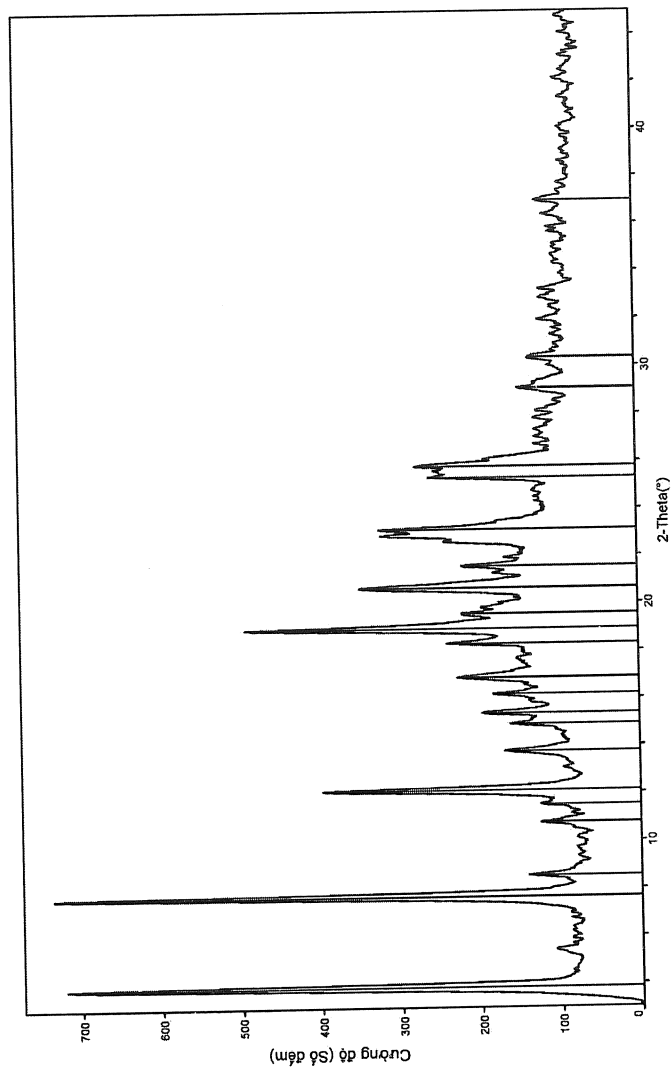
25/34

FIG. 25
XRPD: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng II



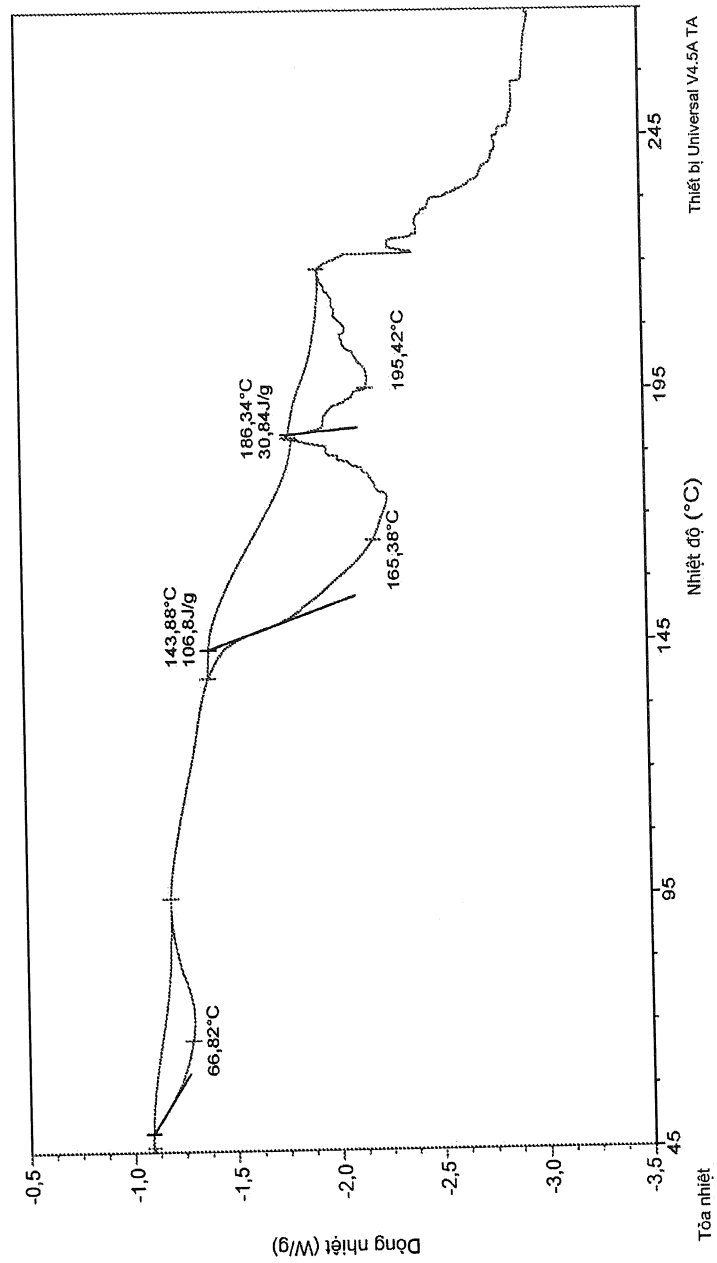
26/34

FIG. 26
XRPD: Muối Axít Maleic của Hợp chất I, Dạng III



