



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

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

(11)



1-0049954

(51)⁷ A61K 31/519; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2018-04648

(22) 04/04/2017

(86) PCT/US2017/025939 04/04/2017

(87) WO 2017/176751 12/10/2017

(30) 62/318,041 04/04/2016 US; 62/323,452 15/04/2016 US; 62/329,561 29/04/2016 US

(45) 25/08/2025 449

(43) 25/06/2019 375A

(73) LOXO ONCOLOGY, INC. (US)

Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America

(72) REYNOLDS, Mark (US); SMITH, Steven A. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẾ PHẨM DẠNG LỎNG CHỨA HỢP CHẤT (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLOPHENYL)-PYROLIDIN-1-YL)-PYRAZOLO[1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-HYDROXYPYROLIDIN-1-CARBOXAMIT

(21) 1-2018-04648

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit, muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng và chế phẩm dạng lỏng để sử dụng trong việc điều trị chứng đau, bệnh ung thư, bệnh viêm, và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit (có công thức I), các muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng và sử dụng chế phẩm dạng lỏng này trong việc điều trị chứng đau, tình trạng viêm, bệnh ung thư, và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Trk là các thụ thể tyrosin kinaza có ái lực cao được hoạt hóa bởi nhóm các yếu tố sinh trưởng hòa tan được gọi là neurotrophin (neurotrophin: NT). Họ thụ thể Trk có ba thành viên – TrkA, TrkB và TrkC. Các neurotrophin là (i) yếu tố sinh trưởng thần kinh (nerve growth factor: NGF) có tác dụng hoạt hóa TrkA, (ii) yếu tố hướng thần kinh có nguồn gốc từ não (brain-derived neurotrophic factor: BDNF) và NT-4/5 có tác dụng hoạt hóa TrkB và (iii) NT3 có tác dụng hoạt hóa TrkC. Các thụ thể Trk được biểu hiện rộng rãi trong mô tế bào thần kinh và được cho là có liên quan đến việc duy trì, truyền tín hiệu và sự sống của các tế bào thần kinh (Patapoutian, A. et al., *Current Opinion in Neurobiology*, 2001, 11, 272-280).

Các tài liệu gần đây đã cho thấy rằng sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại và/hoặc sự đột biến của các thụ thể Trk có liên quan đến nhiều bệnh ung thư bao gồm u nguyên bào thần kinh (Brodeur, G. M., *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 203-216), bệnh ung thư buồng trứng (Davidson., B. et al., *Clin. Cancer Res.* 2003, 9, 2248-2259), bệnh ung thư vú (Kruettgen et al., *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Dionne et al., *Clin. Cancer Res.* 1998, 4(8): 1887-1898), bệnh ung thư tụy (Dang et al., *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2006, 21(5): 850-858), bệnh đa u tủy (Hu et al., *Cancer Genetics and Cytogenetics* 2007, 178: 1-10), u tế bào hình sao và u nguyên tủy bào (Kruettgen et al., *Brain Pathology* 2006, 16: 304-310), u thần kinh đệm (Hansen et al., *Journal of Neurochemistry* 2007, 103: 259-275), u melanin (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-

98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351), caxinom tuyến giáp (Brzezianska et al., *Neuroendocrinology Letters* 2007, 28(3), 221-229), caxinom tuyến phổi (Perez-Pinera et al., *Molecular and Cellular Biochemistry* 2007, 295(1&2), 19-26), khối u thần kinh-nội tiết tế bào lớn (Marchetti et al., *Human Mutation* 2008, 29(5), 609-616), và bệnh ung thư kết-trực tràng (Bardelli, A., *Science* 2003, 300, 949). Trong các mô hình tiền lâm sàng của bệnh ung thư, các chất ức chế Trk có hiệu quả trong cả việc ức chế sự phát triển của khối u và làm ngừng sự di căn của khối u. Cụ thể, các chất ức chế phân tử nhỏ không chọn lọc của các thể khả TrkA, TrkB, TrkC và Trk/Fc có hiệu quả trong cả việc ức chế sự phát triển của khối u và làm ngừng sự di căn của khối u (Nakagawara, A. (2001) *Cancer Letters* 169:107-114; Meyer, J. et al. (2007) *Leukemia*, 1-10; Pierottia, M.A. and Greco A., (2006) *Cancer Letters* 232:90-98; Eric Adriaenssens, E. et al. *Cancer Res* (2008) 68:(2) 346-351). Do đó, chất ức chế họ Trk kinaza được cho là có ích trong việc điều trị bệnh ung thư.

Ngoài ra, các chất ức chế con đường Trk/neurotrophin đã được chứng minh là có hiệu quả trong nhiều mô hình động vật tiền lâm sàng của chứng đau. Ví dụ, các kháng thể NGF và TrkA đối kháng (ví dụ, RN-624) đã được chứng minh là có hiệu quả trong các mô hình động vật mắc chứng đau do viêm và chứng đau do bệnh thần kinh và trong các thử nghiệm lâm sàng ở người (Woolf, C.J. et al. (1994) *Neuroscience* 62,327-331; Zahn, P.K. et al. (2004) *J. Pain* 5, 157-163; McMahon, S. B. et al., (1995) *Nat. Med.* 1, 774-780; Ma, Q. P. and Woolf, C. J. (1997) *Neuroreport* 8, 807-810; Shelton, D. L. et al. (2005) *Pain* 116, 8-16; Delafoy, L. et al. (2003) *Pain* 105, 489-497; Lamb, K. et al. (2003) *Neurogastroenterol. Motil.* 15, 355-361; Jaggar, S. I. et al. (1999) *Br. J. Anaesth.* 83, 442-448). Ngoài ra, tài liệu gần đây cho thấy sau khi viêm, mức BDNF và sự truyền tín hiệu TrkB tăng lên trong hạch rễ lưng (Cho, L. et al. *Brain Research* 1997, 749, 358) và một số nghiên cứu đã cho thấy rằng các kháng thể làm giảm sự truyền tín hiệu qua con đường BDNF/TrkB làm ức chế sự quá mẫn cảm của tế bào thần kinh và chứng đau liên quan (Chang-Qi, L et al. *Molecular Pain* 2008, 4:27).

Đã chứng minh được rằng NGF được tiết ra bởi các tế bào khối u và khối u xâm lấn đại thực bào kích thích trực tiếp TrkA nằm trên các sợi gây đau ngoại vi. Bằng cách sử dụng các mô hình khối u khác nhau ở cả chuột và chuột nhắt, đã chứng minh được rằng việc làm trung hòa NGF bằng kháng thể đơn dòng ức chế chứng đau liên

quan đến bệnh ung thư ở mức tương đương hoặc cao hơn so với liều morphin được dung nạp cao nhất. Ngoài ra, sự hoạt hóa con đường BDNF/TrkB được cho là có liên quan trong nhiều nghiên cứu làm tác nhân điều biến của nhiều loại chứng đau bao gồm cả chứng đau do viêm (Matayoshi, S., J. Physiol. 2005, 569:685-95), chứng đau do bệnh thần kinh (Thompson, S.W., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96:7714-18) và chứng đau do phẫu thuật (Li, C.-Q. et al., Molecular Pain, 2008, 4(28), 1-11). Do các TrkA và TrkB kinaza có thể dùng làm chất trung gian của đáp ứng sinh học trên cơ sở NGF, các chất ức chế TrkA và/hoặc Trk kinaza khác có thể mang lại hiệu quả điều trị đối với tình trạng đau mạn tính.

Các chế độ điều trị hiện nay của tình trạng viêm sử dụng một số nhóm hợp chất. Các hợp chất opioit (như morphin) có một số nhược điểm bao gồm gây nôn, táo bón và hiệu ứng hô hấp tiêu cực, cũng như khả năng gây nghiện. Các thuốc giảm đau kháng viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drug: NSAID), như loại COX-1 hoặc COX-2) cũng có các nhược điểm bao gồm không có hiệu quả đủ để điều trị tình trạng đau nặng. Ngoài ra, các chất ức chế COX-1 có thể gây loét niêm mạc. Do đó, vẫn cần có các thuốc điều trị mới và hữu hiệu hơn để làm giảm đau, đặc biệt là chứng đau mạn tính.

Ngoài ra, sự ức chế con đường neurotrophin/Trk đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc điều trị của các mô hình tiền lâm sàng của bệnh viêm. Ví dụ, sự ức chế con đường neurotrophin/Trk được cho là có liên quan trong mô hình tiền lâm sàng của bệnh viêm phổi bao gồm cả bệnh hen (Freund-Michel, V; Frossard, N.; *Pharmacology & Therapeutics* (2008), 117(1), 52-76), bệnh viêm bàng quang kẽ (Hu Vivian Y; et. al. *The Journal of Urology* (2005), 173(3), 1016-21), các bệnh viêm ruột bao gồm cả bệnh viêm ruột kết mạn loét và bệnh Crohn (Di Mola, F. F, et. al., *Gut* (2000), 46(5), 670-678) và các bệnh viêm da như bệnh viêm da cơ địa (Dou, Y.-C.; et. al. *Archives of Dermatological Research* (2006), 298(1), 31-37), eczema và bệnh vẩy nến (Raychaudhuri, S. P.; et. al. *Journal of Investigative Dermatology* (2004), 122(3), 812-819).

Con đường neurotrophin/Trk, cụ thể là BDNF/TrkB, cũng được cho là có liên quan đến nguyên nhân bệnh của các bệnh thoái hóa thần kinh bao gồm cả bệnh xơ cứng rải rác, bệnh Parkinson và bệnh Alzheimer (Sohrabji, Farida; Lewis, Danielle K. *Frontiers in Neuroendocrinology* (2006), 27(4), 404-414). Sự điều biến con đường

neutrophin/Trk có thể có ích trong việc điều trị các bệnh này và các bệnh liên quan.

Thụ thể TrkA cũng được cho là yếu tố quan trọng đối với sự tiến triển của bệnh nhiễm ký sinh trùng *Trypanosoma cruzi* (bệnh Chagas) ở vật chủ là người (de Melo-Jorge, M. et al. *Cell Host & Microbe* (2007), 1(4), 251-261). Do đó, sự ức chế TrkA có thể có ích trong việc điều trị bệnh Chagas và các bệnh nhiễm động vật nguyên sinh liên quan.

Các chất ức chế Trk cũng có thể được sử dụng trong việc điều trị bệnh liên quan đến sự mất cân bằng của quá trình điều hòa sự tái tạo xương, như chứng loãng xương, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, và bệnh di căn xương. Bệnh di căn xương là biến chứng thường gặp của bệnh ung thư, tỷ lệ xuất hiện lên đến 70% số bệnh nhân mắc bệnh ung thư vú hoặc bệnh ung thư tuyến tiền liệt tiến triển và ở khoảng từ 15 đến 30% số bệnh nhân mắc caxinom phổi, ruột kết, dạ dày, bàng quang, tử cung, trực tràng, tuyến giáp, hoặc thận. Bệnh di căn tiêu xương có thể gây chứng đau nặng, gãy xương bệnh lý, chứng tăng canxi-huyết đe dọa tính mạng, chèn ép tủy sống, và các hội chứng chèn ép thần kinh khác. Vì những lý do này, bệnh di căn xương là biến chứng nghiêm trọng và nguy hiểm của bệnh ung thư. Do đó, các chất có thể gây ra sự chết theo chương trình của các tế bào tạo xương tăng sinh sẽ rất có lợi. Quan sát được sự biểu hiện của các thụ thể TrkA và TrkC trong vùng tạo xương của mô hình chuột bị gãy xương (K. Asaumi, et al., *Bone* (2000) 26(6) 625-633). Ngoài ra, quan sát được sự khu trú của NGF trong hầu như tất cả các tế bào tạo xương (K. Asaumi, et al.). Gần đây, đã chứng minh được rằng chất ức chế Trk toàn diện ức chế sự truyền tín hiệu tyrosin được hoạt hóa bởi neurotrophin gắn kết với cả ba thụ thể Trk trong các tế bào tạo xương hFOB của người (J. Pinski, et al., (2002) 62, 986-989). Các dữ liệu này giải thích lý do chính của việc sử dụng các chất ức chế Trk để điều trị bệnh tái tạo xương, như bệnh di căn xương ở các bệnh nhân ung thư.

Một số nhóm chất ức chế phân tử nhỏ của Trk kinaza được cho là hữu ích để điều trị chứng đau hoặc bệnh ung thư là đã biết (*Expert Opin. Ther. Patents* (2009) 19(3)).

Các công bố đơn quốc tế số WO 2006/115452 và WO 2006/087538 mô tả một số nhóm phân tử nhỏ được cho là chất ức chế Trk kinaza có thể hữu ích để điều trị chứng đau hoặc bệnh ung thư.

Các hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin là đã biết. Ví dụ, công bố đơn quốc tế số

WO 2008/037477 mô tả các hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin mang nhóm alkyl, aryl hoặc dị vòng ở vị trí 3. Các hợp chất này được cho là chất ức chế lipit kinaza PI3K và/hoặc mTOR.

Công bố đơn quốc tế số WO 2008/058126 mô tả hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin mang nhóm phenyl ở vị trí 3. Các hợp chất này được cho là chất ức chế Pim-kinaza.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2006/0094699 mô tả hợp chất pyrazolo[1,5-a]pyrimidin mang nhóm $-C(=O)NH$ -phenyl, $-C(=O)(4\text{-metylpiperidiny})$ hoặc $-C(=O)NMe(CH_2\text{-trimetylpirazoly})$ ở vị trí 3 để sử dụng trong liệu pháp kết hợp với chất chủ vận thụ thể glucocorticoid.

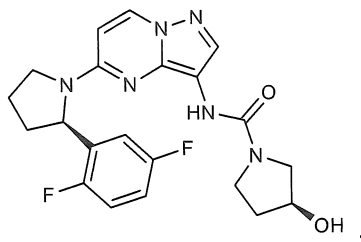
Các công bố đơn quốc tế số WO 2010/033941, WO 2010/048314, WO 2011/006074, và WO 2011/146336 bộc lộ hợp chất có tác dụng ức chế họ protein Trk tyrosin kinaza, và các hợp chất này hữu ích trong việc điều trị chứng đau, bệnh ung thư, tình trạng viêm, bệnh thoái hóa thần kinh và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Ví dụ 14A của công bố đơn quốc tế số WO 2010/048314 bộc lộ muối hydro sulfat của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit. Công bố đơn quốc tế số WO 2010/048314 không bộc lộ dạng cụ thể của muối hydro sulfat được mô tả ở đây khi được điều chế theo phương pháp của Ví dụ 14A trong tài liệu này. Cụ thể, công bố đơn quốc tế số WO 2010/048314 không bộc lộ dạng tinh thể (có công thức I-HS) như được mô tả dưới đây.

Tất cả các tài liệu, bao gồm cả các tài liệu khoa học, công bố patent và đơn yêu cầu cấp patent, và tài liệu tương tự, được viện dẫn trong bản mô tả này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan và hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 7% khối lượng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 1,5% khối lượng đến 2,5% khối lượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 5mg/ml đến 50mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ khoảng 20mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Chất hòa tan có thể được chọn từ nhóm bao gồm cyclodextrin, glycol, glyxerol, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất hòa tan là cyclodextrin. Ví dụ, chất hòa tan có thể được chọn từ nhóm bao gồm dẫn xuất β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất hòa tan là hydroxy alkyl- γ -cyclodextrin. Chất hòa tan có thể là β -cyclodextrin được chọn từ nhóm bao gồm hydroxy alkyl- β -cyclodextrin, sulfoalkyl ete- β -cyclodextrin, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất hòa tan là hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

Theo một số phương án, chất hòa tan có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng. Ví dụ, chất hòa tan có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 17% khối lượng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể còn chứa chất đệm. Theo một số phương án, chất đệm bao gồm ít nhất một chất trong số chất đệm xitrat, chất đệm lactat, chất đệm phosphat, chất đệm maleat, chất đệm tartrat, chất đệm succinat, hoặc chất đệm axetat.

Theo một số phương án, chất đệm bao gồm ít nhất một chất trong số lithi lactat, natri lactat, kali lactat, canxi lactat, lithi phosphat, natri phosphat, kali phosphat, canxi phosphat, lithi maleat, natri maleat, kali maleat, canxi maleat, lithi tartrat, natri tartrat, kali tartrat, canxi tartrat, lithi succinat, natri succinat, kali succinat, canxi succinat, lithi axetat, natri axetat, kali axetat, hoặc canxi axetat. Chất đệm có thể là chất đệm xitrat. Chất đệm xitrat có thể bao gồm ít nhất một chất trong số lithi xitrat monohydrat, natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, lithi xitrat dihydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, lithi xitrat trihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, lithi xitrat tetrahydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, lithi xitrat pentahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, lithi xitrat hexahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat. Theo một số phương án, chất đệm bao gồm ít nhất một chất trong số natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat.

Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat dihydrat.

Chất đệm có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 7. Ví dụ, chế phẩm có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH bằng khoảng 3,5.

Theo một số phương án, độ pH của chế phẩm dạng lỏng được điều chỉnh. Theo một số phương án này, chế phẩm chứa bazơ. Ví dụ, bazơ có thể là một hoặc nhiều hợp chất trong số xitrat, lactat, phosphat, maleat, tartrat, succinat, axetat, cacbonat, và hydroxit. Theo một số phương án, chế phẩm chứa ít nhất một hợp chất trong số lithi lactat, natri lactat, kali lactat, canxi lactat, lithi phosphat, natri phosphat, kali phosphat,

canxi phosphat, lithi maleat, natri maleat, kali maleat, canxi maleat, lithi tartrat, natri tartrat, kali tartrat, canxi tartrat, lithi succinat, natri succinat, kali succinat, canxi succinat, lithi axetat, natri axetat, kali axetat, canxi axetat, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, natri bicacbonat, kali bicacbonat, canxi bicacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, bazơ là hợp chất xitrat. Xitrat có thể là ít nhất một hợp chất trong số lithi xitrat monohydrat, natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, lithi xitrat dihydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, lithi xitrat trihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, lithi xitrat tetrahydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, lithi xitrat pentahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, lithi xitrat hexahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat. Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng chứa ít nhất một hợp chất trong số natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat.

Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dihydrat.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa bazơ như xitrat (ví dụ, natri xitrat dihydrat) với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể còn chứa chất làm ngọt. Theo một số phương án, chất làm ngọt là đường. Đường này có thể là sucroza. Theo một số phương án, chất làm ngọt là chất làm ngọt đậm đặc. Chất làm ngọt đậm đặc có thể là sucraloza.

Theo một số phương án, chất làm ngọt có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Ví dụ, chất làm ngọt có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 45% khối lượng đến 55% khối lượng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể còn chứa chất che vị đắng. Theo một số phương án,

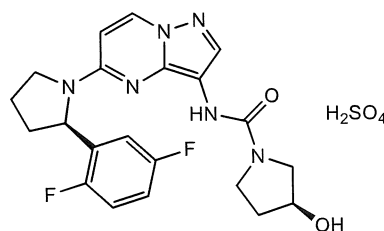
chất che vị đắng có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Ví dụ, chất che vị đắng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể còn chứa chất tạo hương vị. Chất tạo hương vị có thể bao gồm ít nhất một chất trong số chất tạo hương vị tự nhiên, chất tạo hương vị trái cây tự nhiên, chất tạo hương vị nhân tạo, chất tạo hương vị trái cây nhân tạo, hoặc chất làm tăng hương vị. Theo một số phương án, chất tạo hương vị có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Ví dụ, chất tạo hương vị có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 0,1% khối lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất tạo màu.

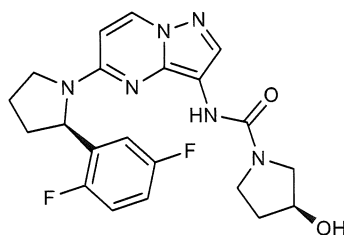
Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng được điều chế từ muối được dụng của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng có thể được điều chế từ muối hydro sulfat của hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I). Theo một số phương án, dạng tinh thể có công thức (I-HS):



I-HS

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



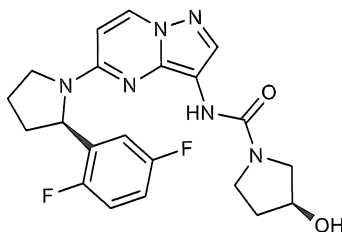
(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất hòa tan và chất đệm. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4.

Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat dihydrat.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



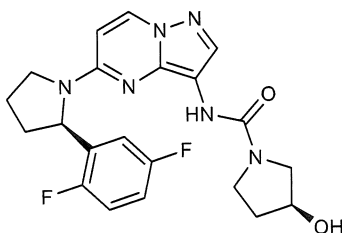
(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất hòa tan và bazơ. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Theo một số phương án, bazơ là hợp chất xitrat (ví dụ, natri xitrat). Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4.

Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dihydrat.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



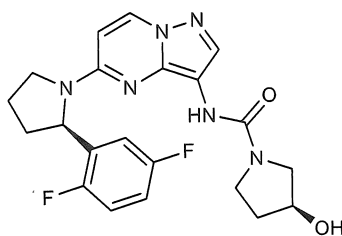
(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan, chất đệm, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị. Chế phẩm dạng lỏng này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat dihydrat.

Theo một số phương án, chất làm ngọt là sucroza.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



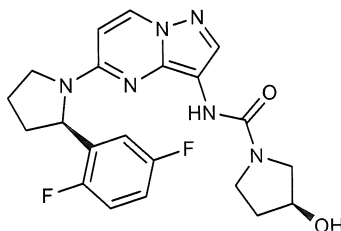
(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan, bazơ, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, bazơ là hợp chất xitrat (ví dụ, natri xitrat). Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dihydrat.

Theo một số phương án, chất làm ngọt là sucroza.

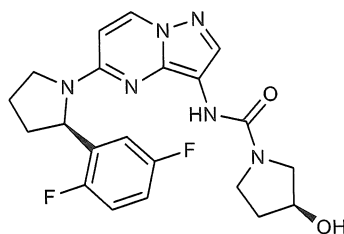
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng này chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng và chất đệm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

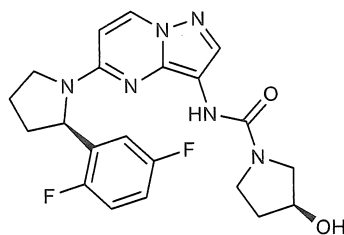
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; chất đệm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng; chất làm ngọt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng; chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

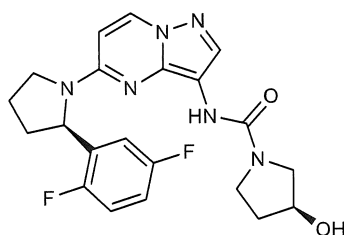
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng này chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; bazơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng; chất làm ngọt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng; chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):

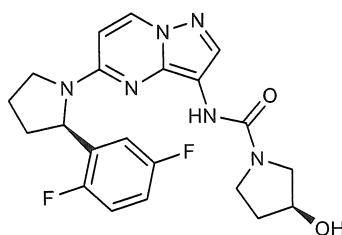


(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng này chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất đệm là natri xitrat dihydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất làm ngọt là sucroza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến

2% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

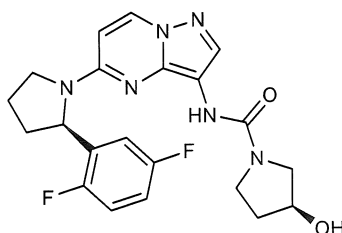
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa bazơ chứa natri xitrat dihydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất làm ngọt là sucroza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

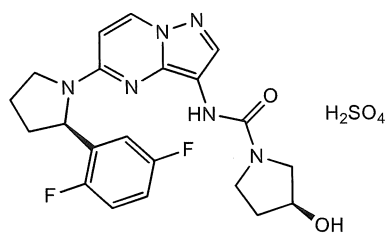
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chế phẩm dạng lỏng này chứa chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa natri xitrat dihydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất làm ngọt là sucroza có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Chế phẩm dạng lỏng này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng này.

Các chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I), dạng này có công thức (I-HS):



I-HS

Theo một số phương án, dạng tinh thể có thể được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ trên đồ thị nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) (có góc $2\theta^\circ$) bằng $8,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$, và $38,5\pm 0,2$.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị. Phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt và

cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt, xác định xem bệnh ung thư này có phải qua trung gian Trk kinaza hay không và nếu bệnh ung thư này được xác định là trung gian bởi Trk kinaza, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt, khi xác định được bệnh ung thư qua trung gian Trk kinaza, cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây

Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư họng, bệnh ung thư thực quản, hoặc tổ hợp của các bệnh này.

Theo một số phương án, bệnh nhân là trẻ nhỏ, trẻ em, thanh thiếu niên, hoặc người lớn tuổi.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị. Phương pháp này bao gồm bước xác định xem bệnh ung thư này có liên quan với và/hoặc có một hoặc nhiều dấu hiệu trong số sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại, và sự đột biến của Trk kinaza hay không và nếu bệnh ung thư này được xác định là có liên quan với và/hoặc có một hoặc nhiều dấu hiệu trong số sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại, và sự đột biến của Trk kinaza, cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị. Phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh ung thư có liên quan với và/hoặc có một hoặc nhiều dấu hiệu trong số sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại, và sự đột biến của Trk kinaza hay và cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều

trị, phương pháp này bao gồm bước xác định xem bệnh ung thư có phải qua trung gian Trk kinaza hay không, và nếu bệnh ung thư này được xác định là trung gian bởi Trk kinaza, cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng cần điều trị, phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh ung thư trung gian bởi Trk kinaza, và cho đối tượng này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh cho đối tượng. Phương pháp này bao gồm bước tiến hành thử nghiệm trên mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng này có bị rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc nồng độ của chúng hay không. Phương pháp này cũng bao gồm bước cho đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc nồng độ của chúng là sự dịch mã của nhiễm sắc thể gây ra sự dịch mã của protein dung hợp Trk. Protein dung hợp Trk có thể được chọn từ nhóm bao gồm: TP53-TrkA, LMNA-TrkA, CD74-TrkA, TFG-TrkA, TPM3-TrkA, NFASC-TrkA, BCAN-TrkA, MPRIP-TrkA, TPR-TrkA, RFWD2-TrkA, IRF2BP2-TrkA, SQSTM1-TrkA, SSBP2-TrkA, RABGAP1L-TrkA, C18ORF8-TrkA, RNF213-TrkA, TBC1D22A-TrkA, C20ORF112-TrkA, DNER-TrkA, ARHGEF2-TrkA, CHTOP-TrkA, PPL-TrkA, PLEKHA6-TrkA, PEAR1-TrkA, MRPL24-TrkA, MDM4-TrkA, LRRC71-TrkA, GRIPAP1-TrkA, EPS15-TrkA, DYNC2H1-TrkA, CEL-TrkA, EPHB2-TrkA, TGF-TrkA, NACC2-TrkB, QKI-TrkB, AFAP1-TrkB, PAN3-TrkB, SQSTM1-TrkB, TRIM24-TrkB, VCL-TrkB, AGBL4-TrkB, DAB2IP-TrkB, ETV6-TrkC, BTBD1-TrkC, LYN-TrkC, RBPMS-TrkC, EML4-TrkC, HOMER2-TrkC, TFG-TrkC, FAT1-TrkC, và TEL-TrkC.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính của chúng là một hoặc nhiều đột biến điểm trong gen. Gen NTRK có thể là gen NTRK1, và một hoặc nhiều đột biến điểm trong gen NTRK1 có thể gây ra sự dịch mã của protein TrkA có sự thay thế của một hoặc nhiều vị trí axit amin sau: 33, 336, 337, 324, 420, 444, 517, 538, 649, 682, 683, 702, và 1879.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều đột biến điểm trong gen NTRK1 gây ra sự dịch mã của protein TrkA có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin sau: R33W, A336E, A337T, R324Q, R324W, V420M, R444Q, R444W, G517R, G517V, K538A, R649W, R649L, R682S, V683G, R702C, và C1879T.

Các dấu hiệu và ưu điểm của sáng chế được mô tả và không giới hạn trong phần bản chất kỹ thuật của sáng chế này và phần mô tả chi tiết sau đây. Nhiều dấu hiệu và ưu điểm khác sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét phần hình vẽ, mô tả và yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện đồ thị nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffraction: XRPD) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2, theo một phương án của sáng chế.

Fig.2 thể hiện profin thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai đồng thời (thermogravimetric/differential thermal analyzer: TG/DTA) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2, theo một phương án của sáng chế.

Fig.3 thể hiện profin thu được từ phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2, theo một phương án của sáng chế.

Fig.4A và Fig.4B thể hiện hình ảnh thu được từ kính hiển vi ánh sáng phân cực (polarized light microscopy: PLM) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2 dưới A) ánh sáng không phân cực và (B) ánh sáng phân cực, theo một số phương án của sáng chế.

Fig.5 thể hiện profin đường đẳng nhiệt hấp hơi động học (dynamic vapor sorption: DVS) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2, theo một phương án của sáng chế.

Fig.6 thể hiện profin phổ hồng ngoại (infrared: IR) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) điều chế được theo Ví dụ 2, theo một phương án của sáng chế.

Fig.7 thể hiện đồ thị XRPD của dạng bazơ tự do vô định hình của hợp chất có công thức I, theo một phương án của sáng chế.

Fig.8 thể hiện đồ thị nhiễu xạ bột tia X (XRPD) của dạng tinh thể (có công thức I-HS).

Fig.9 thể hiện sơ đồ hướng dẫn quy trình bào chế chế phẩm dạng dung dịch dùng cho trẻ em của dạng tinh thể (có công thức I-HS).

Fig.10 là tập hợp 6 hình ảnh chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance: MR) thể hiện não và cổ của bệnh nhân được chẩn đoán là mắc bệnh sacrom sọ trẻ em. Hình (A) và (B) là ảnh chụp MR của não và cổ cho thấy khối tăng tương phản có kích thước 20mm x 19mm x 18mm liên quan đến nền xương sọ của hố sọ giữa, ngay trước và dưới cấu trúc tai trong ở thời điểm 5 tuần sau khi phẫu thuật cắt bỏ. Hình (C) và (D) là hình ảnh MR của não và cổ thể hiện sự giảm đáng kể kích thước và mức độ tăng tương phản của khối u theo thời gian là hơn 90% so với thời điểm ban đầu khi kết thúc liệu trình 1 (ngày 28) khi bệnh nhân được cho sử dụng muối hydro sulfat của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit, hai lần mỗi ngày (BID). Hình (E) và (F) là hình ảnh MR của não và cổ được chụp khi kết thúc liệu trình 2, các hình ảnh này khẳng định sự giảm kích thước và cho thấy sự giảm mức độ tương phản liên tục, điều này khẳng định sự đáp ứng một phần.

Fig.11 thể hiện danh mục trình tự của polypeptit TrkA kiểu đại làm ví dụ (SEQ ID NO: 1).

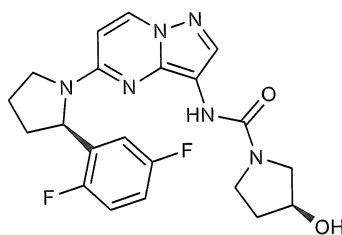
Fig.12 thể hiện danh mục trình tự của polypeptit TrkA kiểu đại làm ví dụ (SEQ ID NO: 2).

Fig.13 thể hiện danh mục trình tự của polypeptit TrkA kiểu đại làm ví dụ (SEQ ID NO: 3).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit, muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và mô tả việc sử dụng các dạng lỏng này trong việc điều trị chứng đau, tình trạng viêm, bệnh ung thư, và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Sáng chế đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa chất hòa tan và hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 7%, nằm trong khoảng từ 1% khối lượng đến 3% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 1,5% khối lượng đến 2,5% khối lượng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,5% khối lượng, 1% khối lượng, 2% khối lượng, 3% khối lượng, 4% khối lượng, 5% khối lượng, 6% khối lượng, hoặc khoảng 7% khối lượng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 2% khối lượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có nồng độ nằm trong khoảng từ 5mg/ml đến 50mg/ml, nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml, hoặc nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Ví dụ, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng có thể có nồng độ khoảng 5mg/ml, 10mg/ml, 15mg/ml, 20mg/ml, 25mg/ml, 30mg/ml, 35mg/ml, 40mg/ml, 45mg/ml, hoặc khoảng 50mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng có thể có mặt với nồng độ khoảng 20mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Các chế phẩm được đề xuất ở đây có thể chứa chất hòa tan có tác dụng làm tăng độ tan của hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất hòa tan là hợp chất hữu cơ phân cực có một hoặc nhiều nhóm hydroxyl. Chất hòa tan cũng có khả năng làm cho nồng độ của hợp chất có công thức (I) đạt được cao hơn (ví dụ, bazơ tự do) trong dung dịch nước so với khi hòa tan trong pha nước của hợp chất có công thức (I) trong khoảng độ pH tương tự mà không có chất hòa tan. Chất hòa tan có thể bao gồm, ví dụ, xyclodextrin, glycol, glyxerol, polyetylen

glycol, hệ giải phóng dược chất tự nhũ hóa (self-emulsifying drug delivery system: SEDDS), hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, cyclodextrin có thể bao gồm α -cyclodextrin, dẫn xuất β -cyclodextrin, dẫn xuất δ -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, hoặc hỗn hợp dẫn xuất của chúng. Ví dụ, chất hòa tan có thể là cyclodextrin. Chất hòa tan có thể bao gồm dẫn xuất β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, chất hòa tan có thể là hydroxy alkyl- γ -cyclodextrin. Theo một số phương án, chất hòa tan là β -cyclodextrin bao gồm ít nhất một hợp chất trong số hydroxy alkyl- β -cyclodextrin (ví dụ, hydroxypropyl- β -cyclodextrin) hoặc sulfoalkyl ete- β -cyclodextrin (ví dụ, sulfobutyl ete- β -cyclodextrin). Ví dụ, chất hòa tan dạng lỏng có thể là hydroxypropyl- β -cyclodextrin. Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVASOL® W7 HP (hydroxypropyl- β -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là KLEPTOSE® HP (hydroxypropyl- β -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVAMAX® W7 (β -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAPTISOL® (sulfoalkyl ete- β -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVASOL® W7 M (metyl- β -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVASOL® W8 HP (hydroxypropyl- γ -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVAMAX® W8 (γ -cyclodextrin). Theo một số phương án, cyclodextrin là CAVAMAX® W6 (α -cyclodextrin).

Hệ SEDDS là hỗn hợp đẳng hướng của các dầu, chất hoạt động bề mặt, dung môi và đồng dung môi/chất hoạt động bề mặt, có thể được sử dụng để cải thiện mức độ hấp thụ qua đường miệng của các hợp chất là dược chất có tính ưa chất béo cao. Ví dụ, xem tài liệu: Tarate, B. et al., *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* (2014) Vol. 8.

Theo một số phương án, phân tử poly(etylen glycol) là polyme mạch thẳng. Phân tử lượng của PEG mạch thẳng này có thể nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 100000 Da. Ví dụ, PEG mạch thẳng được sử dụng ở đây có thể có phân tử lượng khoảng 100000 Da, 95000 Da, 90000 Da, 85000 Da, 80000 Da, 75000 Da, 70000 Da, 65000 Da, 60000 Da, 55000 Da, 50000 Da, 45000 Da, 40000 Da, 35000 Da, 30000 Da, 25000 Da, 20000 Da, 15000 Da, 10000 Da, 9000 Da, 8000 Da, 7000 Da, 6000 Da, 5000 Da, 4000 Da, 3000 Da, 2000 Da, hoặc 1000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch thẳng nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 50000 Da. Theo một số

phương án, phân tử lượng của PEG mạch thẳng nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 40000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch thẳng nằm trong khoảng từ 5000 Da đến 40000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch thẳng nằm trong khoảng từ 5000 Da đến 20000 Da.

Theo một số phương án, phân tử poly(etylen glycol) là polyme mạch nhánh. Phân tử lượng của PEG mạch nhánh có thể nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 100000 Da. Ví dụ, PEG mạch nhánh được sử dụng ở đây có thể có phân tử lượng khoảng 100000 Da, 95000 Da, 90000 Da, 85000 Da, 80000 Da, 75000 Da, 70000 Da, 65000 Da, 60000 Da, 55000 Da, 50000 Da, 45000 Da, 40000 Da, 35000 Da, 30000 Da, 25000 Da, 20000 Da, 15000 Da, 10000 Da, 9000 Da, 8000 Da, 7000 Da, 6000 Da, 5000 Da, 4000 Da, 3000 Da, 2000 Da, hoặc 1000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch nhánh nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 50000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch nhánh nằm trong khoảng từ 1000 Da đến 40000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch nhánh nằm trong khoảng từ 5000 Da đến 40000 Da. Theo một số phương án, phân tử lượng của PEG mạch nhánh nằm trong khoảng từ 5000 Da đến 20000 Da.

Theo một số phương án, chất hòa tan có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng, nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 25% khối lượng, nằm trong khoảng từ 10% khối lượng đến 20% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 13% khối lượng đến 17% khối lượng. Ví dụ, chất hòa tan có thể có mặt với lượng khoảng 5% khối lượng, 7% khối lượng, 10% khối lượng, 13% khối lượng, 15% khối lượng, 17% khối lượng, 20% khối lượng, 23% khối lượng, 26% khối lượng, 30% khối lượng hoặc khoảng 35% khối lượng. Theo một số phương án, chất hòa tan có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng 15% khối lượng.

Chất đệm có thể được cho thêm vào chế phẩm dạng lỏng để điều chỉnh độ pH của chế phẩm này đến độ pH mong muốn. Theo một số phương án, chất đệm có thể được cho thêm với lượng để điều chỉnh độ pH của chế phẩm đến mức nằm trong khoảng từ 2 đến 7, nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5, hoặc nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Ví dụ, chất đệm có thể được cho thêm với lượng để điều chỉnh độ pH của chế phẩm đến mức khoảng 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, hoặc khoảng 7,0. Theo một số phương án, chất đệm có thể được cho thêm với lượng để điều chỉnh độ pH của chế

phẩm đến mức khoảng 3,5. Theo một số phương án, chất đệm bao gồm chất đệm xitrat, chất đệm lactat, chất đệm phosphat, chất đệm maleat, chất đệm tartrat, chất đệm succinat, chất đệm axetat, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm bao gồm lithi lactat, natri lactat, kali lactat, canxi lactat, lithi phosphat, natri phosphat, kali phosphat, canxi phosphat, lithi maleat, natri maleat, kali maleat, canxi maleat, lithi tartrat, natri tartrat, kali tartrat, canxi tartrat, lithi succinat, natri succinat, kali succinat, canxi succinat, lithi axetat, natri axetat, kali axetat, canxi axetat, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm là chất đệm xitrat. Ví dụ, chất đệm xitrat có thể bao gồm ít nhất một hợp chất trong số lithi xitrat monohydrat, natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, lithi xitrat dihydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, lithi xitrat trihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, lithi xitrat tetrahydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, lithi xitrat pentahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, lithi xitrat hexahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, canxi xitrat heptahydrat, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất đệm có thể bao gồm natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat. Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat dihydrat.

