



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

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

(11)



1-0024019

(51)⁷ A61K 9/00; C07D 487/04; A61K 9/28; (13) B
A61P 35/00; A61K 31/4985; A61K
9/20

(21) 1-2014-02170 (22) 30/11/2012
(86) PCT/US2012/067172 30/11/2012 (87) WO2013/082344A1 06/06/2013
(30) 61/566,109 02/12/2011 US; 61/647,288 15/05/2012 US; 61/653,439
31/05/2012 US; 61/670,419 11/07/2012 US
(45) 25/06/2020 387 (43) 25/08/2014 317A
(73) SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC (US)
10300 Campus Point Drive, Suite 100, San Diego, CA 92121, United States of
America
(72) CONNOLLY, Terrence, Joseph (US); KLOPPER, Kevin, Joseph (US); LEONG,
William, Wei-Hwa (US); MENON, Anil (US); MIKLOS, Amanda, Nicole (US); Kreilein,
Matthew, Michael (US); Gamboa, Juan, Antonio (US); Xu, Jean (US); Boersen, Nathan
(US); Hui, Ho-Wah (US); Lee, Thomas (CN); Li, Ying (US); Cohen, Benzamin (US)
(74) Công ty TNHH Quốc tế D & N (D&N INTERNATIONAL CO.,LTD.)

(54) DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT 7-(6-(2-HYDROXYPROPAN-2-YL)PYRIDIN-3-YL)-1-((TRANS)-4-METOXYXYCLOHEXYL)-3,4-DIHYDROPYRAZINO [2,3-B]PYRAZIN-2(1H)-ON VÀ DẠNG RẮN CỦA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on và các dạng rắn của nó để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, dạng rắn của nó để sử dụng trong điều trị bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mối liên quan giữa sự phosphoryl hóa protein bất thường và nguyên nhân hoặc hậu quả của các bệnh đã được biết đến từ hơn 20 năm nay. Theo đó, các protein kinaza đã trở thành nhóm đích của thuốc rất quan trọng. Xem Cohen, Nature, 1 :309-315 (2002). Nhiều chất ức chế protein kinaza khác nhau đã được sử dụng trong lâm sàng để điều trị hàng loạt các bệnh khác nhau, như bệnh ung thư và các bệnh viêm mạn tính, bao gồm bệnh tiểu đường và đột quỵ. Xem Cohen, Eur. J. Biochem., 268:5001-5010 (2001), Protein Kinase Inhibitors for the Treatment of Disease: The Promise and the Problems, Handbook of Experimental Pharmacology, Springer Berlin Heidelberg, 167 (2005).

Việc làm sáng tỏ tính phức tạp của con đường protein kinaza và sự rắc rối trong mối quan hệ và tương tác trong và giữa nhiều loại protein kinaza và các con đường kinaza khác nhau làm nổi bật tầm quan trọng của việc phát triển các tác nhân được lý có khả năng hoạt động làm các chất điều biến, chất điều hòa hoặc các chất ức chế protein kinaza, mà có hoạt tính có lợi trên nhiều kinaza hoặc nhiều con đường kinaza. Do đó, vẫn có nhu cầu về các chất điều biến kinaza mới.

Protein mTOR (mammalian target of rapamycin - đích của rapamycin ở động vật có vú), còn được gọi là FRAP, RAFTI hoặc RAPT1), là protein Ser/Thr kinaza liên quan đến các các lipid kinaza thuộc họ phosphoinositit-3 kinaza (PI3K). Nó đóng vai trò như chất cảm biến tác nhân gây phân bào, năng lượng, và các mức dinh dưỡng; và là chất điều khiển trung tâm của quá trình sinh trưởng tế bào. mTOR đã được chứng minh là một trong số các protein quan trọng nhất trong con đường mTOR/PI3K/Akt điều phối quá trình sinh trưởng và tăng sinh tế bào. Georgakis and Younes, Expert Rev. Anticancer

Ther. 6(1):131-140 (2006). mTOR tồn tại ở hai phức, đích của phức rapamycin 1 ở động vật có vú (mTORC1) tạo phức với raptor, và đích của phức rapamycin 2 ở động vật có vú (mTORC2) tạo phức với rictor. Trong khi mTORC1 nhạy với các chất tương tự rapamycin (như temsirolimus hoặc everolimus), mTORC2 không nhạy với phần lớn rapamycin (Kim et al., Cell 110(2):163-175 (2002); Sarbassov et al., Science 307:1098-1101 (2005)). .

Một vài chất ức chế mTOR đã hoặc đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng để điều trị bệnh ung thư. Ví dụ, temsirolimus đã được phê chuẩn để sử dụng trong bệnh ung thư biểu mô tế bào thận năm 2007 và sirolimus đã được phê chuẩn năm 1999 để phòng ngừa sự đào thải thận ghép. Everolimus đã được phê chuẩn năm 2009 cho người bệnh mắc ung thư biểu mô tế bào thận mà đã tiến tới sử dụng các chất ức chế thụ thể của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch, năm 2010 đối với u tế bào hình sao tế bào khổng lồ dưới màng nội tủy (subependymal giant cell astrocytoma (SEGA)) đi kèm với bệnh xơ cứng củ (TS) ở người bệnh cần điều trị mà không phải là đối tượng phù hợp cho phẫu thuật cắt bỏ, và năm 2011 đối với u thần kinh nội tiết tiến triển có nguồn gốc từ tuyến tụy (PNET) ở người bệnh không thể cắt bỏ, bệnh di căn hoặc tiến triển cục bộ. Thành công thú vị nhưng giới hạn ở lâm sàng của các hợp chất mTORC1 này chứng minh tính hữu dụng của các chất ức chế mTOR trong điều trị bệnh ung thư và đào thải mô ghép, và tiềm năng gia tăng của các hợp chất có cả hoạt tính ức chế mTORC1 và mTORC2.

Việc bào chế và lựa chọn dạng rắn của dược phẩm rất phức tạp, do sự thay đổi của dạng rắn có thể ảnh hưởng đến các đặc tính vật lý và hóa học của hợp chất, điều này ngược lại có thể đem đến thuận lợi hoặc khó khăn trong quá trình xử lý, bào chế, tính ổn định và tính sinh khả dụng của hợp chất. Các chất rắn làm dược phẩm tiềm năng bao gồm các chất rắn dạng tinh thể và chất rắn dạng vô định hình. Chất rắn dạng vô định hình được đặc trưng bởi việc không có trật tự cấu trúc xa, trong khi đó chất rắn dạng tinh thể được đặc trưng bởi cấu trúc tuần hoàn. Loại mong muốn của chất rắn làm dược phẩm phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể; đôi khi chất rắn dạng vô định hình được chọn lọc dựa trên, ví dụ, thông số tan rã được cải thiện, trong khi chất rắn dạng tinh thể có thể là mong muốn đối với các đặc tính, như độ ổn định vật lý hoặc hóa học. Xem Vipparagunta et al., Adv. Drug. Deliv. Rev., 48:3-26 (2001); Yu, Adv. Drug. Deliv. Rev., 48:27-42 (2001).

Dù là dạng tinh thể hoặc vô định hình, dạng rắn tiềm năng của hợp chất dược lý có thể bao gồm các chất rắn một thành phần. Chất rắn một thành phần chứa chủ yếu hợp

chất được lý mà không có các hợp chất khác. Nhiều loại trong số các vật liệu tinh thể một thành phần có thể có khả năng sinh ra, ví dụ, từ hiện tượng đa hình, trong đó tồn tại nhiều dạng sắp xếp ba chiều đối với một hợp chất được lý. Xem Byrn et al., *Solid State Chemistry of Drugs*, SSCI, West Lafayette (1999). Tầm quan trọng của các dạng đa hình trong dược phẩm được nhấn mạnh qua trường hợp của Ritonavir, một chất ức chế HIV proteaza được bào chế dưới dạng viên nang mềm gelatin. Khoảng hai năm sau khi sản phẩm được đưa ra, sự kết tủa không lường trước của dạng đa hình mới, ít hòa tan trong chế phẩm đòi hỏi việc thu hồi sản phẩm này khỏi thị trường cho đến khi có thể phát triển được chế phẩm ổn định hơn. Xem Chemburkar et al., *Org. Process Res. Dev.*, 4:413-417 (2000).

Đáng lưu ý là, dựa trên suy luận lý thuyết không thể dự đoán được liệu các dạng tinh thể của một hợp chất có tồn tại hay không, chứ chưa nói đến việc điều chế thành công chúng (xem, ví dụ, Braga and Grepioni, 2005, “Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism,” *Chem. Commun.*:3635-3645 (đối với việc điều chế dạng tinh thể, nếu hướng dẫn không thật chuẩn xác và/hoặc nếu các yếu tố khác ở bên ngoài ảnh hưởng đến quá trình, kết quả có thể là không dự đoán được); Jones et al., 2006, *Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement*,” *MRS Bulletin* 31:875-879 (hiện nay, thường không thể dự đoán ước tính số lượng các dạng đa hình quan sát được của các phân tử thậm chí là đơn giản nhất); Price, 2004, “The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism,” *Advanced Drug Degany Reviews* 56:301-319 (“Price”); và Bernstein, 2004, “Crystal Structure Prediction and Polymorphism,” *ACA Transactions* 39:14-23 (vẫn cần phải nghiên cứu và thử nghiệm rất nhiều trước khi một chuyên gia có thể tự tin tuyên bố khả năng dự đoán một cấu trúc tinh thể, đối với các dạng đa hình thì càng khó hơn)). Việc điều chế dạng rắn là rất quan trọng trong việc phát triển hợp chất được lý an toàn, hiệu quả, ổn định và có thể bán trên thị trường.

Việc trích dẫn hoặc xác nhận tài liệu tham khảo bất kỳ trong bản mô tả này không được hiểu là sự thừa nhận rằng các tài liệu tham khảo này là tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó. Theo một phương án, dạng rắn là dạng tinh thể. Theo phương án khác, dạng rắn là dạng tinh thể một thành phần của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo phương án khác nữa, dạng rắn là dạng A tinh thể của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác nữa, dạng rắn là hydrat. Theo phương án khác nữa, dạng rắn là dạng B hydrat của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác nữa, dạng rắn là dạng khan. Theo phương án khác nữa, dạng rắn là dạng C khan của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác nữa, dạng rắn là solvat. Theo phương án khác nữa, dạng rắn là dạng D metanol solvat của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác nữa, dạng rắn là đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Không giới hạn bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, dạng rắn được đề xuất trong bản mô tả này có các đặc tính vật lý và/hoặc hóa học đặc biệt có lợi khiến chúng hữu dụng, ví dụ, để sản xuất, chế biến, bào chế và/hoặc lưu trữ, đồng thời cũng sở hữu các đặc tính sinh học đặc biệt có lợi, ví dụ, tính sinh khả dụng và/hoặc hoạt tính sinh học.

Sáng chế còn đề xuất các dược phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng rắn của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng

Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng.

Theo phương án khác, dược phẩm bao gồm chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Ngoài ra, sáng chế đề xuất các chất đồng vị của chính hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm các chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H , bao gồm các chất được đề cập trong bản mô tả này.

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất các chế phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình

trạng bệnh lý ở đối tượng. Theo các phương án cụ thể, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư, tình trạng viêm, tình trạng bệnh miễn dịch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, các rối loạn thần kinh, các bệnh do lão hóa, hoặc các tình trạng bệnh tim mạch, và/hoặc các tình trạng bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế con đường kinaza, ví dụ, con đường mTOR/P13K/Akt.

Sáng chế còn đề xuất chất chuyển hóa của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý ở người bệnh, bao gồm việc ức chế con đường kinaza ở người bệnh. Theo các phương án cụ thể, chất chuyển hóa là chất chuyển hóa O-desmethyl (có tên là 1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on). Theo các phương án cụ thể, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư, các tình trạng viêm, các tình trạng bệnh miễn dịch, các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, các rối loạn thần kinh, các bệnh do lão hóa, hoặc các tình trạng bệnh tim mạch, và/hoặc các tình trạng bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế con đường kinaza. Theo một phương án, con đường kinaza là con đường mTOR/PI3K/Akt.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất mà khi sử dụng cho người bệnh tạo ra chất chuyển hóa của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý ở người bệnh. Theo các phương án cụ thể, chất chuyển hóa là chất chuyển hóa O-desmethyl (có tên là 1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on). Theo các phương án cụ thể, bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh ung thư, tình trạng viêm, tình trạng bệnh miễn dịch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, các rối loạn thần kinh, các bệnh do lão hóa, hoặc các tình trạng bệnh tim mạch, và/hoặc các tình trạng bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế con đường kinaza. Theo một phương án, con đường kinaza là con đường mTOR/PI3K/Akt.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Sáng chế còn đề xuất được phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh tăng sinh ở đối tượng.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dùng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó dùng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh do mTOR ở đối tượng.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Sáng chế còn đề xuất phương pháp ức chế sự sinh trưởng của tế bào bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với chế phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dùng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, phương pháp bao gồm việc cho tế bào tiếp xúc với chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Sáng chế còn đề cập đến phương pháp điều biến hoạt tính của TOR kinaza bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-

yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa, hoặc dạng rắn của nó.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, phương pháp bao gồm việc cho TOR kinaza tiếp xúc với chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc muối được dụng hoặc dạng rắn của nó dùng để điều trị hoặc phòng ngừa khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy cho đối tượng có khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất chế phẩm chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó được sử dụng với lượng có tác dụng để đạt được tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors - RECIST 1.1) của đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định, nâng cao tiêu chuẩn hội thảo quốc tế (International Workshop Criteria (IWC)) đối với NHL, tiêu chuẩn đáp ứng đồng nhất quốc tế (International Uniform Response Criteria for Multiple Myeloma (IURC)), tình trạng chức năng nhóm hợp tác ở miền Đông về ung thư (Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG)) hoặc đánh giá đáp ứng đối với nhóm hoạt động ung thư thần kinh (Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group) đối với GBM cho đối tượng có khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo một phương án, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo phương án khác, đối tượng được cho sử dụng lượng có tác dụng điều trị của chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một phương án, chất đồng vị giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on dạng vô định hình trong toluen, MTBE (metyl tert-butyl ete), DIPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DME (dimetoxietan), IPAc (isopropyl axetat), EtOAc (etyl axetat), MIBK (metyl isobutyl keton), axeton, IPA (isopropyl alcohol), etanol, ACN (axetonitril), nitrometan, hoặc IPA:nước (95:5) và cho bay hơi dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-

3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT (hydroxytoluen được butylat hóa), IPA và nước, đun nóng và sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT và MeOAc (metyl axetat), đun nóng, làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, chưng cất trong chân không và cho tiếp xúc với n-heptan.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT, IPA và nước, đun nóng hỗn hợp và thêm nước, làm lạnh hỗn hợp, gom dịch lọc, rửa bằng IPA & nước, và làm khô. Theo các phương án cụ thể, quá trình này còn bao gồm bước bổ sung lượng nhỏ dạng B trong nước vào hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong BHT, IPA và nước.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT, MeOH, chưng cất để loại bỏ MeOH, chưng cất thêm với IPA, làm lạnh hỗn hợp, thu gom bằng cách lọc, rửa bằng IPA và làm khô.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-

hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT trong MeOH, đun nóng, sau đó làm lạnh bằng cách khuấy, thu gom bằng cách lọc, rửa và làm khô.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp sản xuất đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước trộn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on với pinacol trong dung dịch, đun nóng cho đến khi các chất rắn được hòa tan, chưng cất hỗn hợp nói trên và tạo mầm tinh thể với đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp bào chế chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các bước: (i) cân chính xác lượng mong muốn của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và lượng mong muốn của các tá dược; (ii) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược; (iii) cho hỗn hợp gồm 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược đi qua rây; (iv) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược; (v) cân chính xác lượng mong muốn của các chất làm trơn; (vi) cho các chất làm trơn này đi qua rây; (vii) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn; (viii) nén hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn; và (ix) bao hỗn hợp

đã nén chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn.

Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp bào chế chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này, bao gồm các bước: (i) cân chính xác lượng mong muốn của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và lượng mong muốn của các tá dược; (ii) đưa các tá dược qua rây; (iii) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược; (iv) cho hỗn hợp gồm hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược đi qua rây; (v) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược; (vi) cân chính xác lượng mong muốn của các chất làm trơn; (vii) cho các chất làm trơn này đi qua rây; (viii) trộn hoặc trộn lẫn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn; (ix) nén hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn; và (x) bao hỗn hợp đã nén chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và các chất làm trơn.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.2 là hình vẽ thể hiện ảnh chụp dưới kính hiển vi ánh sáng phân cực của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.3 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiệt trọng (trên) và biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (dưới) của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.4 là hình vẽ thể hiện các đường cong DVS động (trên) và đẳng nhiệt (dưới) của dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.5 là hình vẽ thể hiện các đặc tính hòa tan của viên nén 20mg chứa dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (Lõi so với vỏ bao).

Fig.6 là hình vẽ thể hiện biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetric - DSC) của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.7 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.8 là hình vẽ thể hiện đặc tính nồng độ-thời gian của huyết tương ở nam giới trưởng thành khỏe mạnh được cho dùng liều đơn 20mg của hợp chất A theo đường miệng.

Fig.9 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.10 là hình vẽ thể hiện biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetric - DSC) của dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.11 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.12 là hình vẽ thể hiện biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetric - DSC) của dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.13 là hình vẽ thể hiện biểu đồ đo nhiệt lượng quét vi sai (differential scanning calorimetric - DSC) của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Fig.14 là hình vẽ thể hiện biểu đồ nhiễu xạ bột tia X của dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

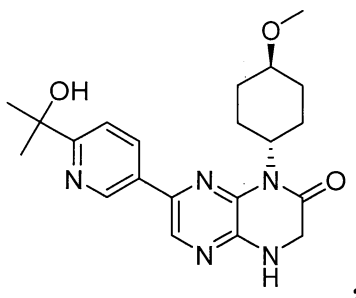
Để tạo điều kiện cho việc hiểu sáng chế dễ dàng hơn, các thuật ngữ được định nghĩa dưới đây.

Nhìn chung, danh pháp được sử dụng trong bản mô tả này và trong các quy trình trong phòng thí nghiệm trong ngành hóa hữu cơ, hóa dược phẩm, và dược phẩm được mô tả trong bản mô tả này là các danh pháp đã được biết rõ và thường được sử dụng trong lĩnh vực này. Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng trong bản mô tả này nói chung có ý nghĩa giống như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của phân bộ này.

Cần lưu ý rằng nếu có sự không nhất quán giữa cấu trúc được mô tả và tên gọi của cấu trúc đó, cấu trúc được mô tả được ưu tiên hơn. Ngoài ra, nếu hóa học lập thể của cấu trúc hoặc phần của cấu trúc không được biểu thị bằng, ví dụ, đường nét đậm hoặc đường nét đứt, cấu trúc hoặc phần cấu trúc đó được hiểu là bao hàm tất cả các chất đồng phân lập thể của nó.

Thuật ngữ “hợp chất A” chỉ hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, còn có tên hóa học là 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-

3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on và 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((1R*,4R*)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, có công thức cấu tạo sau:



bao gồm các muối được dụng, các chất đồng vị, dạng rắn và các chất chuyển hóa của nó.

Hợp chất A có thể được điều chế theo phương pháp được mô tả trong các Công bố đơn Patent Mỹ số 2010/0216781 và 2011/0137028, phần bộc lộ của mỗi tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ. Hợp chất A cũng có thể được tổng hợp theo các phương pháp khác hiển nhiên với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dựa trên phần bộc lộ trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “đối tượng” chỉ động vật, bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, động vật linh trưởng (ví dụ, con người) bò, lợn, cừu, dê, ngựa, chó, mèo, thỏ, chuột hoặc chuột nhắt. Các thuật ngữ “đối tượng” và “người bệnh” được sử dụng trong bản mô tả này có thể thay thế cho nhau để chỉ, ví dụ, đối tượng là động vật có vú, chẳng hạn như đối tượng là con người, theo một phương án là con người. Theo một số phương án, đối tượng mắc bệnh hoặc có nguy cơ mắc bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được đề xuất trong bản mô tả này.

Thuật ngữ “điều trị” chỉ việc làm thuyên giảm toàn bộ hoặc một phần bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý được đề xuất trong bản mô tả này, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc làm chậm hoặc làm ngừng sự tiến triển hoặc sự trầm trọng thêm thêm của các bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý này.

Thuật ngữ “phòng ngừa” có nghĩa là sự phòng ngừa sự tấn công, tái phát, hoặc lây lan bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh được đề cập trong bản mô tả này, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh, ở đối tượng có nguy cơ tiến triển bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng bệnh lý này.

Thuật ngữ “lượng có tác dụng” hoặc “lượng có tác dụng điều trị”, theo một phương án, chỉ lượng hợp chất A có khả năng làm thuyên giảm, toàn bộ hoặc một phần, một hoặc nhiều triệu chứng đi kèm với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh được đề cập trong bản mô tả này, hoặc làm chậm hoặc làm ngừng sự tiến triển hoặc sự trầm trọng thêm của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này; theo phương án khác, lượng có khả năng ngăn chặn hoặc tạo ra sự phòng ngừa đối với bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng đang có hoặc có nguy cơ phát triển bệnh, rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, như bệnh ung thư, các tình trạng viêm, các tình trạng bệnh miễn dịch, các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh tiểu đường, bệnh béo phì, các rối loạn thần kinh, các bệnh do lão hóa, hoặc các tình trạng bệnh tim mạch, và/hoặc các tình trạng bệnh có thể được điều trị hoặc phòng ngừa bằng cách ức chế con đường kinaza, ví dụ, con đường mTOR/P13K/Akt. Theo một phương án, lượng có tác dụng của hợp chất là lượng ức chế kinaza trong tế bào, ví dụ như, in vitro hoặc in vivo. Theo một số phương án, kinaza là TOR kinaza. Theo các phương án cụ thể, lượng có tác dụng của hợp chất ức chế kinaza trong tế bào khoảng 10%, khoảng 20%, khoảng 30%, khoảng 40%, khoảng 50%, khoảng 60%, khoảng 70%, khoảng 80%, khoảng 90% hoặc khoảng 99%, so với hoạt tính của kinaza trong tế bào không được điều trị. Theo một phương án, “lượng có tác dụng” chỉ lượng của hợp chất A có khả năng làm thuyên giảm, toàn bộ hoặc một phần, các triệu chứng đi kèm với khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sarcoma cơ trơn, hoặc u cận hạch, bao gồm các khối u rắn tiến triển), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, hoặc làm chậm hoặc làm ngừng sự tiến triển hoặc mức độ trầm trọng của các triệu chứng, hoặc điều trị hoặc phòng ngừa khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sarcoma cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy ở đối tượng đang có hoặc có nguy cơ có khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy. Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này, mong đợi là lượng có tác dụng của hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả này có thể thay đổi tùy thuộc vào chỉ định điều trị, tức là, lượng có tác dụng của hợp chất để điều trị cho người bệnh mắc, hoặc có nguy cơ mắc các tình trạng viêm có thể khác so với lượng có tác dụng của hợp

chất để điều trị cho người bệnh mắc, hoặc có nguy cơ mắc các rối loạn khác, ví dụ, rối loạn được đề cập trong bản mô tả này.

Đối với khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch, bao gồm các khối u rắn tiến triển), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, sự ức chế có thể được đánh giá bằng cách làm ức chế hoặc làm chậm sự tiến triển bệnh, ức chế sự phát triển của khối u, làm giảm hoặc làm thoái lui (các) khối u sơ cấp và/hoặc thứ cấp, làm giảm các triệu chứng đi kèm với khối u, cải thiện chất lượng cuộc sống, ức chế các yếu tố tiết từ khối u (bao gồm các hormon tiết từ khối u, như các hormon góp phần gây ra hội chứng caxinoit), làm giảm dấu chuẩn hormon nội tiết (ví dụ, chromogranin, gastrin, serotonin, và/hoặc glucagon), trì hoãn sự xuất hiện hoặc sự tái phát các khối u sơ cấp hoặc thứ cấp, làm chậm sự phát triển các khối u sơ cấp và/hoặc thứ cấp, làm giảm sự xuất hiện các khối u sơ cấp hoặc thứ cấp, làm chậm hoặc làm suy giảm độ trầm trọng của các tác động thứ cấp của bệnh, làm ngừng sự phát triển của khối u và/hoặc sự thoái lui của khối u, làm tăng thời gian để tiến triển (Time To Progression - TTP), làm tăng sự sống sót không tiến triển bệnh (Progression Free Survival - PFS), làm tăng tỉ lệ sống sót toàn diện (overall survival - OS), ngoài các tác dụng khác. OS như được sử dụng ở đây để chỉ thời gian từ khi được chọn ngẫu nhiên đến khi chết do nguyên nhân bất kỳ, và được đánh giá trong nhóm người bệnh dự định điều trị. TTP như được sử dụng ở đây để chỉ thời gian từ khi được chọn ngẫu nhiên cho đến khi tiến triển khối u mục tiêu; TTP không bao gồm chết. Như được sử dụng ở đây, PFS thời gian từ khi được chọn ngẫu nhiên cho đến khi tiến triển khối u mục tiêu hoặc chết. Theo một phương án, tỷ lệ PFS được tính bằng cách sử dụng ước lượng Kaplan-Meier. Ở mức độ cao nhất, sự ức chế hoàn toàn, được đề cập trong bản mô tả là sự ngăn ngừa hoặc hóa ngăn ngừa. Trong ngữ cảnh này, thuật ngữ “ngăn ngừa” bao gồm việc ngăn ngừa sự khởi phát triệu chứng lâm sàng của khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch, bao gồm các khối u rắn tiến triển), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy altogether hoặc preventing the onset of a

preclinically evident stage of a solid tumor (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch, bao gồm các khối u rắn tiến triển), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy. Thuật ngữ này còn bao gồm việc ngăn ngừa sự biến đổi thành tế bào ác tính hoặc ngăn chặn hoặc đảo ngược sự tiến triển của tế bào tiền ác tính thành tế bào ác tính. Thuật ngữ này bao gồm việc điều trị dự phòng cho người bệnh có nguy cơ phát triển khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch, bao gồm các khối u rắn tiến triển), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy.

Thuật ngữ “bệnh ung thư” chỉ bất kỳ trong số nhiều khối u ác tính được đặc trưng bởi sự tăng sinh của tế bào mà có thể xâm lấn sang mô xung quanh và di căn tới các vị trí mới trong cơ thể. Cả khối u lành tính và khối u ác tính đều được phân loại theo loại mô mà chúng được phát hiện ở đó. Ví dụ, các khối u xơ là các khối u của mô liên kết dạng sợi, và các khối u melanin là sự sinh trưởng bất thường của các tế bào sắc tố (melanin). Các khối u ác tính có căn nguyên từ biểu mô, ví dụ, trong da, phế quản, và dạ dày, được gọi là ung thư biểu mô. Các khối u ác tính của biểu mô dạng tuyến như được tìm thấy ở vú, tuyến tiền liệt và ruột kết là đã biết dưới dạng ung thư biểu mô tuyến. Sự sinh trưởng ác tính của mô liên kết, ví dụ, mô cơ, sụn, bạch huyết, và xương, được gọi là sacôm. U lympho và bệnh bạch cầu là các bệnh ác tính xuất hiện ở các tế bào bạch cầu. Thông qua quá trình di căn, sự di cư của tế bào khối u đến các khu vực khác của cơ thể tạo nên các khối u tại các khu vực cách xa so với vị trí xuất hiện ban đầu. Các mô xương là một trong các vị trí thích hợp nhất của sự di căn của các khối u ác tính, chiếm khoảng 30% trong tất cả các trường hợp bệnh ung thư. Trong số các khối u ác tính, các bệnh ung thư phổi, vú, tuyến tiền liệt hoặc nhóm tương tự được biết một cách cụ thể là giống với sự di căn tới xương.

“Khối u rắn tiến triển” như được sử dụng trong bản mô tả này, có nghĩa là khối u rắn lây lan cục bộ, hoặc di căn hoặc lan đến bộ phận khác của cơ thể.