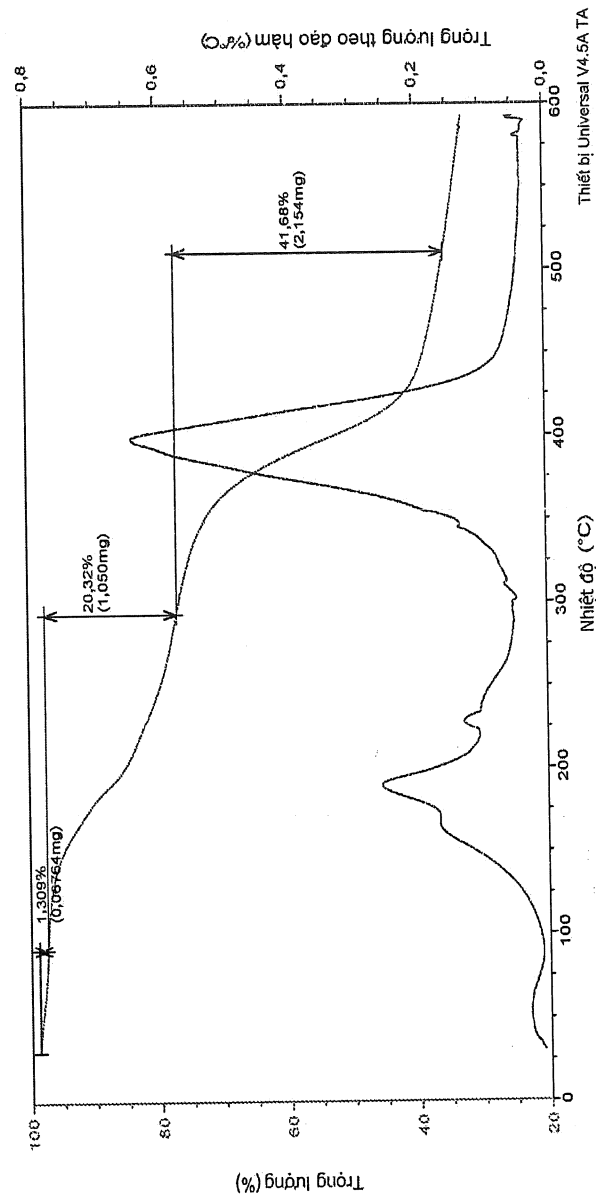
27/34

FIG. 27
DSC: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng III



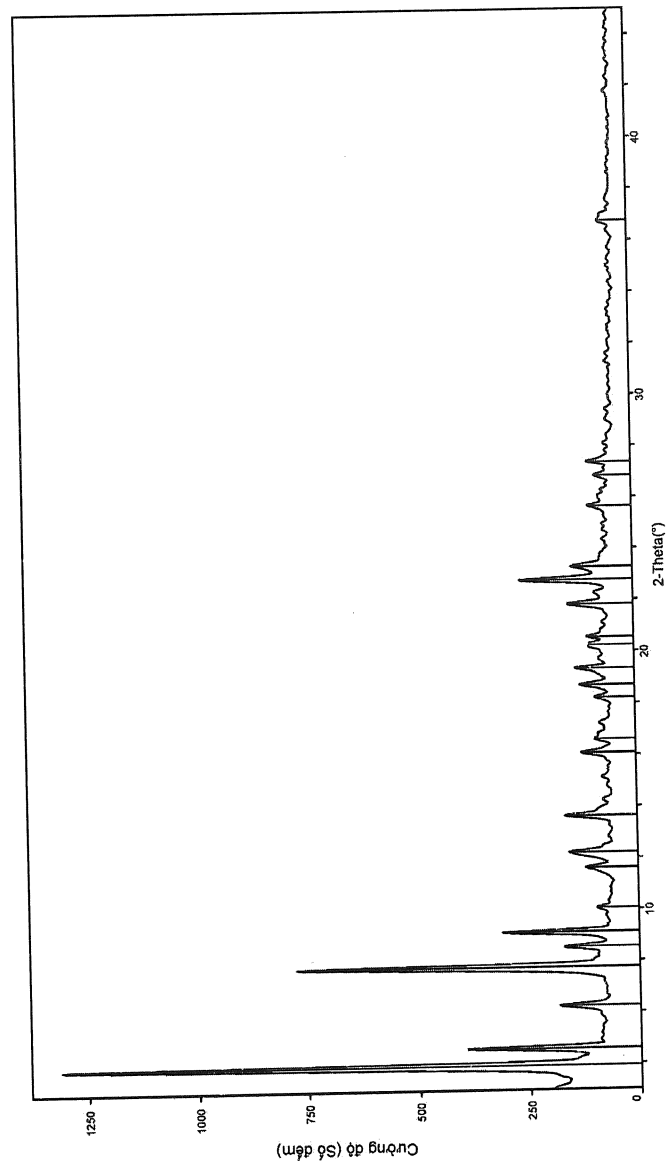
28/34

FIG. 28