Theo một số phương án, chất đệm có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,3% khối lượng đến 4% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,0% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 1,5% khối lượng. Ví dụ, chất đệm có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,1% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,9% khối lượng, 1,1%

khối lượng, 1,5% khối lượng, 2,0% khối lượng, 2,5% khối lượng, 3,0% khối lượng, 3,5% khối lượng, 4,0% khối lượng, hoặc khoảng 5% khối lượng. Theo một số phương án, chất đệm có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,9% khối lượng.

Độ pH của chế phẩm dạng lỏng có thể được điều chỉnh đến mức mong muốn. Theo một số phương án, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh để nằm trong khoảng từ 2 đến 7, nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5, hoặc nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Ví dụ, độ pH của chế phẩm có thể được điều chỉnh đến mức khoảng 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 6,0, hoặc khoảng 7,0. Theo một số phương án, độ pH của chế phẩm được điều chỉnh đến mức khoảng 3,5. Theo một số phương án này, khi độ pH của chế phẩm dạng lỏng được điều chỉnh đến độ pH mong muốn, chế phẩm dạng lỏng chứa bazơ. Theo một số phương án, bazơ được chọn từ xitrat, lactat, phosphat, maleat, tartrat, succinat, axetat, cacbonat, hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, bazơ bao gồm lithi lactat, natri lactat, kali lactat, canxi lactat, lithi phosphat, natri phosphat, kali phosphat, canxi phosphat, lithi maleat, natri maleat, kali maleat, canxi maleat, lithi tartrat, natri tartrat, kali tartrat, canxi tartrat, lithi succinat, natri succinat, kali succinat, canxi succinat, lithi axetat, natri axetat, kali axetat, canxi axetat, natri cacbonat, kali cacbonat, canxi cacbonat, natri bicarbonat, kali bicarbonat, canxi bicarbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, bazơ là hợp chất xitrat. Ví dụ, xitrat có thể bao gồm ít nhất một hợp chất trong số lithi xitrat monohydrat, natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, lithi xitrat dihydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, lithi xitrat trihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, lithi xitrat tetrahydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, lithi xitrat pentahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, lithi xitrat hexahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, canxi xitrat heptahydrat, hoặc các hỗn hợp của chúng. Bazơ có thể bao gồm natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, canxi xitrat heptahydrat, hoặc các hỗn hợp của chúng. Bazơ có thể bao gồm natri xitrat monohydrat, kali xitrat monohydrat, canxi xitrat monohydrat, natri xitrat dihydrat, kali xitrat dihydrat, canxi xitrat dihydrat, natri xitrat trihydrat, kali xitrat trihydrat, canxi xitrat trihydrat, natri xitrat tetrahydrat, kali xitrat tetrahydrat, canxi xitrat tetrahydrat, natri xitrat pentahydrat, kali xitrat pentahydrat, canxi xitrat pentahydrat, natri xitrat hexahydrat, kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, lithi xitrat heptahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, canxi xitrat heptahydrat, hoặc các hỗn hợp của chúng.

kali xitrat hexahydrat, canxi xitrat hexahydrat, natri xitrat heptahydrat, kali xitrat heptahydrat, hoặc canxi xitrat heptahydrat. Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dihydrat.

Theo một số phương án, bazơ có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,3% khối lượng đến 4% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,0% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 1,5% khối lượng. Ví dụ, bazơ có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,1% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,9% khối lượng, 1,1% khối lượng, 1,5% khối lượng, 2,0% khối lượng, 2,5% khối lượng, 3,0% khối lượng, 3,5% khối lượng, 4,0% khối lượng, hoặc khoảng 5% khối lượng. Theo một số phương án, bazơ có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,9% khối lượng. Ví dụ, xitrat có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,3% khối lượng đến 4% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,5% khối lượng đến 3,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,6% khối lượng đến 3% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,5% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 2,0% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,7% khối lượng đến 1,5% khối lượng. Theo một số phương án, xitrat có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,1% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng, 0,9% khối lượng, 1,1% khối lượng, 1,5% khối lượng, 2,0% khối lượng, 2,5% khối lượng, 3,0% khối lượng, 3,5% khối lượng, 4,0% khối lượng, hoặc khoảng 5% khối lượng. Ví dụ, xitrat có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,9% khối lượng.

Chế phẩm dạng lỏng có thể có độ pH nằm trong khoảng từ 2 đến 8, nằm trong khoảng từ 2,5 đến 6, nằm trong khoảng từ 3 đến 4, hoặc nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng có thể có độ pH bằng khoảng 2, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, hoặc khoảng 5. Theo một số phương án, chế phẩm này có thể có độ pH bằng khoảng 3,5.

Chất làm ngọt có thể được cho thêm vào chế phẩm dạng lỏng để làm cho nó ít đắng hơn hoặc có vị ngon, hoặc cả hai dấu hiệu này. Các chất làm ngọt thích hợp để cho thêm vào chế phẩm có thể bao gồm cả chất làm ngọt tự nhiên và chất làm ngọt

nhân tạo. Theo một số phương án, chất làm ngọt là chất làm ngọt nhân tạo và có thể bao gồm chất làm ngọt đậm đặc hoặc chất làm ngọt ở mức độ cao. Các chất làm ngọt đậm đặc thường được sử dụng làm chất thay thế đường hoặc dạng khác của đường do chúng có độ ngọt hơn đường nhiều lần nhưng chỉ làm tăng lượng calo rất ít hoặc không làm tăng lượng này khi được cho thêm vào thực phẩm. Các chất làm ngọt đậm đặc làm ví dụ bao gồm sorbitol, sucroza, các hợp chất sacarin như natri sacarin, các hợp chất xyclamat như natri xyclamat, aspartam, sucraloza, thaumatin, và axesulfam K. Theo một số phương án, chất làm ngọt là đường tự nhiên. Ví dụ, các đường như monosacarit, disacarit và polysacarit có thể được sử dụng trong chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây. Đường có thể bao gồm xyloza, riboza, glucoza, mannoza, galactoza, fructoza, dextroza, sucroza, maltoza, tinh bột được thủy phân một phần hoặc sirô ngô, và các rượu đường như sorbitol, xylitol, manitol, glyxerin, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất làm ngọt. Chất làm ngọt có thể là đường. Ví dụ, chất làm ngọt có thể là sucroza. Ví dụ, chất làm ngọt có thể là ORA-SWEET®, chất làm ngọt có thể bao gồm nước tinh khiết, sucroza, glyxerin, sorbitol, và chất tạo hương vị; được đệm axit xitric và natri phosphat; và được bảo quản bằng metylparaben và kali sorbat. Chất làm ngọt cũng có thể là chất làm ngọt đậm đặc. Chất làm ngọt đậm đặc có thể là sucraloza. Ví dụ, chất làm ngọt có thể là ORA-SWEET SF®, chất làm ngọt không chứa đường bao gồm nước tinh khiết, glyxerin, sorbitol, natri sacarin, gôm xanthan, và chất tạo hương vị; được đệm axit xitric và natri xitrat; và được bảo quản bằng metylparaben (0,03%), kali sorbat (0,1%), và propylparaben (0,008%).

Theo một số phương án, chất làm ngọt bao gồm một hoặc nhiều chất trong số sucroza, glyxerin, sorbitol, và chất tạo hương vị. Theo một số phương án này, chất làm ngọt còn bao gồm axit xitric và natri phosphat. Theo một số phương án này, chất làm ngọt có thể bao gồm chất bảo quản, như metylparaben và kali sorbat. Ví dụ, chất làm ngọt bao gồm sucroza, glyxerin, sorbitol, chất tạo hương vị, axit xitric, natri phosphat, metylparaben, và kali sorbat. Theo một số phương án, chất làm ngọt bao gồm một hoặc nhiều chất trong số glyxerin, sorbitol, natri sacarin, gôm xanthan, và chất tạo hương vị. Theo một số phương án này, chất làm ngọt còn bao gồm axit xitric và natri xitrat. Theo một số phương án này, chất làm ngọt bao gồm chất bảo quản, như metylparaben, kali sorbat, và propylparaben. Ví dụ, chất làm ngọt có thể bao gồm

glyxerin, sorbitol, natri sacarin, gôm xanthan, chất tạo hương vị, axit xitric và natri xitrat, metylparaben (0,03%), kali sorbat (0,1%), và propylparaben (0,008%).

Theo một số phương án, chất làm ngọt có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng, nằm trong khoảng từ 35% khối lượng đến 65% khối lượng, nằm trong khoảng từ 40% khối lượng đến 60% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 45% khối lượng đến 55% khối lượng. Ví dụ, chất làm ngọt có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 30% khối lượng, 35% khối lượng, 40% khối lượng, 45% khối lượng, 50% khối lượng, 55% khối lượng, 60% khối lượng, 65% khối lượng, hoặc khoảng 70% khối lượng. Theo một số phương án, chất làm ngọt có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 50% khối lượng.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng còn chứa chất che vị đắng. Chất che vị đắng có thể bao gồm hương liệu loại che vị tự nhiên 231a12 (Abelei®), hương liệu loại che vị đắng tự nhiên 231a39 (Abelei®), hương liệu che vị đắng, (FONA®) tự nhiên, và hương liệu làm thay đổi vị FINATECH, tự nhiên.

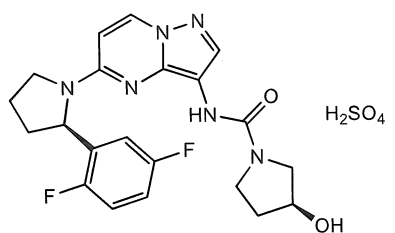
Chất che vị đắng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 1,0% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Ví dụ, chất che vị đắng có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,01% khối lượng, 0,1% khối lượng, 0,2% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,4% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng, 1,0% khối lượng, 1,5% khối lượng, hoặc 2,0% khối lượng. Theo một số phương án, chất che vị đắng có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,4% khối lượng.

Chất tạo hương vị có thể được đưa vào chế phẩm dạng lỏng sao cho chế phẩm cuối có vị ngon và gần như không đắng. Chất tạo hương vị có thể bao gồm ít nhất một chất trong số chất tạo hương vị tự nhiên, chất tạo hương vị trái cây tự nhiên, chất tạo hương vị nhân tạo, chất tạo hương vị trái cây nhân tạo, chất làm tăng hương vị, hoặc hỗn hợp của chúng. Các chất tạo hương vị làm ví dụ có thể được tìm thấy, ví dụ, trong tài liệu US CFR 21 § 172,515 (ngày 01.04.2015), tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó. Ví dụ, tinh dầu quế, mâm xôi, cam, cây thích, hỗn hợp bơ đường, sirô cam thảo (cây cam thảo), trái cây, quả mọng, vanin, sirô cây keo, côca, sô-cô-la-bạc hà, cây anh đào đại, cây hồ đào, eriodictyol, kẹo cao su, tinh

đầu bưởi, chanh, thực quỳ dược, cây guarana, cà phê, đào, chanh, thì là, mơ, mật ong, bạc hà, cây lộc đề, và anh đào. Theo một số phương án, chất tạo hương vị có thể là chất tạo hương vị làm thay đổi vị tự nhiên FONATECH®. Chất tạo hương vị có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng, nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 0,1% khối lượng, hoặc nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Ví dụ, chất tạo hương vị có thể có mặt với lượng khoảng 0,01% khối lượng, 0,1% khối lượng, 0,2% khối lượng, 0,3% khối lượng, 0,4% khối lượng, 0,5% khối lượng, 0,7% khối lượng, 1,0% khối lượng, 1,5% khối lượng, hoặc 2,0% khối lượng. Theo một số phương án, chất tạo hương vị có thể có mặt trong chế phẩm dạng lỏng với lượng khoảng 0,5% khối lượng.

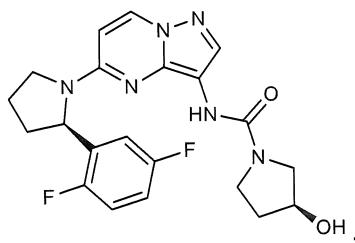
Chế phẩm dạng lỏng cũng có thể chứa chất tạo màu.

Các chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây có thể được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I). Dạng tinh thể này có thể có công thức (I-HS):



I-HS

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):

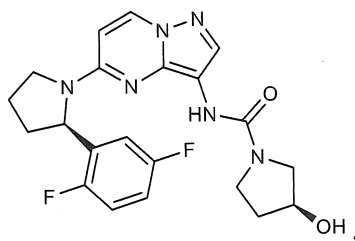


(I)

muối dược dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan và chất đệm. Theo một số phương án, chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4 và

hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Chất đệm có thể là natri xitrat dihydrat.

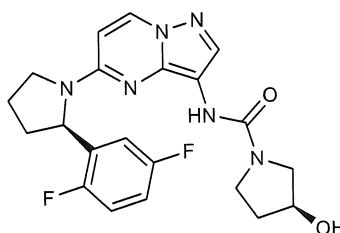
Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan và bazơ. Theo một số phương án, chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 2,5 đến 5,5. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4 và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Bazơ có thể là natri xitrat dihydrat.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):

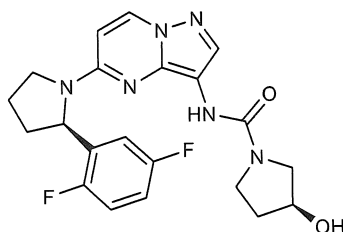


(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, chất đệm, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị. Theo một số phương án, chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4 và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Theo một số phương án, chất đệm

là natri xitrat dihydrat. Theo một số phương án, chất làm ngọt là sucroza.

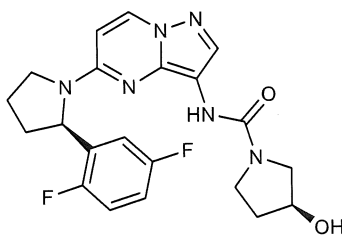
Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, bazơ, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị. Theo một số phương án, chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4 và hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, có mặt với nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng. Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dihydrat. Theo một số phương án, chất làm ngọt là sucroza.

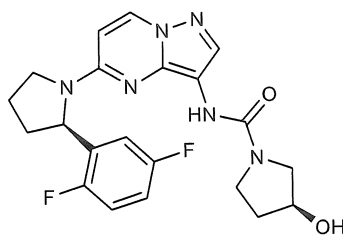
Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, chất đệm, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4.

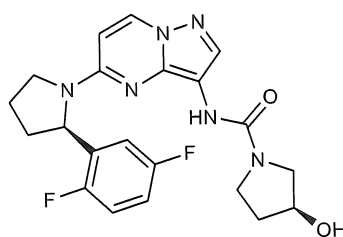
Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, bazơ, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị, trong đó chế phẩm này có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4.

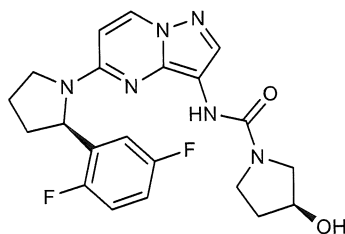
Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, chất đệm, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị, trong đó hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit có công thức (I):

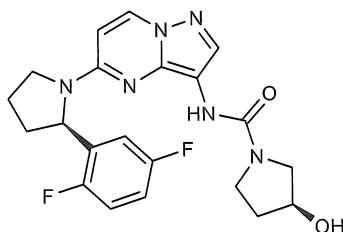


(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, chất hòa tan, bazơ, chất làm ngọt, chất che vị đắng, và chất tạo hương vị, trong đó hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 15mg/ml đến 35mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế cũng đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

- (a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

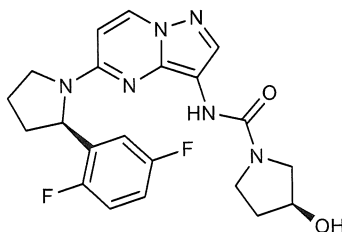
muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

- (b) chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; và

- (c) chất đệm có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Theo một số phương án, chất đệm chứa natri xitrat dehydrat. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất làm ngọt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Theo một số phương án, chất làm ngọt là sucroza. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

- (a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

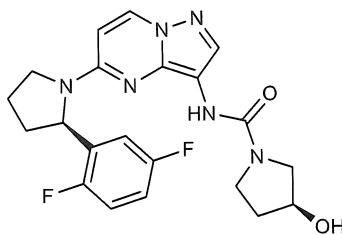
- (b) chất hòa tan có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối

lượng; và

(c) bazơ có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng. Theo một số phương án, bazơ chứa natri xitrat dehydrat. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất làm ngọt có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng. Theo một số phương án, chất làm ngọt chứa sucroza. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm này còn chứa chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

(a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

(b) chất hòa tan (ví dụ, xyclodextrin như a hydroxypropyl- β -cyclodextrin) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; và

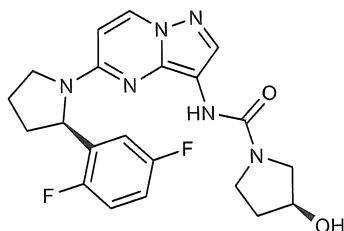
(c) chất đệm (ví dụ, chất đệm xitrat như natri xitrat) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng;

(d) chất làm ngọt (ví dụ, chất làm ngọt chứa sucroza hoặc chất làm ngọt đậm đặc) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng;

(e) chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và (f) chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

(a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

(b) chất hòa tan (ví dụ, xyclodextrin như hydroxypropyl- β -cyclodextrin) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; và

(c) bazơ (ví dụ, xitrat như natri xitrat) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng;

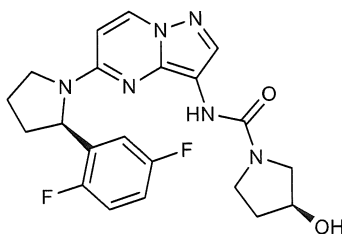
(d) chất làm ngọt (ví dụ, chất làm ngọt chứa sucroza hoặc chất làm ngọt đậm đặc) có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng;

(e) chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và (f) chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong

khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

(a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

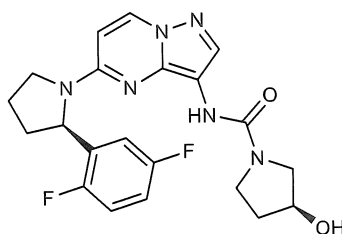
muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

(b) hydroxypropyl- β -cyclodextrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; và

- (c) natri xitrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng;
- (d) sucroza hoặc chất làm ngọt đậm đặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng;
- (e) chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và (f) chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm dạng lỏng chứa:

- (a) hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



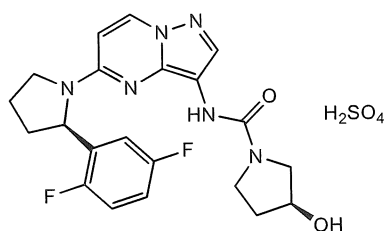
(I)

muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng;

- (b) hydroxypropyl- β -xyclodextrin có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 5% khối lượng đến 35% khối lượng; và
- (c) natri xitrat dihydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1% khối lượng đến 5% khối lượng;
- (d) sucroza hoặc chất làm ngọt đậm đặc có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 30% khối lượng đến 70% khối lượng;
- (e) chất che vị đắng có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% khối lượng đến 0,5% khối lượng; và (f) chất tạo hương vị có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,01% khối lượng đến 2% khối lượng. Theo một số phương án, chế phẩm có độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 4. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có nồng độ nằm trong khoảng từ 20mg/ml đến 30mg/ml trong chế phẩm dạng lỏng.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng được điều chế từ muối được dụng của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, muối được dụng là muối hydro sulfat. Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có

công thức (I). Ví dụ, dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có thể có công thức (I-HS):



I-HS

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $18,4\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, và $24,0\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, và $24,0\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $19,2\pm0,2$, $20,2\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $21,5\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, và $24,0\pm0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm0,2$, $15,3\pm0,2$, $16,5\pm0,2$, $18,4\pm0,2$, $19,2\pm0,2$, $19,9\pm0,2$, $20,2\pm0,2$, $20,7\pm0,2$, $21,5\pm0,2$, $22,1\pm0,2$, $23,1\pm0,2$, $24,0\pm0,2$, $24,4\pm0,2$, $25,6\pm0,2$, $26,5\pm0,2$, $27,6\pm0,2$, $28,2\pm0,2$, $28,7\pm0,2$, $30,8\pm0,2$, và $38,5\pm0,2$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD về cơ bản như được thể hiện trên Fig.1 hoặc Fig.8.

Theo một số phương án, dạng tinh thể có sự khởi phát đến nhiệt tối đa nằm trong khoảng từ 193 đến 205°C , khi được xác định bằng phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có nhiệt nóng chảy bằng khoảng $2,415$ mW, khi được xác định bằng phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị. Phương pháp này bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây.

Theo một số phương án, bệnh ung thư gây ra chứng khó nuốt hoặc nuốt khó. Ví dụ, bệnh ung thư có thể là bệnh ung thư vùng đầu và cổ, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư họng, hoặc bệnh ung thư thực quản. Theo một số phương án, bệnh nhân mắc

bệnh ung thư có sự nuốt khó do một hoặc nhiều hiện tượng xơ hóa ở họng, thực quản, hoặc miệng; sự nhiễm khuẩn ở miệng hoặc thực quản (ví dụ, do liệu pháp xạ trị hoặc liệu pháp hóa trị), hiện tượng sưng hoặc thu hẹp của họng hoặc thực quản (ví dụ, do liệu pháp xạ trị hoặc phẫu thuật); sự thay đổi với miệng, hàm, họng, hoặc thực quản do phẫu thuật; viêm niêm mạc, gây đau nhức, đau hoặc viêm ở họng, thực quản, hoặc miệng; chứng khô miệng, thường được gọi là miệng khô (ví dụ, do liệu pháp xạ trị hoặc liệu pháp hóa trị).

Theo một số phương án, bệnh nhân là trẻ nhỏ, trẻ em, thanh thiếu niên, hoặc người lớn tuổi.

Theo một số phương án, bệnh nhân có chứng khó nuốt. Chứng khó nuốt này có thể là chứng khó nuốt ở miệng-hầu. Chứng khó nuốt ở miệng-hầu có thể xuất hiện do bệnh ung thư (ví dụ, một số bệnh ung thư và một số phương pháp điều trị bệnh ung thư, như chiếu xạ, có thể gây ra chứng nuốt khó), các rối loạn thần kinh (ví dụ, một số rối loạn như bệnh xơ cứng rải rác, chứng loạn dưỡng cơ và bệnh Parkinson, có thể gây ra chứng khó nuốt), sự tổn thương thần kinh (ví dụ, sự tổn thương thần kinh đột ngột, như do đột quỵ hoặc sự tổn thương não hoặc tủy sống, làm ảnh hưởng đến khả năng nuốt của đối tượng, và túi thừa ở hầu).

Theo một số phương án, bệnh nhân có các rối loạn thần kinh (ví dụ, một số rối loạn, như bệnh xơ cứng rải rác, chứng loạn dưỡng cơ và bệnh Parkinson, có thể gây ra chứng khó nuốt), sự tổn thương thần kinh (ví dụ, sự tổn thương thần kinh đột ngột, như do đột quỵ hoặc sự tổn thương não hoặc tủy sống, làm ảnh hưởng đến khả năng nuốt của đối tượng), và túi thừa ở hầu.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt (ví dụ, nuốt khó). Phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt. Phương pháp này còn bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, chứng khó nuốt là chứng khó nuốt ở miệng-hầu.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt. Phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt. Phương pháp này còn bao gồm bước xác định xem bệnh ung thư có phải do trung gian Trk kinaza gây ra hay không. Nếu bệnh ung thư này được xác

định là trung gian bởi Trk kinaza, cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được mô tả ở đây. Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư ở bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt. Phương pháp này bao gồm bước xác định bệnh nhân cần điều trị có chứng khó nuốt. Phương pháp này còn bao gồm bước xác định bệnh ung thư do Trk kinaza làm trung gian gây ra, và cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, chứng khó nuốt là chứng khó nuốt ở miệng-hầu. Chứng khó nuốt ở miệng-hầu có thể xuất hiện do bệnh ung thư (ví dụ, một số bệnh ung thư và một số phương pháp điều trị bệnh ung thư, như việc chiếu xạ, có thể gây ra chứng nuốt khó), các rối loạn thần kinh (ví dụ, một số rối loạn, như bệnh xơ cứng rải rác, chứng loạn dưỡng cơ và bệnh Parkinson, có thể gây ra chứng khó nuốt), sự tổn thương thần kinh (ví dụ, sự tổn thương thần kinh đột ngột, như do đột quỵ hoặc sự tổn thương não hoặc tủy sống, làm ảnh hưởng đến khả năng nuốt của đối tượng), và túi thừa ở hầu.

Dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I)

Như được bàn luận ở đây, các chế phẩm dạng lỏng có thể được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit (có công thức I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dạng tinh thể là dạng có công thức I-HS.

Như được thể hiện trên Fig.1, theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có thể được đặc trưng bởi đồ thị nhiễu xạ bột tia X của nó (XRPD). Đồ thị XRPD được tiến hành trên máy nhiễu xạ tia X D5000 bằng cách sử dụng bức xạ $\text{CuK}\alpha 1$, chiều dài bước sóng 0,1540562 nm, nguồn ống được bịt kín để có tiêu điểm rất nhỏ từ Siemens bằng cách quét các mẫu có góc 2-theta nằm trong khoảng từ 3 đến 40° với khoảng cách bước của góc 2-theta bằng 0,0200° và thời gian của mỗi bước là 1 giây. Tốc độ quét hữu hiệu là 0,0200°/giây với điện áp của thiết bị là 40kV và thiết lập dòng bằng 40mA. Các mẫu được phân tích bằng cách sử dụng khe phân kỳ có kích thước bằng 2mm theo chế độ phản xạ trong các điều kiện thử nghiệm sau.

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với

ít nhất 20 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), như được liệt kê trong Bảng 1.

Bảng 1. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí [$2\theta^\circ$]	FWHM [$2\theta^\circ$]	khoảng cách d [Å]	Cường độ tương đối [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
15,25	0,14	5,81	12,24
16,39	0,13	5,40	13,92
18,37	0,13	4,82	43,65
19,08	0,14	4,65	19,60
19,79	0,11	4,48	9,83
20,15	0,25	4,40	25,09
20,61	0,13	4,31	100,00
21,47	0,21	4,14	24,71
22,01	0,12	4,03	14,45
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52
24,35	0,21	3,65	10,05
25,58	0,13	3,48	8,11
26,48	0,17	3,36	9,76
27,50	0,14	3,24	7,70
28,17	0,17	3,16	11,60
28,58	0,19	3,12	10,85
30,77	0,29	2,90	8,48
38,47	0,21	2,34	10,97

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 8 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), đồ thị này chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 15%, như được liệt kê trong Bảng 2.

Bảng 2. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí [$2\theta^\circ$]	FWHM [$2\theta^\circ$]	khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
18,37	0,13	4,82	43,65
19,08	0,14	4,65	19,60
20,15	0,25	4,40	25,09
20,61	0,13	4,31	100,00
21,47	0,21	4,14	24,71
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 5 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 25%, như được liệt kê trong Bảng 3.

Bảng 3. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí [$2\theta^\circ$]	FWHM [$2\theta^\circ$]	khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
10,63	0,12	8,32	27,44
18,37	0,13	4,82	43,65
20,61	0,13	4,31	100,00
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 4 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 30%, như được liệt kê trong Bảng 4.

Bảng 4. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí [$2\theta^\circ$]	FWHM [$2\theta^\circ$]	khoảng cách d [$\text{\AA}$]	Cường độ tương đối [%]
18,37	0,13	4,82	43,65
20,61	0,13	4,31	100,00
23,04	0,15	3,86	33,01
23,97	0,12	3,71	38,52

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD gần như giống với đồ thị XRPD như được thể hiện trên Fig.1.

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 18,4, 20,6, 23,0, và 24,0. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,6, 18,4, 20,6, 23,0, và 24,0. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,6, 18,4, 19,1, 20,2, 20,6, 21,5, 23,0, và 24,0. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,6, 15,3, 16,4, 18,4, 19,1, 19,8, 20,2, 20,6, 21,5, 22,0, 23,0, 24,0, 24,4, 25,6, 26,5, 27,5, 28,2, 28,6, 30,8, và 38,5.

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD gần như giống với đồ thị XRPD như được thể hiện trên Fig. 8.

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 20 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), như được liệt kê trong Bảng 5.

Bảng 5. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí ($2\theta^\circ$)	Cường độ tương đối (%)
10,76	29,85
15,38	13,22
16,52	16,46
18,50	48,07
19,22	22,92
19,92	16,05
20,26	30,80
20,74	100,00
21,56	23,78
22,16	15,51
23,16	32,52
24,10	33,89
24,50	12,14

25,72	8,89
26,50	10,88
27,62	8,61
28,32	11,44
28,74	10,73
30,92	8,23
38,60	8,88

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 8 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), đồ thị này chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 15%, như được liệt kê trong Bảng 6.

Bảng 6. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí ($2\theta^\circ$)	Cường độ tương đối (%)
10,76	29,85
18,50	48,07
19,22	22,92
20,26	30,80
20,74	100,00
21,56	23,78
23,16	32,52
24,10	33,89

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 5 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), đồ thị này chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng 25%, như được liệt kê trong Bảng 7.

Bảng 7. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí ($2\theta^\circ$)	Cường độ tương đối (%)
10,76	29,85
18,50	48,07
20,74	100,00
23,16	32,52
24,10	33,89

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đồ thị XRPD với ít nhất 4 đỉnh đặc trưng ($2\theta^\circ \pm 0,3$), đồ thị này chứa các đỉnh có cường độ tương đối lớn hơn hoặc bằng khoảng khoảng 30%, như được liệt kê trong Bảng 8.

Bảng 8. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Vị trí ($2\theta^\circ$)	Cường độ tương đối (%)
18,50	48,07
20,74	100,00
23,16	32,52
24,10	33,89

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 18,5, 20,7, 23,2, và 24,1. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,8, 18,5, 20,7, 23,2, và 24,1. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,8, 18,5, 19,2, 20,3, 20,7, 21,6, 23,2, và 24,1. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng khoảng 10,8, 15,4, 16,5, 18,5, 19,2, 19,9, 20,3, 20,7, 21,6, 22,2, 23,2, 24,1, 24,5, 25,7, 26,5, 27,6, 28,3, 28,7, 30,9, và 38,6.

Theo một số phương án, dựa vào các đồ thị XRPD được thể hiện trên Fig.1 và Fig.8, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh XRPD ($2\theta^\circ$) như được thể hiện trong Bảng 9.

Bảng 9. các đỉnh XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS)

Fig.1	Fig. 29	Hiệu số	Trung bình
10,76	10,63	0,13	10,70
15,38	15,25	0,13	15,32
16,52	16,39	0,13	16,46
18,50	18,37	0,13	18,44

19,22	19,08	0,14	19,15
19,92	19,79	0,13	19,86
20,26	20,15	0,11	20,21
20,74	20,61	0,13	20,68
21,56	21,47	0,09	21,52
22,16	22,01	0,15	22,09
23,16	23,04	0,12	23,10
24,10	23,97	0,13	24,04
24,50	24,35	0,15	24,43
25,72	25,58	0,14	25,65
26,50	26,48	0,02	26,49
27,62	27,50	0,12	27,56
28,32	28,17	0,15	28,25
28,74	28,58	0,16	28,66
30,92	30,77	0,15	30,85
38,60	38,47	0,13	38,54

Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, và $24,0\pm 0,2$. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) được đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (có góc $2\theta^\circ$) bằng $10,7\pm 0,2$, $15,3\pm 0,2$, $16,5\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,9\pm 0,2$, $20,2\pm 0,2$, $20,7\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, $23,1\pm 0,2$, $24,0\pm 0,2$, $24,4\pm 0,2$, $25,6\pm 0,2$, $26,5\pm 0,2$, $27,6\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $28,7\pm 0,2$, $30,8\pm 0,2$, và $38,5\pm 0,2$.

Cần hiểu rằng giá trị góc 2-theta của các đồ thị nhiễu xạ bột tia X của dạng tinh thể (có công thức I-HS) có thể thay đổi ở mức độ rất nhỏ giữa các thiết bị và còn phụ thuộc vào các thay đổi trong việc điều chế mẫu và sự thay đổi giữa các mẻ, và vì thế các giá trị được trích dẫn này không được hiểu là giá trị tuyệt đối. Cũng cần hiểu rằng

cường độ tương đối của các đỉnh có thể thay đổi, tùy theo hiệu quả định hướng sao cho cường độ được thể hiện trên dấu hiệu XRPD được đưa vào đây để minh họa và không được dự định dùng để so sánh tuyệt đối. Do đó, cần hiểu rằng cụm từ "gần như giống với đồ thị XRPD như được thể hiện trên Fig.1 hoặc Fig.8" có nghĩa là nhằm mục đích so sánh, ít nhất 90% các đỉnh được thể hiện trên Fig.1 hoặc Fig.8 có mặt. Cần hiểu rằng vị trí đỉnh tương đối có thể thay đổi $\pm 0,3^\circ$ so với các vị trí đỉnh được thể hiện trên Fig.1 hoặc Fig.8. Cần hiểu thêm rằng, nhằm mục đích so sánh, có thể có một số thay đổi về cường độ đỉnh so với các cường độ đỉnh được thể hiện trên Fig.1 và Fig.8.

Fig.2 thể hiện profin thu được từ thiết bị phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai (TG/DTA) đồng thời của dạng tinh thể (có công thức I-HS), theo một phương án của sáng chế. Để phân tích, khoảng 5mg dạng tinh thể (có công thức I-HS) được cân khối lượng và cho vào chảo nhôm hở và được nạp vào thiết bị phân tích nhiệt trọng/nhiệt vi sai (TG/DTA) đồng thời và được duy trì ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, các mẫu được gia nhiệt với tốc độ $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ từ 25°C đến 300°C , trong khoảng thời gian này, sự thay đổi về khối lượng mẫu được ghi lại cùng với sự kiện nhiệt vi sai bất kỳ. Nitor được sử dụng làm khí thổi với tốc độ dòng bằng $100\text{ cm}^3/\text{phút}$. Profin TG/DAT của dạng tinh thể (có công thức I-HS) cho thấy mức hao hụt khối lượng ban đầu bằng 0,8% ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $27,4^\circ\text{C}$ đến $182,4^\circ\text{C}$, sau đó, mức hao hụt khối lượng bằng 4,9% trên đường cong TG ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $182,4^\circ\text{C}$ đến $225,0^\circ\text{C}$, cũng quan sát được dưới dạng đường thu nhiệt trên đường cong DTA. Mức hao hụt khối lượng này có thể là sự phân hủy vật liệu.

Fig.3 thể hiện profin thu được từ phép đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (DSC) của dạng tinh thể (có công thức I-HS), theo một phương án của sáng chế. Phép phân tích mẫu bằng phương pháp DSC được thực hiện bằng cách sử dụng nhiệt lượng kế quét vi sai Seiko DSC6200 (được trang bị thiết bị làm mát). Khoảng 5mg dạng tinh thể (có công thức I-HS) được cân và cho vào chảo nhôm DSC và được đậy không kín bằng nắp nhôm có lỗ thủng. Sau đó, chảo chứa mẫu được nạp vào thiết bị Seiko DSC6200 (được trang bị thiết bị làm mát), được làm nguội, và duy trì ở nhiệt độ 25°C . Khi thu được sự đáp ứng dòng nhiệt ổn định, mẫu và mẫu tham chiếu được gia nhiệt đến 270°C với tốc độ quét bằng $10^\circ\text{C}/\text{phút}$ trong khi theo dõi sự đáp ứng dòng nhiệt tạo thành. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có biểu đồ nhiệt DSC về cơ bản như được thể hiện trên Fig.3. Khi được sử dụng ở đây, cụm từ "về cơ

bản như được thể hiện trên Fig.3" có nghĩa là nhiệt độ của sự kiện thu nhiệt được thể hiện trên Fig.3 có thể thay đổi khoảng $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

Như được thể hiện trên Fig.3, biểu đồ nhiệt DSC của dạng tinh thể (có công thức I-HS) cho thấy có sự thay đổi nhỏ về mức độ thu nhiệt trong thời điểm ban đầu ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ $122,9^{\circ}\text{C}$ đến $152,8^{\circ}\text{C}$, sau đó là đường thu nhiệt dạng đỉnh nhọn tương ứng với sự nóng chảy của dạng tinh thể (có công thức I-HS) ở nhiệt độ bắt đầu nóng chảy bằng $190,8^{\circ}\text{C}$, nhiệt độ đỉnh của quá trình nóng chảy bằng $197,9^{\circ}\text{C}$ và nhiệt nóng chảy bằng $2,415\text{mW}$. Sự chuyển tiếp theo đường thu nhiệt nóng chảy có thể là do sự phân hủy dạng tinh thể đã nóng chảy (có công thức I-HS).

Fig.4A và Fig.4B thể hiện hình ảnh thu được từ kính hiển vi ánh sáng phân cực (PLM) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) dưới ánh sáng không phân cực (hình A) và ánh sáng phân cực (hình B), theo một số phương án của sáng chế. Sự có mặt của độ kết tinh (sự lưỡng chiết) được xác định bằng cách sử dụng kính hiển vi phân cực Olympus BX50, được trang bị camera Motic và chương trình phần mềm chụp ảnh (Motic Images Plus 2.0). Tất cả các hình ảnh được ghi lại bằng cách sử dụng vật kính loại 20x. Dạng tinh thể (có công thức I-HS) có sự lưỡng chiết khi được đánh giá dưới ánh sáng phân cực mà không có hình thái học hoặc khối kết tụ xác định.

Fig.5 thể hiện profin đẳng hấp hơi động học (DVS) của dạng tinh thể (có công thức I-HS), theo một phương án của sáng chế. Để xác định đường DVS, mẫu của dạng tinh thể (có công thức I-HS) được sử dụng theo chu kỳ trong khi thay đổi điều kiện độ ẩm để xác định độ hút ẩm của nó. Mẫu này được phân tích bằng cách sử dụng hệ hấp hơi động học của hệ thống đo bề mặt DVS-1. Cho khoảng 10mg dạng tinh thể (có công thức I-HS) vào chảo cân mức độ hấp hơi qua lưới và được nạp vào chảo cân bằng hấp hơi động học là một bộ phận của hệ thống đo bề mặt. Các số liệu được thu thập ở các thời điểm 1 phút. Nitơ được sử dụng làm khí mang. Dạng tinh thể (có công thức I-HS) đã lấy mẫu được lập profin độ dốc về độ ẩm tương đối (relative humidity: RH) nằm trong khoảng từ 20 đến 90% với số gia 10%, duy trì mẫu này ở mỗi bước cho đến khi đạt được khối lượng ổn định (mức độ hoàn thành của bước này là 99,5%). Sau khi kết thúc chu trình hấp, các mẫu được làm khô bằng cách sử dụng quy trình tương tự, nhưng tất cả các bước giảm RH đến 0% và cuối cùng đưa trở lại điểm ban đầu có RH bằng 20%. Sự thay đổi khối lượng trong các chu trình hấp/giải hấp được vẽ đồ thị, cho phép tính chất hút ẩm của mẫu này được xác định.

