



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) 
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
1-0051253
(51)^{2020.01} C07D 471/04; A61K 31/519; A61P (13) B
35/00

(21) 1-2021-08120 (22) 20/05/2020
(86) PCT/US2020/033831 20/05/2020 (87) WO 2020/236947 26/11/2020
(30) 62/851,044 21/05/2019 US
(45) 25/09/2025 450 (43) 27/06/2022 411A
(73) Amgen Inc. (US)
One Amgen Center Drive, Thousand Oaks, California 91320-1799, United States of America
(72) CHAVES, Mary (US); LOPEZ, Patricia (US); AGARWAL, Prashant (IN);
AMEGADZIE, Albert (US); AZALI, Stephanie (US); SHIMANOVICH, Roman
(US); KELLY, Ron C. (US); REID, Darren Leonard (CA).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) ĐỒNG PHÂN ĐỐI HÌNH QUAY M CỦA HỢP CHẤT 6-FLO-7-(2-FLO-6-HYDROXYPHENYL)-1-(4-METYL-2-(2-PROPANYL)-3-PYRIDINYL)-4-((2S)-2-METYL-4-(2-PROPENOYL)-1-PIPERAZINYL)PYRIDO[2,3-D]PYRIMIDIN-2(1H)-ON (HỢP CHẤT 1) Ở DẠNG TINH THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2021-08120

(57) Sáng chế đề xuất các dạng vô định hình và tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, bao gồm một số dạng khan, hydrat và solvat, và các dạng trạng thái rắn của chúng, các dược phẩm, và các phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C.

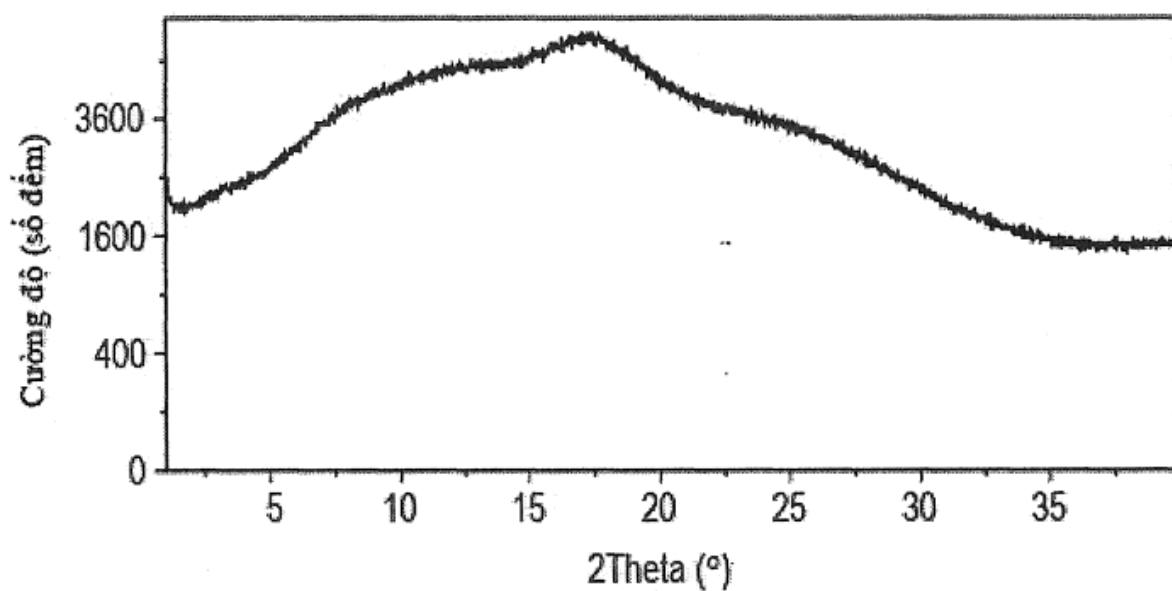


FIG. 1

THAM KHẢO CHÉO ĐẾN ĐƠN LIÊN QUAN

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn sáng chế Mỹ số 62/851,044, nộp vào 21/05/2019, mà được kết hợp ở đây bằng việc viện dẫn toàn bộ.

LĨNH VỰC KỸ THUẬT ĐƯỢC ĐỀ CẬP

Sáng chế đề xuất dạng tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propenyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, (sau đây "Hợp chất 1"), bao gồm một số dạng tinh thể của dạng khan, dạng hydrat, một số dạng solvat, và các dạng vật lý của chúng, các dược phẩm, và phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C.

TÌNH TRẠNG KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Hợp chất 1 là chất ức chế chọn lọc của KRAS G12C hữu dụng cho việc điều trị các bệnh ung thư, bao gồm việc điều trị ung thư phổi, chẳng hạn như ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư tụy, và ung thư đại trực tràng. Đơn sáng chế Mỹ số công bố 2018/0334454A1, được công bố vào 22/11/2018, bộc lộ Hợp chất 1.

Nhiều hợp chất có thể tồn tại ở các dạng tinh thể khác nhau, hoặc các dạng đa hình, mà thể hiện các đặc tính vật lý, hóa học, và quang phổ khác nhau. Ví dụ, các dạng đa hình nhất định của hợp chất có thể dễ hòa tan hơn trong các dung môi cụ thể, có thể chảy dễ dàng hơn, hoặc có thể nén dễ dàng hơn các dạng khác. Xem, ví dụ, P. DiMartino, et al., *J. Thermal. Anal.*, 48:447-458 (1997). Trong trường hợp các thuốc, các dạng chất rắn nhất định có thể là khả dụng sinh học hơn các dạng khác, trong khi các dạng khác có thể là ổn định hơn trong các điều kiện sản xuất, lưu trữ, và sinh học nhất định. Điều này là đặc biệt quan trọng từ quan điểm pháp lý, do các thuốc được chấp thuận bởi các cơ quan chẳng hạn như cơ quan đăng ký Thực phẩm và Thuốc Hoa Kỳ chỉ khi chúng đạt các tiêu chuẩn tính chất và độ tinh sạch chính xác. Thực vậy, sự chấp thuận pháp lý của một dạng đa hình của hợp chất, mà thể hiện các đặc tính khả năng tan và hóa lý (bao gồm quang phổ) nhất định, điển hình không ngụ ý sự chấp thuận dễ dàng của các dạng đa hình khác của cùng hợp chất.

Các dạng đa hình của hợp chất đã biết trong lĩnh vực y dược tác động đến, ví dụ, độ tan, độ ổn định, khả năng chảy, khả năng đứt gãy, và khả năng nén của hợp chất, cũng như độ an toàn và hiệu quả của các sản phẩm thuốc chứa nó. Xem, ví dụ, Knapman, K. *Modern Drug Discoveries*, 2000, 53. Do đó, việc phát hiện các dạng đa hình mới của thuốc có thể cung cấp nhiều ưu điểm khác nhau.

Sáng chế đề xuất các dạng đa hình mới của Hợp chất 1, bao gồm một số dạng tinh thể của dạng khan, dạng hydrat, một số dạng solvat, và các dạng vật lý của chúng, các dược phẩm, và phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C. Các dạng đa hình mới có thể phát triển thêm nữa các chế phẩm cho việc điều trị các bệnh mãn tính này, và có thể tạo nên nhiều hiệu quả điều chế, sản xuất và trị liệu khác nhau.

BẢN CHẤT KỸ THUẬT CỦA SÁNG CHẾ

Sáng chế đề xuất các dạng vô định hình và tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on, bao gồm một số dạng khan, hydrat và solvat, và các dạng trạng thái rắn của chúng, các dược phẩm, và các phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C.

MÔ TẢ VẮN TẮT CÁC HÌNH VẼ

Hình 1 thể hiện dữ liệu XRPD đối với dạng vô định hình của Hợp chất 1. Mẫu hình tia X bột là đặc tính của vật chất vô định hình với quãng vô định hình rộng và không có các đỉnh nhiễu xạ liên quan đến hợp chất riêng biệt từ 5 đến 40° 2-theta.

Hình 2 thể hiện dữ liệu DSC đối với dạng vô định hình của Hợp chất 1.

Hình 3 thể hiện dữ liệu TGA đối với dạng vô định hình của Hợp chất 1.

Hình 4 thể hiện NMR trạng thái rắn ¹⁹F (SSNMR) đối với dạng vô định hình của Hợp chất 1.

Hình 5 thể hiện dữ liệu XRPD đối với dạng vô định hình tinh thể I của Hợp chất 1.

Mẫu hình nhiễu xạ tia X bột của các dạng khan I-III của Hợp chất 1 là đặc tính của vật chất tinh thể với các đỉnh nhiễu xạ riêng biệt giữa 3° 2-theta đến 40° 2-theta.

Hình 6 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng vô định hình tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 7 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng vô định hình tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 8 thể hiện dữ liệu SSNMR ¹³C cho dạng vô định hình tinh thể I của Hợp chất 1.

- Hình 9 thể hiện dữ liệu SSNMR ^{19}F cho dạng vô định hình tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 10 thể hiện dữ liệu XRPD đối với dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1.
- Hình 11 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1.
- Hình 12 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1.
- Hình 13 thể hiện dữ liệu SSNMR ^{13}C cho dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1.
- Hình 14 thể hiện dữ liệu SSNMR ^{19}F cho dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1.
- Hình 15 thể hiện dữ liệu XRPD đối với dạng vô định hình tinh thể III của Hợp chất 1.
- Hình 16 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng vô định hình tinh thể III của Hợp chất 1.
- Hình 17 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng vô định hình tinh thể III của Hợp chất 1.
- Hình 18 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.
- Hình 19 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.
- Hình 20 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.
- Hình 21 là dữ liệu XRPD xếp chồng (từ trên cùng đến dưới cùng) cho các dạng khan tinh thể I, II, và III và dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.
- Hình 22 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat THF tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 23 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat THF tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 24 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat THF tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 25 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat MeCN tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 26 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat MeCN tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 27 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat MeCN tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 28 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat MEK tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 29 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat MEK tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 30 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat MEK tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 31 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat EtOAc tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 32 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1.
- Hình 33 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 34 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 35 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 36 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 37 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 38 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 39 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 40 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 41 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1.

Hình 42 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1.

Hình 43 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1.

Hình 44 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat p-dioxan tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 45 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat p-dioxan tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 46 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat p-dioxan tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 47 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 48 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 49 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 50 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat IPA tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 51 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat IPA tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 52 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat IPA tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 53 thể hiện dữ liệu XRPD cho dạng solvat EtOH tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 54 thể hiện dữ liệu DSC cho dạng solvat EtOH tinh thể I của Hợp chất 1.

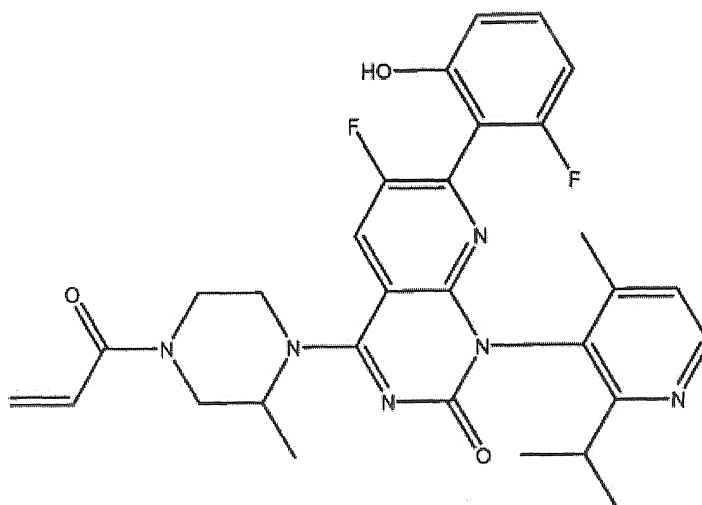
Hình 55 thể hiện dữ liệu TGA cho dạng solvat EtOH tinh thể I của Hợp chất 1.

Hình 56 là dữ liệu XRPD xếp chồng cho các dạng solvat đẳng cấu trúc của Hợp chất 1 (Trên cùng đến dưới cùng - THF, MeCN, MEK, DCM, axeton, MeOH, IPA, EtOH).

MÔ TẢ CHI TIẾT SÁNG CHẾ

Các định nghĩa

Thuật ngữ "Hợp chất 1" có nghĩa 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propenyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.



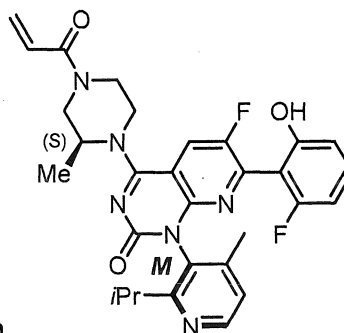
Công thức hóa học: $C_{30}H_{30}F_2N_6O_3$

Khối lượng chính xác: 560,23

Trọng lượng phân tử: 560,61

Phân tích cơ bản: C, 64,28; H, 5,39; F, 6,78; N, 14,99; O, 8,56

Các hợp chất nhất định trong số các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này có thể tồn tại dưới dạng đồng phân đối hình quay, mà là các chất đồng phân lập thể cấu dạng mà xảy ra khi việc quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn chặn, hoặc bị làm chậm đáng kể, là kết quả của các tương tác không gian với các phần khác của phân tử. Các hợp chất bộc lộ trong bản mô tả này bao gồm tất cả các đồng phân đối hình quay, đều ở dạng chế phẩm đồng phân đối hình quay (atropisome) riêng lẻ tinh khiết, các chế phẩm được làm giàu của mỗi chất đồng phân, hoặc hỗn hợp không riêng biệt của mỗi chất đồng phân. Trong đó hàng rào quay quanh liên kết đơn là đủ cao, và sự chuyển đổi qua lại giữa các hình dạng là đủ chậm, sự tách và sự phân lập của các loại đồng phân là có

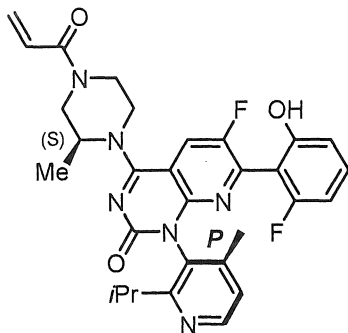


thể được phép. Ví dụ, Hợp chất 1 là

đồng phân đối hình quay

M và có thể thể hiện việc quay bị giới hạn. Đồng phân đối hình quay *M* của Hợp chất 1 cũng được biết là AMG 510. Canon, J., *et al.*, *Nature* 575(7781):217-223 (2019), Fig. 1a.

Mặt khác, Hợp chất 1 có đồng phân đối hình quay *P* sau đây và có thể thể hiện việc quay bị giới hạn.



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

AcOH	axit axetic
aq hoặc aq.	nước
DCM	diclometan
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	<i>N,N</i> -dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
eq hoặc eq. hoặc equiv.	đương lượng
ESI hoặc ES	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
Et ₂ O	dietyl ete
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
g	gam
h	giờ

HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao
IPA	rượu isopropyl
iPr	isopropyl
iPr ₂ NEt hoặc DIPEA	<i>N</i> -etyl diisopropylamin (bazơ Hünig)
LC MS, LCMS, LC-MS hoặc LC/MS	sắc ký lỏng khối phổ
LG	nhóm rời chuyển (ví dụ như, halogen, mesylat, triflat)
<i>m/z</i>	khối lượng chia điện tích
Me	metyl
MeCN	axetonitril
MeOH	Metanol
MEK	Metyl etyl keton
Met	các loại kim loại để ghép nối chéo (ví dụ như, MgX, ZnX, SnR ₃ , SiR ₃ , B(OR) ₂)
mg	miligam
min	phút
mL	mili lít
MS	khối phổ
NaHMDS	natri hexametyldisilazit
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimit
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butylliti
NCS	<i>N</i> -closuccinimit
NMR	cộng hưởng từ nhân
Pd ₂ (dba) ₃	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0)

Pd(dppf)Cl ₂ ·DCM, Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'- bis(diphenylphosphino)ferrocen]diclopaladi(II), phức với diclometan
Pd(PPh ₃) ₄	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
Ph	phenyl
ppm	phần triệu
nhóm PR hoặc PG hoặc Prot.	nhóm bảo vệ
rbf	bình đáy tròn
RP-HPLC	sắc ký lỏng áp suất cao pha đảo ngược
RT hoặc rt hoặc r.t.	nhiệt độ trong phòng
sat. hoặc satd.	bão hòa
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn
SPhos Pd G3 hoặc SPhos G3	(2-dicyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl) [2-(2'-amino-1,1'-biphenyl)]paladi(II) metansulfonat
SSNMR	Cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn
TBAF	tetra- <i>n</i> -butylamoni florua
TBTU	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametyl- <i>O</i> -(benzotriazol-1-yl)uroni tetraflorurat
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
TEA hoặc Et ₃ N	trimetylamin
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
UV	tia cực tím

Việc sử dụng các thuật ngữ chỉ số ít và các ngụ ý tương tự trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là ở ngữ cảnh của các yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao gồm cả số ít và số nhiều, trừ khi được biểu thị theo cách khác. Việc nhắc đến các khoảng giá trị trong bản mô tả này chỉ nhằm mục đích làm phương pháp viết nhanh để đề cập đến mỗi giá trị riêng rẽ nằm trong khoảng giá trị đó một cách độc lập, trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này, và mỗi giá trị riêng rẽ được kết hợp theo cách mô tả này như thể nó được nhắc đến một cách độc lập trong bản mô tả này. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, “chẳng hạn như”) được đề xuất trong bản mô tả này, nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế trừ khi được yêu cầu bảo hộ theo cách khác. Không ngôn từ nào trong bản mô tả được hiểu là dùng để chỉ việc yếu tố không được yêu cầu bảo hộ bất kỳ là thiết yếu đối với việc thực hành sáng chế.

Thuật ngữ "dạng khan của Hợp chất 1" có nghĩa dạng của Hợp chất 1 gần như hoặc hoàn toàn không chứa nước và cụ thể là nước của việc kết tinh. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hiểu rằng số lượng chính xác của các phân tử nước có thể thay đổi một chút tại thời điểm bất kỳ với áp suất, nhiệt độ có thể thay đổi, và các tác động môi trường khác. Tất cả các thay đổi nhỏ của số lượng các phân tử nước được kết hợp được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "đồng tinh thể" có nghĩa vật chất tinh thể bao gồm hai hoặc nhiều hợp chất ở nhiệt độ môi trường xung quanh (từ 20°C đến 25°C., tốt hơn là 20°C.), ít nhất hai trong số chúng được giữ cùng nhau bởi tương tác yếu, trong đó ít nhất một trong số các hợp chất là đồng tinh thể nêu trên và hợp chất còn lại là Hợp chất 1. Tương tác yếu được định nghĩa là tương tác mà không phải ion hay cộng hóa trị và bao gồm ví dụ: các liên kết hydro, các lực van der Waals, và các tương tác π - π . Thuật ngữ "đồng tinh thể" bao gồm các dạng solvat.

Thuật ngữ "dạng vô định hình" hoặc "vô định hình" có nghĩa vật chất mà thiết thứ tự khoảng dài và do đó không thể hiện các đỉnh nhiễu xạ tia X riêng biệt, nghĩa là đỉnh nhiễu xạ Bragg. Mẫu hình XRPD của vật chất vô định hình được tạo khác biệt bởi một hoặc nhiều quãng vô định hình.

Thuật ngữ "quảng vô định hình" là khoảng tối đa gần như hình chuông trong mẫu hình bột tia X của vật chất vô định hình.

Thuật ngữ "tá dược" có nghĩa phụ gia được dụng, chất mang, chất pha loãng, chất hỗ trợ, hoặc thành phần khác bất kỳ, ngoài ngoài thành phần được phẩm hoạt tính (API), mà điển hình được bao gồm cho việc điều chế và/hoặc việc sử dụng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ "bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C" có nghĩa (i) các bệnh ung thư và (ii) các khối u rắn. *KRAS* là gen ung thư đột biến thường xuyên nhất ở ung thư và mã hóa protein tín hiệu quan trọng trong các khối u. Canon, J., *et al.*, *Nature* 575(7781):217-223 (2019), phần tóm tắt. Đột biến *KRAS*(G12C) có gốc cysteine mà đã được khai thác để thiết kế các chất ức chế công hóa trị mà có hoạt tính tiền lâm sàng hứa hẹn. *Id.* Chuỗi các chất ức chế được tối ưu, sử dụng các tương tác gần cải tiến để tăng cường đáng kể hiệu lực và tính chọn lọc của chúng. *Id.* Các nỗ lực đã dẫn đến việc phát hiện AMG 510. *Id.* Trong các phân tích tiền lâm sàng, việc điều trị với AMG 510 dẫn đến sự thoái lui của các khối u *KRAS*^{G12C} và cải thiện hiệu quả chống khối u của các tác nhân đích và hóa trị. *Id.* Ở chuột có khả năng miễn dịch, việc điều trị với AMG 510 dẫn đến vi môi trường khối u tiền viêm và tạo ra các phương thức chữa bệnh lâu bền riêng lẻ cũng như trong sự kết hợp với các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. *Id.* Chuột được chữa khỏi từ chối sự phát triển của các khối u *KRAS*^{G12D} cùng nguồn gốc, mà gợi ý khả năng miễn dịch thích ứng đối với các kháng nguyên được chia sẻ. *Id.* Hơn thế nữa, trong các thử nghiệm lâm sàng, AMG 510 chứng tỏ hoạt tính chống khối u trong các đoàn hệ liều dùng thứ nhất và thể hiện liệu pháp biến đổi tiềm năng cho các bệnh nhân mà các việc điều trị hiệu quả cho họ đang thiếu. *Id.*

Thuật ngữ "ung thư" có nghĩa rối loạn tăng sinh quá mức ở động vật có vú, chẳng hạn như con người, với đột biến *KRAS*, *HRAS* hoặc *NRAS* G12C, mà có thể được điều trị bằng, ví dụ, việc sử dụng cho động vật có vú đã nêu lượng hữu hiệu trị liệu của Hợp chất 1 như được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, bệnh ung thư là, ví dụ, bệnh bạch cầu tủy cấp tính, bệnh ung thư ở thanh niên, ung thư biểu mô tuyến thượng thận thời thơ ấu, bệnh ung thư liên quan đến AIDS (ví dụ U lympho và saccôm Kaposi), ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, u não tế bào hình sao, dạng quái thai không điển hình, ung thư biểu mô tế bào đáy, ung thư ống mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, ung thần kinh đệm thân não, khối u não, ung thư vú, khối u phế quản, u lympho Burkitt, khối u tế bào ưa bạc, dạng quái thai không điển hình, khối u phôi, khối u tế bào mầm, u lympho nguyên phát, ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư thời thơ ấu, u sụn, các khối u tim, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu

tủy mạn tính (CML), rối loạn tăng sinh tủy mạn tính, ung thư ruột, ung thư đại trực tràng, bệnh u sọ hầu, u lympho tế bào T thuộc da, ung thư biểu mô tuyến ngoài gan tại chỗ (DCIS), khối u phổi, ung thư CNS, ung thư nội mạc tử cung, u màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh khứu giác, saccôm ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoại vi, ung thư mắt, u mô bào sợi của xương, ung thư túi mật, ung thư dạ dày, khối u tế bào ưa bạc dạ dày ruột, khối u mô đệm dạ dày-ruột (GIST), khối u tế bào mầm, khối u lá nuôi dạ dày, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư gan, u lympho Hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, u melanin trong mắt, khối u tế bào đảo, khối u thần kinh nội tiết tụy, ung thư thận, ung thư thanh quản, ung thư môi và khoang miệng, ung thư gan, ung thư biểu mô chia thùy tại chỗ (LCIS), ung thư phổi, u lympho, ung thư cổ hình vảy di căn có căn nguyên chưa biết, ung thư biểu mô đường trung tuyến, ung thư miệng, hội chứng đa u tuyến nội tiết, đa u tủy/ung thư tế bào huyết tương, u sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, ^[SEP] ung thư loạn sản tủy/tăng sinh tủy, đa u tủy, ung thư biểu mô tế bào merkel, u trung biểu mô ác tính, u mô bào sợi ác tính của xương và saccôm xương, ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, u lympho không phải hodgkin, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư miệng, ung thư môi và khoang miệng, ung thư miệng - hầu, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, viêm u nhú, u cận hạch, ung thư xoang cạnh mũi và khoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư họng, u nguyên bào phổi, u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát (CNS), ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư tế bào chuyển tiếp, u nguyên bào võng mạc, saccôm cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư ruột non, saccôm mô mềm, u lympho tế bào T, ung thư tinh hoàn, ung thư họng, u tuyến ức và ung thư biểu mô tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, ung thư lá nuôi, ung thư ít phổ biến thời thơ ấu, ung thư ống niệu rốn, ung thư niệu đạo, saccôm tử cung, ung thư âm đạo, ung thư âm hộ, hoặc ung thư do virus gây ra. Theo một số phương án, phương pháp này liên quan đến việc điều trị của rối loạn tăng sinh không phải ung thư chẳng hạn như sự tăng sản lành tính của da (ví dụ như, bệnh vẩy nến), tái phát hẹp, hoặc tuyến tiền liệt (ví dụ như, phì đại tuyến tiền liệt lành tính (BPH)).

Thuật ngữ "bệnh nhân" có nghĩa các động vật, chẳng hạn như chó, mèo, bò, ngựa, cừu và con người. Các bệnh nhân cụ thể là động vật có vú. Thuật ngữ bệnh nhân bao gồm nam và nữ.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu trị liệu" có nghĩa lượng của hợp chất mà cải thiện, suy giảm hoặc loại trừ một hoặc nhiều các triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng cụ thể, hoặc ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự khởi đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng cụ thể.