Theo các phương án cụ thể, việc điều trị có thể được đánh giá bởi tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (RECIST 1.1) (xem Thereasse P., et al. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. J. of the National Cancer Institute; 2000; (92) 205-216 và Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228–247). Các đáp ứng toàn diện đối với tất cả các dạng kết hợp có thể của các đáp ứng khối u trong các thương tổn đích hoặc thương tổn không phải đích có hoặc không có sự xuất hiện của các thương tổn mới như sau:

Các thương tổn đích	Các thương tổn không phải đích	Các thương tổn mới	Đáp ứng toàn diện
CR	CR	Không	CR
CR	Đáp ứng không hoàn toàn/SD	Không	PR
PR	Không-PD	Không	PR
SD	Không-PD	Không	SD
PD	Bất kỳ	Có hoặc không	PD
Bất kỳ	PD	Có hoặc không	PD
Bất kỳ	Bất kỳ	Có	PD

CR = đáp ứng hoàn toàn; PR = đáp ứng một phần; SD = bệnh ổn định; và PD = bệnh tiến triển.

Đối với việc đánh giá các thương tổn đích, đáp ứng hoàn toàn (CR) là sự biến mất của tất cả các thương tổn đích, đáp ứng một phần (PR) là giảm ít nhất 30% ở tổng đường kính dài nhất của thương tổn đích, so với tổng đường kính dài nhất cơ sở, bệnh tiến triển (PD) là tăng ít nhất 20% ở tổng đường kính dài nhất của các thương tổn đích, so với tổng đường kính dài nhất nhỏ nhất được ghi lại từ khi bắt đầu điều trị hoặc xuất hiện một hoặc nhiều thương tổn mới và bệnh ổn định (SD) không giảm đủ điều kiện đối với đáp ứng

một phần mà cũng không tăng đủ điều kiện đối với bệnh tiến triển, so với tổng đường kính dài nhất nhỏ nhất từ khi bắt đầu điều trị.

Đối với việc đánh giá các thương tổn không phải thương tổn đích, đáp ứng hoàn toàn (CR) là sự biến mất của tất cả các thương tổn không phải thương tổn đích và sự bình thường hóa của nồng độ dấu chuẩn khối u; đáp ứng không hoàn toàn/bệnh ổn định (SD) là sự tồn tại dai dẳng của một hoặc nhiều tổn thương không phải đích và/hoặc sự duy trì của nồng độ dấu chuẩn khối u cao hơn giới hạn nồng độ bình thường, và bệnh tiến triển (PD) là sự xuất hiện của một hoặc nhiều thương tổn mới và/hoặc sự tiến triển rõ rệt của các thương tổn không phải thương tổn đích đã có.

Theo các phương án nhất định, việc điều trị u lymphô có thể được đánh giá bằng các Tiêu chuẩn Hội thảo Quốc tế (International Workshop Criteria (IWC)) đối với u lymphô không Hodgkin (NHL) (xem Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586), sử dụng các định nghĩa đáp ứng và kết quả được thể hiện dưới đây:

Đáp ứng	Xác định	Khối hạch	Lá lách, gan	Tủy xương
CR	Sự biến mất của toàn bộ bằng chứng của bệnh	(a) FDG-avid hoặc PET dương tính trước khi điều trị; khối có kích thước bất kỳ được cho phép nếu PET âm tính (b) FDG-avid biến đổi hoặc PET âm tính; thoái lui trở về kích cỡ bình thường trên CT	Không có hạch sờ thấy được, biến mất	Sạch căn động trên sinh thiết lặp lại; nếu không xác định được bằng hình thái, hóa mô miễn dịch có thể âm tính

Đáp ứng	Xác định	Khối hạch	Lá lách, gan	Tủy xương
PR	Thoái lui bệnh có thể đo được và không có vị trí mới	Giảm $\geq 50\%$ về SPD lên đến 6 khối nổi bật lớn nhất; các hạch khác không tăng kích thước (a) FDG-avid hoặc PET dương tính trước khi điều trị; một hoặc nhiều PET dương tính tại vị trí liên quan trước đó (b) FDG-avid thay đổi hoặc PET âm tính; thoái lui trên CT	giảm $\geq 50\%$ về SPD của hạch (đối với hạch đơn về đường kính ngang lớn nhất); không giảm kích thước của gan hoặc lá lách	Không phù hợp nếu dương tính trước khi điều trị; loại tế bào cần được chỉ rõ
SD	Không đạt được CR/PR hoặc PD	(a) FDG-avid hoặc PET dương tính trước khi điều trị; PET dương tính ở các vị trí trước của bệnh và không có vị trí mới trên CT hoặc PET (b) FDG-avid thay đổi hoặc PET âm tính; không thay đổi về kích thước của thương tổn trước trên CT		

Đáp ứng	Xác định	Khối hạch	Lá lách, gan	Tủy xương
PD hoặc bệnh tái phát	Thương tổn mới bất kỳ hoặc tăng khoảng $\geq 50\%$ vị trí liên quan trước đó từ điểm đáy	Xuất hiện các thương tổn mới $\geq 1,5\text{cm}$ ở trục bất kỳ, tăng $\geq 50\%$ ở SPD của nhiều hơn một hạch, hoặc tăng $\geq 50\%$ về đường kính dài nhất của hạch được xác định trước đó $\geq 1\text{ cm}$ trong trục ngắn Các thương tổn PET dương tính nếu u lymphô FDG-avid hoặc PET dương tính trước khi điều trị	Tăng $\geq 50\%$ từ điểm đáy ở SPD của thương tổn bất kỳ trước đó	Vị trí liên quan mới hoặc tái phát

Các chữ viết tắt: CR, thuyên giảm hoàn toàn; FDG, [^{18}F]florodeoxyglucoza; PET, (positron emission tomography) chụp cắt lớp bức xạ Positron; CT, (computed tomography) chụp cắt lớp điện toán; PR, thuyên giảm một phần; SPD, tổng kết quả của đường kính; SD, bệnh ổn định; PD, bệnh tiến triển.

Kết quả	Người bệnh	Định nghĩa	Được đo từ
Sơ cấp			
Sống còn toàn bộ	Toàn bộ	Chết do nguyên nhân bất kỳ	Bắt đầu nghiên cứu
Sống sót mà bệnh không tiến triển	Toàn bộ	Tiến triển bệnh hoặc chết do nguyên nhân bất kỳ	Bắt đầu nghiên cứu
Thứ cấp			
Sống sót mà không có biến cố	Toàn bộ	Điều trị thất bại hoặc chết do nguyên nhân bất kỳ	Bắt đầu nghiên cứu
Thời gian để tiến triển	Toàn bộ	Thời gian để tiến triển hoặc chết do u lymphô	Bắt đầu nghiên cứu
Sống sót mà không có bệnh	Trong CR	Thời gian để tái phát hoặc chết do u lymphô hoặc độc tính tế bào cấp tính của phép điều trị	Dẫn chứng bằng tài liệu của đáp ứng
Thời gian đáp ứng	Trong CR hoặc PR	Thời gian để tái phát hoặc tiến triển	Dẫn chứng bằng tài liệu của đáp ứng
Sống sót đặc biệt với u lymphô	Toàn bộ	Thời gian đến khi chết do u lymphô	Bắt đầu nghiên cứu

Kết quả	Người bệnh	Định nghĩa	Được đo từ
Thời gian đến lần điều trị tiếp theo	Toàn bộ	Thời gian đến lần điều trị mới	Kết thúc điều trị sơ bộ

Các chữ viết tắt: CR: thuyên giảm hoàn toàn; PR: thuyên giảm một phần.

Theo một phương án, kết quả của u lymphô là bằng chứng về lợi ích lâm sàng. Lợi ích lâm sàng có thể phản ánh sự cải thiện chất lượng sự sống, hoặc giảm các triệu chứng của người bệnh, nhu cầu truyền máu, nhiễm trùng thường xuyên, hoặc các thông số khác. Thời gian để tái xuất hiện hoặc tiến triển các triệu chứng đi kèm với u lymphô cũng có thể được sử dụng trong kết quả này.

Theo các phương án nhất định, việc điều trị đa u tủy có thể được đánh giá bằng các Tiêu chuẩn đáp ứng đồng nhất quốc tế (cho bệnh đa u tủy (IURC) (xem Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7), sử dụng định nghĩa đáp ứng và kết quả được thể hiện dưới đây:

Loại đáp ứng phụ	Các tiêu chuẩn đáp ứng ^a
sCR	CR như được định nghĩa dưới đây cộng với Tỷ lệ FLC bình thường và Sự không có mặt các tế bào dòng vô tính trong tủy xương ^b bằng phương pháp hóa mô miễn dịch hoặc huỳnh quang miễn dịch ^c
CR	Cố định miễn dịch âm tính trên huyết thanh và nước tiểu và Sự biến mất của u tương bào mô mềm bất kỳ và <5% tế bào huyết tương trong tủy xương ^b

Loại đáp ứng phụ	Các tiêu chuẩn đáp ứng ^a
VGPR	M-protein trong huyết thanh và nước tiểu có thể phát hiện được bằng phương pháp cố định miễn dịch nhưng không phát hiện được trên điện di hoặc giảm 90% hoặc nhiều hơn M-protein trong huyết thanh cộng với nồng độ M-protein trong nước tiểu <100mg mỗi 24 giờ
PR	Giảm $\geq 50\%$ M-protein trong huyết thanh và giảm M-protein trong nước tiểu 24 giờ $\geq 90\%$ hoặc đến <200mg mỗi 24 h Nếu M-protein trong huyết thanh và trong nước tiểu không thể đo được,^d đòi hỏi sự giảm $\geq 50\%$ sự khác biệt giữa các mức FLC có liên quan và không liên quan thay cho các tiêu chuẩn M-protein Nếu M-protein trong huyết thanh và trong nước tiểu không thể đo được, và thử nghiệm ánh sáng không huyết thanh cũng không thể đo được, đòi hỏi sự giảm $\geq 50\%$ tế bào huyết tương của M-protein, với điều kiện tỷ lệ phần trăm tế bào huyết tương trong tủy xương cơ sở là $\geq 30\%$ Ngoài các tiêu chuẩn được nêu trên, nếu có ở đường cơ sở, cũng yêu cầu giảm $\geq 50\%$ về kích thước u tương bào mô mềm
SD (không được khuyến nghị sử dụng làm chất chỉ thị của đáp ứng; độ ổn định của bệnh được mô tả tốt nhất bằng cách cung cấp ước tính thời gian để tiến triển)	Không đáp ứng các tiêu chuẩn đối với CR, VGPR, PR hoặc bệnh tiến triển

Các chữ viết tắt: CR, đáp ứng hoàn toàn; FLC, chuỗi nhẹ tự do; PR, đáp ứng một phần; SD, bệnh ổn định; sCR, đáp ứng hoàn toàn nghiêm ngặt; VGPR, đáp ứng một phần rất tốt; ^aTất cả các loại đáp ứng yêu cầu hai đánh giá liên tiếp được thực hiện ở thời điểm bất kỳ trước khi thiết lập liệu pháp điều trị mới bất kỳ; tất cả các loại đáp ứng cũng không yêu cầu bằng chứng đã biết về các thương tổn tiến triển hoặc hình thành mới nếu các nghiên cứu bằng tia X được thực hiện. Không đòi hỏi các nghiên cứu bằng tia X để thỏa mãn các yêu cầu về đáp ứng này; ^bXác nhận bằng cách lặp lại sinh thiết tủy xương là không cần thiết; ^cSự có mặt/không có mặt của các tế bào dòng vô tính dựa trên tỷ lệ κ/λ . Tỷ lệ κ/λ bất thường bằng phương pháp hóa miễn dịch và/hoặc miễn dịch huỳnh quang cần tối thiểu 100 tế bào huyết tương để phân tích. Tỷ lệ bất thường phản ánh sự có mặt của dòng bất thường là $\kappa/\lambda >4:1$ hoặc $<1:2$. ^dBệnh có thể đo được được xác định bằng ít nhất một trong các thông số sau: Tế bào huyết tương trong tủy xương $\geq 30\%$; M-protein trong huyết thanh ≥ 1 g/dl (≥ 10 gm/l)[10 g/l]; M-protein trong nước tiểu ≥ 200 mg/24 h; Thử nghiệm FLC huyết thanh: Mức FLC có liên quan ≥ 10 mg/dl (≥ 100 mg/l); với điều kiện tỷ lệ FLC huyết thanh là bất thường.

Các quy trình, qui ước và định nghĩa được mô tả dưới đây đưa ra hướng dẫn thực hiện các khuyến cáo từ Đánh giá đáp ứng đối với nhóm hoạt động ung thư – thần kinh (Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group) liên quan đến các tiêu chuẩn đáp ứng đối với u thần kinh đệm cấp độ cao (Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. J Clin Oncol 2010; 28: 1963-1972). Các cải biến sơ bộ đối với các tiêu chuẩn của RANO về tiêu chuẩn Đáp ứng thời điểm (Time Point Responses (TPR)) có thể bao gồm việc đưa vào các qui ước hoạt động để xác định các thay đổi về liều glucocorticoid, và việc loại bỏ yếu tố làm xấu lâm sàng của đối tượng để tập trung vào đánh giá X quang mục tiêu. Chụp cắt lớp MRI cơ sở được xác định theo đánh giá được thực hiện ở cuối thời kỳ nghỉ sau phẫu thuật, trước khi bắt đầu lại việc điều trị bằng hợp chất. MRI cơ sở được sử dụng làm đối chứng để đánh giá đáp ứng hoàn toàn (CR) và đáp ứng một phần (PR). Trong khi đó, SPD nhỏ nhất (tổng các kết quả của đường kính trục giao) thu được ở đường cơ sở hoặc ở các đánh giá tiếp theo sẽ được chỉ định là đánh giá điểm đáy và được sử dụng làm đối chứng để xác định sự tiến triển. Trong 5 ngày trước khi chụp cắt lớp MRI được xác định theo quy trình chuẩn bất kỳ, các đối tượng không tiếp nhận glucocorticoid hoặc đang tiếp nhận liều ổn

định của glucocorticoit. Liều ổn định được xác định là liều hàng ngày như nhau trong 5 ngày liên tiếp trước khi chụp cắt lớp MRI. Nếu liều glucocorticoit định trước được thay đổi trong 5 ngày trước khi chụp cắt lớp cơ sở, cần phải chụp cắt lớp cơ sở mới với việc sử dụng glucocorticoit đáp ứng điều kiện được mô tả trên đây. Các định nghĩa sau sẽ được sử dụng.

Các thương tổn đo được: Các thương tổn đo được là các thương tổn tăng cường tương phản có thể được đo trong không gian hai chiều. Một số đo được lấy từ đường kính khối u gia tăng tối đa (còn được gọi là đường kính dài nhất, LD). Đường kính trục giao lớn nhất được đo trên cùng hình ảnh. Các con trỏ chữ thập của các số đo hai chiều nên giao nhau và tích số của các đường kính này sẽ được tính.

Đường kính nhỏ nhất: hình ảnh được lấy trọng số T1 trong đó các đoạn có kích thước 5 mm với 1 mm cách quãng. LD nhỏ nhất của thương tổn có thể đo được được đặt là 5 mm trên 5 mm. Các đường kính lớn nhất có thể cần để tính vào và/hoặc chỉ định dưới dạng các thương tổn đích. Sau đường cơ sở, các thương tổn đích mà trở nên nhỏ hơn so với yêu cầu tối thiểu để đo hoặc trở nên không thể đo được hai chiều sẽ được ghi nhận ở trị số mặc định là 5 mm đối với mỗi đường kính dưới 5 mm. Các thương tổn biến mất sẽ được ghi nhận là 0 mm trên 0 mm.

Các thương tổn nhiều tâm: Các thương tổn mà được xem là có nhiều tâm (trái ngược với liên tục) là các thương tổn trong đó có mô não bình thường xen giữa hai (hoặc nhiều) thương tổn. Đối với các thương tổn nhiều tâm mà là các điểm tăng cường rời rạc, phương pháp là đo riêng từng thương tổn tăng cường mà đáp ứng tiêu chuẩn. Nếu không có mô não bình thường giữa hai (hoặc nhiều) thương tổn, chúng được xem là cùng thương tổn.

Các thương tổn không thể đo được: Tất cả các thương tổn mà không đáp ứng tiêu chuẩn đối với bệnh có thể đo được như được xác định nêu trên sẽ được xem là các thương tổn không thể đo được, cũng như tất cả các thương tổn không gia tăng và các thương tổn thực sự không đo được. Các thương tổn không thể đo được bao gồm các tiêu điểm gia tăng mà bé hơn đường kính nhỏ nhất xác định (tức là, nhỏ hơn 5 mm theo 5 mm), các thương tổn không gia tăng (ví dụ, như được thấy trên hình ảnh sau tương phản lấy trọng số T1, lấy trọng số T2, hoặc các hình ảnh tái hồi đảo ngược giảm đậm độ dịch (fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)), các thương tổn chảy máu, các thương tổn

phần lớn là dạng nang hoặc hoại tử, và u màng não mềm. Các thương tổn chảy máu thường có cường độ tín hiệu cao nội tại được lấy trọng số T1 mà có thể được hiểu sai là khối u tăng cường, và vì lý do này, hình ảnh được lấy trọng số T1 trước tương phản có thể được kiểm tra để loại trừ đường cơ sở hoặc sự chảy máu cận cấp tính có khoảng dừng.

Ở đường cơ sở, các thương tổn sẽ được phân loại như sau: Các thương tổn đích: Đến 5 thương tổn có thể đo được có thể được chọn làm các thương tổn đích với mỗi phép đo ít nhất là 10 mm trên 5 mm, biểu thị cho bệnh của đối tượng; Các thương tổn không phải thương tổn đích: Tất cả các thương tổn khác, bao gồm các thương tổn không thể đo được (bao gồm các tác động và phát hiện T2/FLAIR) và thương tổn đo được bất kỳ không được chọn làm thương tổn đích. Ở đường cơ sở, các thương tổn đích là các thương tổn được đo như mô tả trong phần định nghĩa đối với các thương tổn có thể đo được và SPD của toàn bộ các thương tổn đích được xác định. Sự có mặt của toàn bộ các thương tổn khác sẽ được đưa vào tài liệu. Trong toàn bộ đánh giá sau khi điều trị, việc phân loại cơ sở các thương tổn là thương tổn đích và các thương tổn không phải thương tổn đích được duy trì và các thương tổn sẽ được đưa vào tài liệu và được mô tả theo một kiểu thống nhất theo thời gian (ví dụ, được ghi lại theo cùng một thứ tự trong tư liệu nguồn và eCRF). Toàn bộ các thương tổn đo được và không đo được phải được đánh giá nhờ sử dụng cùng một phương pháp như ở đường cơ sở (ví dụ, các đối tượng cần được chụp ảnh trên cùng máy chụp cộng hưởng từ MRI hoặc ít nhất cùng cường độ từ) trong khoảng thời gian của nghiên cứu để làm giảm khó khăn trong việc giải thích các thay đổi. Ở mỗi đánh giá, các thương tổn đích sẽ được đo và SPD được tính toán. Các thương tổn không phải thương tổn đích sẽ được đánh giá về chất lượng và thương tổn mới, nếu có, sẽ được lập tư liệu riêng. Ở mỗi đánh giá, đáp ứng thời điểm sẽ được xác định đối với các thương tổn đích, các thương tổn không phải thương tổn đích, và thương tổn mới. Sự tiến triển khối u có thể được thiết lập ngay cả khi chỉ có một tập hợp nhỏ các thương tổn được đánh giá. Tuy nhiên, trừ phi quan sát được sự tiến triển, tình trạng khách quan (bệnh ổn định, PR hoặc CR) chỉ có thể được xác định khi tất cả các thương tổn được đánh giá.

Các đánh giá xác nhận đối với toàn bộ đáp ứng thời điểm CR và PR sẽ được thực hiện ở đánh giá tiếp theo theo chương trình, nhưng việc xác nhận có thể không xảy ra nếu việc chụp có khoảng cách < 28 ngày. Đáp ứng tốt nhất, kết hợp các yêu cầu xác nhận, sẽ thu được từ các thời điểm tuần tự.

Thuật ngữ “tiếp xúc” nghĩa là chỉ việc kết hợp tác nhân điều trị bệnh và tế bào hoặc mô với nhau để xảy ra tác động vật lý và/hoặc hóa học là kết quả của sự tiếp xúc này. Bước cho tiếp xúc có thể xảy ra in vitro, ex vivo, hoặc in vivo. Theo một phương án, tác nhân điều trị bệnh được cho tiếp xúc với tế bào trong nuôi cấy tế bào (in vitro) để xác định hiệu quả của tác nhân điều trị bệnh này trên tế bào. Theo phương án khác, bước cho tác nhân điều trị bệnh tiếp xúc với tế bào hoặc mô bao gồm việc sử dụng tác nhân điều trị bệnh cho đối tượng có tế bào hoặc mô cần được cho tiếp xúc.

Thuật ngữ “dạng rắn” để chỉ dạng vật lý mà không chiếm ưu thế hơn ở trạng thái lỏng hoặc khí. Như được sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ “dạng rắn,” khi được sử dụng ở đây để nói đến hợp chất A, chỉ dạng vật lý chứa hợp chất A mà không chiếm ưu thế hơn ở trạng thái lỏng hoặc khí. Dạng rắn có thể là dạng tinh thể, dạng vô định hình, hoặc hỗn hợp của chúng. Theo các phương án nhất định, dạng rắn có thể là tinh thể lỏng. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “dạng rắn chứa hợp chất A” bao gồm các dạng tinh thể chứa hợp chất A, dạng vô định hình chứa hợp chất A, và hỗn hợp của chúng.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ định khác, thuật ngữ “tinh thể” khi được sử dụng để mô tả hợp chất, chất, cải biến, vật liệu, thành phần hoặc sản phẩm, trừ khi được chỉ định khác, có nghĩa là hợp chất, chất, cải biến, vật liệu, thành phần hoặc sản phẩm gần như là tinh thể như được xác định bởi nhiễu xạ tia X. Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, Lippincott, Williams and Wilkins, Baltimore, MD (2005); The United States Pharmacopeia, 23rd ed., 1843-1844 (1995).

Thuật ngữ “dạng tinh thể” để chỉ dạng rắn là tinh thể. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể bao gồm muối. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể gần như không chứa các dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể chứa ít hơn khoảng 1%, ít hơn khoảng 2%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 6%, ít hơn khoảng 7%, ít hơn khoảng 8%, ít hơn khoảng 9%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 25%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 35%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 45%, hoặc ít hơn khoảng 50% trọng lượng của một hoặc nhiều dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc hóa học. Theo các phương án nhất định, dạng tinh thể của chất có thể tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc

hóa học khoảng 99%, khoảng 98%, khoảng 97%, khoảng 96%, khoảng 95%, khoảng 94%, khoảng 93%, khoảng 92%, khoảng 91%, hoặc khoảng 90%.

Thuật ngữ “vô định hình” hoặc “dạng vô định hình” nghĩa là chất, thành phần, hoặc sản phẩm được nói đến là gần như không phải tinh thể như được xác định bởi nhiễu xạ tia X. Cụ thể, thuật ngữ “dạng vô định hình” mô tả dạng rắn hỗn loạn, tức là, dạng rắn không có trật tự tinh thể xa. Theo các phương án nhất định, dạng vô định hình của chất có thể gần như không chứa các dạng vô định hình và/hoặc các dạng tinh thể khác. Theo các phương án nhất định, dạng vô định hình của chất có thể chứa ít hơn khoảng 1%, ít hơn khoảng 2%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 25%, ít hơn khoảng 30%, ít hơn khoảng 35%, ít hơn khoảng 40%, ít hơn khoảng 45%, hoặc ít hơn khoảng 50% trọng lượng của một hoặc nhiều dạng vô định hình khác và/hoặc các dạng tinh thể khác về trọng lượng. Theo các phương án nhất định, dạng vô định hình của chất có thể tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc hóa học. Theo các phương án nhất định, dạng vô định hình của chất tinh khiết về mặt vật lý và/hoặc hóa học khoảng 99%, khoảng 98%, khoảng 97%, khoảng 96%, khoảng 95%, khoảng 94%, khoảng 93%, khoảng 92%, khoảng 91%, hoặc khoảng 90%.

Thuật ngữ “đồng tinh thể” để chỉ cấu trúc tinh thể gồm hai hoặc nhiều thành phần.

Thuật ngữ “solvat” để chỉ cấu trúc tinh thể gồm hàm lượng theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng của dung môi kết hợp trong cấu trúc tinh thể này.

Thuật ngữ “hydrat” để chỉ cấu trúc tinh thể gồm hàm lượng theo hệ số tỷ lượng hoặc không theo hệ số tỷ lượng của nước kết hợp trong cấu trúc tinh thể này.

Các phương pháp để xác định đặc tính của các dạng tinh thể và dạng vô định hình khác bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, phân tích nhiệt trọng (TGA), đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), nhiễu xạ bột tia X (XRPD), nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, phổ dao động, ví dụ, phổ hồng ngoại (IR) và phổ Raman, phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) trạng thái rắn và dung dịch, kính hiển vi quang học, kính hiển vi quang học bàn soi nóng, kính hiển vi điện tử quét (SEM), tinh thể học điện tử và phân tích định lượng, phân tích cỡ hạt (PSA), phân tích diện tích bề mặt, đo độ hòa tan, đo độ phân rã, phân tích nguyên tố, và phân tích Karl Fischer. Các thông số đơn vị tế bào đặc trưng có thể được xác định bằng cách sử dụng một hoặc nhiều phương pháp như, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễu xạ tia

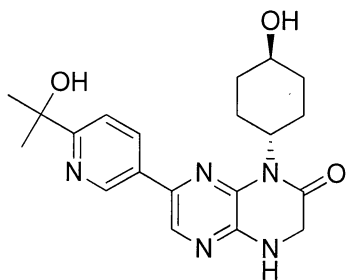
X và nhiều xạ neutron, bao gồm nhiều xạ đơn tinh thể và nhiều xạ bột. Các phương pháp hữu dụng để phân tích dữ liệu nhiều xạ bột bao gồm lọc thông số, như lọc Rietveld, có thể được sử dụng, ví dụ, để phân tích các đỉnh nhiễu xạ liên quan đến một pha trong mẫu chứa nhiều hơn một pha rắn. Các phương pháp khác hữu dụng để phân tích dữ liệu nhiễu xạ bột bao gồm chỉ số hóa đơn vị tế bào, cho phép người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực xác định các thông số của đơn vị tế bào từ mẫu chứa bột tinh thể.

Thuật ngữ “(các) muối được dụng” để chỉ muối được điều chế từ axit hoặc bazơ được dụng không độc bao gồm axit và bazơ vô cơ và axit và bazơ hữu cơ. Các muối cộng bazơ được dụng thích hợp của hợp chất A bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các muối kim loại được tạo ra từ nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri và kẽm hoặc các muối hữu cơ được tạo ra từ lysin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin) và procain. Các axit không độc thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit vô cơ và hữu cơ như axit axetic, alginic, antranilic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etensulfonic, formic, fumaric, furoic, galacturonic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, brom hydric, clo hydric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, muxic, nitric, pamoic, pantotenic, phenylaxetic, phosphoric, propionic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, sulfuric, tartaric, và p-axit toluensulfonic. Các axit không độc cụ thể bao gồm axit clo hydric, brom hydric, phosphoric, sulfuric, và metansulfonic. Do đó, ví dụ về muối cụ thể bao gồm muối hydroclorua và mesylat. Các hợp chất khác là đã biết trong lĩnh vực này, xem ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) hoặc Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Thuật ngữ “chất đồng vị” chỉ dạng bất kỳ của hợp chất A, bao gồm các chất chuyển hóa của nó, trong đó ít nhất một nguyên tử giàu đồng vị tự nhiên được thay thế bởi dạng giàu đồng vị mà khác với dạng đồng vị tự nhiên. Chất đồng vị có thể dựa trên sự thay thế của hydro cho đơteri và/hoặc triti. Tương tự, dạng phổ biến trong tự nhiên ^{12}C có thể được thay thế bằng ^{13}C hoặc ^{14}C , dạng phổ biến trong tự nhiên ^{14}N có thể được thay thế bằng ^{15}N , và dạng phổ biến trong tự nhiên ^{16}O bằng ^{17}O hoặc ^{18}O , và các dạng kết hợp bất kỳ của chúng. Các chất đồng vị khác có thể dựa trên việc làm giàu đồng vị của flo, lưu huỳnh, phospho, bo, và các nguyên tố tương tự. Các chất đồng vị có thể bao gồm việc thay thế số lượng nguyên tử bất kỳ trong hợp chất bằng các nguyên tử giàu đồng vị. Việc

làm giàu đồng vị có thể được thực hiện ở mức độ bất kỳ, bao gồm, làm giàu 1, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 70, 80, 90, 95, và 99, và 100%, bao gồm trị số bất kỳ nằm trong khoảng giữa và các phần của các trị số này.