Như được thể hiện trên Fig.5, dạng tinh thể (có công thức I-HS) dường như không có tính hút ẩm. Quan sát được sự tăng nhẹ khối lượng bằng 1,7% ở RH nằm trong khoảng từ 0% đến 90% trong chu trình hấp. Ngoài ra, quan sát được hiện tượng trễ ở mức rất nhỏ giữa các chu trình hấp và giải hấp. Đồ thị XRPD của dạng tinh thể (có công thức I-HS) sau khi phân tích DVS (không được thể hiện trên hình vẽ) là tương tự với đồ thị XRPD trước khi phân tích DVS của nó được thể hiện trên Fig.1 hoặc Fig.29 cho thấy rằng không có sự thay đổi về dạng tinh thể (có công thức I-HS) trong quá trình DVS.

Fig.6 thể hiện profin phổ hồng ngoại (IR) của dạng tinh thể (có công thức I-HS) của hợp chất có công thức I, theo một phương án của sáng chế. Phổ IR được tiến hành trên phổ kế Bruker ALPHA P. Cho lượng đủ của dạng tinh thể (có công thức I-HS) vào phần giữa đĩa của phổ kế có phổ hệ số truyền qua thu được bằng cách sử dụng độ phân giải 4 cm^{-1} , số lần quét nền là 16 lần, số lần quét mẫu là 16 lần, và thu thập số liệu trong khoảng từ 4000 cm^{-1} đến 400 cm^{-1} . Phổ IR quan sát được của dạng tinh thể (có công thức I-HS) được thể hiện trên Fig.6.

Dạng tinh thể (có công thức I-HS) có nhiều đặc tính làm cho nó có hiệu quả tốt hơn đáng kể so với dạng vô định hình của hợp chất (*S*)-N-(5-((*R*)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit hydro sulfat (AM(HS)). Ví dụ, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đặc tính góp phần vào khả năng sản xuất và việc sản xuất sản phẩm thương mại của nó. Như được thể hiện trong Ví dụ 8, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có đặc tính chảy tốt hơn so với API dạng vô định hình (AM(HS)) như được chứng minh bởi chỉ số Carr và Hausner. Ví dụ, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có giá trị của chỉ số Carr lớn hơn 20%. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có tỷ lệ Hausner nhỏ hơn 1,35 (ví dụ, giá trị nằm trong khoảng từ 1,26 đến 1,34). Sự khác biệt về đặc tính chảy có thể làm cho việc phát triển dạng liều rắn dùng qua đường miệng của API dạng vô định hình là khó hơn so với API dạng tinh thể.

Dạng tinh thể (có công thức I-HS) cũng cho thấy tính ổn định tốt hơn trong nghiên cứu độ ổn định gia tốc được tiến hành trong túi LDPE ở nhiệt độ $40^{\circ}\text{C}/\text{RH } 75\%$ trong 5 tuần. Trong khi AM(HS) cũng như dạng tinh thể (có công thức I-HS) đều không có sự thay đổi đáng kể về lượng tạp chất hóa học trong quá trình nghiên cứu, nghiên cứu này đã cho thấy rằng dạng tinh thể (có công thức I-HS) có các tính chất

hóa lý ổn định. Mặc khác, API dạng vô định hình, được chuyển hóa thành dạng tinh thể gần giống với dạng tinh thể (có công thức I-HS) theo phương pháp XRPD, DSC, TGA, KF và kính hiển vi ánh sáng phân cực. Ngoài ra, API dạng vô định hình được thay đổi thành bột kết tụ có đặc tính chảy giảm trong quá trình thử nghiệm độ ổn định. Các thay đổi về tính chất lý học này của hợp chất, bao gồm cả sự thay đổi từ bột vô định hình thành chất kết tinh và/hoặc bột kết tụ có đặc tính chảy giảm, khi bảo quản sẽ làm cho gần như không thể sản xuất dạng liều rắn dùng qua đường miệng cho bệnh nhân sử dụng dựa trên hợp chất dạng vô định hình. Tuy nhiên, các đặc tính quan sát được đối với dạng tinh thể (có công thức I-HS), là phù hợp với các đặc tính mong muốn của sản phẩm thương mại, bao gồm cả cấu trúc lý học và hóa học ổn định.

Dạng tinh thể (có công thức I-HS), như đã nêu trên đây, không có tính hút ẩm. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “không có tính hút ẩm” để chỉ hợp chất có mức tăng khối lượng ít hơn 2% ở nhiệt độ 25°C và RH 80% sau khoảng thời gian từ 24 đến 48 giờ (ví dụ, xem Ví dụ 10). Tuy nhiên, hợp chất AM(HS) được phát hiện là chảy rữa khi tiếp xúc với độ ẩm. Do xu hướng này, việc sử dụng hợp chất AM(HS) sẽ cần phải xử lý phòng ngừa đáng kể trong khi bảo quản và sản xuất để ngăn ngừa sự thay đổi về dạng này trong khi dạng tinh thể (có công thức I-HS) không cần phòng ngừa hiện tượng này trong khi sản xuất API. Tính ổn định với độ ẩm này cũng sẽ được dự kiến để biến đổi sản phẩm dạng rắn bất kỳ dùng qua đường miệng điều chế được bằng cách sử dụng dạng tinh thể (có công thức I-HS).

Dạng tinh thể (ví dụ, có công thức I-HS) có thể tạo ra profin tạp chất được cải thiện so với API dạng vô định hình. Khả năng kiểm soát profin tạp chất có thể là yếu tố quan trọng đối với sự an toàn của bệnh nhân, việc phát triển quy trình sản xuất lặp lại, và đáp ứng yêu cầu của các cơ quan quản lý trước khi sử dụng trên người. Các đặc tính và tính chất bổ sung của dạng đa hình có thể được tìm thấy trong đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 14/943.014, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Các chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây, chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit (có công thức I), có tác dụng ức chế họ protein Trk tyrosin kinaza, và có thể được sử dụng trong việc điều trị chứng đau, tình trạng viêm, bệnh ung thư, và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Một số phương án bao gồm việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để điều trị các rối loạn và bệnh có thể được điều trị bằng cách ức chế TrkA, TrkB và/hoặc TrkC kinaza, như tình trạng bệnh trung gian bởi TrkA, TrkB và/hoặc TrkC gây ra, như một hoặc nhiều tình trạng bệnh được mô tả ở đây, bao gồm cả bệnh ung thư liên quan đến Trk. Theo một số phương án, các chế phẩm dạng lỏng có thể hữu ích trong việc điều trị chứng đau, bao gồm cả chứng đau mạn tính và chứng đau cấp tính. Theo một số phương án, các chế phẩm dạng lỏng có thể hữu ích trong việc điều trị nhiều chứng đau bao gồm cả chứng đau do viêm, chứng đau do bệnh thần kinh, chứng đau do phẫu thuật, và chứng đau liên quan đến bệnh ung thư, phẫu thuật và gãy xương. Ngoài ra, các chế phẩm dạng lỏng có thể hữu ích để điều trị tình trạng viêm, bệnh thoái hóa thần kinh cấp tính và mạn tính và một số bệnh nhiễm khuẩn.

Khả năng của hợp chất có công thức (I), dạng muối được dụng của nó, hoặc dạng tinh thể (có công thức I-HS) có tác dụng làm chất ức chế TrkA, TrkB và/hoặc TrkC có thể được chứng minh bằng các thử nghiệm được mô tả trong các ví dụ A và B như được bộc lộ trong patent Mỹ số 8.513.263, công bố ngày 20.08.2013, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK, bao gồm bước cho bệnh nhân sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây. Họ Trk của các thụ thể neurotrophin, TrkA, TrkB, và TrkC (được mã hóa bởi các gen tương ứng là NTRK1, NTRK2, và NTRK3) và các phối tử neurotrophin điều hòa sự phát triển, sự biệt hóa và sự sống của các tế bào thần kinh của chúng. Sự rối loạn điều hòa trong gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, như sự chuyển đoạn liên quan đến vùng NTRK kinaza, các đột biến liên quan đến vị trí gắn kết phối tử TRK, sự khuếch đại của gen NTRK, các biến thể ghép mARN của Trk, và sự truyền tín hiệu autocrin/paracrin của Trk đã được mô tả trong nhiều loại khối u và có thể góp phần vào sự tạo u. Gần đây, sự dung hợp NTRK1 được mô tả trong nhóm nhỏ gồm các bệnh nhân mắc ung thư caxinom tuyến phổi². Sự chuyển đoạn trong NTRK1, NTRK2, và NTRK3 dẫn đến sự tạo ra các protein dung hợp TrkA, TrkB, và TrkC có hoạt tính chủ yếu tạo khối u và phổ biến trong nhiều loại khối u, bao gồm cả caxinom tuyến phổi, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư vùng đầu và cổ, u nguyên bào xốp, và các bệnh ung thư khác.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa trong gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự biểu hiện quá mức của TrkA, TrkB, hoặc TrkC kiểu đại (ví dụ, dẫn đến sự hoạt hóa autocrin). Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa trong gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự biểu hiện quá mức, sự hoạt hóa, sự khuếch đại hoặc sự đột biến trong đoạn nhiễm sắc thể chứa gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 hoặc một phần của chúng. Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm một hoặc nhiều sự chuyển đoạn hoặc đảo đoạn nhiễm sắc thể tạo ra sự dung hợp gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 tương ứng. Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, là do sự chuyển đoạn di truyền trong đó protein được biểu hiện là protein dung hợp chứa các gốc từ protein đối tác không phải TrkA và protein TrkA, protein đối tác không phải TrkB và protein TrkB, hoặc protein đối tác không phải TrkC và protein TrkC, và bao gồm lượng tối thiểu của vùng TrkA, TrkB, hoặc TrkC kinaza chức năng tương ứng.

Theo một số phương án, protein dung hợp TrkA là một trong số các protein dung hợp TrkA được thể hiện trong Bảng 10, trong đó:

Bảng 10. các protein dung hợp TrkA và bệnh ung thư làm ví dụ

Protein dung hợp	Protein đối tác dung hợp không phải TrkA	Trk làm ví dụ không giới hạn và từ đồng nghĩa của (các) bệnh ung thư liên quan
TP53-TrkA ^{1,11}	Protein khối u P53	U melanin Spitzoid, khối u Spitz
LMNA-TrkA ^{1,12}	Lamin A/C	U melanin Spitzoid, khối u Spitz, sacom không biệt hóa, sacom mô mềm ở người trưởng thành (ví dụ, sacom mô mềm di căn đến phổi), sacom sợi mô mềm, sacom tế bào thoi ^G , sacom sợi trẻ em bẩm sinh ^H , sacom tương tự u tế bào quanh mao mạch ở trẻ em ^I , bệnh ung thư kết-trực tràng ^K

CD74-TrkA ²	Chuỗi bất biến nhóm II của MHC	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (Non-Small Cell Lung Cancer: NSCLC) Caxinom tuyến phổi
TFG-TrkA (TRK-T3) ³	Gen dung hợp TRK	Caxinom tuyến giáp thể nhú (Papillary Thyroid Carcinoma: PTC), khối u sợi đơn độc mô mềm
TPM3-TrkA ³	Tropomyosin 3	Bệnh ung thư phổi, caxinom tuyến giáp thể nhú (PTC), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (Acute Myeloid Leukemia: AML), bệnh sacom, u thần kinh đệm ở trẻ em, bệnh ung thư kết-trực tràng (Colorectal Cancer: CRC), u bao sợi thần kinh mô mềm, khối u tế bào melanin Spitzoid ¹
NFASC-TrkA ⁴	Neurofascin	U nguyên bào xốp đa dạng (Glioblastoma multiforme: GBM); U nguyên bào xốp
BCAN-TrkA ⁴	Brevican	U nguyên bào xốp đa dạng (GBM)
MPRIP-TrkA ^{5, E}	Protein tương tác myosin Phosphatase Rho hoặc Protein tương tác 3 Rho	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), caxinom tuyến phổi
TPR-TrkA (TRK-T1 hoặc TRK-T2) ³	Vùng gen khởi đầu được chuyển đoạn, protein giỏ nhân	Caxinom tuyến giáp thể nhú (PTC), bệnh ung thư kết-trực tràng (CRC) ^A , bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)

RFWD2-TrkA ⁶	Ngón đeo nhẫn và vùng lặp lại WD 2	Bệnh ung thư thần kinh-nội tiết tế bào lớn (Large Cell Neuroendocrine Cancer: LCNEC); NSCLC
IRF2BP2-TrkA ⁷	Yếu tố điều hòa interferon 2 Protein gắn kết 2	Bệnh ung thư tuyến giáp; caxinom tuyến giáp
SQSTM1-TrkA ⁷	Sequestosome 1	Bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú), caxinom tuyến giáp, sacom sợi mô mềm, bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ^L
SSBP2-TrkA ⁷	Protein gắn kết 2 của ADN sợi đơn	Bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú); caxinom tuyến giáp
RABGAP1L-TrkA ⁸	Tương tự protein 1 hoạt hóa RAB GTPaza	Caxinom đường mật trong gan (intrahepatic cholangiocarcinoma: ICC)
C18ORF8-TrkA ⁹	Khung đọc mở 8 của nhiễm sắc thể 18	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
RNF213-TrkA ⁹	Protein ngón đeo nhẫn 213	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
TBC1D22A-TrkA ⁹	Họ vùng TBC1, thành viên 22A	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
C20ORF112-TrkA ⁹	Khung đọc mở 112 của nhiễm sắc thể 20	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
DNER-TrkA ⁹	Vùng lặp lại chứa EGF tương tự Delta/Notch	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
ARHGEF2-TrkA ¹³	Yếu tố trao đổi Rho Guanin Nucleotit 2	U nguyên bào xấp
CHTOP-TrkA ¹³	Đích cromatin của PRMT1	U nguyên bào xấp
PPL-TrkA ¹³	Periplakin	Caxinom tuyến giáp

PLEKHA6-TrkA	Vùng tương đồng Pleckstrin –chứa thành viên 6 của họ A	
PEAR1-TrkA	Thụ thể kết tụ nội mô tiểu cầu 1	
MRPL24-TrkA	Protein ribosom 39S L24, ty thể	
MDM4-TrkA	Thế tương đồng ở người của gen Mouse Double Minute 4	
LRRC71-TrkA	Vùng lặp lại giàu leuxin chứa đoạn 71	
GRIPAP1-TrkA	Protein1 kết hợp GRIP11	
EPS15-TrkA	Cơ chất của thụ thể yếu tố sinh trưởng biểu mô 15	
DYNC2H1-TrkA ^B	Dynein, bào chất 2, chuỗi nặng 1	Sacom
CEL-TrkA	Este carboxyl lipaza	Mẫu caxinom tuyến tụy ^D
EPHB2-TrkA ^B	Thụ thể B2 EPH	U thần kinh đệm bậc thấp
TGF-TrkA ^C	Yếu tố sinh trưởng biến đổi	Bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú
NELL1-TrkA ^F	Protein bào chất chứa các đoạn lặp lại tương tự yếu tố sinh trưởng biểu mô (Epidermal growth factor: EGF)	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
EPL4-TrkA ^F	Thụ thể liên quan đến EPH-phối tử tyrosin kinaza 4/ Ephrin-Protein A4	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
CTNND2-TrkA ^F	Catenin (protein liên quan đến cadherin), Delta 2	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)
TCEANC2-TrkA ^F	Yếu tố kéo dài sự phiên mã A (SII) đầu tận cùng N và vùng trung tâm	Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC)

^A Créancier et al., *Cancer Lett.* 365(1):107-111, 2015.J

- ^B U.S. Patent Application Publication No. 2015/0315657.
- ^C U.S. Patent Application Publication No. 2015/0283132.
- ^D Egren et al., *Cancer Res.* 75(15 Supplement): 4793, 2015.
- ^E U.S. Patent Application Publication No. 2015/0073036.
- ^F P.C.T. Patent Application Publication No. WO2015184443A1.
- ^G Haller et al., *The Journal of pathology* 238.5 (2016): 700-710.
- ^H Wong et al., *J Natl Cancer Inst* 2016;108: djv307.
- ^I Haller et al., *J. Pathol.* 238(5): 700-10.
- ^J Wu et al., *Mod Pathol.* 2016 Apr;29(4):359-69.
- ^K Konicek et al., *Cancer research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: 2647; 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 16-20 Apr 2016.
- ^L Drilon et al., *Cancer research*, Vol. 76, No. 14, Supp. Supplement. Abstract Number: CT007; 107th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research, AACR 2016. New Orleans, LA; 16-20 Apr 2016.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm một hoặc nhiều sự khuyết đoạn, sự chèn đoạn, hoặc (các) đột biến điểm trong protein TrkA. Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự khuyết đoạn của một hoặc nhiều gốc so với protein TrkA, tạo ra hoạt tính chủ yếu của vùng TrkA kinaza. Theo một số phương án, sự khuyết đoạn bao gồm sự khuyết đoạn của các axit amin 303-377 trong thể đồng dạng 2 của TrkA.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen NTRK1 dẫn đến sự tạo ra protein TrkA có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin so với protein TrkA kiểu dại (ví dụ, xem các đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 11). Polypeptit TrkA kiểu dại làm ví dụ có trình tự SEQ ID NO: 1, polypeptit TrkB kiểu dại làm ví dụ có trình tự SEQ ID NO: 2, và polypeptit TrkC làm ví dụ có trình tự SEQ ID NO: 3.

Bảng 11. hoạt hóa các đột biến điểm TrkA^A

Đột biến điểm	Lý do chính	Thể đồng dạng làm ví dụ trong đó sự đột biến có mặt (nếu biết)
R33W ^B		NP_001007793.1 ^F
A336E	Vị trí gắn kết gần NGF	Trình tự TrkA tham chiếu
A337T	Vị trí gắn kết gần NGF	Trình tự TrkA tham chiếu
R324Q hoặc R324W	Vị trí gắn kết gần NGF	Không biết
V420M	Gần màng	Trình tự TrkA tham chiếu
R444Q hoặc R444W	Gần màng	Trình tự TrkA tham chiếu
G517R hoặc G517V	Vòng P	Trình tự TrkA tham chiếu
K538A	Hoạt hóa	Trình tự TrkA tham chiếu
V573M ^E		Trình tự TrkA tham chiếu
F589L ^E		Trình tự TrkA tham chiếu
G595R hoặc G667C ^D	Vùng xúc tác	Trình tự TrkA tham chiếu
F598L ^E		Không biết
R649W hoặc R649L	Arginin có thể làm ổn định cấu dạng được ức chế tự động.	Trình tự TrkA tham chiếu
R682S	Vòng hoạt hóa	Trình tự TrkA tham chiếu
V683G	Vòng hoạt hóa	Trình tự TrkA tham chiếu
R702C	Khi tiếp xúc, có thể tạo ra dime được liên kết disulfua trực tiếp	Trình tự TrkA tham chiếu
Q627X ^C , Q597X ^C , Q633X ^C		NP_001012331.1 ^G , NP_001007793.1 ^F , và trình tự TrkA tham chiếu tương ứng

^A Trình tự TrkA tham chiếu là UniProtKB/Swiss-Prot: P04629.4, và có thể được tìm thấy ở trang web:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\\$=protalign&blast_ran](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log$=protalign&blast_ran)

k=0&RID=0 (SEQ ID NO. 1)

^B Zhang et al., *Blood* 124(21):1682, 2014. Mutation found in T-cell prolymphocytic leukemia.

^C Park et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 112(40):12492-12497, 2015. Mutation found in colorectal cancer.

^D Russo et al., *Cancer Discov.* Jan;6(1):36-44, 2016.

^E PCT Application No. WO2016196141A1.

^F [www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=3&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/56118210?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=3&RID=0)

^G www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/59889558

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự biến đổi ghép trong mARN của TrkA để tạo ra protein biểu hiện là biến thể ghép theo cách khác của TrkA có ít nhất một gốc được làm khuyết đoạn (so với protein TrkA kiểu dại) dẫn đến hoạt tính chủ yếu của vùng TrkA kinaza. Theo một số phương án, dạng được ghép theo cách khác của TrkA với hoạt tính chủ yếu có sự khuyết đoạn của các exon 8, 9, và 11 tạo thành protein biểu hiện thiếu các gốc 192-284 và 393-398 so với thể đồng dạng TrkA 2, có sự khuyết đoạn exon 10 trong TrkA, hoặc có sự khuyết đoạn trong gen NTRK1 để mã hóa protein TrkA có sự khuyết đoạn axit amin 75 trong vùng xuyên màng (Reuther et al., *Mol. Cell Biol.* 20:8655-8666, 2000).

Các bệnh ung thư được xác định khi có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (xem các tài liệu viện dẫn được nêu ở đây và cũng xem trang web www.cancer.gov và www.nccn.org) bao gồm:

(A) Các bệnh ung thư trong đó sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm một hoặc nhiều sự chuyển đoạn hoặc đảo đoạn nhiễm sắc thể tạo thành các protein dung hợp TrkA, ví dụ, bao gồm:

Bệnh ung thư	Tiêu chuẩn chăm sóc
Bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ ²	Liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp iot phóng xạ, liệu pháp chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài, hoặc liệu pháp radi 223), liệu pháp hóa trị dưới dạng các chất riêng rẽ (ví dụ, afatinib

Bệnh ung thư	Tiêu chuẩn chăm sóc
	dímaleat, bevacizumab, carboplatin, cetuximab, cisplatin, crizotinib, erlotinib, gefitinib, gemcitabine, methotrexate, paclitaxel, hoặc pemetrexed) hoặc hỗn hợp (ví dụ, carboplatin-paclitaxel, gemcitabine-paclitaxel, hoặc liệu pháp hóa-xạ trị)
Caxinom tuyến giáp thể nhú ¹⁴	Các liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp iod phóng xạ hoặc chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài) và liệu pháp hóa trị (ví dụ, sorafenib, sunitinib, hoặc pazopanib)
U nguyên bào xốp đa dạng ¹⁵	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, bevacizumab, everolimus, lomustine, hoặc temozolomide)
Caxinom kết-trực tràng ¹⁶	Liệu pháp hóa trị dưới dạng các chất riêng rẽ (ví dụ, aflibercept, bevacizumab, capecitabine, cetuximab, fluoraxil, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin, panitumumab, hoặc regorafenib) hoặc hỗn hợp (ví dụ, folfox, folfiri, capox, folfiri-bevacizumab, folfiri-cetuximab, hoặc xelox)
U melanin ¹²	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, aldesleukin, dabrafenib, dacarbazine, interferon alfa-2b, ipilimumab, peginterferon alfa-2b, trametinib, hoặc vemurafenib)

(B) Các bệnh ung thư trong đó sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm một hoặc nhiều sự khuyết đoạn, sự chèn đoạn, hoặc sự đột biến trong protein TrkA, ví dụ, bao gồm:

Bệnh ung thư	Tiêu chuẩn chăm sóc
Bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính ^{17, 18}	Liệu pháp hóa trị dưới dạng các chất riêng rẽ (ví dụ, arsen trioxit, xyclophosphamit, xytarabin, daunorubixin, doxorubixin, hoặc vincristin) hoặc hỗn hợp (ví dụ, ADE)
Caxinom thần kinh-nội tiết tế bào lớn ¹⁹	Liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp iod phóng xạ, chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài, hoặc liệu pháp radi 223) và/hoặc liệu pháp hóa trị (ví dụ, xisplatin, carboplatin, hoặc etoposit)
U nguyên bào thần kinh ²⁰	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, xyclophosphamit, doxorubixin, hoặc vincristin)

(C) Các bệnh ung thư trong đó sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự biểu hiện quá mức của TrkA kiểu đại (sự hoạt hóa autocrin), ví dụ, bao gồm:

Bệnh ung thư	Tiêu chuẩn chăm sóc
Caxinom tuyến tiền liệt ^{21, 22}	Liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp radi 223) hoặc liệu pháp hóa trị (ví dụ, abirateron, cabazitaxel, degarelix, denosumab, docetaxel, enzalutamide, leuprolide, prednison, hoặc sipuleucel-T)
U nguyên bào thần kinh ²³	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, xyclophosphamit, doxorubicin, hoặc vincristine)
Caxinom tụy ²⁴	Liệu pháp hóa trị dưới dạng các chất riêng rẽ (ví dụ, erlotinib, flouraxil, gemcitabine, hoặc mitomycin C) hoặc hỗn hợp (ví dụ, gemcitabine-oxaliplatin)
U melanin ²⁵	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, aldesleukin, dabrafenib, dacarbazine, interferon alfa-2b, ipilimumab, peginterferon alfa-2b, trametinib, hoặc vemurafenib)
Caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ ²⁶	Liệu pháp xạ trị và/hoặc liệu pháp hóa trị (ví dụ, bleomycin, cetuximab, cisplatin, docetaxel, flouraxil, hoặc methotrexate)
Caxinom dạ dày ²⁷	Liệu pháp hóa trị (ví dụ, docetaxel, doxorubicin, flouraxil, mitomycin C, hoặc trastuzumab)

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự chuyển đoạn dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp TrkB, ví dụ, một trong số các protein dung hợp TrkB được thể hiện trên Bảng 12.

Bảng 12. các protein dung hợp TrkB và bệnh ung thư làm ví dụ

Protein dung hợp	Đối tác dung hợp không phải TrkB	Trk làm ví dụ không giới hạn và từ đồng nghĩa của (các) bệnh ung thư liên quan

NACC2-TrkB ¹⁰	Vùng chứa thành viên 2 của họ NACC, BEN và BTB (POZ)	U tế bào hình sao sợi
QKI-TrkB ¹⁰	QKI, vùng chứa KH, gắn kết ARN	U tế bào hình sao sợi
AFAP1-TrkB ⁷	Protein 1 liên quan đến sợi actin	U thần kinh đệm bậc thấp, <i>In vitro</i> (tế bào Ba/F3 của chuột) ^B , u tế bào hình sao sợi có thoái biến (PAA) ^E
PAN3-TrkB ⁷	Cấu trúc dưới phân tử Ribonucleaza đặc hiệu PAN3 Poly(A)	Caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ
SQSTM1-TrkB ⁷	Sequestosome 1	U thần kinh đệm bậc thấp
TRIM24-TrkB ⁷	Protein 24 chứa motif tripartit	Caxinom tuyến phổi
VCL-TrkB ¹¹	Vinculin	U thần kinh đệm ở trẻ em
AGBL4-TrkB ¹¹	Protein gắn kết ATP/GTP thể 4	U thần kinh đệm ở trẻ em
DAB2IP-TrkB	Protein tương tác- thể tương đồng bị bất hoạt 2	
NTRK2-TERT ^A	Telomeraza Transcriptaza ngược	Bệnh ung thư tuyến giáp
TEL-TrkB ^C (ETV6)	Biến thể ETS 6	<i>In vitro</i> (các tế bào Ba/F3 của chuột)
QKI-TrkB ^D	Protein dẻo	U tế bào hình sao

^A Công bố đơn quốc tế số WO 2015/183836A1

^B Drilon et al., *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):920-6.

^C Yuzugullu et al., *Cell Discov.* 2: 16030, 2016.

^D Ni et al., *Neuro Oncol.* 2017 Jan;19(1):22-30.

^E Lin et al., *Neuro-Oncol*, Vol. 18, Supp. Supplement 3, pp. iii58, Abstract Number:

HG-48; 17th International Symposium on Pediatric Neuro-Oncology, ISPNO 2016. Liverpool, UK, 12 Jun 2016- 15 Jun 2016.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen NTRK1 dẫn đến sự tạo ra protein TrkB có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin so với protein TrkB kiểu dại (ví dụ, xem các đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 13.

Bảng 13. hoạt hóa các đột biến điểm TrkB^A

Đột biến điểm	Lý do chính	Thể đồng dạng làm ví dụ trong đó sự đột biến (nếu biết)
A13T ^C		Trình tự TrkB tham chiếu
E142K ^C		Trình tự TrkB tham chiếu
R136H ^C		Trình tự TrkB tham chiếu
V619M ^B		Không biết
F633L ^B		NP_006171.2 ^D (tương ứng với vị trí 617 của trình tự TrkB tham chiếu)
G639R ^B		NP_006171.2 ^D (tương ứng với vị trí 623 của trình tự TrkB tham chiếu)
G709C hoặc G709A hoặc G709S ^B		NP_006171.2 ^D (tương ứng với vị trí 693 của trình tự TrkB tham chiếu)

^A Trình tự TrkB tham chiếu là UniProtKB/Swiss-Prot: Q16620.1, và có thể được tìm thấy ở trang web:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0) (SEQ ID NO. 2)

^B Công bố đơn quốc tế số WO2016196141A1.

^C Bonanno et al., *Journal of Thoracic Oncology*, Vol. 11, No. 4, Suppl. Suppl. 1, pp S67. Abstract Number: 28P; 6th European Lung Cancer Conference, ELCC 2016, Geneva, Switzerland.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_006171.2

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự chuyển đoạn dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp TrkC, ví dụ, một trong số các protein dung hợp TrkC được thể hiện trong Bảng 14.

Bảng 14. các protein dung hợp TrkC và bệnh ung thư làm ví dụ

Protein dung hợp	Đối tác dung hợp không phải TrkB	Trk làm ví dụ không giới hạn và từ đồng nghĩa của (các) bệnh ung thư liên quan
ETV6-TrkC ¹¹ (TEL; hoặc sự chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(12;15) (p13;q25)) ^J	Biến thể ETS 6	Bệnh ung thư tuyến nước bọt, caxinom vú thể tăng bài tiết, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sacom sợi, u thận, u melanin, bệnh ung thư kết-trực tràng (CRC), bệnh ung thư vú, u thần kinh đệm ở trẻ em, bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú), sacom sợi trẻ em, u mạch máu mô mềm, khối u mô đệm đường dạ dày-ruột (Gastrointestinal Stromal Tumor: GIST) (ví dụ, GIST âm tính với c-kit), caxinom vú (ví dụ, caxinom thể tăng bài tiết ở bộ phận tương tự vú, caxinom vú thể tăng bài tiết (Secretory Breast Carcinoma: SBSC)) ^K , sacom sợi bẩm sinh, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, caxinom tuyến đa hình bậc thấp ^D , khối u nguyên bào sợi cơ viêm (inflammatory myofibroblastic tumor: IMT) âm tính với ALK ^E ,

Protein dung hợp	Đối tác dung hợp không phải TrkB	Trk làm ví dụ không giới hạn và từ đồng nghĩa của (các) bệnh ung thư liên quan
		sacom sợi trẻ em (IFS) ^{F, M} , caxinom tế bào túi tuyến (Acinic cell carcinoma: AcCC) ^G , u thận trung bì phôi đa bào ^H , bệnh bạch cầu tiền tủy bào ^I , u lympho Burkit ^I , u lympho tế bào B ^I , bệnh đa u tủy ^I , u nguyên tủy bào ^I , u nguyên bào thần kinh ^I , bệnh ung thư buồng trứng ^I , bệnh ung thư ruột ^I , bệnh bạch cầu nguyên bào lymphô cấp tính ^K
BTBD1-TrkC ¹¹	vùng chứa BTB (POZ) 1	U thần kinh đệm ở trẻ em
LYN-TrkC ⁷	Thể tương tự gen gây ung thư liên quan đến virus gây bệnh sacom V-Yes-1 Yamaguchi (còn được gọi là Protein Tyrosin Kinaza mới liên quan đến Lck/Yes)	Caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ
RBPMS-TrkC ⁷	Protein gắn kết RNA có nhiều sự ghép đoạn	Bệnh ung thư tuyến giáp (ví dụ, bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú)
EML4-TrkC ^A	Protein liên quan đến vi cấu trúc hình ống của động vật da gai -thể 4	Sacom sợi (ví dụ, sacom sợi ở trẻ em ^L)
HOMER2-TrkC	Thể tương đồng Protein Homer 2	Sacom mô mềm
TFG-TrkC	Gen dung hợp TRK	Khối u sợi đơn độc mô mềm
FAT1-TrkC	FAT Atypical Cadherin 1	Caxinom tế bào vảy cổ tử cung ^B
MYO5A-TrkC	Myosin VA	Khối u Spitz ^C
MYH9-TrkC	Myosin chuỗi nặng 9	Khối u Spitz ^C

- ^A Tannenbaum et al., *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.* 1: a000471, 2015.
- ^B U.S. Patent Application Publication No. 2015/0315657.
- ^C Yeh et al., *J Pathol.* 240(3): 282-90, 2016
- ^D Montalli et al., *J Oral Pathol Med.* doi: 10.1111/jop.12491, 2016
- ^E Alassiri et al., *Am J Surg Pathol.*, Aug;40(8):1051-61, 2016.
- ^F Nagasubramanian et al., *Pediatr Blood Cancer.*, Aug;63(8):1468-70, 2016.
- ^G Chintakuntlawar et al., *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016 May;121(5):542-549.e1.
- ^H Patent Mỹ số US9511050B2.
- ^I Patent Mỹ số US9447135B2.
- ^J Skalova et al., *Modern Pathology* 30, S27-S43, 2017.
- ^K Hyrcza et al., Vol. 469, Supp. Supplement 1, pp. S17. Abstract Number: OFP-1997-7; 31st International Congress of the International Academy of Pathology and the 28th Congress of the European Society of Pathology, Cologne, Germany. 25-29 September 2016.
- ^L Sims et al., *Journal of Immunotherapy of Cancer*, Vol. 4, Supp. Supplement 1; Abstract Number: P280; 31st Annual Meeting and Associated Programs of the Society for Immunotherapy of Cancer, SITC 2016. National Harbor, MD; 9-13 November 2016.
- ^K Roberts et al., *Blood*, Vol. 128, No. 22. Abstract Number: 278, 58th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH 2016. San Diego, CA, United States. 03 Dec 2016-06 Dec 2016.
- ^M Pavlick et al., *Pediatr Blood Cancer*, doi: 10.1002/pbc.26433, 2017.

Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm ít nhất một đột biến điểm trong gen NTRK1 dẫn đến sự tạo ra protein TrkC có một hoặc nhiều sự thay thế axit amin so với protein TrkC kiểu dại (ví dụ, xem các đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 15.

Bảng 15. hoạt hóa các đột biến điểm TrkC^A

Đột biến điểm	Lý do chính	Thể đồng dạng làm ví dụ trong đó sự đột biến có mặt (nếu biết)
V603M ^C		NP_001007157.1 ^D
F617L ^C		Trình tự TrkC tham chiếu
G623R ^{B,C}	Sự án ngữ không gian	Trình tự TrkC tham chiếu
G696C hoặc G696A hoặc G696S ^C		Trình tự TrkC tham chiếu

^A Trình tự TrkC tham chiếu là UniProtKB/Swiss-Prot: Q16288.2, và có thể được tìm thấy ở trang web URL:

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\\$=proalign&blast_rnk=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log$=proalign&blast_rnk=0&RID=0) (SEQ ID NO. 3)

^B Drilon et al., Ann Oncol. 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

^C Công bố đơn quốc tế số WO2016196141A1.

^D www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001007157

Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến TRK được xác định khi có một hoặc nhiều sự đột biến kháng lại chất ức chế TRK (điều này dẫn mức độ kháng tăng lên với chất ức chế TRK. Các ví dụ không làm giới hạn về sự đột biến kháng lại chất ức chế TRK được liệt kê trong các Bảng từ 17 đến 19.

Bảng 17. sự đột biến kháng lại TrkA làm ví dụ

Vị trí axit amin 517 (ví dụ, G517R)
Vị trí axit amin 542 (ví dụ, A542V)
Vị trí axit amin 568 (ví dụ, Q568x)
Vị trí axit amin 573 (ví dụ, V573M)
Vị trí axit amin 589 (ví dụ, F589L, F589C)
Vị trí axit amin 595 (ví dụ, G595S, G595R ¹)
Vị trí axit amin 599 (ví dụ, D596V)

Vị trí axit amin 600 (ví dụ, F600L)
Vị trí axit amin 602 (ví dụ, R602x)
Vị trí axit amin 646 (ví dụ, F646V)
Vị trí axit amin 656 (ví dụ, C656Y, C656F)
Vị trí axit amin 657 (ví dụ, L657V)
Vị trí axit amin 667 (ví dụ, G667C ¹ , G667S)
Vị trí axit amin 676 (ví dụ, Y676S)

¹ Russo et al., Acquired Resistance to the TRK Inhibitor Entrectinib in Colorectal Cancer, Cancer Discov. Jan;6(1):36-44, 2016.

Bảng 18. Sự đột biến kháng lại TrkB làm ví dụ

Vị trí axit amin 545 (ví dụ, G545R)
Vị trí axit amin 570 (ví dụ, A570V)
Vị trí axit amin 596 (ví dụ, Q596E, Q596P)
Vị trí axit amin 601 (ví dụ, V601G)
Vị trí axit amin 617 (ví dụ, F617L, F617C, F617I)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, G623S, G623R)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624V)
Vị trí axit amin 628 (ví dụ, F628x)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, R630K)
Vị trí axit amin 672 (ví dụ, F672x)
Vị trí axit amin 682 (ví dụ, C682Y, C682F)
Vị trí axit amin 683 (ví dụ, L683V)
Vị trí axit amin 693 (ví dụ, G693S)
Vị trí axit amin 702 (ví dụ, Y702x)

Bảng 19. Sự đột biến kháng lại TrkC làm ví dụ

Vị trí axit amin 545 (ví dụ, G545R)
Vị trí axit amin 570 (ví dụ, A570V)
Vị trí axit amin 596 (ví dụ, Q596x)
Vị trí axit amin 601 (ví dụ, V601)

Vị trí axit amin 617 (ví dụ, F617x, F617L)
Vị trí axit amin 623 (ví dụ, G623R ¹)
Vị trí axit amin 624 (ví dụ, D624V)
Vị trí axit amin 628 (ví dụ, F628x)
Vị trí axit amin 630 (ví dụ, R630x)
Vị trí axit amin 675 (ví dụ, F675x)
Vị trí axit amin 685 (ví dụ, C685Y, C684F)
Vị trí axit amin 686 (ví dụ, L686V)
Vị trí axit amin 696 (ví dụ, G696x, G696A)
Vị trí axit amin 705 (ví dụ, Y705x)

¹Drilon et al., What hides behind the MASC: clinical response and acquired resistance to entrectinib after ETV6-NTRK3 identification in a mammary analogue secretory carcinoma (MASC), Ann Oncol. 2016 May;27(5):920-6. doi: 10.1093/annonc/mdw042. Epub 2016 Feb 15.