Thuật ngữ "dược dụng" có nghĩa là chất được tham chiếu, chẳng hạn như hợp chất của sáng chế hoặc chế phẩm chứa hợp chất của sáng chế, hoặc tá dược cụ thể, là thích hợp để sử dụng cho bệnh nhân.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi được nêu rõ khác đi, các thuật ngữ "đa hình" và "dạng đa hình" là để chỉ các dạng tinh thể rắn của hợp chất hoặc phức. Các dạng đa hình khác nhau của cùng hợp chất có thể thể hiện các đặc tính vật lý, hóa học và/hoặc quang phổ khác nhau. Các đặc tính vật lý khác nhau bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở độ ổn định (ví dụ, với nhiệt hoặc ánh sáng), khả năng nén và mật độ (quan trọng trong việc sản xuất sản phẩm và chế phẩm), và các tốc độ hòa tan (mà có thể ảnh hưởng đến độ sinh khả dụng). Các sự chênh lệch về độ ổn định có thể là do các thay đổi trong phản ứng hóa học (ví dụ, sự oxi hóa khác biệt, sao cho dạng liều dùng mất màu nhanh hơn khi bao gồm một dạng đa hình so với khi bao gồm dạng đa hình khác) hoặc các tính chất cơ học (ví dụ, các viên thuốc vỡ vụn khi lưu trữ do dạng đa hình được ưa thích về mặt động học chuyển đổi thành dạng đa hình ổn định hơn về mặt nhiệt động lực học) hoặc cả hai (ví dụ, các viên thuốc của một dạng đa hình là có nhiều khả năng vỡ nát hơn ở độ ẩm cao). Các đặc tính vật lý khác nhau của các dạng đa hình có thể ảnh hưởng đến xử lý của chúng. Ví dụ, một dạng đa hình có thể có nhiều khả năng tạo thành các solvat hoặc có thể khó để lọc hoặc rửa sạch các tạp chất hơn so với dạng khác do, ví dụ, hình dạng hoặc sự phân bố kích thước của các hạt của nó.

Các dạng đa hình của phân tử có thể được thu bằng một số phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Các phương pháp như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, kết tinh lại nóng chảy, làm nguội nóng chảy, kết tinh lại solvent, khử solvat hóa, bay hơi nhanh, làm nguội nhanh, làm nguội chậm, khuếch tán hơi và thăng hoa. Các dạng đa hình có

thể được phát hiện, được định rõ, được phân loại và được tạo khác biệt sử dụng các kỹ thuật đã biết chẳng hạn như, không bị giới hạn ở, phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), đo nhiễu xạ bột tia X (XRPD), đo nhiễu xạ tia X tinh thể đơn, quang phổ dao động, đo nhiệt lượng dung dịch, cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (NMR), quang phổ hồng ngoại (IR), quang phổ Raman, kính hiển vi quang học trạng thái nóng, kính hiển vi điện tử quét (SEM), phân tích định lượng và tinh thể học điện tử, phân tích kích thước hạt (PSA), phân tích diện tích bề mặt, độ hòa tan, và tốc độ hòa tan.

Như được sử dụng ở đây là để chỉ quang phổ hoặc dữ liệu được thể hiện ở dạng đồ họa (ví dụ, XRPD, IR, Raman và quang phổ NMR), và trừ khi được nêu rõ khác đi, thuật ngữ "đỉnh" là để chỉ đỉnh hoặc dấu hiệu đặc biệt khác mà người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu là không thuộc về nhiễu xung quanh.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi được nêu rõ khác đi, thuật ngữ "gần như tinh khiết" khi được sử dụng để mô tả dạng đa hình của hợp chất có nghĩa dạng rắn của hợp chất mà bao gồm dạng đa hình này và gần như không chứa các dạng đa hình khác của hợp chất. Dạng đa hình gần như tinh khiết tiêu biểu bao gồm lớn hơn khoảng 80% theo khối lượng của một dạng đa hình của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 20% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất, tốt hơn nữa là lớn hơn khoảng 90% theo khối lượng của một dạng đa hình của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 10% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất, thậm chí tốt hơn nữa là lớn hơn khoảng 95% theo khối lượng của một dạng đa hình của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 5% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất, và tốt nhất là lớn hơn khoảng 97% theo khối lượng của một dạng đa hình của hợp chất và nhỏ hơn khoảng 3% theo khối lượng của các dạng đa hình khác của hợp chất.

Các thuật ngữ "đang điều trị", "điều trị" hoặc "việc điều trị" và tương tự bao gồm việc điều trị ngăn ngừa (ví dụ, dự phòng) và giảm nhẹ.

Thuật ngữ "hydrat biến đổi" có nghĩa hydrat của Hợp chất 1 có ít nhất khoảng một, hai, ba, hoặc bốn phân tử nước được kết hợp. Trong một số phương án, các hydrat của sáng chế bao gồm từ ít nhất một đến mười phân tử được kết hợp của nước. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hiểu rằng số lượng chính xác của các phân tử nước được kết hợp có thể thay đổi một chút tại thời điểm bất kỳ với áp suất, nhiệt

độ có thể thay đổi, và tác động môi trường khác. Tất cả các thay đổi nhỏ của số lượng các phân tử nước được kết hợp được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Trong một số phương án, các phương pháp để điều trị được định hướng đến việc điều trị các bệnh ung thư phổi, các phương pháp bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu của bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở trên (hoặc được phẩm bao gồm chúng) cho đối tượng cần. Trong các phương án nhất định ung thư phổi là ung thư biểu mô phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ví dụ như ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô phổi tế bào vảy hoặc ung thư biểu mô phổi tế bào lớn. Theo một số phương án, ung thư phổi là ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ. Ung thư phổi khác có thể điều trị bằng hợp chất được bộc lộ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, khối u tuyến, u carcinoid và ung thư biểu mô không biệt hóa. Trong một phương án NSCLC là tăng tiến cục bộ hoặc di căn.

Các hợp chất của sáng chế được sử dụng cho bệnh nhân với lượng hữu hiệu trị liệu. Các hợp chất có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc như một phần của công thức hoặc chế phẩm được dụng. Ngoài ra, các hợp chất hoặc các chế phẩm có thể được sử dụng tất cả một lúc, ví dụ như, bằng tiêm liều lớn, nhiều lần, chẳng hạn như bằng chuỗi các viên thuốc, hoặc phân phối gần như đồng đều trong một khoảng thời gian, ví dụ như, sử dụng việc chuyển qua da. Cũng cần lưu ý rằng liều của hợp chất có thể được thay đổi theo thời gian.

Ngoài ra, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng riêng lẻ, trong sự kết hợp với các hợp chất khác của sáng chế, hoặc với các hợp chất được tính khác. Các hợp chất được tính khác có thể được dự định để điều trị cùng bệnh hoặc tình trạng như các hợp chất của sáng chế hoặc bệnh hoặc tình trạng khác. Nếu bệnh nhân cần tiếp nhận hoặc đang tiếp nhận nhiều hợp chất được tính, các hợp chất có thể được sử dụng một cách đồng thời, hoặc một cách lần lượt. Ví dụ, trong trường hợp các viên thuốc, các thành phần hoạt tính có thể được tìm thấy trong một viên thuốc hoặc trong các viên thuốc tách biệt, mà có thể được sử dụng một lần hoặc một cách lần lượt theo thứ tự bất kỳ. Ngoài ra, cần lưu ý rằng các chế phẩm có thể có các dạng khác. Ví dụ, một hoặc nhiều hợp chất có thể được phân phối thông qua viên thuốc, trong khi hợp chất khác được sử dụng thông qua việc tiêm hoặc đường miệng như sirô. Tất cả các cách kết hợp, các phương pháp phân phối và các trình tự sử dụng được dự tính.

Cũng cần lưu ý rằng các dạng trạng thái rắn của sáng chế có thể được sử dụng cùng nhau. Ví dụ, dạng khan tinh thể gần như tinh khiết I của Hợp chất 1 có thể được sử dụng cho bệnh nhân. Mặt khác, khoảng 90% theo khối lượng của dạng khan tinh thể I của Hợp chất 1 có thể được sử dụng với Hợp chất 1 còn lại có mặt trong các dạng khác, chẳng hạn như dạng vô định hình của Hợp chất I. Trong một phương án khác, 80% theo khối lượng của dạng khan tinh thể I của Hợp chất 1 có thể được sử dụng với Hợp chất 1 còn lại có mặt trong các dạng khác, chẳng hạn như dạng vô định hình. Tất cả các cách kết hợp được dự tính. Trong một phương án của sáng chế, Hợp chất 1 được sử dụng cho bệnh nhân trong một dạng gần như tinh khiết. Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu các cải biến có thể.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng trong việc sản xuất của thuốc chữa bệnh cho việc điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, chẳng hạn như ung thư, bao gồm không bị giới hạn ở ung thư đại trực tràng, ung thư tụy và ung thư phổi, chẳng hạn như ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Trong khía cạnh khác nữa, sáng chế đề cập đến việc sử dụng của muối, dạng tinh thể, dạng vô định hình, hoặc đồng tinh thể của Hợp chất 1 cho việc điều chế của thuốc chữa bệnh hữu dụng để điều trị ung thư, chẳng hạn như ung thư đại trực tràng, ung thư tụy và ung thư phổi, chẳng hạn như ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Do một khía cạnh của sáng chế dự kiến việc điều trị của bệnh/các tình trạng với sự kết hợp của các hợp chất được tính mà có thể được sử dụng một cách riêng lẻ, sáng chế còn đề cập đến việc kết hợp các dược phẩm tách biệt ở dạng bộ kit. Bộ kit bao gồm hai dược phẩm tách biệt: hợp chất của sáng chế, và dược chất thứ hai. Bộ kit bao gồm vật chứa để chứa các dược phẩm riêng rẽ chẳng hạn như chai chia ngăn hoặc gói lá kim loại chia ngăn. Các ví dụ bổ sung của các vật chứa bao gồm các xilanh, các hộp và các túi. Điển hình là, bộ kit bao gồm các hướng dẫn sử dụng của các thành phần riêng rẽ. Dạng bộ kit là đặc biệt có lợi khi các thành phần riêng rẽ tốt hơn là được sử dụng trong các dạng liều dùng khác nhau (ví dụ, đường miệng và đường tiêu hóa), được sử dụng ở các khoảng liều dùng khác nhau, hoặc khi sự chuẩn độ của các thành phần riêng lẻ của dạng kết hợp được mong muốn bởi bác sĩ kê đơn hoặc bác sĩ thú y.

Ví dụ của bộ kit như vậy được gọi là gói phòng. Các gói phòng là đã biết trong lĩnh vực bao gói và được sử dụng rộng rãi cho việc bao gói của các dạng liều dùng đơn vị

được phẩm (các viên thuốc, các viên nang, và tương tự). Các gói phòng thường bao gồm tấm làm từ vật liệu tương đối cứng được phủ bởi phôi tốt hơn là từ vật liệu nhựa trong suốt. Trong suốt quy trình bao gói các hốc được tạo thành ở dạng phôi nhựa. Các hốc có kích thước và hình dạng của các viên thuốc hoặc các viên nang cần được bao gói. Tiếp theo, các viên thuốc hoặc các viên nang được đặt trong các hốc và tấm làm từ vật liệu tương đối cứng được bít kín với phôi nhựa tại mặt của phôi mà đối diện với hướng trong đó các hốc được tạo thành. Kết quả là, các viên thuốc hoặc các viên nang được bít kín trong các hốc giữa phôi nhựa và tấm. Tốt hơn độ bền của tấm là sao cho các viên thuốc hoặc các viên nang có thể được lấy ra khỏi bao gói phòng bằng việc tác động áp lực thủ công lên các hốc bởi đó phần hờ được tạo thành trong tấm tại vị trí hốc. Viên thuốc hoặc viên nang sau đó có thể được lấy ra qua phần hờ đã nêu.

Có thể mong muốn là cung cấp phần trợ giúp ghi nhớ trên bộ kit, ví dụ, dưới dạng các số bên cạnh các viên thuốc hoặc các viên nang bởi đó các số tương ứng với các ngày của phác đồ mà các viên thuốc hoặc các viên nang được định rõ cần được uống. Ví dụ khác về phần trợ giúp ghi nhớ như vậy là lịch được in trên thẻ, ví dụ, như sau đây "Tuần thứ nhất, thứ Hai, thứ Ba, . . . v.v.. . . Tuần thứ hai, thứ Hai, thứ Ba, . . . " v.v.. Các cải biến khác của phần trợ giúp ghi nhớ sẽ trở nên rõ ràng. "Liều hàng ngày" có thể là viên thuốc hoặc viên nang đơn hoặc vài viên thuốc hoặc viên nang cần được uống trong một ngày. Ngoài ra, liều hàng ngày của hợp chất của sáng chế có thể chứa một viên thuốc hoặc viên nang, trong khi liều hàng ngày của hợp chất thứ hai có thể chứa vài viên thuốc hoặc các viên nang và ngược lại. Phần hỗ trợ ghi nhớ cần phản ánh điều này và trợ giúp việc sử dụng chính xác các thành phần hoạt tính.

Trong một phương án cụ thể khác của sáng chế, bộ phân phối được thiết kế để phân phối các liều hàng ngày một liều mỗi lần theo thứ tự sử dụng được dự định của chúng được đề xuất. Tốt hơn là, bộ phân phối được trang bị với phần hỗ trợ ghi nhớ, để tạo điều kiện thuận lợi thêm nữa cho việc tuân thủ phác đồ. Ví dụ của phần hỗ trợ ghi nhớ như vậy là bộ đếm cơ học mà chỉ báo số lượng các liều hàng ngày mà đã được phân phối. Ví dụ khác về such phần hỗ trợ ghi nhớ bộ nhớ vi chip được cấp năng lượng bằng pin được ghép nối với đầu đọc tinh thể lỏng, hoặc tín hiệu nhắc nhở âm thanh mà, ví dụ, đọc ra ngày mà liều hàng ngày cuối cùng đã được dùng và/hoặc nhắc nhở khi liều tiếp theo cần được dùng.

Các hợp chất của sáng chế và các hợp chất được tính khác, nếu muốn, có thể được sử dụng cho bệnh nhân hoặc qua đường miệng, đường trực tràng, đường tiêu hóa, (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong cơ, hoặc dưới da) trong bề, trong âm đạo, trong màng bụng, trong bàng quang, cục bộ (ví dụ, các bột, các thuốc mỡ hoặc các giọt), hoặc dưới dạng xịt miệng hoặc mũi. Tất cả các phương pháp mà được sử dụng bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để sử dụng tác nhân được tính được dự tính. Trong một phương án, các hợp chất của sáng chế và các hợp chất được tính khác, nếu muốn, có thể được sử dụng cho bệnh nhân qua đường miệng.

Các chế phẩm thích hợp cho việc tiêm qua đường tiêu hóa có thể bao gồm các dung dịch, các chất phân tán, các huyền phù, hoặc các nhũ tương không phải nước hoặc nước vô trùng được chấp nhận về mặt sinh lý, và các bột vô trùng để hoàn nguyên thành các dung dịch hoặc các chất phân tán các thể tiêm vô trùng. Các ví dụ của các chất mang, các chất pha loãng, các dung môi, hoặc các phương tiện nước và không phải nước thích hợp bao gồm nước, etanol, các polyol (propylen glycol, polyetylen glycol, glycerol, và tương tự), các hỗn hợp bất kỳ của chúng, các dầu thực vật (chẳng hạn như dầu ôliu) và các este hữu cơ có thể tiêm chẳng hạn như etyl oleat. Độ lỏng thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng việc sử dụng chất phủ chẳng hạn như lecithin, bằng việc duy trì kích thước hạt được yêu cầu trong trường hợp các chất phân tán, và bằng việc sử dụng các chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này có thể cũng chứa các chất bổ trợ chẳng hạn như các chất bảo quản, làm ướt, nhũ hóa, và phân tán. Sự ô nhiễm vi sinh vật có thể được ngăn ngừa bằng việc bổ sung các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, các paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic, và tương tự. Cũng có thể mong muốn là bao gồm các chất đẳng trương, ví dụ, các đường, natri clorua, và tương tự. Việc hấp thụ kéo dài của các dược phẩm có thể tiêm có thể được tạo ra bằng việc sử dụng các tác nhân trì hoãn việc hấp thụ, ví dụ, nhôm monostearat và gelatin.

Các dạng liều dùng rắn cho việc sử dụng qua đường miệng bao gồm các viên nang, các viên thuốc, các bột, và các hạt. Trong các dạng liều dùng rắn như vậy, hợp chất hoạt tính được trộn lẫn với ít nhất một tá dược (hoặc chất mang) thông thường trợ chẳng hạn như natri citrat hoặc dicanxi phosphat hoặc (a) các chất độn hoặc các chất kéo dài, ví dụ như, các tinh bột, lactoza, sucroza, mannitol, và axit silicic; (b) các chất gắn, ví

dụ như, carboxymetylxenluloza, các alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidon, sucroza, và acacia; (c) các chất hút ẩm, ví dụ như, glycerol; (d) các tác nhân tan rã, ví dụ như, agar-agar, canxi cacbonat, tinh bột sắn hoặc khoai tây, axit alginic, các silicat phức nhất định, và natri cacbonat; (a) các chất làm chậm dung dịch, ví dụ như, parafin; (f) các chất tăng tốc hấp thụ, ví dụ như, các hợp chất amoni bậc bốn; (g) các tác nhân làm ướt, ví dụ như, rượu xetyl và glycerol monostearat; (h) các chất hấp thụ, ví dụ như, kaolin và bentonit; và (i) các chất bôi trơn, ví dụ như, đá tal, canxi stearat, magie stearat, các polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, hoặc các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp các viên nang, và các viên thuốc, các dạng liều dùng có thể cũng bao gồm các tác nhân đệm. Trong một phương án dạng liều dùng được dự tính trong sáng chế là liều dùng rắn cho, chẳng hạn như viên thuốc cho việc sử dụng qua đường miệng.

Các chế phẩm rắn của loại tương tự có thể cũng được sử dụng làm các chất độn các viên nang gelatin được nạp cứng sử dụng các tác dụng như vậy như lactoza, cũng như các glycol polyetylen khối lượng phân tử cao, và tương tự.

Các dạng liều dùng rắn chẳng hạn như các viên thuốc, các viên bao đường, các viên nang, các viên thuốc, và các hạt có thể được điều chế với các lớp phủ và các vỏ, chẳng hạn như các lớp phủ ruột và các loại khác đã biết trong lĩnh vực. Chúng có thể cũng chứa các tác nhân làm trắng, và có thể cũng là chế phẩm mà chúng giải phóng hợp chất hoạt tính hoặc các hợp chất trong phần nhất định của đường ruột theo cách được trì hoãn. Các ví dụ của các chế phẩm nhúng mà có thể được sử dụng là các hợp chất polyme và các sáp. Các hợp chất hoạt tính có thể cũng ở dạng vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều các tá dược được đề cập ở trên.

Các dạng liều dùng lỏng cho việc sử dụng qua đường miệng bao gồm được dụng các nhũ tương, các dung dịch, các huyền phù, các sirô, và các cồn ngọt, ví dụ trong các viên nang gelatin được nạp mềm. Ngoài các thành phần hoạt tính, dạng liều dùng lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực, chẳng hạn như nước hoặc các dung môi khác, các chất nhũ hóa và các tác nhân hòa tan, ví dụ như, rượu etyl, rượu isopropyl, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzyl, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dimetylformamit, các dầu, cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu mầm ngô, dầu ôliu, dầu thầu dầu, và dầu hạt mè, glycerol, rượu

tetrahydrofurfuryl, các polyetylen glycol và các este của axit béo của sorbitan, hoặc các hỗn hợp của các hợp chất này, và tương tự.

Bên cạnh các chất pha loãng tro như vậy, chế phẩm có thể cũng bao gồm các chất bổ trợ, chẳng hạn như các tác nhân làm ướt, nhũ hóa và các chất huyền phù, các chất tạo ngọt, tạo hương vị, và tạo hương. Các huyền phù, ngoài hợp chất hoạt tính, có thể chứa các chất huyền phù, ví dụ như, các rượu isostearyl được etoxyl hóa, polyoxyetylen sorbitol và các este sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, agar-agar, và tragacanth, hoặc các hỗn hợp của các hợp chất này, và tương tự.

Các chế phẩm cho việc sử dụng qua đường trực tràng là các thuốc đặt ưu tiên, mà có thể được điều chế bằng việc trộn lẫn các hợp chất của sáng chế với các tá dược hoặc các chất mang không gây kích ứng thích hợp chẳng hạn như bơ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp thuốc đặt, mà là rắn ở nhiệt độ trong phòng thông thường, nhưng là lỏng ở nhiệt độ cơ thể, và do đó, tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng thành phần hoạt tính.

các dạng liều dùng cho việc dùng tại chỗ của hợp chất của sáng chế bao gồm các thuốc mỡ, các bột, các dạng xịt và hít. Hợp chất hoạt tính hoặc các hợp chất phù hợp được trộn lẫn trong điều kiện vô trùng với chất mang được chấp nhận về mặt sinh lý, và các chất bảo quản, các đệm, hoặc các chất đẩy bất kỳ mà có thể được yêu cầu. Các chế phẩm nhãn khoa, các thuốc mỡ mắt, các bột, và các dung dịch cũng được dự tính là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng cho bệnh nhân ở các mức liều dùng trong khoảng từ khoảng 0,1 đến khoảng 2000 mg mỗi ngày, tốt hơn là từ 5 mg đến 1000 mg mỗi ngày. Đối với người trưởng thành thông thường có khối lượng cơ thể là khoảng 70 kg, liều dùng trong khoảng từ khoảng 0,001 mg mỗi kg khối lượng cơ thể đến khoảng 20 mg mỗi kg khối lượng cơ thể thường là đủ. Liều dùng cụ thể và khoảng liều dùng mà có thể được sử dụng phụ thuộc vào số lượng các tác nhân, bao gồm các yêu cầu của bệnh nhân, mức độ nặng của tình trạng hoặc bệnh được điều trị, và hoạt động dược lý của hợp chất được sử dụng. Việc sử dụng của các khoảng liều dùng và các liều dùng tối ưu cho bệnh nhân cụ thể là thuộc kỹ năng thông thường trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong một phương án tổng liều hàng ngày được sử dụng cho bệnh nhân là 180 mg, 360 mg, 720 mg, hoặc 960 mg. Tổng liều hàng ngày có thể được sử dụng

qua đường miệng với nhiều viên thuốc chứa, ví dụ, 120 mg của Hợp chất 1 (ví dụ, tổng liều hàng ngày là 960 mg được sử dụng với 8 viên thuốc mỗi trong số chúng chứa 120 mg của Hợp chất 1). Trong một phương án tổng liều hàng ngày được sử dụng cho bệnh nhân là 960 mg của Hợp chất 1. Trong một phương án tổng liều hàng ngày là 960 mg của Hợp chất 1 được sử dụng với 8 viên thuốc bao gồm 120 mg của Hợp chất 1.

Trừ khi được nêu cụ thể khác đi, các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới các dạng không được solvat hóa hoặc được solvat hóa với các dung môi được dụng chẳng hạn như nước (hydrat), etanol, và tương tự. Sáng chế dự kiến và bao trùm cả các dạng được solvat hóa và không được solvat hóa.

Cũng có thể rằng các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại trong các dạng hỗn biến khác nhau. Tất cả các chất hỗn biến của các hợp chất của sáng chế được dự tính. Ví dụ, tất cả các dạng keto-enol của các hợp chất được bao gồm trong sáng chế.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng các tên và các cấu trúc hợp chất được nêu ở đây có thể là dựa vào chất hỗn biến cụ thể của hợp chất. Trong khi tên hoặc cấu trúc cho chỉ chất hỗn biến cụ thể có thể được sử dụng, nó được dự định rằng tất cả các chất hỗn biến được bao trùm bởi sáng chế, trừ khi được nêu rõ khác đi.

Người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng các dạng tự do khan, các hydrat, các muối và các đồng tinh thể của Hợp chất 1 có thể tồn tại trong một hoặc nhiều trạng thái ion hóa mà tồn tại điển hình dưới dạng các ion lưỡng tính. Trong khi tên hoặc cấu trúc cho chỉ trạng thái ion hóa cụ thể có thể được sử dụng, nó được dự định rằng tất cả các trạng thái ion hóa được bao trùm bởi sáng chế, trừ khi được nêu rõ khác đi.

Cũng được dự định rằng sáng chế bao trùm các hợp chất mà được tổng hợp in vitro sử dụng các kỹ thuật phòng thí nghiệm, chẳng hạn như các kỹ thuật đã biết bởi các nhà hóa học tổng hợp; hoặc được tổng hợp sử dụng các kỹ thuật in vivo, chẳng hạn như thông qua trao đổi chất, lên men, tiêu hóa, và tương tự. Cũng được dự tính rằng các hợp chất của sáng chế có thể được tổng hợp sử dụng kết hợp của các kỹ thuật in vitro và in vivo.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được gắn nhãn đồng vị, mà là tương đồng với các hợp chất được liệt kê ở đây, nhưng cho thực tế rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bởi nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng khác với

khối lượng nguyên tử hoặc số khối lượng thường được tìm thấy trong tự nhiên. Các ví dụ của các đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất của sáng chế bao gồm các đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, florin và clorin, chẳng hạn như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{16}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , và ^{36}Cl .

Các hợp chất của sáng chế mà chứa các đồng vị được đề cập ở trên và/hoặc các đồng vị khác của các nguyên tử khác là trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị nhất định của sáng chế, ví dụ các hợp chất mà các đồng vị phóng xạ chẳng hạn như ^3H và ^{14}C được kết hợp vào đó, là hữu dụng các thử nghiệm phân bố mô cơ chất và/hoặc trong thuốc. Các đồng vị được phân loại, nghĩa là, ^3H , và cacbon-14, nghĩa là, ^{14}C , là được đặc biệt ưu tiên cho sự dễ dàng chuẩn bị và phát hiện của chúng. Ngoài ra, việc thế với các đồng vị nặng hơn chẳng hạn như đơteri, nghĩa là, ^2H , có thể có các ưu điểm điều trị nhất định là kết quả từ độ ổn định trao đổi chất lớn hơn, ví dụ sự tăng về thời gian bán hủy in vivo hoặc các yêu cầu liều dùng được giảm và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được gắn nhãn đồng vị theo sáng chế thường có thể được điều chế bằng việc thế chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị sẵn có cho chất phản ứng không được gắn nhãn đồng vị.