Thuật ngữ “chất chuyển hóa” để chỉ dạng bất kỳ của hợp chất A được tạo ra khi sử dụng cho đối tượng. Theo một phương án, chất chuyển hóa của hợp chất A là chất chuyển hóa O-desmethyl (có tên là 1-((1r,4r)-4-hydroxycyclohexyl)-7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on), có công thức cấu tạo:



Thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” chỉ sai số chấp nhận được đối với một trị số cụ thể như được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, phụ thuộc một phần vào cách đo và xác định trị số này. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là nằm trong 1, 2, 3, hoặc 4 độ lệch chuẩn. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “khoảng” hoặc “xấp xỉ” có nghĩa là nằm trong 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0,5%, hoặc 0,05% của trị số hoặc khoảng đưa ra.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ định khác, mẫu chứa dạng tinh thể hoặc dạng vô định hình cụ thể mà “gần như tinh khiết,” ví dụ, hầu như không chứa dạng rắn khác và/hoặc các hợp chất hóa học khác, chứa, theo các phương án cụ thể, ít hơn khoảng 25%, ít hơn khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 9%, ít hơn khoảng 8%, ít hơn khoảng 7%, ít hơn khoảng 6%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2%, ít hơn khoảng 1%, ít hơn khoảng 0.75%, ít hơn khoảng 0,5%, ít hơn khoảng 0,25%, hoặc ít hơn khoảng 0,1% trọng lượng của một hoặc nhiều dạng rắn khác và/hoặc các hợp chất hóa học khác.

Như được sử dụng ở đây và trừ khi được chỉ định khác, mẫu hoặc chế phẩm mà “hầu như không chứa” một hoặc nhiều dạng rắn khác và/hoặc các hợp chất hóa học khác có nghĩa là chế phẩm này chứa, theo các phương án cụ thể, ít hơn khoảng 25%, ít hơn

khoảng 20%, ít hơn khoảng 15%, ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 9%, ít hơn khoảng 8%, ít hơn khoảng 7%, ít hơn khoảng 6%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 4%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2%, ít hơn khoảng 1%, ít hơn khoảng 0,75%, ít hơn khoảng 0,5%, ít hơn khoảng 0,25%, hoặc ít hơn khoảng 0,1% trọng lượng của một hoặc nhiều dạng rắn khác và/hoặc các hợp chất khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “(các) muối được dụng” để chỉ muối được điều chế từ axit hoặc bazơ được dụng không độc bao gồm axit và bazơ vô cơ và axit và bazơ hữu cơ. Các muối cộng bazơ được dụng thích hợp của hợp chất A bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở các muối kim loại được tạo ra từ nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri và kẽm hoặc các muối hữu cơ được tạo ra từ lysin, N,N'-dibenzyletylendiamin, cloprocain, cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin (N-metylglucamin) và procain. Các axit không độc thích hợp bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các axit hữu cơ và vô cơ như axit axetic, alginic, antranilic, benzensulfonic, benzoic, camphorsulfonic, xitric, etensulfonic, formic, fumaric, furoic, galacturonic, gluconic, glucuronic, glutamic, glycolic, brom hydric, clo hydric, isethionic, lactic, maleic, malic, mandelic, metansulfonic, muxic, nitric, pamoic, pantotenic, phenylaxetic, phosphoric, propionic, salixylic, stearic, suxinic, sulfanilic, sulfuric, tartaric, và axit p-toluensulfonic. Các axit không độc cụ thể bao gồm clo hydric, brom hydric, phosphoric, sulfuric, và axit metansulfonic. Do đó, ví dụ về các muối cụ thể bao gồm muối hydroclorua và mesylat. Các muối khác là đã biết trong lĩnh vực này, xem ví dụ, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) hoặc Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995).

Thuật ngữ “chất đồng phân lập thể” hoặc “tinh khiết về mặt đồng phân lập thể” chỉ một chất đồng phân lập thể của một hợp chất mà hầu như không chứa các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất đó. Ví dụ, hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết có một tâm không đối xứng sẽ gần như không chứa chất đồng phân đối ảnh ngược của hợp chất. Hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết có hai tâm không đối xứng sẽ hầu như không chứa các chất đồng phân không đối quang khác của hợp chất đó. Theo các phương án nhất định, hợp chất đồng phân lập thể tinh khiết chứa nhiều hơn khoảng 80% trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 20% trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, nhiều hơn khoảng 90% trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 10% trọng lượng của các chất đồng phân lập

thể khác của hợp chất, nhiều hơn khoảng 95% trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 5% trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất, hoặc nhiều hơn khoảng 97% trọng lượng của một chất đồng phân lập thể của hợp chất và ít hơn khoảng 3% trọng lượng của các chất đồng phân lập thể khác của hợp chất.

Dạng rắn của hợp chất A

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng rắn của hợp chất A hoặc muối được dụng của nó. Theo các phương án nhất định, dạng rắn này là tinh thể. Theo các phương án nhất định, dạng rắn này là dạng rắn chứa một thành phần. Theo các phương án nhất định, dạng rắn này là khan.

Mặc dù không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, một số dạng rắn được đặc trưng bởi các đặc tính vật lý, ví dụ, độ ổn định, độ hòa tan và tốc độ hòa tan, thích hợp đối với các dạng liều được phẩm và điều trị bệnh. Hơn nữa, Mặc dù không bị ràng buộc bởi lý thuyết cụ thể bất kỳ, một số dạng rắn được đặc trưng bởi các đặc tính vật lý (ví dụ, độ đặc, khả năng chịu nén, độ cứng, hình thái, tính phân tách, tính dính bám, độ hòa tan, khả năng hấp thụ nước, tính chất điện, đặc tính nhiệt, khả năng phản ứng ở trạng thái rắn, độ ổn định vật lý, và độ ổn định hóa học) ảnh hưởng đến các quy trình cụ thể (ví dụ, hiệu suất, lọc, rửa, làm khô, nghiền trộn, tạo viên nén, độ chảy, độ hòa tan, quy cách bào chế, và đông khô), các đặc tính này cho một số dạng rắn thích hợp để sản xuất các dạng liều rắn. Các đặc tính này có thể được xác định bằng cách sử dụng các kỹ thuật hóa phân tích cụ thể, bao gồm các kỹ thuật phân tích trạng thái rắn (ví dụ, nhiễu xạ tia X, kính hiển vi, quang phổ và phân tích nhiệt), như được mô tả ở đây và đã biết trong lĩnh vực này.

Dạng rắn được đề xuất (ví dụ, dạng A của hợp chất A) có thể được xác định đặc tính bằng cách sử dụng một số phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiễu xạ đơn tinh thể tia X, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), kính hiển vi (ví dụ, kính hiển vi điện tử quét (SEM)), phân tích nhiệt (ví dụ, đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng (TGA), và kính hiển vi bàn soi nóng), và quang phổ (ví dụ, hồng ngoại, Raman, và cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn). Cỡ hạt và sự phân bố cỡ hạt được đề xuất có thể được xác định bằng các phương pháp thông thường, như kỹ thuật tán xạ ánh sáng laze.

Độ tinh khiết của dạng rắn được đề xuất có thể được xác định bằng các phương pháp phân tích chuẩn, như sắc ký lớp mỏng (TLC), điện di trên gel, sắc ký khí, sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), và khối phổ (MS).

Cần phải hiểu rằng các giá trị số của đỉnh của mẫu nhiều xạ bột tia X có thể thay đổi một chút giữa các máy hoặc giữa các mẫu, và do đó các giá trị được nêu ra không được hiểu là tuyệt đối, nhưng với độ biến thiên cho phép, như $\pm 0,2$ độ hai-theta (xem ấn phẩm Dược điển Mỹ, trang 2228 (2003)).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng A của hợp chất A. Theo một phương án, dạng A của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên Fig.1. Theo một phương án, dạng A của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X gồm một hoặc nhiều đỉnh được liệt kê trong bảng 2. Theo phương án khác, dạng A của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,3, 8,8, 12,0, 13,2, 13,9, 14,4, 14,8, 16,5, 17,7, 18,2, 19,3, 19,5, 19,6, 21,0, 21,2, 21,7, 22,5, 24,1, 24,7, 25,0, 25,3, 26,5, 26,7, 28,3, 29,3, 29,5, 29,8, 30,5, 32,1, 33,3, 34,2 hoặc 34,6 độ. Theo phương án cụ thể, dạng A của hợp chất A có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,3, 8,8, 13,2, 16,5, 17,7, 18,2, 21,7 hoặc 26,5 độ. Theo phương án khác, dạng A của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,3, 13,2, 18,2 hoặc 21,7 độ. Theo phương án cụ thể, dạng A của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0 hoặc 26,5 độ. Theo phương án cụ thể, dạng A của hợp chất A có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy hoặc tám đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,0, 9,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5 hoặc 26,5 độ. Theo phương án khác, dạng A của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 8,0, 13,0, 18,2 hoặc 21,5 độ. Theo phương án khác, dạng A của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 13,0, 16,5, 18,2 hoặc 21,5 độ.

Theo phương án khác, dạng A của hợp chất A có biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng cơ bản như được thể hiện trên Fig.3. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng ít hơn khoảng 10%, ít hơn khoảng 5%, ít hơn khoảng 3%, ít hơn khoảng 2%, ít hơn khoảng 1%, ít hơn khoảng 0,5%, ít hơn khoảng 0,2%, ít hơn khoảng 0,1%, ít hơn khoảng 0,05%, hoặc ít hơn khoảng 0,03%, ví dụ,

khoảng 0,024%, trong khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 100°C trên biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng ít hơn khoảng 0,1% trong khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 100°C trên biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng khoảng 0,025% trong khoảng nhiệt độ từ 25°C đến 100°C trên biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện không có sự giảm trọng lượng cho đến khi phân hủy ở nhiệt độ khoảng 260°C trên biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A là khan. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A là không được solvat hóa.

Theo phương án khác nữa, dạng A của hợp chất A có biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Fig.4. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 201°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 199°C và nhiệt độ ban đầu là khoảng 197°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 199°C và nhiệt độ ban đầu là khoảng 197°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo một phương án, dạng A của hợp chất A có nhiệt độ nóng chảy khoảng 197 đến 199°C. Theo phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có nhiệt độ nóng chảy khoảng 199°C. Theo một phương án, dạng A của hợp chất A có sự thu nhiệt ở nhiệt độ 195°C trên biểu đồ nhiệt DSC.

Theo phương án khác nữa, dạng A của hợp chất A là không hút ẩm, ví dụ, thể hiện sự tăng trọng lượng ít hơn khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng khi độ ẩm tăng từ 0% lên 80% độ ẩm tương đối (RH). Theo phương án khác, dạng A của hợp chất thể hiện sự tăng trọng lượng khoảng 0,5% trọng lượng/trọng lượng khi độ ẩm tăng từ 80% lên 90% độ ẩm tương đối. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự tăng trọng lượng không nhiều hơn khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,4% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,2% trọng lượng/trọng lượng, hoặc không nhiều hơn khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng, khi tăng độ ẩm từ khoảng 0% lên khoảng 95% độ ẩm tương đối ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự tăng trọng lượng khoảng 0,3% trọng lượng/trọng lượng khi tăng độ ẩm từ khoảng 0% lên khoảng

95% độ ẩm tương đối ở khoảng 25°C. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự tăng trọng lượng không nhiều hơn khoảng 2% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 1% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,6% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,4% trọng lượng/trọng lượng, không nhiều hơn khoảng 0,2% trọng lượng/trọng lượng, hoặc không nhiều hơn khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng khi tăng độ ẩm từ khoảng 0% lên khoảng 50% độ ẩm tương đối ở nhiệt độ khoảng 25°C. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A thể hiện sự tăng trọng lượng khoảng 0,1% trọng lượng/trọng lượng khi tăng độ ẩm từ khoảng 0% lên 50% độ ẩm tương đối ở nhiệt độ khoảng 25°C.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng B của hợp chất A. Theo một phương án, dạng B của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên Fig.9. Theo phương án khác, dạng B của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, hoặc 24,5 độ. Theo phương án cụ thể, dạng B của hợp chất A có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc bảy đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, hoặc 24,5 độ. Theo phương án khác, dạng B của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, hoặc 24,5 độ.

Theo các phương án nhất định, dạng B của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng ít hơn khoảng 10% hoặc ít hơn khoảng 7%, ví dụ, khoảng 6,4%, và nhiệt độ ban đầu là khoảng 50°C trên biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng B của hợp chất A là dạng hydrat.

Theo phương án khác nữa, dạng B của hợp chất A có biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Fig.10. Theo các phương án nhất định, dạng B của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 111,3°C, và tỏa nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 164,9°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, dạng B của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 202°C.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng C của hợp chất A. Theo một phương án, dạng C của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên Fig.11. Theo phương án khác, dạng C của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ

bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, hoặc 23,5 độ. Theo phương án cụ thể, dạng C của hợp chất A có một, hai, ba, bốn, năm, sáu hoặc bảy đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, hoặc 23,5 độ. Theo phương án khác, dạng C của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, hoặc 23,5 độ. Theo phương án cụ thể, dạng C của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, hoặc 23,5 độ.

Theo các phương án nhất định, dạng C của hợp chất A là khan.

Theo phương án khác nữa, dạng C của hợp chất A có biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Fig.12. Theo các phương án nhất định, dạng C của hợp chất A có sự thu nhiệt và tỏa nhiệt ở khoảng 160°C và sự thu nhiệt ở khoảng 200°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, dạng C của hợp chất A có sự thu nhiệt ở nhiệt độ 162°C và sự thu nhiệt ở khoảng 200°C trên biểu đồ nhiệt DSC.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dạng D của hợp chất A. Theo một phương án, dạng D của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên Fig.14. Theo phương án khác, dạng D của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 18,0, 19,0, 19,5, 20,5, 22,5, 23,5, hoặc 27,5 độ. Theo phương án cụ thể, dạng D của hợp chất A có một, hai, ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín, mười, mười một hoặc mười hai đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, hoặc 23,0 độ. Theo phương án khác, dạng D của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, hoặc 23,0 độ. Theo phương án cụ thể, dạng D của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, hoặc 23,0 độ.

Theo các phương án nhất định, dạng D của hợp chất A thể hiện sự giảm trọng lượng ít hơn khoảng 10% hoặc ít hơn khoảng 8%, ví dụ khoảng 7,4%, và nhiệt độ ban đầu là khoảng 80°C trên biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt trọng. Theo các phương án nhất định, dạng D của hợp chất A là dạng sovat.

Theo phương án khác nữa, dạng D của hợp chất A có biểu đồ nhiệt của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Fig.13. Theo các phương án nhất định, dạng D của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 98,3°C, và sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh khoảng 159,3°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, dạng D của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 200,6°C.

Theo phương án khác nữa, dạng A của hợp chất A gần như tinh khiết. Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A gần như tinh khiết là gần như không chứa các dạng rắn khác, ví dụ, dạng vô định hình. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của dạng A của hợp chất A gần như tinh khiết là không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 98,5%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%.

Theo phương án khác nữa, dạng B của hợp chất A gần như tinh khiết. Theo các phương án nhất định, dạng B của hợp chất A gần như tinh khiết là gần như không chứa các dạng rắn khác, ví dụ, dạng vô định hình. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của dạng B của hợp chất A gần như tinh khiết là không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 98,5%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%.

Theo phương án khác nữa, dạng C của hợp chất A gần như tinh khiết. Theo các phương án nhất định, dạng C của hợp chất A gần như tinh khiết là gần như không chứa các dạng rắn khác, ví dụ, dạng vô định hình. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của dạng C của hợp chất A gần như tinh khiết là không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 98,5%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%.

Theo phương án khác nữa, dạng D của hợp chất A gần như tinh khiết. Theo các phương án nhất định, dạng D của hợp chất A gần như tinh khiết là gần như không chứa các dạng rắn khác, ví dụ, dạng vô định hình. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của dạng D của hợp chất A gần như tinh khiết là không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng

98,5%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất đồng tinh thể pinacol của hợp chất A. Theo một phương án, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có mẫu nhiễu xạ bột tia X cơ bản như được thể hiện trên Fig.7. Theo phương án khác, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có một hoặc nhiều đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, và 22,5 độ. Theo phương án cụ thể, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có một, hai, ba, bốn hoặc năm đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, và 22,5 độ. Theo phương án khác, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có một, hai, ba hoặc bốn đỉnh nhiễu xạ bột tia X đặc trưng ở góc hai-theta khoảng 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, và 22,5 độ.

Theo phương án khác nữa, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có biểu đồ nhiệt trọng của phép đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cơ bản như được thể hiện trên Fig.6. Theo các phương án nhất định, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 119°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ ban đầu là khoảng 115°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo các phương án nhất định, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A có sự thu nhiệt với nhiệt độ đỉnh ở khoảng 119°C và nhiệt độ ban đầu là khoảng 115°C trên biểu đồ nhiệt DSC. Theo phương án khác, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A chứa khoảng 20% trọng lượng của pinacol.

Theo phương án khác nữa, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A gần như tinh khiết. Theo các phương án nhất định, đồng tinh thể pinacol của hợp chất A gần như tinh khiết là gần như không chứa các dạng rắn khác, ví dụ, dạng vô định hình. Theo các phương án nhất định, độ tinh khiết của đồng tinh thể pinacol của hợp chất A gần như tinh khiết là không ít hơn khoảng 95%, không ít hơn khoảng 96%, không ít hơn khoảng 97%, không ít hơn khoảng 98%, không ít hơn khoảng 98,5%, không ít hơn khoảng 99%, không ít hơn khoảng 99,5%, hoặc không ít hơn khoảng 99,8%.

Các dạng rắn của hợp chất A được đề xuất (ví dụ, các Dạng A, B, C hoặc D) có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả ở đây.

Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có thể được điều chế bằng cách cho bay hơi dung môi của dung dịch hoặc huyền phù đặc của hợp chất A trong toluen, MTBE (metyl tert-butyl ete), DIPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DME (dimetoxietan), IPAc (isopropyl axetat), EtOAc (etyl axetat), MIBK (metyl isobutyl keton), axeton, IPA (isopropyl alcohol), etanol, ACN (axetonitril), nitrometan hoặc IPA:nước (ví dụ, 95:5).

Theo các phương án nhất định, dạng A của hợp chất A có thể được điều chế bằng cách đưa dung dịch hoặc huyền phù của hợp chất A trong toluen, MTBE (metyl tert-butyl ete), DIPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DME (dimetoxietan), IPAc (isopropyl axetat), EtOAc (etyl axetat), MIBK (metyl isobutyl keton), axeton, IPA (isopropyl alcohol), etanol, ACN (axetonitril), nitrometan hoặc IPA:nước (95:5) vào các chu kỳ gia nhiệt đến khoảng 50°C và làm mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cho bay hơi dung môi.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on dạng vô định hình trong toluen, MTBE (metyl tert-butyl ete), DIPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DME (dimetoxietan), IPAc (isopropyl axetat), EtOAc (etyl axetat), MIBK (metyl isobutyl keton), axeton, IPA (isopropyl alcohol), etanol, ACN (axetonitril), nitrometan, hoặc IPA:nước (95:5) và để dung dịch thu được bay hơi ở nhiệt độ trong phòng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT (hydroxytoluen được butyl hóa), IPA và nước, làm nóng và sau đó làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng IPA và nước và làm khô.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng A của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT và MeOAc (metyl axetat), gia nhiệt, làm mát đến nhiệt độ trong phòng, chưng cất trong chân không và cho tiếp xúc với n-heptan. Theo các phương án nhất định, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng MeOAc và n-heptan và làm khô. Theo các phương án nhất định, quy trình này còn bao gồm bước bổ sung một lượng nhỏ dạng A trong MeOAc vào hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong BHT và MeOAc. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước lọc dung dịch BHT và MeOAc nóng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng B của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT, IPA và nước, làm nóng hỗn hợp và bổ sung nước, làm lạnh hỗn hợp, thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng IPA và nước, và làm khô. Theo các phương án nhất định, quy trình này còn bao gồm bước bổ sung một lượng nhỏ dạng B trong nước vào hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong BHT, IPA và nước.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng C của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT, MeOH, chưng cất để loại bỏ MeOH, tiếp tục chưng cất với IPA, làm lạnh hỗn hợp, thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng IPA và làm khô.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế dạng D của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-

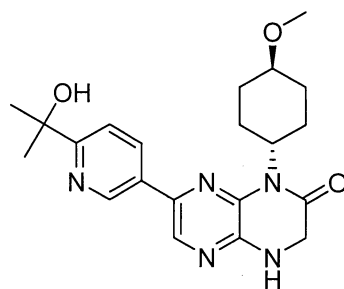
3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước hòa tan hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on trong hỗn hợp gồm BHT trong MeOH, làm nóng, sau đó làm mát bằng cách khuấy, thu hồi bằng cách lọc, rửa và làm khô.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, bao gồm bước trộn 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on với pinacol trong dung dịch (ví dụ, THF và toluen), làm nóng cho đến khi chất rắn được hòa tan, chưng cất dung dịch này và tạo mầm tinh thể với đồng tinh thể pinacol của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng THF/toluen và làm khô.

Quy trình điều chế hợp chất A

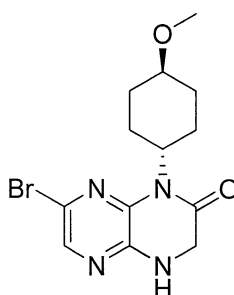
Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để điều chế hợp chất A, bao gồm các bước: (1) cho ethyl-2-(3,5-dibromopyrazin-2-ylamino)axetat tiếp xúc với 4-metoxycyclohexylamin hydroclorua và 1-metyl-2-pyrrolidin và bổ sung DIPEA để tạo ra ethyl 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)amino)pyrazin-2-yl)amino)axetat; (2) cho ethyl 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)amino)pyrazin-2-yl)amino)axetat tiếp xúc với axit (như dung dịch axit phosphoric) để tạo ra 7-bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on; và (3) cho 7-bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on tiếp xúc với 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol và PdCl₂(Amphos)₂.

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất A



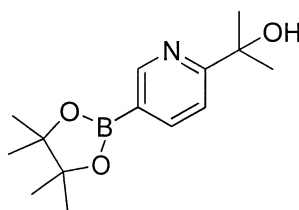
Hợp chất A,

phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức b



b

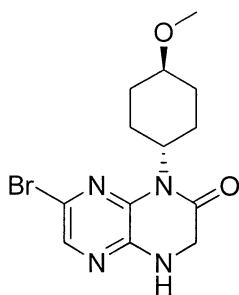
tiếp xúc với hợp chất có công thức c



c

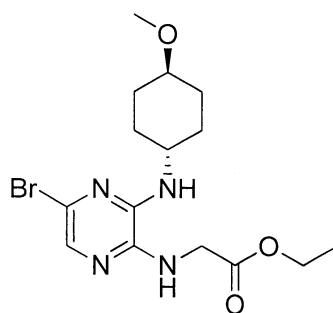
trong dung môi (ví dụ, THF), với sự có mặt của bazơ (ví dụ, K_2CO_3) và chất xúc tác paladi (ví dụ, $PdCl_2(Amphos)_2$), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện phù hợp để tạo ra Hợp chất A. Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

Theo các phương án này, phương pháp này còn bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức b



b,

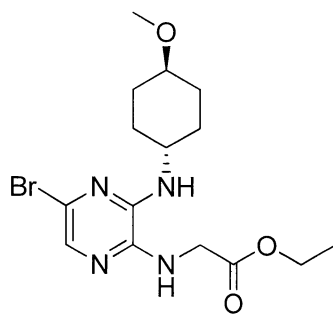
phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức d



d

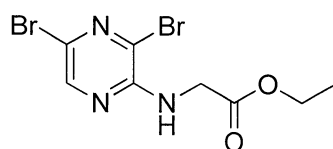
tiếp xúc axit (ví dụ, axit phosphoric), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức b. Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 80°C).

Theo các phương án này, phương pháp này còn bao gồm bước điều chế hợp chất có công thức d



d,

phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức e

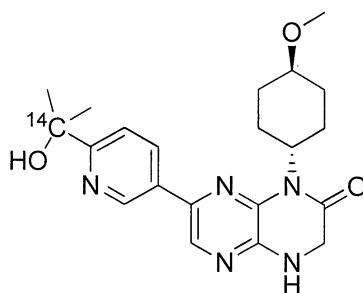


tiếp xúc với 4-metoxycyclohexylamin hydroclorua, với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIPEA), trong dung môi (ví dụ, NMP), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện phù hợp để tạo ra hợp chất có công thức b.

Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 125 đến 130°C).

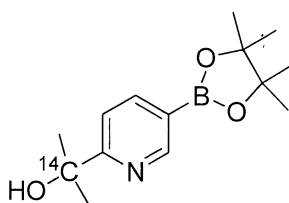
Các chất đồng vị của hợp chất A và các chất chuyển hóa của nó có thể được điều chế bằng phương pháp được đề xuất ở đây.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các quy trình để điều chế hợp chất có công thức:

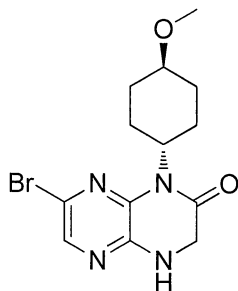


¹⁴C-Hợp chất A

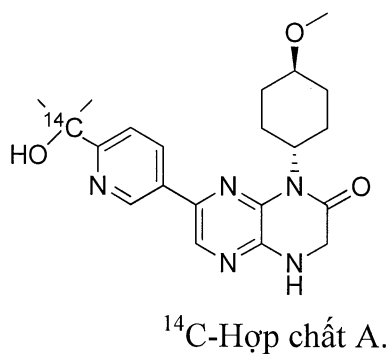
phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với

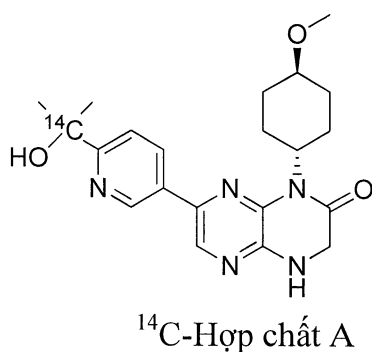


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, THF, tùy ý với nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

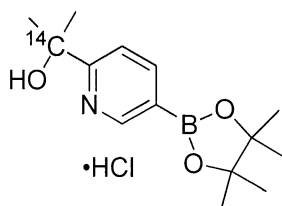


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 73°C).

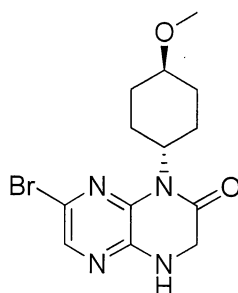
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các quy trình để điều chế hợp chất có công thức:



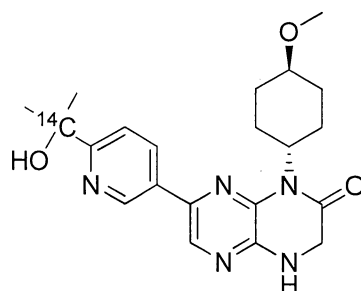
phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với



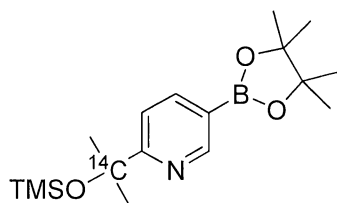
với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, THF, tùy ý với nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



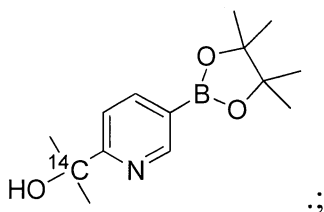
^{14}C -Hợp chất A

Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 73°C). Theo các phương án này, phương pháp này còn bao gồm bước bổ sung EtOAc, và tách hợp chất A- ^{14}C thô bằng cách sử dụng EtOAc, DCM, metanol, và silicagel và làm khô. Theo các phương án này, hợp chất A- ^{14}C thô được hòa tan trong BHT và ACN và được tách bằng cách sử dụng EtOAc.