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị cho bệnh nhân được chẩn đoán mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK, bao gồm bước cho bệnh nhân này sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến Trk có thể được chọn từ nhóm bao gồm: bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, caxinom tuyến giáp thể nhú, u nguyên bào xốp đa dạng, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, caxinom kết-trực tràng, caxinom thần kinh-nội tiết tế bào lớn, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, u nguyên bào thần kinh, caxinom tủy, u melanin, caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ, caxinom dạ dày, bệnh ung thư Spitz, caxinom tuyến giáp thể nhú, bệnh ung thư ruột kết, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, khối u mô đệm đường dạ dày-ruột (GIST) (ví dụ, xét nghiệm GIST kiểu đại đối với KIT/PDGFR/BRAF/SDH), sacom, u thần kinh đệm ở trẻ em, caxinom đường mật trong gan, u tế bào hình sao sợi, u thần kinh đệm mức thấp, caxinom tuyến phổi, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư vú thể tăng bài tiết, sacom sợi, u thận, và bệnh ung thư vú.

Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến TRK được chọn từ nhóm bao gồm: các ví dụ không làm giới hạn về bệnh ung thư liên quan đến TRK bao gồm: u melanin Spitzoid, khối u Spitz (ví dụ, khối u Spitz di căn), bệnh ung thư phổi tế bào

không nhỏ (NSCLC), caxinom tuyến giáp (ví dụ, caxinom tuyến giáp thể nhú (PTC)), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), sacom (ví dụ, sacom không biệt hóa hoặc sacom mô mềm ở người trưởng thành), u thần kinh đệm ở trẻ em, bệnh ung thư kết-trực tràng (CRC), u nguyên bào xốp đa dạng (GBM), bệnh ung thư thần kinh-nội tiết tế bào lớn (LCNEC), bệnh ung thư tuyến giáp, caxinom đường mật trong gan (ICC), u tế bào hình sao sợi, u thần kinh đệm bậc thấp, caxinom tế bào vảy vùng đầu và cổ, caxinom tuyến (ví dụ, caxinom tuyến phổi), bệnh ung thư tuyến nước bọt, caxinom vú thể tăng bài tiết, bệnh ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính, sacom sợi, u thận, u melanin, caxinom phế quản, bệnh ung thư tế bào B, bệnh ung thư phế quản, bệnh ung thư khoang miệng hoặc họng, bệnh ung thư mô huyết học, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư gan, bệnh đa u tủy, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư ruột non hoặc ruột thừa, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư tử cung hoặc màng trong tử cung, khối u nguyên bào sợi cơ viêm, khối u mô đệm đường dạ dày-ruột, u lympho không Hodgkin, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, caxinom tế bào vảy, bệnh ung thư dạ dày-thực quản, bệnh ung thư da, khối u (ví dụ, khối u tế bào melanin), novi Spitz, u tế bào hình sao, u nguyên tủy bào, u thần kinh đệm, khối u thần kinh-nội tiết tế bào lớn, caxinom thể tăng bài tiết ở bộ phận tương tự vú, caxinom tế bào túi tuyến không phải ở mang tai, bệnh ung thư xương, và caxinom trực tràng.

Theo một số phương án, bệnh sacom sợi là sacom sợi ở trẻ em.

Theo một số phương án, bệnh ung thư liên quan đến Trk là sacom mô mềm dung hợp LMNAa-NTRK1 hoặc bệnh ung thư tuyến giáp thể nhú dung hợp EVT6-NTRK3.

Theo một số phương án, các chế phẩm dạng lỏng như được mô tả ở đây hữu ích để điều trị bệnh ung thư liên quan đến Trk ở các bệnh nhân là trẻ em. Ví dụ, chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể được sử dụng để điều trị sacom ở trẻ em, u nguyên bào thần kinh, u thận trung bì phôi bẩm sinh, u thần kinh đệm bậc thấp ở não, và u thần kinh đệm dạng cầu.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây hữu ích để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị hoặc liệu pháp bổ sung hoạt động theo cơ chế tác dụng giống hoặc khác nhau.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: các chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza, bao gồm cabozantinib, crizotinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, và trastuzumab.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ các chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu bao gồm, ví dụ, các chất ức chế con đường Ras-Raf-MEK-ERK (ví dụ, sorafenib, trametinib, hoặc vemurafenib), các chất ức chế con đường PI3K-Akt-mTOR-S6K (ví dụ, everolimus, rapamycin, perifosine, hoặc temsirolimus) và tác nhân điều biến con đường gây chết theo chương trình (ví dụ, obataclax).

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm: liệu pháp hóa trị gây độc tế bào bao gồm, ví dụ, arsen trioxit, bleomycin, cabazitaxel, capecitabine, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamid, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, etoposide, flouxidil, gemcitabine, irinotecan, lomustine, methotrexate, mitomycin C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomide, và vincristine.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm gồm các liệu pháp hướng đích-sự tạo mạch bao gồm, ví dụ, aflibercept và bevacizumab.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ nhóm các chất hướng đích miễn dịch, ví dụ, bao gồm aldesleukin, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, và sipuleucel-T.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung được chọn từ các chất có hoạt tính kháng lại con đường Trk xuôi dòng, bao gồm, ví dụ, các dược phẩm sinh học hướng đích NGF, như kháng thể NGF và các chất ức chế Trk toàn diện.

Theo một số phương án, chất điều trị hoặc liệu pháp bổ sung là liệu pháp xạ trị, bao gồm ví dụ, liệu pháp iot phóng xạ, chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài, và liệu pháp radi 223.

Theo một số phương án, (các) chất điều trị bổ sung bao gồm chất bất kỳ trong số các liệu pháp hoặc chất điều trị đã liệt kê trên đây là tiêu chuẩn chăm sóc đối với bệnh ung thư trong đó bệnh ung thư này có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng.

Phương pháp phát hiện sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc

sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm, ví dụ, phát hiện sự chuyển đoạn gen NTRK, ví dụ, bằng cách sử dụng kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescent In Situ Hybridization: FISH) (ví dụ, như được mô tả trong các công bố đơn quốc tế số PCT/US2013/061211 PCT/US2013/057495, các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn).

Theo một số phương án, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến TRK) ở bệnh nhân, bao gồm bước cho bệnh nhân nêu trên sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây kết hợp với ít nhất một liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung. Theo một số phương án, ít nhất một liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung được chọn từ liệu pháp xạ trị (ví dụ, liệu pháp iot phóng xạ, chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài, hoặc liệu pháp radi 223), liệu pháp hóa trị gây độc tế bào (ví dụ, arsen trioxit, bleomycin, cabazitaxel, capecitabine, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamid, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, etoposide, flouxil, gemcitabine, irinotecan, lomustine, methotrexate, mitomycin C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomide, hoặc vincristine), các chất điều trị hướng đích tyrosin kinaza (ví dụ, afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, regorafenib, sunitinib, hoặc trastuzumab), các tác nhân điều biến sự chết tế bào theo chương trình và các chất ức chế sự tái nạp tín hiệu (ví dụ, everolimus, perifosine, rapamycin, sorafenib, temsirolimus, trametinib, hoặc vemurafenib), các liệu pháp hướng đích-miễn dịch (ví dụ, aldesleukin, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisone, hoặc sipuleucel-T) và các liệu pháp hướng đích-sự tạo mạch (ví dụ, aflibercept hoặc bevacizumab), trong đó lượng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây, được kết hợp với liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung, có hiệu quả trong việc điều trị bệnh ung thư nêu trên.

Theo một số phương án, chất điều trị bổ sung là chất ức chế Trk khác. Theo một số phương án, chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza là chất ức chế multikinaza (ví dụ, chất ức chế điều trị hướng đích TRK) có hoạt tính ức chế TRK. Theo một số phương án, chất ức chế điều trị hướng đích TRK này có tính chọn lọc đối với Trk kinaza. Các chất ức chế TRK kinaza làm ví dụ có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với Trk kinaza nhỏ hơn khoảng 1000 nM, nhỏ hơn khoảng 500 nM, nhỏ hơn khoảng 200 nM, nhỏ hơn khoảng 100 nM, nhỏ hơn khoảng 50 nM, nhỏ hơn khoảng 25

nM, nhỏ hơn khoảng 10 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1 nM như được xác định trong thử nghiệm như được mô tả ở đây. Theo một số phương án, chất ức chế Trk kinaza có thể có hoạt tính ức chế (IC_{50}) đối với Trk kinaza nhỏ hơn khoảng 25 nM, nhỏ hơn khoảng 10 nM, nhỏ hơn khoảng 5 nM, hoặc nhỏ hơn khoảng 1 nM khi được xác định trong thử nghiệm. Ví dụ, thử nghiệm chất ức chế TRK có thể là thử nghiệm bất kỳ trong số các thử nghiệm được mô tả trong patent Mỹ số 8.933.084 (ví dụ, Ví dụ A hoặc B).

Các ví dụ không làm giới hạn về các chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza (ví dụ, Trk), bao gồm afatinib, cabozantinib, cetuximab, crizotinib, dabrafenib, entrectinib, erlotinib, gefitinib, imatinib, lapatinib, lestaurtinib, nilotinib, pazopanib, panitumumab, pertuzumab, sunitinib, trastuzumab, 1-((3S,4R)-4-(3-flophenyl)-1-(2-methoxyethyl)pyrrolidin-3-yl)-3-(4-methyl-3-(2-methylpyrimidin-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)ure, AG 879, AR-772, AR-786, AR-256, AR-618, AZ-23, AZ623, DS-6051, Gö 6976, GNF-5837, GTx-186, GW 441756, LOXO-101, MGCD516, PLX7486, RXDX101, TPX-0005, và TSR-011. Các chất điều trị hướng đích Trk bổ sung bao gồm các chất được mô tả trong các patent Mỹ số 8.450.322; 8.513.263; 8.933.084; 8.791.123; 8.946.226; 8.450.322; 8.299.057; và 8.912.194; các công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2016/0137654; 2015/0166564; 2015/0051222; 2015/0283132; và 2015/0306086; các công bố đơn quốc tế số WO 2010/033941; WO 2010/048314; WO 2016/077841; WO 2011/146336; WO 2011/006074; WO 2010/033941; WO 2012/158413; WO 2014078454; WO 2014078417; WO 2014078408; WO 2014078378; WO 2014078372; WO 2014078331; WO 2014078328; WO 2014078325; WO 2014078323; WO 2014078322; WO 2015175788; WO 2009/013126; WO 2013/174876; WO 2015/124697; WO 2010/058006; WO 2015/017533; WO 2015/112806; WO 2013/183578; và WO 2013/074518, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Các ví dụ khác về chất ức chế Trk có thể được tìm thấy trong patent Mỹ số 8.637.516, công bố đơn quốc tế số WO 2012/034091, patent Mỹ số 9.102.671, công bố đơn quốc tế số WO 2012/116217, công bố yêu cầu cấp patent Mỹ số 2010/0297115, công bố đơn quốc tế số WO 2009/053442, patent Mỹ số 8.642.035, công bố đơn quốc tế số WO 2009092049, patent Mỹ số 8.691.221, công bố đơn quốc tế số WO2006131952, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ

nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm GNF-4256, được mô tả trong tài liệu *Cancer Chemother. Pharmacol.* 75(1):131-141, 2015; và GNF-5837 (N-[3-[[2,3-dihydro-2-oxo-3-(1H-pyrol-2-ylmetylen)-1H-indol-6-yl]amino]-4-methylphenyl]-N'-[2-flo-5-(triflometyl)phenyl]-ure), được mô tả trong tài liệu *ACS Med. Chem. Lett.* 3(2):140-145, 2012, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ khác về chất ức chế Trk bao gồm các chất được mô tả trong công bố yêu cầu cấp patent Mỹ số 2010/0152219, patent Mỹ số 8.114.989, và công bố đơn quốc tế số WO 2006/123113, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng. Các chất ức chế Trk làm ví dụ bao gồm AZ623, được mô tả trong tài liệu *Cancer* 117(6):1321-1391, 2011; AZD6918, được mô tả trong tài liệu *Cancer Biol. Ther.* 16(3):477-483, 2015; AZ64, được mô tả trong tài liệu *Cancer Chemother. Pharmacol.* 70:477-486, 2012; AZ-23 ((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin), được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 8:1818-1827, 2009; và AZD7451; mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Chất ức chế Trk có thể bao gồm các chất được mô tả trong các patent Mỹ số 7.615.383; 7.384.632; 6.153.189; 6.027.927; 6.025.166; 5.910.574; 5.877.016; và 5.844.092, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Các ví dụ khác về chất ức chế Trk bao gồm CEP-751, được mô tả trong tài liệu *Int. J. Cancer* 72:672-679, 1997; CT327, được mô tả trong tài liệu *Acta Derm. Venereol.* 95:542-548, 2015; các hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2012/034095; các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 8.673.347 và công bố đơn quốc tế số WO 2007/022999; các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 8.338.417; các hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2016/027754; các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 9.242.977; các hợp chất được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2016/0000783; sunitinib (N-(2-diethylaminoetyl)-5-[(Z)-(5-flo-2-oxo-1H-indol-3-yliden)metyl]-2,4-dimetyl-1H-pyrol-3-carboxamit), như được mô tả trong tài liệu *PLoS One* 9:e95628, 2014; các hợp chất được mô tả trong công bố đơn quốc tế số WO 2011/133637; các hợp chất được mô tả trong patent Mỹ số 8.637.256; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert. Opin.*

Ther. Pat. 24(7):731-744, 2014; các hợp chất được mô tả trong tài liệu *Expert Opin. Ther. Pat.* 19(3):305-319, 2009; các hợp chất imidazopyridazin được thế (R)-2-phenylpyrolidin, ví dụ, GNF-8625, (R)-1-(6-(6-(2-(3-flophenyl)pyrolidin-1-yl)imidazo[1,2-b]pyridazin-3-yl)-[2,4'-bipyridin]-2'-yl)piperidin-4-ol như được mô tả trong tài liệu *ACS Med. Chem. Lett.* 6(5):562-567, 2015; GTx-186 và các hợp chất khác, như được mô tả trong tài liệu *PLoS One* 8(12):e83380, 2013; K252a ((9S-(9 α ,10 β ,12 α))-2,3,9,10,11,12-hexahydro-10-hydroxy-10-(metoxycacbonyl)-9-metyl-9,12-epoxy-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pyrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-on), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cell Biochem.* 339(1-2):201-213, 2010; các hợp chất 4-aminopyrazolylpyrimidin, ví dụ, AZ-23 (((S)-5-clo-N2-(1-(5-flopyridin-2-yl)etyl)-N4-(5-isopropoxy-1H-pyrazol-3-yl)pyrimidin-2,4-diamin)), như được mô tả trong tài liệu *J. Med. Chem.* 51(15):4672-4684, 2008; PHA-739358 (danusertib), như được mô tả trong tài liệu *Mol. Cancer Ther.* 6:3158, 2007; Gö 6976 (5,6,7,13-tetrahydro-13-metyl-5-oxo-12H-indolo[2,3-a]pyrolo[3,4-c]carbazol-12-propanenitril), như được mô tả trong tài liệu *J. Neurochem.* 72:919-924, 1999; GW441756 ((3Z)-3-[(1-metylindol-3-yl)metyliden]-1H-pyrolo[3,2-b]pyridin-2-on), như được mô tả trong tài liệu *IJAE* 115:117, 2010; milciclib (PHA-848125AC), được mô tả trong tài liệu *J. Carcinog.* 12:22, 2013; AG-879 ((2E)-3-[3,5-Bis(1,1-dimetyetyl)-4-hydroxyphenyl]-2-xyano-2-propenethioamide); altiratinib (N-(4-((2-(xyclopropanecarboxamido)pyridin-4-yl)oxy)-2,5-diflophenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); cabozantinib (N-(4-((6,7-dimetoxyquinolin-4-yl)oxy)phenyl)-N'-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); lestaurtinib ((5S,6S,8R)-6-Hydroxy-6-(hydroxymetyl)-5-metyl-7,8,14,15-tetrahydro-5H-16-oxa-4b,8a,14-triaza-5,8-methanodibenzo[b,h]xycloocta[jkl]xyclopenta[e]-as-indaxen-13(6H)-on); dovatiniib (4-amino-5-flo-3-[6-(4-metyl piperazin-1-yl)-1H-benzimidazol-2-yl]quinolin-2(1H)-on mono 2-hydroxypropanoat hydrat); sitravatinib (N-(3-flo-4-((2-(5-(((2-metoxyetyl)amino)metyl)pyridin-2-yl)thieno[3,2-b]pyridin-7-yl)oxy)phenyl)-N-(4-flophenyl)xyclopropan-1,1-dicarboxamit); ONO-5390556; regorafenib (4-[4-({[4-Clo-3-(triflometyl)phenyl]carbamoil}amino)-3-flophenoxy]-N-metylpyridin-2-carboxamit hydrat); và VSR-902A; tất cả các tài liệu trong số các tài liệu viện dẫn trên đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Khả năng của chất ức chế Trk có tác dụng làm chất ức chế TrkA, TrkB, và/hoặc

Trk C có thể được thử nghiệm bằng cách sử dụng các thử nghiệm được mô tả trong các Ví dụ A và B của patent Mỹ số 8.513.263, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án, các chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu bao gồm các chất ức chế con đường Ras-Raf-MEK-ERK (ví dụ, binimetinib, selumetinib, encorafenib, sorafenib, trametinib, và vemurafenib), các chất ức chế con đường PI3K-Akt-mTOR-S6K (ví dụ, everolimus, rapamycin, perifosine, temsirolimus), và các chất ức chế kinaza khác, như baricitinib, brigatinib, capmatinib, danusertib, ibrutinib, milciclib, quercetin, regorafenib, ruxolitinib, semaxanib, AP32788, BLU285, BLU554, INCB39110, INCB40093, INCB50465, INCB52793, INCB54828, MGCD265, NMS-088, NMS-1286937, PF 477736 ((R)-amino-N-[5,6-dihydro-2-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-oxo-1H-pyrrolo[4,3,2-ef][2,3]benzodiazepin-8-yl]-xyclohexanaxetamit), PLX3397, PLX7486, PLX8394, PLX9486, PRN1008, PRN1371, RXDX103, RXDX106, RXDX108, và TG101209 (N-tert-butyl-3-(5-methyl-2-(4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenylamino)pyrimidin-4-ylamino)benzensulfonamit).

Các ví dụ không làm giới hạn về các chất ức chế kiểm soát bao gồm ipilimumab, tremelimumab, nivolumab, pidilizumab, MPDL3208A, MEDI4736, MSB0010718C, BMS-936559, BMS-956559, BMS-935559 (MDX-1105), AMP-224, và pembrolizumab.

Theo một số phương án, liệu pháp hóa trị gây độc tế bào được chọn từ arsen trioxit, bleomycin, cabazitaxel, capecitabine, carboplatin, cisplatin, xyclophosphamit, cytarabine, dacarbazine, daunorubicin, docetaxel, doxorubicin, etoposide, flouraxil, gemcitabine, irinotecan, lomustine, methotrexate, mitomycin C, oxaliplatin, paclitaxel, pemetrexed, temozolomide, và vincristine.

Các ví dụ không làm giới hạn về liệu pháp hướng đích-sự tạo mạch bao gồm aflibercept và bevacizumab.

Theo một số phương án, các chất hướng đích miễn dịch được chọn từ aldesleukin, interferon alfa-2b, ipilimumab, lambrolizumab, nivolumab, prednisone, và sipuleucel-T.

Các ví dụ không làm giới hạn về liệu pháp xạ trị bao gồm liệu pháp iot phóng xạ, chiếu xạ bằng chùm tia bên ngoài, và liệu pháp radi 223.

Các chất ức chế kinaza bổ sung bao gồm các chất được mô tả, ví dụ, trong các

patent Mỹ số 7.514.446; 7.863.289; 8.026.247; 8.501.756; 8.552.002; 8.815.901; 8.912.204; 9.260.437; 9.273.051; công bố yêu cầu cấp patent Mỹ số 2015/0018336; công bố đơn quốc tế số WO 2007/002325; WO 2007/002433; WO 2008/080001; WO 2008/079906; WO 2008/079903; WO 2008/079909; WO 2008/080015; WO 2009/007748; WO 2009/012283; WO 2009/143018; WO 2009/143024; WO 2009/014637; WO 2009/152083; WO 2010/111527; WO 2012/109075; WO 2014/194127; WO 2015/112806; WO 2007/110344; WO 2009/071480; WO 2009/118411; WO 2010/031816; WO 2010/145998; WO 2011/092120; WO 2012/101032; WO 2012/139930; WO 2012/143248; WO 2012/152763; WO 2013/014039; WO 2013/102059; WO 2013/050448; WO 2013/050446; WO 2014/019908; WO 2014/072220; WO 2014/184069; và WO 2016/075224, tất cả các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của chúng.

Ví dụ khác về các chất ức chế kinaza bao gồm các chất được mô tả, ví dụ, trong các công bố đơn quốc tế số WO 2016/081450; WO 2016/022569; WO 2016/011141; WO 2016/011144; WO 2016/011147; WO 2015/191667; WO 2012/101029; WO 2012/113774; WO 2015/191666; WO 2015/161277; WO 2015/161274; WO 2015/108992; WO 2015/061572; WO 2015/058129; WO 2015/057873; WO 2015/017528; WO/2015/017533; WO 2014/160521; và WO 2014/011900, mỗi tài liệu trong số các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ nội dung của nó.

Các chất điều trị bổ sung khác nữa bao gồm các chất ức chế RET như các chất được mô tả, ví dụ, trong các patent Mỹ số 8.299.057; 8.399.442; 8.937.071; 9.006.256; và 9.035.063; các công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2014/0121239; 2011/0053934; 2011/0301157; 2010/0324065; 2009/0227556; 2009/0130229; 2009/0099167; 2005/0209195; các công bố đơn quốc tế số WO 2014/184069; WO 2014/072220; WO 2012/053606; WO 2009/017838; WO 2008/031551; WO 2007/136103; WO 2007/087245; WO 2007/057399; WO 2005/051366; và WO 2005/044835; và *J. Med. Chem.* 2012, 55 (10), 4872-4876.

Các chất điều trị bổ sung này có thể được sử dụng với chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây dưới dạng một phần của dạng liều tương tự hoặc dạng liều riêng biệt, qua các đường sử dụng giống hoặc khác nhau, và sử dụng với liệu trình sử dụng giống hoặc khác nhau theo thực hành được tiêu chuẩn mà người có hiểu biết trung

bình trong lĩnh vực này đã biết.

Sáng chế cũng đề xuất ở đây (i) dược phẩm để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến TRK) ở bệnh nhân cần điều trị, dược phẩm này chứa (a) chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây, (b) chất điều trị bổ sung và (c) tùy ý, ít nhất một chất phụ gia bổ sung để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt để điều trị bệnh về khối u, trong đó lượng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây và của chất điều trị bổ sung cùng nhau có tác dụng trong việc điều trị bệnh ung thư nêu trên; (ii) dược phẩm chứa hỗn hợp này; (iii) sử dụng hỗn hợp này để bào chế thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến TRK); và (iv) bao gói hoặc sản phẩm thương mại chứa hỗn hợp này dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc lần lượt; và dùng cho phương pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến Trk) ở bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK (ví dụ, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK bằng cách sử dụng kit-đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép, để xác định sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, ở đối tượng hoặc mẫu sinh thiết của đối tượng này) (ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư liên quan đến Trk được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Sáng chế cũng mô tả chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK (ví dụ, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép, để xác định sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, ở đối tượng hoặc mẫu sinh thiết của đối tượng này) (ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư liên quan đến Trk được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này). Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK (ví dụ, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc

bệnh ung thư liên quan đến TRK bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép, để xác định sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, ở đối tượng hoặc mẫu sinh thiết của đối tượng này) (ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư liên quan đến Trk được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này).

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng (ví dụ, đối tượng bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK, đối tượng biểu hiện một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư liên quan đến TRK, hoặc đối tượng có nguy cơ cao của sự phát triển bệnh ung thư liên quan đến TRK), phương pháp này bao gồm bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, và cho đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng sử dụng (ví dụ, sử dụng theo cách đặc hiệu hoặc chọn lọc) lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Các thử nghiệm bổ sung, các thử nghiệm không làm giới hạn có thể được sử dụng trong các phương pháp này được mô tả ở đây. Các thử nghiệm bổ sung cũng đã được biết trong lĩnh vực này. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để sử dụng trong việc điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK qua bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, trong đó sự có mặt của rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, xác định việc đối tượng này có mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây

để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK qua bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, trong đó sự có mặt của rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, xác định việc đối tượng này có mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK. Một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây còn bao gồm bước ghi lại kết quả lâm sàng của đối tượng (ví dụ, môi trường đọc được bằng máy tính) mà đối tượng này đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bằng cách tiến hành thử nghiệm, cần được cho sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, như được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép). Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng này có khối u dương tính đối với sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, như được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép). Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng có thể có (các) khối u dương tính đối với sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, được xác định là dương tính bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép). Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng có thể có các khối u có rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein

Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, trong đó khối u đã được xác định như vậy bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép). Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK. Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, đối tượng có hồ sơ lâm sàng cho thấy đối tượng có khối u có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (và tùy ý, hồ sơ lâm sàng cho thấy đối tượng cần được điều trị bằng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được đề xuất ở đây).

Sáng chế còn mô tả phương pháp điều trị cho đối tượng bao gồm bước cho đối tượng có hồ sơ lâm sàng cho thấy rằng đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Sáng chế còn mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng có hồ sơ lâm sàng cho thấy rằng đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng. Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây để sản xuất thuốc dùng để điều trị bệnh ung thư liên quan đến TRK ở đối tượng có hồ sơ lâm sàng cho thấy rằng đối tượng này có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng. Một số phương án của các phương án và sử dụng này có thể còn bao gồm: bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thế hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, và ghi lại thông tin trong hồ sơ lâm sàng của đối tượng (ví dụ, phương tiện đọc được bằng máy tính) rằng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp (ví dụ, các phương pháp *in vitro*) để chọn lọc việc điều trị cho đối tượng bao gồm bước chọn lọc việc điều trị bao gồm cả việc cho đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK (ví dụ, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép, để xác định sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, ở đối tượng hoặc mẫu sinh thiết của đối tượng này) (ví dụ, bệnh ung thư bất kỳ trong số các bệnh ung thư liên quan đến Trk được mô tả ở đây hoặc đã biết trong lĩnh vực này) sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Một số phương án có thể còn bao gồm bước cho đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK sử dụng phương pháp điều trị đã chọn. Một số phương án có thể còn bao gồm bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thể hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, và xác định hoặc chẩn đoán đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK.

Sáng chế còn mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây, trong đó phương pháp này bao gồm bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thể hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp phân tích FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, và xác định hoặc chẩn đoán đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK,

và chọn lọc phương pháp điều trị bao gồm bước cho đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Một số phương án còn bao gồm bước sử dụng chế độ điều trị chọn lọc cho đối tượng được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK.

Sáng chế còn mô tả phương pháp chọn lọc chế độ điều trị cho đối tượng bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây bao gồm cả công đoạn chọn lọc, xác định, hoặc chẩn đoán đối tượng mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK, và chọn lọc đối tượng để điều trị bao gồm bước sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Theo một số phương án, phương pháp xác định hoặc chẩn đoán đối tượng mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK có thể bao gồm bước thực hiện thử nghiệm (ví dụ, thử nghiệm *in vitro*) (ví dụ, thử nghiệm sử dụng phương pháp giải trình tự thể hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp FISH phá vỡ, hoặc phương pháp FISH dung hợp kép) (ví dụ, bằng cách sử dụng kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép) đối với mẫu thu được từ đối tượng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, và xác định hoặc chẩn đoán đối tượng đã được xác định là có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK. Theo một số phương án, bước chọn lọc chế độ điều trị có thể được sử dụng làm một phần của nghiên cứu lâm sàng bao gồm bước sử dụng nhiều chế độ điều trị khác nhau đối với bệnh ung thư liên quan đến TRK.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp hoặc sử dụng được mô tả ở đây, thử nghiệm được sử dụng để xác định xem đối tượng có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng hay không, bằng cách sử dụng mẫu (ví dụ, mẫu sinh học hoặc mẫu sinh thiết (ví dụ, mẫu sinh thiết được gắn trong parafin) lấy từ đối tượng (ví dụ, đối tượng bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK, đối tượng có một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh ung thư liên quan đến TRK, và/hoặc đối tượng có nguy cơ cao trong việc phát triển bệnh ung thư liên quan đến TRK) có thể bao gồm, ví dụ, phương pháp giải trình tự thể hệ mới, phương pháp hóa mô miễn dịch, phương pháp

hiển vi huỳnh quang, phương pháp phân tích FISH phá vỡ, kỹ thuật thấm Southern, kỹ thuật thấm Western, phương pháp phân tích phân loại tế bào được hoạt hóa huỳnh quang (FACS), kỹ thuật thấm Northern, và phương pháp khuếch đại trên cơ sở phản ứng chuỗi polymeraza (PCR) (ví dụ, phiên bản chuỗi polymeraza phiên mã ngược-âm (RT-PCR)). Như đã được biết rõ trong lĩnh vực này, các thử nghiệm thường được thực hiện, ví dụ, với ít nhất một đoạn dò là axit nucleic được đánh dấu hoặc ít nhất một kháng thể hoặc mảnh gắn kết kháng nguyên của nó được đánh dấu. Các thử nghiệm có thể sử dụng các phương pháp phát hiện khác đã biết trong lĩnh vực này để phát hiện sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, xem các tài liệu viện dẫn được nêu ở đây).

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây hữu ích để điều trị chứng đau mạn tính và cấp tính, bao gồm cả chứng đau liên quan đến bệnh ung thư, phẫu thuật, và gãy xương. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể hữu ích để điều trị nhiều loại chứng đau bao gồm chứng đau do viêm, chứng đau do bệnh thần kinh, và chứng đau liên quan đến bệnh ung thư, phẫu thuật, và gãy xương. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây cũng có thể hữu ích để điều trị các bệnh ung thư bao gồm u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tụy và bệnh ung thư kết-trực tràng. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây cũng hữu ích để điều trị bệnh viêm và một số bệnh nhiễm khuẩn. Ngoài ra, chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị bệnh viêm bàng quang kẽ (interstitial cystitis: IC), hội chứng đau bàng quang (painful bladder syndrome: PBS), chứng tiểu tiện không tự chủ, bệnh hen, chứng chán ăn, bệnh viêm da cơ địa, và bệnh vẩy nến. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây cũng có thể được sử dụng để điều trị chứng hủy myelin và chứng rối loạn myelin bằng cách kích thích sự hình thành myelin, sự sống của tế bào thần kinh, và sự biệt hóa tế bào ít nhánh bằng cách ức chế sự tương tác Sp35-TrkA. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể hữu ích để điều trị nhiều loại chứng đau bao gồm chứng đau do viêm, chứng đau do bệnh thần kinh, chứng đau do phẫu thuật và chứng đau liên quan đến bệnh ung thư. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể hữu ích để điều trị các bệnh liên quan đến xương (như các bệnh liên quan đến sự tiêu xương). Các bệnh liên quan đến xương làm ví dụ bao gồm bệnh xương di căn, chứng mất xương do việc điều trị gây ra, chứng

loãng xương, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm đốt sống dạng thấp, bệnh Paget, và bệnh nha chu. Chứng loãng xương có thể được cho là do (1) thời kỳ mãn kinh ở phụ nữ, (2) sự lão hóa ở nam giới hoặc phụ nữ, (3) sự phát triển xương dưới mức tối ưu trong thời thơ ấu và thời thanh niên làm cho không đạt được khối xương đỉnh, và/hoặc (4) sự mất xương thứ phát do các tình trạng bệnh khác, rối loạn ăn uống, các thuốc và/hoặc biện pháp điều trị y học. Các bệnh tiêu xương khác có thể được điều trị theo các phương pháp được đề xuất ở đây được khu trú hơn. Ví dụ cụ thể là bệnh tiêu xương do khối u di căn gây ra. Trong trường hợp này, các bệnh ung thư xương hoặc bệnh di căn xương bao gồm bệnh tiêu xương cục bộ có thể gây chứng đau, chứng yếu xương và gãy xương. Các bệnh tiêu xương cục bộ này cũng cho phép khối u phát triển rộng hơn bằng cách tạo ra nhiều khoảng trống cho chúng trong xương và giải phóng các yếu tố sinh trưởng từ khung xương. Các bệnh ung thư đã biết hiện nay gây chứng tiêu xương do khối u bao gồm các bệnh máu ác tính (ví dụ, bệnh u tủy và u lympho) và các khối u dạng rắn (ví dụ, khối u vú, khối u tuyến tiền liệt, khối u phổi, khối u thận và tuyến giáp), tất cả các bệnh này đều bao gồm trong số các bệnh mà sáng chế điều trị được. Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ điều trị bao gồm cả việc phòng bệnh cũng như điều trị tình trạng bệnh hiện tại.

Theo đó, sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở đối tượng cần điều trị, trong đó bệnh hoặc tình trạng bệnh này có thể điều trị bằng chất ức chế TrkA và/hoặc TrkB (ví dụ, bệnh ung thư liên quan đến TRK), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây với lượng hữu hiệu để điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn nêu trên. Theo một phương án cụ thể, sáng chế mô tả phương pháp điều trị chứng đau, bệnh ung thư, bệnh viêm, bệnh thoái hóa thần kinh hoặc bệnh nhiễm ký sinh trùng *Trypanosoma cruzi* ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho động vật có vú nêu trên sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây. Theo phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh tiêu xương ở động vật có vú, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị nêu trên sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây.

Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều được chất bổ sung hoạt động theo cơ chế tác dụng giống hoặc khác nhau. Chế độ điều trị kết hợp này có thể đạt được bằng cách sử dụng đồng thời, lần

lượt hoặc riêng rẽ các thành phần riêng biệt của chế độ điều trị. Các ví dụ bao gồm các hợp chất kháng viêm, steroid (ví dụ, dexamethasone, cortisone và fluticasone), các thuốc giảm đau như NSAID (ví dụ, aspirin, ibuprofen, indomethacin, và ketoprofen), và opioid (như morphin), và các chất hóa trị liệu.

Trong lĩnh vực ung thư học, phương pháp thường được sử dụng thực tế là kết hợp các chế độ điều trị khác nhau để điều trị cho mỗi bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Trong lĩnh vực ung thư học, (các) thành phần khác của mỗi chế độ điều trị kết hợp này, ngoài các thành phần được đề xuất ở đây có thể là, ví dụ, phẫu thuật, liệu pháp xạ trị, liệu pháp hóa trị, các chất ức chế sự tải nạp tín hiệu và/hoặc kháng thể đơn dòng. Do đó, các hợp chất có công thức (I) cũng có thể hữu ích làm thành phần bổ trợ cho việc điều trị bệnh ung thư, nghĩa là chúng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung, ví dụ, chất hóa trị liệu có cơ chế tác dụng giống hoặc khác nhau.

Do đó, chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ các chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, ADN hoặc ARN đối nghĩa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, các chất ức chế sự tải nạp tín hiệu, chất ức chế chu trình tế bào, chất ức chế enzym, tác nhân điều biến thụ thể retinoid, chất ức chế proteasome, chất ức chế topoisomeraza, chất làm thay đổi đáp ứng sinh học, chất kháng hormon, chất ức chế sự tạo mạch, các chất cản phân bào kháng androgen, các kháng thể hướng đích, chất ức chế HMG-CoA reductaza, và chất ức chế prenyl-protein transferaza.

Theo một số phương án của phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp được mô tả ở đây, chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây được sử dụng kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị của ít nhất một chất điều trị bổ sung được chọn từ một hoặc nhiều liệu pháp hoặc chất điều trị bổ sung (ví dụ, chất hóa trị liệu).

Các ví dụ không làm giới hạn về chất điều trị bổ sung bao gồm: các chất điều trị hướng đích thụ thể tyrosin kinaza khác (ví dụ, các chất ức chế TRK kinaza), chất điều trị hướng đích kinaza, các chất ức chế con đường tải nạp tín hiệu, các chất ức chế kiểm soát, các tác nhân điều biến con đường gây chết theo chương trình (ví dụ, obataclax); liệu pháp hóa trị gây độc tế bào, các liệu pháp hướng đích-sự tạo mạch, các chất hướng đích miễn dịch, và liệu pháp xạ trị.

Trong các phương pháp điều trị được mô tả ở đây, chế phẩm dạng lỏng được đề

xuất ở đây có thể đặc biệt hữu ích trong việc điều trị cho đối tượng có chứng khó nuốt (ví dụ, nuốt khó). Ví dụ, các chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây có thể hữu ích trong phương pháp điều trị bệnh ung thư ở đối tượng có chứng khó nuốt ở miệng-hầu.

Khi hợp chất được bộc lộ ở đây có ít nhất một tâm không đối xứng, các hợp chất có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh. Khi các hợp chất có hai tâm không đối xứng, các hợp chất này cũng có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân không đối quang. Nghĩa là hợp chất có công thức I, ngoài việc có cấu hình mong muốn được thể hiện theo tên theo danh pháp "(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat" (sau đây được gọi là chất đồng phân (S,R)), nó cũng có thể có mặt với lượng rất nhỏ dưới dạng chất đồng phân (R)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat (sau đây được gọi là chất đồng phân (R,R)) và/hoặc cũng có thể có mặt với lượng rất nhỏ dưới dạng hợp chất (S)-N-(5-((S)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat (sau đây được gọi là chất đồng phân (S,S)), và/hoặc có thể có mặt với lượng rất nhỏ dưới dạng chất đồng phân (R)-N-(5-((S)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat" (sau đây được gọi là chất đồng phân (R,S)). Cần hiểu rằng tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Trong đó, tốt hơn nếu hợp chất này có mặt dưới dạng chất đồng phân (S,R), chất đồng phân (S,R) có mặt với lượng dư lớn hơn hoặc bằng khoảng 80%, tốt hơn nữa là với lượng dư lớn hơn hoặc bằng khoảng 90%, tốt hơn nữa nếu có mặt với lượng dư lớn hơn hoặc bằng khoảng 95%, tốt hơn nữa nếu có mặt với lượng dư lớn hơn hoặc bằng khoảng 98%, tốt hơn nữa là có mặt với lượng dư lớn hơn hoặc bằng khoảng 99%.