Tất cả các sáng chế và các công bố khác được nêu ở đây được kết hợp bằng việc viện dẫn.

Các ví dụ và các phương án được thể hiện dưới đây là minh họa của sáng chế được bộc lộ ở đây và không nhằm để giới hạn phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ theo bất kỳ cách nào.

Các phương án

1. Trong một phương án, sáng chế đề xuất dạng khan tinh thể I của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1).
2. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, trong đó dạng khan I là đồng phân đối hình quay M.
3. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, trong đó dạng vô định hình tinh thể I được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 5.

4. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi ít nhất ba đỉnh, ít nhất năm đỉnh, hoặc ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và 25,0.
5. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 9,0, 12,0, 12,6 và 19,0.
6. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1 có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 293°C.
7. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 0,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.
8. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C như được minh họa trên Hình 8.
9. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C , bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 và 168 ppm.
10. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi ^{19}F NMR trạng thái rắn như được minh họa trên Hình 9.
11. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1, trong đó dạng khan tinh thể I đã nêu được tạo khác biệt bởi ^{19}F NMR trạng thái rắn, bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 và -179 ppm.

12. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể của phương án 1 mà là gần như tinh khiết.
13. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, và tá dược được dụng.
14. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể I như trong bất kỳ trong số các phương án 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 hoặc 13, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.
15. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm của phương án 14, trong đó chế phẩm là liều đơn.
16. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1.
17. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1, phương pháp bao gồm: kết hợp dạng II của Hợp chất 1 và dung môi thích hợp, và loại bỏ dung môi để tạo thành dạng khan tinh thể I của Hợp chất 1.
18. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 17, trong đó dung môi thích hợp là nước.
19. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể I của phương án 1.
20. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm của phương án 14.
21. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 19, trong đó bệnh đã nêu được trung gian bởi sự ức chế G12C là ung thư.
22. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 21, trong đó ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư đại trực tràng.

23. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 22, trong đó ung thư là ung thư phổi.
24. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 23, trong đó ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.
25. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.
26. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on của phương án 25, khác biệt ở chỗ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 1.
27. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25, trong đó dạng là đồng phân đối hình quay M.
28. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25 có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 144°C.
29. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1,5% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.
30. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F như được minh họa trên Hình 4.
31. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F , bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -86, -96, -116, -127, -146 và -156 ppm.
32. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình của phương án 25 mà là gần như tinh khiết.
33. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình của phương án 25, và tá dược được dụng.

34. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình như trong bất kỳ trong số các phương án 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32 hoặc 33, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.
35. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm của phương án 34, trong đó chế phẩm là liều đơn.
36. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng vô định hình của phương án 35, phương pháp bao gồm hòa tan Hợp chất 1 và dung môi thích hợp để tạo thành dạng vô định hình của Hợp chất 1.
37. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 36 trong đó dung môi thích hợp là metanol.
38. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm bao gồm dạng vô định hình của phương án 25.
39. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 38, trong đó bệnh đã nêu được trung gian bởi sự ức chế G12C là ung thư.
40. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 39, trong đó ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư kết trực tràng.
41. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 40, trong đó ung thư là ung thư phổi.
42. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 41, trong đó ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.
43. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng khan tinh thể II của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1).
44. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, trong đó dạng khan II là đồng phân đối hình quay M.

45. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, khác biệt ở chỗ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 10.
46. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất 1 của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi ít nhất ba đỉnh, ít nhất năm đỉnh, hoặc ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, và 18,4.
47. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của Hợp chất II của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 7,3, 9,8, 10,1, 11,3, 13,3 và 17,2.
48. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43 có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 193°C.
49. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1% đến khoảng 1,8% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C.
50. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C như được minh họa trên Hình 13.
51. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C , bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 và 166 ppm.
52. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F như được minh họa trên Hình 14.

53. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F , bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 và -181 ppm.
54. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43 mà là gần như tinh khiết.
55. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, và tá dược được dụng.
56. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể II như trong bất kỳ trong số các phương án 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54 hoặc 55, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.
57. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm của phương án 56, trong đó chế phẩm là liều đơn.
58. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43.
59. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43, phương pháp bao gồm: kết hợp dạng vô định hình của Hợp chất 1 và dung môi thích hợp để tạo thành dạng khan tinh thể II của Hợp chất 1.
60. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 59 trong đó dung môi thích hợp là metanol.
61. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể II của phương án 43.
62. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 61, trong đó bệnh đã nêu được trung gian bởi sự ức chế G12C là ung thư.
63. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 62, trong đó ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư đại trực tràng.

64. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 63, trong đó ung thư là ung thư phổi.
65. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 64, trong đó ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.
66. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng khan tinh thể III của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propenyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1).
67. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66, trong đó dạng khan III là đồng phân đối hình quay M.
68. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66, khác biệt ở chỗ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 15.
69. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của Hợp chất 1 của phương án 66, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi ít nhất ba đỉnh, ít nhất năm đỉnh, hoặc ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, và 17,6.
70. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của Hợp chất II của phương án 66, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 6,3, 8,4, 9,5, 15,5, và 16,0.
71. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66 có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 194°C.
72. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng gần như không đáng kể khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C.
73. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66 mà là gần như tinh khiết.

74. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66, và tá dược được dụng.
75. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể III như trong bất kỳ trong số các phương án 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73 hoặc 74, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.
76. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm của phương án 75, trong đó chế phẩm là liều đơn.
77. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66.
78. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66, phương pháp bao gồm: kết hợp Hợp chất 1 và dung môi thích hợp để tạo thành dạng khan tinh thể III của Hợp chất 1.
79. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 78 trong đó dung môi thích hợp là axeton.
80. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của dược phẩm bao gồm dạng vô định hình tinh thể III của phương án 66.
81. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 80, trong đó bệnh đã nêu được trung gian bởi sự ức chế G12C là ung thư.
82. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 81, trong đó ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư đại trực tràng.
83. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 82, trong đó ung thư là ung thư phổi.
84. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 82, trong đó ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.

85. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1).
86. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của phương án 85, trong đó dạng hydrat là đồng phân đối hình quay M.
87. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của phương án 85, khác biệt ở chỗ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 18.
88. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1 của phương án 85, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi ít nhất ba đỉnh, ít nhất năm đỉnh, hoặc ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,2, 16,4, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, và 19,5.
89. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của Hợp chất I của phương án 85, trong đó dạng đã nêu được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ độ ở xấp xỉ 6,9, 8,0, 9,6, 12,4, và 13,1.
90. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của phương án 85 có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 91°C.
91. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của phương án 85 có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng xấp xỉ 11% khi được gia nhiệt từ khoảng 39°C đến khoảng 160°C.
92. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng hydrat tinh thể của phương án 85 mà là gần như tinh khiết.
93. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm dạng hydrat tinh thể của phương án 85, và tá dược được dụng.
94. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm dạng hydrat tinh thể như trong bất kỳ trong số các phương án 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92 hoặc 93, hoặc hỗn hợp của chúng, và tá dược được dụng.

95. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm của phương án 94, trong đó chế phẩm là liều đơn.
96. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm bao gồm dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và dạng hydrat tinh thể của phương án 85.
97. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế dạng hydrat tinh thể của phương án 85, phương pháp bao gồm: kết hợp Hợp chất 1 và dung môi thích hợp với sự có mặt của nước để tạo thành dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.
98. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 78 trong đó dung môi thích hợp là metanol.
99. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị bệnh được trung gian bởi việc ức chế KRAS G12C, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân cần lượng hữu hiệu trị liệu của được phẩm bao gồm dạng hydrat tinh thể của phương án 85.
100. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 99, trong đó bệnh đã nêu được trung gian bởi sự ức chế G12C là ung thư.
101. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 100, trong đó ung thư là ung thư phổi, ung thư tụy hoặc ung thư đại trực tràng.
102. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 101, trong đó ung thư là ung thư phổi.
103. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp của phương án 102, trong đó ung thư phổi là ung thư phổi tế bào không nhỏ.
104. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng solvat tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1).
105. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất dạng solvat tinh thể của phương án 104, trong đó dạng solvat là THF, MeCN, MEK, EtOAc, DCM, axeton, p-dioxan, metanol, rượu isopropyl, hoặc dạng solvat etanol.

106. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on và ít nhất một dạng tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on của bất kỳ trong số các phương án 1, 43, 66, 85 hoặc 104 và tá được được dụng.

107. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất chế phẩm của phương án 106, mà bao gồm lớn hơn khoảng 50 phần trăm khối lượng tinh thể 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on.

108. Trong một phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm ít nhất một dạng tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on của bất kỳ trong số các phương án 1, 43, 66, 85 hoặc 104 và tá được được dụng.

Các phương án thay thế

Được đề xuất ở đây làm Phương án 1 là hợp chất, trong đó hợp chất là dạng tinh thể của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1) hoặc đồng phân đối hình quay của nó.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 2 là hợp chất của Phương án 1, trong đó hợp chất là đồng phân đối hình quay M của Hợp chất 1.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 3 là hợp chất của Phương án 1 hoặc 2, trong đó hợp chất là dạng khan tinh thể của Hợp chất 1.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 4 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 9,0, 12,0, 12,6, và 19,0 $\pm$ 0,2 độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 5 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 6 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 7 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 8 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 9 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 5 như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 10 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 9, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 293°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 11 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 10, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 0,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 12 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, và 168 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 13 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, và 168 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 14 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, và 168 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 15 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167, và 168 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 16 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C về cơ bản như được minh họa trên Hình 8.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 17 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 16, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, và -179 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 18 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 16, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F về cơ bản như được minh họa trên Hình 9.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 19 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 18, trong đó hợp chất là gần như tinh khiết.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 20 là dược phẩm bao gồm hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 19 và tá dược dược dụng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 21 là dược phẩm của Phương án 20, trong đó dược phẩm là dạng liều dùng cho việc sử dụng qua đường miệng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 22 là dược phẩm của Phương án 20 hoặc 21, trong đó dạng liều dùng là dạng liều dùng rắn.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 23 là dược phẩm của Phương án 22, trong đó dạng liều dùng rắn là viên thuốc.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 24 là dược phẩm của bất kỳ trong số các phương án từ 20 đến 23, trong đó dược phẩm bao gồm 120 mg của hợp chất.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 25 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 19 hoặc dược phẩm của bất kỳ trong số các phương án từ 20 đến 24 cho việc sử dụng dưới dạng thuốc chữa bệnh.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 26 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 19 hoặc dược phẩm của bất kỳ trong số các phương án từ 20 đến 24 để sử dụng trong việc điều trị ung thư có đột biến KRAS G12C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 27 là hợp chất hoặc dược phẩm cho việc sử dụng của Phương án 26, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi, ung thư tụy, hoặc ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 28 là hợp chất hoặc dược phẩm cho việc sử dụng của Phương án 26, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 29 là hợp chất hoặc dược phẩm cho việc sử dụng của Phương án 26, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư tụy.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 30 là hợp chất hoặc dược phẩm cho việc sử dụng của Phương án 26, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 31 là việc sử dụng của hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 19 hoặc dược phẩm của bất kỳ trong số các phương án từ

20 đến 24 trong việc điều chế thuốc chữa bệnh cho việc điều trị ung thư có đột biến KRAS G12C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 32 là việc sử dụng của Phương án 31, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi, ung thư tụy, hoặc ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 33 là việc sử dụng của Phương án 31, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi tế bào không nhỏ.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 34 là việc sử dụng của Phương án 31, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư tụy.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 35 là việc sử dụng của Phương án 31, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 36 là phương pháp điều trị ung thư có đột biến KRAS G12C ở bệnh nhân cần, phương pháp bao gồm việc sử dụng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu trị liệu của hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 19.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 37 là phương pháp của Phương án 36, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi, ung thư tụy, hoặc ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 38 là phương pháp của Phương án 36, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư phổi tế bào nhỏ.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 39 là phương pháp của Phương án 36, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư tụy.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 40 là phương pháp của Phương án 36, trong đó ung thư có đột biến KRAS G12C là ung thư đại trực tràng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 41 là hợp chất, việc sử dụng, hoặc phương pháp theo bất kỳ trong số các Phương án từ 25 đến 40, trong đó hợp chất được sử dụng ở tổng liều hàng ngày là 960 mg.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 42 là hợp chất, việc sử dụng, hoặc phương pháp theo bất kỳ trong số các Phương án từ 25 đến 41, trong đó hợp chất được sử dụng cho người trưởng thành.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 43 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 7,3, 9,8, 10,1, 11,3, 13,3, và $17,2 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 44 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, và $18,4 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 45 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, và $18,4 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 46 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ from 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, và $18,4 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 47 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 7,3, 9,8, 10,1, 10,4, 11,3, 11,5, 11,9, 13,3, 14,3, 14,7, 17,2, và $18,4 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 48 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 10 như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 49 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 48, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 193°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 50 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 49, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1% đến khoảng 1,8% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 51 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 50, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163, và 166 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 52 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 50, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C về cơ bản như được minh họa trên Hình 13.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 53 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 52, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F , bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 và -181 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 54 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 43 đến 52, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F về cơ bản như được minh họa trên Hình 14.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 55 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 43 đến 54, trong đó hợp chất là gần như tinh khiết.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 56 là dược phẩm bao gồm hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 43 đến 55 và tá dược được dụng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 57 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 6,3, 8,4, 9,5, và $16,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 58 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, và 17,6

$\pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 59 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, và $17,6 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 60 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, và $17,6 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 61 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 6,3, 8,4, 9,5, 10,4, 14,9, 15,4, 15,5, 16,0, và $17,6 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 62 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 15 như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 63 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 57 đến 62, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 194°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 64 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 1 đến 3 và từ 57 đến 63, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi có sự hao hụt khối lượng gần như không đáng kể khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 65 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 57 đến 64, trong đó hợp chất là gần như tinh khiết.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 66 là dược phẩm bao gồm hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 57 đến 65 và tá dược được dùng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 67 là hợp chất của Phương án 1 hoặc 2, trong đó hợp chất là dạng hydrat tinh thể của Hợp chất 1.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 68 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 6,9, 8,0, 9,6, 12,4, và $13,1 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 69 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, và $19,5 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 70 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, và $19,5 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 71 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, và $19,5 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 72 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột bao gồm các đỉnh ở 4,0, 4,4, 4,8, 6,9, 8,0, 8,8, 9,6, 11,3, 12,4, 13,0, 13,1, 14,6, 14,9, 15,2, 16,2, 16,4, 16,6, 17,3, 17,4, 17,9, và $19,5 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 73 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và 67, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 18 như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 74 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và từ 67 đến 73, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 91°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 75 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án 1, 2, và từ 67 đến 74, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng xấp xỉ 11% khi được gia nhiệt từ khoảng 39°C đến khoảng 160°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 76 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 67 đến 75, trong đó hợp chất là gần như tinh khiết.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 77 là dược phẩm bao gồm hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 67 đến 76 và tá dược được dụng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 78 là hợp chất của Phương án 1 hoặc 2, trong đó hợp chất là dạng solvat tinh thể của Hợp chất 1.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 79 là hợp chất của Phương án 78, trong đó hợp chất là solvat với tetrahydrofuran, axetonitril, metyl etylketon, etyl axetat, diclometan, axeton, p-dioxan, metanol, rượu isopropyl, hoặc etanol.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 80 là hợp chất, trong đó hợp chất là dạng vô định hình của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1) hoặc đồng phân đối hình quay của nó.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 81 là hợp chất của Phương án 80, trong đó hợp chất là đồng phân đối hình quay M của Hợp chất 1.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 82 là hợp chất của các Phương án 80 hoặc 81, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia X bột về cơ bản như được thể hiện trên Hình 5 như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 83 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 82, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 144°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 84 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 83, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1,5% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 85 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 84, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -86, -96, -116, -127, -146, và -156 ppm.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 86 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 85, trong đó hợp chất được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F về cơ bản như được minh họa trên Hình 4.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 87 là hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 86, trong đó hợp chất là gần như tinh khiết.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 88 là dược phẩm bao gồm hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 87 và tá dược được dụng.

Được đề xuất ở đây làm Phương án 89 là dược phẩm bao gồm (1) hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 4 đến 18, (2) hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 43 đến 54, (3) hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 57 đến 64, (4) hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 67 đến 75, hoặc (5) hợp chất theo bất kỳ trong số các Phương án từ 80 đến 86, hoặc các hỗn hợp bất kỳ của chúng; và tá dược được dụng.

CÁC KỸ THUẬT KẾT TINH

KẾT TỦA CHẤT KHÁNG DUNG MÔI

Các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau và chất kháng dung môi sau đó được bổ sung. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Mặt khác, các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau, chất kháng dung môi sau đó được bổ sung và các mẫu được cho phép bay hơi. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Mặt khác, các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau, chất kháng dung môi sau đó được bổ sung và các mẫu được làm mát đến từ 2°C đến 8°C. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

SIÊU ÂM

Các dung dịch hoặc các huyền phù của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau và được siêu âm trong bể đá trong từ 90 đến 180 phút. Các chất rắn được phân lập và được phân tích.

LÀM NGUỘI CHẬM

Các dung dịch bão hòa của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau ở hoặc nhiệt độ tăng cao hoặc môi trường xung quanh. Các mẫu được điều chế ở nhiệt độ tăng cao được cho phép làm nguội đến môi trường xung quanh hoặc từ 2 đến 8°C. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Bay hơi

Các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau. Một khi việc hòa tan hoàn toàn được quan sát thấy, dung môi được bay hơi bằng chân không ở các nhiệt độ được gia nhiệt hoặc môi trường xung quanh. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Bay hơi chậm

Các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau. Một khi việc hòa tan hoàn toàn được quan sát thấy, dung dịch được cho phép bay hơi ở môi trường xung quanh trong lọ được che một phần, có hoặc không có lớp khí nitơ. Các chất rắn mà được tạo thành được phân lập và được phân tích.

Mặt khác, các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế tiếp theo sau bằng việc siêu âm trong khoảng 90 phút. Sau việc siêu âm các mẫu được cho phép bay hơi. Các thử nghiệm mà tạo thành các thủy tinh, được gia công lại bằng việc tạo huyền phù các nguyên liệu với việc bổ sung gấp 15 lần chất kháng dung môi (hexan ở 50°C hoặc nước ở nhiệt độ trong phòng). Các chất rắn tạo thành bất kỳ được phân lập và được phân tích.

CÁC THỬ NGHIỆM ỨNG SUẤT

Các dung dịch hoặc các huyền phù của các hợp chất của sáng chế được điều chế trong các dung môi khác nhau tiếp theo sau bằng việc siêu âm trong 60 phút. Các mẫu sau đó được khuấy tới 30°C trong từ 24 đến 72 giờ, tiếp theo sau bằng việc khuấy ở 50°C trong 24 giờ. Các mẫu được phân tích ở XRPD tại mỗi giai đoạn trước việc phân lập và phân tích cuối cùng.

CÁC THỬ NGHIỆM HUYỀN PHÙ

Các dung dịch của các hợp chất của sáng chế được điều chế bằng việc bổ sung đủ các chất rắn vào dung môi đã cho sao cho các lượng rắn quá mức xuất hiện. Tất cả các dạng được mô tả dưới đây có thể thu được từ các dung môi khác nhau, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, các dung môi cụ thể được mô tả trong các Ví dụ. Hỗn hợp sau đó được khuấy trộn trong lọ được bít kín tại hoặc nhiệt độ tăng cao hoặc môi trường xung quanh. Sau khoảng thời gian đã cho, các lượng chất rắn được phân lập bằng chân không hoặc việc lọc ly tâm và được phân tích.

CÁC KỸ THUẬT PHÂN TÍCH

NHIỄU XẠ BỘT TIA X (XRPD)

Dữ liệu nhiễu xạ bột tia X được thu sử dụng máy đo nhiễu xạ bột được tự động hóa tia X Phillips (X'Pert) mà được trang bị với khe cố định và bộ phát hiện đa dải thời gian thực (RTMS). Bức xạ là $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) và điện áp và dòng điện lần lượt là 45 kV và 40mA. Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ trong phòng từ 3,0 đến 40,0 độ 2-theta; kích thước bước là 0,0167 độ; thời gian đếm là 15,240 giây. Giai đoạn được quay ở thời gian chuyển đổi là 1,0 giây.

Mặt khác, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X được thu sử dụng máy đo nhiễu xạ bột được tự động hòa PANalytical Empyrean mà được trang bị với khe soller, bộ phận dừng chùm, phần mở rộng chống tiêu hao ngắn, cạnh dao chống tiêu hao và bộ phát hiện cảm biến vị trí quét (X'Celerator). Bức xạ là $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å). Mẫu vật của mẫu được kẹp giữa các màng dày 3um và được phân tích trong hình học truyền.

Mặt khác, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X được thu sử dụng hệ thống nhiễu xạ tia X PANalytical X'Pert PRO mà được trang bị với khe phân kỳ có thể lập trình và bộ phát hiện đa dải thời gian thực (RTMS). Bức xạ là $\text{CuK}\alpha$ (1,54 Å) và điện áp và dòng điện lần lượt là 45 kV và 40mA. Dữ liệu được thu thập ở nhiệt độ trong phòng từ 3,0 đến

30,0 hoặc từ 5 đến 45 độ 2-theta; kích thước bước là 0,0334 độ. Giai đoạn được quay ở thời gian chuyển đổi là 2,0 giây.

Lưu ý rằng sự dịch chuyển đỉnh là khoảng $\pm 0,2$ độ có thể xảy ra trong các mẫu hình XRPD và có thể được gây ra bởi các tác nhân chẳng hạn như sự chuẩn bị mẫu và sự căn chỉnh công cụ.

PHÂN TÍCH NHIỆT TRỌNG LƯỢNG (TGA)

Việc phân tích nhiệt trọng lượng được thực hiện trên loạt khám phá TGA, TA Instruments. Các mẫu được phân tích trong nitơ ở các tốc độ gia nhiệt là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ trên khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 325°C .

PHÂN TÍCH NHIỆT LƯỢNG QUÉT VI SAI (DSC)

Dữ liệu phân tích nhiệt lượng quét vi sai được thu thập sử dụng dữ liệu DSC tiêu chuẩn (Discovery Series, TA Instruments). Tốc độ gia nhiệt của $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ được áp dụng trong khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 350°C . Việc phân tích được thực hiện trong nitơ và các mẫu được tải trong các chảo nhôm. Indi được sử dụng làm tiêu chuẩn hiệu chuẩn.

TRẠNG THÁI RẮN NMR

Xấp xỉ 100 mg của mẫu được bao gói vào rôto gồm 4 mm sử dụng dụng cụ bao gói SSNMR. Phổ SSNMR được thu thập trên khối phổ kế Bruker Avance III 500 MHz WB. Phổ ^{19}F được thu thập sử dụng đầu dò MAS cộng hưởng kép Bruker vận hành ở tần số cộng hưởng ^1H là 500 MHz. Đầu dò quay 4-mm H/F/X vận hành ở tần số quay là 14 kHz được sử dụng cho tất cả các thí nghiệm. Đối với phép đo ^{19}F , xung 4 us $\pi/2$ được sử dụng và việc tách ^1H được tiến hành sử dụng tần số 64 cột sóng. Độ trễ tái chế là $1,26 \cdot T_1$ được sử dụng cho S/N/thời gian tối ưu.

VÍ DỤ THỰC HIỆN SÁNG CHẾ

VÍ DỤ 1: VIỆC ĐỊNH DANH CÁC DẠNG TRẠNG THÁI RẮN CỦA HỢP CHẤT 1

Trong lĩnh vực phát triển và nghiên cứu dược phẩm, việc nghiên cứu dạng trạng thái rắn thích hợp thể hiện bước quan trọng. Việc nghiên cứu dạng trạng thái rắn bao gồm một số quyết định, chủ yếu việc nghiên cứu dạng khan, muối hoặc đồng tinh thể và việc nghiên cứu của dạng đa hình của khan, muối hoặc đồng tinh thể tương ứng. Trong

suốt chương trình tối ưu hóa dần đầu, một số đặc tính của các hợp chất nghiên cứu được tối ưu hóa, diễn hình dẫn đến một hoặc một vài ứng viên mà tiếp tục tới các chương trình phát triển khám phá. Diễn hình là, trong việc đánh giá và tối ưu hóa của các thông số vật lý hóa học trong suốt việc tối ưu hóa dần đầu, tập trung chính là vào độ hòa tan. Trong trường hợp này, Hợp chất 1 có các đặc tính hòa tan tốt. Ngoài việc tối ưu hóa độ hòa tan, các thông số vật lý hóa học khác, chẳng hạn như (1) điểm nóng chảy, (2) hành vi nhiệt, (3) hút ẩm, (4) hành vi tinh thể, (5) hành vi đa hình hoặc độ ổn định vật lý, (6) hồ sơ tạp chất, và (7) độ ổn định hóa học của dạng muối hoặc khan, phải được ghi nhớ khi nghiên cứu muối. Điểm nóng chảy của thuốc, hoặc dưới dạng dạng bazơ, axit hoặc muối tự do, cần phải cao hơn ngưỡng nhất định để cho phép các bước xử lý chẳng hạn như sấy khô hoặc tạo viên thuốc. Việc đánh giá hành vi nhiệt, mà diễn hình được thực hiện bởi phân tích nhiệt trọng (TGA) và phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), cũng bao gồm các việc chuyển pha rắn-rắn. Có thể có đơn hướng hoặc đa hướng và có thể liên quan đến việc chuyển đổi của một dạng đa hình thành dạng khác hoặc một dạng giả đa hình tới dạng giả đa hình khác - ví dụ hydrat hoặc solvat thấp hơn – hoặc dạng đa hình thực sự. Tính hút ẩm đóng vai trò quan trọng trong việc đánh giá các dạng trạng thái rắn, do đặc tính này có liên quan nhiều tới nhiều bước xử lý chẳng hạn như sấy khô, lưu trữ, trộn, tạo hạt, lấy làm ví dụ. Tính hút ẩm có thể được nghiên cứu bởi việc hấp thụ hơi động (DVS). Về cơ bản, kỹ thuật này cung cấp thông tin về lượng độ ẩm mà được lấy ở hợp chất ở mức độ ẩm tương đối nhất định. Thảo luận hành vi nhiệt và hút ẩm thể hiện việc liên kết với thông số khác mà phải được xem xét trong nghiên cứu muối hoặc khan: hành vi đa hình có thể quản lý được đòi hỏi đối với dạng khan hoặc muối để tiếp tục trong sự phát triển được phẩm. Do đó, ít nhất việc đánh giá sơ lược dạng đa hình diễn hình được tiến hành trong quy trình nghiên cứu muối hoặc khan. Trong trường hợp này, hành vi đa hình có thể quản lý là không tương đương với sự tồn tại của chỉ một hoặc hai dạng đa hình, mà thay vào đó là để chỉ tình huống trong đó việc chuyển đổi của các dạng đa hình mà không tương đương. Các hành vi tinh thể có thể ảnh hưởng đến các nghiên cứu khan hoặc muối, và việc tối ưu hóa trong nhiều trường hợp có nghĩa việc chuyển thuốc ở dạng các tinh thể dạng nén về ví dụ các tiểu cầu hoặc thậm chí các tinh thể khối thể hiện khả năng chảy tốt hơn. Việc nghiên cứu muối có thể là công cụ để cải thiện các

hồ sơ tạp chất của các thuốc do các muối được dụng thường thể hiện các cấu trúc tinh thể mà là tương đối khác với cấu trúc của bazơ hoặc axit tự do tương ứng.