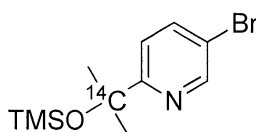
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



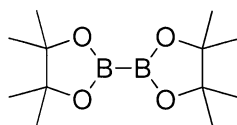
tiếp xúc với axit (ví dụ, HCl) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



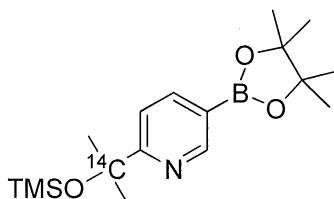
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



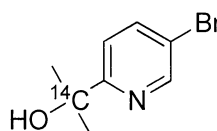
tiếp xúc với



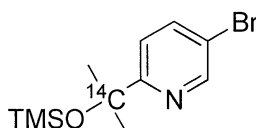
với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$) và bazơ (ví dụ, KOAc) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



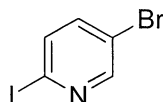
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



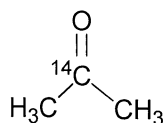
tiếp xúc với TMSCl với sự có mặt của bazơ (ví dụ, TEA) trong dung môi (ví dụ, DCM), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



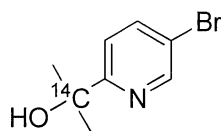
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



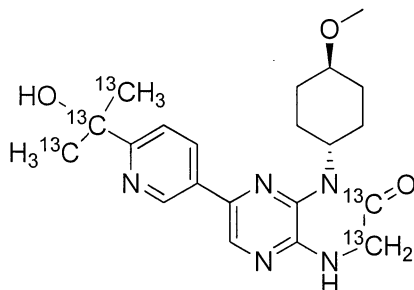
tiếp xúc với



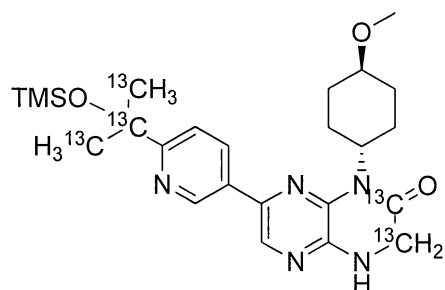
với sự có mặt của bazơ (ví dụ, butyl lithi) trong dung môi (ví dụ, DCM) trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



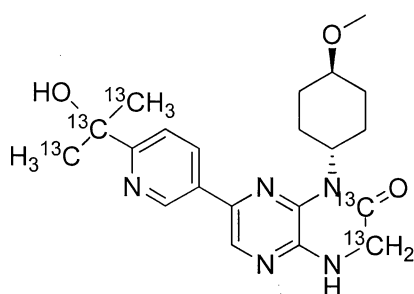
Sáng chế còn đề xuất các quy trình để điều chế hợp chất có công thức:



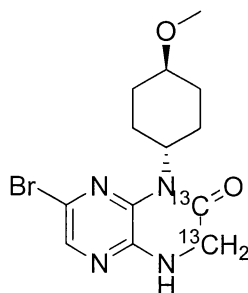
phương pháp này bao gồm bước cho



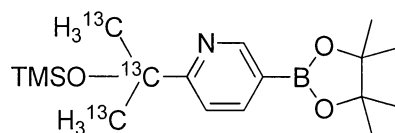
tiếp xúc với axit (dung dịch HCl trong nước) trong dung môi (ví dụ, ACN) trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



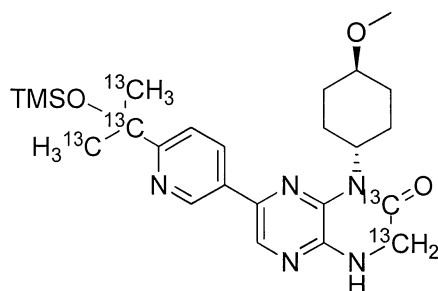
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

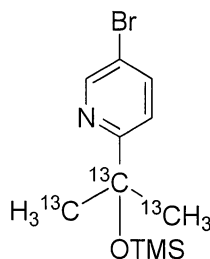


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, IPA, tùy ý với sự có mặt của nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

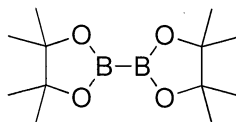


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 69-71°C).

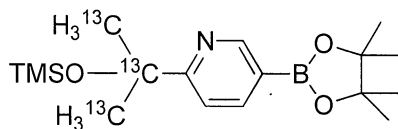
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

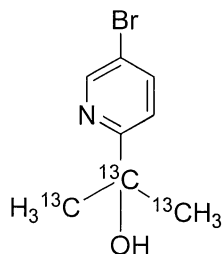


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, Phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

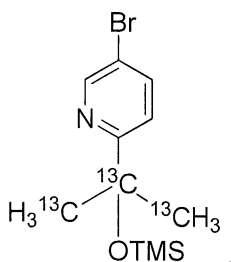


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 90-95°C).

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho

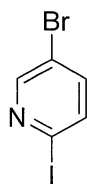


tiếp xúc với TMSCl với sự có mặt của bazơ (ví dụ, TEA, tùy ý với sự có mặt của DMAP) trong dung môi (ví dụ, trong DCM), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

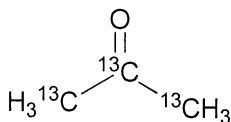


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ thấp (ví dụ, 0 - 5°C).

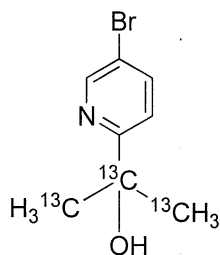
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

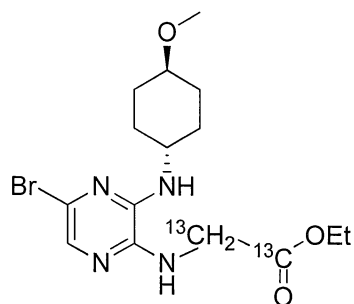


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, n-butyllithi) trong dung môi (ví dụ, DCM), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

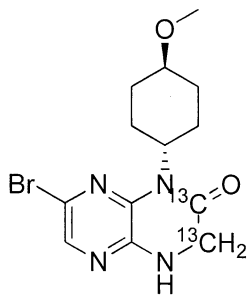


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ thấp (ví dụ, - 78°C).

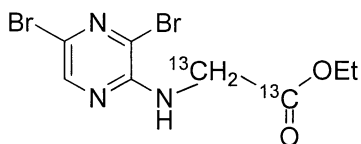
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



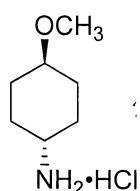
tiếp xúc với bazơ (ví dụ, kali tert-butoxit) trong dung môi (ví dụ, THF), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



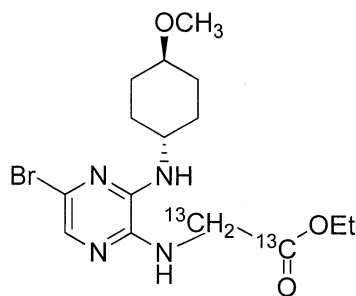
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

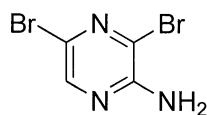


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIPEA) trong dung môi (ví dụ, NMP), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

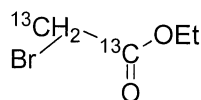


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 124-129°C).

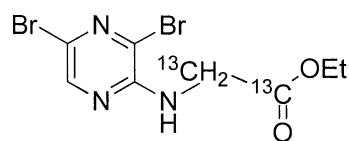
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



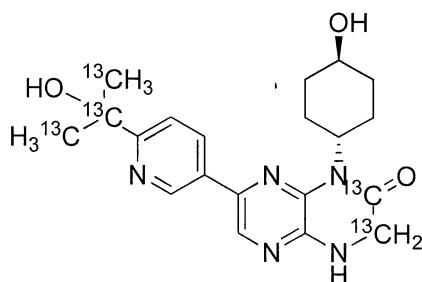
tiếp xúc với



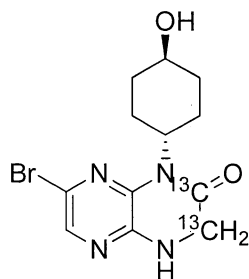
với sự có mặt của bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi ví dụ axeton), tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni hydrosulfat, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



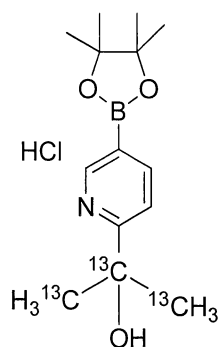
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức:



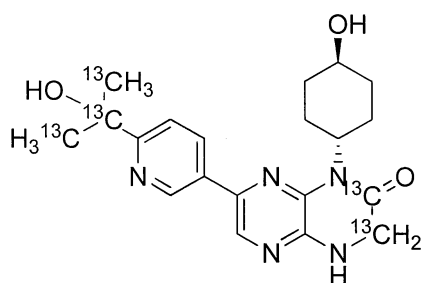
phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với

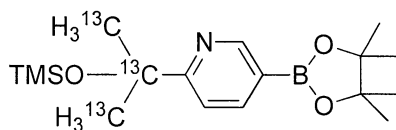


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, THF, tùy ý với nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

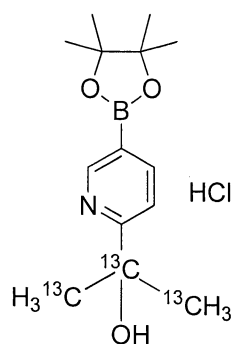


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

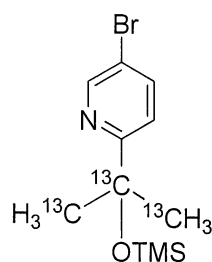
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



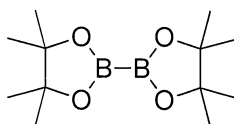
tiếp xúc với axit (ví dụ, HCl) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



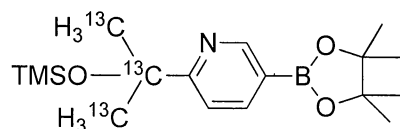
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

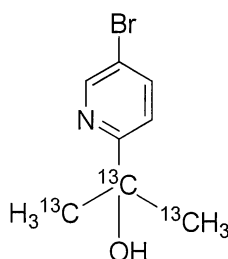


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

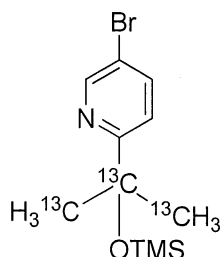


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

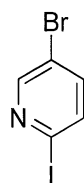
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



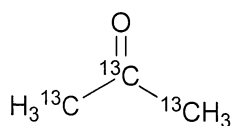
tiếp xúc với TMSCl với sự có mặt của bazơ (ví dụ, TEA, tùy ý với sự có mặt của DMAP) trong dung môi (ví dụ, DCM), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



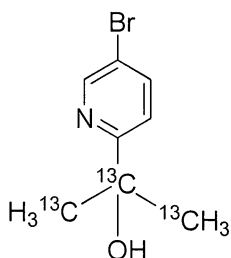
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

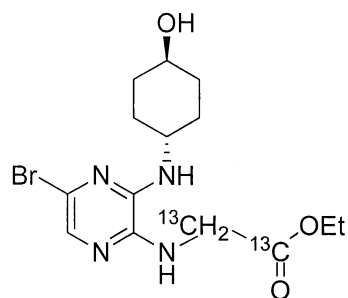


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, n-butyllithi) trong dung môi (ví dụ, DCM), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

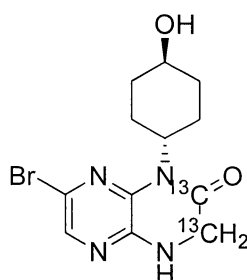


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ thấp (ví dụ, -78 ° đến -72°C).

Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho

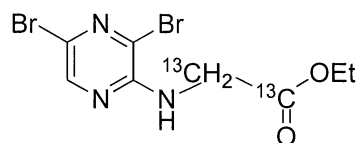


tiếp xúc với axit (ví dụ, dung dịch axit phosphoric trong nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

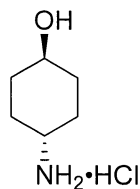


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 75-80°C).

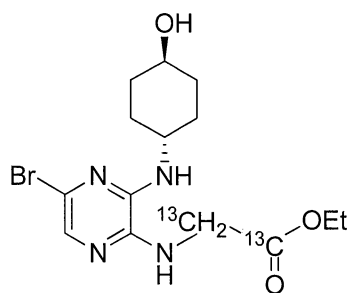
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

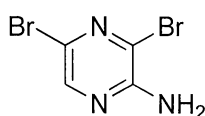


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIPEA) trong dung môi (ví dụ, NMP), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

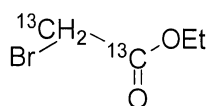


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

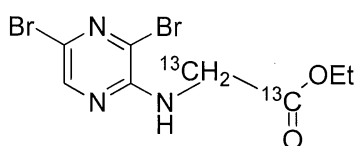
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

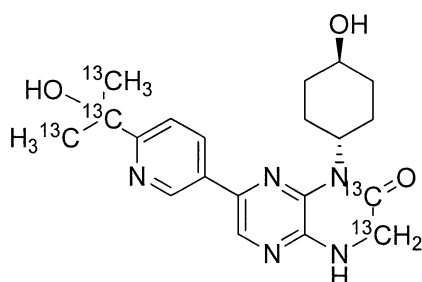


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, axeton), tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni hydrosulfat, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



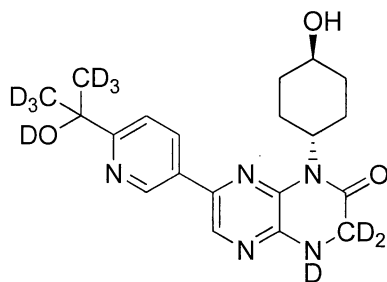
Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

Theo một phương án, hợp chất có công thức:

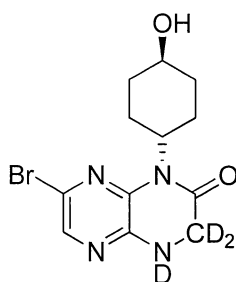


được kết tinh lại từ hỗn hợp chứa 2-propanol và nước với sự có mặt của 2,6-di-tert-butyl-4-metylphenol.

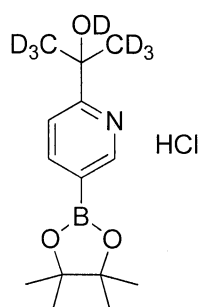
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức:



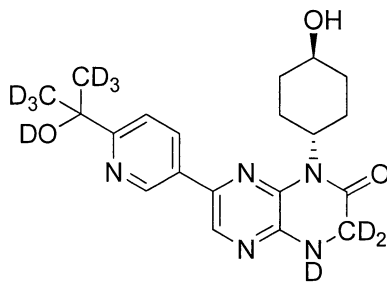
phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với

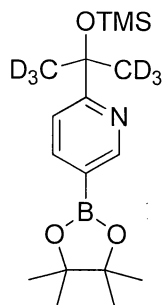


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, THF, tùy ý với nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

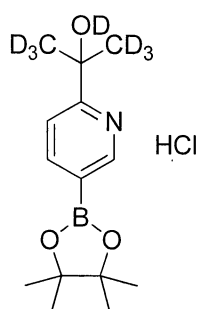


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

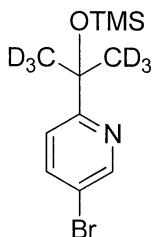
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



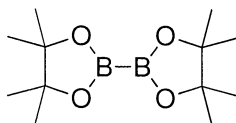
tiếp xúc với axit (ví dụ, HCl) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



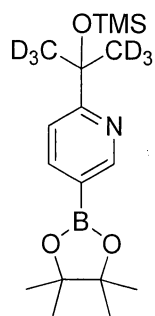
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

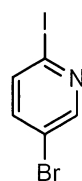


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

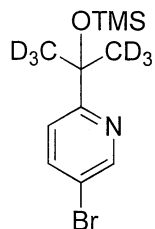


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

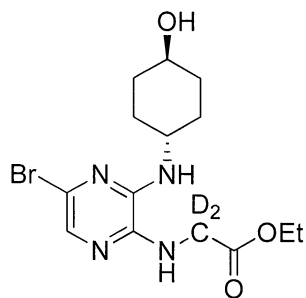
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



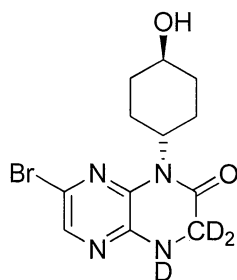
tiếp xúc với TMSCl với sự có mặt của bazơ (ví dụ, n-butyllithi) trong dung môi (ví dụ, d6-axeton), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho

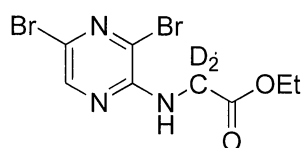


tiếp xúc với axit (ví dụ, dung dịch axit phosphoric trong nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

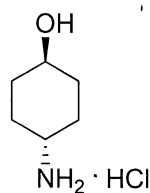


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 75-80°C).

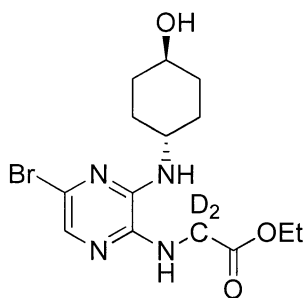
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

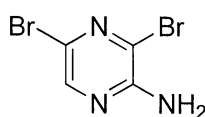


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIPEA) trong dung môi (ví dụ, NMP), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

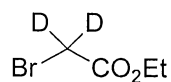


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

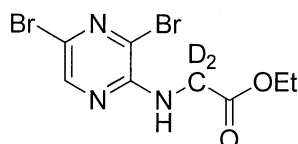
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

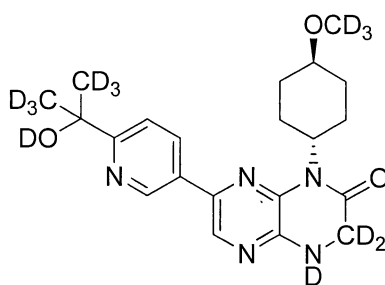


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, axeton), tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni hydrosulfat, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

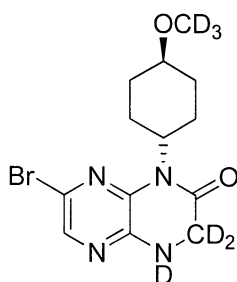


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

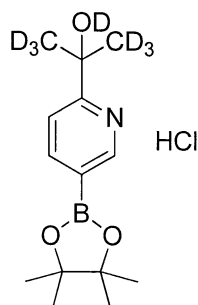
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức:



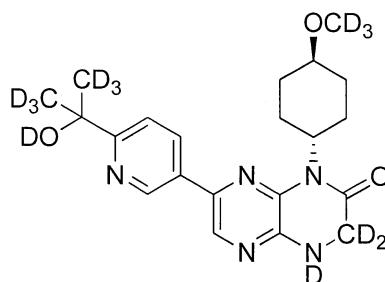
phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với

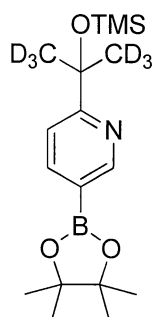


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, THF, tùy ý với nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

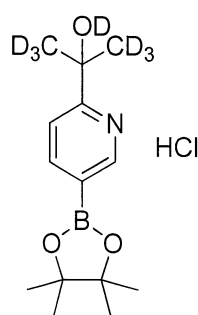


Theo các phương án này, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

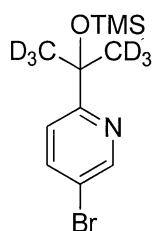
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



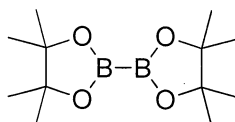
tiếp xúc với axit (ví dụ, HCl) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



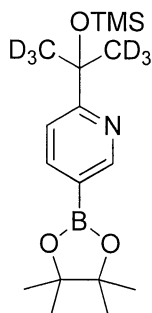
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

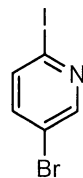


với sự có mặt của chất xúc tác paladi (ví dụ, phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$) và bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, 1,4-dioxan), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

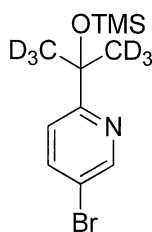


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

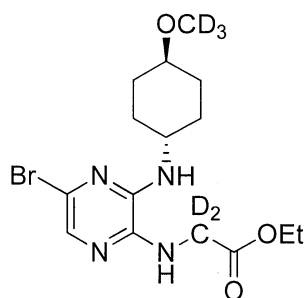
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



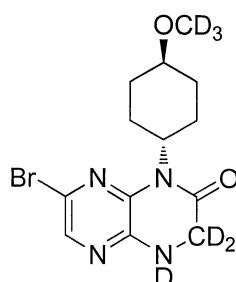
tiếp xúc với TMSCl với sự có mặt của bazơ (ví dụ, *n*-butyllithi) trong dung môi (ví dụ, d_6 -axeton), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho

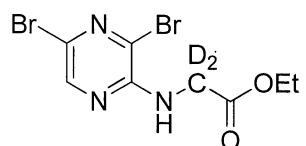


tiếp xúc với axit (ví dụ, dung dịch axit phosphoric trong nước), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

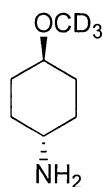


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, 75-80°C).

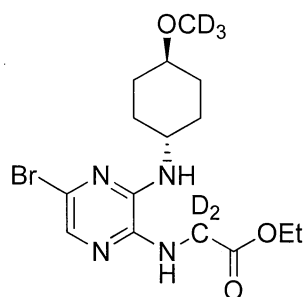
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

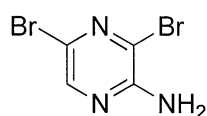


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, DIPEA) trong dung môi (ví dụ, NMP), trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

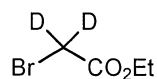


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

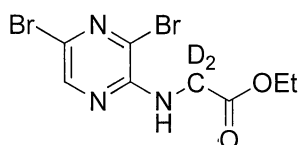
Theo một số phương án, phương pháp này còn bao gồm bước cho



tiếp xúc với

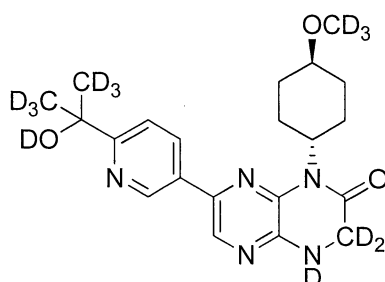


với sự có mặt của bazơ (ví dụ, K_2CO_3) trong dung môi (ví dụ, axeton), tùy ý với sự có mặt của tetrabutylamoni hydrosulfat, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra

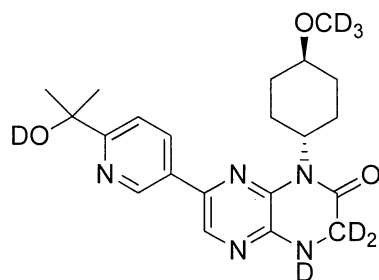


Theo một số phương án, bước cho tiếp xúc này xảy ra ở điều kiện nhiệt độ được nâng cao (ví dụ, hồi lưu).

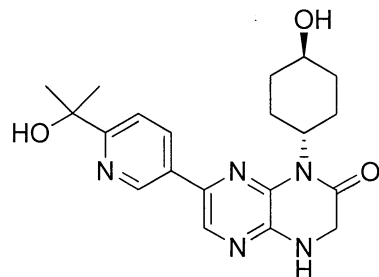
Theo một phương án, hợp chất có công thức:



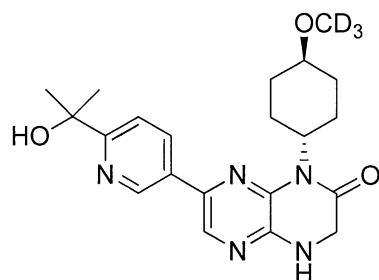
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức:



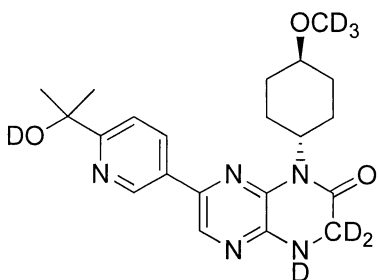
phương pháp này bao gồm bước cho



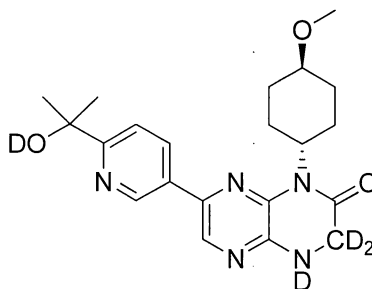
tiếp xúc với bazơ và CD_3I để tạo ra



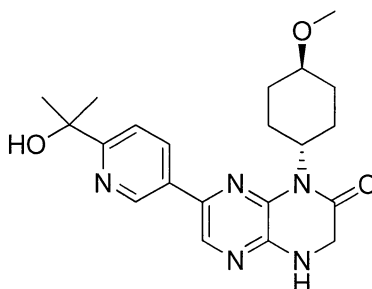
còn bao gồm bước cho tiếp xúc với bazơ và $\text{ROD}/\text{D}_2\text{O}$, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



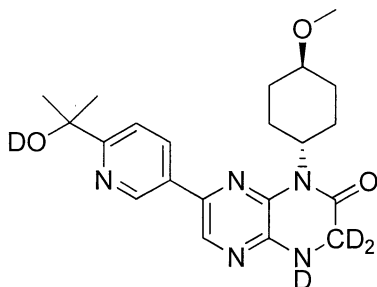
Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp điều chế hợp chất có công thức:



phương pháp này bao gồm bước cho



tiếp xúc với bazơ và ROD/D₂O, trong đó bước cho tiếp xúc này xảy ra trong các điều kiện thích hợp để tạo ra



Dược phẩm

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng A của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng B (hydrat) của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng C (khan) của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng D (metanol solvat) của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa chất đồng vị của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa chất chuyển hóa của hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang dược dụng. Liên quan đến dược phẩm được đề xuất theo sáng chế, khi đề cập đến “Hợp chất A” được dự tính là bao gồm các muối dược dụng, dạng rắn, các chất đồng vị và các chất chuyển hóa của hợp chất A.

Theo một phương án, các tá dược và chất mang dược dụng được chọn từ các chất liên kết, chất pha loãng, chất gây rã và chất làm trơn.

Theo các phương án nhất định, các chất liên kết bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, như AVICEL® PH 101 và AVICEL® PH 102) và tinh bột (ví dụ, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ (SRARCH 1500®)). Theo một phương án, chất liên kết là xenluloza. Theo phương án khác, chất liên kết là xenluloza vi tinh thể. Theo phương án khác nữa, chất liên kết là AVICEL® PH 101. Theo phương án khác nữa, chất liên kết là AVICEL® PH 102. Theo phương án khác nữa, chất liên kết là tinh bột. Theo phương án khác nữa, chất liên kết là tinh bột được gelatin hóa sơ bộ. Theo phương án khác nữa, chất liên kết là SRARCH 1500®.

Theo các phương án nhất định, các chất pha loãng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, lactoza (ví dụ, lactoza monohydrat (FAST FLO® 316) và lactoza khan), xenluloza (ví dụ, xenluloza vi tinh thể, như AVICEL® PH 101 và AVICEL® PH 102). Theo một phương án, chất pha loãng là lactoza. Theo phương án khác, chất pha loãng là lactoza monohydrat. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là FAST FLO® 316. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là lactoza khan. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là xenluloza. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là xenluloza vi tinh thể. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là AVICEL® PH 101. Theo phương án khác nữa, chất pha loãng là AVICEL® PH 102).

Theo các phương án nhất định, các chất gây rã bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô) và carboxymetyl xenluloza (ví dụ, croscarmeloza natri, như AC-DI-SOL®). Theo một phương án, chất gây rã là tinh bột. Theo phương án khác, chất gây rã là tinh bột ngô. Theo phương án khác nữa, chất gây rã là carboxymetyl xenluloza. Theo phương án khác nữa, chất gây rã là Croscarmeloza natri. Theo phương án khác nữa, chất gây rã là AC-DI-SOL®.