Cần hiểu rằng dạng tinh thể (có công thức I-HS) chứa hai tâm không đối xứng và do đó có thể được điều chế và tách trong hỗn hợp của các chất đồng phân như hỗn hợp racemic hoặc hỗn hợp chất đồng phân không đối quang, hoặc ở dạng tinh khiết về mặt chất đồng phân đối ảnh. Khi cấu trúc hóa học lập thể được chỉ rõ bằng biểu tượng hình nêm đặc hoặc đường nét đứt thể hiện cấu hình cụ thể thì chất đồng phân lập thể cũng được chỉ rõ và xác định.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối được dụng" để chỉ muối vẫn duy trì

được hoạt tính sinh học mong muốn của hợp chất quan tâm và có độc tính không mong muốn ở mức rất nhỏ. Các muối được dụng này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối hợp chất, hoặc bằng cách cho hợp chất đã tinh chế ở dạng axit tự do hoặc bazơ tự do của nó phản ứng riêng rẽ với bazơ hoặc axit thích hợp tương ứng. Theo một số phương án, các muối được dụng có thể được ưu tiên hơn so với bazơ tự do hoặc axit tự do tương ứng do các muối này tạo ra độ ổn định hoặc độ tan cao hơn với phân tử, nhờ đó tạo điều kiện thuận lợi cho việc bào chế thành dạng liều dùng. Các hợp chất bazơ thường có khả năng tạo ra các muối cộng axit được dụng bằng cách xử lý bằng axit thích hợp. Các axit thích hợp bao gồm các axit vô cơ được dụng và các axit hữu cơ được dụng. Các muối cộng axit được dụng làm đại diện bao gồm các muối hydroclorua, hydrobromua, nitrat, metylnitrat, sulfat, bisulfat, sulfamat, phosphat, axetat, hydroxyaxetat, phenylaxetat, propionat, butyrat, isobutytrat, valerat, maleat, hydroxymaleat, acrylat, fumarat, malat, tartrat, xitrat, salixylat, p-aminosalixyclat, glycolat, lactat, heptanoat, phtalat, oxalat, succinat, benzoat, o-axetoxibenzoat, clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, metoxybenzoat, mandelat, tanat, format, stearat, ascorbat, palmitat, oleat, pyruvat, pamoat, malonat, laurat, glutarat, glutamat, estolat, metansulfonat (mesylat), etansulfonat (esylat), 2-hydroxyetansulfonat, benzenesulfonat (besylat), p-aminobenzenesulfonat, p-toluensulfonat (tosylat), naptalen-2-sulfonat, etandisulfonat, và 2,5-dihydroxybenzoat.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, thuật ngữ "dạng tách riêng" sẽ có nghĩa là hợp chất có mặt ở dạng được tách ra từ hỗn hợp dạng rắn bất kỳ với (các) hợp chất khác, hệ dung môi hoặc môi trường sinh học. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có mặt dưới dạng tách riêng.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, thuật ngữ "dạng gần như tinh khiết" sẽ có nghĩa là tỷ lệ % mol của các tạp chất trong hợp chất được tách riêng hoặc dạng tinh thể là nhỏ hơn khoảng 5% mol, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 2% mol, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 0,5% mol, tốt nhất là nhỏ hơn khoảng 0,1% mol. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có mặt dưới dạng gần như tinh khiết.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, thuật ngữ "gần như tự do của dạng (các) dạng vô định hình, dạng đa hình hoặc dạng tinh thể khác" khi được sử dụng để mô tả dạng tinh thể (có công thức I-HS) sẽ có nghĩa là tỷ lệ % mol

của (các) dạng vô định hình, dạng đa hình hoặc dạng tinh thể khác của bazơ tách được của dạng tinh thể (có công thức I-HS) là nhỏ hơn khoảng 5% mol, tốt hơn là nhỏ hơn khoảng 2% mol, tốt hơn nữa là nhỏ hơn khoảng 0,5% mol, tốt nhất là nhỏ hơn khoảng 0,1% mol. Theo một số phương án, dạng tinh thể (có công thức I-HS) có mặt dưới dạng gần như tự do của (các) dạng vô định hình, dạng đa hình hoặc dạng tinh thể khác.

Các thuật ngữ “chất đa hình” và “dạng đa hình” để chỉ các dạng tinh thể khác nhau của hợp chất đơn. Nghĩa là các chất đa hình là các chất rắn khác biệt có chung công thức phân tử giống nhau, nhưng mỗi chất đa hình có các tính chất vật lý ở trạng thái rắn khác biệt. Do đó, hợp chất đơn có thể tạo ra nhiều dạng đa hình trong đó mỗi dạng này có các tính chất vật lý ở trạng thái rắn khác nhau và khác biệt, như profin độ tan, tốc độ tan, nhiệt độ của điểm nóng chảy, độ chảy, và/hoặc các đỉnh nhiễu xạ bột tia X khác nhau. Sự khác biệt về các tính chất vật lý có thể ảnh hưởng đến các thông số của dược phẩm như tính ổn định khi bảo quản, khả năng ép và tỷ trọng (các thông số này có thể là quan trọng trong việc bào chế và sản xuất sản phẩm), và tốc độ hòa tan (có thể là yếu tố quan trọng về độ sinh khả dụng). Các kỹ thuật để xác định tính chất của dạng đa hình bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phương pháp nhiễu xạ bột tia X (X-ray powder diffractometry: XRPD), phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân (differential scanning calorimetry: DSC), phương pháp phân tích nhiệt trọng (thermal gravimetric analysis: TGA), phương pháp nhiễu xạ tia X (X-ray diffractometry: XRD) đơn tinh thể, phương pháp phổ dao động, ví dụ, phương pháp phổ hồng ngoại (infrared: IR) và Raman, phương pháp phổ cộng hưởng từ hạt nhân (nuclear magnetic resonance: NMR) trạng thái chất rắn và dung dịch, phương pháp hiển vi quang học, phương pháp hiển vi quang học giai đoạn nóng, phương pháp hiển vi điện tử quét (scanning electron microscopy: SEM), phương pháp tinh thể học electron và phân tích định lượng, phương pháp phân tích cỡ hạt (particle size analysis: PSA), phương pháp phân tích diện tích bề mặt, phương pháp xác định độ tan, phương pháp xác định sự hòa tan, phương pháp phân tích nguyên tố và phương pháp phân tích Karl Fischer.

Thuật ngữ “vô định hình” có nghĩa là chất rắn ở trạng thái rắn mà không ở trạng thái tinh thể. Các chất rắn vô định hình có sự sắp xếp không theo thứ tự của các phân tử và do đó không có mạng tinh thể hoặc ô đơn vị có thể phân biệt và do đó không có sự sắp xếp theo thứ tự trong khoảng dài có thể xác định. Dạng ở trạng thái rắn của một

chất rắn có thể được xác định bằng kính hiển vi ánh sáng phân cực, phương pháp bột nhiễu xạ tia X ("XRPD"), phương pháp đo nhiệt lượng bằng tia quét vi phân ("DSC"), hoặc các kỹ thuật tiêu chuẩn khác mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này đã biết.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, các thuật ngữ “việc điều trị”, “điều trị” và thuật ngữ tương tự, sẽ bao gồm việc quản lý và chăm sóc đối tượng hoặc bệnh nhân (tốt hơn nếu là động vật có vú, tốt hơn nữa nếu là người) nhằm mục đích chống lại bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn và bao gồm việc sử dụng hợp chất được bộc lộ để làm giảm nhẹ các triệu chứng hoặc biến chứng, hoặc làm giảm tốc độ tiến triển của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, thuật ngữ “phòng bệnh” sẽ bao gồm (a) việc làm giảm tần suất của một hoặc nhiều triệu chứng; (b) làm giảm mức độ nặng của một hoặc nhiều triệu chứng; (c) làm chậm hoặc tránh sự phát triển của các triệu chứng khác; và/hoặc (d) làm chậm hoặc tránh sự phát triển của rối loạn hoặc tình trạng bệnh.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh ung thư liên quan đến Trk” sẽ được định nghĩa là bao gồm các bệnh ung thư liên quan đến hoặc có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, dạng bất kỳ trong số các dạng rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, được mô tả ở đây). Các ví dụ không làm giới hạn về bệnh ung thư liên quan đến TRK được mô tả ở đây.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chứng đau” sẽ được định nghĩa là bao gồm chứng đau cấp tính, chứng đau mạn tính, chứng đau do viêm và chứng đau do bệnh thần kinh, bao gồm cả bệnh thần kinh do đái tháo đường. Ngoài ra, chứng đau có thể là chứng đau ở giữa, chứng đau ở ngoại vi, do tổn thương mô cấu trúc gây ra, do tổn thương mô mềm gây ra hoặc do bệnh tiến triển gây ra. Chứng đau liên quan đến chứng đau ở giữa, chứng đau ở ngoại vi, tổn thương mô mềm cấu trúc, tổn thương mô mềm hoặc sự tiến triển của bệnh bất kỳ có thể là chứng đau cấp tính hoặc mạn tính.

Khi được sử dụng ở đây, trừ khi được lưu ý theo cách khác, chứng đau sẽ bao gồm chứng đau do viêm, chứng đau ở giữa, chứng đau ở ngoại vi, chứng đau nội tạng, chứng đau liên quan đến cấu trúc, chứng đau do bệnh ung thư, chứng đau liên quan đến sự tổn thương mô mềm, chứng đau liên quan đến sự tiến triển của bệnh, chứng đau

do bệnh thần kinh, chứng đau cấp tính do sự tổn thương cấp tính, chứng đau cấp tính do chấn thương, chứng đau cấp tính do phẫu thuật, chứng đau đầu, đau răng, đau lưng (tốt hơn nếu là chứng đau lưng dưới), chứng đau mạn tính do tình trạng bệnh thần kinh và chứng đau mạn tính do tình trạng sau đột quỵ gây ra.

Một số phương án bao gồm phương pháp điều trị chứng đau, trong đó chứng đau là chứng đau cấp tính. Một số phương án bao gồm các phương pháp điều trị chứng đau, trong đó chứng đau này là chứng đau mạn tính. Một số phương án bao gồm các phương pháp điều trị chứng đau, trong đó chứng đau này là chứng đau do bệnh thần kinh, bao gồm cả bệnh thần kinh do đái tháo đường. Một số phương án bao gồm các phương pháp điều trị chứng đau, trong đó chứng đau này là chứng đau do viêm.

Theo một số phương án, chứng đau có thể được chọn từ nhóm bao gồm bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh đau cơ xơ hóa, bệnh đau đầu, bệnh đau răng, bỏng, cháy nắng, bị động vật cắn (như chó cắn, mèo cắn, rắn cắn, nhện cắn, côn trùng cắn, và động vật tương tự cắn), bệnh rối loạn bàng quang do bệnh thần kinh, bệnh phì đại tuyến tiền liệt lành tính, bệnh viêm bàng quang kẽ, bệnh viêm mũi, bệnh viêm da tiếp xúc/quá mẫn cảm, chứng ngứa, bệnh eczema, bệnh viêm họng, viêm niêm mạc, bệnh viêm ruột non, bệnh viêm mô tế bào, chứng hỏa thống, viêm dây thần kinh hông, đau dây thần kinh khớp hàm, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm đa dây thần kinh, chứng đau mồm cụt, chứng đau chi ảo, chứng tắc ruột sau phẫu thuật, viêm túi mật, hội chứng đau sau thủ thuật cắt bỏ vú, chứng đau do bệnh thần kinh ở miệng, chứng đau Charcot, hội chứng giao cảm loạn dưỡng do phản xạ, hội chứng Guillain-Barre, chứng đau đùi dị cảm, hội chứng bỏng rát miệng, chứng đau dây thần kinh sau ecpet, chứng đau dây thần kinh sinh ba, bệnh thần kinh ngoại vi, bệnh thần kinh ngoại vi hai bên, bệnh thần kinh do đái tháo đường, chứng đau dây thần kinh sau ecpet, chứng đau dây thần kinh sinh ba, viêm dây thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh sau sốt, viêm dây thần kinh di chuyển, viêm đoạn dây thần kinh, viêm dây thần kinh Gombault, viêm noron, đau dây thần kinh cổ-cánh tay, đau dây thần kinh sọ, đau dây thần kinh gập, đau dây thần kinh lưỡi-hầu, đau dây thần kinh migren, đau dây thần kinh tự phát, đau dây thần kinh gian sườn, đau dây thần kinh vú, đau dây thần kinh Morton, đau dây thần kinh mũi-mi, đau dây thần kinh cằm, đau dây thần kinh đỏ, đau dây thần kinh Sluder, đau dây thần kinh xương bướm-vòm miệng, đau dây thần kinh trên hốc mắt, đau dây thần kinh vidian, bệnh viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, sự

chuyên dạ, sự sinh con, chứng đau bụng kinh, bệnh ung thư, chứng đau lưng, chứng đau lưng dưới và hội chứng đau ống cổ tay.

Chứng đau cấp tính bao gồm chứng đau do sự tổn thương cấp tính, chấn thương, tình trạng ốm hoặc phẫu thuật gây ra (ví dụ, phẫu thuật ngực hở (bao gồm cả phẫu thuật tim hở hoặc phẫu thuật đường tắt)). Chứng đau cấp tính còn bao gồm, và không chỉ giới hạn ở, chứng đau đầu, chứng đau sau phẫu thuật, chứng đau do sỏi thận, chứng đau túi mật, chứng đau do sỏi mật, chứng đau sản khoa, chứng đau do bệnh thấp, chứng đau răng hoặc chứng đau do chấn thương trong thể thao gây ra, hội chứng ống cổ tay, bong, chứng bong gân bộ cơ xương và căng cơ quá mức, chứng căng cơ-gân quá mức, hội chứng đau cổ cánh tay, chứng loạn tiêu hóa, bệnh loét dạ dày, bệnh loét tá tràng, chứng đau kinh hoặc bệnh lạc màng trong tử cung.

Chứng đau mạn tính bao gồm chứng đau do bệnh viêm, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp hoặc do di chứng bệnh, tổn thương cấp tính hoặc chấn thương gây ra. Chứng đau mạn tính còn bao gồm, và không chỉ giới hạn ở, chứng đau đầu, chứng đau lưng trên hoặc chứng đau lưng dưới (được chọn từ chứng đau lưng do bệnh về cột sống nguyên phát, bệnh toàn thân, bệnh theo vùng (được chọn theo bệnh rễ thần kinh)), chứng đau xương (được chọn từ chứng đau xương do bệnh viêm xương khớp, chứng loãng xương, bệnh di căn xương hoặc nguyên nhân chưa biết gây ra), chứng đau chậu hông, chứng đau liên quan đến tổn thương tủy sống, chứng đau ngực vùng tim, chứng đau ngực không phải vùng tim, chứng đau sau đột quỵ vùng trung tâm, chứng đau cơ-mạc, chứng đau do bệnh ung thư, chứng đau do hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), chứng đau tế bào hình liềm, chứng đau do tuổi già hoặc chứng đau do bệnh đau đầu gây ra, chứng đau nửa đầu, chứng đau dây thần kinh sinh ba, hội chứng khớp thái dương-hàm dưới, hội chứng đau cơ xơ hóa, bệnh viêm xương khớp, bệnh viêm đa khớp dạng thấp, bệnh gút, chứng viêm mô xơ hoặc hội chứng lối thoát ngực.

Chứng đau do bệnh thần kinh bao gồm chứng đau do tình trạng bệnh hoặc rối loạn mạn tính hoặc sự suy nhược gây ra. Tình trạng bệnh hoặc rối loạn mạn tính hoặc suy nhược có thể dẫn đến chứng đau do bệnh thần kinh bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh thần kinh ngoại vi do đái tháo đường gây đau, chứng đau dây thần kinh sau ecpet, chứng đau dây thần kinh sinh ba, chứng đau sau đột quỵ, chứng đau liên quan đến bệnh xơ cứng rải rác, chứng đau liên quan đến các bệnh thần kinh như trong

bệnh thần kinh tự phát hoặc bệnh thần kinh sau chấn thương và bệnh viêm một dây thần kinh, chứng đau do bệnh thần kinh liên quan đến virus HIV, chứng đau do bệnh thần kinh liên quan đến bệnh ung thư, chứng đau do bệnh thần kinh liên quan đến ống cổ tay, chứng đau liên quan đến tổn thương tủy sống, hội chứng đau vùng phức hợp, chứng đau do bệnh thần kinh liên quan đến chứng đau cơ xơ hóa, chứng đau thắt lưng và cổ, hội chứng giao cảm loạn dưỡng do phản xạ, hội chứng chi ảo và các hội chứng đau liên quan đến tình trạng mạn tính và suy nhược khác.

“Các bệnh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh cấp tính” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các loại rối loạn thoái hóa thần kinh khác nhau liên quan đến sự chết hoặc tổn thương tế bào thần kinh bao gồm cả thiếu năng mạch não, chấn thương não cục bộ, tổn thương não lan tỏa, và tổn thương tủy sống, nghĩa là chứng thiếu máu cục bộ hoặc nhồi máu não bao gồm cả hiện tượng tắc do nghẽn mạch và chứng huyết khối, chứng thiếu máu cục bộ cấp tính sau tái tưới máu, tổn thương thiếu máu cục bộ-giảm oxy không khí hít vào chu sinh, ngừng tim, cũng như chứng xuất huyết trong sọ thuộc loại bất kỳ (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ngoài màng cứng, dưới màng cứng, dưới màng nhện và trong não), và các tổn thương trong sọ và trong cột sống (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự đụng giập, sự xuyên qua, sự cắt, sự ép và sự rách), và hội chứng trẻ bị lác do chấn thương cổ. Theo một số phương án, rối loạn thoái hóa thần kinh cấp tính là do chứng đột quỵ, tổn thương thiếu máu cục bộ cấp tính, tổn thương đầu hoặc tổn thương tủy sống.

“Các bệnh hoặc rối loạn thoái hóa thần kinh mạn tính” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Alzheimer, bệnh Pick, bệnh thể Lewy lan tỏa, chứng liệt trên nhân tiến triển (hội chứng Steel-Richardson), bệnh thoái hóa đa hệ (hội chứng Shy-Drager), tình trạng bệnh động kinh mạn tính liên quan đến sự thoái hóa thần kinh, các bệnh về tế bào thần kinh vận động bao gồm bệnh xơ cứng cột bên teo cơ (amyotrophic lateral sclerosis: ALS), bệnh mất điều hòa vận động do thoái hóa, bệnh thoái hóa vỏ-đáy, phức hợp sa sút trí tuệ Guam-Parkinson- ALS, viêm não xơ hóa bán cấp tiến triển, bệnh Huntington, bệnh Parkinson, các bệnh synuclein (bao gồm cả bệnh teo đa hệ thống), bệnh mất ngôn ngữ tiến triển nguyên phát, bệnh thoái hóa thể vân chất đen, bệnh Machado-Joseph/bệnh mất điều hòa vận động tủy sống-tiểu não typ 3 và bệnh thoái hóa trám-cầu-tiểu não, bệnh Gilles De La Tourette, chứng liệt hành não và giả hành não, chứng teo cơ cột sống và tủy sống-hành não (bệnh Kennedy), bệnh xơ cứng

rải rác, bệnh xơ cứng cột bên nguyên phát, bệnh liệt hai chi dưới co giật có tính gia đình, bệnh Werdnig-Hoffmann, bệnh Kugelberg-Welander, bệnh Tay-Sach, bệnh Sandhoff, bệnh co giật có tính gia đình, bệnh Wohlfart-Kugelberg-Welander, bệnh liệt nhẹ chi dưới co giật, bệnh viêm chất trắng não nhiều ổ tiến triển, chứng loạn thần kinh sinh dưỡng có tính gia đình (hội chứng Riley-Day), và các bệnh do prion gây ra (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở bệnh Creutzfeldt-Jakob, Gerstmann-Straussler-Scheinker, chứng mất ngủ Kuru và chứng mất ngủ gây chết có tính gia đình). Theo một số phương án, rối loạn thoái hóa thần kinh cấp tính được chọn từ bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh xơ cứng rải rác hoặc chứng liệt não.

Thuật ngữ “đối tượng” khi được sử dụng ở đây, để chỉ động vật, tốt hơn nếu là động vật có vú, tốt nhất nếu là người, là đối tượng điều trị, quan sát hoặc thử nghiệm. Theo một số phương án, đối tượng này đã có và/hoặc có ít nhất một triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn cần được điều trị và/hoặc phòng bệnh. Theo một số phương án, bệnh nhân 28 ngày tuổi, từ 29 ngày tuổi đến ít hơn 2 tuổi, từ 2 tuổi đến ít hơn 12 tuổi, (từ 12 tuổi đến 21 tuổi (cho đến, nhưng không bao gồm, tròn 22 tuổi), từ 22 tuổi đến 35 tuổi, từ 35 tuổi đến 65 tuổi, hoặc trên 65 tuổi. Theo một số phương án, bệnh nhân là trẻ em (nghĩa là bệnh nhân dưới 21 tuổi ở thời điểm chẩn đoán hoặc điều trị). Thuật ngữ “trẻ em” có thể được chia thành nhiều nhóm nhỏ hơn bao gồm: trẻ dưới một tháng tuổi (từ khi mới sinh đến 28 ngày tuổi); trẻ nhỏ (từ 29 ngày tuổi đến nhỏ hơn 2 tuổi); trẻ em (từ 2 tuổi đến nhỏ hơn 12 tuổi); và thanh thiếu niên (từ 12 tuổi đến 21 tuổi (tối đa, nhưng không bao gồm, tròn 22 tuổi)). Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 15th Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. *Rudolph's Pediatrics*, 21st Ed. New York: McGraw-Hill, 2002; và Avery MD, First LR. *Pediatric Medicine*, 2nd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1994. Theo một số phương án, bệnh nhân là người lớn tuổi (ví dụ, bệnh nhân trên 65 tuổi).

Theo một số phương án, đối tượng đã được xác định hoặc chẩn đoán là mắc bệnh ung thư có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, khi được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép. Theo một số phương án, đối tượng có khối u dương tính với rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ,

như được xác định bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý cấp phép). Đối tượng này có thể là đối tượng có (các) khối u dương tính đối với sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, được xác định là dương tính bằng cách sử dụng thử nghiệm hoặc kit đã được cơ quan quản lý cấp phép, ví dụ, FDA cấp phép). Đối tượng này có thể là đối tượng có các khối u có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, trong đó khối u đã được xác định như vậy bằng cách sử dụng kit hoặc thử nghiệm đã được cơ quan quản lý-cấp phép, ví dụ, FDA-cấp phép). Theo một số phương án, đối tượng bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK. Theo một số phương án, đối tượng có hồ sơ lâm sàng cho thấy đối tượng có khối u có sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (và tùy ý, hồ sơ lâm sàng cho thấy đối tượng cần được điều trị bằng chế phẩm bất kỳ trong số các chế phẩm được đề xuất ở đây).

Thuật ngữ “Trk” hoặc “protein Trk” bao gồm protein bất kỳ trong số các protein Trk được mô tả ở đây (ví dụ, protein TrkA, TrkB, hoặc TrkC).

Thuật ngữ “gen NTRK” bao gồm gen bất kỳ trong số các gen NTRK được mô tả ở đây (ví dụ, gen NTRK1, NTRK2, hoặc gen NTRK3).

Thuật ngữ “kiểu hoang” hoặc “kiểu dại” mô tả axit nucleic (ví dụ, gen NTRK hoặc mARN của Trk) hoặc protein (ví dụ, protein Trk) phát hiện được ở đối tượng không mắc bệnh ung thư liên quan đến TRK (và tùy ý, cũng không có nguy cơ cao trong việc phát triển bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TRK và/hoặc không bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TRK) hoặc được phát hiện trong tế bào hoặc mô lấy từ đối tượng không mắc bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TRK (và tùy ý, cũng không có nguy cơ cao trong việc phát triển bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TRK và/hoặc không bị nghi ngờ là mắc bệnh ung thư hoặc tình trạng bệnh liên quan đến TRK).

Thuật ngữ “cơ quan quản lý” là cơ quan quản lý chấp thuận cho sử dụng chất có hoạt tính được trong y tế ở nước đó. Ví dụ, ví dụ không làm giới hạn về cơ quan quản lý là Cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ (Food and Drug Administration: FDA).

Thuật ngữ “sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện

hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng” là sự đột biến di truyền (ví dụ, sự chuyển đoạn gen NTRK dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp, sự khuyết đoạn trong gen NTRK dẫn đến sự biểu hiện của protein Trk bao gồm cả sự khuyết đoạn của ít nhất một axit amin so với protein Trk kiểu dại, hoặc sự đột biến trong gen NTRK dẫn đến sự biểu hiện của protein Trk có một hoặc nhiều đột biến điểm, dạng ghép khác của mARN Trk dẫn đến sự khuyết đoạn của ít nhất một axit amin trong protein Trk so với protein Trk kiểu dại), hoặc sự sao chép gen NTRK dẫn đến sự biểu hiện quá mức của protein Trk) hoặc hoạt tính tự tiết do sự biểu hiện quá mức của gen NTRK trong tế bào, dẫn đến làm tăng khả năng gây bệnh đối với hoạt tính của vùng kinaza của protein Trk (ví dụ, vùng kinaza có hoạt tính chủ yếu của protein Trk) trong tế bào. Ví dụ, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể là sự đột biến trong gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 mã hóa protein Trk có hoạt tính chủ yếu hoặc có hoạt tính tăng lên so với protein được mã hóa bởi gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 không có sự đột biến. Ví dụ, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể là kết quả của sự chuyển đoạn gen dẫn đến sự biểu hiện của protein dung hợp chứa phần thứ nhất của TrkA, TrkB, hoặc TrkC bao gồm vùng kinaza chức năng, và phần thứ hai của protein đối tác (nghĩa là không phải TrkA, TrkB, hoặc TrkC). Gen mã hóa protein dung hợp có thể bao gồm, ví dụ, các exon sau đây của gen NTRK1 kiểu dại: các exon 10-19, exon 12-19, exon 12-19, exon 13-19, exon 14-19, hoặc exon 15-19. Gen mã hóa protein dung hợp có thể bao gồm, ví dụ, các exon sau đây của gen NTRK2 kiểu dại: các exon 12-21, exon 13-21, exon 15-21, exon 16-21, hoặc exon 17-21. Gen mã hóa protein dung hợp có thể bao gồm, ví dụ, các exon sau đây của gen NTRK3 kiểu dại: các exon 17-22 hoặc exon 16-22. Các ví dụ không làm giới hạn về protein dung hợp là kết quả của sự chuyển đoạn gen NTRK được mô tả trong các Bảng 1, 3, và 4.

Sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể bao gồm, ví dụ, (các) đột biến trong gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 làm cho TrkA, TrkB, hoặc TrkC chứa ít nhất một (ví dụ, hai, ba, bốn, hoặc năm) đột biến điểm (ví dụ, một hoặc nhiều đột biến điểm được liệt kê trong Bảng 6). Sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể bao gồm, ví dụ, sự đột biến trong gen

NTRK2 làm cho protein TrkB bao gồm đột biến điểm V673M. Sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng có thể bao gồm, ví dụ, sự đột biến trong gen NTRK3 làm cho protein TrkC bao gồm đột biến điểm H677Y.

Sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể là sự đột biến trong gen NTRK1, NTRK2, hoặc NTRK3 dẫn đến sự khuyết đoạn của một hoặc nhiều axit amin kế tiếp (ví dụ, ít nhất hai, ít nhất ba, ít nhất bốn, ít nhất 5, ít nhất 6, ít nhất 7, ít nhất 8, ít nhất 9, ít nhất 10, ít nhất 15, ít nhất 20, ít nhất 30, ít nhất 40, ít nhất 50, ít nhất 60, ít nhất 70, ít nhất 80, ít nhất 90, ít nhất 100, ít nhất 110, ít nhất 120, ít nhất 130, ít nhất 140, ít nhất 150, ít nhất 160, ít nhất 170, ít nhất 180, ít nhất 190, ít nhất 200, ít nhất 210, ít nhất 220, ít nhất 230, ít nhất 240, ít nhất 250, ít nhất 260, ít nhất 270, ít nhất 280, ít nhất 290, ít nhất 300, ít nhất 310, ít nhất 320, ít nhất 330, ít nhất 340, ít nhất 350, ít nhất 360, ít nhất 370, ít nhất 380, ít nhất 390, hoặc ít nhất 400 axit amin) trong protein TrkA, TrkB, hoặc TrkC (ngoại trừ sự khuyết đoạn của axit amin trong vùng kinaza của protein TrkA, TrkB, hoặc TrkC mà sẽ tạo ra sự bất hoạt của vùng kinaza). Theo một số phương án, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể bao gồm sự khuyết đoạn trong gen NTRK1 làm cho protein TrkA không có vị trí gắn kết NGF hoặc exon 10, và bao gồm vị trí gắn kết NGF, vị trí này có liên quan đến bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính.

Trong một số ví dụ, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, có thể bao gồm dạng ghép khác của mARN Trk, ví dụ, biến thể ghép TrkAIII hoặc dạng ghép khác của mARN TrkA dẫn đến sự tạo ra protein TrkA không có các axit amin được mã hóa bởi exon 10. Trong một số ví dụ, sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, bao gồm sự khuếch đại của gen NTRK (ví dụ, một, hai, ba, hoặc bốn bản sao bổ sung của gen NTRK) để có thể tạo ra, ví dụ, sự biểu hiện tự tiết của gen NTRK trong tế bào.

Thuật ngữ “khối u hoặc bệnh ung thư liên quan đến Trk” là bệnh ung thư có liên quan đến sự rối loạn điều hòa của gen NTRK, protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng (ví dụ, bệnh ung thư có liên quan đến ít nhất một ví dụ (ví dụ, hai, ba, bốn, hoặc năm ví dụ) của sự rối loạn điều hòa của gen NTRK,

protein Trk, hoặc sự biểu hiện hoặc hoạt tính, hoặc nồng độ của chúng, được mô tả ở đây).

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “động vật có vú”, để chỉ động vật máu nóng có hoặc đang có nguy cơ phát triển bệnh được mô tả ở đây và bệnh, nhưng không chỉ giới hạn ở, chuột nang, chó, mèo, chuột, chuột nhắt, chuột đồng, và động vật linh trưởng, bao gồm cả người.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” có nghĩa là lượng hợp chất có hoạt tính hoặc chất có hoạt tính được có đáp ứng sinh học hoặc y học trong hệ mô, động vật hoặc người được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác, bao gồm việc làm giảm bớt các triệu chứng của bệnh hoặc rối loạn được điều trị. Cụ thể, lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị, khi được sử dụng cho đối tượng cần điều trị này, là đủ để (i) điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể có thể được điều trị bằng chất ức chế TrkA và/hoặc TrkB, (ii) làm giảm nhẹ, cải thiện, hoặc loại bỏ một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc làm chậm sự khởi phát của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể được mô tả ở đây. Lượng của dạng tinh thể (có công thức I-HS) sẽ tương ứng với lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị mà sẽ thay đổi tùy theo các yếu tố như tình trạng bệnh và mức độ nặng của bệnh, thể trạng (ví dụ, khối lượng) của động vật có vú cần điều trị, tuy nhiên có thể được xác định theo cách thông thường bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế phẩm” được dự định bao gồm sản phẩm chứa các thành phần cụ thể với lượng cụ thể, cũng như sản phẩm bất kỳ do sự kết hợp, trực tiếp hoặc gián tiếp, của các thành phần cụ thể với lượng cụ thể.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một số thuật ngữ định lượng được đưa ra ở đây không được thể hiện với thuật ngữ “khoảng”. Cần hiểu rằng, bất kể thuật ngữ “khoảng” có được sử dụng một cách rõ ràng hay không, mỗi lượng được đưa ra ở đây có nghĩa là để chỉ giá trị thực tế cho trước, và cũng có nghĩa là để chỉ khoảng giá trị cho trước mà sẽ được suy luận hợp lý bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, bao gồm cả khoảng do các điều kiện thử nghiệm và/hoặc đo giá trị cho trước này.

Theo một số phương án, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây có nghĩa là khoảng, trong vùng, xấp xỉ, hoặc khoảng chừng. Khi thuật ngữ "khoảng" được sử dụng

kết hợp với khoảng bằng số, nó làm thay đổi phạm vi bằng cách mở rộng giới hạn của các giá trị giới hạn trên và dưới nêu trên. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây để thay đổi giá trị giới hạn trên và dưới của giá trị đã nêu với phương sai bằng 10%.

Thuật ngữ "khoảng" ở trước một hoặc nhiều vị trí đỉnh trong đồ thị nhiễu xạ bột tia X có nghĩa là tất cả các đỉnh của nhóm mà nó đứng trước được thể hiện theo vị trí góc (2 theta) với độ biến thiên cho phép $\pm 0,3^\circ$. Độ biến thiên bằng $\pm 0,3^\circ$ được dự định sử dụng khi so sánh hai đồ thị nhiễu xạ bột tia X. Cụ thể, nếu đỉnh của đồ thị nhiễu xạ từ một đồ thị được gán cho khoảng vị trí góc (2 theta) là vị trí đỉnh đo được $\pm 0,3^\circ$ và nếu các khoảng giá trị đỉnh của chúng trùng lặp, thì hai đỉnh này được cho là có cùng vị trí góc. Ví dụ, nếu một đỉnh từ một đồ thị được xác định là có vị trí bằng $11,0^\circ$, nhằm mục đích so sánh, độ biến thiên cho phép cho phép đỉnh này được gán vị trí trong khoảng từ $10,7^\circ$ đến $11,3^\circ$.

Thuật ngữ "khoảng" ở trước giá trị của DSC, TGA, TG, hoặc DTA, được ghi lại theo $^\circ\text{C}$, có độ biến thiên cho phép bằng $\pm 5^\circ\text{C}$.

Để mô tả ngắn gọn hơn, một số sự biểu hiện định lượng ở đây được thể hiện dưới dạng từ khoảng lượng X đến khoảng lượng Y. Cần hiểu rằng trong khoảng được nêu, khoảng này không bị giới hạn bởi giới hạn trên và giới hạn dưới nêu trên, mà đúng hơn là bao gồm toàn bộ khoảng nằm trong khoảng từ lượng X đến lượng Y, hoặc khoảng bất kỳ trong đó.

Theo một số phương án, chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây chứa, trong mỗi liều dùng đơn vị, khoảng 20mg, khoảng 30mg, khoảng 40mg, khoảng 50mg, khoảng 100mg, khoảng 150mg, khoảng 200mg, khoảng 250mg, khoảng 300mg, khoảng 400mg, hoặc khoảng 500mg của hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng. Tuy nhiên, liều dùng có thể được thay đổi tùy theo yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nặng của bệnh cần được điều trị và hợp chất được sử dụng. Theo một số phương án, các liều dùng được sử dụng một lần mỗi ngày (QD) hoặc hai lần mỗi ngày (BID).

Liều dùng hàng ngày của hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng trong chế phẩm dạng lỏng như được mô tả ở đây có thể thay đổi trong khoảng rộng từ 1,0 đến 10,000mg/người trưởng thành/ngày, hoặc cao hơn, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Để sử dụng qua đường miệng, tốt hơn nếu các chế phẩm

được cung cấp dưới dạng viên nén chứa 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 100, 150, 200, 250 và 500 mg thành phần có hoạt tính để điều chỉnh liều dùng theo triệu chứng của bệnh nhân cần được điều trị. Lượng hữu hiệu của dược chất thường được cung cấp với mức liều dùng nằm trong khoảng từ 0,1mg/kg đến 1000mg/kg thể trọng/ngày, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 500mg/kg thể trọng/ngày, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 1,0 đến 250mg/kg thể trọng/ngày, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100mg/kg thể trọng/ngày, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo một ví dụ, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50,0mg/kg thể trọng/ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo ví dụ khác, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,1 đến 15,0mg/kg thể trọng/ngày, hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Theo ví dụ khác nữa, liều dùng có thể nằm trong khoảng từ 0,5 đến 7,5mg/kg thể trọng/ngày, hoặc lượng hoặc khoảng bất kỳ trong đó. Chế phẩm dạng lỏng như được đề xuất ở đây có thể được sử dụng với chế độ liều dùng từ 1 đến 4 lần/ngày hoặc một liều dùng mỗi ngày.

Các liều dùng tối ưu cần được sử dụng có thể được xác định dễ dàng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, và có thể thay đổi theo chế độ sử dụng, độ bền của chế phẩm, chế độ sử dụng, và sự tiến triển của tình trạng bệnh. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến bệnh nhân cụ thể được điều trị, bao gồm độ tuổi, khối lượng, chế độ ăn và thời gian sử dụng của bệnh nhân, sẽ dẫn đến cần phải điều chỉnh liều dùng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng cả thử nghiệm *in vivo* và *in vitro* bằng cách sử dụng mô hình động vật và/hoặc tế bào thích hợp, đã biết và thường được chấp nhận để dự đoán khả năng của hợp chất thử nghiệm trong việc điều trị hoặc phòng ngừa rối loạn cho trước.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng các thử nghiệm lâm sàng trên người bao gồm cả các thử nghiệm đầu tiên ở người, thử nghiệm khoảng liều dùng và thử nghiệm hiệu quả, ở các bệnh nhân khỏe mạnh và/hoặc các bệnh nhân mắc rối loạn đã biết, có thể được hoàn thành theo các phương pháp đã được biết rõ trong lĩnh vực lâm sàng và y học. Ví dụ, việc xác định liều dùng thích hợp cho bệnh nhân là trẻ em có thể được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, bao gồm cả yếu tố khối lượng, độ tuổi, và các mô hình như mô hình mô phỏng trẻ em Simcyp® (CERTARA, Princeton, New Jersey) có thể được sử dụng để thiết lập các

phương pháp được động học để định liều khi tính đến độ tuổi của bệnh nhân, sự phát triển của cá thể về các con đường thanh thải đối với hợp chất có công thức (**I**), muối được dùng của nó, hoặc hỗn hợp của chúng, và diện tích bề mặt của cơ thể (body surface area: BSA).

Các chế phẩm dạng lỏng được đề xuất ở đây có thể được sử dụng qua nhiều đường khác nhau bao gồm sử dụng qua đường miệng, sử dụng qua đường trong mũi, và sử dụng qua đường nuôi ăn qua đường ruột hoặc ống thông qua dạ dày.

Các chữ viết tắt được sử dụng trong bản mô tả có nghĩa sau đây:

ATP	adenosin triphosphat
DI	đã khử ion
EtOH	etanol
GC	sắc ký khí
MOPS	axit 3-(N-morpholino)-propansulfonic
MTBE	metyl <i>tert</i> -butyl ete
PDA	dây diot quang
RRT	thời gian duy trì tương đối
RT	nhiệt độ trong phòng
THF	tetrahydrofuran
TMB	3,3',5,5'-tetrametylbenzidin

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây minh họa sáng chế và được đưa ra để giúp cho dễ hiểu sáng chế hơn, và không dự định và không được cho là giới hạn phạm vi của sáng chế theo cách bất kỳ như được nêu trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Trong các ví dụ được mô tả dưới đây, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, tất cả nhiệt độ được tính theo °C. Các chất phản ứng được mua từ các nhà cung cấp thương mại như Công ty hóa chất Sigma-Aldrich, EMD, JT Baker, hoặc Pharco-Aaper, và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm, trừ khi được chỉ rõ theo cách khác. Tetrahydrofuran (THF), heptan và các dung môi hữu cơ khác được mua từ các nhà cung cấp thương mại, như Công ty hóa chất Sigma-Aldrich, ACROS, Alfa-Aesar, Lancaster, TCI, hoặc Maybridge, và được sử dụng như khi mua.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, nếu không được

chỉ rõ theo cách khác, (các) bước phản ứng được thực hiện trong điều kiện thích hợp, theo các phương pháp đã biết, để tạo ra sản phẩm mong muốn. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này cũng sẽ hiểu rằng trong đó bước phản ứng như được bộc lộ ở đây có thể được tiến hành trong nhiều loại dung môi hoặc hệ dung môi, bước phản ứng này cũng có thể được tiến hành trong hỗn hợp của các dung môi hoặc hệ dung môi thích hợp. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng, trong phần mô tả và yêu cầu bảo hộ được thể hiện ở đây, trong đó chất phản ứng hoặc nhóm/loại chất phản ứng (ví dụ, bazơ, dung môi, v.v.) được nêu trong nhiều hơn một bước của quy trình, các chất phản ứng riêng biệt được chọn độc lập đối với mỗi bước phản ứng và có thể giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, trong đó hai bước của quy trình đề cập đến bazơ hữu cơ hoặc vô cơ làm chất phản ứng, bazơ hữu cơ hoặc vô cơ được chọn cho bước thứ nhất có thể giống hoặc khác với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ của bước thứ hai.