Sàng lọc dạng đa hình và muối

Theo đó, sàng lọc dạng đa hình và muối của Hợp chất 1 được tiến hành. Các muối clorua, phosphat, và mesylat tinh thể cũng như các dạng khan, hydrat và solvat tinh thể được định rõ. Không có muối nào trong số các muối được định rõ thể hiện các đặc tính nhiệt đặc biệt có lợi dựa vào dữ liệu DSC hoặc thể hiện sự tạo tinh thể thấp hơn. Trong số một số dạng đa hình, bao gồm hydrat và các solvat, dạng khan tinh thể I thể hiện các ưu điểm bất ngờ và không được dự kiến.

Trước tiên, dạng khan tinh thể I của Hợp chất 1 là dạng đa hình bền vững nhiệt động học được định rõ trong quy trình sàng lọc. Dạng khan tinh thể II và III được mô tả dưới đây chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi gia nhiệt hoặc tạo huyền phù.

Cụ thể là, dạng khan tinh thể II chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi gia nhiệt và kết tinh lại ở 193 °C. Dạng khan tinh thể II chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi tạo huyền phù trong nước ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp của dạng khan tinh thể I và dạng khan tinh thể II chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi tạo huyền phù trong 90/10 v/v nước/axetonitril ở nhiệt độ trong phòng trong 7 ngày. Hỗn hợp của dạng khan tinh thể I và dạng khan tinh thể II chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi tạo huyền phù trong heptan ở 80°C trong 1 ngày.

Dạng khan tinh thể III nóng chảy ở 180°C. Dạng khan tinh thể III chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi nóng chảy và kết tinh lại ở 220°C. Hỗn hợp của dạng khan tinh thể I và dạng khan tinh thể III chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi tạo huyền phù trong ethanol ở nhiệt độ trong phòng trong 10 ngày. Hỗn hợp của dạng khan tinh thể I và dạng khan tinh thể III chuyển đổi thành dạng khan tinh thể I khi tạo huyền phù trong metanol ở nhiệt độ trong phòng trong 10 ngày.

Điểm nóng chảy cao của dạng khan tinh thể I là chỉ báo thêm của độ ổn định nhiệt động lực học của nó (Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 293°C).

Thứ hai, dạng khan tinh thể I là ít hút ẩm hơn so với các dạng khan tinh thể II và III (dạng I hấp thụ từ 0,5 đến 1,0% wt độ ẩm giữa 0 và 90% RH ở 25°C; dạng II hấp thụ

từ 2 đến 2,5% wt độ ẩm giữa 0 và 90% RH ở 25°C; dạng III hấp thụ 7,0% wt độ ẩm giữa 0 và 95% RH ở 25°C).

Ngoài ra, dạng khan tinh thể I là ổn định về mặt hóa học và vật lý ở trạng thái rắn, không thể hiện sự suy giảm các đỉnh bởi HPLC hoặc bất kỳ thay đổi nào về các đặc tính trạng thái rắn được nghiên cứu, bao gồm XRPD, khởi đầu điểm nóng chảy và nhiệt của dung hợp bởi DSC, và hàm lượng bay hơi bởi TGA, trong 14 tuần ở 25°C / 60% RH, 40°C/75% RH, 40°C/RH môi trường xung quanh, và 60 °C/RH môi trường xung quanh. Hơn thế nữa, dạng khan tinh thể I là ổn định trong nghiên cứu khả năng tương thích tá dược trong 3 hỗn hợp nguyên mẫu mà được lưu trữ trong 4 tuần ở 40 °C/75% RH. Dạng khan tinh thể I là cũng ổn định với ánh sáng nhìn thấy được và tia cực tím ở trạng thái rắn.

Theo đó, dạng khan tinh thể I thể hiện các đặc tính tổng thể có lợi và không được dự kiến, cụ thể là khi so sánh với các dạng khác và các muối được định rõ.

Sàng lọc dạng đa hình

Sàng lọc dạng đa hình để tạo ra các dạng chất rắn khác nhau của đồng phân đối hình quay M của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propenyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1) được tiến hành như được mô tả dưới đây. Để thuận tiện, "Hợp chất 1" được gọi trong các Ví dụ sau đây cần được hiểu là đồng phân đối hình quay M của Hợp chất 1.

VÍ DỤ 1

Hợp chất 1 có thể được thực hiện theo quy trình được bộc lộ trong công bố Mỹ 2018/0334454 được công bố vào 22/11/2018, mà được kết hợp ở đây bằng việc viện dẫn toàn bộ.

Dạng vô định hình I của Hợp chất 1 được điều chế bằng việc bay hơi quay từ MeOH với việc sấy khô thứ cấp trong chân không ở nhiệt độ trong phòng.

Các khu vực ngưỡng tương đối của dạng vô định hình của XRPD, TGA, DSC và SSNMR ¹⁹F được thể hiện trong các hình 1, 2, 3 và 4.

Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 144°C.

Biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1,5% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.

SSNMR ^{19}F : -86, -96, -116, -127, -146 và -156 ppm.

Số lượng của các dạng khan và hydrat của Hợp chất 1 được nghiên cứu (xem Bảng 1 dưới đây). Ngoài ra đặc tính của các dạng tinh thể này, chẳng hạn như điểm nóng chảy, hành vi nhiệt, hút ẩm, hành vi tinh thể, kích thước hạt, hành vi đa hình, độ ổn định, và độ tinh sạch, được nghiên cứu. Các dạng này được tạo khác biệt ở chỗ các phương pháp bao gồm phân tích XRPD, TGA, và DSC. Rel. Int% là cường độ tương đối phần trăm dựa vào đỉnh lớn nhất.

Hình 21 minh họa lớp xếp chồng của các dạng khan tinh thể I, II, III và dạng hydrat biến đổi I của Hợp chất 1 (các dạng I-III và dạng hydrat biến đổi I là theo thứ tự từ trên cùng đến dưới cùng).

Bảng 1. Các đỉnh vi sai XRPD

Dạng bazơ tự do	Các đỉnh cá biệt với mỗi dạng (KA1 °)					
Dạng I	9,0	12,0	12,6	19,0	-	-
Dạng II	7,3	9,8	10,1	11,3	13,3	17,2
Dạng III	6,3	8,4	9,5	16,0	-	-
Dạng hydrat I	6,9	8,0	9,6	12,4	13,1	-

VÍ DỤ 2 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG KHAN TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng khan tinh thể I được điều chế bằng việc nạp 1,5 g của dạng khan tinh thể II của Hợp chất 1 với 10 mL của nước để tạo thành huyền phù. Huyền phù được gia nhiệt tới 90°C trong 2 giờ, sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Các chất rắn được lọc, được sấy trong chân không và được định rõ dưới dạng khan tinh thể I bởi XRPD. Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 292,6°C, TGA bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 0,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.

Dạng khan tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 5), DSC (Hình 6), TGA (Hình 7), SSNMR cacbon 13 (Hình 8), và SSNMR ^{19}F (Hình 9).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0,93 (d, $J=6,84$ Hz, 3 H) 1,07 (d, $J=6,63$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,84$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 3,14 (br t, $J=11,20$ Hz, 1 H) 3,59 - 3,75 (m, 2 H) 3,97 - 4,08 (m, 1 H) 4,08 - 4,22 (m, 1 H) 4,22 - 4,43 (m, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,74 - 5,79 (m, 1 H) 6,21 (br d, $J=17,00$ Hz, 1 H) 6,65 - 6,75 (m, 2 H) 6,79 - 6,92 (m, 1 H) 7,18 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 8,22 - 8,33 (m, 1 H) 8,38 (d, $J=4,77$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H)

^{13}C SSNMR: 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7 và 168 ppm.

^{19}F SSNMR: -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168 và -179 ppm.

Bảng 2: Dữ liệu XRPD của dạng khan tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
8,8	72,02	26,6	12,27
9,0	32,38	26,8	8,19
10,8	89,48	27,3	7,42
12,0	17,57	27,8	3,31
12,6	5,21	28,0	11,20
12,8	7,83	28,5	3,83
13,6	70,38	28,8	8,53
13,9	8,16	29,1	2,01
14,2	64,52	29,4	13,68
14,3	15,98	29,7	9,66
15,0	54,34	30,2	13,60
15,4	34,78	30,9	1,84
15,5	11,84	31,3	1,53
17,4	10,60	31,5	5,71
17,6	11,10	31,7	3,54
18,0	22,28	31,9	1,13
18,6	20,76	32,3	1,55
18,7	41,59	32,6	1,69
19,0	100,00	32,8	2,47
19,2	13,83	33,0	2,11
19,9	34,21	33,6	3,23
20,0	20,81	33,9	5,14
20,2	2,92	34,2	3,90
20,9	8,05	34,7	0,67
21,2	2,59	34,9	1,76
21,7	14,40	35,0	1,62
22,0	9,77	35,4	1,10
22,2	16,27	35,8	2,43
22,5	18,45	36,5	0,59
22,9	21,27	37,0	4,04

23,1	14,15	37,0	2,30
23,7	15,87	37,3	0,80
23,9	10,39	37,7	0,66
25,0	19,32	38,0	1,27
25,3	4,26	38,3	2,60
25,6	1,90	38,4	4,02
25,8	6,05	39,1	0,51
26,1	7,93	39,4	1,88
26,3	4,28	39,8	0,90

VÍ DỤ 3: VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG KHAN II CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng khan tinh thể II của Hợp chất 1 được điều chế bằng việc nạp 0,987 g của Hợp chất vô định hình 1 với 15 mL MeOH để tạo thành huyền phù. Các chất rắn được phân lập được định rõ dưới dạng khan tinh thể II bởi XRPD.

Khởi phát DSC là khoảng 192,5°C, TGA bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 1% đến khoảng 1,8% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C.

Dạng khan tinh thể II của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 10), DSC (Hình 11), TGA (Hình 12), SSNMR cacbon 13 (Hình 13), và SSNMR ^{19}F (Hình 14).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (d, $J=6,63$ Hz, 4 H) 1,07 (d, $J=6,84$ Hz, 4 H) 1,35 (d, $J=6,63$ Hz, 4 H) 1,90 (s, 3 H) 2,60 - 2,76 (m, 1 H) 3,11 - 3,28 (m, 2 H) 3,68 (br d, $J=13,89$ Hz, 2 H) 4,08 (d, $J=5,18$ Hz, 2 H) 4,32 (br d, $J=13,68$ Hz, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,74 - 5,79 (m, 1 H) 6,21 (br d, $J=16,17$ Hz, 1 H) 6,65 - 6,76 (m, 2 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 7,18 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 1 H) 8,29 (br d, $J=9,33$ Hz, 1 H) 8,38 (d, $J=4,98$ Hz, 1 H) 10,19 (s, 1 H).

^{13}C SSNMR: 16, 18, 19, 20, 23, 25, 31, 32, 38, 40, 43, 46, 51, 57, 105, 107, 110, 117, 120, 123, 124, 125, 128, 132, 149, 152, 155, 158, 159, 163 và 166 ppm.

^{19}F SSNMR: -59, -62, -89, -92, -119, -122, -148, -151, -179 và -181 ppm.

Bảng 3: Dữ liệu XRPD của dạng khan tinh thể II của Hợp chất 1

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,3	55,69	27,1	9,80
9,8	22,74	27,3	12,94
10,1	13,34	27,9	2,58
10,4	26,87	28,3	6,04
11,3	100,00	28,5	7,17

11,5	38,51	28,9	7,06
11,9	17,55	29,4	4,82
13,3	19,19	29,6	6,76
14,3	37,78	30,7	4,35
14,7	63,63	31,2	4,41
14,9	20,80	31,5	1,70
15,8	1,24	31,9	0,83
17,2	47,51	32,6	2,54
18,1	9,48	33,3	1,23
18,4	37,17	34,0	0,53
18,6	6,86	34,6	1,58
19,2	31,06	35,0	1,66
19,8	5,10	35,4	2,35
20,4	11,69	36,2	2,20
20,9	10,16	36,8	1,47
21,1	10,57	37,2	1,73
21,4	3,78	38,0	2,55
21,7	3,26	38,4	4,75
22,1	18,04	38,8	2,68
22,4	12,23		
22,6	4,78		
23,1	20,56		
23,8	9,50		
24,3	17,04		
24,7	3,75		
25,6	6,63		
26,2	6,15		

VÍ DỤ 4: VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG KHAN TINH THỂ III CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng khan tinh thể III của Hợp chất 1 được điều chế bằng việc làm khô dạng solvat axeton I của Hợp chất 1 bằng chân không ở $\sim 65 - 76^\circ\text{C}$. Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 194°C , TGA bao gồm sự hao hụt khối lượng gần như không đáng kể khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 250°C .

Dạng khan tinh thể III của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 15), DSC (Hình 16), và TGA (Hình 17).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,93 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,07 (d, $J=6,61$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,61$ Hz, 2 H) 1,90 (s, 2 H) 2,64 - 2,80 (m, 1 H) 3,14 (br t, $J=10,66$ Hz, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,58 - 3,76 (m, 1 H) 3,94 - 4,08 (m, 1 H) 4,14 (br d, $J=13,00$ Hz, 1 H) 4,21 - 4,47 (m, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,76 (dd, $J=10,44, 2,13$ Hz, 1 H) 6,21 (br

d, $J=16,84$ Hz, 1 H) 6,55 - 6,78 (m, 2 H) 6,86 (dt, $J=16,20$, 11,29 Hz, 1 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,33 (m, 1 H) 8,21 - 8,34 (m, 1 H) 8,39 (d, $J=4,90$ Hz, 1 H) 10,20 (br s, 1 H).

Bảng 4: Dữ liệu XRPD của dạng khan III của Hợp chất 1

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
6,3	14,11	25,4	10,81
8,4	63,06	25,9	5,35
9,5	84,68	26,7	17,58
10,4	12,93	26,8	5,18
12,8	6,80	27,2	10,38
13,0	6,79	27,5	12,87
13,7	4,59	27,9	4,42
14,9	12,72	28,3	7,66
15,4	45,73	28,6	15,70
15,5	69,05	29,3	3,10
16,0	79,08	29,7	1,70
16,6	8,35	30,2	1,02
17,6	100,00	31,4	2,93
18,2	9,32	32,2	3,52
18,7	37,73	32,5	3,97
19,2	16,82	33,1	2,31
20,0	36,44	33,7	1,35
20,6	13,07	34,6	4,91
20,8	9,52	35,5	3,74
21,7	3,50	35,8	2,54
21,7	16,74	36,7	1,18
22,7	5,52	37,3	1,65
23,0	13,50	38,0	2,18
23,2	4,81	39,0	1,57
24,2	11,39		
24,9	3,83		

VÍ DỤ 5 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG HYDRAT BIẾN ĐỔI I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng hydrat biến đổi I của Hợp chất 1 được điều chế bằng việc hòa tan Hợp chất 1 trong MeOH ở nhiệt độ trong phòng, lọc đánh bóng sau đó nạp với các phần phân ước của nước dưới dạng kháng dung môi cho đến khi việc kết tủa xảy ra. Các chất rắn được phân lập sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 ngày.

Khởi phát thu nhiệt thứ nhất DSC là khoảng ở 91°C , TGA bao gồm sự hao hụt khối lượng xấp xỉ 11% khi được gia nhiệt từ khoảng 39°C đến khoảng 160°C (3,9mol nước).

Karl Fischer 10,63% (3,7mol) nước.

Dạng hydrat biến đổi tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 18), DSC (Hình 19), và TGA (Hình 20).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,08 (d, $J=6,84$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,63$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,61 - 2,79 (m, 1 H) 3,15 (br t, $J=11,01$ Hz, 1 H) 3,40 - 3,58 (m, 2 H) 3,59 - 3,84 (m, 3 H) 3,86 - 4,09 (m, 1 H) 4,15 (br d, $J=12,39$ Hz, 1 H) 4,21 - 4,47 (m, 3 H) 4,90 (br s, 2 H) 5,73 - 5,82 (m, 1 H) 6,15 - 6,21 (m, 1 H) 6,23 (br d, $J=4,92$ Hz, 1 H) 6,63 - 6,77 (m, 3 H) 6,78 - 7,03 (m, 2 H) 7,14 - 7,31 (m, 3 H) 8,14 - 8,35 (m, 1 H) 8,39 (d, $J=4,92$ Hz, 1 H).

Bảng 5: Dữ liệu XRPD của dạng hydrat biến đổi tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
4,0	10,00	16,6	29,36	25,3	31,05
4,4	12,08	17,3	54,43	25,8	35,64
4,8	17,94	17,4	68,45	26,4	35,12
6,9	12,94	17,9	16,60	26,7	28,61
8,0	100,00	18,1	30,16	27,8	31,13
8,8	8,55	18,6	5,51	28,7	25,99
9,6	26,66	19,3	27,13	29,2	25,20
10,8	10,41	19,5	35,91	30,6	14,61
11,3	13,06	19,8	13,20	31,5	19,08
12,4	36,89	20,4	8,31	32,2	8,81
13,0	43,60	20,8	20,25	32,7	8,36
13,1	41,65	21,0	21,40	36,7	2,96
14,2	5,04	21,5	43,72	37,2	4,34
14,6	35,20	22,8	14,71		
14,9	38,07	23,0	13,61		
15,2	40,25	23,6	14,15		
15,7	7,44	24,1	28,65		
16,2	40,04	24,6	20,05		
16,4	17,22	25,1	28,24		

VÍ DỤ 6 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT THF TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat THF tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng cách đặt Hợp chất vô định hình 1 trong lọ mở nhỏ sau đó đặt lọ này bên trong lọ nhẵn hơn chứa THF và

được giới hạn với ứng suất bay hơi các lượng chất rắn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày.

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 165°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 13,4% khi được gia nhiệt từ khoảng 130°C đến khoảng 160°C. (1,2mol THF)

NMR 1,1mol THF

Dạng solvat THF tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 22), DSC (Hình 23), và TGA (Hình 24).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,62 Hz, 3 H) 1,08 (d, *J*=6,62 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J*=6,62 Hz, 3 H) 1,68 - 1,84 (m, 4 H) 1,90 (s, 3 H) 2,62 - 2,93 (m, 1 H) 3,15 (br t, *J*=11,33 Hz, 1 H) 3,49 - 3,75 (m, 10 H) 3,87 - 4,09 (m, 1 H) 4,09 - 4,21 (m, 1 H) 4,22 - 4,47 (m, 4 H) 4,91 (br s, 2 H) 5,71 - 5,83 (m, 2 H) 6,21 (br dd, *J*=16,88, 4,70 Hz, 1 H) 6,64 - 6,78 (m, 3 H) 6,78 - 6,99 (m, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 1 H) 7,28 (td, *J*=8,33, 7,05 Hz, 1 H) 8,18 - 8,35 (m, 1 H) 8,39 (d, *J*=4,92 Hz, 1 H) 10,21 (br s, 1 H)

Bảng 6: Dữ liệu XRPD của dạng solvat THF tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,0	54,90	26,9	1,62
9,0	100,00	27,3	2,20
9,8	46,41	27,5	7,64
10,3	5,55	27,6	9,42
10,5	99,74	28,1	1,43
10,9	11,45	28,4	13,20
11,2	5,67	28,7	3,64
11,8	5,10	28,9	5,81
13,7	24,35	29,2	5,97
14,0	9,45	29,5	2,80
14,1	59,90	29,8	3,78
14,7	6,49	30,0	4,57
16,6	52,03	30,2	5,86
17,0	37,49	30,6	3,73
17,3	56,50	31,1	1,64
18,0	3,30	31,6	3,62
18,3	16,05	31,9	1,07
18,7	41,48	32,5	1,55
18,8	54,81	33,1	5,45
19,1	31,94	33,3	1,71
19,4	8,97	33,7	0,66

19,7	25,38	34,1	2,01
20,0	4,56	34,3	2,49
20,4	7,31	35,4	1,19
20,6	11,11	35,7	1,20
20,8	6,26	36,2	4,29
21,1	22,76	36,3	4,30
21,2	34,92	36,5	2,51
22,1	5,75	36,9	1,70
22,3	18,70	37,1	1,30
22,5	33,36	37,5	2,10
22,8	36,37	38,0	1,09
23,0	10,85	38,2	1,05
23,2	2,20	38,9	3,39
23,6	3,63	39,4	1,73
24,0	9,03		
24,4	9,86		
24,7	3,54		
24,8	3,71		
25,2	32,94		
25,6	20,13		
25,8	21,45		
26,0	7,67		
26,6	8,01		

VÍ DỤ 7 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT MECN TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat MeCN tinh thể I được điều chế bằng huyền phù của hợp chất 1 trong MeCN ở nhiệt độ trong phòng trong 14 ngày.

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 112°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 6,9% khi được gia nhiệt từ khoảng 38°C đến khoảng 170°C. (1mol MeCN).

NMR 0,9mol MeCN.

Dạng solvat MeCN tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 25), DSC (Hình 26), và TGA (Hình 27).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,85 - 1,00 (m, 3 H) 1,07 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 1,99 - 2,16 (m, 2 H) 2,52 - 2,78 (m, 1 H) 3,14 (br s, 1 H) 3,35 - 3,56 (m, 1 H) 3,57 - 3,84 (m, 2 H) 3,86 - 4,09 (m, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 4,19 - 4,47 (m, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,66 - 5,80 (m, 1 H) 6,20 (br dd, $J=16,73, 4,58$ Hz, 1 H) 6,61 - 6,76 (m, 2 H) 6,78 - 6,94 (m, 1 H) 7,11 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 8,16 - 8,36 (m, 2 H) 8,39 (d, $J=4,69$ Hz, 1 H) 10,21 (br s, 1 H).

Bảng 7: Dữ liệu XRPD của dạng solvat MeCN tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,2	72,45	25,3	10,74
9,9	52,43	25,7	13,79
10,0	37,15	26,5	21,93
10,2	8,87	26,8	9,15
10,5	2,74	27,0	26,55
11,2	91,77	27,4	8,80
11,3	15,89	27,5	12,09
11,6	8,89	28,0	11,68
13,2	4,06	28,4	12,41
13,7	3,17	28,6	11,67
14,2	25,71	28,8	8,71
14,5	100,00	29,1	10,79
15,7	1,02	29,7	3,00
16,6	15,62	30,1	3,21
16,9	66,32	30,5	13,17
17,2	2,44	30,8	5,66
17,4	4,61	31,0	9,44
18,0	14,01	31,2	3,79
18,2	53,02	31,9	1,38
18,7	56,63	32,2	5,20
18,9	49,31	32,3	7,29
19,8	3,70	33,5	2,46
20,1	21,31	34,0	1,40
20,4	16,05	34,4	2,91
20,8	4,63	34,9	3,17
21,0	5,42	35,2	3,57
21,7	73,71	35,4	2,40
22,3	5,02	36,2	0,94
22,5	5,69	36,6	2,12
22,7	34,41	37,0	4,21
23,0	6,77	37,7	3,05
23,4	15,57	37,9	5,41
23,6	15,11	38,0	3,75
24,1	37,36	38,5	2,87
25,0	8,92	38,9	3,18

VÍ DỤ 8 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT MEK TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat MeK tinh thể I được điều chế bằng việc hòa tan Hợp chất 1 trong MEK ở nhiệt độ trong phòng, lọc đánh bóng sau đó nạp với các phân phân ước của heptan dưới dạng kháng dung môi cho đến khi việc kết tủa xảy ra. Các chất rắn được phân lập

sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 ngày. Ngoài ra được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất vô định hình 1 trong MEK ở nhiệt độ trong phòng.

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 106°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 10,7% khi được gia nhiệt từ khoảng 39°C đến khoảng 197°C. (0,9mol MEK)

NMR 0,8mol MEK.