Theo các phương án nhất định, các chất làm trơn bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tinh bột (ví dụ, tinh bột ngô), magie stearat, và axit stearic. Theo một phương án, chất làm trơn là tinh bột. Theo phương án khác, chất làm trơn là tinh bột ngô. Theo phương án khác nữa, chất làm trơn là magie stearat. Theo phương án khác nữa, chất làm trơn là axit stearic.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, mỗi chất được chọn độc lập từ carboxymetyl xenluloza, xenluloza, lactoza, magie stearat, tinh bột, và axit stearic.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, mỗi chất được chọn độc lập từ Croscarmeloza natri, xenluloza vi tinh thể, lactoza khan, lactoza monohydrat, magie stearat, tinh bột ngô, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, và axit stearic.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A và một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang được dụng, mỗi chất được chọn độc lập từ AC-DI-SOL®, AVICEL PH 101®, AVICEL PH 102®, lactoza khan, FAST FLO 316®, magie stearat, tinh bột ngô, SRARCH 1500®, và axit stearic.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, (các) chất pha loãng/chất liên kết, (các) chất gây rã, và (các) chất làm trơn.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, axit stearic và lactoza monohydrat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, axit stearic, lactoza monohydrat và xenluloza vi tinh thể.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza, và magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, axit stearic và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 10-20% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 70-90% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, khoảng 1-5% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 0,1-2% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1,4% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 10-20% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 30-60% trọng lượng của lactoza, khoảng 20-40% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 1-5% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,1-2% trọng lượng của axit stearic và khoảng 0,5-3% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 49% trọng lượng của lactoza, khoảng 31% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 10-20% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 30-60% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 20-40% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 1-5% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,1-2% trọng lượng axit stearic và khoảng 0,5-3% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 49% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 31% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 10-20% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 30-60% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 20-40% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 1-5% trọng

lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,1-2% trọng lượng của axit stearic và khoảng 0,5-3% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 49% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 31% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng A của hợp chất A, lactoza, tinh bột, carboxymetyl xenluloza, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng A của hợp chất A, lactoza monohydrat, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, croscarmeloza natri, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, FAST FLO 316®, SRARCH 1500®, AC-DI-SOL®, axit stearic và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, từ khoảng 55% đến khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, từ khoảng 20% đến khoảng 30% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của lactoza, khoảng 25% trọng lượng của tinh bột, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 25% trọng lượng của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 25% trọng lượng của SRARCH 1500®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-

SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, carboxymetyl xenluloza, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, croscarmeloza natri, axit stearic và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, tinh bột ngô, AC-DI-SOL®, axit stearic và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, từ khoảng 85% đến khoảng 90% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, từ khoảng 1% đến khoảng 10% trọng lượng của (các) chất gây rã, và từ khoảng 1% đến khoảng 6% trọng lượng của các chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của lactoza, khoảng 25% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của lactoza monohydrat,

khoảng 25% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của Croscarmellose natri, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 25% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,4% trọng lượng của axit stearic và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột ngô, carboxymetyl xenluloza, axit stearic, và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 5% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 90% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, từ khoảng 3% đến khoảng 6% trọng lượng của (các) chất gây rã, và từ khoảng 1,5% đến khoảng 5% trọng lượng của các chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 5% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 60% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 5% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 60% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmellose natri, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 5% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 60% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza, xenluloza vi tinh thể, carboxymetyl xenluloza, axit stearic, và magie stearat.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, lactoza monohydrat, xenluloza vi tinh thể, croscarmeloza natri, axit stearic, và magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A, FAST FLO 316®, AVICEL PH 102®, AC-DI-SOL®, axit stearic, và magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, từ khoảng 80% đến khoảng 85% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1,5% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 52,5% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 52,5% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmeloza natri, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 52,5% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/ (các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 4% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 63% trọng lượng của lactoza, khoảng 18% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 3% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 63% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 18% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmellose natri, khoảng 3% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 12% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 63% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 18% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 3% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của chất pha loãng/chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của chất gây rã, và khoảng 1,5% trọng lượng của các chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmellose natri, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 15% trọng lượng của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, khoảng 0,5% trọng lượng của axit stearic, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/(các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmelloza natri, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 101®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, từ khoảng 55% đến khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/(các) chất liên kết, từ khoảng 20% đến khoảng 30% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của lactoza, khoảng 25% trọng lượng của tinh bột, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 25% trọng lượng của tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmelloza natri, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 55% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 25% trọng lượng của SRARCH 1500®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 80% trọng lượng của (các) chất pha loãng/(các) chất liên kết, khoảng 3% trọng lượng của (các) chất gây rã, và khoảng 1% trọng lượng của (các) chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmelloza natri, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 50% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo một phương án, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, từ khoảng 85% đến khoảng 90% trọng lượng của (các) chất pha loãng/(các) chất liên kết, từ khoảng 3% đến khoảng 9% trọng lượng của (các) chất gây rã, và từ khoảng 1% đến khoảng 6% trọng lượng của các chất làm trơn.

Theo phương án khác, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của lactoza, khoảng

30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của lactoza, khoảng 25% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của carboxymetyl xenluloza, và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 30% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của Croscarmellose natri, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của lactoza monohydrat, khoảng 25% trọng lượng của xenluloza vi tinh thể, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của Croscarmellose natri, và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 45% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 30% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 3% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 3% trọng lượng của AC-DI-SOL®, và khoảng 1% trọng lượng của magie stearat.

Theo phương án khác nữa, dược phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa khoảng 17% trọng lượng của dạng A của hợp chất A, khoảng 88% trọng lượng của FAST FLO 316®, khoảng 25% trọng lượng của AVICEL PH 102®, khoảng 4% trọng lượng của tinh bột ngô, khoảng 4% trọng lượng của AC-DI-SOL®, và khoảng 1,5% trọng lượng của magie stearat.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất A và axit stearic. Theo các phương án nhất định, axit stearic có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 5%, 0,1 đến 1%, hoặc 0,4% trọng lượng. Không bị giới hạn bởi lý

thuyết, phát hiện ra rằng việc bổ sung axit stearic làm cải thiện độ trơn trượt (làm giảm sự dính) mà không ảnh hưởng đến độ phân rã và khả năng nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất A và lactoza monohydrat. Theo các phương án nhất định, lactoza monohydrat có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40 đến 60%, 45 đến 55%, hoặc 49,2% trọng lượng. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, phát hiện ra rằng lactoza monohydrat mang lại khả năng chảy cao hơn so với lactoza khan.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất A và AVICEL PH 102®. Theo các phương án nhất định, AVICEL PH 102® có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 20 đến 40%, 25 đến 35%, hoặc 31% trọng lượng. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, phát hiện ra rằng AVICEL PH 102® mang lại đặc tính chảy cao hơn so với AVICEL PH 101®.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất A, axit stearic, lactoza monohydrat và AVICEL PH 102®. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất A, axit stearic (với lượng nằm trong khoảng 0,1 đến 5%, 0,1 đến 1%, hoặc 0,4% trọng lượng), lactoza monohydrat (với lượng nằm trong khoảng 40 đến 60%, 45 đến 55%, hoặc 49,2% trọng lượng) và AVICEL PH 102® (với lượng nằm trong khoảng 20 đến 40%, 25 đến 35%, hoặc 31% trọng lượng).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất được phẩm có lớp phủ màu đục. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, phát hiện ra rằng lớp phủ màu đục hơn sẽ bảo vệ sản phẩm thuốc không bị phân rã. Theo một số phương án, được phẩm được bào chế dưới dạng viên nén. Theo các phương án này, viên nén được bao phim. Theo một số phương án, viên nén được bao phim làm tăng trọng lượng từ 1 đến 8%. Nói cách khác, lớp bao phim chiếm khoảng 4% trọng lượng của viên nén.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các được phẩm như được thể hiện trong các bảng 3 đến 11, 14 đến 16, 23 đến 25, 28 và 29, trong đó hàm lượng của các thành phần được đề cập có thể được thay đổi một cách độc lập 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 15%, 20% hoặc 25%.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các chế phẩm lỏng chứa hợp chất A, rượu và polyetylen glycol. Theo các phương án nhất định, rượu và polyetylen glycol có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 80:20 đến khoảng 20:80. Theo các phương án nhất

định, rượu và polyetylen glycol có mặt với tỷ lệ nằm trong khoảng 50:50. Theo các phương án nhất định, rượu là etanol. Theo các phương án nhất định, polyetylen glycol là PEG 400. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các viên nang được nạp chế phẩm lỏng chứa hợp chất A, rượu và polyetylen glycol. Theo một phương án, hợp chất A là chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo một số phương án, chất đồng vị này giàu ^{14}C .

Dược phẩm được đề xuất theo sáng chế có thể được đề xuất ở dạng liều đơn vị hoặc dạng đa liều. Dạng liều đơn vị, như được sử dụng ở đây, để chỉ đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp để sử dụng cho đối tượng là người và động vật, và và được đóng gói riêng rẽ như đã biết trong lĩnh vực. Mỗi liều đơn vị chứa lượng được định trước của (các) thành phần hoạt tính đủ để tạo ra hiệu quả điều trị bệnh mong muốn, đi kèm với chất mang hoặc tá dược cần thiết. Các ví dụ về dạng liều đơn vị bao gồm viên nén hoặc viên nang được đóng gói riêng. Dạng liều đơn vị có thể được sử dụng dưới dạng liều chia nhỏ hoặc nhiều liều. Dạng đa liều là nhiều dạng liều đơn vị giống nhau được đóng gói trong một vật chứa để được sử dụng dưới dạng liều đơn vị tách rời. Theo các phương án nhất định, các dạng liều đơn vị được đề xuất ở đây chứa khoảng 1 mg đến khoảng 100 mg hợp chất A. Theo các phương án khác, các dạng liều đơn vị được đề xuất ở đây chứa khoảng 5 mg đến khoảng 50 mg hợp chất A. Theo các phương án khác, các dạng liều đơn vị được đề xuất ở đây chứa khoảng 1 mg, khoảng 5 mg, khoảng 20 mg, khoảng 45 mg, khoảng 50 mg, khoảng 75 mg hoặc khoảng 100 mg hợp chất A. Theo các phương án khác, các dạng liều đơn vị được đề xuất ở đây chứa khoảng 5 mg, khoảng 20 mg, khoảng 45 mg, và khoảng 50 mg hợp chất A.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp bào chế chế phẩm được đề xuất theo sáng chế, bao gồm bước: (i) cân chính xác trọng lượng mong muốn hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dùng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn (như dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) của hợp chất và lượng mong muốn của các tá dược (như lactoza monohydrat, croscarmelloza natri và xenluloza vi tinh thể); (ii) trộn hoặc trộn lẫn hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dùng, chất đồng vị, chất

chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược; (iii) cho hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược qua rây (như rây cỡ lỗ 18 hoặc 1000 μ m); (iv) trộn hoặc trộn lẫn hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá dược sau khi cho qua rây; (v) cân chính xác trọng lượng mong muốn của chất làm trơn (như axit stearic và magie stearat); (vi) cho chất làm trơn qua rây (như rây cỡ lỗ 30 hoặc 600 μ m); (vii) trộn hoặc trộn lẫn hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và chất làm trơn; (viii) nén hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và chất làm trơn (như thành dạng viên nén); và (ix) bao hỗn hợp được nén chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá dược và chất làm trơn bằng chất bao ngoài (như Opadry hồng, vàng hoặc màu be).

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp bào chế chế phẩm được đề xuất theo sáng chế, bao gồm bước: (i) cân chính xác trọng lượng mong muốn của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydro-pyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và lượng mong muốn của các tá dược (như lactoza monohydrat, croscarmeloza natri và xenluloza vi tinh thể); (ii) cho các tá dược qua rây (như rây cỡ lỗ 18 hoặc 1000 μ m); (iii) trộn hoặc trộn lẫn (chẳng hạn ở tốc độ 26 vòng xoay mỗi phút trong 20 phút) hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn (như dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) của nó và các tá dược; (iv) cho hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-

dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá được qua rây (như rây cỡ lỗ 18 hoặc 1000 μm); (v) trộn hoặc trộn lẫn (chẳng hạn ở tốc độ 26 vòng xoay mỗi phút trong 10 phút) 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó và các tá được; (vi) cân chính xác trọng lượng mong muốn của chất làm trơn (như axit stearic và magie stearat); (vii) cho chất làm trơn qua rây (như rây cỡ lỗ 30 hoặc 600 μm); (viii) trộn hoặc trộn lẫn (chẳng hạn ở tốc độ 26 vòng xoay mỗi phút trong 3 phút) 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá được và chất làm trơn; (ix) nén hỗn hợp chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá được và chất làm trơn (như thành dạng viên nén); và (x) bao hỗn hợp được nén chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối được dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa hoặc dạng rắn của nó, các tá được và chất làm trơn bằng chất bao ngoài (như Opadry hồng, vàng hoặc màu be).

Theo các phương án nhất định, được phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng A của hợp chất A, bao gồm dạng A gần như tinh khiết.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa Dạng B của hợp chất A, bao gồm dạng B gần như tinh khiết.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng C của hợp chất A, bao gồm dạng C gần như tinh khiết.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa dạng D của hợp chất A, bao gồm dạng D gần như tinh khiết.

Sáng chế còn đề xuất kit bao gồm được phẩm chứa hợp chất A được đề xuất ở đây. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất kit chứa dạng liều đơn vị của hợp chất A được đề xuất ở đây. Theo các phương án nhất định về kit được đề xuất ở đây, hợp chất A được đề xuất là dạng A. Theo các phương án nhất định về kit được đề xuất ở đây, hợp

chất A được đề xuất là dạng B. Theo các phương án nhất định về kit được đề xuất ở đây, hợp chất A được đề xuất là dạng C. Theo các phương án nhất định về kit được đề xuất ở đây, hợp chất A được đề xuất là dạng D. Theo các phương án nhất định về kit được đề xuất ở đây, hợp chất A được đề xuất là đồng tinh thể pinacol. Theo một số phương án về kit được đề xuất ở đây, hợp chất A được đề xuất là chất đồng vị của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on. Theo các phương án này, chất đồng vị này giàu ^{13}C , ^{14}C và/hoặc ^2H .

Phương pháp sử dụng

Các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng làm dược phẩm để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh ở đối tượng, ví dụ, bệnh tăng sinh. Ngoài ra, các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế có hoạt tính kháng lại các kinaza (ví dụ, các protein kinaza), bao gồm các kinaza liên quan đến bệnh ung thư, tình trạng viêm, tình trạng bệnh miễn dịch, bệnh thoái hóa thần kinh, bệnh đái tháo đường, béo phì, rối loạn thần kinh, bệnh do tuổi già, và/hoặc tình trạng bệnh tim mạch. Không bị giới hạn bởi lý thuyết, cho rằng các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế có hiệu quả để phòng và điều trị bệnh và các tình trạng bệnh lý do chúng có khả năng điều biến (ví dụ, ức chế) các kinaza tham gia vào nguyên nhân gây bệnh và các tình trạng bệnh lý. Theo đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế, bao gồm việc điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh đã đề cập trên đây. Theo các phương án nhất định, các phương pháp được đề xuất ở đây bao gồm việc sử dụng dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc dược phẩm được đề xuất theo sáng chế, trong đó dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của

hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế là một phần của kit được đề xuất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và phòng ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh lý ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng.

Tình trạng bệnh miễn dịch tiêu biểu mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm khớp dạng thấp, viêm đốt sống dạng thấp, viêm xương khớp, đa xơ cứng, luput, bệnh lý viêm ruột, viêm loét ruột kết, bệnh Crohn, bệnh nhược cơ, bệnh Graves, viêm não tủy, bệnh đái tháo đường typ II, viêm bì cơ, và đào thải mô ghép (ví dụ, trong điều trị cho bệnh nhân ghép tim, phổi, ghép kết hợp tim-phổi, gan, thận, tụy, da, hoặc ghép màng sừng; hoặc graft-versus-host disease, như sau khi cấy ghép tủy xương).

Các tình trạng viêm điển hình mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh vẩy nến, hen-suyễn và viêm mũi dị ứng, viêm phế quản, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, xơ nang, bệnh lý viêm ruột, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, viêm ruột kết niêm dịch, viêm loét ruột kết, và béo phì.

Các bệnh tim mạch điển hình mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, tái phát hẹp, hội chứng Wolf-Parkinson-White, đột quy, nhồi máu cơ tim hoặc tổn thương do thiếu máu cục bộ ở tim, phổi, ruột, thận, gan, tụy, lá lách hoặc não.

Bệnh thoái hóa thần kinh điển hình mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa

của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, các chứng mất trí do các đột biến tau gây ra, mất điều hòa tủy sống-tiểu não typ 3, bệnh thần kinh vận động do các đột biến SOD1 gây ra, bệnh lipofuscinosis dạng sáp của tế bào thần kinh (bệnh của tiểu thể, lắng đọng sắc tố mỡ ở hệ thần kinh)/bệnh Batten (bệnh thoái hóa thần kinh ở trẻ nhỏ) và viêm não liên quan đến HIV.

Bệnh do tuổi già điển hình mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư, béo phì, bệnh đái tháo đường typ II, bệnh tự miễn, bệnh tim mạch và thoái hóa thần kinh.

Theo các phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý là bệnh hoặc rối loạn xơ hóa. Do đó, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn xơ hóa ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng. Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh xơ cứng bì, xơ hóa phổi tự phát, xơ thận, xơ nang, xơ hóa tủy, xơ gan, xơ hóa mỡ hoặc gan nhiễm mỡ ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng.

Các bệnh ung thư điển hình mà các dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ung thư đầu, cổ, mắt, miệng, họng, thực quản, phế quản, thanh quản, cuống họng, ngực, xương, phổi, ruột kết, trực tràng, dạ dày, tuyến tiền liệt, bàng quang, tử cung, cổ tử cung, vú, buồng trứng, tinh hoàn hoặc các cơ quan sinh sản khác, da, tuyến giáp, máu, hạch lymphô, thận, gan, tụy, và não hoặc hệ thần kinh trung ương. Các dạng rắn của hợp chất

A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế cũng hữu dụng để điều trị hoặc phòng ngừa các khối u rắn hoặc u máu.

Theo một số phương án, các bệnh ung thư thuộc phạm vi điều trị của các phương pháp được đề xuất theo sáng chế bao gồm các bệnh liên quan đến con đường có mTOR, PI3K, hoặc Akt kinaza và các đột biến hoặc thể đồng dạng của chúng tham gia. Theo một số phương án, các bệnh ung thư thuộc phạm vi điều trị của các phương pháp được đề xuất theo sáng chế bao gồm các bệnh liên quan đến con đường có các kinaza sau tham gia: PI3K α , PI3K β , PI3K δ , KDR, GSK3 α , GSK3 β , ATM, ATX, ATR, cFMS, và/hoặc ADN-PK kinaza và các đột biến hoặc thể đồng dạng của chúng. Theo một số phương án, các bệnh ung thư liên quan đến con đường mTOR/ PI3K/Akt bao gồm các khối u rắn và u máu, ví dụ, đa u tủy, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, u lymphô cấp dòng tủy, u lymphô thể nang, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; ung thư vú, ung thư phổi, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư cổ tử cung, và ung thư tuyến tiền liệt; u nguyên bào đệm; ung thư biểu mô thận; ung thư biểu mô tế bào gan; ung thư biểu mô ruột kết; u thần kinh nội tiết; u đầu và cổ; và sacôm.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa truyền tín hiệu mTOR, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị. Ví dụ về các bệnh hoặc rối loạn liên quan đến sự hoạt hóa sự truyền tín hiệu mTOR bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các hội chứng khối u có nguyên nhân trực tiếp hoặc gián tiếp từ những khiếm khuyết về mặt di truyền ở PTEN (phosphatase và chất đồng đẳng tensin được loại bỏ trên nhiễm sắc thể số 10), TSC1 (bệnh xơ cứng củ 1), TSC2 (bệnh xơ cứng củ 2), NF1 (Neurofibromin 1), AMPK (protein kinaza phụ thuộc AMP- STK11, serin/threonin kinaza 11), LKB1, VHL (bệnh von Hippel-Lindau) và PKD1 (polycystin-1). Không bị giới hạn bởi lý thuyết, cho rằng các khiếm khuyết về mặt di truyền liên quan đến các protein này dẫn đến sự hoạt hóa quá mức của con đường mTOR/PI3K/Akt. Theo các phương án nhất định, các bệnh mà có thể được điều trị hoặc phòng ngừa thông qua việc ức chế con đường mTOR/PI3K/Akt bao gồm nhưng không

chỉ giới hạn ở, bệnh Cowden, hội chứng Cowden, hội chứng tương tự Cowden, hội chứng Bannayan-Zonana, hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba, bệnh Lhermitte-Duclos, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh xơ cứng củ, u cơ trơn mạch bạch huyết, u sợi thần kinh 1, hội chứng Peutz-Jeghers, ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh von Hippel-Lindau, hội chứng Proteus, và bệnh u thận đa nang.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa bệnh hoặc rối loạn liên quan đến việc truyền tín hiệu mTOR, PI3K, Akt, và/hoặc ADN-PK, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị. Ví dụ về bệnh có thể điều trị được hoặc phòng ngừa được bằng cách ức chế việc truyền tín hiệu mTOR, PI3K, Akt và/hoặc ADN-PK, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, viêm khớp dạng thấp; viêm đốt sống dạng thấp; viêm xương khớp; gút; hen-suyễn, viêm phế quản; viêm mũi dị ứng; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; xơ nang; bệnh lý viêm ruột; hội chứng ruột kích thích; viêm ruột kết niêm dịch; viêm loét ruột kết; bệnh Crohn; bệnh Huntington; viêm dạ dày; viêm thực quản; viêm gan; viêm tụy; viêm thận; đa xơ cứng; luput ban đỏ; xơ vữa động mạch; tái phát hẹp sau khi tạo hình mạch; phì đại thất trái; nhồi máu cơ tim; đột quy; tổn thương do thiếu máu cục bộ đến tim, phổi, ruột, thận, gan, tụy, lá lách và não; đào thải cơ quan cấy ghép cấp tính và mạn tính; bảo quản cơ quan để cấy ghép; hỏng cơ quan hoặc mất chi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh do tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, chấn thương, tổn thương toàn cơ thể, tai nạn xe cộ, tổn thương đập nát hoặc hỏng cơ quan ghép); bệnh vật chủ chống lại mô ghép; sốc do nội độc tố; suy đa cơ quan; bệnh vảy nến; bỏng do tiếp xúc với lửa, hóa chất hoặc bức xạ; eczema; viêm da; ghép da; thiếu máu cục bộ; các tình trạng thiếu máu cục bộ do phẫu thuật hoặc tổn thương do chấn thương (ví dụ, tai nạn giao thông, vết thương do súng bắn hoặc đập nát chi); chứng động kinh; bệnh Alzheimer; bệnh Parkinson; đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus; chứng suy mòn; các bệnh tạo mạch và tăng sinh (bao gồm viêm võng mạc sắc tố), u rắn, và ung thư ở nhiều mô khác nhau như ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, gan, phổi, phế quản, tụy, não, đầu, cổ, dạ dày, da, thận, cổ tử cung, máu, thanh quản, thực quản, miệng, cuống họng, bàng quang, buồng trứng hoặc tử cung.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế kinaza ở tế bào biểu hiện kinaza, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế được đề xuất theo sáng chế. Theo một phương án, kinaza là TOR kinaza. Theo các phương án nhất định, tế bào này là từ đối tượng. Theo các phương án nhất định, tế bào là từ đối tượng.

Theo một phương án khác nữa, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa tình trạng bệnh lý có thể điều trị được hoặc phòng ngừa được bằng cách ức chế con đường kinaza, theo một phương án, con đường mTOR/PI3K/Akt và/hoặc ADN-PK, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Các tình trạng bệnh lý có thể điều trị được hoặc phòng ngừa được bằng cách ức chế con đường mTOR/ PI3K/Akt bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các khối u rắn và u máu, ví dụ, đa u tuyến, u lymphô tế bào vỏ, u lymphô tế bào B lớn lan tỏa, u lymphô cấp dòng tủy, u lymphô thể nang, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính; ung thư vú, ung thư phổi, ung thư nội mạc tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư dạ dày, ung thư cổ tử cung, và ung thư tuyến tiền liệt; u nguyên bào đệm; ung thư biểu mô thận; ung thư biểu mô tế bào gan; ung thư biểu mô ruột kết; u thần kinh nội tiết; u đầu và cổ; sacôm; các hội chứng u có nguyên nhân trực tiếp hoặc gián tiếp từ các khiếm khuyết về mặt di truyền ở PTEN (Phosphatase và chất đồng đẳng tensin được loại bỏ trên nhiễm sắc thể số 10), TSC1 (bệnh xơ cứng củ 1), TSC2 (bệnh xơ cứng củ 2), NF1 (Neurofibromin 1), AMPK (Protein kinaza phụ thuộc AMP- STK11, serin/threonin kinaza 11), và LKB1, VHL (bệnh von Hippel-Lindau) và PKD1 (polycystin-1); bệnh Cowden, hội chứng Cowden, hội chứng tương tự Cowden, hội chứng Bannayan-Zonana, hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba, bệnh Lhermitte-Duclos, ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh xơ cứng củ, u cơ trơn mạch bạch huyết, u sợi thần kinh 1, hội chứng Peutz-Jeghers, ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh von Hippel-Lindau, hội chứng Proteus, và bệnh u thận đa nang; viêm khớp dạng thấp; viêm đốt sống dạng thấp; viêm xương khớp; bệnh gút; hen-suyễn, viêm phế quản; viêm mũi dị ứng; bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính; xơ nang; bệnh lý viêm ruột; hội chứng ruột kích thích; viêm ruột kết niêm dịch; viêm loét ruột kết;

bệnh Crohn; bệnh Huntington; viêm dạ dày; viêm thực quản; viêm gan; viêm tụy; viêm thận; đa xơ cứng; luput ban đỏ; xơ vữa động mạch; tái phát hẹp sau khi tạo hình mạch; phì đại thất trái; nhồi máu cơ tim; đột quy; các tổn thương do thiếu máu cục bộ ở tim, phổi, ruột, thận, gan, tụy, lá lách và não; đào thải cơ quan ghép cấp tính và mạn tính; bảo quản cơ quan để cấy ghép; hỏng cơ quan hoặc mất chi (ví dụ, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh do tổn thương thiếu máu cục bộ-tái tưới máu, chấn thương, tổn thương toàn cơ thể, tai nạn xe cộ, tổn thương dập nát hoặc hỏng cơ quan ghép); bệnh vật chủ chống lại mô ghép; sốc do nội độc tố; suy đa cơ quan; bệnh vẩy nến; bỏng do tiếp xúc với lửa, hóa chất hoặc bức xạ; eczema; viêm da; ghép da; thiếu máu cục bộ; các tình trạng thiếu máu cục bộ do phẫu thuật hoặc tổn thương do chấn thương (ví dụ, tai nạn giao thông, vết thương do súng bắn hoặc dập nát chi); chứng động kinh; bệnh Alzheimer; bệnh Parkinson; đáp ứng miễn dịch đối với nhiễm khuẩn hoặc nhiễm virus; chứng suy mòn; các bệnh tạo mạch và tăng sinh, bao gồm viêm vớng mạc sắc tố, u rắn, và ung thư ở nhiều mô khác nhau như ruột kết, trực tràng, tuyến tiền liệt, gan, phổi, phế quản, tụy, não, đầu, cổ, dạ dày, da, thận, cổ tử cung, máu, thanh quản, thực quản, miệng, cuống họng, bàng quang, buồng trứng hoặc tử cung.

Sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmetyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy. Theo một phương án, khối u rắn, u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, kháng rapamycin.

Theo một phương án, u lymphô không Hodgkin là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), u lymphô thể nang (FL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), u lymphô tế bào vỏ (MCL), hoặc u lymphô tế bào lớn thoái biến ALK⁺. Theo một phương án, u lymphô không Hodgkin là u lymphô không Hodgkin dạng rắn tiến triển.

Theo một phương án, khối u rắn là u thần kinh nội tiết. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là u thần kinh nội tiết có căn nguyên từ ruột. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết không có căn nguyên từ tuyến tụy. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết có căn nguyên từ ruột không phải tuyến tụy. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là chưa rõ căn nguyên. Theo các phương án

nhất định, u thần kinh nội tiết là khối u sinh tuyến nội tiết có triệu chứng hoặc khối u không có chức năng. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là không thể cắt bỏ cục bộ, di căn vừa phải, biệt hóa tốt, thấp (cấp độ 1) hoặc trung gian (cấp độ 2).

Theo một phương án, khối u rắn là ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Theo các phương án khác khối u rắn là u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (GBM).

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư vú. Theo một phương án, ung thư vú là dương tính với thụ thể của estrogen (ER+, ER+/Her2- hoặc ER+/Her2+). Theo một phương án, ung thư vú là âm tính với thụ thể của estrogen (ER-/Her2+). Theo một phương án, ung thư vú là thể bộ ba âm tính (TN) (ung thư vú không biểu hiện các gen và/hoặc protein tương ứng với thụ thể của estrogen (ER), thụ thể của progesteron (PR), và không biểu hiện protein Her2/neu).