Các phản ứng được nêu dưới đây được tiến hành trong môi trường áp suất nitơ dương (trừ khi được nêu rõ theo cách khác) trong dung môi “loại ACS”, và các bình phản ứng thường được lắp với màng ngăn bằng cao su để đưa chất nền và chất phản ứng qua bơm tiêm hoặc phễu bổ sung.

Hai hệ sắc ký lỏng có tính năng cao (high performance liquid chromatography: HPLC) pha ngược được sử dụng để theo dõi quá trình phản ứng và phân tích, bằng cách sử dụng axetonitril và nước/axit trifloaxetic làm pha động. Một hệ sử dụng cột Agilent Zorbax Extend C18 ở bước sóng 264nm, trong khi hệ còn lại (sau đây được gọi là “TRK1PM1 HPLC”) sử dụng cột Waters Xbridge Phenyl ở bước sóng 268nm. Trừ khi được chỉ rõ theo cách khác, hệ thứ nhất được sử dụng. Silic oxit dùng cho cả hai hệ được khuấy trong bình cùng với hợp chất, và sau đó được lọc qua vải polypropylen trước khi được phân tích.

Dạng bazơ tự do vô định hình của hợp chất có công thức I: khoảng 1g hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamid được hòa tan trong nước với lượng tối thiểu và được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng -26°C, sau đó làm khô trong thiết bị sấy khô ở nhiệt độ thấp trong 24 giờ. Khoảng 20mg chất vô định hình thu được từ thiết bị sấy khô ở nhiệt độ thấp được cân và cho vào lọ, lọ này được cho thêm 5 phần phân ước thể tích của hệ dung môi thích hợp. Hỗn hợp này được theo dõi sự hòa tan và sau khi hòa tan xong,

hỗn hợp này được gia nhiệt đến khoảng 40°C và kiểm tra lại. Quá trình này được tiếp tục cho đến khi quan sát thấy sự hòa tan hoặc cho đến khi 100 lần thể tích dung môi được thêm vào. Đồ thị XRPD của chất vô định hình thu được từ thử nghiệm sấy khô ở nhiệt độ thấp được thể hiện trên Fig.7.

Muối hydro sulfat vô định hình của hợp chất có công thức I được điều chế theo phương pháp như được mô tả trong Ví dụ 14A của Công bố đơn quốc tế số WO 2010/048314 (xem Ví dụ 3). Các đồ thị XRPD của hai mẻ chất vô định hình khác nhau điều chế được bằng phương pháp này được thể hiện trên Fig.28.

Sáng chế còn đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể (có công thức I-HS). Theo một số phương án, quy trình này bao gồm bước như được thể hiện trên Sơ đồ 1.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể (có công thức I-HS), bao gồm các bước:

(a) cho axit sulfuric đậm đặc vào dung dịch chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit trong EtOH để tạo ra muối hydro sulfat của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit;

(b) cho thêm heptan vào dung dịch thu được trong bước (a) để tạo ra huyền phù đặc;

(c) lọc huyền phù đặc để tách hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat;

(d) trộn hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat nêu trên với dung dịch chứa nước/2-butanon có tỷ lệ 5:95 theo khối lượng;

(e) gia nhiệt hỗn hợp thu được từ bước (d) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 65 đến 70°C kèm theo khuấy cho đến tỷ lệ % khối lượng của etanol bằng khoảng 0,5% để tạo ra huyền phù đặc chứa dạng tinh thể của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat; và

(f) tách dạng tinh thể của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat

bằng cách lọc.

Theo một số phương án, phương pháp nêu trên còn bao gồm bước: (b1) gieo mầm tinh thể vào dung dịch thu được từ bước (a) bằng hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat ở nhiệt độ trong phòng và khuấy dung dịch này cho đến khi tạo thành huyền phù đặc.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình điều chế dạng tinh thể (có công thức I-HS), bao gồm các bước:

(a) cho hợp chất 5-clo-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin phản ứng với hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin (R)-2-hydroxysuccinat với sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin;

(b) xử lý hợp chất (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin nêu trên bằng Zn và axit clohydric để tạo ra hợp chất (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin;

(c) xử lý hợp chất (R)-5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-amin nêu trên bằng bazơ và phenyl cloroformat để tạo ra hợp chất phenyl (R)-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)carbamate;

(d) cho hợp chất phenyl (R)-(5-(2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)carbamate nêu trên phản ứng với (S)-pyrrolidin-3-ol để tạo ra hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit;

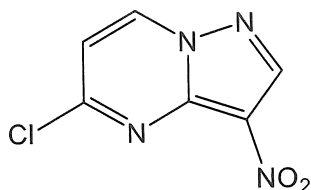
(e) cho thêm axit sulfuric vào hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit nêu trên để tạo ra hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat; và

(f) tách dạng tinh thể của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat.

Theo một số phương án của bước (a) nêu trên, bazơ là bazơ amin, như trietylamin.

Theo một số phương án của bước (c) nêu trên, bazơ là bazơ của kim loại kiềm, như cacbonat kim loại kiềm, như kali cacbonat.

Ví dụ điều chế A



Điều chế hợp chất 5-clo-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin

Bước A – điều chế hợp chất natri pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-olat: dung dịch chứa hợp chất 1H-pyrazol-5-amin và 1,3-dimethylpyrimidin-2,4(1H,3H)-dion (1,05 đương lượng) được nạp vào bình đáy tròn có trang bị thiết bị khuấy cơ học, bình hơi nước, thiết bị ngưng tụ hồi lưu, đầu dò nhiệt độ J-Kem và thiết bị điều chỉnh lượng N_2 để kiểm soát áp suất N_2 dương. Trong khi khuấy cơ học, các chất rắn được tạo huyền phù với 4 lần thể tích (4 ml/g) của EtOH tuyệt đối trong môi trường nitơ, sau đó được nạp 2,1 đương lượng NaOEt (dung dịch 21% khối lượng trong EtOH), và sau đó được rửa theo dòng bằng 1 lần thể tích (1 ml/g) của EtOH tuyệt đối. Huyền phù đặc được làm ấm đến khoảng $75^\circ C$ và được khuấy nhẹ cho đến khi quan sát được diện tích bề mặt của 1H-pyrazol-5-amin nhỏ hơn 1,5% bằng phương pháp HPLC TRK1PM1 để theo dõi quá trình phản ứng bằng cách sử dụng $20\mu l$ huyền phù đặc được pha loãng trong 4ml nước đã loại ion và thể tích bơm mẫu $5\mu l$ ở bước sóng 220nm.

Sau 1 giờ nữa, hỗn hợp được nạp 2,5 thể tích (2,5 ml/g) heptan và sau đó được đun hồi lưu ở nhiệt độ $70^\circ C$ trong 1 giờ. Sau đó, huyền phù đặc được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc trên phễu trên mặt bàn và vải lọc polypropylen. Bình phản ứng được rửa và được nạp phía trên bánh lọc bằng 4 lần thể tích heptan (4 ml/g) và bánh này được kéo ra và các chất rắn được chuyển đến khay làm khô trừ bì và lò sấy ở nhiệt độ $45^\circ C$ trong môi trường có độ chân không cao cho đến khi khối lượng của chúng không đổi. Thu được chất rắn màu vàng nhạt là natri pyrazolo[1,5-a]-pyrimidin-5-olat với hiệu suất 93-96% (hiệu suất hiệu chỉnh) và quan sát được diện tích bề mặt lớn hơn 99,5% bằng phương pháp HPLC (pha loãng 1mg/ml trong nước đã loại ion, sử dụng TRK1PM1 ở bước sóng 220nm).

Bước B – điều chế hợp chất 3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on: bình đáy tròn trừ bì được nạp hợp chất natri pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-olat đã được hòa tan ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40 đến $45^\circ C$ trong 3,0 lần thể tích nước đã loại ion (3,0 ml/g), và sau đó được cô trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ $65^\circ C$

trong bể nước trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay cho đến khi quan sát được 2,4 x khối lượng chất ban đầu (1,4 thể tích/1,4 ml/g hàm lượng nước đã loại ion). Tiến hành phương pháp sắc ký khí (gas chromatography: GC) đối với lượng EtOH dư (30 μ l dung dịch được hòa tan trong ~ 1mL MeOH) cho thấy có ít hơn 100 ppm lượng khối etyl nitrat quan sát được khi cho thêm tiếp HNO₃. Trong một số trường hợp, dung dịch ban đầu được nạp thêm 1,5 thể tích (1,5 ml/g) nước DI, sau đó được cô trong môi trường có độ chân không cao ở nhiệt độ 65°C trong bể nước trên thiết bị làm bay hơi kiểu quay cho đến khi quan sát thấy 2,4 x khối lượng chất ban đầu (1,4 thể tích/1,4 ml/g hàm lượng nước DI). Tiến hành phương pháp sắc ký khí đối với lượng EtOH dư (30 μ l dung dịch được hòa tan trong khoảng 1ml MeOH) cho thấy lượng EtOH dư <100 ppm mà không quan sát thấy khối etyl nitrat bất kỳ khi cho thêm tiếp HNO₃.

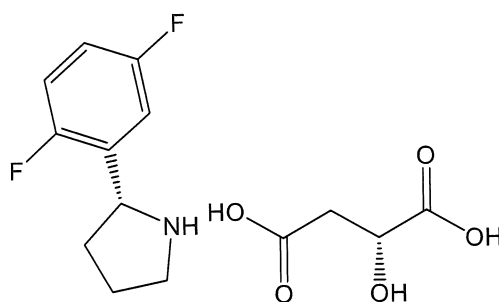
Bình đáy tròn có trang bị thiết bị khuấy cơ học, bình hơi nước, thiết bị ngưng tụ hồi lưu, đầu dò nhiệt độ J-Kem và thiết bị điều chỉnh lượng N₂ để kiểm soát áp suất N₂ dương được nạp 3 lần thể tích (3 ml/g, 10 đương lượng) HNO₃ với lượng >90% khối lượng và được làm nguội đến khoảng 10°C trong môi trường nitơ bằng cách sử dụng bể làm lạnh bằng nước đá bên ngoài trong môi trường nitơ. Bằng cách sử dụng phễu bổ sung làm cân bằng áp suất, dung dịch HNO₃ được nạp 1,75-1,95 thể tích dung dịch nước đã loại ion chứa natri pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-olat (1,16-1,4ml nước DI/g natri pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-olat) với tốc độ sao cho duy trì nhiệt độ bên trong trong khoảng 35-40°C trong khi làm nguội. Quan sát được hai hỗn hợp đồng sôi mà không thấy khối etyl nitrat bất kỳ. Bình chứa hỗn hợp đồng sôi, dây chuyển tự động (nếu có) và phễu bổ sung được rửa bằng 2 x 0,1 thể tích (2 x 0,1 ml/g) nước đã loại ion được cho thêm vào hỗn hợp phản ứng. Sau khi cho thêm xong, nhiệt độ được tăng dần đến khoảng 45-50°C trong khoảng 3 giờ bằng phương pháp HPLC cho thấy mức độ chuyển hóa > 99,5% diện tích của natri pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-olat thành 3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on.

Bước C – Điều chế hợp chất 5-clo-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin: hợp chất 3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on được nạp vào bình đáy tròn có trang bị thiết bị khuấy cơ học, bếp gia nhiệt, thiết bị ngưng tụ hồi lưu, đầu dò nhiệt độ J-Kem và thiết bị điều chỉnh lượng N₂ để kiểm soát áp suất N₂ dương. Trong khi khuấy cơ học, các chất rắn được tạo huyền phù với 8 lần thể tích CH₃CN (8 ml/g), và sau đó được nạp 2,6-lutitin (1,05 đương lượng), tiếp đó làm ấm huyền phù đặc đến nhiệt độ khoảng

50°C. Bằng cách sử dụng phễu bổ sung làm cân bằng áp suất, hỗn hợp được nạp nhỏ giọt 0,33 đương lượng POCl₃. Việc nạp này tạo ra huyền phù đặc dày màu be của trime, huyền phù này được làm đồng nhất trong khi khuấy cho đến khi quan sát thấy khối bán di động. 1,67 đương lượng khác của POCl₃ được nạp vào hỗn hợp trong khi để cho nhiệt độ ổn định, sau đó làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ hồi lưu nhẹ (78°C). Quan sát thấy một lượng chất đặc khi làm ấm hỗn hợp, hỗn hợp này được sa lắng dưới dạng huyền phù đặc để thu được lớp mỏng hơn.

Hỗn hợp phản ứng được để hồi lưu cho đến hòa tan hoàn toàn thành dung dịch màu sẫm và cho đến khi tiến hành phương pháp HPLC (20µl được pha loãng trong 5ml CH₃CN, TRK1PM1 HPLC, thể tích bơm mẫu 5µl, 268 nm) khẳng định được rằng không còn trime (RRT 0,92) có mặt với tỷ lệ nhỏ hơn 0,5% diện tích là 3-nitropirazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on (RRT 0,79) quan sát được bằng cách loại bỏ bằng phương pháp thủ công các đỉnh rửa giải sớm và sự ảnh hưởng bất kỳ liên quan đến lutidin từ vùng tích phân vùng. Thu được 1,9kg cặn, quan sát được 0% diện tích là trime, 0,25% diện tích là 3-nitropirazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-on, và 99,5% diện tích là hợp chất 5-clo-3-nitropirazolo[1,5-a]pyrimidin sau 19 giờ đun hồi lưu nhẹ nhàng bằng cách sử dụng HPLC TRK1PM1 ở bước sóng 268 nm

Ví dụ điều chế B



Điều chế hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidine (R)-2-hydroxysuccinat

Bước A – điều chế hợp chất *tert*-butyl (4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutyl)-carbamat: hòa tan hợp chất 2-bromo-1,4-difluorobenzen (1,5 đương lượng) trong 4 lần thể tích THF (tính theo khối lượng của *tert*-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat) và hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 5°C. Dung dịch chứa 2,0M iPrMgCl trong THF (1,4 đương lượng) được thêm vào trong 2 giờ vào hỗn hợp trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng thấp hơn 25°C. Dung dịch này được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 5°C và khuấy trong 1 giờ (phân tích bằng GC khẳng định sự tạo ra Grignard). Dung dịch chứa

hợp chất *tert*-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat (1,0 đương lượng) trong 1 thể tích THF được thêm vào trong khoảng 30 phút trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng thấp hơn 25°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ khoảng 5°C trong 90 phút (diện tích của hợp chất *tert*-butyl 2-oxopyrrolidin-1-carboxylat được khẳng định là nhỏ hơn 0,5% bằng phương pháp HPLC). Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 5 lần thể tích dung dịch HCl 2M trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng thấp hơn 45°C. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được chuyển đến phễu tách bằng cách cho thêm 10 lần thể tích heptan và loại bỏ lớp nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng 4 lần thể tích của dung dịch NaCl bão hòa, sau đó cho thêm 2 x 1 thể tích dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được chuyển dung môi thành heptan (<1% khối lượng THF được khẳng định bằng phương pháp GC) ở nhiệt độ chưng cất nằm trong khoảng từ 35 đến 55°C và áp suất chưng cất nằm trong khoảng từ 100 đến 200 mm Hg (từ 13,3 đến 26,7kPa) đối với 2 x 4 thể tích heptan được cho thêm với lượng thể tích được cho thêm với thể tích chưng cất tối thiểu bằng khoảng 7 lần thể tích. Sau đó, hỗn hợp được pha loãng đến 10 lần thể tích với heptan trong khi gia nhiệt đến khoảng 55°C tạo ra chất rắn đặc hơn với hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Huyền phù đặc được làm lạnh đến nhiệt độ nhỏ hơn 5°C và được lọc qua vải lọc polypropylen. Bánh lọc ướt được rửa bằng 2 x 2 lần thể tích heptan. Các chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C cho đến khi khối lượng không đổi, thu được hợp chất *tert*-butyl (4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutyl)-carbamate dưới dạng chất rắn màu trắng với hiệu suất theo lý thuyết nằm trong khoảng từ 75% đến 85%.

Bước B – điều chế hợp chất 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2H-pyrol: hợp chất *tert*-butyl (4-(2,5-diflophenyl)-4-oxobutyl)-carbamate được hòa tan trong 5 lần thể tích toluen với 2,2 đương lượng HCl 12M được thêm vào để quan sát sự phát nhiệt nhẹ và sự giải phóng chất khí. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 65°C trong thời gian từ 12 đến 24 giờ và được theo dõi bằng HPLC. Khi kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ nhỏ hơn 15°C bằng bể nước/nước đá. Độ pH được điều chỉnh đến mức khoảng 14 bằng 3 đương lượng dung dịch NaOH 2M (4,7 thể tích). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 1 đến 2 giờ. Hỗn hợp được chuyển đến phễu tách cùng với toluen. Lớp nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được rửa bằng 3 lần thể tích của dung dịch NaCl bão hòa. Lớp hữu cơ được cô thành dầu và được hòa tan lại trong 1,5 thể tích heptan. Huyền phù tạo thành được lọc qua giấy lọc

GF/F và được cô thành dầu màu vàng nhạt là hợp chất 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrol với hiệu suất theo lý thuyết nằm trong khoảng từ 90% đến 100%.

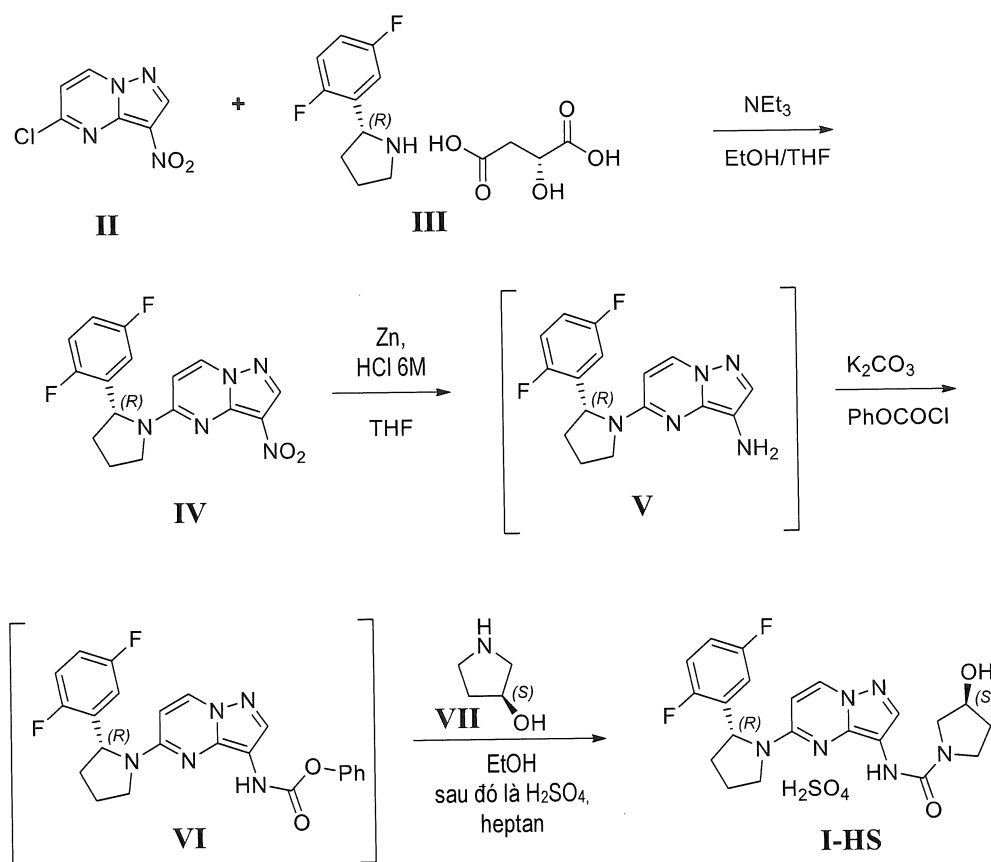
Bước C – điều chế hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrolidin: hợp chất clo-1,5-xyclooctadien iridi dime (0,2% mol) và (R)-2-(2-(diphenylphosphino)phenyl)-4-isopropyl-4,5-dihydrooxazol (0,4% mol) được tạo huyền phù trong 5 thể tích của MTBE (tính theo 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ và phần lớn các chất rắn được hòa tan làm cho dung dịch chuyển thành màu đỏ sẫm. Sự tạo ra chất xúc tác được theo dõi bằng cách sử dụng thiết bị phát hiện HPLC/PDA. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ thấp hơn 5°C và hợp chất 5-(2,5-diflophenyl)-3,4-dihydro-2*H*-pyrol (1,0 đương lượng) được thêm vào bằng cách sử dụng 0,5 thể tích MTBE. Diphenylsilan (1,5 đương lượng) được thêm vào trong khoảng 20 phút trong khi duy trì nhiệt độ phản ứng thấp hơn 10°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ thấp hơn 10°C và sau đó được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Sự kết thúc phản ứng được khẳng định bằng phương pháp HPLC và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ thấp hơn 5°C. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 5 thể tích dung dịch HCl 2M để duy trì nhiệt độ thấp hơn 20°C. Sau 10 phút, bề nước/nước đã được loại bỏ và nhiệt độ phản ứng được để tăng lên đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chuyển vào phễu tách cùng với 3 thể tích MTBE. Lớp nước được rửa bằng 3,5 thể tích MTBE, sau đó cho thêm 5 thể tích MTBE vào lớp nước trong khi điều chỉnh độ pH đến khoảng 14 bằng cách cho thêm 0,75 thể tích dung dịch NaOH 50%. Lớp hữu cơ được rửa bằng 5 thể tích dung dịch NaCl bão hòa, sau đó được cô thành dầu, và pha loãng bằng 3 thể tích MTBE. Dung dịch này được lọc qua vải lọc polypropylen và được rửa bằng 1 thể tích MTBE. Phần nước lọc được cô thành dầu là hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrolidin với hiệu suất theo lý thuyết nằm trong khoảng từ 95% đến 100% và với lượng dư chất đồng phân đối ảnh nằm trong khoảng từ 75 đến 85%.

Bước D – điều chế hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrolidin (R)-2-hydroxy-succinat: hợp chất (R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrolidin (1,0 đương lượng) được chuyển vào bình đáy tròn được nạp 15 lần thể tích (được hiệu chỉnh theo khả năng) EtOH (nồng độ 200 prf). Axit D-malic (1,05 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được gia nhiệt đến nhiệt độ 65°C. Các chất rắn được hòa tan ở nhiệt độ khoảng 64°C.

Dung dịch được làm nguội đến RT. Ở nhiệt độ khoảng 55°C, dung dịch được gieo mầm kết tinh bằng (*R*)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin (*R*)-2-hydroxy-succinat (khoảng 50mg, lượng dư chất đồng phân đối ảnh >97%) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, huyền phù được lọc qua vải lọc polypropylen và được rửa bằng 2 x 1 thể tích EtOH (nồng độ 200 prf). Các chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C, thu được hợp chất (*R*)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin (*R*)-2-hydroxy-succinat với hiệu suất theo lý thuyết nằm trong khoảng từ 75% đến 90% và với lượng dư chất đồng phân đối ảnh >96%.

Theo sơ đồ 1, các bazơ thích hợp bao gồm các bazơ là amin bậc ba, như trietylamin, và K₂CO₃. Các dung môi thích hợp bao gồm etanol, heptan và tetrahydrofuran (THF). Phản ứng được tiến hành thuận tiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 50°C. Quá trình phản ứng thường được theo dõi bằng HPLC sử dụng TRK1PM1.

Sơ đồ 1



Các hợp chất có công thức II (5-clo-3-nitropyrazolo[1,5-a]pyrimidin) và hợp chất có công thức III ((*R*)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin (*R*)-2-hydroxysuccinat, 1,05 đương lượng) được nạp vào bình đáy tròn có trang bị thiết bị khuấy cơ học, đầu dò

nhiệt độ J-Kem và thiết bị điều chỉnh lượng N_2 để kiểm soát áp suất N_2 dương. Dung dịch chứa EtOH:THF theo tỷ lệ 4:1 (10 ml/g hợp chất có công thức **II**) được thêm vào và sau đó cho thêm triethylamin (NEt_3 , 3,50 đương lượng) qua phễu bổ sung trong khi nhiệt độ đạt khoảng $40^\circ C$ trong khi cho thêm. Sau khi cho thêm xong, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $50^\circ C$ và khuấy trong thời gian từ 0,5 đến 3 giờ để thu được hợp chất có công thức **IV**.

Bình đáy tròn được trang bị thiết bị khuấy cơ học, đầu dò nhiệt độ J-Kem, và cửa nạp N_2 được cho thêm hợp chất có công thức **IV** và sau đó cho thêm tetrahydrofuran (10 ml/g hợp chất có công thức **IV**). Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ nhỏ hơn $5^\circ C$ trong bể nước đá, và Zn (9-10 đương lượng) được thêm vào. Sau đó, HCl 6M (9-10 đương lượng) được cho thêm nhỏ giọt với tốc độ sao cho duy trì nhiệt độ thấp hơn $30^\circ C$ (đối với 1 kg cặn, thời gian cho thêm là khoảng 1,5 giờ). Khi mức độ phát nhiệt giảm đi, hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong thời gian từ 30 đến 60 phút trong khi không phát hiện được hợp chất có công thức **IV** bằng phương pháp HPLC. Ở thời điểm này, dung dịch chứa kali cacbonat (K_2CO_3 , 2,0 đương lượng) trong nước (5 ml/g hợp chất có công thức **IV**) được thêm vào đồng thời và sau đó cho thêm nhỏ giọt nhanh phenyl cloroformat ($PhOCOCl$, 1,2 đương lượng). Quan sát thấy sự giải phóng chất khí (CO_2) trong cả hai lần cho thêm, và nhiệt độ được tăng lên khoảng $30^\circ C$ sau khi cho thêm phenyl cloroformat. Dung dịch carbamat được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian từ 30 đến 90 phút. Tiến hành phân tích HPLC ngay sau đó để đảm bảo tỷ lệ diện tích nhỏ hơn 1% đối với amin có mặt và hiệu suất của hợp chất có công thức **VI** trong dung dịch cao.

Dung dịch amin có công thức **VII** nêu trên được cho thêm hợp chất ((S)-pyrrolidin-3-ol, 1,1 đương lượng, tính theo hiệu suất theo lý thuyết đối với hợp chất có công thức **VI**) và EtOH (10ml/g hợp chất có công thức **VI**) được thêm vào. Hợp chất có công thức **VII** được thêm vào trước hoặc đồng thời với EtOH để tránh tạo ra các tạp chất etyl carbamat. Dung dịch EtOH trên đây được cô đến thể tích tối thiểu (4-5ml/g) bằng cách sử dụng thiết bị cô kiểu mở trong điều kiện áp suất giảm (nồng độ THF cần phải $<5\%$ theo phương pháp GC), và EtOH (10ml/g hợp chất có công thức **VI**) được cho thêm trở lại để thu được tổng nồng độ là 10ml/g. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến $50^\circ C$ trong thời gian từ 9 đến 19 giờ hoặc cho đến khi phương pháp

HPLC cho thấy rằng hợp chất có công thức VI có mặt với lượng nhỏ hơn 0,5% thể tích. Tiếp đó, hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và axit sulfuric (H_2SO_4 , 1,0 đương lượng với hợp chất có công thức VI) được thêm vào bằng phễu bổ sung để thu được hợp chất có công thức I-HS với nhiệt độ phát nhiệt thường là ở khoảng 30°C .

Ví dụ 1

Điều chế dạng tinh thể (có công thức I-HS) (phương pháp 1)

Hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (0,500 g, 1,17 mmol) được hòa tan trong EtOH (2,5ml) và được làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 5°C . Axit sulfuric đậm đặc (0,0636ml, 1,17 mmol) được thêm vào dung dịch đã làm lạnh và khuấy trong thời gian khoảng 10 phút, trong khi làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Metyl *tert*-butyl ete (MTBE) (2ml) được cho thêm từ từ vào hỗn hợp, tạo ra sản phẩm dạng gôm. Sau đó, EtOH (2,5ml) được cho thêm vào hỗn hợp và được gia nhiệt đến khoảng nhiệt độ hồi lưu cho đến khi các chất rắn được hòa tan. Khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian khoảng 1 giờ, một số chất rắn được tạo ra. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 5°C , các chất rắn được lọc và rửa bằng MTBE. Sau khi lọc và làm khô trong không khí trong thời gian khoảng 15 phút, tách được hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat dưới dạng chất rắn.

Ví dụ 2

Điều chế dạng tinh thể (có công thức I-HS) (phương pháp 2)

Axit sulfuric đậm đặc (392ml) được thêm vào dung dịch chứa 3031g hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit trong 18322ml EtOH để tạo thành muối hydro sulfat. Dung dịch này được gieo mầm kết tinh bằng 2g hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 2 giờ để tạo thành huyền phù đặc của muối hydro sulfat. Heptan (20888 g) được thêm vào và huyền phù đặc được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ít nhất 60 phút. Huyền phù đặc này được lọc và bánh lọc được rửa bằng hỗn hợp heptan/EtOH có tỷ lệ

1:1. Sau đó, các chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường (nhiệt độ lò được thiết lập ở 15°C).

Muối hydro sulfat đã khô (6389g từ 4 mẻ kết hợp) được thêm vào dung dịch chứa nước/2-butanon với tỷ lệ 5:95 theo khối lượng (tổng khối lượng 41652g). Hỗn hợp này được gia nhiệt ở khoảng 68°C kèm theo khuấy cho đến khi tỷ lệ % khối lượng ethanol bằng khoảng 0,5%, trong thời gian này huyền phù đặc được tạo ra. Huyền phù đặc này được lọc, và bánh lọc được rửa bằng dung dịch nước/2-butanon với tỷ lệ 5:95 theo khối lượng. Sau đó, các chất rắn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ môi trường (nhiệt độ lò được thiết lập ở 15°C) để thu được dạng tinh thể của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydro sulfat.

Ví dụ 3

Điều chế dạng vô định hình AM(HS)

Dung dịch chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (9,40g, 21,94 mmol) trong MeOH (220ml) được cho thêm từ từ axit sulfuric (0,1M trong MeOH, 219,4ml, 21,94 mmol) ở nhiệt độ môi trường trong khi khuấy nhanh. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được cô lần thứ nhất bằng thiết bị làm bay hơi kiểu quay đến khi gần khô, sau đó cô trong môi trường có độ chân không cao trong 48 giờ để thu được dạng vô định hình của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit sulfat (11,37g, 21,59 mmol, hiệu suất 98,43%). LCMS (apci m/z 429,1, M+H).

Ví dụ 4

Điều chế muối HCl dạng tinh thể có công thức I

Hỗn hợp chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (0,554g, 1,29mmol) trong EtOH (6ml, nồng độ 200 proof) và MTBE (10ml) được gia nhiệt đến 50°C trong khi khuấy để thu được dung dịch, sau đó cho thêm hydro clorua (đậm đặc) (0,108ml, 1,29mmol) theo một phần. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường lần thứ nhất, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ khoảng 5°C trong bể nước-nước đá kèm theo khuấy để gây ra hiện tượng kết tinh. Huyền phù được khuấy

trong 4 giờ trong bể nước-nước đá trước khi nó được lọc trong chân không, với bánh lọc được rửa bằng MTBE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C đến khi khối lượng không đổi, thu được hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydroclorua dạng tinh thể (0,534g, hiệu suất 89%). LCMS (apci m/z 429,2, M+H).

Điều chế muối HBr dạng tinh thể có công thức I

Hỗn hợp chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (0,505g, 1,18mmol) trong EtOH (6ml, nồng độ 200 proof) và MTBE (10ml) được gia nhiệt đến 50°C trong khi khuấy để thu được dung dịch, sau đó cho thêm hydro bromua (dung dịch 33%) (0,213ml, 1,18mmol) theo một phần. Hỗn hợp phản ứng này được gia nhiệt hồi lưu để thu được dung dịch gần như trong suốt với một lượng nhỏ cặn dạng dầu trên thành thủy tinh của bình phản ứng. Khi được để nguội đến nhiệt độ môi trường, xuất hiện sự kết tủa và cặn dạng dầu hóa rắn. Hỗn hợp này được gia nhiệt lại đến 50°C, sau đó để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Huyền phù được lọc trong chân không, với bánh lọc được rửa bằng MTBE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C đến khối lượng không đổi, thu được hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit hydrobromua dạng tinh thể (0,51g, hiệu suất 85%). LCMS (apci m/z 429,3, M+H).

Điều chế muối mesylat dạng tinh thể có công thức I

Hỗn hợp chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (0,532g, 1,24mmol) trong EtOH (2,7ml, nồng độ 200 proof) và MTBE (5,3ml) được gia nhiệt đến 50°C trong khi khuấy để thu được dung dịch, sau đó cho thêm axit metansulfonic (0,076ml, 1,24mmol) theo một phần. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt hồi lưu để thu được dung dịch gần như trong suốt với một lượng nhỏ hạt. Khi làm nguội đến nhiệt độ môi trường, xuất hiện sự kết tủa cùng với một lượng cặn dạng dầu. Lượng EtOH bổ sung (0,5ml, nồng độ 200-proof) và axit metansulfonic (0,010ml) được cho thêm vào để thu được dung dịch. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại đến 50°C, sau đó được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Huyền phù được lọc trong chân

không, với bánh lọc được rửa bằng MTBE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C đến khi khối lượng không đổi, thu được hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit metansulfonat dạng tinh thể (0,51g, hiệu suất 78%). LCMS (apci m/z 429,4, M+H).

Điều chế muối camsylat dạng tinh thể có công thức I

Hỗn hợp chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit (0,500g, 1,17mmol) và axit S-(+)-camphorsulfonic (0,271g, 1,17mmol) trong EtOH (3ml, nồng độ 200 proof) và MTBE (5ml) được gia nhiệt hồi lưu trong khi khuấy để thu được dung dịch. Khi được để nguội đến nhiệt độ môi trường, xuất hiện sự kết tủa. Huyền phù được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó được lọc trong chân không, với bánh lọc được rửa bằng MTBE và được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 55°C đến khi khối lượng không đổi, thu được hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit ((1S,4R)-7,7-dimetyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan-1-yl)metansulfonat dạng tinh thể.

Ví dụ 5

Sacom sợi trẻ em có sự dung hợp NTRK3-ETV6 được điều trị thành công bằng chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit

Vật liệu và phương pháp

Nghiên cứu tăng liều dùng pha 1 ở trẻ em, đa tâm đối với các bệnh nhân có khối u CNS nguyên phát hoặc khối u dạng rắn tiến triển được bắt đầu vào tháng 12 năm 2015 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02637687) để đánh giá độ an toàn và khả năng dung nạp của hợp chất có công thức I-HS (nghĩa là muối hydro sulfat của hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrolidin-1-carboxamit). Các tiêu chuẩn lựa chọn thích hợp bao gồm bệnh nhân trong độ tuổi từ 1 đến 21, bất kể sự có thay đổi TRK đã biết hay không, cũng như các bệnh nhân 1 tháng tuổi hoặc lớn hơn có sự dung hợp NTRK đã biết và được chẩn đoán là mắc sacom sợi trẻ em hoặc u thận trung bì phôi bẩm sinh. Chế phẩm dạng lỏng

dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức I-HS được phát triển dùng cho bệnh nhân không có khả năng nuốt viên nang. Mô hình mô phỏng ở trẻ em Simcyp® (CERTARA, Princeton, New Jersey) được sử dụng để thiết lập phương pháp được động học để định lượng liều dùng khi tính đến độ tuổi của bệnh nhân, sự phát triển của cá thể của các con đường thanh thải để thải trừ hợp chất có công thức I-HS, và diện tích bề mặt cơ thể (body surface area: BSA). Liều dùng cho trẻ em được chọn đối với nhóm đầu tiên được dự kiến bằng mức độ tiếp xúc đạt được ở các bệnh nhân là người trưởng thành khi sử dụng liều 100mg BID, liều dùng cho người trưởng thành pha 2 đã được khuyến cáo. Các liệu trình được xác định với số gia 28 ngày khi định liều tiếp theo. Việc đánh giá mức độ đáp ứng bằng cách sử dụng phương thức hình ảnh thích hợp được thực hiện theo lịch trình mỗi tám tuần. Các bệnh nhân tiếp tục sử dụng liệu pháp cho đến khi có bằng chứng về sự tiến triển của bệnh hoặc độc tính không chấp nhận được.

Kit được cung cấp bao gồm chai hồ phách có chia độ được bịt kín chứa 7,6g hợp chất có công thức I-HS; chai được bịt kín chứa 51g CAVASOL® W7 HP Pharma; chai được bịt kín chứa 500g trinitrat dihydrat; chai được bịt kín chứa 100ml nước vô khuẩn; chai dung tích một panh (~473ml) được bịt kín chứa sản phẩm ORA-Sweet® SF; phễu; bộ phận điều chỉnh lực ép trong chai loại 28-mm; hộp chứa 56 đơn vị gồm các bơm tiêm dùng một lần loại 1-ml; hộp chứa 56 đơn vị gồm các bơm tiêm dùng một lần loại 5-ml; nhãn dán của sản phẩm thuốc thể hiện nồng độ hợp chất có công thức I-HS (20mg/ml); và các hướng dẫn pha chế.