Dạng solvat MeK tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 28), DSC (Hình 29), và TGA (Hình 30).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,92 (q, $J=7,05$ Hz, 5 H) 1,08 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,04 - 2,10 (m, 2 H) 2,36 - 2,49 (m, 2 H) 2,60 - 2,93 (m, 1 H) 3,15 (br s, 1 H) 3,36 - 3,57 (m, 2 H) 3,57 - 3,84 (m, 4 H) 3,86 - 4,09 (m, 2 H) 4,15 (br d, $J=12,82$ Hz, 1 H) 4,22 - 4,46 (m, 4 H) 4,91 (br s, 2 H) 5,72 - 5,83 (m, 2 H) 6,00 - 6,21 (m, 1 H) 6,23 (br d, $J=4,49$ Hz, 1 H) 6,64 - 6,78 (m, 3 H) 6,78 - 7,00 (m, 2 H) 7,17 - 7,31 (m, 3 H) 8,16 - 8,35 (m, 1 H) 8,39 (d, $J=4,92$ Hz, 1 H) 10,22 (br s, 1 H).

Bảng 8: Dữ liệu XRPD của dạng solvat MEK tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,0	47,52	25,8	25,93
8,8	70,25	26,3	8,43
9,8	56,17	26,8	6,92
10,4	100,00	27,0	2,12
10,9	22,80	27,2	3,88
11,2	11,60	27,4	8,69
11,8	9,64	27,6	7,15
13,6	31,04	27,9	1,14
14,1	78,89	28,2	6,71
14,7	19,18	28,3	13,70
16,6	79,53	28,6	8,63
16,8	30,39	29,0	18,29
17,0	26,79	29,6	7,09
17,2	47,48	30,1	14,00
17,5	3,12	30,3	2,13
18,1	5,01	30,7	3,85
18,4	23,39	31,3	3,80
18,7	35,48	31,71	4,92
18,9	65,12	32,0	0,54
19,2	48,49	32,5	0,62

19,4	10,83	32,8	4,00
19,7	46,72	33,2	2,69
20,4	6,72	33,5	5,80
20,7	15,78	34,1	5,30
20,9	6,30	34,7	1,61
21,2	80,14	35,0	0,76
22,1	8,83	35,5	2,20
22,4	32,98	36,0	5,55
22,6	48,82	36,2	7,66
22,7	34,64	36,6	1,43
22,9	13,33	37,0	0,51
23,7	9,34	37,5	3,76
24,1	18,80	38,1	1,54
24,5	27,07	38,4	1,60
24,8	11,35	38,7	2,93
25,0	28,12	39,3	0,73
25,3	17,14	39,6	4,20
25,7	36,16		

VÍ DỤ 9 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT ETOAC TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat EtOAc tinh thể I được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất 1 với etyl axetat (EtOAc) ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Dạng solvat MeK tinh thể I được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR và dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 31).

Bảng 9: Dữ liệu XRPD của dạng solvat EtOAc tinh thể I của Hợp chất 1:

Bảng đỉnh XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,1	8,9	23,1	14,8	34,3	4,0
9,0	55,8	23,8	9,9	34,8	1,2
9,8	36,0	24,1	8,2	35,4	2,4
10,5	100,0	24,5	19,9	35,7	1,8
11,0	19,6	24,8	11,5	35,9	3,9
11,3	5,6	25,1	35,4	36,3	10,9
11,9	1,9	25,4	11,8	36,8	2,9
12,5	2,2	25,8	35,3	37,0	2,7
13,7	21,3	26,0	24,8	37,3	1,9
14,2	48,6	26,6	17,1	37,9	2,7
14,7	11,8	27,0	2,0	38,1	3,0
16,7	51,6	27,5	9,1	39,1	4,3

17,0	39,5	27,7	4,7	39,7	3,3
17,4	40,6	28,0	4,2	40,1	3,1
18,1	4,6	28,6	13,0	40,4	3,6
18,3	10,5	29,0	10,6	41,2	2,5
18,9	38,1	29,2	10,9	41,6	3,6
19,2	23,2	29,7	5,0	42,0	1,3
19,5	11,8	30,2	4,8	42,5	2,2
19,7	30,5	30,9	5,5	43,2	4,1
20,0	2,9	31,3	3,2	43,5	3,4
20,4	3,8	31,7	4,5	43,8	2,2
20,7	12,9	32,1	3,4	44,1	2,6
21,3	59,1	32,6	1,8	44,4	2,3
22,1	3,7	33,1	6,8		
22,6	30,7	33,6	5,2		
22,8	34,2	34,0	2,9		

VÍ DỤ 10 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT DMF I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất 1 trong DMF/nước ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ.

Dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 32), DSC (Hình 33), và TGA (Hình 34).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 74°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 17% khi được gia nhiệt từ khoảng 36°C đến khoảng 195°C.

NMR 1-2 mol DMF.

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,94 (d, *J*=6,49 Hz, 4 H) 1,08 (d, *J*=6,75 Hz, 4 H) 1,35 (d, *J*=6,75 Hz, 4 H) 1,91 (s, 4 H) 2,30 (s, 1 H) 2,55 (t, *J*=5,58 Hz, 1 H) 2,73 (s, 6 H) 2,89 (s, 5 H) 3,00 - 3,21 (m, 1 H) 3,27 (br d, *J*=13,49 Hz, 2 H) 3,34 (br s, 5 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 3,96 - 4,16 (m, 1 H) 4,32 (br d, *J*=13,75 Hz, 2 H) 4,39 (br s, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,67 - 5,86 (m, 1 H) 6,20 (br dd, *J*=16,61, 7,27 Hz, 1 H) 6,64 - 6,77 (m, 2 H) 6,79 - 6,92 (m, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 2 H) 7,95 (s, 1 H) 8,28 (br dd, *J*=16,22, 9,21 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=4,93 Hz, 1 H) 10,19 (d, *J*=1,30 Hz, 1 H).

Bảng 10: Dữ liệu XRPD của dạng solvat DMF tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,8	100,0	24,3	12,6

8,1	60,0	24,9	11,5
9,0	19,1	25,4	12,7
12,4	17,5	26,8	17,8
13,3	7,5	27,3	11,1
14,4	25,9	28,3	30,4
15,0	7,4	28,6	38,6
16,1	11,4	29,4	12,3
16,8	26,5	30,4	6,0
17,3	17,5	31,6	6,2
18,9	12,3	34,0	3,3
19,9	58,6	35,7	1,9
20,8	38,6	37,9	2,6
21,8	11,0	42,2	2,2
23,3	17,0		

VÍ DỤ 11 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT DCM TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng việc hòa tan Hợp chất 1 trong DCM ở nhiệt độ trong phòng, lọc đánh bóng, sau đó nạp các phần phân ước của heptan dưới dạng kháng dung môi cho đến khi việc kết tủa xảy ra. Các chất rắn được phân lập sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 1,02 (m, 2 H) 1,07 (d, $J=6,61$ Hz, 2 H) 1,35 (d, $J=6,82$ Hz, 2 H) 1,90 (s, 2 H) 2,64 - 2,80 (m, 1 H) 3,14 (br t, $J=11,19$ Hz, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,58 - 3,84 (m, 2 H) 3,86 - 4,09 (m, 1 H) 4,09 - 4,21 (m, 1 H) 4,21 - 4,46 (m, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,65 - 5,86 (m, 2 H) 6,08 - 6,28 (m, 1 H) 6,63 - 6,76 (m, 2 H) 6,86 (dt, $J=16,46, 11,27$ Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 8,16 - 8,36 (m, 2 H) 8,39 (d, $J=4,90$ Hz, 1 H) 10,20 (br s, 1 H).

Dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 35), DSC (Hình 36), và TGA (Hình 37).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 174°C , TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 7,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 40°C đến khoảng 200°C . (0,5mol DCM) từ 40 đến 200° .

NMR 0,5mol DCM

Bảng 11: Dữ liệu XRPD của dạng solvat DCM tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,1	53,6	21,3	16,8	29,3	9,3
9,5	100,0	21,4	65,3	29,5	5,3
10,1	64,3	21,8	33,6	29,9	6,6
10,9	95,6	22,8	74,2	30,1	8,7
11,7	9,1	23,2	12,1	30,4	17,3
11,6	3,4	23,5	23,7	30,8	6,6
13,8	12,2	23,6	43,1	31,3	3,7
14,0	26,5	23,9	10,5	31,7	4,0
14,3	95,5	24,4	11,9	32,3	7,2
14,6	12,7	25,0	17,6	32,5	7,7
15,2	7,2	25,2	12,8	33,0	2,4
16,6	23,7	25,8	21,9	33,5	1,9
16,8	97,7	26,2	58,2	34,2	8,3
17,6	36,1	26,5	18,3	34,8	2,8
17,8	86,9	26,7	19,1	35,7	2,3
18,6	35,9	27,2	14,4	36,9	2,4
18,9	65,9	27,3	13,4	37,3	6,5
19,1	88,3	27,7	14,8	37,8	9,6
19,8	6,0	28,0	14,5	38,8	2,4
20,2	31,9	28,3	22,0	39,1	3,6
20,7	16,3	28,7	12,6		
21,0	13,2	29,0	9,0		

VÍ DỤ 12 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT AXETON TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất vô định hình 1 trong axeton/nước (50:50) ở nhiệt độ trong phòng hoặc huyền phù của Hợp chất 1 trong axeton/nước (50:50) ở từ 2 đến 8°C trong 15 ngày.

Dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 38), DSC (Hình 39), và TGA (Hình 40).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 72°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 21,4% khi được gia nhiệt từ khoảng 38°C đến khoảng 130°C. (0,7mol axeton và 5,3mol nước).

NMR 0,7mol axeton.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 1,00 (m, 3 H) 1,07 (d, *J*=6,61 Hz, 3 H) 1,34 (d, *J*=6,61 Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,05 - 2,12 (m, 3 H) 2,52 - 2,78 (m, 2 H) 3,08 - 3,21 (m, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,67 (br d, *J*=11,72 Hz, 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H)

4,08 - 4,21 (m, 1 H) 4,32 (br d, $J=13,85$ Hz, 2 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,54 - 5,80 (m, 2 H)
 5,99 - 6,26 (m, 2 H) 6,52 - 6,75 (m, 2 H) 6,84 (br s, 1 H) 7,09 - 7,30 (m, 2 H) 8,12 -
 8,36 (m, 3 H) 8,38 (d, $J=4,90$ Hz, 1 H) 10,21 (br s, 1 H).

Bảng 12: Dữ liệu XRPD của dạng solvat axeton tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
5,6	1,4	24,0	17,6
7,8	100,0	24,7	11,9
8,1	38,3	25,0	10,8
9,0	13,1	25,6	15,7
11,2	2,3	26,1	11,1
12,4	22,1	26,6	10,6
12,6	4,9	26,9	22,9
13,2	36,5	27,1	17,5
14,3	78,7	27,8	5,7
14,9	10,7	28,1	22,0
15,0	10,1	28,4	8,6
15,7	4,7	28,8	16,2
16,4	20,2	29,1	13,0
16,6	7,7	29,4	10,9
16,8	12,4	30,2	13,5
16,9	19,6	30,9	6,5
17,0	9,4	31,3	7,7
17,3	11,5	31,6	7,3
17,5	10,8	31,9	5,6
18,0	2,1	32,6	4,9
18,8	26,4	33,2	2,9
19,8	16,6	33,6	7,3
20,1	32,6	34,5	6,2
20,2	24,2	35,0	3,8
20,5	37,7	35,4	3,7
20,7	17,3	35,8	3,3
21,4	5,0	36,6	2,9
21,6	14,4	36,9	3,8
22,6	2,7	37,3	5,3
23,1	4,1	37,8	4,0
23,2	6,4	38,7	4,5
23,4	7,3	39,3	3,2
23,9	12,0		

VÍ DỤ 13 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT AXETON TINH THỂ II CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù Hợp chất 1 trong axeton ở từ 2 đến 8°C trong 15 ngày.

Dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 41), DSC (Hình 42), và TGA (Hình 43).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 137°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 7,3% khi được gia nhiệt từ khoảng 100°C đến khoảng 200°C. (0,8mol axeton).

NMR 0,7mol axeton

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,83 - 1,02 (m, 3 H) 1,07 (d, *J*=6,82 Hz, 2 H) 1,35 (d, *J*=6,61 Hz, 2 H) 1,90 (s, 2 H) 2,09 (s, 3 H) 2,52 - 2,77 (m, 1 H) 3,18 (br s, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 1 H) 3,66 (br s, 4 H) 3,96 - 4,08 (m, 1 H) 4,08 - 4,20 (m, 1 H) 4,32 (br d, *J*=13,64 Hz, 3 H) 4,90 (br s, 2 H) 5,69 - 5,80 (m, 1 H) 6,15 - 6,26 (m, 1 H) 6,60 - 6,75 (m, 2 H) 6,79 - 6,94 (m, 1 H) 7,07 - 7,21 (m, 1 H) 7,27 (td, *J*=8,31, 7,03 Hz, 1 H) 8,20 - 8,36 (m, 2 H) 8,39 (d, *J*=4,90 Hz, 1 H) 10,20 (br s, 1 H).

Bảng 13: Dữ liệu XRPD của dạng solvat axeton tinh thể II của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,1	60,1	25,5	17,5
9,1	38,0	25,8	29,5
9,9	47,8	26,1	13,0
10,3	15,8	26,8	4,9
10,6	56,1	27,0	12,0
10,9	13,4	27,3	4,9
11,3	15,8	27,8	13,6
11,8	8,7	28,2	9,8
12,7	1,1	28,6	12,5
13,8	27,0	28,8	5,9
14,0	17,3	29,2	11,7
14,2	59,6	29,5	4,8
14,7	13,0	29,7	5,9
16,7	60,7	29,9	3,7
16,9	26,6	30,3	7,0
17,1	14,3	30,7	7,2
17,4	29,3	30,7	4,2
17,7	7,9	31,4	5,2
18,2	12,6	31,7	6,6
18,5	17,5	32,0	4,5
18,7	33,6	33,1	2,9

19,0	100,0	33,3	7,6
19,6	4,7	34,3	4,9
19,9	32,0	35,4	0,8
20,3	3,3	35,7	2,3
20,8	29,1	36,2	1,7
21,3	46,3	36,5	6,2
22,3	37,3	37,0	2,4
22,7	50,5	37,4	1,0
23,0	32,6	37,7	2,8
23,7	5,9	37,9	4,2
24,1	16,5	38,6	2,1
24,6	17,2	39,1	2,8
24,9	5,0	39,7	3,8
25,3	18,9		

VÍ DỤ 14 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT P-DIOXAN TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat p-dioxan tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất 1 trong p-dioxan ở nhiệt độ trong phòng trong 14 ngày.

Dạng solvat p-dioxan tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 44), DSC (Hình 45), và TGA (Hình 46).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 112°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 23,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 150°C. (1,9mol p-dioxan)

NMR 1,9mol p-dioxan

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 0,84 - 1,00 (m, 3 H) 1,07 (d, *J*=6,61 Hz, 3 H) 1,35 (d, *J*=6,82 Hz, 3 H) 1,90 (s, 2 H) 2,52 - 2,77 (m, 2 H) 3,05 - 3,28 (m, 1 H) 3,32 (s, 4 H) 3,58 - 3,78 (m, 3 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 4,15 - 4,43 (m, 1 H) 4,16 - 4,21 (m, 1 H) 4,22 - 4,45 (m, 1 H) 4,23 - 4,45 (m, 1 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,61 - 5,80 (m, 1 H) 6,20 (br dd, *J*=16,62, 4,48 Hz, 1 H) 6,58 - 6,76 (m, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 1 H) 8,14 - 8,36 (m, 3 H) 8,39 (d, *J*=4,90 Hz, 1 H) 10,20 (br s, 1 H)

Bảng 14: Dữ liệu XRPD của dạng solvat p-Dioxan tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
------	-----------	------	-----------

7,8	94,7	24,1	55,3
9,5	83,9	24,3	8,5
9,6	55,6	25,0	25,5
10,2	7,1	25,9	21,9
11,0	59,4	26,6	26,6
11,3	30,2	27,0	20,1
11,8	1,0	27,3	7,1
12,9	71,9	27,4	9,2
13,2	1,6	27,7	10,6
13,7	6,4	28,0	6,4
14,3	13,0	28,1	5,0
15,8	81,2	28,6	20,8
16,4	4,8	28,8	6,5
16,6	4,5	29,1	6,3
17,7	81,5	29,2	5,9
18,1	49,0	29,6	6,6
18,3	40,0	30,0	7,1
18,6	85,4	30,4	4,6
18,8	100,0	30,5	8,0
19,0	63,4	31,0	12,2
19,2	94,1	31,5	3,3
19,8	88,2	32,0	8,6
20,0	73,8	32,3	5,4
20,4	13,1	32,7	1,2
20,5	42,2	33,3	9,4
20,9	13,0	34,3	3,1
21,2	41,5	34,9	4,0
21,6	22,5	35,5	4,3
21,7	20,6	35,9	5,3
22,0	34,7	36,3	1,1
22,4	6,1	36,8	2,8
22,7	8,0	37,0	5,2
23,0	3,2	37,4	1,0
23,3	14,6	37,8	1,7
23,6	32,9	38,9	3,1
23,7	47,2	39,5	3,6

VÍ DỤ 15 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT METANOL TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat metanol (MeOH) tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng cách đặt Hợp chất 1 trong lọ mở nhỏ sau đó đặt lọ này bên trong lọ nhẵn hơn chứa MeOH và được giới hạn với ứng suất bay hơi các lượng chất rắn ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày.

Dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 47), DSC (Hình 48), và TGA (Hình 49).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 57°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 5,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 38°C đến khoảng 220°C. (1,0 mol MeOH)

NMR 0,8mol MeOH

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,08 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,35 (d, $J=6,84$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,64 - 2,80 (m, 1 H) 3,18 (d, $J=4,92$ Hz, 3 H) 3,48 - 3,76 (m, 2 H) 3,97 - 4,21 (m, 2 H) 4,21 - 4,47 (m, 2 H) 4,91 (br s, 1 H) 5,69 - 5,86 (m, 1 H) 6,21 (br dd, $J=16,67, 4,49$ Hz, 1 H) 6,63 - 6,79 (m, 2 H) 6,80 - 6,98 (m, 1 H) 7,17 - 7,31 (m, 2 H) 8,18 - 8,35 (m, 1 H) 8,39 (d, $J=4,92$ Hz, 1 H) 10,22 (br s, 1 H)

Bảng 15: Dữ liệu XRPD của dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,2	22,9	26,3	21,1
9,0	30,8	26,8	12,1
9,7	42,7	27,5	5,2
10,3	13,3	27,8	4,5
10,6	100,0	28,1	3,8
11,2	44,1	28,5	7,3
12,1	4,1	28,7	15,9
13,7	26,4	29,0	9,4
14,1	10,9	29,2	7,1
14,4	91,4	29,9	6,5
14,9	43,3	30,3	3,7
16,0	0,9	31,1	3,3
16,8	91,1	31,4	10,8
17,0	18,4	31,5	9,2
17,2	5,0	32,2	1,4
17,4	37,0	32,4	1,3
17,6	15,5	33,4	1,3
17,8	22,7	33,6	1,7
18,1	8,0	33,8	2,2
18,7	35,3	34,1	1,6
18,9	4,5	34,4	3,6
19,1	3,6	34,9	3,1
19,5	74,7	34,9	3,9
20,0	1,7	35,5	1,8
20,3	1,6	35,7	2,4

20,6	4,7	36,1	1,7
21,1	21,9	36,7	5,1
21,3	2,9	37,3	1,9
21,7	68,4	37,9	2,2
22,0	5,9	38,1	2,8
22,5	17,1	38,8	1,6
22,7	9,7	39,7	2,6
23,0	17,7	39,9	3,0
23,3	4,1		
24,2	8,2		
24,3	12,9		
24,6	40,5		
25,1	22,7		
25,4	5,6		
25,9	35,7		

VÍ DỤ 16 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT IPA TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat isopropanol (IPA) tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất vô định hình 1 trong IPA ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày.

Dạng solvat IPA tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 50), DSC (Hình 51), và TGA (Hình 52).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 56°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 8,7% khi được gia nhiệt từ khoảng 39°C đến khoảng 190°C. (0,9mol IPA)

NMR 2,3mol IPA

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,02 - 1,06 (m, 1 H) 1,05 (d, $J=5,98$ Hz, 14 H) 1,35 (d, $J=6,62$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,72 (br s, 1 H) 3,10 - 3,21 (m, 1 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 3,78 (td, $J=6,09, 4,06$ Hz, 9 H) 3,98 - 4,09 (m, 1 H) 4,16 (br s, 1 H) 4,35 (d, $J=4,06$ Hz, 8 H) 4,91 (br d, $J=0,85$ Hz, 1 H) 5,73 - 5,83 (m, 2 H) 6,16 - 6,28 (m, 1 H) 6,66 - 6,93 (m, 5 H) 7,19 (dd, $J=4,81, 0,75$ Hz, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 8,39 (d, $J=4,92$ Hz, 3 H) 10,21 (br s, 1 H).

Bảng 16: Dữ liệu XRPD của dạng solvat MeOH tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đỉnh XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,1	84,1	26,6	5,6

9,2	73,8	27,0	11,0
9,8	47,9	27,7	15,1
10,2	4,2	27,8	8,3
10,6	89,1	28,2	8,7
11,2	17,2	28,5	10,5
11,7	5,1	28,7	18,2
13,7	38,9	29,0	2,9
14,1	82,0	29,3	2,6
14,6	7,5	29,5	6,7
14,8	1,8	29,9	9,8
16,6	90,0	30,2	6,2
16,8	30,3	30,4	7,9
17,2	20,0	30,9	4,5
17,5	52,1	31,2	5,0
18,0	23,3	31,7	4,2
18,2	15,9	31,8	4,8
18,6	38,1	32,7	3,4
18,8	100,0	32,9	6,2
18,9	75,5	33,0	5,8
19,2	10,6	33,5	6,0
19,7	52,3	34,1	5,5
20,4	27,0	34,7	2,3
21,0	21,5	35,2	3,0
21,3	65,6	35,5	0,8
22,0	28,6	35,9	2,1
22,2	14,3	36,2	2,5
22,5	50,5	36,5	4,4
22,9	19,9	36,6	3,5
23,1	27,1	36,9	2,7
23,3	8,6	37,0	2,6
23,5	8,8	37,4	5,7
23,8	11,3	38,1	1,2
24,2	19,0	38,3	1,0
24,8	12,0	38,7	1,2
25,0	16,1	39,1	4,9
25,4	37,9	39,5	2,1
25,5	45,3		
26,1	16,0		

VÍ DỤ 17 VIỆC ĐIỀU CHẾ CỦA DẠNG SOLVAT ETOH TINH THỂ I CỦA HỢP CHẤT 1

Dạng solvat etanol (EtOH) tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế bằng huyền phù của Hợp chất vô định hình 1 trong EtOH ở nhiệt độ trong phòng trong 10 ngày.

Dạng solvat EtOH tinh thể I của Hợp chất 1 được điều chế ở trên được tạo khác biệt ở chỗ proton NMR, dữ liệu nhiễu xạ bột tia X (XRPD) (Hình 53), DSC (Hình 54), và TGA (Hình 55).

Khởi phát thu nhiệt DSC là khoảng 194°C, TGA bao gồm mức hao hụt khối lượng xấp xỉ 5% khi được gia nhiệt từ khoảng 36°C đến khoảng 195°C. (0,6mol EtOH)

NMR 0,7mol EtOH.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 - 1,02 (m, 5 H) 1,02 - 1,12 (m, 5 H) 1,35 (d, $J=6,82$ Hz, 3 H) 1,90 (s, 3 H) 2,52 - 2,77 (m, 1 H) 3,14 (br t, $J=10,87$ Hz, 1 H) 3,34 - 3,57 (m, 2 H) 3,58 - 3,84 (m, 2 H) 3,86 - 4,08 (m, 1 H) 4,09 - 4,21 (m, 1 H) 4,21 - 4,46 (m, 3 H) 4,90 (br s, 1 H) 5,51 - 5,80 (m, 1 H) 6,20 (br dd, $J=16,52, 4,58$ Hz, 1 H) 6,62 - 6,75 (m, 2 H) 6,86 (dt, $J=16,30, 11,24$ Hz, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,27 (td, $J=8,20, 7,03$ Hz, 1 H) 8,16 - 8,36 (m, 2 H) 8,39 (d, $J=4,90$ Hz, 1 H) 10,20 (br s, 1 H).

Bảng 17: Dữ liệu XRPD của dạng solvat EtOH tinh thể I của Hợp chất 1

Bảng đính XRPD:

Pos.	Rel. Int.	Pos.	Rel. Int.
7,2	63,3	25,6	27,2
9,3	42,8	25,7	24,1
9,8	35,9	26,2	5,4
10,2	6,1	26,5	14,6
10,8	100,0	27,3	8,6
11,2	13,4	27,8	8,2
11,9	5,3	28,7	11,6
12,7	0,9	29,0	7,1
13,8	28,1	29,3	1,6
14,4	91,3	29,9	4,9
14,7	14,3	30,3	1,8
16,8	77,0	30,5	3,0
17,1	21,3	31,0	6,1
17,3	19,5	31,3	2,3
17,8	34,9	31,8	2,1
17,9	14,9	32,3	1,7
18,2	3,0	32,7	0,1
18,8	40,0	33,5	2,4
19,1	31,5	34,1	4,1
19,7	25,4	34,7	1,7
20,5	8,9	35,0	1,6
20,8	3,3	35,7	1,1
21,0	8,2	36,5	1,3
21,6	54,2	37,1	4,8
22,6	26,1	38,0	3,2

23,0	9,5	39,5	1,4
23,4	16,6	39,8	1,8
23,9	7,1		
24,4	11,8		
24,9	11,5		

Trong khi sáng chế đã được mô tả và được minh họa và dựa vào các phương án cụ thể nhất định của nó, người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng các thích ứng, các thay đổi, các cải biến, các việc thế, các việc xóa, hoặc các việc bổ sung khác nhau của các thủ tục và các quy trình có thể được thực hiện mà không trệch khỏi bản chất và phạm vi bảo hộ của sáng chế. Nó được dự định, do đó, rằng sáng chế được xác định bởi phạm vi của các điểm yêu cầu bảo hộ mà nêu sau đây và rằng các điểm yêu cầu bảo hộ đó được hiểu theo nghĩa rộng là hợp lý.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, trong đó hợp chất này là dạng tinh thể của đồng phân đối hình quay M của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1), trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia x bột bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia x bột bao gồm các đỉnh ở 9,0, 12,0, 12,6, và $19,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia x bột bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia x bột bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

5. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi mẫu hình nhiễu xạ tia x bột bao gồm các đỉnh ở 8,8, 9,0, 10,8, 12,0, 12,6, 12,8, 13,6, 14,2, 15,0, 15,4, 18,0, 18,6, 18,7, 19,0, 19,9, 20,0, 22,9, và $25,0 \pm 0,2$ độ 2 theta như được đo bởi nhiễu xạ bột tia x sử dụng độ dài bước sóng tia x là 1,54 Å.