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư đại trực tràng.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư tuyến nước bọt.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư tụy.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư tuyến thể nang.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư thượng thận.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư thực quản.

Theo phương án khác, khối u rắn là ung thư thận.

Theo phương án khác, khối u rắn là sacôm cơ trơn.

Theo phương án khác, khối u rắn là u cận hạch.

Theo một phương án, khối u rắn là khối u rắn tiến triển.

Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là u thần kinh nội tiết. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là u thần kinh nội tiết có căn nguyên từ ruột. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là có căn nguyên không phải từ tuyến tụy. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết có căn nguyên từ ruột không phải tuyến tụy. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết chưa rõ căn nguyên. Theo các phương

án nhất định, u thần kinh nội tiết là khối u sinh tuyến nội tiết có triệu chứng hoặc khối u không có chức năng. Theo các phương án nhất định, u thần kinh nội tiết là không thể cắt bỏ được cục bộ, di căn vừa phải, biệt hóa tốt, thấp (cấp độ 1) hoặc trung gian (cấp độ 2).

Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC).

Theo các phương án khác khối u rắn tiến triển là u nguyên bào thần kinh đệm đa hình (GBM).

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư biểu mô tế bào gan (HCC).

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư vú. Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là dương tính với thụ thể của estrogen (ER+, ER+/Her2- hoặc ER+/Her2+) ung thư vú. Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là ung thư vú ER+/Her2-. Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là ung thư vú ER+/Her2+. Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là ER-/Her2+ ung thư vú. Theo một phương án, khối u rắn tiến triển là ung thư vú thể ba âm tính (TN).

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư đại trực tràng.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư tuyến nước bọt.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư tụy.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư tuyến thể nang.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư thượng thận.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư thực quản.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là ung thư thận.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là sacôm cơ trơn.

Theo phương án khác, khối u rắn tiến triển là hoặc u cận hạch.

Theo một phương án, u lymphô không Hodgkin là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL).

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (RECIST 1.1) (xem Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST

guideline (version 1.1). European J. Cancer; 2009; (45) 228–247) về đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định ở người bệnh bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) hoặc được phẩm chứa dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp phòng ngừa hoặc làm chậm Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (RECIST 1.1) của bệnh tiến triển ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) hoặc được phẩm chứa dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D) được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển. Theo một phương án việc phòng ngừa hoặc làm chậm bệnh tiến triển được đặc trưng hoặc đạt được bởi sự thay đổi trong toàn bộ kích thước của các thương tổn đích, ví dụ, khoảng -30% và +20% so với trước khi điều trị. Theo phương án khác, sự thay đổi về kích thước các thương tổn đích là sự giảm về toàn bộ kích thước nhiều hơn 30%, ví dụ, giảm nhiều hơn 50% về kích thước thương tổn so với trước khi điều trị. Mặt khác, việc phòng ngừa được đặc trưng hoặc đạt được bằng cách làm giảm kích thước hoặc làm chậm sự tiến triển của các thương tổn không phải thương tổn đích so với trước khi điều trị. Theo một phương án, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi sự giảm số lượng các thương tổn đích so với trước khi điều trị. Mặt khác, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi sự giảm số lượng hoặc chất lượng của các thương tổn không phải thương tổn đích so với trước khi điều trị. Theo một phương án, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi sự không có hoặc biến mất của các thương tổn đích so với trước khi điều trị. Mặt khác, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi sự không có hoặc biến mất của các thương tổn không phải thương tổn đích so với trước khi điều trị. Theo phương án khác, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi việc phòng ngừa các thương tổn mới so với trước khi điều trị. Theo phương án khác nữa, việc phòng ngừa đạt được hoặc được đặc trưng bởi việc phòng ngừa các biểu hiện lâm sàng hoặc triệu chứng của sự tiến triển bệnh so với trước khi điều trị, như chứng suy mòn do bệnh ung thư hoặc tăng chứng đau.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp làm giảm kích thước các thương tổn đích ở đối tượng so với trước khi điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc

dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp làm giảm kích thước của thương tổn không phải thương tổn đích ở đối tượng so với trước khi điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được sự giảm số lượng các thương tổn đích ở đối tượng so với trước khi điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được sự giảm số lượng các thương tổn không phải thương tổn đích ở đối tượng so với trước khi điều trị, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được sự biến mất của các thương tổn đích ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được sự vắng mặt của các thương tổn không phải thương tổn đích ở đối tượng, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-

desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển.

Phương pháp điều trị khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, trong đó việc điều trị này dẫn đến đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định, như được xác định bởi Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng ở khối u rắn (RECIST 1.1).

Phương pháp điều trị khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, trong đó việc điều trị này dẫn đến sự giảm kích thước thương tổn đích, giảm kích thước thương tổn không phải thương tổn đích và/hoặc sự vắng mặt của các thương tổn đích mới và/hoặc các thương tổn không phải thương tổn đích, so với trước khi điều trị.

Phương pháp điều trị khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, phương pháp này bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, trong đó việc điều trị này dẫn đến việc ngăn ngừa hoặc làm chậm sự tiến triển lâm sàng, như chứng suy mòn do bệnh ung thư hoặc tăng chứng đau.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp cải thiện các Tiêu chuẩn Hội thảo Quốc tế (International Workshop Criteria (IWC)) đối với NHL (xem Cheson BD, Pfistner B, Juweid, ME, et. al. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma. J. Clin. Oncol: 2007: (25) 579-586.) ở đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có u lymphô không Hodgkin. Theo

phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp làm tăng tỷ lệ sống sót mà không có tiến triển bệnh, như được xác định bởi đánh giá của Kaplan-Meier. Theo một phương án, việc điều trị này dẫn đến sự giảm hoàn toàn, giảm một phần hoặc bệnh ổn định, như được xác định bởi Tiêu chuẩn Hội thảo Quốc tế (IWC) đối với NHL. Theo phương án khác, việc điều trị này dẫn đến sự tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống sót mà bệnh không tiến triển, sống sót mà không có biến cố, thời gian để tiến triển, sống sót mà không có bệnh hoặc sống sót mà không có u lymphô.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp gây đáp ứng điều trị bệnh đặc trưng bởi Các tiêu chuẩn đáp ứng đồng nhất quốc tế (International Uniform Response Criteria) đối với Đa u tủy (IURC) (xem Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*, 2006; (10) 10: 1-7) của đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng mắc đa u tủy. Theo một phương án, việc điều trị này dẫn đến đáp ứng hoàn toàn nghiêm ngặt, đáp ứng hoàn toàn, hoặc đáp ứng một phần rất tốt, như được xác định bởi Các tiêu chuẩn đáp ứng đồng nhất quốc tế đối với Đa u tủy (IURC). Theo phương án khác, việc điều trị này dẫn đến tăng tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống sót mà bệnh không tiến triển, sống sót mà không có biến cố, thời gian để tiến triển, hoặc sống sót mà không có bệnh.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp gây đáp ứng điều trị bệnh được đánh giá theo Đánh giá đáp ứng đối với Nhóm hoạt động Ung thư-Thần kinh (Response Assessment for Neuro-Oncology (RANO) Working Group) đối với GBM (xem Wen P., Macdonald, DR., Reardon, DA., et al. Updated response assessment criteria for highgrade gliomas: Response assessment in neuro-oncology working group. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 1963-1972) của đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có u nguyên bào thần kinh đệm đa hình.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp để cải thiện Tình trạng chức năng nhóm hợp tác ở miền Đông về ung thư (Eastern Cooperative Oncology Group

Performance Status (ECOG)) của đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u, như khối u rắn tiến triển.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp gây đáp ứng điều trị bệnh được đánh giá bởi kết quả chụp cắt lớp bức xạ Positron (Positron Emission Tomography (PET)) của đối tượng bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, cho đối tượng có khối u, như khối u rắn tiến triển. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để điều trị khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, phương pháp này bao gồm sử dụng lượng có tác dụng của chất ức chế TOR kinaza cho người bệnh có khối u rắn, như khối u rắn tiến triển, trong đó việc điều trị này dẫn đến sự giảm hoạt động chuyển hóa của khối u, ví dụ, như đo được bằng cách chụp PET.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất các phương pháp gây đáp ứng điều trị bệnh được đánh giá bằng sự giảm các triệu chứng liên quan đến hội chứng caxinoit, như tiêu chảy và/hoặc chứng đỏ bừng, và/hoặc giảm các dấu hiệu hormon nội tiết, như chromogranin, gastrin, serotonin, và/hoặc glucagon.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế sự phosphoryl của S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT ở đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thê nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này. Theo các phương án này, việc ức chế sự phosphoryl hóa được đánh giá trong mẫu sinh phẩm của đối tượng, như trong máu tuần hoàn và/hoặc tế bào khối u, sinh thiết da và/hoặc sinh thiết khối u hoặc chất hút ra. Theo các phương án này, lượng ức chế sự phosphoryl hóa được đánh giá

bằng cách so sánh lượng phospho- S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT trước và sau khi sử dụng dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp đo sự ức chế phosphoryl hóa của S6RP, 4E-BP1 hoặc AKT ở đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này, đo lượng S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được phosphoryl hóa ở đối tượng này, và so sánh lượng S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được phosphoryl hóa này với lượng của đối tượng này trước khi sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo một số phương án, sự ức chế phosphoryl hóa của S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được đánh giá ở tế bào B, tế bào T và/hoặc bạch cầu đơn nhân.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế sự phosphoryl hóa của S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT trong mẫu sinh phẩm của đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này và so sánh lượng S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được phosphoryl hóa trong mẫu sinh phẩm của đối tượng thu được trước và sau khi sử dụng dạng rắn này của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm

được đề xuất theo sáng chế, trong đó lượng S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được phosphoryl hóa trong các mẫu sinh phẩm thu nhận sau khi sử dụng dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế ít hơn so với lượng S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được phosphoryl hóa trong mẫu sinh phẩm thu nhận trước khi sử dụng dạng rắn này của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho thấy sự ức chế. Theo một số phương án, sự ức chế phosphoryl hóa của S6RP, 4E-BP1 và/hoặc AKT được đánh giá ở tế bào B, tế bào T và/hoặc bạch cầu đơn nhân.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính của protein kinaza phụ thuộc ADN (ADN-PK) ở đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này. Theo một số phương án, sự ức chế ADN-PK được đánh giá trong da của đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, trong một ví dụ trong mẫu da được chiếu xạ tia UV của đối tượng này. Theo phương án khác, sự ức chế ADN-PK được đánh giá trong mẫu sinh thiết hoặc chất hút ra của đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy. Theo một phương án, sự ức chế được đánh giá bằng cách đo lượng ADN-PK S2056 được phosphoryl hóa (còn được biết là pADN-PK S2056)

trước và sau khi sử dụng dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp đánh giá sự ức chế phosphoryl hóa của ADN-PK S2056 trong mẫu da của đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này, đo lượng ADN-PK S2056 được phosphoryl hóa có mặt trong mẫu da và so sánh lượng ADN-PK S2056 được phosphoryl hóa này với lượng trong mẫu da của đối tượng này trước khi sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo một phương án, mẫu da được chiếu xạ bằng tia UV.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp ức chế hoạt tính protein kinaza phụ thuộc ADN (ADN-PK) trong mẫu da của đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thể nang, ung thư thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sacôm cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, bao gồm việc sử dụng lượng có tác dụng của dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho đối tượng này và so sánh lượng ADN-PK được phosphoryl hóa trong mẫu sinh phẩm của đối tượng thu được trước và sau khi sử dụng dạng rắn này của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế, trong đó lượng ADN-PK được phosphoryl hóa trong mẫu sinh phẩm thu nhận sau khi sử

dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế ít hơn so với lượng ADN-PK được phosphoryl hóa trong mẫu sinh phẩm thu nhận trước khi sử dụng dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), chất đồng vị của hợp chất A, chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) hoặc được phẩm được đề xuất theo sáng chế cho thấy sự ức chế.

Dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế có thể kết hợp với liệu pháp chiếu xạ hoặc phẫu thuật. Theo các phương án nhất định, dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đang được điều trị bằng phóng xạ, đã được điều trị bằng phóng xạ trước đó hoặc sẽ được điều trị bằng phóng xạ. Theo các phương án nhất định, dạng rắn của hợp chất A (ví dụ, dạng A, dạng B, dạng C, hoặc dạng D), các chất đồng vị của hợp chất A, các chất chuyển hóa của hợp chất A (ví dụ, O-desmethyl của hợp chất A) và được phẩm được đề xuất theo sáng chế được sử dụng cho đối tượng đã trải qua phẫu thuật cắt bỏ khối u (ví dụ, phẫu thuật cắt bỏ khối u GBM).

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị cho các đối tượng đã được điều trị khối u rắn trước đó (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sarcoma cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy, nhưng không đáp ứng với các liệu pháp điều trị chuẩn, cũng như những người chưa từng được điều trị trước đó. Sáng chế còn đề xuất các phương pháp điều trị cho các đối tượng đã trải qua phẫu thuật với nỗ lực để điều trị tình trạng bệnh lý ở mô cũng như những người chưa phẫu thuật. Bởi vì đối tượng có khối u rắn (ví dụ, u thần kinh nội tiết, ung thư phổi tế bào không nhỏ, u nguyên bào thần kinh đệm đa hình, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư tuyến nước bọt, ung thư tụy, ung thư tuyến thượng thận, ung thư thực quản, ung thư thận, sarcoma cơ trơn, hoặc u cận hạch), u lymphô không Hodgkin hoặc đa u tủy có biểu hiện

lâm sàng không đồng nhất và các kết quả lâm sàng thay đổi, việc điều trị áp dụng cho đối tượng này có thể thay đổi, phụ thuộc vào tiên lượng bệnh của anh ta/cô ta.

Theo các phương án nhất định, được phẩm được đề xuất theo sáng chế chứa hợp chất A có thể được sử dụng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh được bộc lộ trong công bố đơn yêu cầu cấp Patent Mỹ số 2010/0216781 (xem, ví dụ, các đoạn [0415]-[0437]), phần mô tả của tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Sáng chế còn đề xuất các phương pháp để đạt được các thông số dược động học (PK) đối với hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được các thông số PK được đề cập trong các ví dụ được đề xuất theo sáng chế đối với hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, các phương pháp để đạt được thông số PK được mô tả ở đây còn bao gồm việc đo lường Hợp chất A trong mẫu sinh phẩm (ví dụ, nước tiểu, máu, huyết thanh hoặc huyết tương) của đối tượng sau khi sử dụng Hợp chất A.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $T_{cực đại}$ nằm trong khoảng 0,5 đến khoảng 2 giờ của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $T_{cực đại}$ nằm trong khoảng 1 giờ, khoảng 1,5 giờ hoặc khoảng 2 giờ của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 4 đến khoảng 8 giờ của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 4 giờ, khoảng 4,5 giờ, khoảng 5 giờ, khoảng 5,5 giờ, khoảng 6 giờ, khoảng 6,5 giờ, khoảng 7 giờ, khoảng 7,5 giờ hoặc khoảng 8 giờ của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $C_{cực đại}$ nằm trong khoảng 150 đến khoảng 500 ng/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án

cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 150 ng/mL, khoảng 175 ng/mL, khoảng 200 ng/mL, khoảng 225 ng/mL, khoảng 250 ng/mL, khoảng 275 ng/mL, khoảng 300 ng/mL, khoảng 325 ng/mL, khoảng 350 ng/mL, khoảng 375 ng/mL, khoảng 400 ng/mL, khoảng 425 ng/mL, khoảng 450 ng/mL, khoảng 475 ng/mL hoặc khoảng khoảng 500 ng/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo một phương án, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được $C_{\text{cực đại}}$ ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng 485 ng/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được AUC_{0-24} nằm trong khoảng 900 đến khoảng 2500 ng*giờ/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được AUC_{0-24} nằm trong khoảng 900 ng*giờ/mL, khoảng 950 ng*giờ/mL, khoảng 1000 ng*giờ/mL, khoảng 1050 ng*giờ/mL, khoảng 1100 ng*giờ/mL, khoảng 1150 ng*giờ/mL, khoảng 1200 ng*giờ/mL, khoảng 1250 ng*giờ/mL, khoảng 1300 ng*giờ/mL, khoảng 1350 ng*giờ/mL, khoảng 1400 ng*giờ/mL, khoảng 1450 ng*giờ/mL, khoảng 1500 ng*giờ/mL, khoảng 1550 ng*giờ/mL, khoảng 1600 ng*giờ/mL, khoảng 1650 ng*giờ/mL, khoảng 1700 ng*giờ/mL, khoảng 1750 ng*giờ/mL, khoảng 1800 ng*giờ/mL, khoảng 1850 ng*giờ/mL, khoảng 1900 ng*giờ/mL, khoảng 1950 ng*giờ/mL, khoảng 2000 ng*giờ/mL, khoảng 2050 ng*giờ/mL, khoảng 2100 ng*giờ/mL, khoảng 2150 ng*giờ/mL, khoảng 2200 ng*giờ/mL, khoảng 2250 ng*giờ/mL, khoảng 2300 ng*giờ/mL, khoảng 2350 ng*giờ/mL, khoảng 2400 ng*giờ/mL, khoảng 2450 ng*giờ/mL hoặc khoảng 2500 ng*giờ/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được AUC_{∞} nằm trong khoảng 900 đến khoảng 1100 ng*giờ/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được AUC_{∞} nằm trong khoảng 900 ng*giờ/mL, khoảng 950 ng*giờ/mL, khoảng 1000 ng*giờ/mL, khoảng 1050 ng*giờ/mL hoặc khoảng 1000 ng*giờ/mL của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được CL/F nằm trong khoảng 19 đến khoảng 22 L/hr của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được CL/F nằm trong khoảng 19 L/hr, khoảng 19,5 L/hr, khoảng 20 L/hr, khoảng 20,5 L/hr, khoảng 21 L/hr, khoảng 21,5 L/hr hoặc khoảng 22 L/hr của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được Vz/F nằm trong khoảng 150 đến khoảng 180 L của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế. Theo các phương án cụ thể, sáng chế đề xuất các phương pháp để đạt được Vz/F nằm trong khoảng 150 L, khoảng 155 L, khoảng 160 L, khoảng 165 L, khoảng 170 L, khoảng 175 L hoặc khoảng 180 L của hợp chất A ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng sử dụng được phẩm được đề xuất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 100 đến khoảng 200 ng/mL (ví dụ, 143 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 7 đến khoảng 9 giờ (ví dụ, 8 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 2500 đến khoảng 3000 ng*giờ/mL (ví dụ, 2744 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 7750 đến khoảng 8250 ng*giờ/mL (ví dụ, 7948 ng*giờ/mL) và $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 30 đến khoảng 40 giờ (ví dụ, 35 giờ) vào ngày 1 khi sử dụng 7,5 mg của hợp chất A hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này hoặc trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 300 đến khoảng 400 ng/mL (ví dụ, 363 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1 đến khoảng 3 giờ (ví dụ, 2 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 6250 đến khoảng 6750 ng*giờ/mL (ví dụ, 6404 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 42500 đến khoảng 47500 ng*giờ/mL (ví dụ, 45602 ng*giờ/mL) và C_{trough} nằm trong khoảng 200 đến khoảng 300 ng/mL (ví dụ, 267 ng/mL) vào ngày 15 khi sử dụng một lần một ngày khoảng 7,5 mg của hợp chất A hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 250 đến khoảng 350 ng/mL (ví dụ, 309 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1 đến khoảng 3 giờ (ví dụ, 2 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 3500 đến khoảng 4000 ng*giờ/mL (ví dụ, 3828 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 5500 đến khoảng 6000 ng*giờ/mL (ví dụ, 5821 ng*giờ/mL) và $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 10 đến khoảng 14 giờ (ví dụ, 12 giờ) vào ngày 1 khi sử dụng 15 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này hoặc trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 400 đến khoảng 500 ng/mL (ví dụ, 458 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 2 đến khoảng 4 giờ (ví dụ, 3 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 5500 đến khoảng 6000 ng*giờ/mL (ví dụ, 5677 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 9500 đến khoảng 10000 ng*giờ/mL (ví dụ, 9753 ng*giờ/mL) và C_{trough} nằm trong khoảng 100 đến khoảng 200 ng/mL (ví dụ, 145 ng/mL) vào ngày 15 khi sử dụng một lần một ngày khoảng 15 mg Hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 700 đến khoảng 800 ng/mL (ví dụ, 776 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 6 đến khoảng 8 giờ (ví dụ, 7 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 13000 đến khoảng 13500 ng*giờ/mL (ví dụ, 13288 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 25000 đến khoảng 30000 ng*giờ/mL (ví dụ, 27672 ng*giờ/mL) và $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 18 đến khoảng 24 giờ (ví dụ, 21 giờ) vào ngày 1 khi sử dụng 30 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này hoặc trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1600 đến khoảng 2000 ng/mL (ví dụ, 1768 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1 đến khoảng 3 giờ (ví dụ, 2 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 27500 đến khoảng 32500 ng*giờ/mL (ví dụ, 29423 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 110000 đến khoảng 130000 ng*giờ/mL (ví dụ, 117697 ng*giờ/mL) và C_{trough} nằm trong khoảng 1000 đến khoảng 1200 ng/mL (ví dụ, 1102 ng/mL) vào ngày 15 khi sử dụng một lần một ngày khoảng 30 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1100 đến khoảng 1200 ng/mL (ví dụ, 1153 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 2 đến khoảng 4 giờ (ví dụ, 3 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 15500 đến khoảng 16000 ng*giờ/mL (ví dụ, 15854 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 25000 đến khoảng 30000 ng*giờ/mL (ví dụ, 27274 ng*giờ/mL) và $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 14 đến khoảng 20 giờ (ví dụ, 17 giờ) vào ngày 1 khi sử dụng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này hoặc trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 2000 đến khoảng 2500 ng/mL (ví dụ, 2243 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1 đến khoảng 3 giờ (ví dụ, 2 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 30000 đến khoảng 35000 ng*giờ/mL (ví dụ, 32705 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 75000 đến khoảng 80000 ng*giờ/mL (ví dụ, 77722 ng*giờ/mL) và C_{trough} nằm trong khoảng 1100 đến khoảng 1200 ng/mL (ví dụ, 1181 ng/mL) vào ngày 15 khi sử dụng một lần một ngày khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 1400 đến khoảng 1500 ng/mL (ví dụ, 1438 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 4 đến khoảng 6 giờ (ví dụ, 5 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 21000 đến khoảng 22000 ng*giờ/mL (ví dụ, 21454 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 35000 đến khoảng 40000 ng*giờ/mL (ví dụ, 37490 ng*giờ/mL) và $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 12 đến khoảng 20 giờ (ví dụ, 16 giờ) vào ngày 1 khi sử dụng 60 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này hoặc trong đó chất chuyển hóa này có một hoặc nhiều thông số dược động học được chọn từ $C_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 2250 đến khoảng 2750 ng/mL (ví dụ, 2521 ng/mL), $T_{\text{cực đại}}$ nằm trong khoảng 2 đến khoảng 4 giờ (ví dụ, 3 giờ), AUC_{0-24} nằm trong khoảng 45000 đến khoảng 50000 ng*giờ/mL (ví dụ, 46852 ng*giờ/mL), $AUC_{0-\infty}$ nằm trong khoảng 135000 đến khoảng 145000 ng*giờ/mL (ví dụ, 138418 ng*giờ/mL) và C_{trough} nằm trong khoảng 1400 đến khoảng 1500 ng/mL (ví dụ, 1467 ng/mL) vào ngày 15 khi sử dụng một lần một ngày khoảng 60 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có $T_{cực đại}$ nằm trong khoảng 2 đến khoảng 4 giờ (ví dụ, 3 giờ) khi sử dụng khoảng 20 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A hoặc khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có $C_{cực đại}$ nằm trong khoảng 450 đến khoảng 550 ng/mL (ví dụ, 503 ng/mL) khi sử dụng khoảng 20 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A hoặc $C_{cực đại}$ nằm trong khoảng 1100 đến khoảng 1200 ng/mL (ví dụ, 1153 ng/mL) khi sử dụng khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có AUC_{∞} nằm trong khoảng 10000 đến khoảng 15000 ng/mL (ví dụ, 11928 ng*giờ/mL) khi sử dụng khoảng 20 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A hoặc AUC_{∞} nằm trong khoảng 25000 đến khoảng 30000 ng/mL (ví dụ, 27274 ng*giờ/mL) khi sử dụng khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có AUC_{0-24} nằm trong khoảng 7000 đến khoảng 8000 ng/mL (ví dụ, 7484 ng*giờ/mL) khi sử dụng khoảng 20 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A hoặc AUC_{0-24} nằm trong khoảng 12500 đến khoảng 17500 ng/mL (ví dụ, 15854 ng*giờ/mL) khi sử dụng khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các phương pháp sử dụng và dược phẩm được đề xuất theo sáng chế bao gồm việc sản xuất in vivo chất chuyển hóa của hợp chất A ở đối tượng, trong đó chất chuyển hóa này có $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 12 đến khoảng 16 giờ (ví dụ, 14,3 giờ) khi sử dụng khoảng 20 mg của hợp chất A hoặc hoặc dược phẩm chứa hợp

chất A hoặc $t_{1/2}$ nằm trong khoảng 12 đến khoảng 16 giờ (ví dụ, 14,7 giờ) khi sử dụng khoảng 45 mg của hợp chất A hoặc được phẩm chứa hợp chất A cho đối tượng này.

Theo các phương án nhất định, các thông số động học liên quan đến chất chuyển hóa của hợp chất A được tạo ra nhờ việc sử dụng 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg và 60 mg Hợp chất A thu được bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Phần 5.2.1 (các đoạn [00497]-[00520]) của đơn yêu cầu cấp patent tạm thời Mỹ số 61/653,436, nộp ngày 31/05/2012, được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Theo các phương án nhất định, các thông số động học liên quan đến chất chuyển hóa của hợp chất A được tạo ra nhờ việc sử dụng 20 mg Hợp chất A thu được bằng cách sử dụng quy trình được mô tả trong Phần 6.5.1, dưới đây.

Theo các phương án nhất định, các thông số dược động học được đề cập ở đây là các giá trị trung bình thu được từ nhiều đối tượng.

Theo các phương án nhất định, chất chuyển hóa của hợp chất A là chất chuyển hóa O-desmetyl.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần mềm Chem-4D Draw (ChemInnovation Software, Inc., San Diego, CA) hoặc ChemDraw Ultra (Cambridgesoft, Cambridge, MA) được sử dụng để đặt tên cho các hợp chất hóa học.

Các chữ viết tắt sau được sử dụng trong phần bản mô tả và ví dụ thực hiện sáng chế:

ACN	Axetonitril
Amphos	Di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin
BHT	Hydroxytoluen được butyl hóa
Boc	tert-Butoxycarbonyl
dba	Dibenzylideneaxeton
DCM	Diclometan
DIBE	Diisobutyl hexahydrophthalat
DIPEA	N,N-Diisopropyletylamin

DIPE	Diisopropyl ete
DME	Dimetoxyetan
DMAP	4-Dimetylamino pyridin
DMSO	Dimetylsulfoxit
dppf	1,1'- Bis(diphenylphosphino)feroxen
DSC	Đo nhiệt lượng quét vi sai
ESI	Iôn hóa bằng phun điện tử
EtOAc	Etyl axetat
DVS	Sự thấm hút hơi động
HPLC	Sắc ký lỏng hiệu năng cao
IPA	Rượu isopropylic
IPAc	Isopropyl axetat
MeOAc	Metyl axetat
MIBK	Metyl isobutyl keton
mp	Nhiệt độ nóng chảy
MS	Đo khối phổ
MTBE	Metyl tert-butyl ete
NBS	N-Bromosuccinimide
NMR	Cộng hưởng từ hạt nhân
NMP	N-metyl-2-pyrrolidinon
PEG	Polyetylen glycol
PFL	Tránh ánh sáng
REF	Được làm lạnh
RTmp	Nhiệt độ trong phòng
TEA	Trietylamin
TFA	Axit trifloaxetic

TGA	Phân tích nhiệt trọng
THF	Tetrahydrofuran
TLC	Sắc ký lớp mỏng
TMS	Trimetylsilyl
XRPD	Nhiều xạ bột tia X

Các ví dụ sau được thể hiện chỉ nhằm mục đích minh họa mà không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Sàng lọc dạng rắn

Phương pháp xác định đặc tính

Nhiều xạ bột tia X (XRPD)

Tất cả các mẫu chất rắn được tạo ra trong phép sàng lọc dạng rắn được phân tích bằng XRPD. Phân tích XRPD được thực hiện trên thiết bị đo nhiều xạ bột tia X Bruker AXS C2 GADDS hoặc thiết bị đo nhiều xạ bột tia X cải tiến Bruker AXS D8 Advance.