TGA: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng III



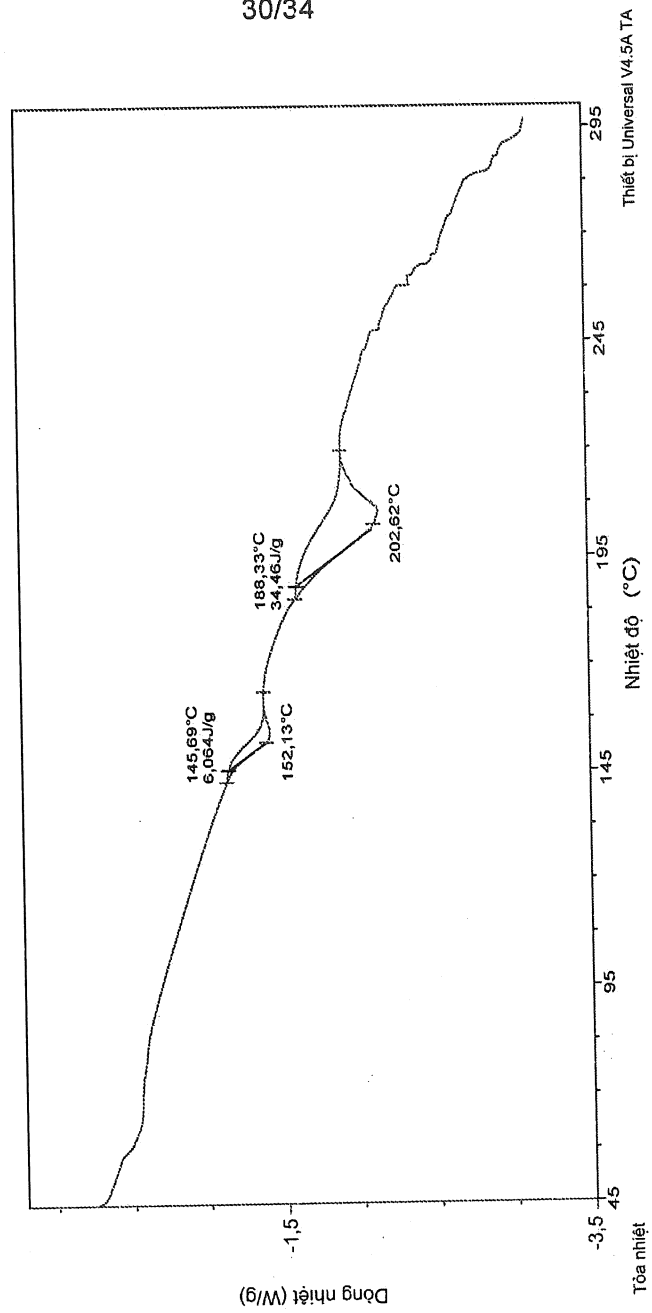
29/34

FIG. 29
XRPD: Muối Maleat của Hợp chất I, Dạng IV



30/34

FIG. 30