6. Hợp chất, trong đó hợp chất này là dạng tinh thể của đồng phân đối hình quay M của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1), trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất ba đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42,

44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7, và 168 ppm.

7. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất năm đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7, và 168 ppm.

8. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm ít nhất bảy đỉnh được lựa chọn từ các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7, và 168 ppm.

9. Hợp chất theo điểm 6, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{13}C bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ 12, 13, 16, 21, 23, 31, 33, 38, 42, 44, 47, 50, 54, 107, 110, 111, 123, 124, 127, 128, 132, 145, 146, 150, 154, 156, 158, 160, 162, 166, 167,7, và 168 ppm.

10. Hợp chất, trong đó hợp chất này là dạng tinh thể của đồng phân đối hình quay M của 6-flo-7-(2-flo-6-hydroxyphenyl)-1-(4-metyl-2-(2-propanyl)-3-pyridinyl)-4-((2S)-2-metyl-4-(2-propenoyl)-1-piperazinyl)pyrido[2,3-d]pyrimidin-2(1H)-on (Hợp chất 1), trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -109 và -120 ppm.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi NMR trạng thái rắn ^{19}F bao gồm các đỉnh ở xấp xỉ -49, -60, -79, -90, -109, -120, -138, -150, -168, và -179 ppm khi đo ở tần số quay là 14 kHz.

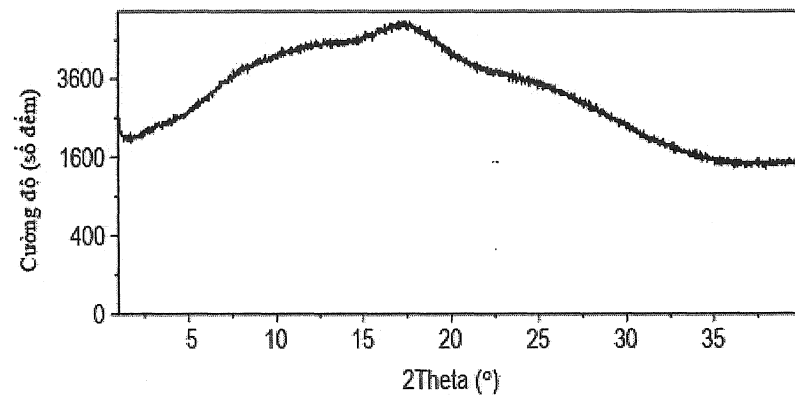
12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm sự thu nhiệt với khởi đầu là khoảng 293°C.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó hợp chất này được tạo khác biệt bởi biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng bao gồm sự hao hụt khối lượng là khoảng 0,2% khi được gia nhiệt từ khoảng 25°C đến khoảng 275°C.

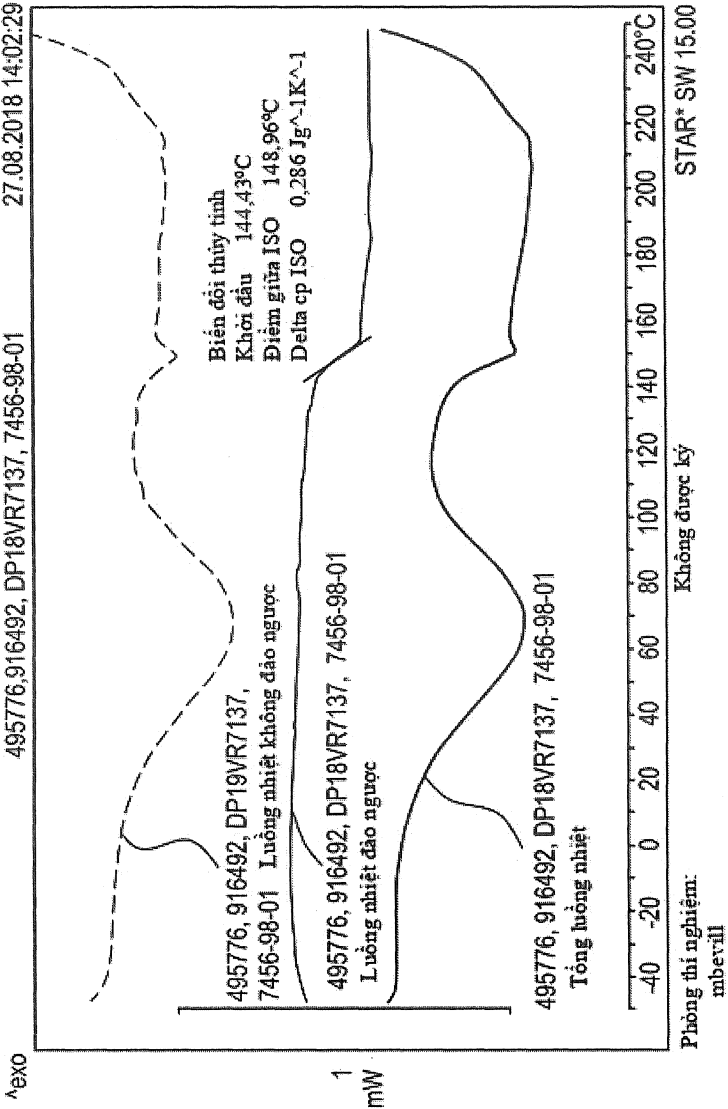
14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó hợp chất này là gần như tinh khiết.

15. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 và tá dược được dụng.
16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này là dạng liều dùng để sử dụng qua đường miệng.
17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó dạng liều dùng là dạng liều dùng rắn.
18. Dược phẩm theo điểm 17, trong đó dạng liều dùng rắn là viên thuốc.
19. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 18, trong đó dược phẩm này bao gồm 120 mg của hợp chất.