Một số mẫu nhiều xạ bột tia X được thu thập trên thiết bị đo nhiều xạ bột tia X Bruker AXS C2 GADDS bằng cách sử dụng bức xạ Ka của Cu (40 kV, 40 mA), giàn XYZ tự động hóa, kính hiển vi ghi hình bằng tia laze để định dạng mẫu tự động và thiết bị dò bề mặt hai chiều HiStar. Mắt quang tia X gồm một gương nhiều lớp Göbel được nối với ống chuẩn trực có lỗ cấm kích thước 0,3 mm. Tiến hành kiểm tra hoạt động hàng tuần nhờ sử dụng Corundum NIST 1976 chuẩn được chứng nhận (đĩa bằng). Sự phân tán của chùm tia, tức là kích thước có tác động của chùm tia X lên mẫu, là khoảng 4 mm. Kiểu quét liên tục θ - θ được sử dụng với khoảng cách giữa mẫu – bộ dò là 20cm tạo ra khoảng 2θ có tác động nằm trong khoảng từ $3,2^\circ$ đến $29,7^\circ$. Thông thường, mẫu được phơi dưới chùm tia X trong thời gian 120 giây. Phần mềm được sử dụng để thu thập dữ liệu là GADDS đối với WNT 4.1.16 và dữ liệu được phân tích và biểu thị bằng cách sử dụng phần mềm Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 hoặc v13.0.0.2. Các điều kiện xung quanh: Các mẫu chạy trong các điều kiện xung quanh được chuẩn bị dưới dạng các mẫu vật dạng tấm phẳng bằng cách sử dụng bột sẵn có mà không cần nghiền. Khoảng 1 đến 2 mg mẫu được ép nhẹ lên lam kính để có bề mặt phẳng. Các điều kiện không bao quanh: Các mẫu chạy trong các điều kiện không bao quanh được đặt trên lát mỏng silicon có hợp chất dẫn

nhệt. Sau đó mẫu được làm nóng đến nhiệt độ thích hợp với tốc độ làm nóng 20°C/phút và sau đó được giữ ở nhiệt độ không đổi trong 1 phút trước khi bắt đầu thu dữ liệu.

Một số mẫu nhiễu xạ bột tia X thu được trên thiết bị đo nhiễu xạ Bruker D8 sử dụng bức xạ Ka của Cu (40 kV, 40 mA), máy đo góc θ -2 θ , và sự phân kỳ của V4 và các khe nhận, máy đơn sắc Ge và bộ dò Lynxeye. Thiết bị này được kiểm tra hoạt động bằng cách sử dụng chuẩn Corundum đã được chứng nhận (NIST 1976). Phần mềm được sử dụng để thu thập dữ liệu là Diffrac Plus XRD Commander v2.5.0 và dữ liệu được phân tích và biểu thị bằng cách sử dụng phần mềm Diffrac Plus EVA v11.0.0.2 hoặc v13.0.0.2. Các mẫu chạy trong các điều kiện xung quanh dưới dạng mẫu vật dạng tấm phẳng sử dụng bột sẵn có. Mẫu được đóng gói nhẹ nhàng vào khoang được cắt thành lát mỏng silicon nền zero (510) được đánh bóng. Mẫu được quay trong mặt phẳng của chính nó trong suốt quá trình phân tích. Chi tiết về thu thập dữ liệu là: Phạm vi góc: 2 đến 42 °2 θ ; cỡ bước: 0,05 °2 θ ; thời gian thu thập: 0,5 s/bước.

Đo nhiệt lượng quét vi sai (Differential Scanning Calorimetry - DSC)

Dữ liệu DSC điều biến được thu nhận trên thiết bị TA Q2000 được trang bị bộ lấy mẫu tự động 50 vị trí. Việc hiệu chỉnh nhiệt dung được thực hiện nhờ sử dụng saphia và việc hiệu chỉnh năng lượng và nhiệt được thực hiện nhờ sử dụng indi được chứng nhận. Thông thường, 3 đến 1,5mg mỗi mẫu, trong xoong nhôm có lỗ kim, được làm nóng ở tốc độ 2°C/phút từ nhiệt độ -80°C đến 300°C. Việc sục khí nitơ khô ở tốc độ 50 mL/phút được duy trì trên khắp mẫu này. DSC điều biến nhiệt độ được tiến hành nhờ sử dụng tốc độ làm nóng cơ sở là 2°C/phút và tham số điều biến nhiệt độ là $\pm 1,272^\circ\text{C}$ (biên độ) mỗi 60 giây (chu kỳ). Phần mềm điều khiển thiết bị là Advantage dùng cho Q Series v2.8.0.392 và Thermal Advantage v4.8.3 và dữ liệu được phân tích nhờ sử dụng phần mềm phân tích Universal Analysis v4.4A.

Dữ liệu DSC không được điều biến được thu nhận trên thiết bị TA Q2000 được trang bị bộ lấy mẫu tự động 50 vị trí. Việc hiệu chỉnh nhiệt dung được thực hiện nhờ sử dụng saphia và việc hiệu chỉnh năng lượng và nhiệt được thực hiện nhờ sử dụng indi được chứng nhận. Thông thường, 1 đến 5 mg mỗi mẫu, trong xoong nhôm, được làm nóng ở tốc độ 10°C/phút từ nhiệt độ 20°C đến 300°C. Việc sục khí nitơ khô ở tốc độ 50 mL/phút được duy trì trên khắp mẫu này. Phần mềm điều khiển thiết bị là Advantage

dùng cho Q Series v2.8.0.392 và Thermal Advantage v4.8.3 và dữ liệu được phân tích nhờ sử dụng phần mềm phân tích Universal Analysis v4.4A.

Phân tích nhiệt trọng lượng (Thermogravimetric Analysis - TGA)

Dữ liệu TGA được thu nhận trên thiết bị Mettler TGA/SDTA 851e được trang bị bộ lấy mẫu tự động 34 vị trí. Thiết bị này được hiệu chỉnh nhiệt độ nhờ sử dụng indium được chứng nhận. Thông thường, 5 đến 15mg mỗi mẫu được tải lên nồi nung bằng nhôm được cân trước và được làm nóng với tốc độ $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$ từ nhiệt độ môi trường đến 350°C . Việc sục khí nitơ tốc độ 50 mL/phút được duy trì trên khắp mẫu này. Phần mềm điều khiển thiết bị và phân tích dữ liệu là STARe v9.20.

Kính hiển vi ánh sáng phân cực

Các mẫu được nghiên cứu trên kính hiển vi ánh sáng phân cực Leica LM/DM có máy quay phim kỹ thuật số để chụp hình. Lượng nhỏ mỗi mẫu được đặt trên lam kính, được treo trong dầu nhúng và phủ bằng miếng kính mỏng, các hạt rời được tách ra càng nhiều càng tốt. Mẫu được quan sát với độ phóng đại thích hợp và ánh sáng phân cực một phần, được ghép với bộ lọc sai màu λ .

Hấp thụ hơi trọng lượng (Gravimetric Vapour Sorption - GVS)

Các đường đẳng nhiệt hấp thụ được thu nhận nhờ sử dụng máy phân tích hấp thụ hơi ẩm SMS DVS Intrinsic, được điều khiển bởi phần mềm điều khiển DVS Intrinsic v1.0.0.30. Nhiệt độ của mẫu được duy trì ở nhiệt độ 25°C bằng các thiết bị kiểm soát. Độ ẩm được kiểm soát bằng cách trộn các dòng khí nitơ khô và ẩm, với tốc độ dòng tổng là 200 mL/phút. Độ ẩm tương đối được đo bằng bộ cảm biến Rotronic hiệu chỉnh (khoảng động nằm trong khoảng từ 1,0 đến 100 %RH), được đặt gần mẫu. Sự thay đổi trọng lượng, (sự lũy biến trọng lượng) của mẫu dưới dạng hàm của %RH được theo dõi liên tục bằng cân vi lượng (độ chính xác $\pm 0,005\text{mg}$). Thông thường, 5 đến 20 mg mẫu được đặt trong rổ mắt lưới bằng thép không gỉ đã trừ bì trong các điều kiện môi trường. Mẫu tải lên và bỏ ra ở độ ẩm tương đối 40% và 25°C (điều kiện nhiệt độ phòng thông thường). Đường đẳng nhiệt chuẩn được lấy ở nhiệt độ 25°C ở các khoảng cách 10%RH trong khoảng từ 0 đến 90 %RH. Dữ liệu được phân tích trong Microsoft Excel nhờ sử dụng bộ phân tích DVS v6.0.0.7.

Thử nghiệm sàng lọc dạng rắn

Các dung môi được sử dụng trong thử nghiệm sàng lọc dạng đa hình là thuộc loại dùng cho HPLC hoặc thuộc cấp chất phản ứng, bao gồm toluen, MTBE (metyl tert-butyl ete), DIPE (diisopropyl ete), THF (tetrahydrofuran), DME (dimetoxietan), IPAc (isopropyl axetat), EtOAc (etyl axetat), MIBK (metyl isobutyl keton), axeton, IPA (rượu isopropylic), etanol, ACN (axetonitril), nitrometan, hoặc IPA:nước (ví dụ, 95:5).

Dạng rắn được tạo ra từ việc sàng lọc được xác định đặc tính bằng phương pháp nhiễu xạ bột tia X (XRPD), đo nhiệt lượng quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt trọng lượng (TGA), kính hiển vi quang học, và hấp thụ hơi trọng lượng (GVS).

Sự cân bằng/hỗn hợp nhão và bay hơi

Hợp chất A vô định hình (~10 mg mỗi thử nghiệm) được xử lý bằng dung môi xác định. Các dung dịch được để bay hơi chậm ở nhiệt độ trong phòng và các chất rắn còn lại được phân tích bằng XRPD. Các huyền dịch được đưa vào các chu kỳ làm nóng/làm mát (50°C/nhiệt độ trong phòng, chu kỳ 8 giờ) trong thời gian 16 giờ; sau đó dung môi được cho bay hơi và các chất rắn còn lại được phân tích bằng XRPD.

Kết quả của các thử nghiệm hỗn hợp nhão được tóm tắt trong bảng 1. Tất cả các chất rắn thu được từ việc lọc hỗn hợp nhão được xác định là dạng A nhờ XRPD.

Bảng 1. Thử nghiệm huyền phù đặc của dạng A của hợp chất A ở nhiệt độ trong phòng

Dung môi	Kết quả XRPD
Toluen	Dạng A
MTBE	Dạng A
DIPE	Dạng A
THF	Dạng A
DME	Dạng A
IPAc	Dạng A

Dung môi	Kết quả XRPD
EtOAc	Dạng A
MIBK	Dạng A
Axeton	Dạng A
IPA	Dạng A
Etanol	Dạng A
ACN	Dạng A
Nitrometan	Dạng A
IPA:nước (95:5)	Dạng A

Xác định đặc tính của dạng A của hợp chất A

Xác định đặc tính qua phân tích XRPD, TGA, và DSC

Dạng A có mẫu XRPD tinh thể như được thể hiện trong Fig.1 và một dạng tinh thể tằm không đúng quy cách như được thể hiện trong Fig.2. Mẫu XRPD của dạng A của hợp chất A thể hiện rằng dạng A là tinh thể. Một số đỉnh XRPD của tinh thể dạng A được tóm tắt trong bảng 2.

Bảng 2. Đỉnh nhiễu xạ tia X đối với dạng A của hợp chất A

Góc hai-theta (°)	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
8,3	10,648	58,3
8,8	9,984	26,8
12,0	7,342	8,1
13,2	6,708	100,0

Góc hai-theta (°)	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
13,9	6,357	8,0
14,4	6,125	3,3
14,8	5,961	8,7
16,5	5,352	50,2
17,7	4,996	35,4
18,2	4,872	50,7
19,3	4,586	8,2
19,5	4,560	7,7
19,6	4,526	7,3
21,0	4,230	4,4
21,2	4,185	3,9
21,7	4,094	50,9
22,5	3,942	13,6
24,1	3,684	8,4
24,7	3,603	7,1
25,0	3,560	12,8
25,3	3,512	5,6
26,5	3,363	35,7
26,7	3,332	5,7

Góc hai-theta (°)	Khoảng d (Å)	Cường độ (%)
28,3	3,147	11,4
29,3	3,051	5,5
29,5	3,022	9,9
29,8	2,992	7,9
30,5	2,924	3,2
32,1	2,782	2,9
33,3	2,690	3,4
34,2	2,621	3,5
34,6	2,587	4,4

Biểu đồ nhiệt TGA và DSC của dạng A được thể hiện trên Fig.3. dạng A được thấy là mất 0,02% chất bay hơi trong suốt phân tích TGA khi nhiệt độ 100°C, điều này cho thấy rằng dạng A là không được solvat hóa và khan. dạng A biểu thị một đỉnh nóng chảy ở 199,3°C (bắt đầu).

Độ hút ẩm

Độ hút ẩm của dạng A được xác định bởi sự hấp thụ và giải hấp hơi ẩm. Đặc tính hấp thụ/giải hấp hơi ẩm của dạng A được xác định bởi DVS và các kết quả được tổng kết trên Fig.4. dạng A thể hiện không có hấp thụ nước đáng kể (<0,1% trọng lượng/trọng lượng) trong khoảng độ ẩm tương đối từ 0 và 80%, điều này cho thấy rằng dạng A không hút ẩm. Sau khi trải qua chu kỳ hấp thụ/giải hấp hơi ẩm hoàn toàn, nhiễu xạ đồ XRPD của mẫu thể hiện rằng vật liệu không thay đổi so với dạng A ban đầu. Dựa trên các kết quả xác định đặc tính, dạng A được phát hiện là vật liệu dạng tinh thể, khan, và không hút ẩm.

Các phương pháp khác để điều chế dạng A của hợp chất A

Điều chế 1: Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,001 đương lượng) trong IPA và nước (3x:5x thể tích). Làm nóng hỗn hợp đến 65°C và trong khi duy trì nhiệt độ này, bổ sung nước (5x thể tích) đã được làm nóng đến nhiệt độ 65°C. Bổ sung một lượng nhỏ hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02 đương lượng) trong nước đã được làm nóng đến nhiệt độ 65°C. Giữ hỗn hợp này trong 2 giờ, làm mát đến nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ, và khuấy thêm 2 giờ nữa. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng 20% IPA trong nước và làm khô để cho ra hợp chất A dưới dạng chất rắn màu trắng đến vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,03 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, J = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, J = 4,00, 10,84 Hz, 1H), 2,58 (qd, J = 2,93, 12,82 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398,3 [M+1]⁺. Đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 201,9°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng ±0,5 °) góc hai-theta (°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

Điều chế 2: Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,02 đương lượng) trong MeOAc (25x thể tích) và được làm nóng đến nhiệt độ 55°C. Làm mát dung dịch đến 25°C và bổ sung một lượng nhỏ hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02 đương lượng) trong MeOAc. Huyền phù đặc được giữ trong 1 giờ, chưng cất trong chân không để thu được thể tích giảm và xử lý bằng n-heptan (10x thể tích). Huyền phù đặc được giữ trong 2 giờ, và thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng 50% MeOAc trong n-heptan và làm khô để cho ra hợp chất A dưới dạng chất rắn màu trắng đến vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) 9,03 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 2,34, 8,20 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,81 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, J = 3,71, 12,10 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, J = 4,00, 10,84 Hz, 1H), 2,58 (qd, J = 2,93, 12,82 Hz, 2H), 2,14 (d, J = 10,15 Hz, 2H), 1,68 (d, J = 10,93 Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398,3 [M+1]⁺. Đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 201,9°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, ±0,5 °) góc hai-theta (°): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

Điều chế 3: Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,02 đương lượng), và MeOAc, và được làm nóng đến nhiệt độ 55°C, tạo thành dung dịch trong. Dung dịch này được lọc trong khi nóng, được làm mát đến 30°C và một lượng nhỏ của hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02 đương lượng). Khuấy huyền phù đặc này trong ít nhất 1 giờ, chưng cất trong chân

không để thu được thể tích giảm và xử lý bằng n-heptan. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 của MeOAc trong n-heptan và làm khô để cho ra hợp chất A dưới dạng chất rắn màu trắng đến vàng ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9,03 (d, $J = 1,56$ Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,24 (dd, $J = 2,34, 8,20$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,81$ Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,90 (tt, $J = 3,71, 12,10$ Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,20 (tt, $J = 4,00, 10,84$ Hz, 1H), 2,58 (qd, $J = 2,93, 12,82$ Hz, 2H), 2,14 (d, $J = 10,15$ Hz, 2H), 1,68 (d, $J = 10,93$ Hz, 2H), 1,47 (s, 6H), 1,17 - 1,35 (m, 2H); MS (ESI) m/z 398,3 $[\text{M}+1]^+$. Đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 201,9°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

Điều chế 4: Hỗn hợp tỷ lệ 1:1 trọng lượng/trọng lượng của hợp chất A (dạng A) và hợp chất A (đồng tinh thể pinacol) được xử lý bằng IPA (6X thể tích) kèm khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường. Thu chất rắn bằng cách lọc và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40 đến 50°C để cho ra hợp chất A (dạng A) dưới dạng chất rắn màu vàng. Đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 195°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 8,0, 9,0, 12,0, 13,0, 16,5, 17,5, 18,2, 21,5, 22,5, 25,0, 26,5.

Điều chế đồng tinh thể pinacol của hợp chất A

Hợp chất A, pinacol (2,4 đương lượng), và THF (5x thể tích) được kết hợp và làm nóng đến nhiệt độ 45- 50°C, và bổ sung toluen (1x thể tích). Chung cất dung dịch này trong điều kiện áp suất giảm (39996,6-46662,7Pa (300- 350 Torr)) giữ nhiệt độ trong nằm trong khoảng 40-45°C đến 4x thể tích. Làm lạnh dung dịch, và bổ sung toluen (5x thể tích) trong khi tiếp tục loại bỏ dung môi trong điều kiện áp suất giảm (39996,6-46662,7Pa (300- 350 Torr)), cho đến khi đạt được 15% thành phần THF trong toluen. Mẻ phản ứng này được tạo mầm tinh thể đồng tinh thể pinacol (0,02 đương lượng) ở nhiệt độ 25°C, và giữ mẻ phản ứng này trong 72 giờ. Lọc chất rắn, rửa bằng THF/toluen và làm khô ở nhiệt độ 45- 50°C trong chân không để cho ra hợp chất đồng tinh thể pinacol của hợp chất A (hiệu suất 71%, 20 %trọng lượng pinacol theo ^1H NMR). Nhiệt độ nóng chảy trên DSC là 119,0°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 5,0, 6,0, 12,5, 14,0, 15,0, 15,5, 17,5, 18,5, 22,5.

Điều chế hydrat của hợp chất A (dạng B)

Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,001 đương lượng) trong IPA và nước (3x:5x thể tích). Làm nóng hỗn hợp đến to 55°C, và bổ sung nước (5x thể tích). Bổ sung một lượng nhỏ của hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02 đương lượng) trong nước. Làm mát hỗn hợp đến nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và khuấy thêm 48 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng 20% IPA trong nước và làm khô để cho ra hydrat của hợp chất A dưới dạng chất rắn màu hồng. Chất rắn này có sự đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 111,3°C, tỏa nhiệt ở nhiệt độ 164,9°C, và thu nhiệt ở nhiệt độ 201,6°C. Phân tích TGA cho thấy sự giảm trọng lượng 6,4% và nhiệt độ bắt đầu là 50°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 6,0, 7,0, 8,0, 10,0, 12,0, 14,0, 17,0, 18,0, 20,0, 20,5, 22,5, 24,5.

Điều chế dạng khan của hợp chất A (dạng C)

Điều chế 1: Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,001 đương lượng) trong MeOH (10x thể tích). Chung cất hỗn hợp đến thể tích giảm (5x) và tiếp tục chưng cất với việc bổ sung IPA cho đến khi thu được thêm 50 mL sản phẩm chưng cất, và làm mát dung dịch đến nhiệt độ trong phòng. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng IPA, (2x thể tích) và làm khô để cho ra hợp chất A dưới dạng màu trắng nhạt. Phân tích DSC chất rắn này cho thấy sự thu nhiệt ở nhiệt độ 161°C và đường thu nhiệt ở nhiệt độ 200°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

Điều chế 2: Hợp chất A (đồng tinh thể pinacol) và BHT (0.01X trọng lượng) were xử lý bằng IPA (8X thể tích) kèm khuấy trong 4 ngày ở nhiệt độ môi trường. Thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng IPA, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C đến 50°C cho ra hợp chất A (dạng C) dưới dạng chất rắn. Phân tích DSC chất rắn này cho thấy sự thu nhiệt và tỏa nhiệt ở nhiệt độ 160°C và đường thu nhiệt ở nhiệt độ 200°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 6,5, 9,0, 10,0, 14,5, 16,5, 19,0, 23,0, 23,5.

Điều chế metanol solvat của hợp chất A (dạng D)

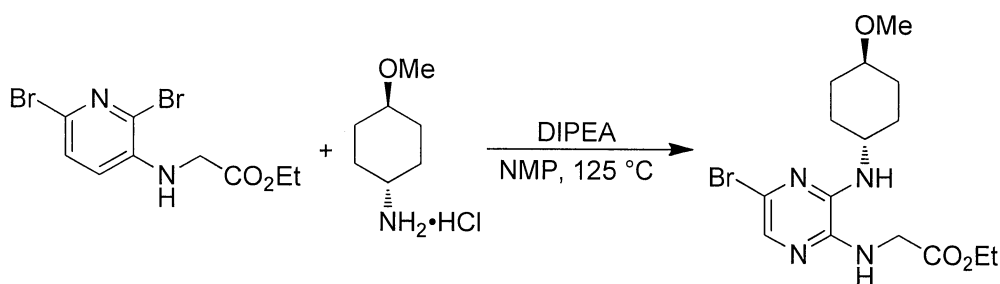
Hợp chất A được kết hợp với BHT (0,001 đương lượng) trong MeOH (20x thể tích) và được làm nóng đến nhiệt độ 65°C. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm 18 giờ. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa và làm khô ở nhiệt độ 40°C đến 45°C cho ra hợp chất A dưới dạng chất rắn màu hồng. Chất rắn này có sự

đường thu nhiệt DSC ở nhiệt độ 98,3°C, tỏa nhiệt ở 159,3°C, và thu nhiệt ở 200,6°C. Phân tích TGA cho thấy sự giảm trọng lượng 7,4% và nhiệt độ bắt đầu là 80°C. Nhiễu xạ đồ XRPD (các đỉnh trên cùng, $\pm 0,5^\circ$) góc hai-theta ($^\circ$): 6,0, 7,5, 8,0, 9,0, 10,0, 12,5, 14,5, 16,5, 19,0, 19,5, 20,5, 23,0.

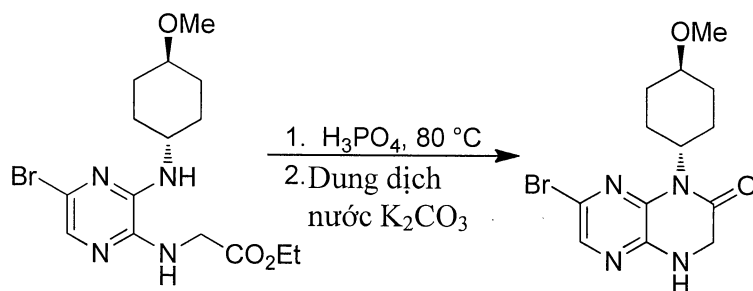
Tổng hợp

Tổng hợp hợp chất A ở quy mô lớn

Tổng hợp 1

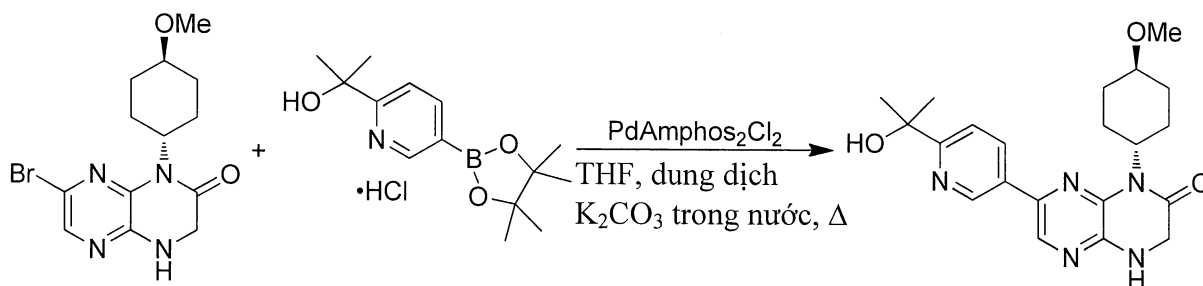


Etyl-2-(3,5-dibromopyrazin-2-ylamino)axetat (70,0 kg), trans-4-metoxycyclohexylamin hydroclorua, (51,5 kg) và NMP (360,1 kg) được kết hợp và xử lý bằng DIPEA (93,5 kg). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 125-130°C cho đến khi đạt được hoàn toàn. Làm mát hỗn hợp phản ứng thu được đến nhiệt độ 20 đến 35°C và tôi trong hỗn hợp gồm dung dịch natri clorua 5% và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ ba lần bằng dung dịch natri clorua 5%, sau đó rửa bằng nước. Cô pha hữu cơ bằng cách chưng cất, tạo ra sản phẩm dạng rắn. Thu chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng MTBE và làm khô (hiệu suất 40%).



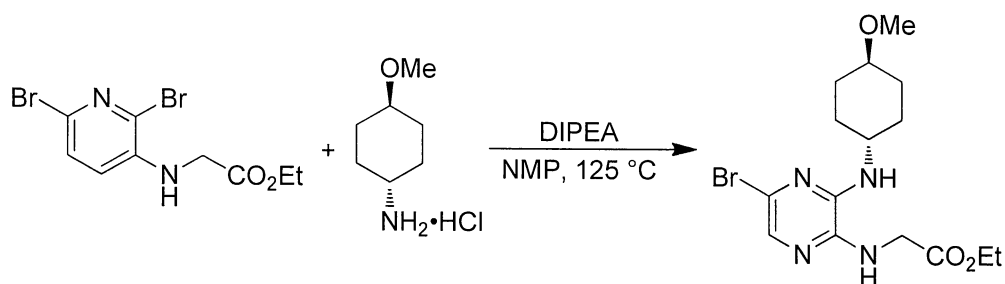
Etyl 2-((5-bromo-3-((1R,4R)-4-metoxycyclohexyl)amino)pyrazin-2-yl)amino)axetat (35,0 kg) được xử lý bằng dung dịch axit phosphoric 21% (147,4 kg) ở 80°C trong ít nhất 12 giờ. Làm mát huyền phù thu được đến nhiệt độ trong phòng và thu chất rắn bằng cách lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được tạo huyền phù đặc trong nước và

xử lý bằng dung dịch kali cacbonat 1M (1 đương lượng, 12,6 kg). Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô (hiệu suất 85,0%).



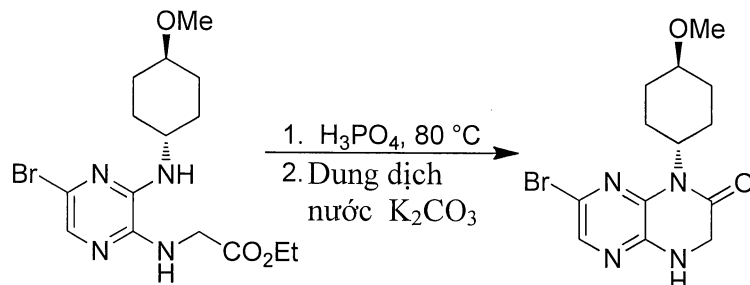
7-Bromo-1-((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (27,5 kg), 2-(5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol hydroclorua (26,2 kg), và $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (137,5 g) trong THF (219,8 kg) được kết hợp với dung dịch kali cacbonat (27,5 kg), và được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu cho đến khi đạt được phản ứng hoàn toàn. Hỗn hợp được làm mát, xử lý bằng toluen, và loại bỏ lớp nước. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch kali dihydro phosphat trong nước, và loại bỏ lớp nước. Lớp hữu cơ được xử lý bằng SiliaBond® Thiol (4,2 kg) và hai lần bằng cacbon hoạt tính (2 x 2,8 kg). Dung dịch hữu cơ được chưng cất đến thể tích giảm sau đó, tiếp tục chưng cất cùng với việc bổ sung toluen cho đến khi thu được 15% THF trong dung dịch toluen, tại thời điểm này làm mát mẻ phản ứng và sản phẩm được tạo kết tủa. Thu chất rắn tạo thành bằng cách lọc, rửa bằng toluen, và làm khô (hiệu suất 70,0%).