DSC: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng IV



31/34

FIG. 31
TGA: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng IV

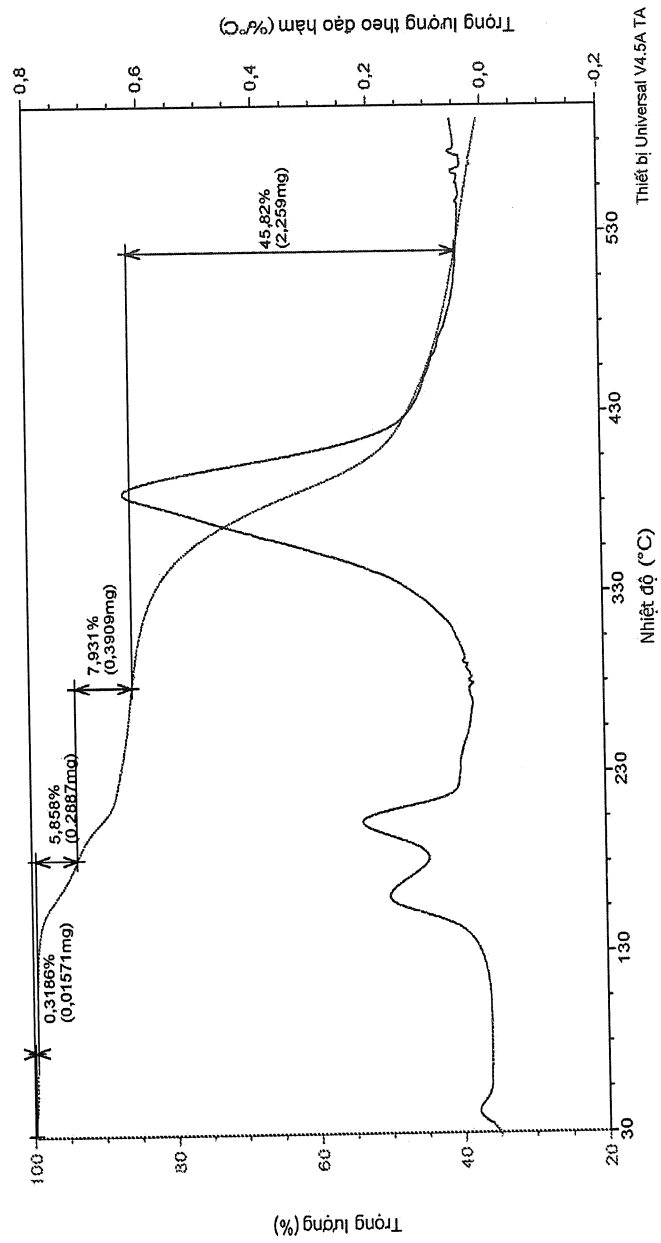
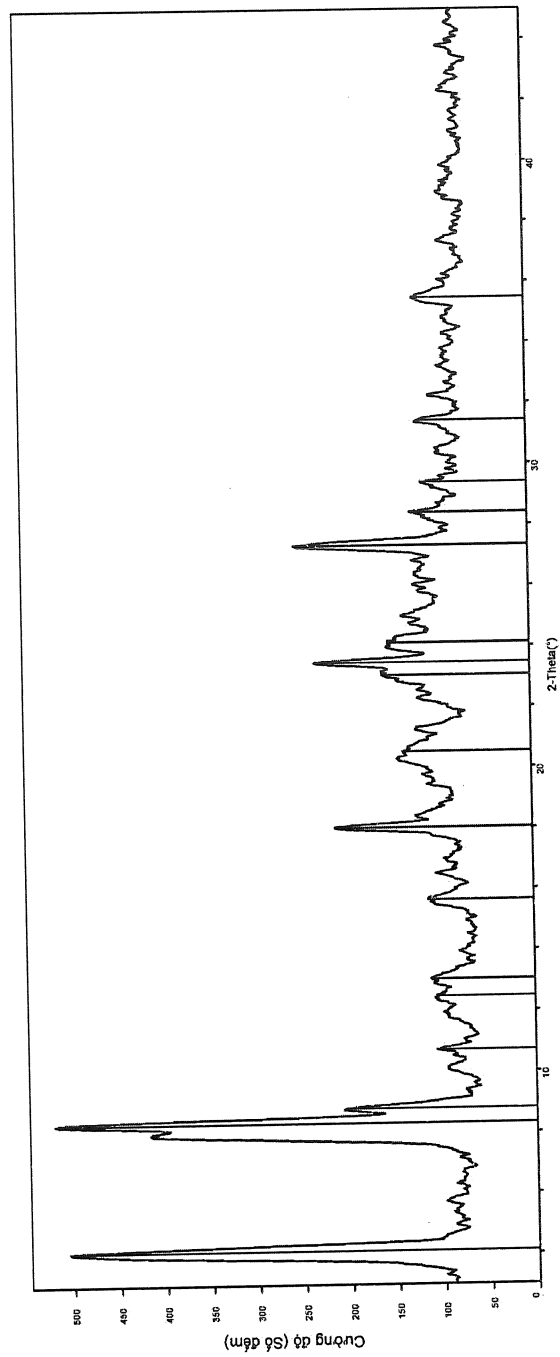