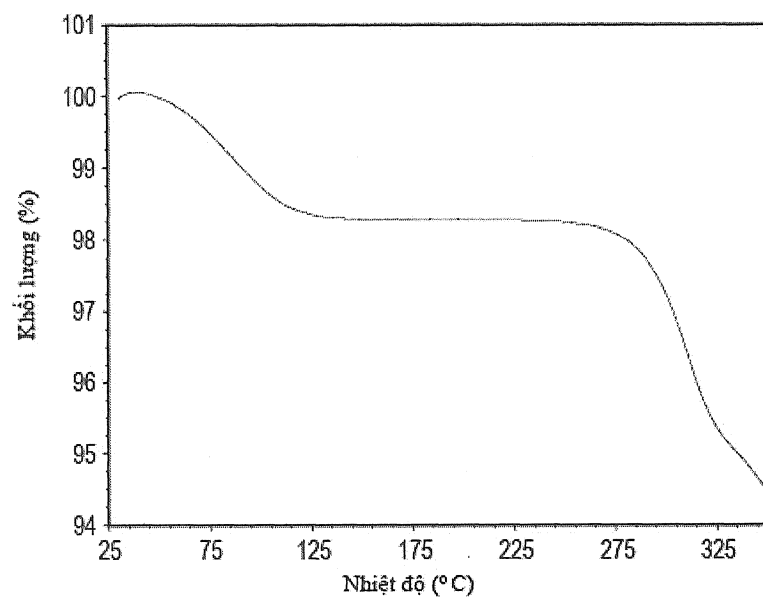
HÌNH 1



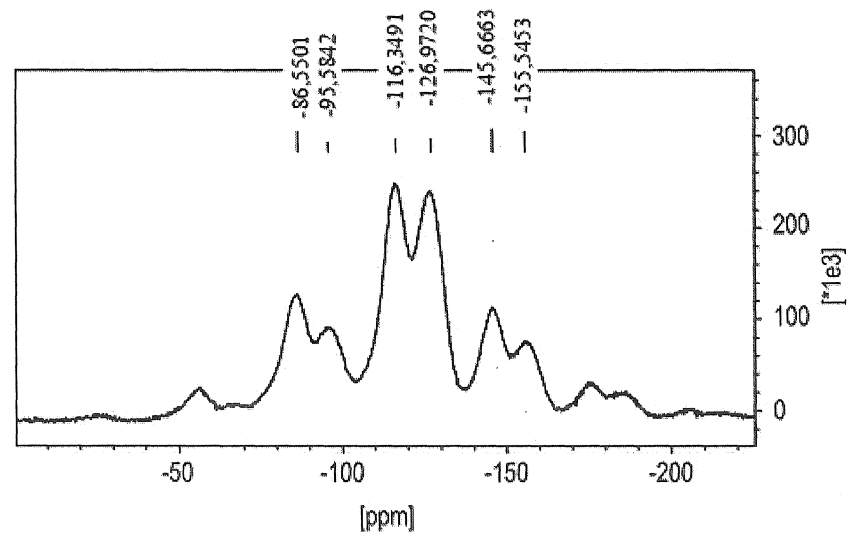
HÌNH 2



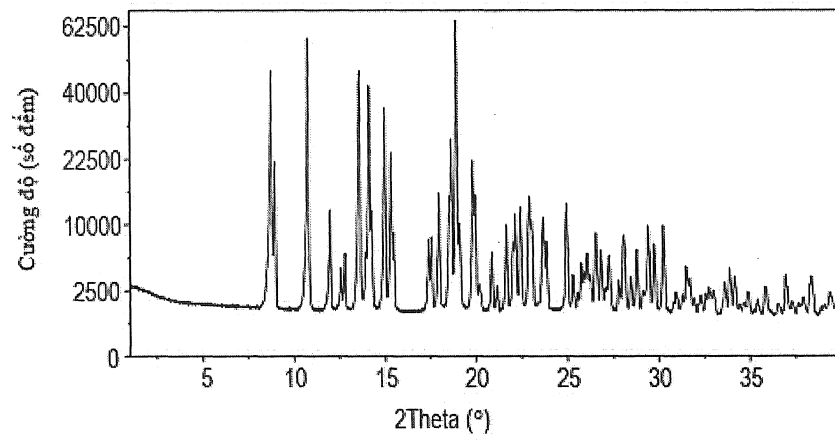
HÌNH 3



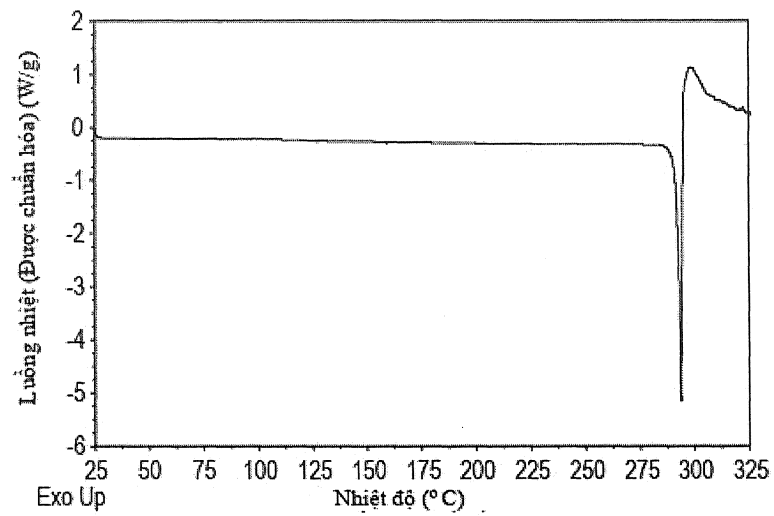
HÌNH 4



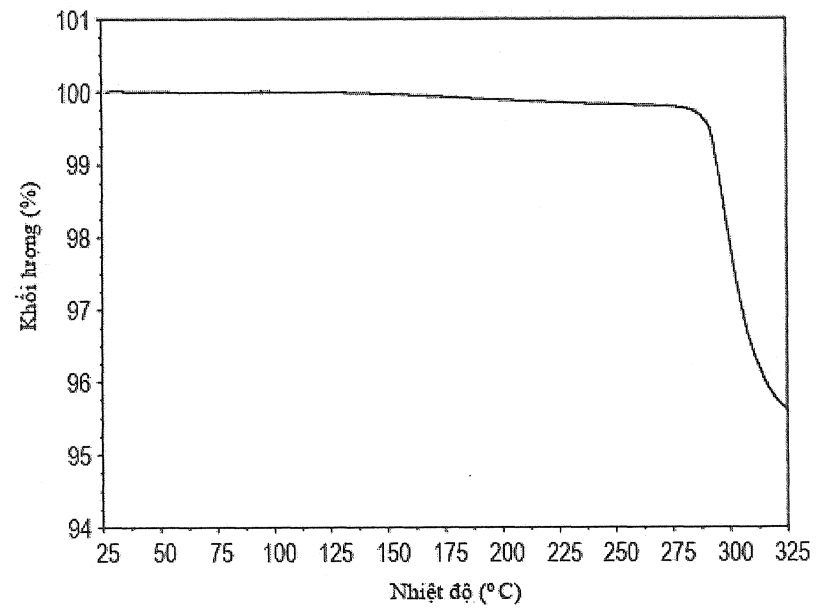
HÌNH 5

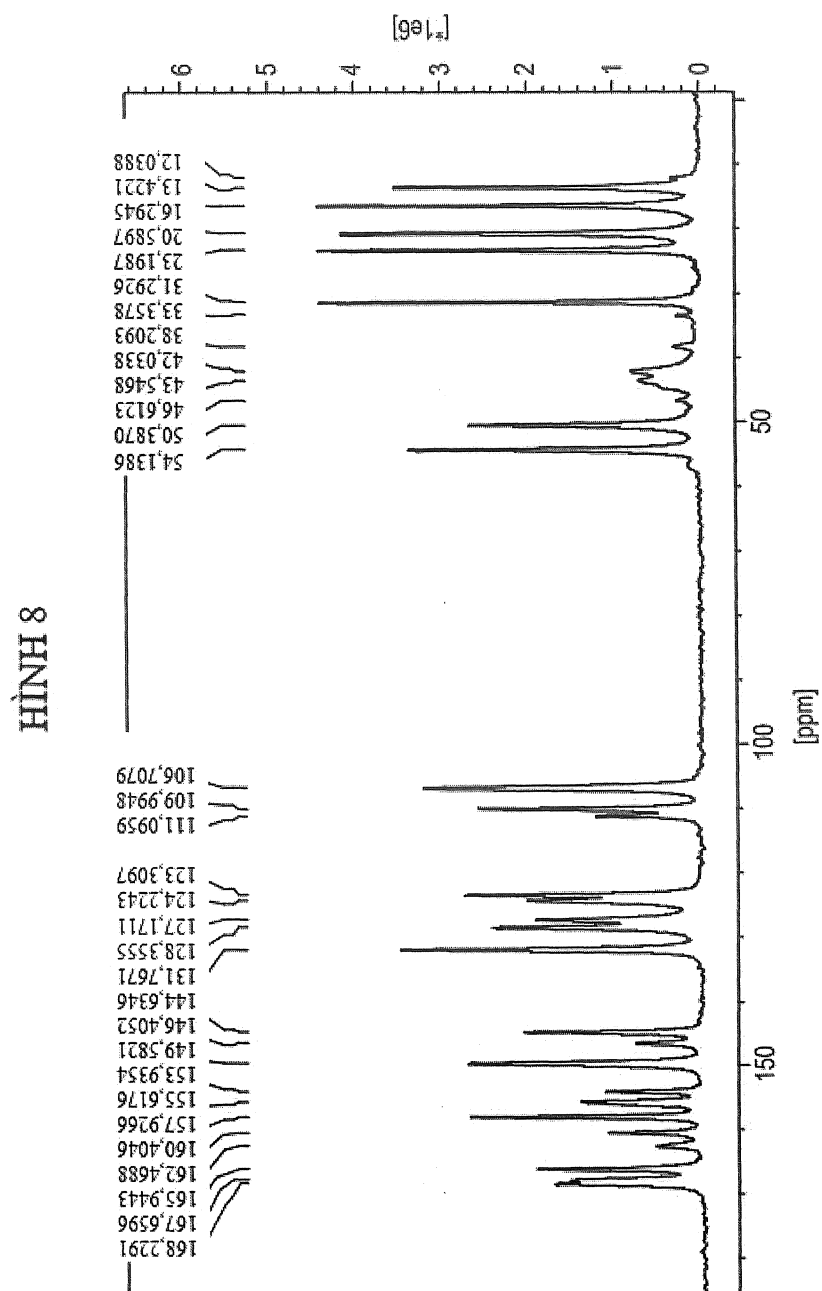


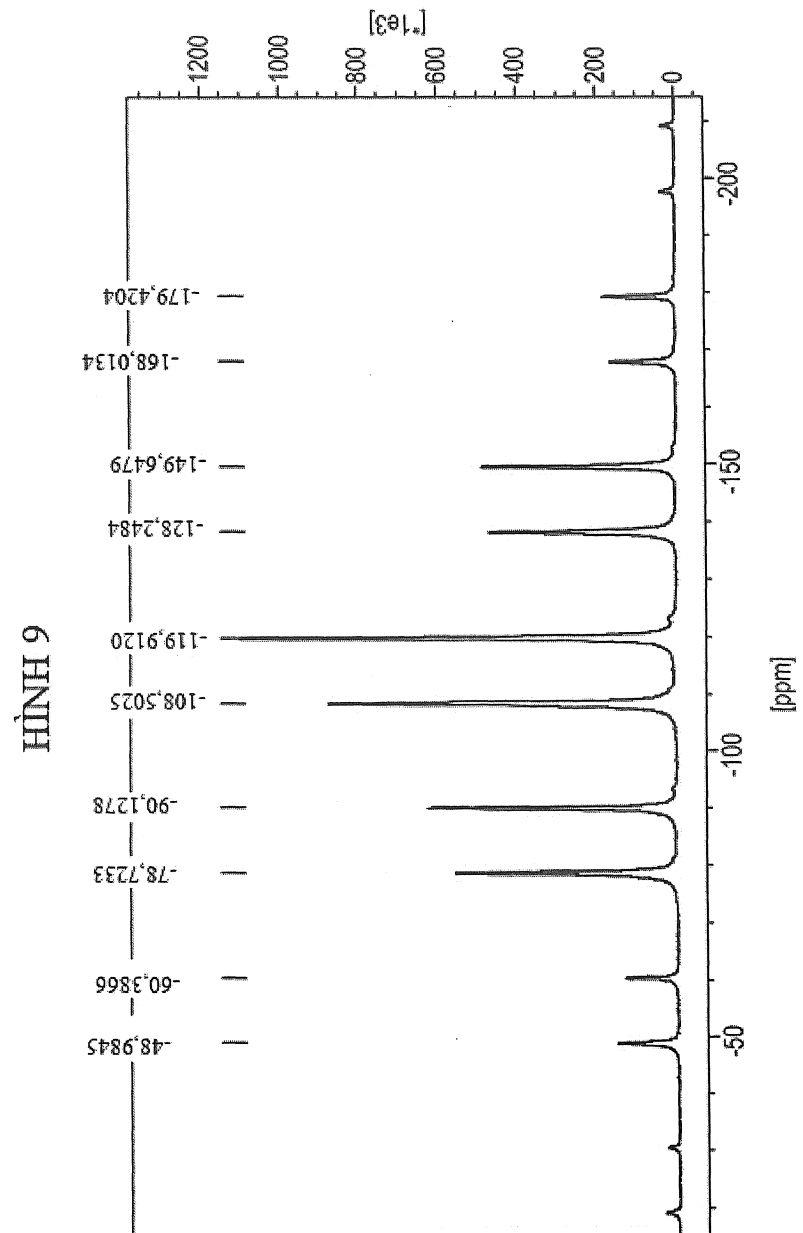
HÌNH 6



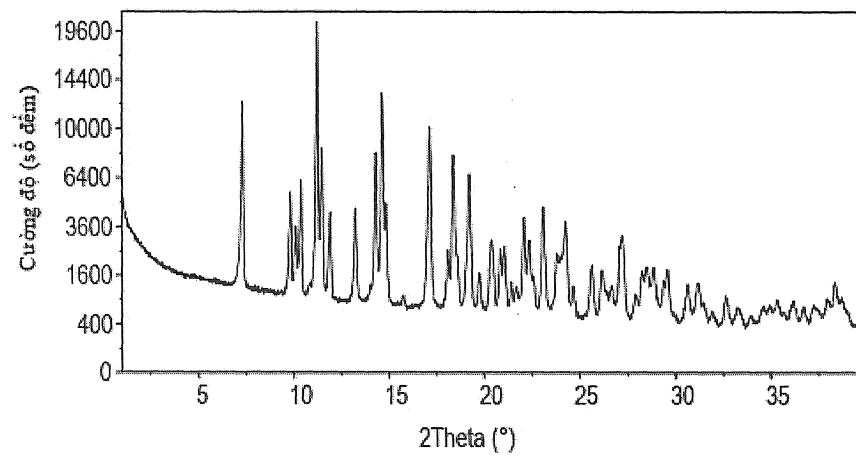
HÌNH 7



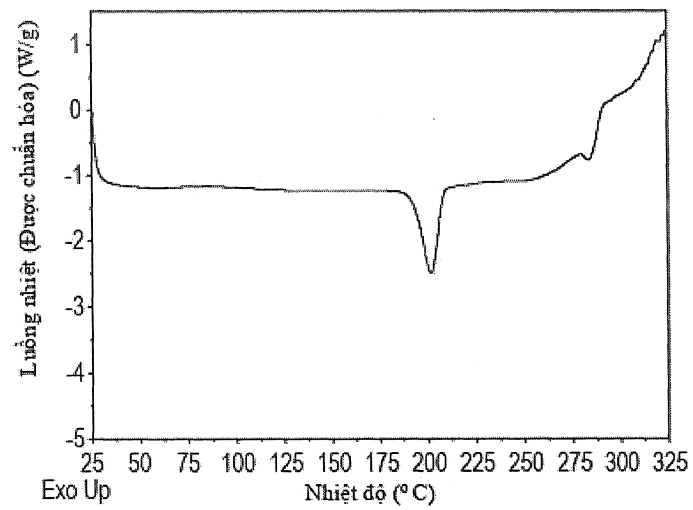




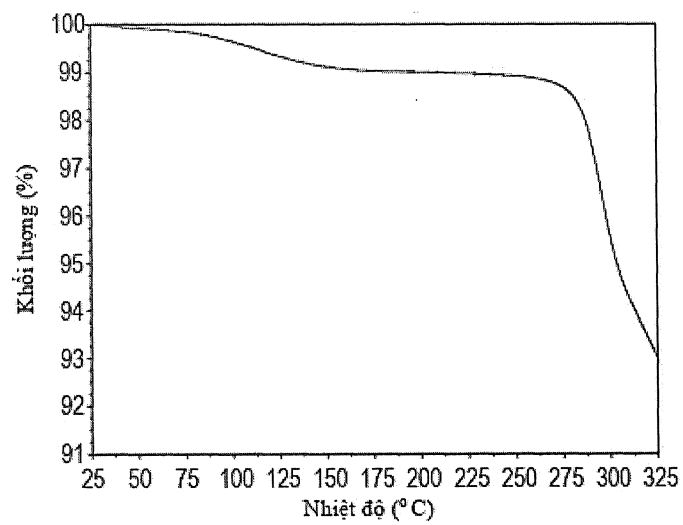
HÌNH 10



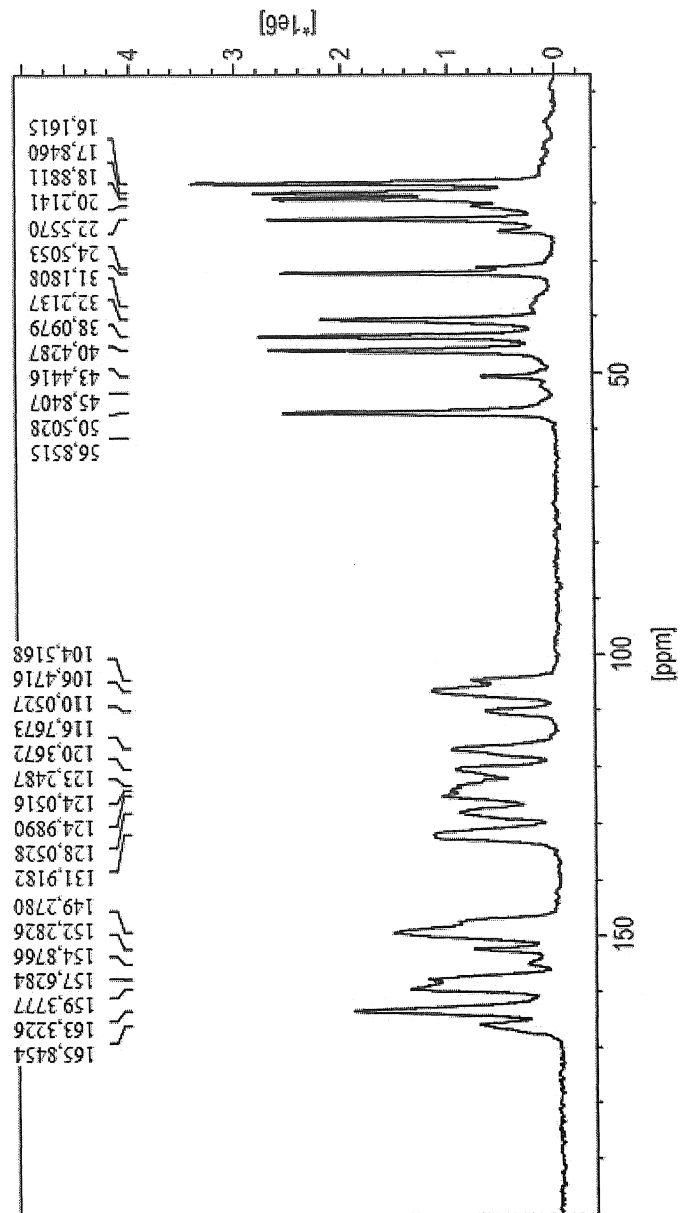
HÌNH 11

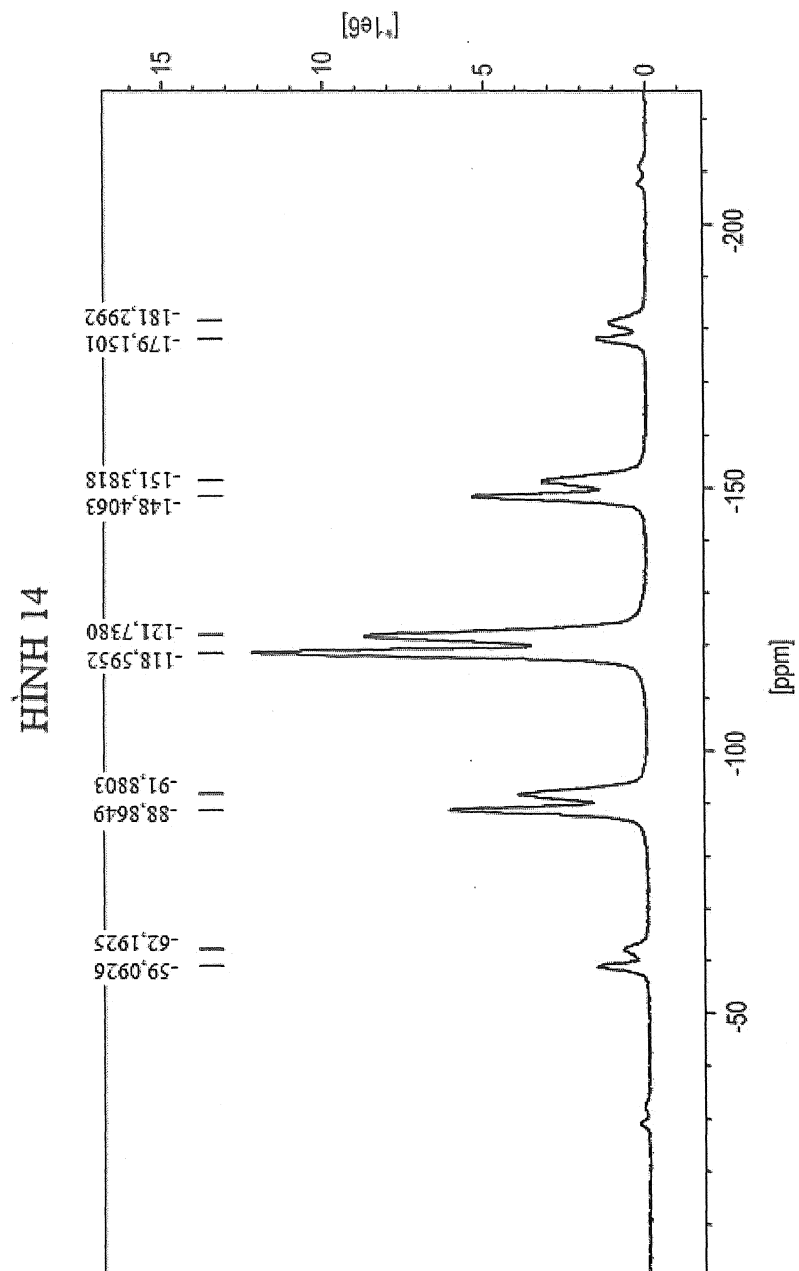


HÌNH 12

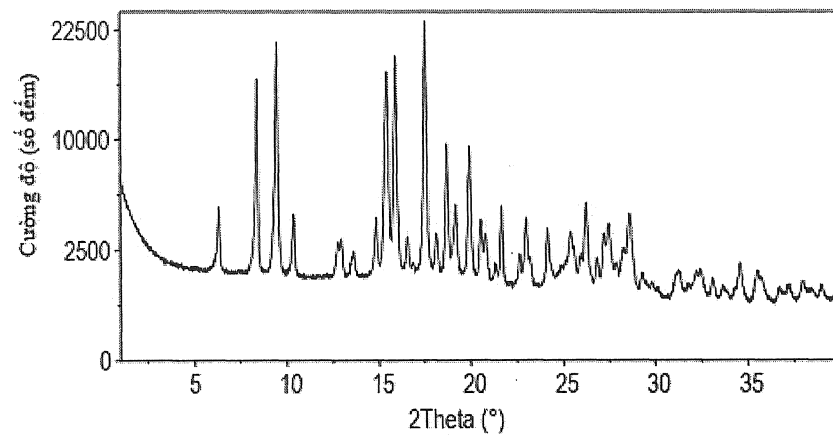


HÌNH 13

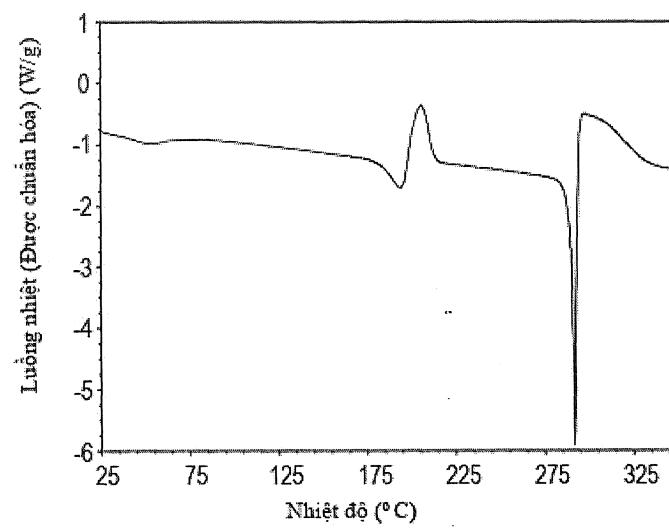




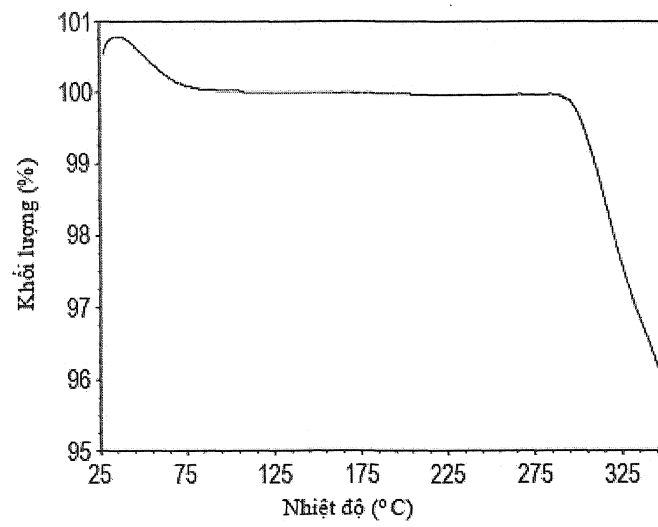
HÌNH 15



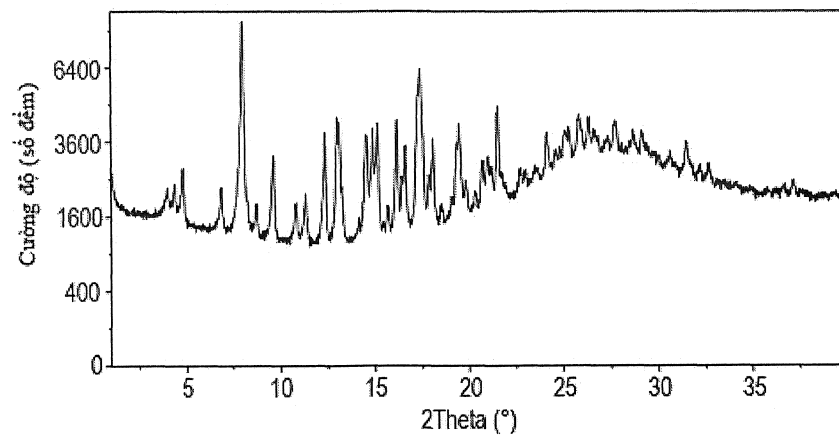
HÌNH 16



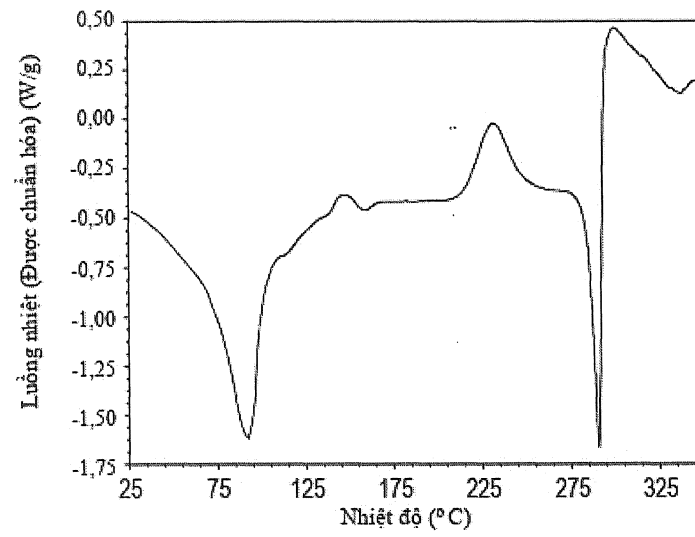
HÌNH 17



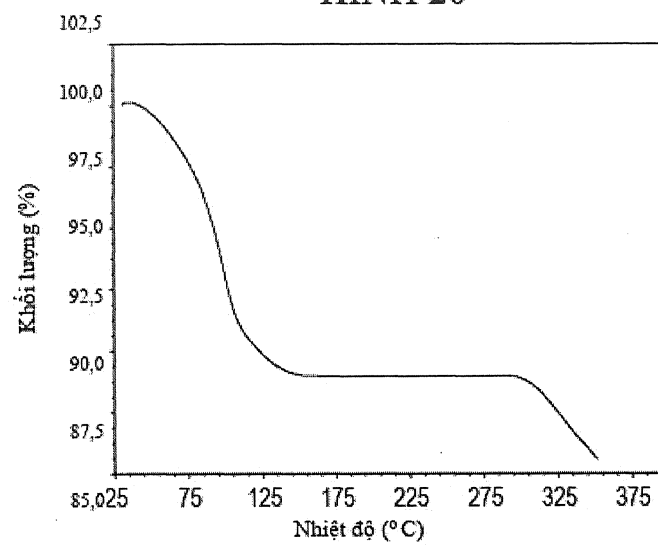
HÌNH 18



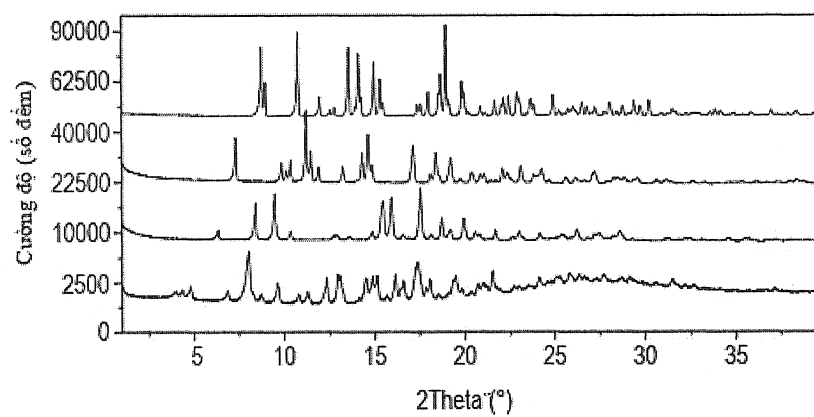
HÌNH 19



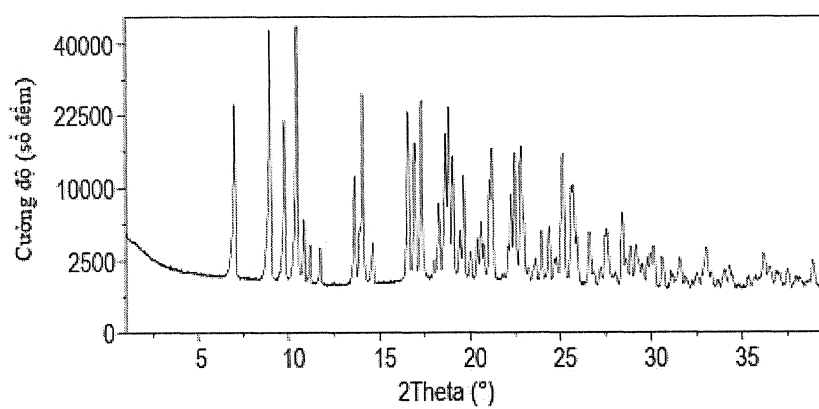
HÌNH 20



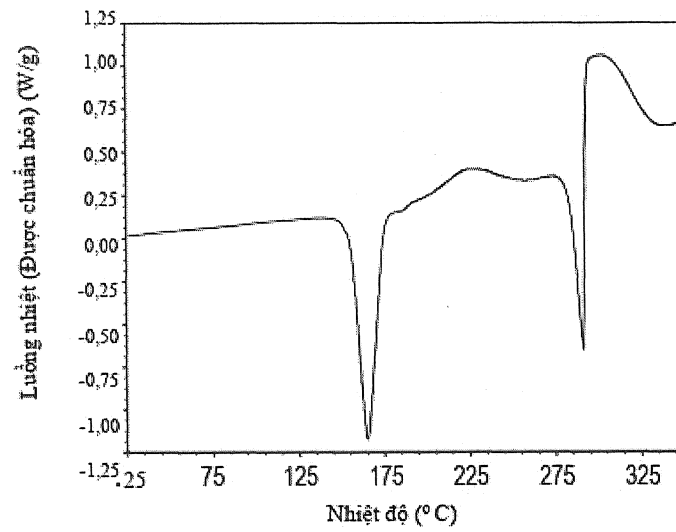
HÌNH 21



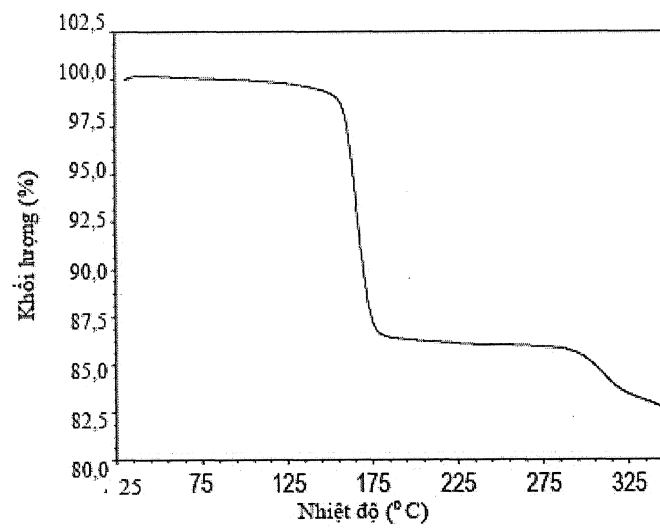
HÌNH 22



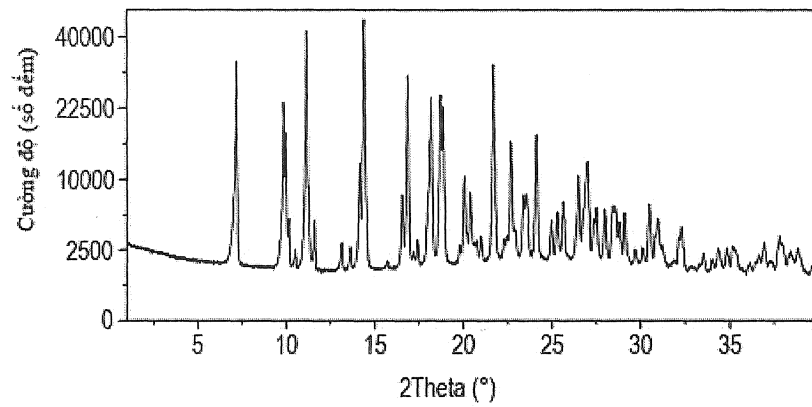
HÌNH 23



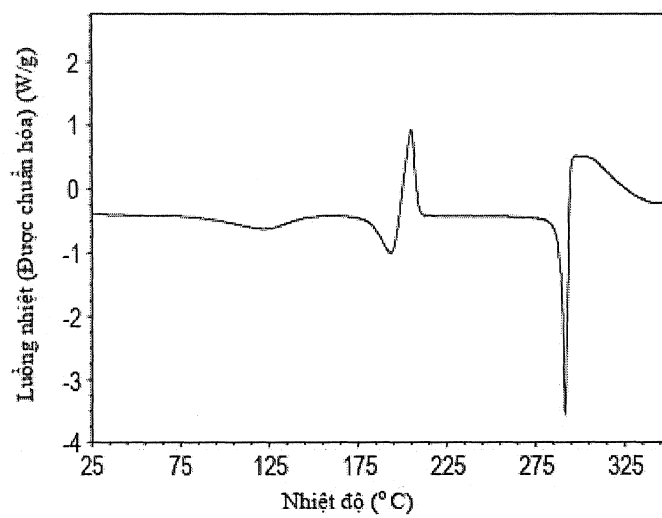
HÌNH 24



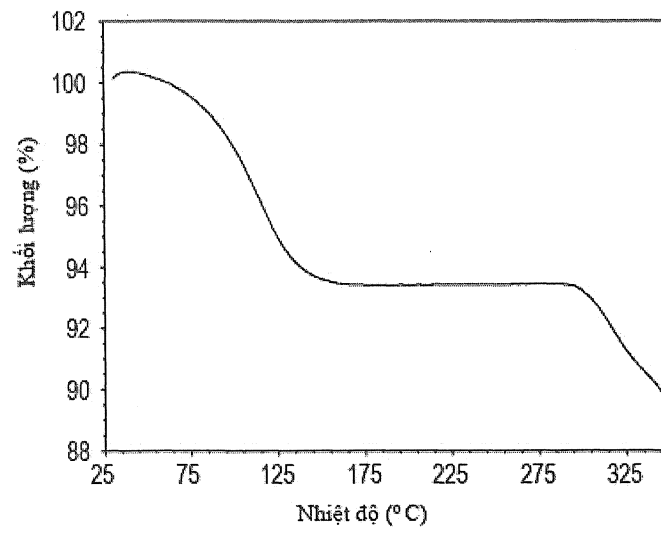
HÌNH 25



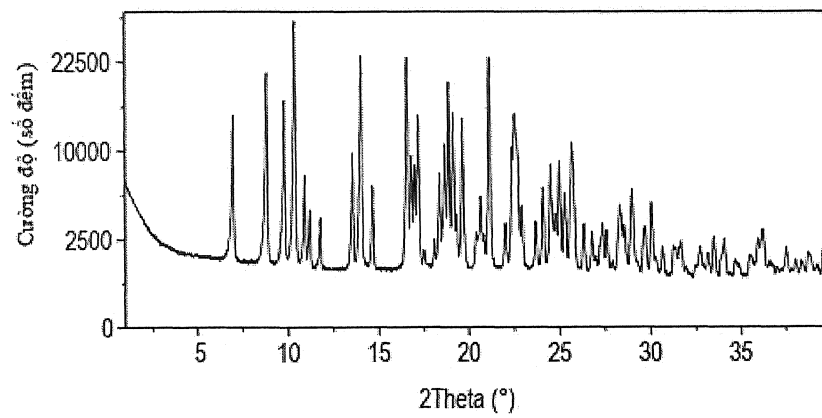
HÌNH 26



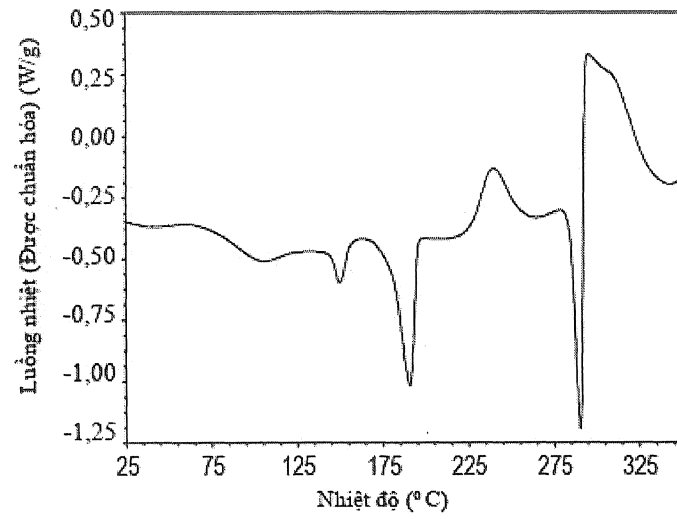
HÌNH 27