Dung dịch nước được điều chế như được thể hiện trên Fig 9. Trước tiên, nút bịt kín (nắp) được loại bỏ ra khỏi chai chứa sản phẩm CAVASOL® W7 HP Pharma. Tiếp theo, bằng cách sử dụng phễu, lượng chất trong chai chứa 100ml nước vô khuẩn được cho vào chai chứa CAVASOL® W7 HP Pharma. Sau đó, chai có nắp này được đóng kín và chai chứa CAVASOL® W7 HP Pharma và nước vô khuẩn được lắc cho đến khi toàn bộ CAVASOL® W7 HP được hoà tan. Chờ 10 phút để cho CAVASOL® W7 HP Pharma hòa tan hoàn toàn. Phần đáy và thành chai được quan sát để đảm bảo toàn bộ CAVASOL® W7 HP Pharma được hòa tan và không có sự vón cục trên đáy chai hoặc bám vào thành bên. Tiếp theo, chai này được để yên mà không khuấy trong khoảng năm phút để cho các bọt khí được tạo ra trong khi CAVASOL® W7 HP Pharma hòa tan biến mất. Sau đó, nút bịt kín (nắp) từ chai chia độ chứa hợp chất có công thức I-HS

được mở ra. Bằng cách sử dụng chính phễu đã dùng trước đó, dung dịch CAVASOL® W7 HP Pharma được thêm vào chai chia độ chứa hợp chất có công thức I-HS. Chai này được đậy nắp và lắc bằng tay cho đến khi hòa tan. Các bọt tạo ra nổi lên bề mặt và thu được dung dịch màu đỏ trong suốt. Bằng cách sử dụng chính phễu đã dùng trước đó, tương đương với 300ml sản phẩm ORA-Sweet® SF được cung cấp. Chai chia độ được đậy nắp và đảo ngược nhẹ nhàng 10 lần để trộn lẫn sản phẩm ORA-Sweet® SF với dung dịch chứa hợp chất có công thức I-HS/CAVASOL® W7 HP một cách cẩn thận để không đưa quá nhiều bọt khí vào chế phẩm. Tiếp theo, 3,5g trinitrat xitrat dihydrat từ đồ chứa trinitrat xitrat dihydrat của nhà cung cấp được cân khối lượng và cho thêm, bằng cách sử dụng phễu thứ hai trong kit, vào chế phẩm dạng lỏng và, sau đó chai được đậy nắp và được đảo ngược 10 lần. Các bọt khí tạo ra nổi lên trên và các chất trong chai được quan sát để đảm bảo rằng toàn bộ trinitrat xitrat dihydrat được hòa tan hoàn toàn; nếu chưa được hòa tan hoàn toàn, chai này được đảo ngược 10 lần nữa. Sau đó, mở nắp trên chai chia độ và bộ phận điều chỉnh lực ép trong chai loại 28-mm của nhà cung cấp (bộ phận điều chỉnh lực ép trên bơm tiêm) được gắn vào chai này. Tiếp đó, nắp chai được đóng lại một cách chắc chắn. Sau đó, chế phẩm dạng lỏng được sử dụng với lượng mong muốn của hợp chất có công thức I-HS bằng cách sử dụng bơm tiêm loại 1ml hoặc 5ml, tùy theo chế độ dùng liều của bệnh nhân.

Kết quả

Một bé gái khỏe mạnh khác từ khi sinh ra đã có khối u mạch lớn ở cổ bên phải kéo dài đến mạch, được chẩn đoán và điều trị ban đầu là mắc bệnh u mạch máu bẩm sinh thoái triển nhanh chóng. Ở giai đoạn 6 tháng tuổi, khối u phát triển nhanh chóng và việc phẫu thuật cắt bỏ/tách khối u cho thấy sự chẩn đoán IFS được khẳng định bằng sự chuyển đoạn ETV6 bằng phương pháp lai huỳnh quang tại chỗ (fluorescent in situ hybridization: FISH). Trong 7 ngày đầu sau khi phẫu thuật, khối u phát triển nhanh chóng, lan tới khoang miệng. Liệu pháp hóa trị với vincristine, actinomycin-D và xyclophosphamid được bắt đầu nhưng bệnh nhân vẫn có sự tiến triển của bệnh trong liệu trình 1. Chế độ liệu pháp hóa trị mới bao gồm ifosfamide và doxorubicin (ID) được sử dụng đồng thời với việc phẫu thuật tách khối u và lỗ mở khí quản được đặt để mở thông miệng-hầu. Hai liệu trình bổ sung sử dụng ID và bốn liệu trình sử dụng ifosfamide và etoposide có tác động rất nhỏ đến khối u. Khối u phát triển đến nền sọ, xương chũm và hệ mạch cổ. Việc phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ được thực hiện vào tháng

10 năm 2015 bởi nhóm các bác sĩ phẫu thuật đa ngành nhưng không thu được mép phẫu thuật rõ ràng.

Năm tuần sau khi phẫu thuật cắt bỏ, tiến hành chụp cộng hưởng từ (MR) não và cổ cho thấy khối tăng tương phản có kích thước 20mm x 19mm x 18mm bao gồm từ nền xương sọ của hố sọ giữa, ngay trước và dưới đến cấu trúc của tai trong, xem Fig.10A và Fig.10B. Liệu pháp hóa trị khác được xác định là không có hiệu quả do không có sự đáp ứng với tất cả các chế độ điều trị tiêu chuẩn. Việc phẫu thuật cắt bỏ lại dường như không thể thực hiện. Có thể tiến hành liệu pháp xạ trị để điều trị nhưng dựa trên độ tuổi của bệnh nhân và vị trí của bệnh, dự kiến là sẽ tạo ra sự tổn thương với di chứng trong thời gian dài.

Ở giai đoạn 16 tháng tuổi, bệnh nhân tham gia nghiên cứu sử dụng hợp chất ức chế TRK chọn lọc có công thức I-HS ở trẻ em pha 1, qua đường miệng. Bố mẹ bệnh nhân cần lưu ý về việc tham gia và nghiêm túc thực hiện trong suốt liệu trình 1. Khi kết thúc liệu trình 1 (ngày 28), hình ảnh chụp MR của não và cổ cho thấy có sự giảm đáng kể theo thời gian về kích thước và mức độ tăng tương phản của khối u là hơn 90% so với thời điểm ban đầu được thể hiện trên Fig.10C và Fig.10D. Các lần chụp tiếp theo khi kết thúc liệu trình 2 khẳng định sự giảm kích thước và cho thấy mức độ tăng tương phản tiếp tục giảm, điều này khẳng định sự đáp ứng một phần như được thể hiện trên Fig.10E và Fig.10F. Trong hai liệu trình đầu tiên, bệnh nhân bị sốt và bằng phương pháp PCR khẳng định là bệnh nhân mắc bệnh cúm A (điều này được cho là không liên quan) nhưng không có các sự kiện bất lợi liên quan đến hợp chất có công thức I-HS.

Ví dụ 6

Chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxamit

Chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxamit được điều chế với các thành phần được liệt kê trong Bảng 16.

Bảng 16. chế phẩm dạng lỏng chứa hợp chất (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrrolidin-1-carboxamit.

Tên chất	% khối lượng (a)	Tổng khối lượng của chế phẩm tính theo g (b)	Lượng cần thiết theo lý thuyết (a x b) /100	Lượng trong mỗi chai ⁽¹⁾
Hợp chất I-HS API	2,05%	171,648	3,518,8 g ⁽¹⁾⁽²⁾	1,47g
Nước tinh khiết, USP	33,55%		57,587,9g	24,01g
KLEPTOSE® HPB loại dùng ngoài đường tiêu hóa EP, USP	14,55%		24,974,8g	10,48g
ORA-SWEET®	48,51%		83,266,4g	34,93g
Natri Xitrat, Dihydrat, dạng hạt, USP (Spectrum)	0,94%		1,613,5g (1,694,2g) ⁽³⁾	0,68g
Hương liệu loại che vị tự nhiên 231a12 (Abelei)	0,10%		171,6g	0,07 g
Hương liệu loại che vị đắng tự nhiên 231a39 (Abelei)	0,20%		343,3g	0,14g
Hương liệu che vị đắng, tự nhiên (FONA – dạng lỏng)	0,05%		85,8g	0,04g
Hương liệu làm thay đổi vị FONATECH®, tự nhiên	0,05%		85,8g	0,04g

(1) bao gồm hệ số hiệu chỉnh API bằng 0,8137. Cách tính: phân tử lượng của bazơ tự do/khối lượng của muối = 428,44/526,51. Tỷ trọng của chế phẩm dạng lỏng bằng 1,2mg/ml.

(2) thông tin trên nhãn = 3,518,8g API dạng muối x 0,8137/tổng khối lượng chế phẩm 171,648g * tỷ trọng 1,2 g/ml * 1,000mg/g.

(3) bao gồm 5% bổ sung của tổng lượng natri xitrat được cho thêm vào chế phẩm để điều chỉnh độ pH, nếu cần.

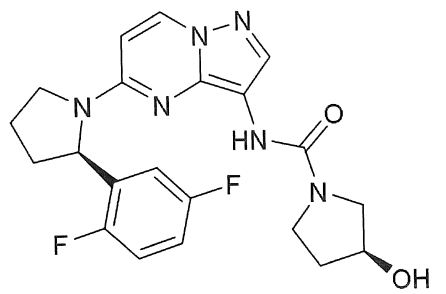
Tài liệu tham khảo

1. Wiesner et al., *Nature Comm.* 5:3116, 2014.
2. Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.
3. Greco et al., *Mol. Cell. Endocrinol.* 28:321, 2010.
4. Kim et al., *PloS ONE* 9(3):e91940, 2014.
5. Vaishnavi et al., *Nature Med.* 19:1469-1472, 2013.
6. Fernandez-Cuesta et al., “Cross-entity mutation analysis of lung neuroendocrine tumors sheds light into their molecular origin and identifies new therapeutic targets,” AACR Annual Meeting 2014, Abstract, April 2014.
7. Stransky et al., *Nature Comm.* 5:4846, 2014.
8. Ross et al., *Oncologist* 19:235-242, 2014.
9. Doebele et al., *J. Clin. Oncol.* 32:5s, 2014.
10. Jones et al., *Nature Genetics* 45:927-932, 2013.
11. Wu et al., *Nature Genetics* 46:444-450, 2014.
12. WO 2013/059740
13. Zheng et al., “Anchored multiplex PCR for targeted next-generation sequencing,” *Nature Med.*, published online on November 10, 2014.
14. Caria et al., *Cancer Genet. Cytogenet.* 203:21-29, 2010.
15. Frattini et al., *Nature Genet.* 45:1141-1149, 2013.
16. Martin-Zanca et al., *Nature* 319:743, 1986.
17. Meyer et al., *Leukemia* 21: 2171–2180, 2007.
18. Reuther et al., *Mol. Cell. Biol.* 20:8655-8666, 2000.
19. Marchetti et al., *Human Mutation* 29(5):609-616, 2008.
20. Tacconelli et al., *Cancer Cell* 6:347, 2004.
21. Walch et al., *Clin. Exp. Metastasis* 17: 307–314, 1999.
22. Papatsoris et al., *Expert Opin. Invest. Drugs* 16(3):303-309, 2007.

23. Van Noesel et al., *Gene* 325: 1-15, 2004.
24. Zhang et al., *Oncology Reports* 14: 161-171, 2005.
25. Truzzi et al., *J. Invest. Dermatol.* 128(8):2031, 2008.
26. Kolokythas et al., *J. Oral Maxillofacial Surgery* 68(6):1290-1295, 2010.
27. Ni et al., *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 13:1511, 2012.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm dạng lỏng chứa (*S*)-*N*-(5-((*R*)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc tổ hợp của chúng;

chất hòa tan; và

bazơ;

trong đó:

chế phẩm này có độ pH khoảng 2,5 đến khoảng 5,5; và

hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc tổ hợp của chúng, có nồng độ khoảng 15 mg/mL đến khoảng 35 mg/mL trong chế phẩm dạng lỏng này.

2. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I), muối trong được dụng của nó, hoặc tổ hợp của chúng, có nồng độ khoảng 20 mg/mL trong chế phẩm dạng lỏng này.

3. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1 hoặc 2, trong đó chất hòa tan chứa xyclodextrin.

4. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó chất hòa tan được chọn từ nhóm gồm dẫn xuất β -cyclodextrin, γ -cyclodextrin, và tổ hợp của chúng; tốt hơn là hydroxy alkyl- γ -cyclodextrin; hoặc trong đó chất hòa tan chứa β -cyclodextrin được chọn từ nhóm gồm hydroxy alkyl- β -cyclodextrin, sulfoalkyl ete- β -cyclodextrin, và tổ hợp của chúng; tốt hơn là hydroxypropyl- β -cyclodextrin.

5. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó chất hòa tan có mặt với lượng khoảng 5% khối lượng đến khoảng 35% khối lượng; tốt hơn

là khoảng 13% khối lượng đến khoảng 17% khối lượng.

6. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó bazơ chứa ít nhất một trong số xitrat, lactat, phosphat, maleat, tartrat, suxinat, axetat, carbonat, hoặc hydroxit; tốt hơn là bazơ chứa natri xitrat dihydrat.

7. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 6, trong đó bazơ có mặt với lượng khoảng 0,1% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng.

8. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó chế phẩm này có độ pH khoảng 3 đến khoảng 4; tốt hơn là khoảng 3,5.

9. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó chế phẩm dạng lỏng này còn chứa thêm chất làm ngọt; tốt hơn nếu chất làm ngọt này là sucroza hoặc sucraloza.

10. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 9, trong đó chất làm ngọt có mặt với lượng khoảng 30% khối lượng đến khoảng 70% khối lượng.

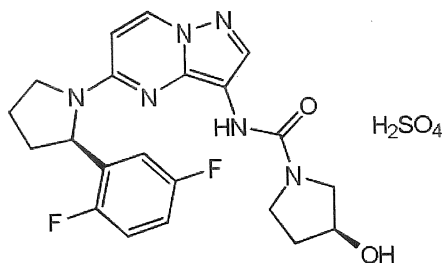
11. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó chế phẩm dạng lỏng này còn chứa thêm chất che vị đắng, có mặt với lượng khoảng 0,01% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng; tốt hơn là khoảng 0,2 wt% đến khoảng 0,5% khối lượng.

12. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó chế phẩm này còn chứa thêm chất tạo hương vị, có mặt với lượng khoảng 0,01% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng; tốt hơn là khoảng 0,01% khối lượng đến khoảng 0,1% khối lượng; và trong đó chất tạo hương vị này chứa ít nhất một trong số chất tạo hương vị tự nhiên, chất tạo hương vị trái cây tự nhiên, chất tạo hương vị nhân tạo, chất tạo hương vị trái cây nhân tạo, hoặc chất làm tăng hương vị.

13. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó chế phẩm dạng lỏng này được điều chế từ muối được dụng của hợp chất có công thức (I); tốt hơn là muối hydro sulfat của hợp chất có công thức (I).

14. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó chế

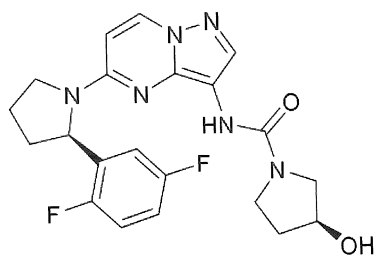
phẩm dạng lỏng này được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có công thức (I-HS):



I-HS

15. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 1, trong đó chế phẩm này chứa:

(S)-N-(5-((R)-2-(2,5-diflophenyl)-pyrrolidin-1-yl)-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-3-yl)-3-hydroxypyrrolidin-1-carboxamit có công thức (I):



(I)

muối được dụng của nó, hoặc tổ hợp của chúng;

chất hòa tan có mặt với lượng khoảng 5% khối lượng đến khoảng 35% khối lượng;

bazơ có mặt với lượng khoảng 0,1% khối lượng đến khoảng 5% khối lượng;

chất làm ngọt có mặt với lượng khoảng 30% khối lượng đến khoảng 70% khối lượng;

chất che vị đắng có mặt với lượng khoảng 0,2% khối lượng đến khoảng 0,5% khối lượng; và

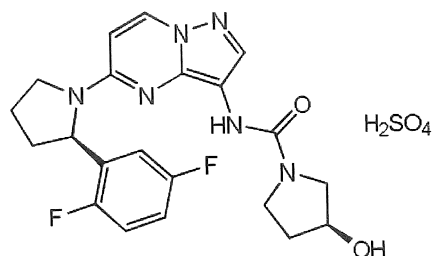
chất tạo hương vị có mặt với lượng khoảng 0,01% khối lượng đến khoảng 2% khối lượng;

trong đó:

chế phẩm này có độ pH khoảng 2,5 đến khoảng 5,5; và

hợp chất có công thức (I), muối được dụng của nó, hoặc tổ hợp của chúng, có nồng độ khoảng 20 mg/mL đến khoảng 30 mg/mL trong chế phẩm dạng lỏng này.

16. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 15, trong đó chế phẩm dạng lỏng này được điều chế từ dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có công thức (I-HS):



I-HS

17. Chế phẩm dạng lỏng theo điểm 16, trong đó dạng tinh thể đặc trưng bởi việc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (độ 2 θ) ở 18,4 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2, và 24,0 $\pm$ 0,2; hoặc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (độ 2 θ) ở 10,7 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2, và 24,0 $\pm$ 0,2; hoặc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (độ 2 θ) ở 10,7 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 19,2 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2, và 24,0 $\pm$ 0,2; hoặc có các đỉnh nhiễu xạ XRPD (độ 2 θ) ở 10,7 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 16,5 $\pm$ 0,2, 18,4 $\pm$ 0,2, 19,2 $\pm$ 0,2, 19,9 $\pm$ 0,2, 20,2 $\pm$ 0,2, 20,7 $\pm$ 0,2, 21,5 $\pm$ 0,2, 22,1 $\pm$ 0,2, 23,1 $\pm$ 0,2, 24,0 $\pm$ 0,2, 24,4 $\pm$ 0,2, 25,6 $\pm$ 0,2, 26,5 $\pm$ 0,2, 27,6 $\pm$ 0,2, 28,2 $\pm$ 0,2, 28,7 $\pm$ 0,2, 30,8 $\pm$ 0,2, và 38,5 $\pm$ 0,2.

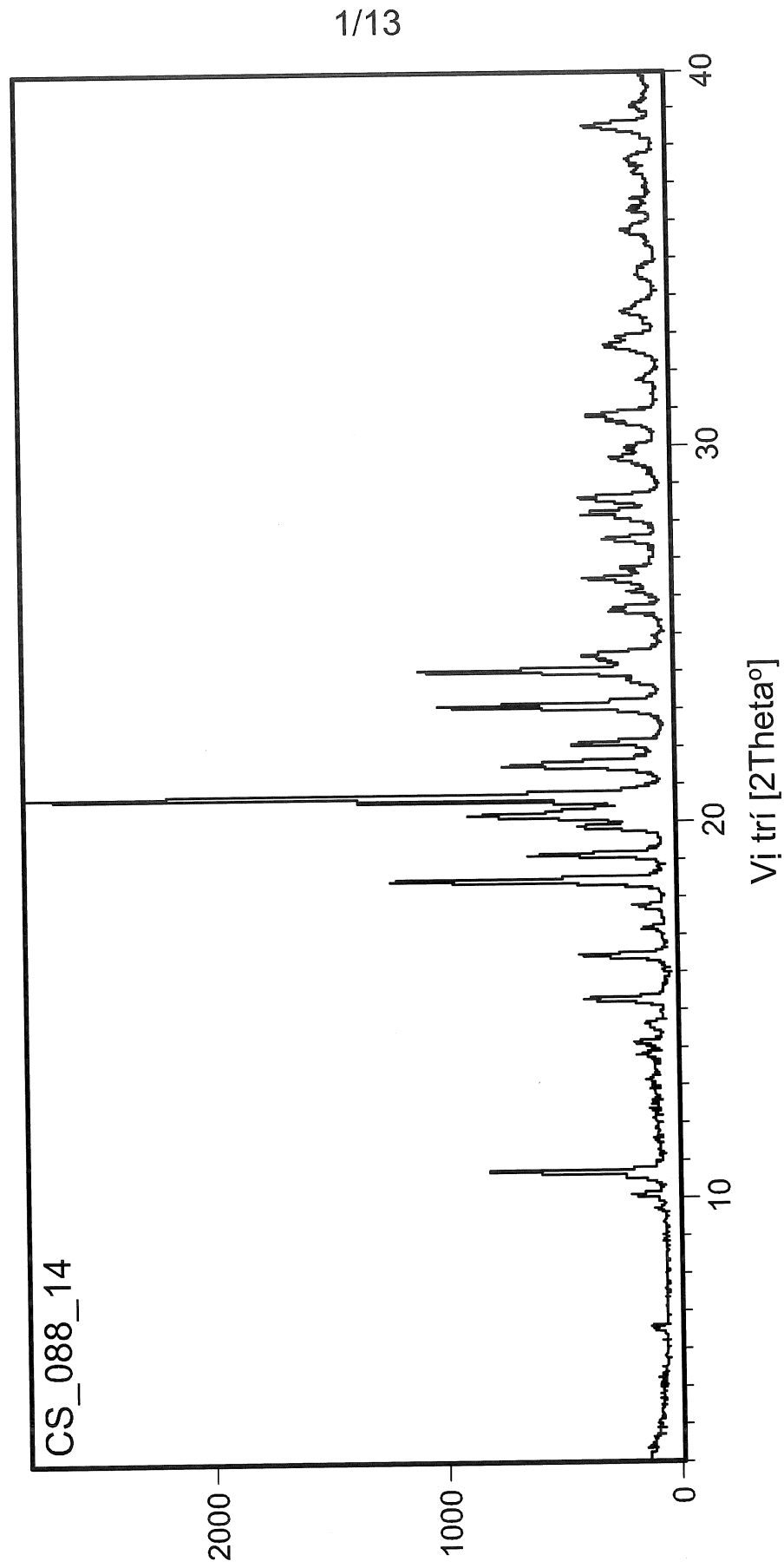


FIG. 1

2/13

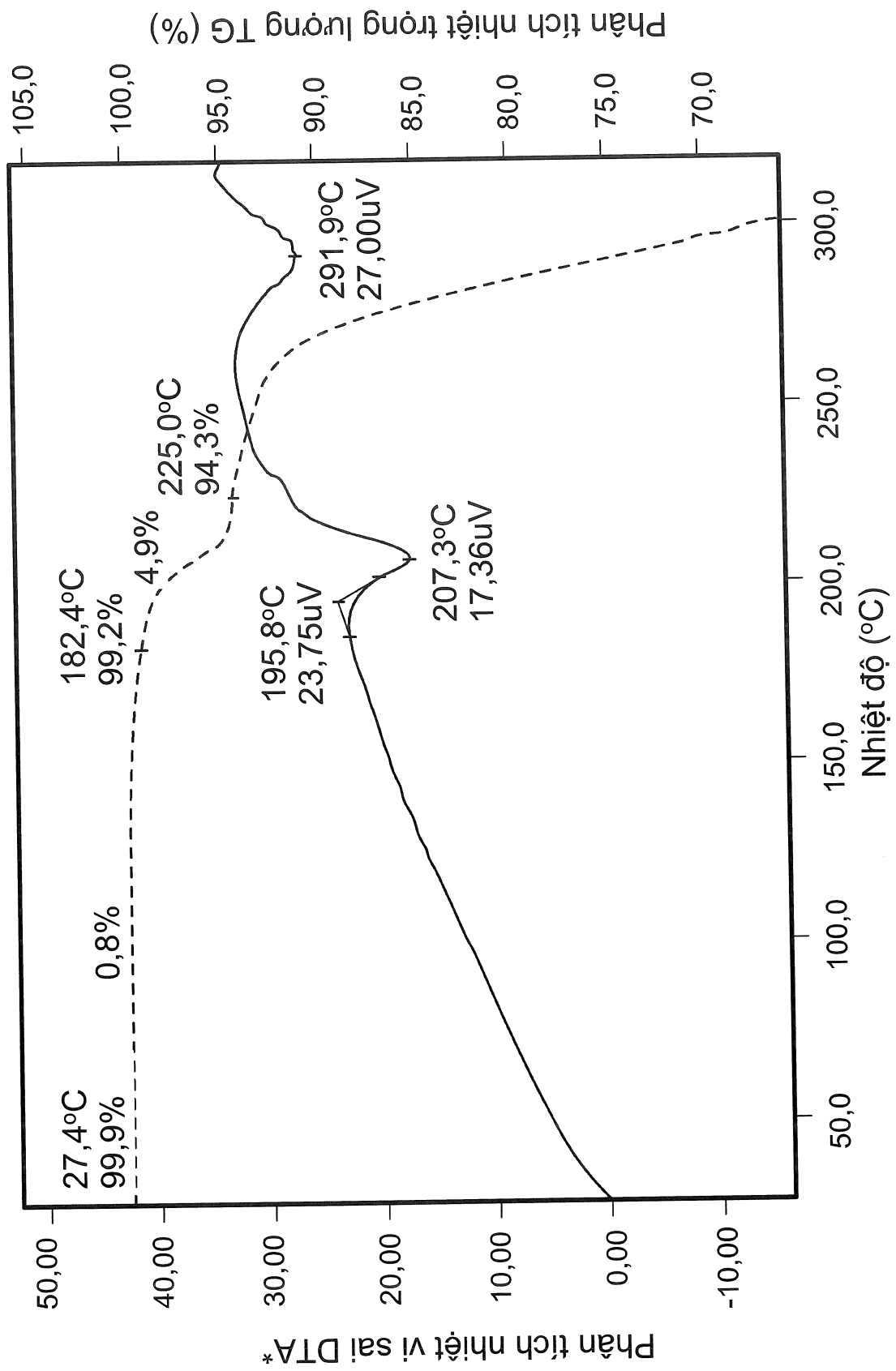


FIG. 2

3/13

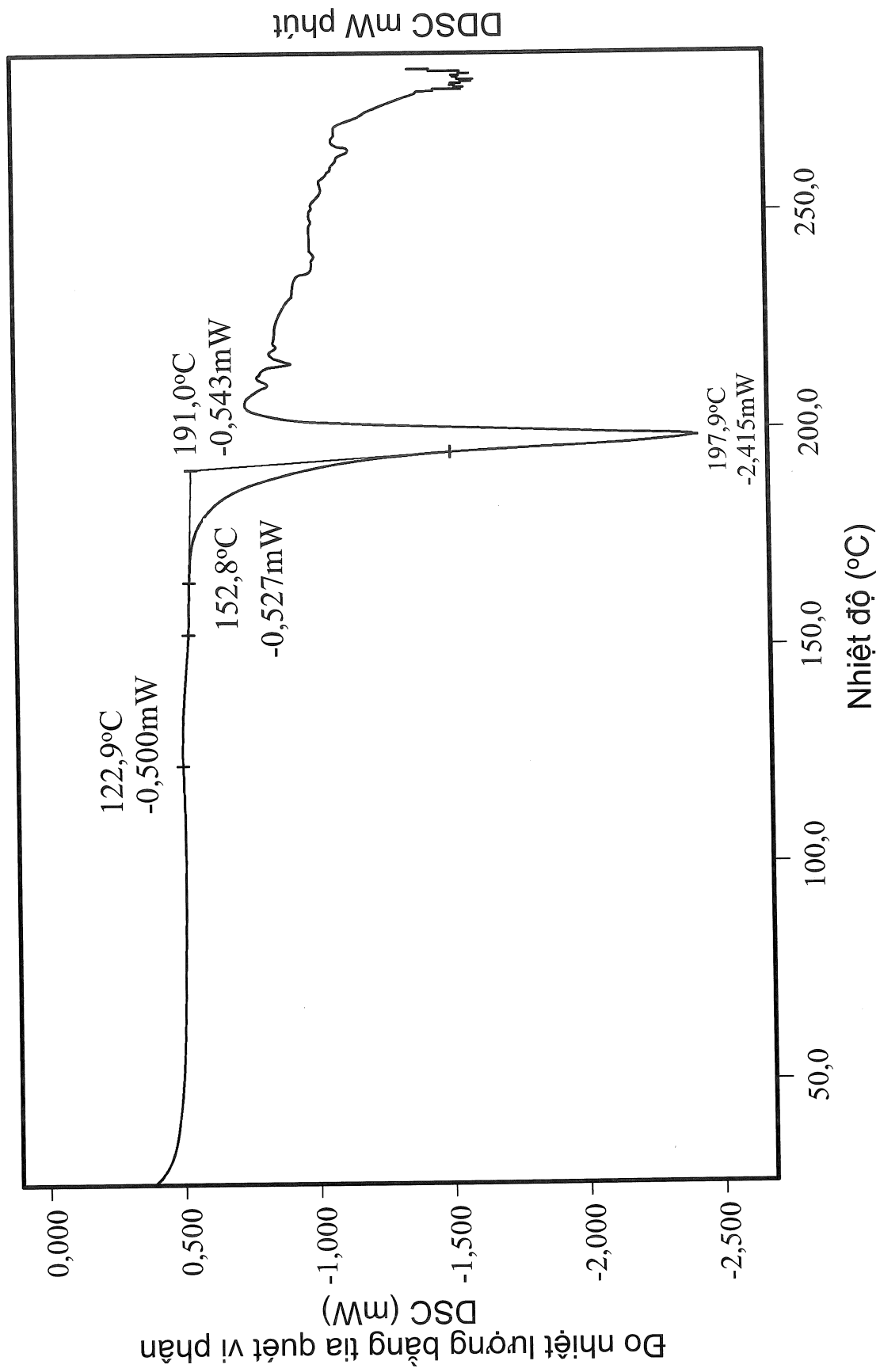
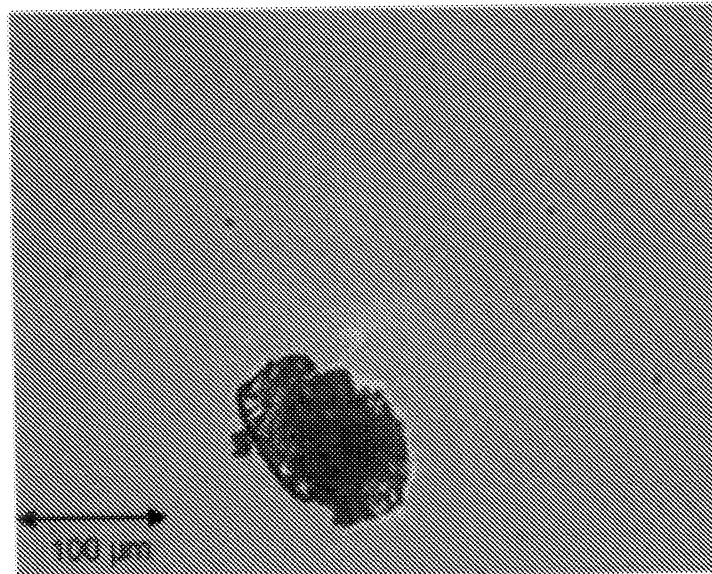