FIG. 32
XRPD: Muối Maleat của Hợp chất I, Dạng V



33/34

FIG. 33
DSC: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng V

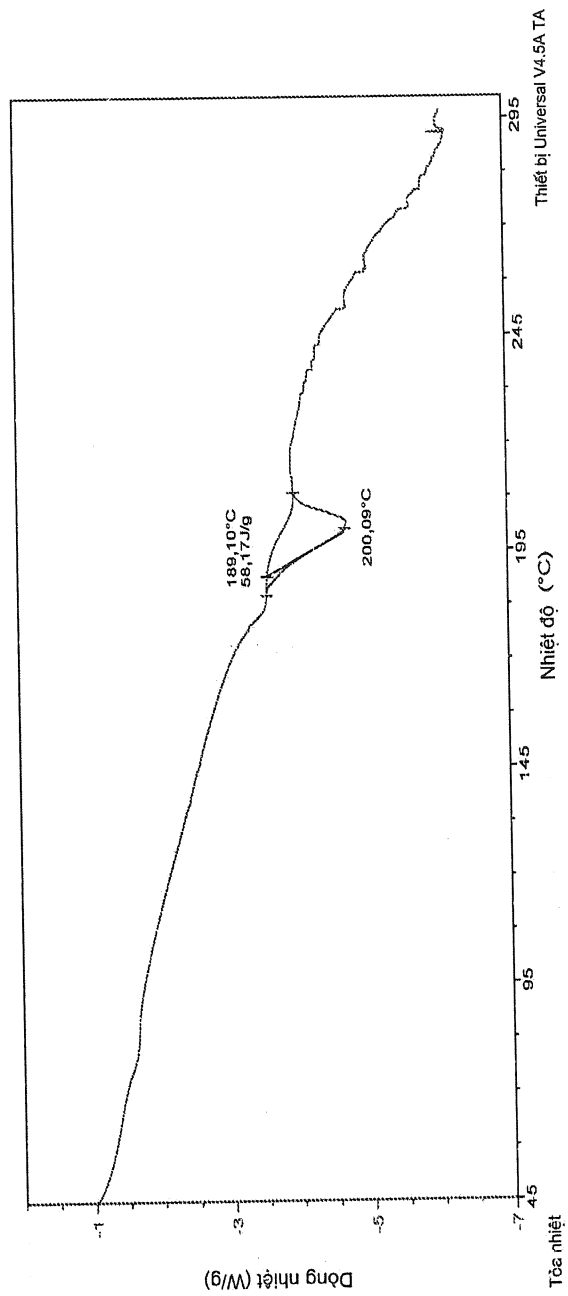
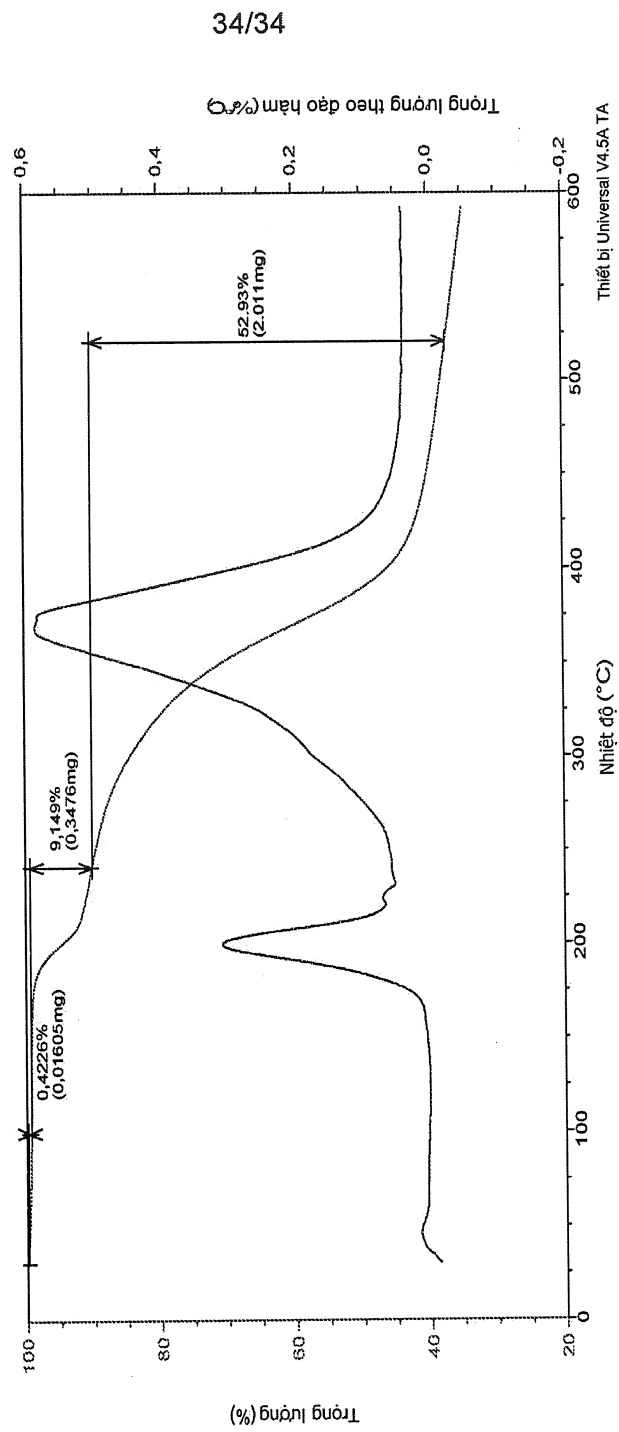


FIG. 34
TGA: Muối Axit Maleic của Hợp chất I, Dạng V



DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Incyte Corporation

<120> MUỐI CỦA DẪN XUẤT PYROLOTRIAZIN HỮU DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ TAM,
CHẾ PHẨM DƯỢC CHỨA MUỐI NÀY VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ MUỐI NÀY

<130> 20443-0522WO1

<150> 62/564,070

<151> 27-09-2017

<150> 62/714,196

<151> 03-08-2018

<160> 1

<170> PatentIn phiên bản 3.5

<210> 1

<211> 15

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> polypeptit tổng hợp

<400> 1

Glu	Gln	Glu	Asp	Glu	Pro	Glu	Gly	Asp	Tyr	Phe	Glu	Trp	Leu	Glu
1				5					10					15