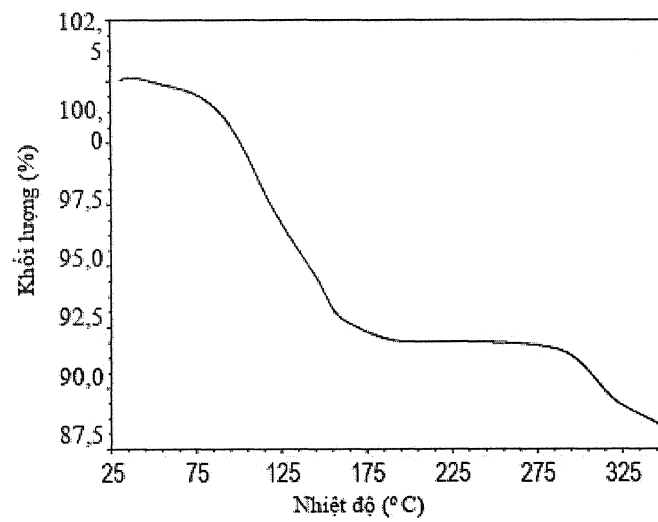
HÌNH 28



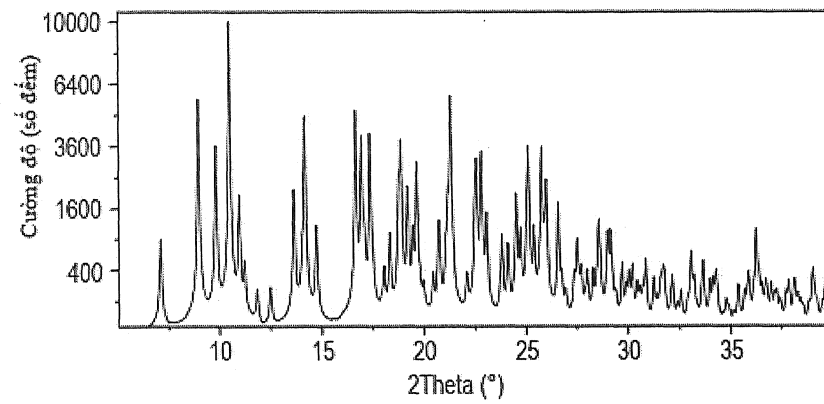
HÌNH 29



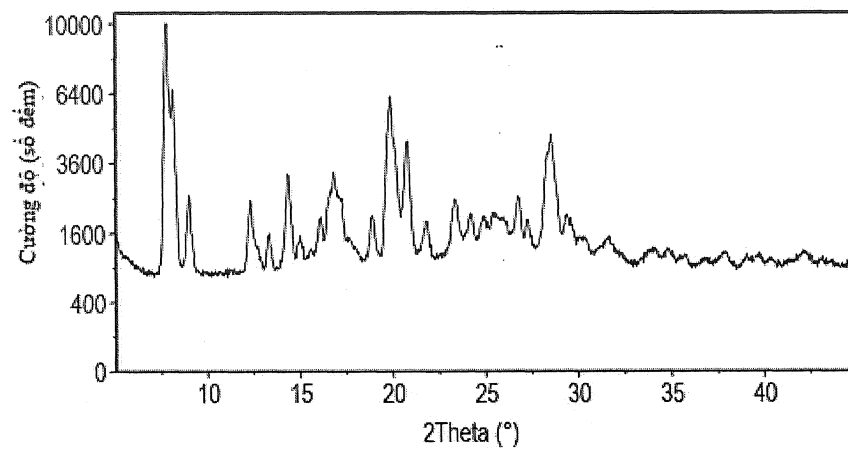
HÌNH 30



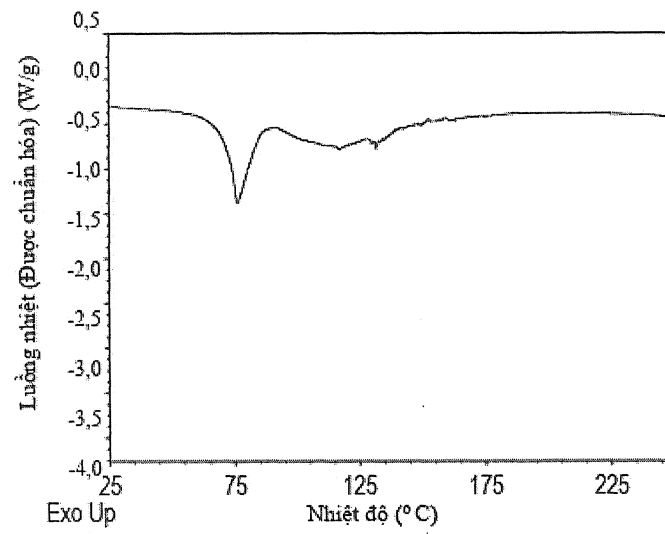
HÌNH 31



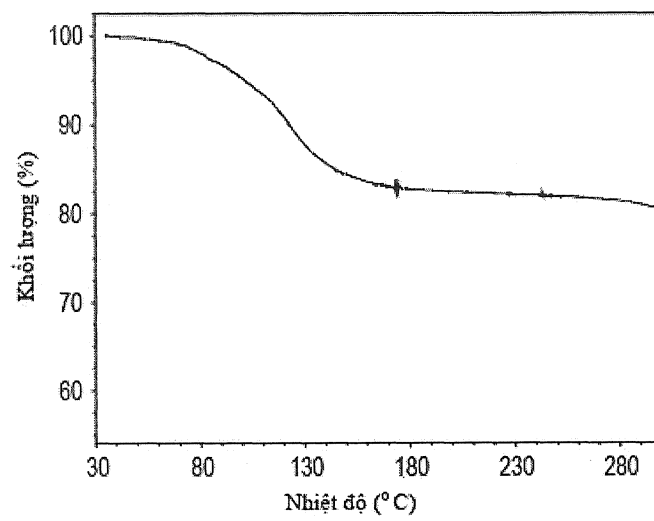
HÌNH 32



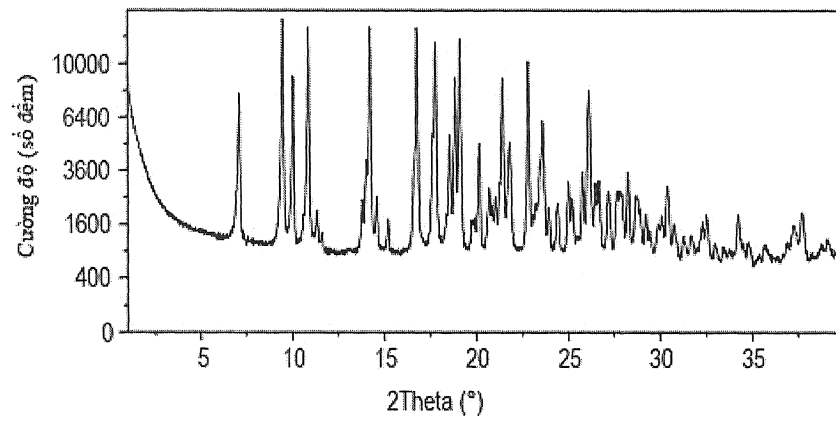
HÌNH 33



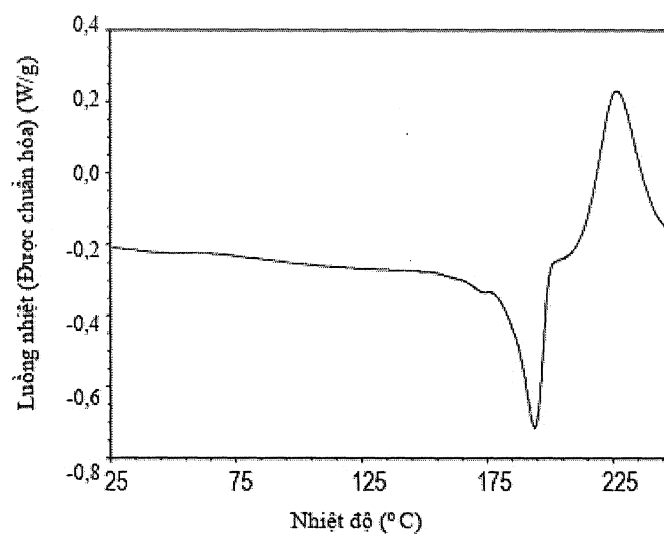
HÌNH 34



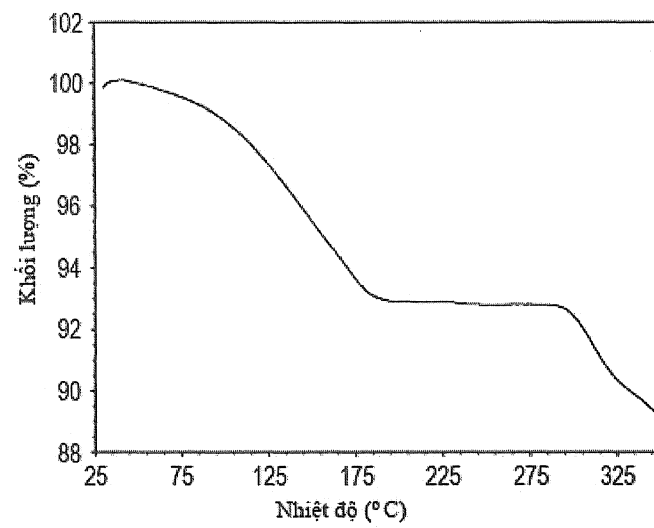
HÌNH 35



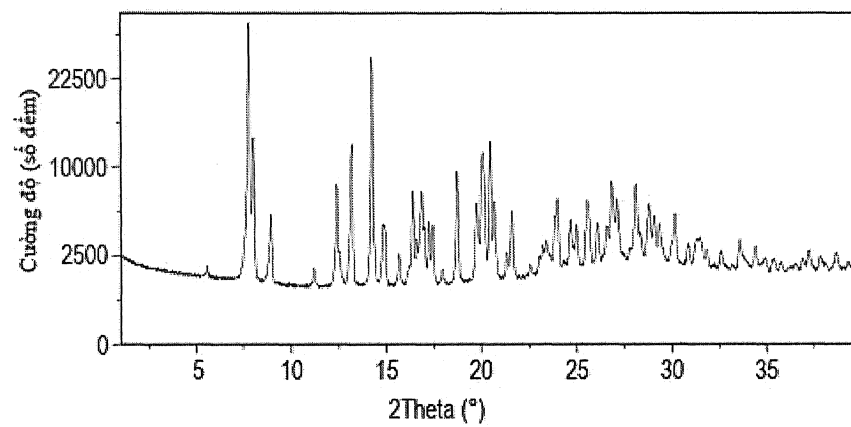
HÌNH 36



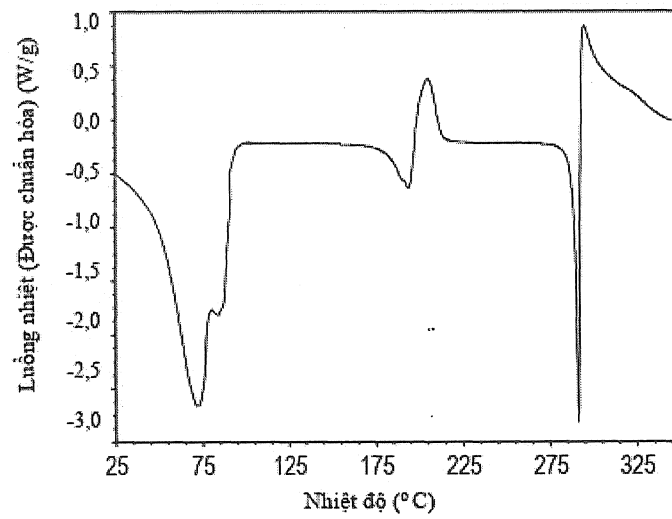
HÌNH 37



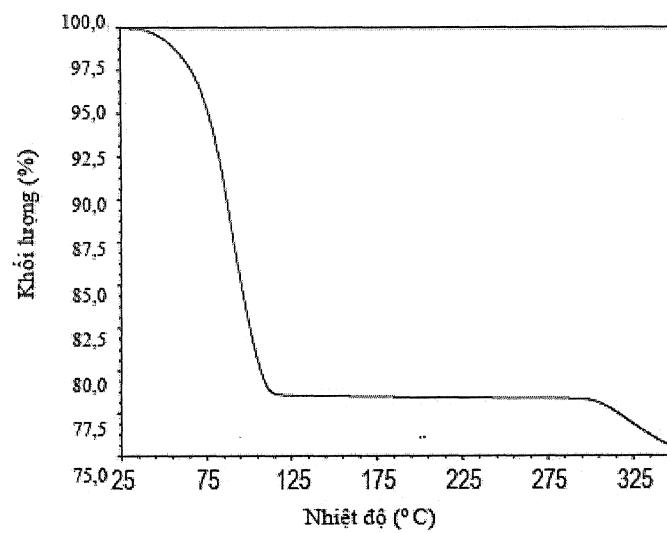
HÌNH 38



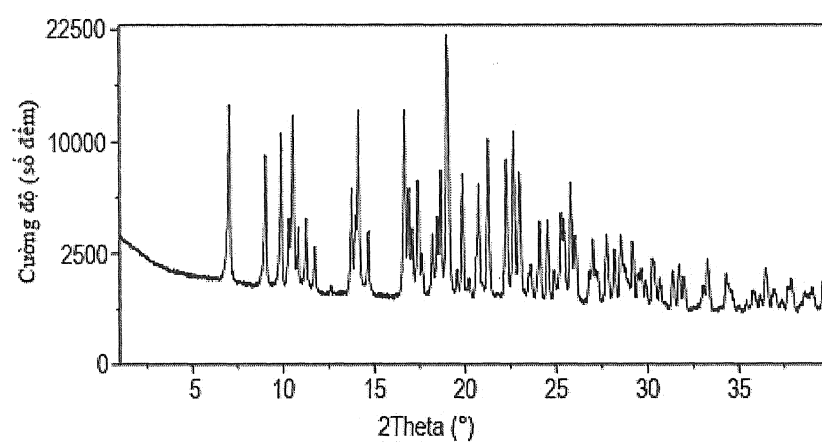
HÌNH 39



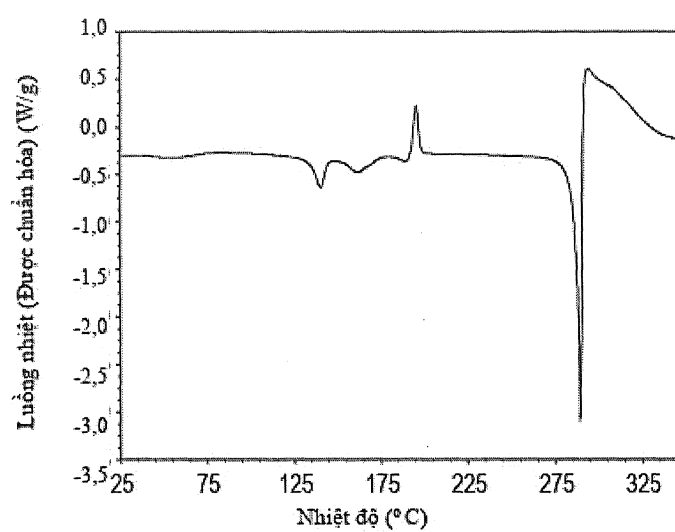
HÌNH 40



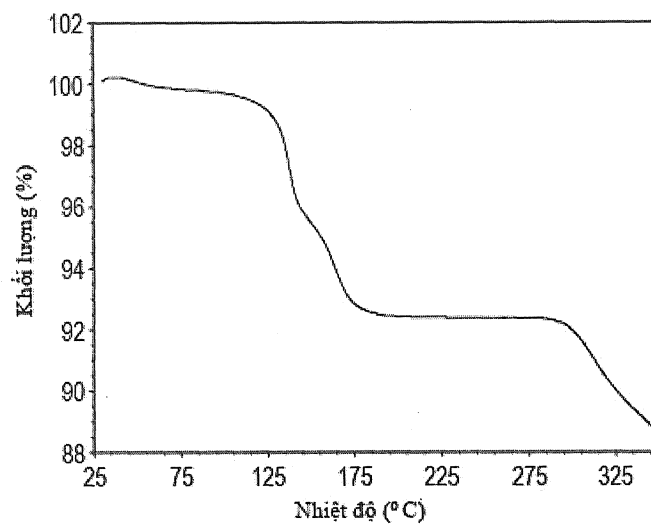
HÌNH 41



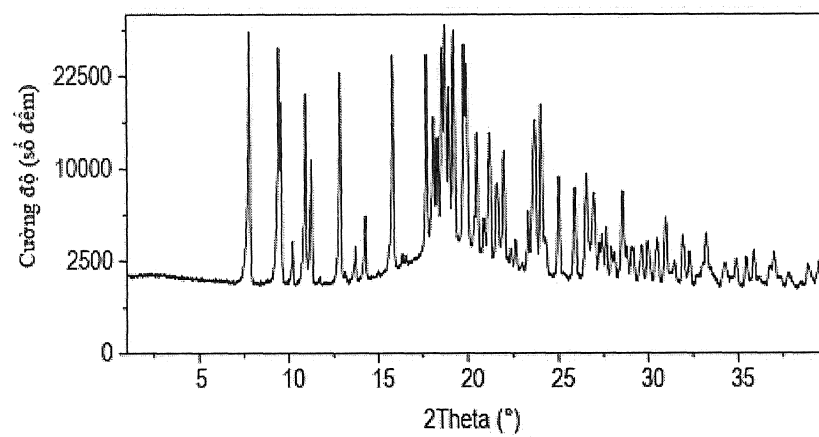
HÌNH 42



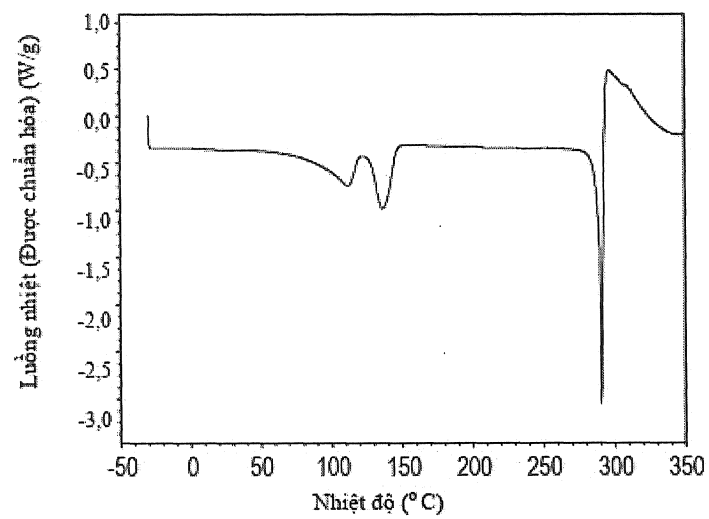
HÌNH 43



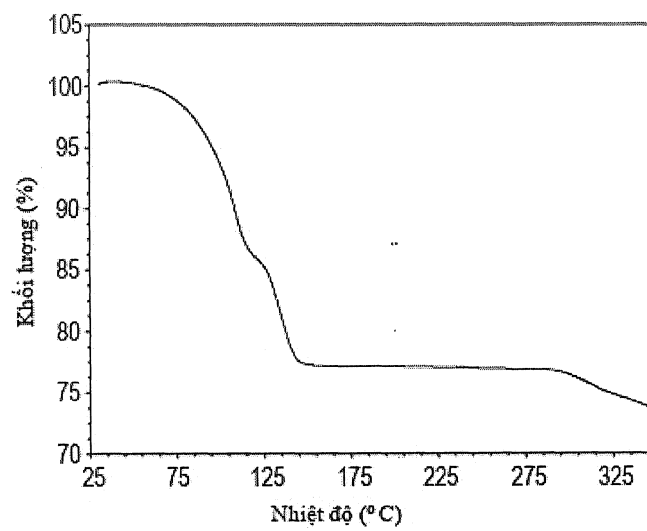
HÌNH 44



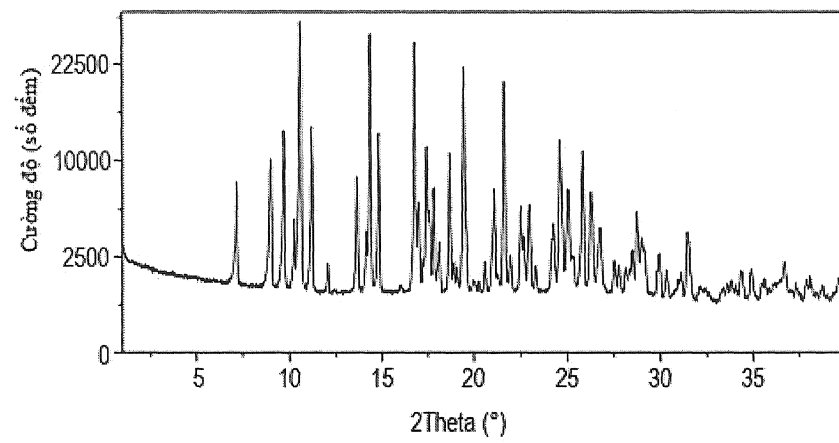
HÌNH 45



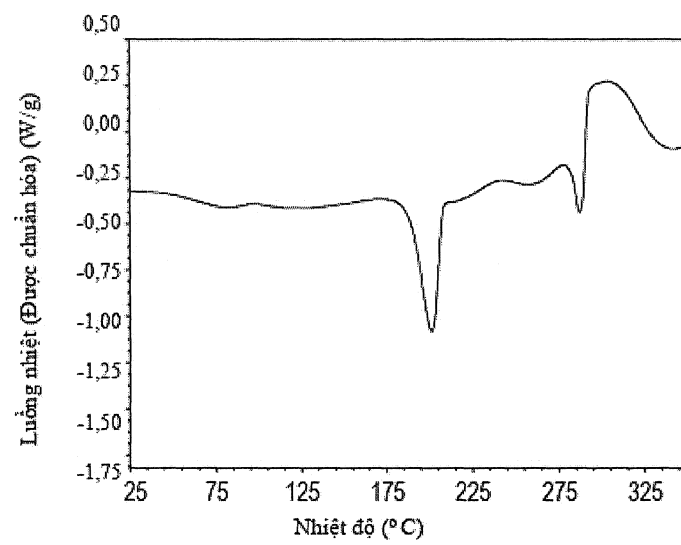
HÌNH 46



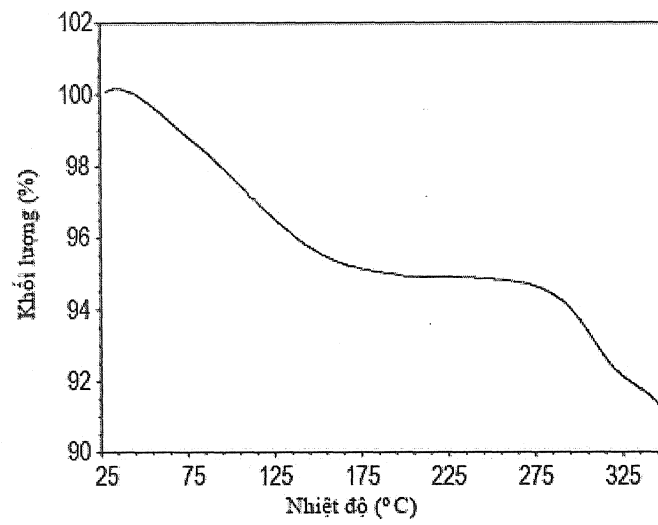
HÌNH 47



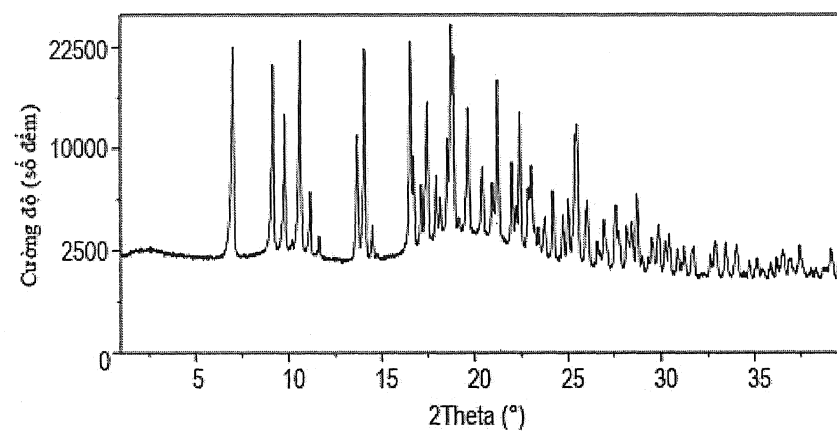
HÌNH 48



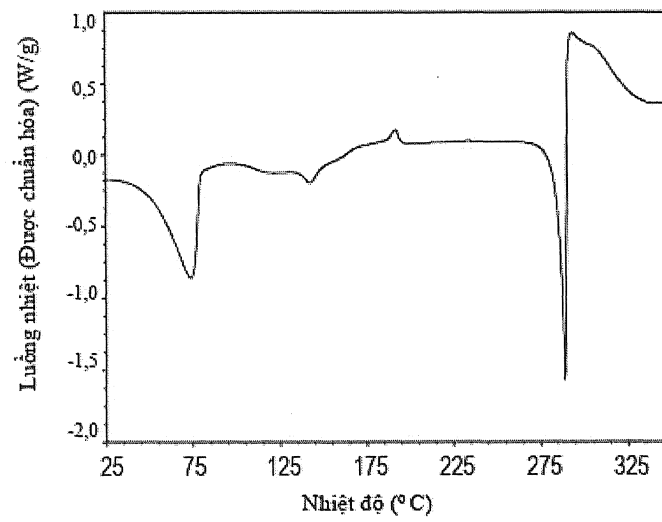
HÌNH 49



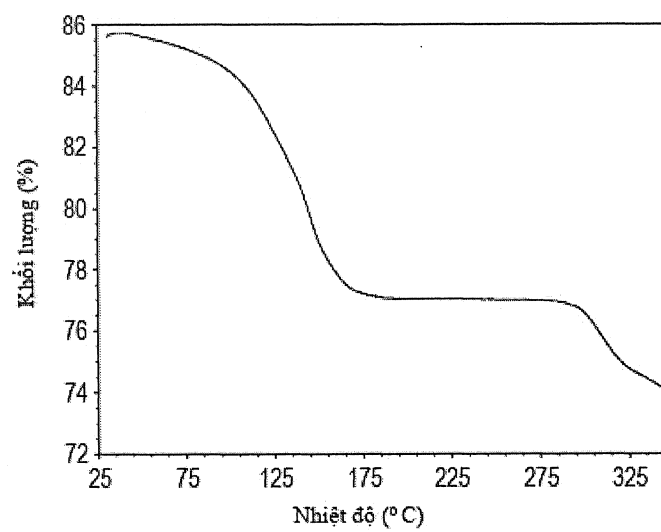
HÌNH 50



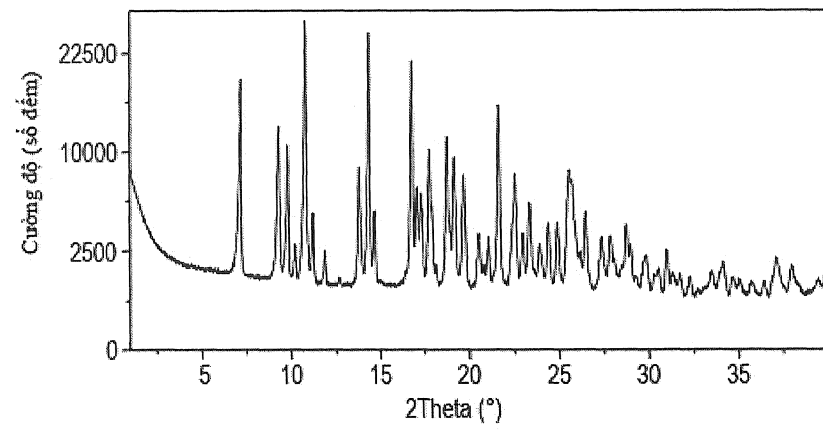
HÌNH 51



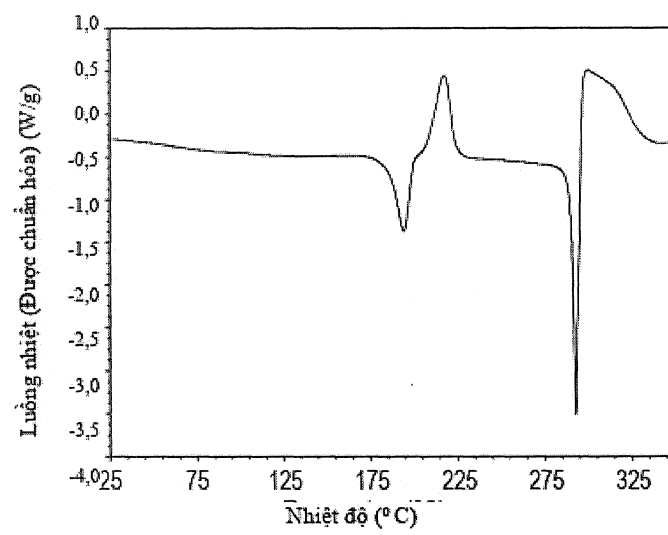
HÌNH 52



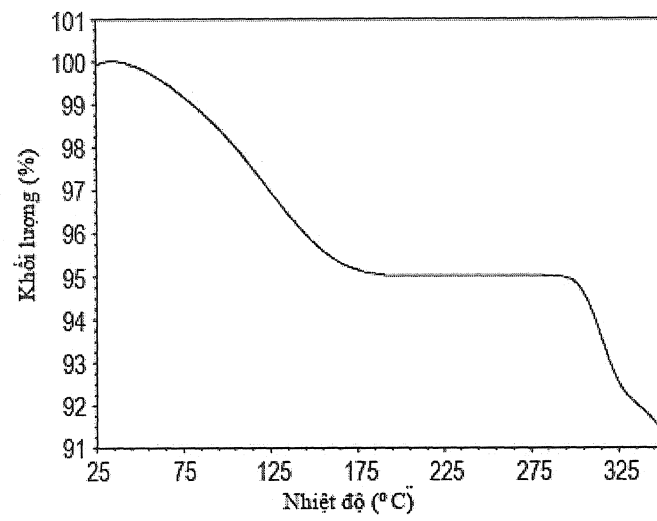
HÌNH 53



HÌNH 54



HÌNH 55



HÌNH 56