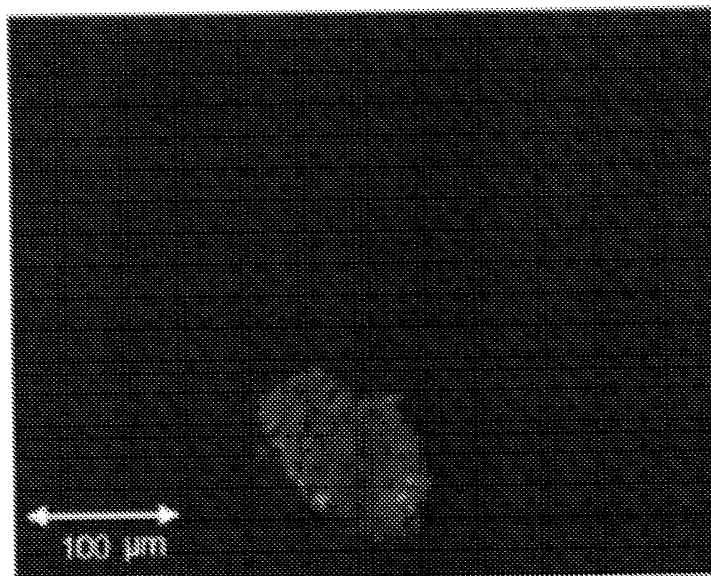
FIG. 3

4/13



Ánh sáng không phân cực

FIG. 4A



Ánh sáng phân cực

FIG. 4B

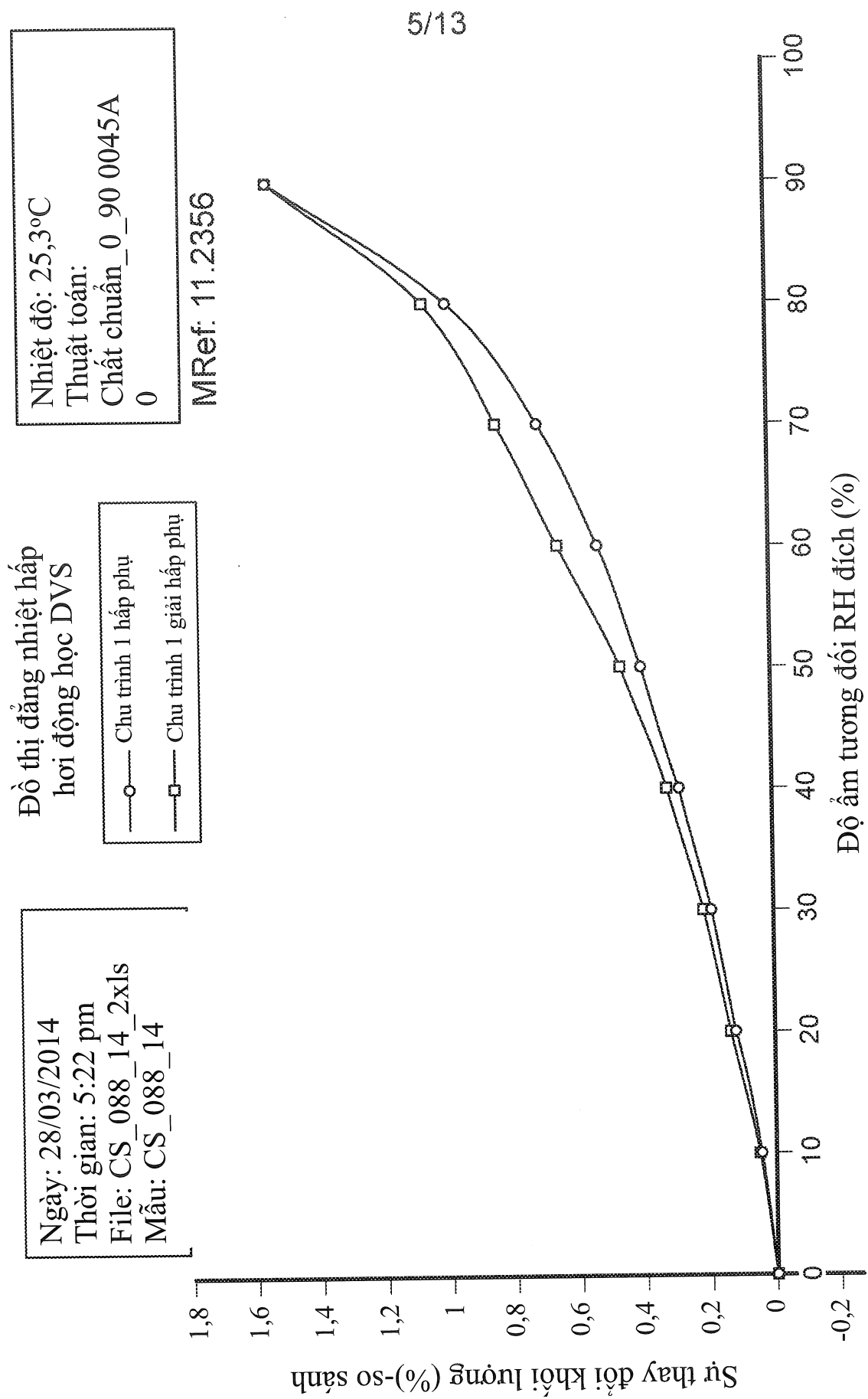


FIG. 5

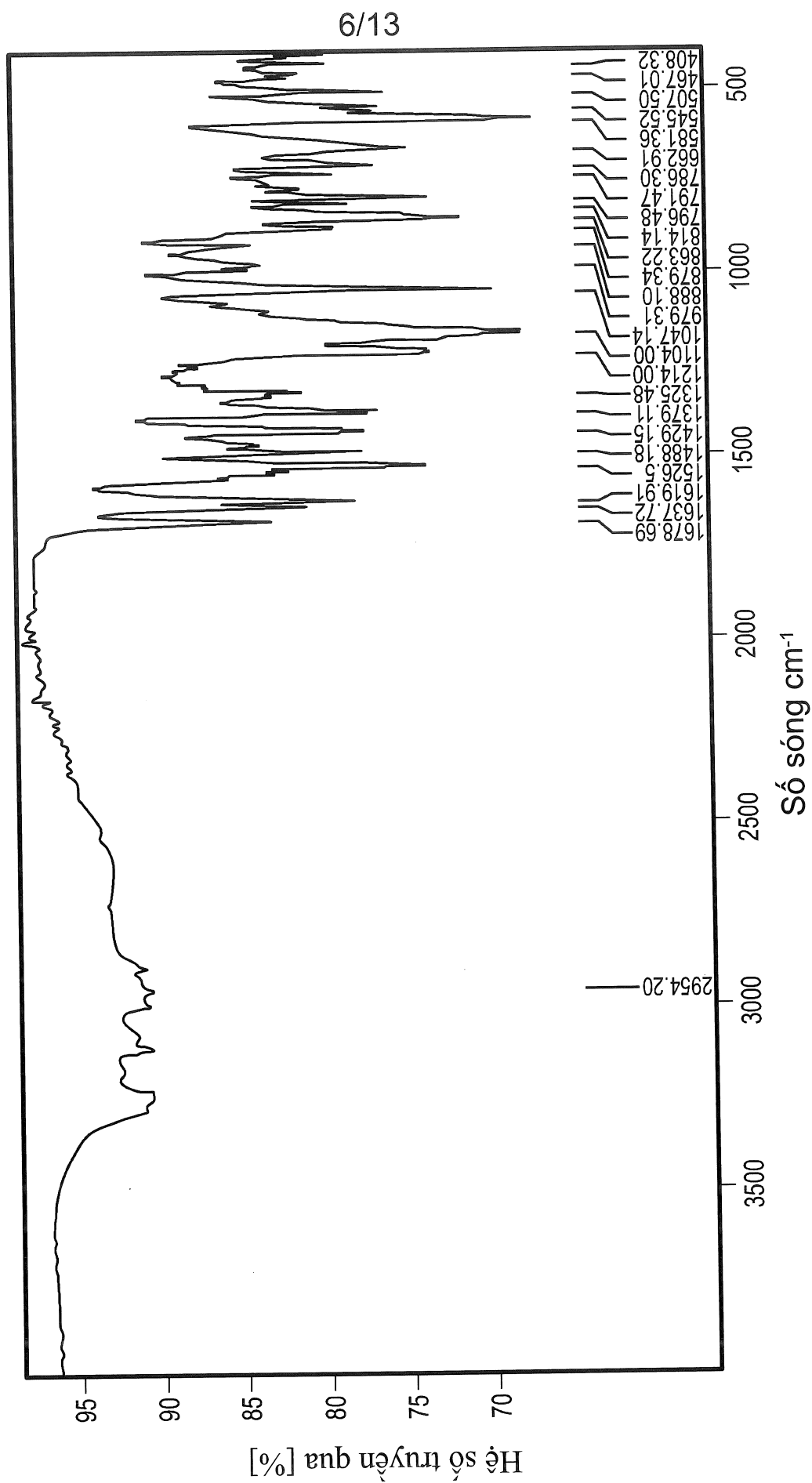


FIG. 6

7/13

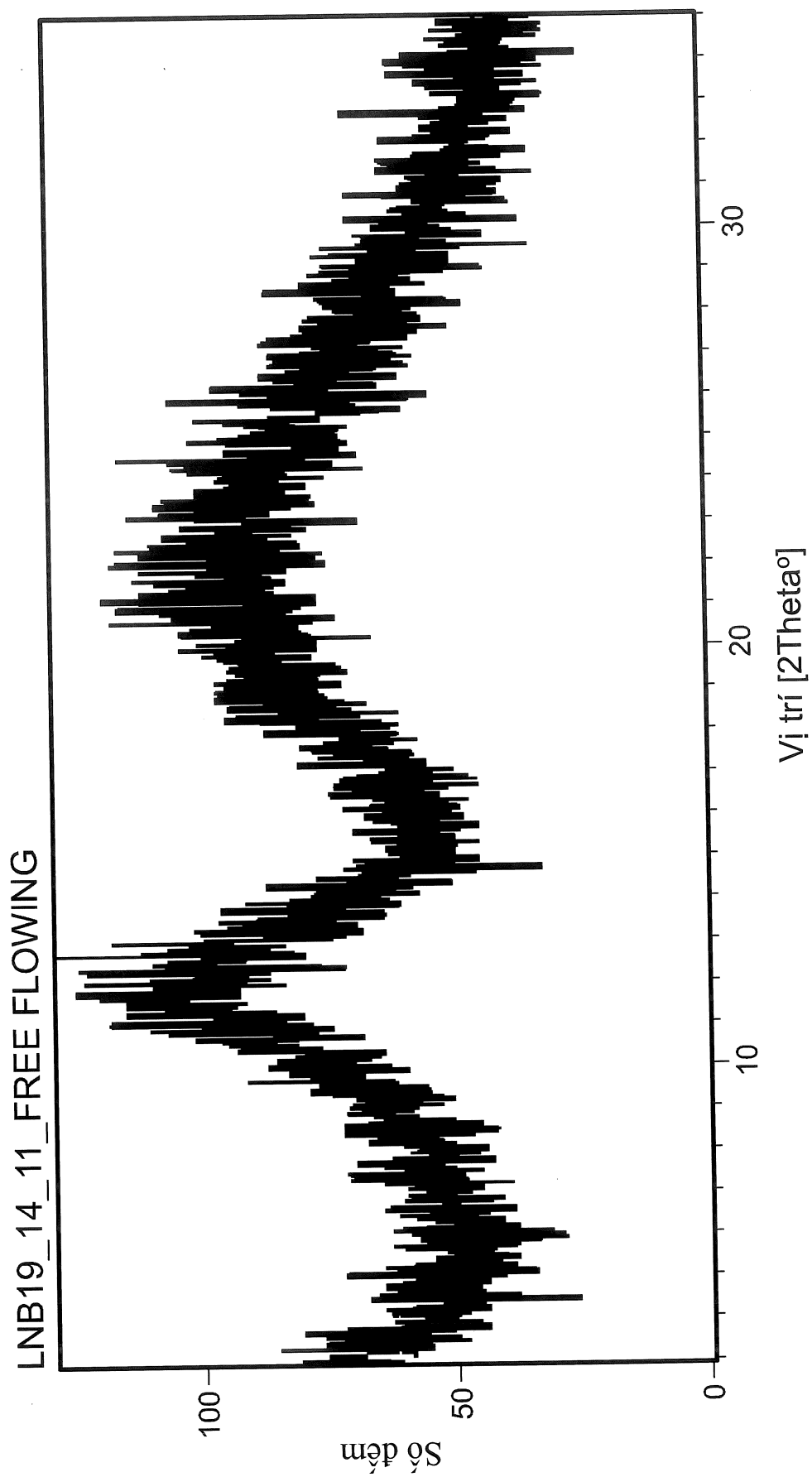


FIG. 7

8/13

Tinh thể I-HS

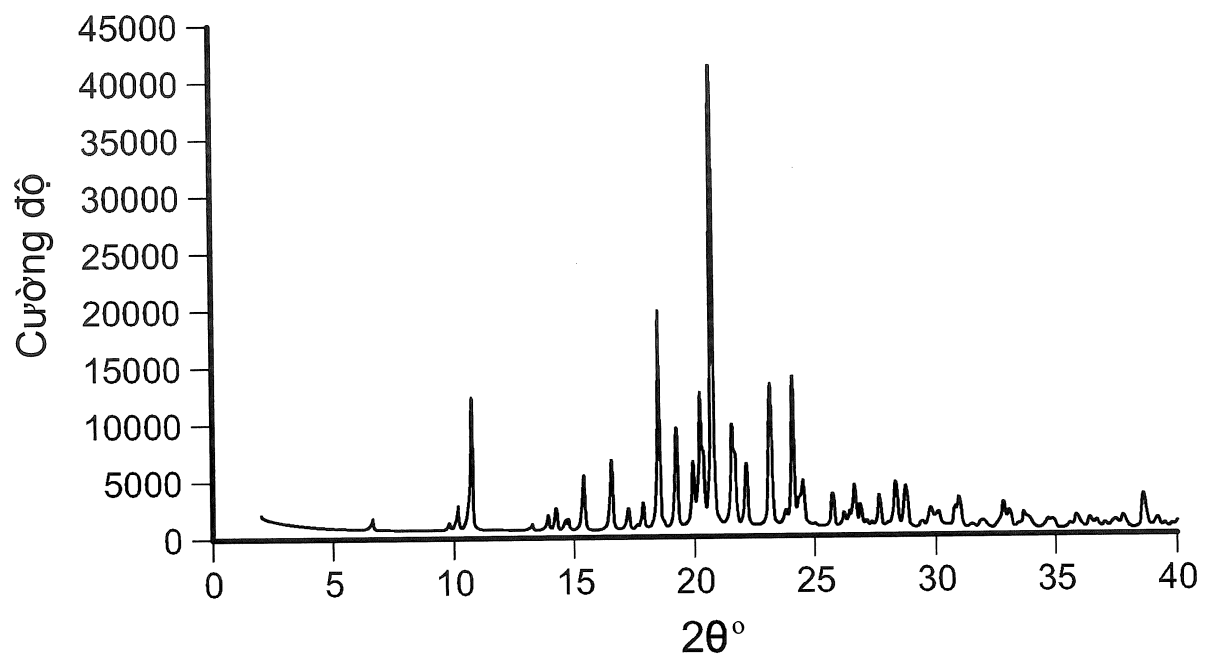


FIG. 8

9/13

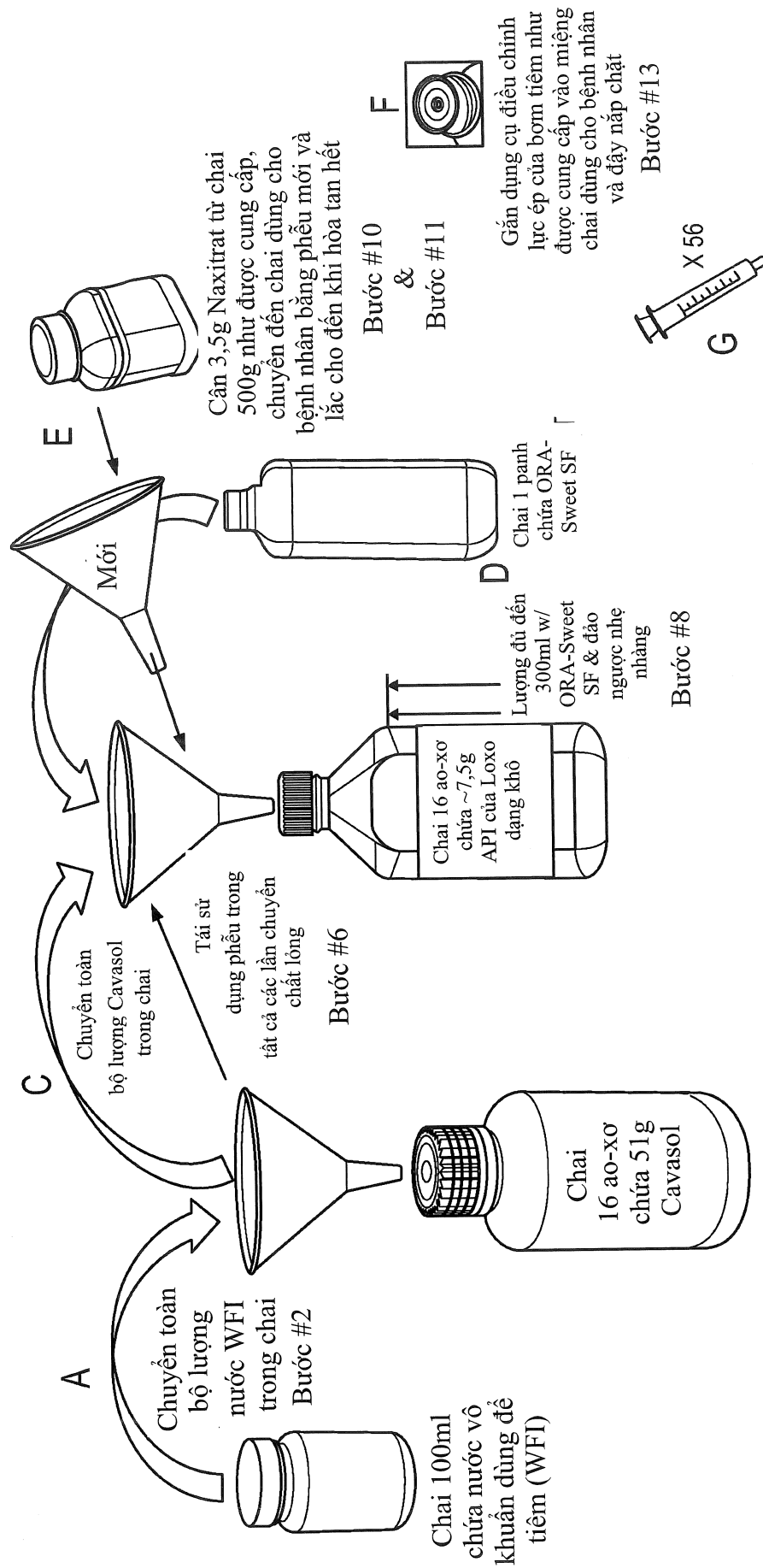


FIG. 9

Cung cấp cho bệnh nhân chai sử dụng trong 28 ngày, các hướng dẫn sử dụng và hộp chứa 56 bơm tiêm sử dụng một lần được bao gói riêng

10/13

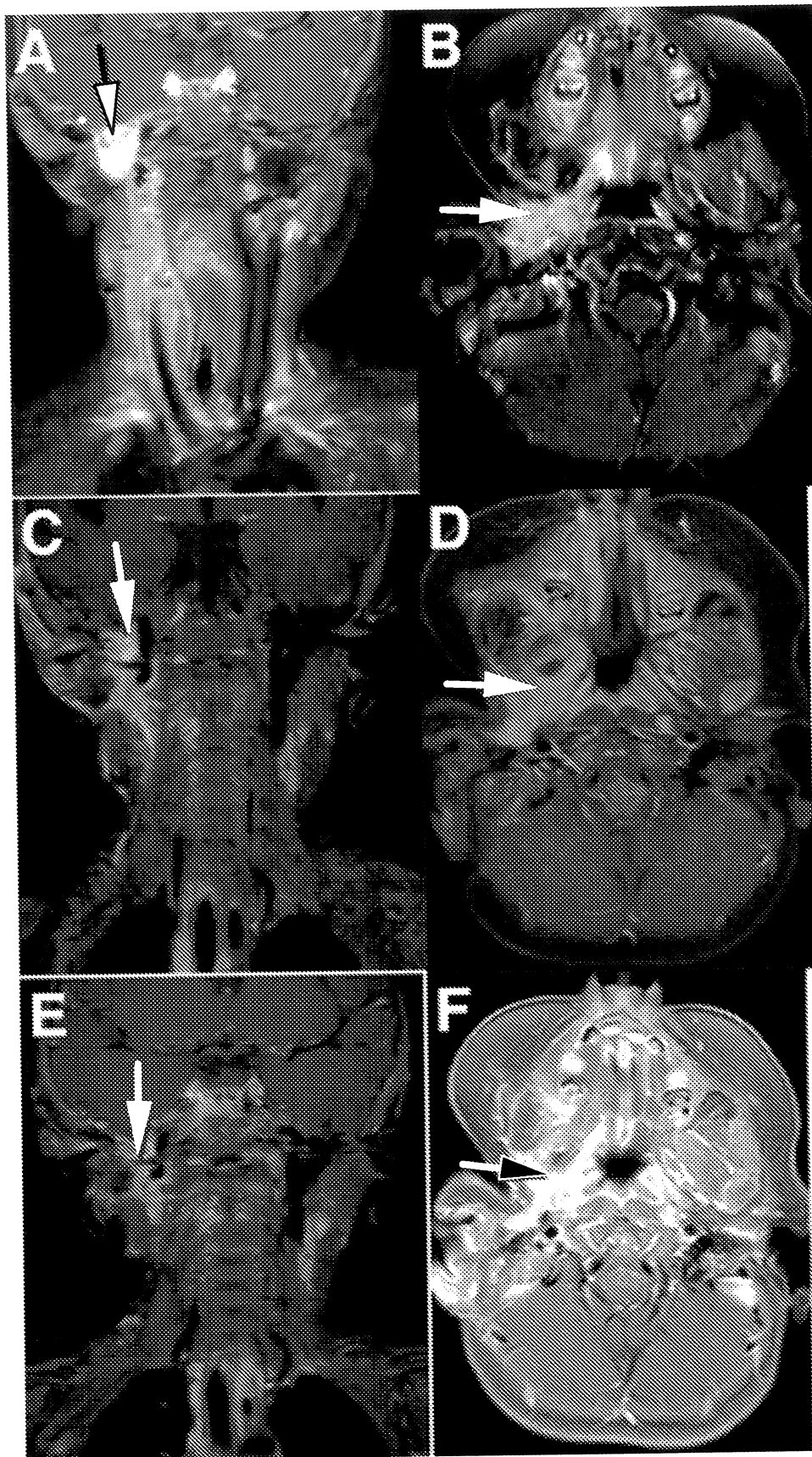


FIG. 10

11/13

SEQ ID NO: 1

PRT

Người hiện đại

Tiền chất protein TrkA kiểu đại

Các axit amin 1-32 mã hóa trình tự tín hiệu

```
1  mlrggrrrgql gwhswaagpg sllawlilas agaapcpdac cphgssglrc trdgaldslh
61  hlpgaenlte lyiengqhlq hlelrdlrgl gelrnlktivk sglrfvapda fhftprlsrl
121 nlsfnalesl swktvqglsl qelvlsgnpl hcscalrwlq rweeeglggv peqklqchgg
181 gplahmpnas cgvp tlkvqv pnavdvgdd vllrcqvegr gleqagwilt elegsatvmk
241 sgg lpslglt lanvtsdlr knvtcwaend vgrae vsvqv nvspasvql htavemhhwc
301 ipfsvdgqpa pslrwlfngs vlnetsfift eflepaanet vrhgclrlng pthvnnngnyt
361 llaanpfgqa sasimaafmd npfefnpedp ipvsfsvpdt nstsgdpvek kdetpfgvsv
421 avglavfac l flstllllvln kcgrrnkfgi nrpavlaped glamslhfmt lggsslspte
481 gkgsglqghi ienpqyfsda cvhhikrrdi vlkwelgega fgkvflaech nllpeqdkml
541 vavkalkeas esarqdfgre aelltmlqhq hivrffgvct egrpllmvfe ymrhgdlnrf
601 lrshgpdakl laggedvapg plglgqllav asqvaagmvy laglhfvhrd latrnclvgq
661 glvvkigdfg msrdiystdy yrvgggrtmlp irwmppesil yrkfttesdv wsfgvvlwei
721 ftygkqpwyq lsnteaidci tqgrelerpr acppevyaim rgcwqrepqq rhsikdvhar
781 lqalaaqappv yldvlg
```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/94730402?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0)

FIG. 11

12/13

SEQ ID NO: 2

PRT

Người hiện đại

Tiền chất protein TrkB kiểu đại

Các axit amin 1-31 mã hóa trình tự tín hiệu

```
1 msswirwhgp amarlwgfchw lvvgfwraaf acptsckcsa sriwcdpsp givafprlep
61 nsvdpenite ifianqkrle iineddveay vglrnltivd sglkf vahka flknsnlqhi
121 nfttrnkltsl srkhfrhldl selilvgnpf tcscdimwik tlqeaksspd tqdlyclnes
181 skniplanlq ipncglpsan laapnltvee gksitlscsv agdpvpnmw dvgnlvskhm
241 netshtqgsl ritnissdds gkqiscvaen lvgedqdsvn ltvhfaptit flesptsdhh
301 wciptvkvgn pkpalqwfyn gailneskyi ctkihvtnht eyhgclqldn pthmnngdyt
361 liakneygkd ekqisahfmg wpgiddganp nypdviyedy gtaandigdt tnrsneipst
421 dvtdktgreh lsvyavvvia svvgfcllv lflklarhs kfgmkgpasv isndddsasp
481 lhhisngsnt psssegpda viigmtkipv ienpqyfgit nsqkpdtdfv qhikrhnlvl
541 krelgega fg kvflaecynl cpeqdkilva vktlkdasdn arkdfhreae lltnlqhehi
601 vkfygvcveg dplimvfeym khgdlnkflr ahgpdavlma egnppteltq sqmlhiaqqi
661 aagmvylasq hfvrhldatr nclvgenllv kigdfgmsrd vystdyrvvg ghtmlpirwm
721 ppesimyrkf ttesdvwslg vvlweiftyg kqpwyqlsnn eviecitqgr vlqrprtcpq
781 evyelmlgcw qrephmrkni kgihtllqnl akaspvyldi lg
```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log\\$=protalign&blast_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/2497560?report=genbank&log$=protalign&blast_rank=0&RID=0)

FIG. 12

13/13

SEQ ID NO: 3

PRT

Người hiện đại

Tiền chất protein TrkC kiểu đại

Các axit amin 1-31 mã hóa trình tự tín hiệu

```
1 mdvslcpakc sfwrifllgs vwldyvgsvl acpancvcsk teincrrpdd gnlfp1llegq
61 dsgnsngnas initdisrni tsihienwrs lhtlnavdme lytg1qklti knsglr1siqp
121 rafaknphlr yinlssnrlt t1swqlfqt1 slrelqleqn ffncscdirw mqlwqe1qgea
181 kl1sqnlyci nadgsqlplf rmnisqcdlp e1svshvnl1 vregdn1vit cngsgs1plpd
241 vdwi1vtglqs inthqt1nlw tnvhai1nlt1 vnvtsedngf t1tci1aenvv gmsnas1valt
301 vyypprvvsl eepelr1leh1 iefvvr1gnpp ptlhw1lhngq plreski1ihv eyyqe1geise
361 gc1llfnkpth ynn1gnytlia knplgt1anqt ingh1flkepf pestdn1filf devsp1tppit
421 vthkpeed1tf gvsia1vglaa facv1llvvl1f vminkygrrs kfgmk1gpvav isgeed1sasp
481 lhhinhg1itt pssldagpdt vvig1mtripv ienpqy1frqg hnchkp1dtyv qhikrr1divl
541 krelgega1fg kvfla1ecynl sptkd1kmlva vkalkd1ptla arkdf1greae lltnl1qhehi
601 vkfygvcg1dg dplim1vfeym khgdln1kflr ahgpd1amilv dgqpr1qakge lglsq1mlhia
661 sqiasgm1vyl asqhf1vhrdl atrnc1lvgan llvkig1dfgm srdvyst1dyw rlfnp1sgndf
721 ciwcevgg1ht mlpir1wmppe simyr1kftte sdvws1fgvil weifty1gkqp wfqls1ntevi
781 ecitqgrv1le rprvc1pkevy dvm1lgcwqre pqqrl1nikei ykilhal1gka tpiyld1ilg
```

[www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log\\$=protalign&last_rank=0&RID=0](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/134035335?report=genbank&log$=protalign&last_rank=0&RID=0)

FIG. 13

DANH MỤC TRÌNH TỰ

<110> Loxo Oncology, Inc.
 <120> CHẾ PHẨM DẠNG LỎNG CHỨA HỢP CHẤT
 (S)-N-(5-((R)-2-(2,5-DIFLOPHENYL)-PYROLIDIN-1-YL)-PYRAZOLO
 [1,5-A]PYRIMIDIN-3-YL)-3-HYDROXYPYROLIDIN-1-CARBOXAMIT
 <130> 42001-0005WO1
 <150> 62/329,561
 <151> 2016-04-29
 <150> 62/323,452
 <151> 2016-04-15
 <150> 62/318,041
 <151> 2016-04-04
 <160> 3
 <170> PatentIn phiên bản 3.5
 <210> 1
 <211> 796
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại
 <400> 1
 Met Leu Arg Gly Gly Arg Arg Gly Gln Leu Gly Trp His Ser Trp Ala
 1 5 10 15
 Ala Gly Pro Gly Ser Leu Leu Ala Trp Leu Ile Leu Ala Ser Ala Gly
 20 25 30
 Ala Ala Pro Cys Pro Asp Ala Cys Cys Pro His Gly Ser Ser Gly Leu
 35 40 45
 Arg Cys Thr Arg Asp Gly Ala Leu Asp Ser Leu His His Leu Pro Gly
 50 55 60
 Ala Glu Asn Leu Thr Glu Leu Tyr Ile Glu Asn Gln Gln His Leu Gln
 65 70 75 80
 His Leu Glu Leu Arg Asp Leu Arg Gly Leu Gly Glu Leu Arg Asn Leu
 85 90 95

Thr Ile Val Lys Ser Gly Leu Arg Phe Val Ala Pro Asp Ala Phe His
 100 105 110

Phe Thr Pro Arg Leu Ser Arg Leu Asn Leu Ser Phe Asn Ala Leu Glu
 115 120 125

Ser Leu Ser Trp Lys Thr Val Gln Gly Leu Ser Leu Gln Glu Leu Val
 130 135 140

Leu Ser Gly Asn Pro Leu His Cys Ser Cys Ala Leu Arg Trp Leu Gln
 145 150 155 160

Arg Trp Glu Glu Glu Gly Leu Gly Gly Val Pro Glu Gln Lys Leu Gln
 165 170 175

Cys His Gly Gln Gly Pro Leu Ala His Met Pro Asn Ala Ser Cys Gly
 180 185 190

Val Pro Thr Leu Lys Val Gln Val Pro Asn Ala Ser Val Asp Val Gly
 195 200 205

Asp Asp Val Leu Leu Arg Cys Gln Val Glu Gly Arg Gly Leu Glu Gln
 210 215 220

Ala Gly Trp Ile Leu Thr Glu Leu Glu Gln Ser Ala Thr Val Met Lys
 225 230 235 240

Ser Gly Gly Leu Pro Ser Leu Gly Leu Thr Leu Ala Asn Val Thr Ser
 245 250 255

Asp Leu Asn Arg Lys Asn Val Thr Cys Trp Ala Glu Asn Asp Val Gly
 260 265 270

Arg Ala Glu Val Ser Val Gln Val Asn Val Ser Phe Pro Ala Ser Val
 275 280 285

Gln Leu His Thr Ala Val Glu Met His His Trp Cys Ile Pro Phe Ser
 290 295 300

Val Asp Gly Gln Pro Ala Pro Ser Leu Arg Trp Leu Phe Asn Gly Ser
 305 310 315 320

Val Leu Asn Glu Thr Ser Phe Ile Phe Thr Glu Phe Leu Glu Pro Ala
 325 330 335

Ala Asn Glu Thr Val Arg His Gly Cys Leu Arg Leu Asn Gln Pro Thr
 340 345 350

His Val Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Leu Ala Ala Asn Pro Phe Gly
 355 360 365

Gln Ala Ser Ala Ser Ile Met Ala Ala Phe Met Asp Asn Pro Phe Glu
 370 375 380

Phe Asn Pro Glu Asp Pro Ile Pro Val Ser Phe Ser Pro Val Asp Thr
 385 390 395 400

Asn Ser Thr Ser Gly Asp Pro Val Glu Lys Lys Asp Glu Thr Pro Phe
 405 410 415

Gly Val Ser Val Ala Val Gly Leu Ala Val Phe Ala Cys Leu Phe Leu
 420 425 430

Ser Thr Leu Leu Leu Val Leu Asn Lys Cys Gly Arg Arg Asn Lys Phe
 435 440 445

Gly Ile Asn Arg Pro Ala Val Leu Ala Pro Glu Asp Gly Leu Ala Met
 450 455 460

Ser Leu His Phe Met Thr Leu Gly Gly Ser Ser Leu Ser Pro Thr Glu
 465 470 475 480

Gly Lys Gly Ser Gly Leu Gln Gly His Ile Ile Glu Asn Pro Gln Tyr
 485 490 495

Phe Ser Asp Ala Cys Val His His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu
 500 505 510

Lys Trp Glu Leu Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu
 515 520 525

Cys His Asn Leu Leu Pro Glu Gln Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys
 530 535 540

Ala Leu Lys Glu Ala Ser Glu Ser Ala Arg Gln Asp Phe Gln Arg Glu
 545 550 555 560

Ala Glu Leu Leu Thr Met Leu Gln His Gln His Ile Val Arg Phe Phe
 565 570 575

Gly Val Cys Thr Glu Gly Arg Pro Leu Leu Met Val Phe Glu Tyr Met
 580 585 590

Arg His Gly Asp Leu Asn Arg Phe Leu Arg Ser His Gly Pro Asp Ala
 595 600 605

Lys Leu Leu Ala Gly Gly Glu Asp Val Ala Pro Gly Pro Leu Gly Leu
 610 615 620

Gly Gln Leu Leu Ala Val Ala Ser Gln Val Ala Ala Gly Met Val Tyr
 625 630 635 640

Leu Ala Gly Leu His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys
 645 650 655

Leu Val Gly Gln Gly Leu Val Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser
 660 665 670

Arg Asp Ile Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly Arg Thr Met
 675 680 685

Leu Pro Ile Arg Trp Met Pro Pro Glu Ser Ile Leu Tyr Arg Lys Phe
 690 695 700

Thr Thr Glu Ser Asp Val Trp Ser Phe Gly Val Val Leu Trp Glu Ile
 705 710 715 720

Phe Thr Tyr Gly Lys Gln Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Thr Glu Ala
 725 730 735

Ile Asp Cys Ile Thr Gln Gly Arg Glu Leu Glu Arg Pro Arg Ala Cys
 740 745 750

Pro Pro Glu Val Tyr Ala Ile Met Arg Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro
755 760 765

Gln Gln Arg His Ser Ile Lys Asp Val His Ala Arg Leu Gln Ala Leu
770 775 780

Ala Gln Ala Pro Pro Val Tyr Leu Asp Val Leu Gly
785 790 795

<210> 2
<211> 822
<212> PRT
<213> Người hiện đại

<400> 2

Met Ser Ser Trp Ile Arg Trp His Gly Pro Ala Met Ala Arg Leu Trp
1 5 10 15

Gly Phe Cys Trp Leu Val Val Gly Phe Trp Arg Ala Ala Phe Ala Cys
20 25 30

Pro Thr Ser Cys Lys Cys Ser Ala Ser Arg Ile Trp Cys Ser Asp Pro
35 40 45

Ser Pro Gly Ile Val Ala Phe Pro Arg Leu Glu Pro Asn Ser Val Asp
50 55 60

Pro Glu Asn Ile Thr Glu Ile Phe Ile Ala Asn Gln Lys Arg Leu Glu
65 70 75 80

Ile Ile Asn Glu Asp Asp Val Glu Ala Tyr Val Gly Leu Arg Asn Leu
85 90 95

Thr Ile Val Asp Ser Gly Leu Lys Phe Val Ala His Lys Ala Phe Leu
100 105 110

Lys Asn Ser Asn Leu Gln His Ile Asn Phe Thr Arg Asn Lys Leu Thr
115 120 125

Ser Leu Ser Arg Lys His Phe Arg His Leu Asp Leu Ser Glu Leu Ile

130 135 140
 Leu Val Gly Asn Pro Phe Thr Cys Ser Cys Asp Ile Met Trp Ile Lys
 145 150 155 160
 Thr Leu Gln Glu Ala Lys Ser Ser Pro Asp Thr Gln Asp Leu Tyr Cys
 165 170 175
 Leu Asn Glu Ser Ser Lys Asn Ile Pro Leu Ala Asn Leu Gln Ile Pro
 180 185 190
 Asn Cys Gly Leu Pro Ser Ala Asn Leu Ala Ala Pro Asn Leu Thr Val
 195 200 205
 Glu Glu Gly Lys Ser Ile Thr Leu Ser Cys Ser Val Ala Gly Asp Pro
 210 215 220
 Val Pro Asn Met Tyr Trp Asp Val Gly Asn Leu Val Ser Lys His Met
 225 230 235 240
 Asn Glu Thr Ser His Thr Gln Gly Ser Leu Arg Ile Thr Asn Ile Ser
 245 250 255
 Ser Asp Asp Ser Gly Lys Gln Ile Ser Cys Val Ala Glu Asn Leu Val
 260 265 270
 Gly Glu Asp Gln Asp Ser Val Asn Leu Thr Val His Phe Ala Pro Thr
 275 280 285
 Ile Thr Phe Leu Glu Ser Pro Thr Ser Asp His His Trp Cys Ile Pro
 290 295 300
 Phe Thr Val Lys Gly Asn Pro Lys Pro Ala Leu Gln Trp Phe Tyr Asn
 305 310 315 320
 Gly Ala Ile Leu Asn Glu Ser Lys Tyr Ile Cys Thr Lys Ile His Val
 325 330 335
 Thr Asn His Thr Glu Tyr His Gly Cys Leu Gln Leu Asp Asn Pro Thr
 340 345 350

His Met Asn Asn Gly Asp Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Glu Tyr Gly
 355 360 365

Lys Asp Glu Lys Gln Ile Ser Ala His Phe Met Gly Trp Pro Gly Ile
 370 375 380

Asp Asp Gly Ala Asn Pro Asn Tyr Pro Asp Val Ile Tyr Glu Asp Tyr
 385 390 395 400

Gly Thr Ala Ala Asn Asp Ile Gly Asp Thr Thr Asn Arg Ser Asn Glu
 405 410 415

Ile Pro Ser Thr Asp Val Thr Asp Lys Thr Gly Arg Glu His Leu Ser
 420 425 430

Val Tyr Ala Val Val Val Ile Ala Ser Val Val Gly Phe Cys Leu Leu
 435 440 445

Val Met Leu Phe Leu Leu Lys Leu Ala Arg His Ser Lys Phe Gly Met
 450 455 460

Lys Gly Pro Ala Ser Val Ile Ser Asn Asp Asp Asp Ser Ala Ser Pro
 465 470 475 480

Leu His His Ile Ser Asn Gly Ser Asn Thr Pro Ser Ser Ser Glu Gly
 485 490 495

Gly Pro Asp Ala Val Ile Ile Gly Met Thr Lys Ile Pro Val Ile Glu
 500 505 510

Asn Pro Gln Tyr Phe Gly Ile Thr Asn Ser Gln Leu Lys Pro Asp Thr
 515 520 525

Phe Val Gln His Ile Lys Arg His Asn Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu
 530 535 540

Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu
 545 550 555 560

Cys Pro Glu Gln Asp Lys Ile Leu Val Ala Val Lys Thr Leu Lys Asp

565 570 575
 Ala Ser Asp Asn Ala Arg Lys Asp Phe His Arg Glu Ala Glu Leu Leu
 580 585 590
 Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Val
 595 600 605
 Glu Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp
 610 615 620
 Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Val Leu Met Ala
 625 630 635 640
 Glu Gly Asn Pro Pro Thr Glu Leu Thr Gln Ser Gln Met Leu His Ile
 645 650 655
 Ala Gln Gln Ile Ala Ala Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser Gln His Phe
 660 665 670
 Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly Glu Asn Leu
 675 680 685
 Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val Tyr Ser Thr
 690 695 700
 Asp Tyr Tyr Arg Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp Met
 705 710 715 720
 Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp Val
 725 730 735
 Trp Ser Leu Gly Val Val Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys Gln
 740 745 750
 Pro Trp Tyr Gln Leu Ser Asn Asn Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr Gln
 755 760 765
 Gly Arg Val Leu Gln Arg Pro Arg Thr Cys Pro Gln Glu Val Tyr Glu
 770 775 780

Leu Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro His Met Arg Lys Asn Ile
 785 790 795 800

Lys Gly Ile His Thr Leu Leu Gln Asn Leu Ala Lys Ala Ser Pro Val
 805 810 815

Tyr Leu Asp Ile Leu Gly
 820

<210> 3
 <211> 839
 <212> PRT
 <213> Người hiện đại

<400> 3

Met Asp Val Ser Leu Cys Pro Ala Lys Cys Ser Phe Trp Arg Ile Phe
 1 5 10 15

Leu Leu Gly Ser Val Trp Leu Asp Tyr Val Gly Ser Val Leu Ala Cys
 20 25 30

Pro Ala Asn Cys Val Cys Ser Lys Thr Glu Ile Asn Cys Arg Arg Pro
 35 40 45

Asp Asp Gly Asn Leu Phe Pro Leu Leu Glu Gly Gln Asp Ser Gly Asn
 50 55 60

Ser Asn Gly Asn Ala Ser Ile Asn Ile Thr Asp Ile Ser Arg Asn Ile
 65 70 75 80

Thr Ser Ile His Ile Glu Asn Trp Arg Ser Leu His Thr Leu Asn Ala
 85 90 95

Val Asp Met Glu Leu Tyr Thr Gly Leu Gln Lys Leu Thr Ile Lys Asn
 100 105 110

Ser Gly Leu Arg Ser Ile Gln Pro Arg Ala Phe Ala Lys Asn Pro His
 115 120 125

Leu Arg Tyr Ile Asn Leu Ser Ser Asn Arg Leu Thr Thr Leu Ser Trp
 130 135 140

Gln Leu Phe Gln Thr Leu Ser Leu Arg Glu Leu Gln Leu Glu Gln Asn
 145 150 155 160
 Phe Phe Asn Cys Ser Cys Asp Ile Arg Trp Met Gln Leu Trp Gln Glu
 165 170 175
 Gln Gly Glu Ala Lys Leu Asn Ser Gln Asn Leu Tyr Cys Ile Asn Ala
 180 185 190
 Asp Gly Ser Gln Leu Pro Leu Phe Arg Met Asn Ile Ser Gln Cys Asp
 195 200 205
 Leu Pro Glu Ile Ser Val Ser His Val Asn Leu Thr Val Arg Glu Gly
 210 215 220
 Asp Asn Ala Val Ile Thr Cys Asn Gly Ser Gly Ser Pro Leu Pro Asp
 225 230 235 240
 Val Asp Trp Ile Val Thr Gly Leu Gln Ser Ile Asn Thr His Gln Thr
 245 250 255
 Asn Leu Asn Trp Thr Asn Val His Ala Ile Asn Leu Thr Leu Val Asn
 260 265 270
 Val Thr Ser Glu Asp Asn Gly Phe Thr Leu Thr Cys Ile Ala Glu Asn
 275 280 285
 Val Val Gly Met Ser Asn Ala Ser Val Ala Leu Thr Val Tyr Tyr Pro
 290 295 300
 Pro Arg Val Val Ser Leu Glu Glu Pro Glu Leu Arg Leu Glu His Cys
 305 310 315 320
 Ile Glu Phe Val Val Arg Gly Asn Pro Pro Pro Thr Leu His Trp Leu
 325 330 335
 His Asn Gly Gln Pro Leu Arg Glu Ser Lys Ile Ile His Val Glu Tyr
 340 345 350

Tyr Gln Glu Gly Glu Ile Ser Glu Gly Cys Leu Leu Phe Asn Lys Pro
 355 360 365

Thr His Tyr Asn Asn Gly Asn Tyr Thr Leu Ile Ala Lys Asn Pro Leu
 370 375 380

Gly Thr Ala Asn Gln Thr Ile Asn Gly His Phe Leu Lys Glu Pro Phe
 385 390 395 400

Pro Glu Ser Thr Asp Asn Phe Ile Leu Phe Asp Glu Val Ser Pro Thr
 405 410 415

Pro Pro Ile Thr Val Thr His Lys Pro Glu Glu Asp Thr Phe Gly Val
 420 425 430

Ser Ile Ala Val Gly Leu Ala Ala Phe Ala Cys Val Leu Leu Val Val
 435 440 445

Leu Phe Val Met Ile Asn Lys Tyr Gly Arg Arg Ser Lys Phe Gly Met
 450 455 460

Lys Gly Pro Val Ala Val Ile Ser Gly Glu Glu Asp Ser Ala Ser Pro
 465 470 475 480

Leu His His Ile Asn His Gly Ile Thr Thr Pro Ser Ser Leu Asp Ala
 485 490 495

Gly Pro Asp Thr Val Val Ile Gly Met Thr Arg Ile Pro Val Ile Glu
 500 505 510

Asn Pro Gln Tyr Phe Arg Gln Gly His Asn Cys His Lys Pro Asp Thr
 515 520 525

Tyr Val Gln His Ile Lys Arg Arg Asp Ile Val Leu Lys Arg Glu Leu
 530 535 540

Gly Glu Gly Ala Phe Gly Lys Val Phe Leu Ala Glu Cys Tyr Asn Leu
 545 550 555 560

Ser Pro Thr Lys Asp Lys Met Leu Val Ala Val Lys Ala Leu Lys Asp
 565 570 575

Pro Thr Leu Ala Ala Arg Lys Asp Phe Gln Arg Glu Ala Glu Leu Leu
580 585 590

Thr Asn Leu Gln His Glu His Ile Val Lys Phe Tyr Gly Val Cys Gly
595 600 605

Asp Gly Asp Pro Leu Ile Met Val Phe Glu Tyr Met Lys His Gly Asp
610 615 620

Leu Asn Lys Phe Leu Arg Ala His Gly Pro Asp Ala Met Ile Leu Val
625 630 635 640

Asp Gly Gln Pro Arg Gln Ala Lys Gly Glu Leu Gly Leu Ser Gln Met
645 650 655

Leu His Ile Ala Ser Gln Ile Ala Ser Gly Met Val Tyr Leu Ala Ser
660 665 670

Gln His Phe Val His Arg Asp Leu Ala Thr Arg Asn Cys Leu Val Gly
675 680 685

Ala Asn Leu Leu Val Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ser Arg Asp Val
690 695 700

Tyr Ser Thr Asp Tyr Tyr Arg Leu Phe Asn Pro Ser Gly Asn Asp Phe
705 710 715 720

Cys Ile Trp Cys Glu Val Gly Gly His Thr Met Leu Pro Ile Arg Trp
725 730 735

Met Pro Pro Glu Ser Ile Met Tyr Arg Lys Phe Thr Thr Glu Ser Asp
740 745 750

Val Trp Ser Phe Gly Val Ile Leu Trp Glu Ile Phe Thr Tyr Gly Lys
755 760 765

Gln Pro Trp Phe Gln Leu Ser Asn Thr Glu Val Ile Glu Cys Ile Thr
770 775 780

Gln Gly Arg Val Leu Glu Arg Pro Arg Val Cys Pro Lys Glu Val Tyr
785 790 795 800

Asp Val Met Leu Gly Cys Trp Gln Arg Glu Pro Gln Gln Arg Leu Asn
805 810 815

Ile Lys Glu Ile Tyr Lys Ile Leu His Ala Leu Gly Lys Ala Thr Pro
820 825 830

Ile Tyr Leu Asp Ile Leu Gly
835