Tổng hợp 2

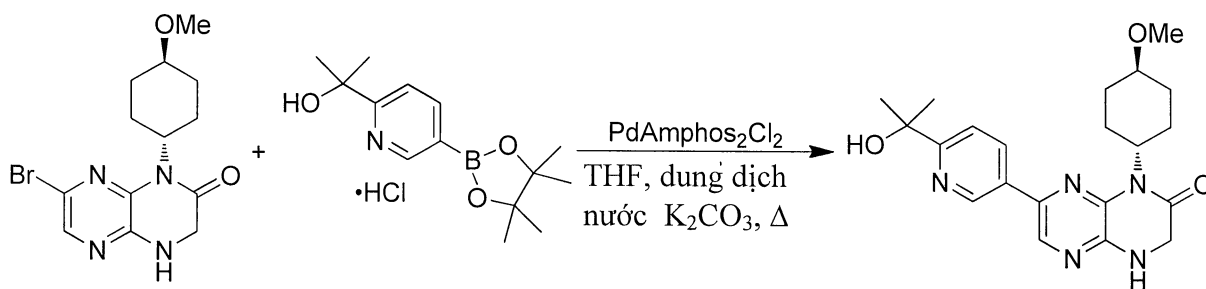


Hỗn hợp chứa etyl-2-(3,5-dibromopyrazin-2-ylamino)axetat (69,1 kg), trans-4-metoxycyclohexylamin hydroclorua, (50,8 kg) và NMP (360 kg) được làm nóng đến nhiệt độ 125-130°C cho đến khi đạt được hoàn toàn. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ 20°C đến 30°C, và xử lý bằng dung dịch natri clorua 5% (5 thể tích) và EtOAc (8 thể tích). Loại bỏ lớp nước, và rửa lớp hữu cơ ba lần bằng natri clorua 5% (3 x 5 thể tích) và một lần bằng nước (5 thể tích). Lớp hữu cơ được cô bằng cách chưng cất trong chân

không đến thể tích giảm, làm mát đến 25°C, và khuấy ở nhiệt độ này trong 19 giờ. Lọc huyền phù đặc và rửa bánh lọc ướt bằng MTBE. Sản phẩm được làm khô trong lò sấy chân không để thu được ethyl 2-((5-bromo-3-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)amino)pyrazin-2-yl)amino)axetat (hiệu suất 44,1%).

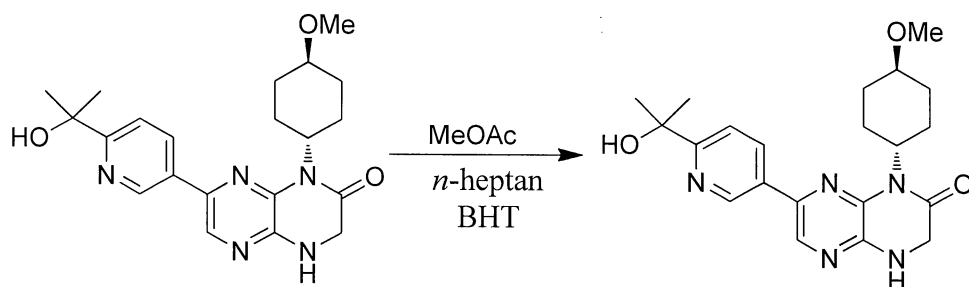


Ethyl 2-((5-bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on)amino)acetate (35 kg) được xử lý bằng dung dịch axit phosphoric 21% (410 kg) ở 80°C cho đến khi đạt được hoàn toàn. Huyền phù được làm mát đến 30-35°C và lọc, và rửa bánh lọc ướt bằng nước (5x thể tích), nạp vào bình phản ứng, và tạo huyền phù trong nước (3x thể tích). Huyền phù đặc được xử lý bằng dung dịch kali cacbonat 1M (1 đương lượng), lọc và rửa bằng nước (2 x 5x thể tích). Sản phẩm được làm khô ở nhiệt độ 50°C đến 55°C trong lò sấy chân không để cho ra 7-Bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (hiệu suất 91%).



Hỗn hợp chứa 7-bromo-1-(((1r,4r)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on (27,7 kg), 2-(5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl)propan-2-ol hydroclorua (26,3 kg) và PdCl₂(Amphos)₂ (137,6 g) trong THF (122,7 kg) được kết hợp với dung dịch kali cacbonat (27,5 kg) trong nước (220 kg). Làm nóng hỗn hợp đến hồi lưu và giữ cho đến khi phản ứng hoàn toàn. Làm mát mẻ phản ứng đến 45°C, bổ sung toluen (71,4 kg), và loại bỏ pha nước. Dung dịch hữu cơ được xử lý bằng dung dịch kali dihydro phosphat trong nước, SiliaBond® Thiol, và hai lần bằng cacbon hoạt tính. Dung dịch hữu cơ thu được được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển để thu được thể tích giảm và tiếp tục chưng cất với việc bổ sung toluen cho đến khi đạt

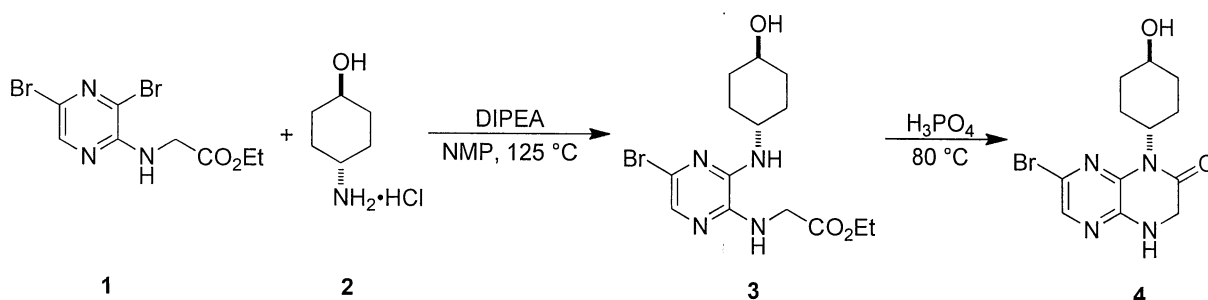
được thành phần ~15 % trọng lượng THF trong toluen. Làm mát mẻ phản ứng đến 25°C, lọc, và rửa chất rắn bằng toluen, và làm khô trong chân không để cho ra hợp chất A dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (hiệu suất 87%).



Hợp chất A (27,1 kg), BHT, (270 g) và MeOAc (604 kg) được kết hợp, được làm nóng đến nhiệt độ 50°C đến 55°C, và lọc. Bổ sung huyền phù đặc chứa lượng nhỏ của hợp chất A (540 g) trong MeOAc (2,6 kg), và giữ mẻ phản ứng trong 1 giờ. Mẻ phản ứng này được chưng cất trong chân không đến 10x vol, và được xử lý bằng heptan trong khi duy trì nhiệt độ của mẻ phản ứng ở 25-30°C cho đến khi đạt được thành phần tỷ lệ 1:1 (v/v) MeOAc / heptan. Giữ mẻ phản ứng ở nhiệt độ 20°C đến 25°C trong 14 giờ, lọc, và rửa bánh lọc ướt hai lần bằng hỗn hợp tỷ lệ 1:1 MeOAc / heptan và làm khô ở nhiệt độ 50°C đến 55°C trong chân không để cho ra hợp chất A (hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt đến vàng nhạt. DSC xác nhận dạng A tinh thể. ¹H NMR (DMSO-d₆) thống nhất với cấu trúc được chỉ định.

Tổng hợp các hợp chất chuyển hóa của hợp chất A ở qui mô lớn

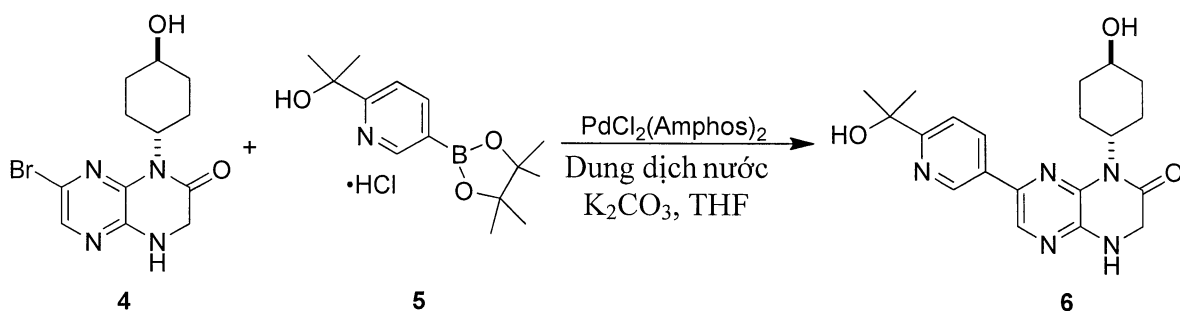
Chất chuyển hóa của hợp chất A được điều chế như sau:



Nạp vào bình 1 (2,15 kg), 2 (1,44 kg), và NMP (6,5 L), và khuấy huyền phù đặc thu được ở nhiệt độ 20°C đến 30°C và xử lý bằng DIPEA (3,87 L). Mẻ phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 125-130°C, được giữ trong 20 giờ cho đến khi đạt được hoàn toàn, làm mát đến nhiệt độ 20°C đến 35°C, và chuyển vào bình chứa hỗn hợp chứa EtOAc (17.2 L) và dung dịch NaCl 5% trong nước (10,7 L). Khuấy mẻ phản ứng trong 10-15

phút, để ổn định trong 10-15 phút, và loại bỏ lớp nước. Mẻ phản ứng được rửa thêm ba lần bằng dung dịch NaCl 5% trong nước (10,7 L) và 1 lần bằng nước (10,7 L). Mẻ phản ứng này được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm (50-60°C; 33330,5-39996.6Pa (250-300 Torr)) cho đến khi đạt được 2x thể tích. Huyền phù đặc thu được được xử lý bằng n-heptan (6,3 L) trong khi duy trì nhiệt độ của mẻ phản ứng ở 50-60°C. Làm mát mẻ phản ứng đến nhiệt độ 20°C đến 30°C, giữ trong 17 giờ, và lọc. Bánh lọc được rửa bằng n-heptan và làm khô ở nhiệt độ 50°C đến 60°C trong chân không để cho ra hợp chất 3 (hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn.

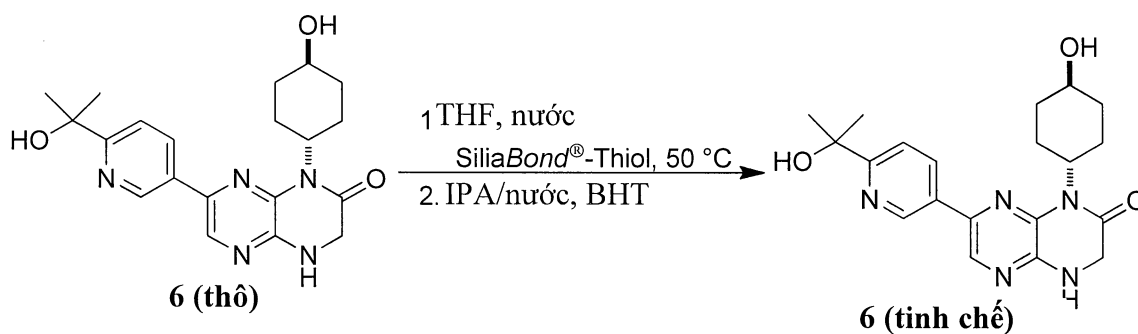
Chất rắn 3 (1,56 kg) và dung dịch H_3PO_4 10% trong nước (16 L) được làm nóng đến nhiệt độ 75°C đến 85°C , được giữ trong 15 giờ, làm mát đến nhiệt độ 20°C đến 30°C , và lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (5 L) và làm khô trên thiết bị lọc trong 1 giờ. Nạp bánh lọc vào bình, xử lý bằng nước (15 L), và khuấy ở nhiệt độ 20°C đến 30°C trong 2 giờ. Mẻ phản ứng được lọc, rửa bằng nước (2 x 4,7 L), làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 50°C đến 60°C để thu được 4 (54% trong hai bước) dưới dạng chất rắn. MS: Theo tính toán: 327,0 [M+H]⁺; Quan sát được: 309,0 [M-OH]⁺, 329,0 [M+3]⁺.



Nạp vào bình 4 (447 g), 5 (425 g), PdAmphos₂Cl₂ (0,00023 đương lượng), và THF (2,2 L) đã được phun bằng N₂ trong 30 phút. Khuấy huyền phù đặc và xử lý bằng dung dịch K₂CO₃ (2,4 đương lượng) trong nước (3,6 L), đã được phun bằng N₂ trong 30 phút. Mê phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu, giữ trong 15 giờ, làm mát đến ngay dưới điểm hồi lưu, và nạp thêm PdAmphos₂Cl₂ (0,00046 đương lượng). Làm nóng hỗn hợp đến hồi lưu, giữ trong 20 giờ, làm mát đến 40-50°C, xử lý bằng toluen (447 mL), và loại bỏ lớp nước. Mê phản ứng được xử lý bằng toluen (447 mL) tại thời điểm này bắt đầu tạo kết tủa chất rắn. Mê phản ứng này được chưng cất trong điều kiện áp suất khí quyển đến 6X thể tích và được chưng cất ở thể tích không đổi với việc bổ sung toluen cho đến khi đạt thành phần ~30% THF trong toluen.

Loại bỏ dịch nổi, và chất rắn còn lại được xử lý bằng THF (447 mL), được làm nóng đến nhiệt độ 60-65°C, và xử lý bằng THF (447 mL). Giữ mẻ phản ứng ở nhiệt độ 60-65°C trong 30 phút, làm mát đến nhiệt độ 20°C đến 30°C trong 45 phút, và làm chín trong 15 giờ ở nhiệt độ 20°C đến 30°C. Mẻ phản ứng được xử lý bằng THF (447 mL) và lọc. Làm khô bánh lọc trong chân không ở nhiệt độ 40°C đến 50°C để thu được hợp chất 6 thô (hiệu suất 59%) dưới dạng chất rắn. MS: Theo tính toán: 384,2 [M+H]; Quan sát được: 384,2.

Cô dịch lọc THF trong điều kiện áp suất giảm, tạo huyền phù đặc trong IPA (500 mL) trong 4 giờ và lọc. Các chất rắn lọc được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C đến 50°C để thu được hợp chất 6 thô (hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn. MS: Theo tính toán: 384,2 [M+H]; Quan sát được: 384,2.

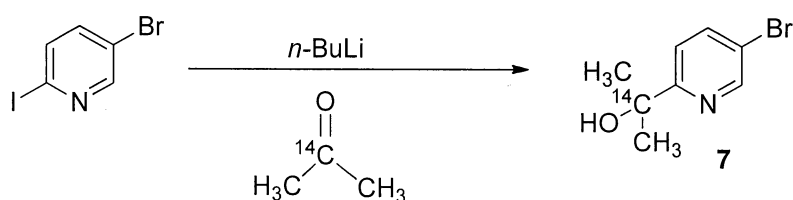


Nạp vào bình hợp chất 6 thô (310 g), BHT (155 mg), SiliaBond® Thiol (47 g), THF (11,8 L), và nước (620 mL) và khuấy để tạo thành huyền phù đặc. Mẻ phản ứng được làm nóng đến nhiệt độ 50°C đến 55°C, giữ trong 4 giờ, làm mát đến 30-40°C, và lọc. Dịch lọc được nạp vào bình được chưng cất trong điều kiện áp suất giảm (27-30°C, 200 mmHg) cho đến khi đạt 5-6X thể tích. Làm mát mẻ phản ứng đến nhiệt độ 20°C đến 30°C, khuấy trong 2 giờ, và lọc. Bánh lọc được rửa bằng THF (300 mL) và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 45-50°C. Chất rắn thu được (153 g), BHT (75 mg), IPA (1,1 L), và nước (380 mL), được kết hợp và khuấy để tạo thành huyền phù đặc. Huyền phù đặc này được làm nóng ở nhiệt độ được nâng cao (hồi lưu) trong 18 giờ, làm mát đến nhiệt độ 20°C đến 30°C, giữ trong 3-4 giờ, và lọc. Bánh lọc được làm khô ở nhiệt độ 50°C trong chân không để cho ra hợp chất 6 thô (hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn. MS: Theo tính toán: 384,2 [M+H]; Quan sát được: 384,2.

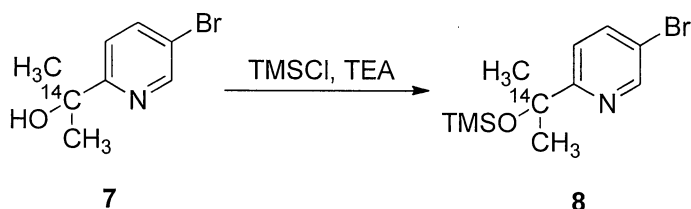
Tổng hợp các chất đồng vị của hợp chất A

Tổng hợp hợp chất A giàu ^{14}C

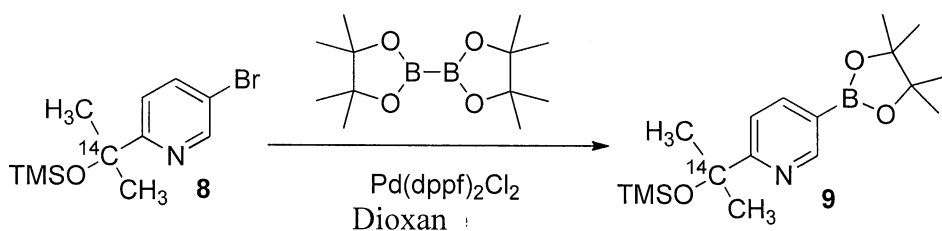
Hợp chất A được đánh dấu phóng xạ bằng ^{14}C được điều chế như sau.



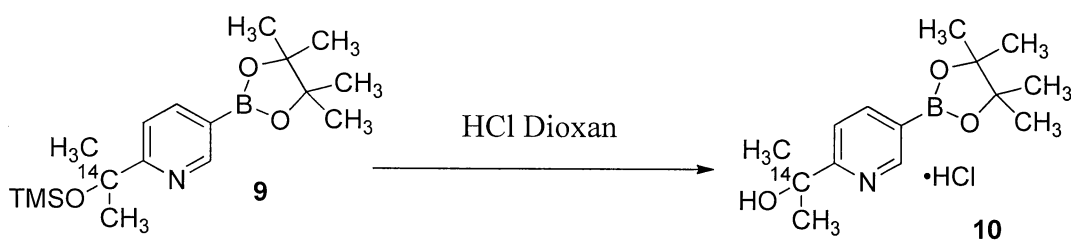
5-Bromo-2-iodopyridin (1 đương lượng) trong DCM được làm mát đến -78°C và được xử lý theo thứ tự bằng $n\text{-BuLi}$ (1,05 đương lượng của 2,5M trong hexan) và axeton được đánh dấu bằng ^{14}C (3 đương lượng). Làm ấm từ từ hỗn hợp đến nhiệt độ môi trường, khuấy trong 30 phút, và xử lý bằng nước (10 mL). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Sản phẩm thô được lấy để sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



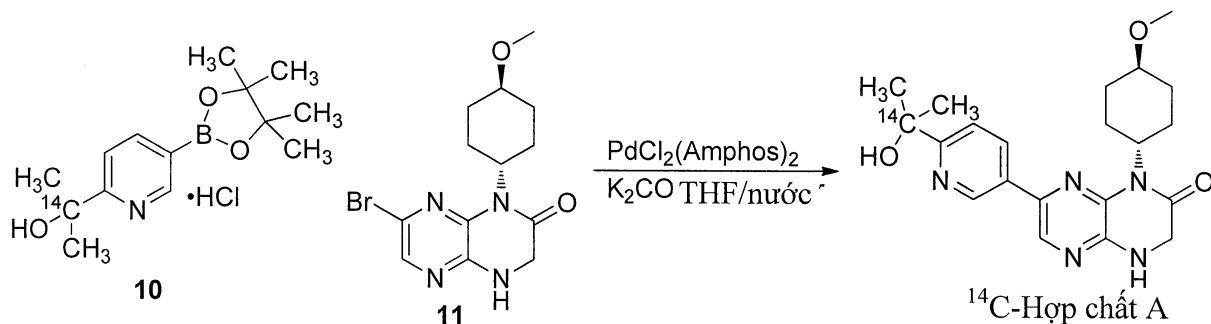
Hợp chất 7 thô trong DCM ở nhiệt độ môi trường được xử lý tuần tự với TEA (3 đương lượng) và TMSCl (2 đương lượng) và được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng NaHCO_3 bão hòa (15 mL), và được chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu được tinh chế bằng sắc ký cột (5% EtOAc /hexan) để cho ra hợp chất 8 dưới dạng dầu (52% qua 2 bước).



Hợp chất 8, bis(pinacolato)diboran (1,1 đương lượng), KOAc (3 đương lượng), và phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ (0,03 đương lượng) được kết hợp trong 1,4-dioxan, được làm nóng đến nhiệt độ 90°C , và giữ trong ~ 18 giờ. Hỗn hợp được làm mát đến nhiệt độ môi trường, pha loãng bằng MTBE, lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (1:1 EtOAc :hexan) để thu được hợp chất 9 dưới dạng chất rắn (hiệu suất 27%).



Hợp chất 9 trong 1,4-dioxan được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (2 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường và khuấy trong 2 giờ. Cô hỗn hợp dưới dòng N_2 để cho ra chất rắn màu trắng nhạt, chất rắn này được xử lý bằng MTBE trong 1 giờ và lọc để thu được hợp chất 10 dưới dạng chất rắn (hiệu suất 98%).



Hợp chất 10, hợp chất 11 (1,08 đương lượng), $\text{PdCl}_2(\text{Amphos})_2$ (0,02 đương lượng), THF, và dung dịch nước K_2CO_3 (2,5 đương lượng K_2CO_3) được làm nóng trong ống được bịt kín ở nhiệt độ 70-75°C trong 16 giờ. Ống này được làm mát đến 25°C, và hỗn hợp được chiết bằng toluen và cô trong điều kiện áp suất giảm. Chất dầu thô được tinh chế bằng sắc ký cột (1:1 THF/DCM) và HPLC bán điều chế đẳng dòng. Các phân đoạn được tách ra được cô trong điều kiện áp suất giảm, được hòa tan trong EtOAc, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Vật liệu được hòa tan trong THF và cô dưới dòng nitơ, sau đó cô trong chân không cao. Dầu được tách ra được xử lý bằng ACN và cô với dòng N_2 để làm kết tinh. Phần kết tinh được cô trong chân không cao để thu được hợp chất A được đánh dấu phóng xạ ^{14}C dưới dạng chất rắn.

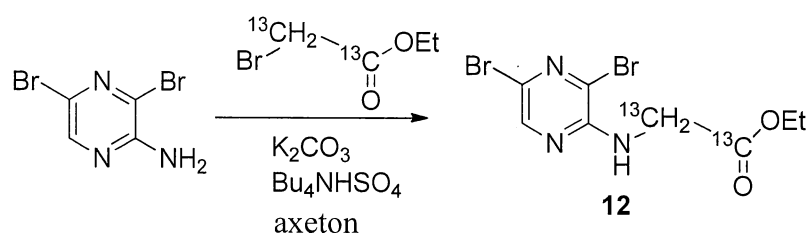
Theo cách khác, hợp chất A- ^{14}C có thể được điều chế từ hợp chất 10 và 11 như sau:

Hợp chất 10 và 11 (1,1 đương lượng), THF, và dung dịch nước K_2CO_3 (2,5 đương lượng K_2CO_3), được kết hợp với $\text{PdAmphos}_2\text{Cl}_2$ (0,02 đương lượng) và được làm nóng

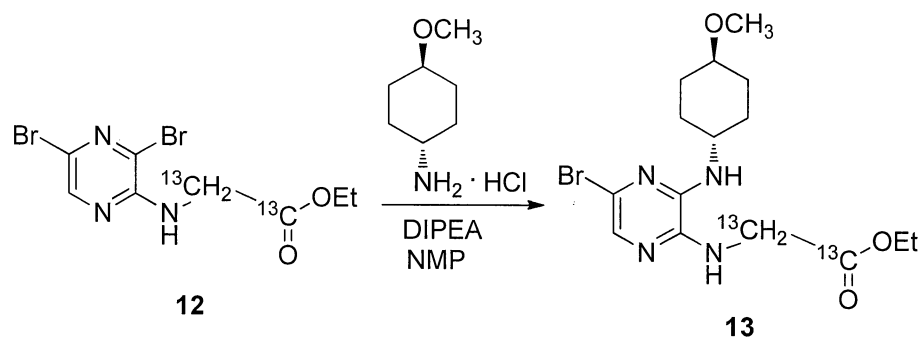
đến nhiệt độ 70-75°C cho đến khi phản ứng hoàn toàn (khoảng 18 giờ). Hỗn hợp được làm mát, xử lý bằng EtOAc và nước muối và các lớp được phân tách. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để cho ra phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{EtOAc}$ 1:3; sau đó bằng $\text{MeOH}:\text{EtOAc}$ 2:98) và cô để cho ra phần cặn. Sau đó, phần cặn này được tinh chế bằng HPLC điều chế bằng cách sử dụng KH_2PO_4 0,015M và MeCN. Chiết các phân đoạn thu được bằng EtOAc, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô để thu được hợp chất A được đánh dấu bằng ^{14}C dưới dạng chất rắn.

Tổng hợp hợp chất A giàu ^{13}C

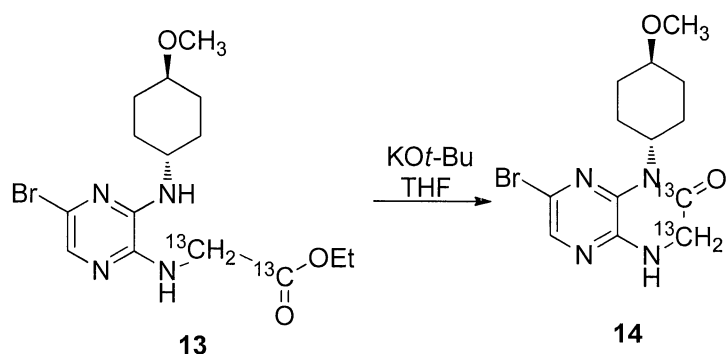
Hợp chất A được đánh dấu bằng ^{13}C được điều chế như sau.



Bổ sung K_2CO_3 (1,5 đương lượng) và ethyl bromoacetat- $^{13}\text{C}_2$ (1,3 đương lượng) vào dung dịch chứa 3,5-dibromopyrazin-2-amin (1,0 đương lượng) trong axeton (10x thể tích). Huyền phù đặc được làm nóng đến nhiệt độ 30°C, bổ sung $\text{Bu}_4\text{NH}_4\text{SO}_4$ (0,074 đương lượng), và khuấy hỗn hợp trong 2 ngày ở nhiệt độ hồi lưu. Huyền phù đặc phản ứng được làm mát đến nhiệt độ môi trường, lọc qua xelit, và rửa bánh lọc bằng axeton (10 thể tích). Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong EtOAc (11,4 thể tích), và rửa pha hữu cơ bằng nước (2 x 3,2 thể tích) và dung dịch NaCl bão hòa trong nước (2 x 3,2 thể tích). Chiết pha nước gom lại bằng EtOAc, và làm khô pha hữu cơ gom lại trên MgSO_4 , lọc, và rửa bằng EtOAc. Bổ sung Ecosorb-906 (0,11 trọng lượng), và khuấy hỗn hợp trong 13 giờ. Lọc huyền phù đặc, rửa bằng EtOAc, và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để cho ra huyền phù đặc, bổ sung dung dịch EtOAc 2% trong heptan (7,9 thể tích) vào huyền phù đặc này. Lọc huyền phù đặc sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ môi trường. Thu lấy chất rắn, rửa bằng heptan (3 thể tích) và làm khô trong lò sấy chân không ở 35°C để thu được hợp chất (12) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 57%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,05 (s, 1 H), 5,77 (br. s., 1 H), 4,41 (t, $J=5,7$ Hz, 1 H), 4,26 (qd, $J=7,1$, 3,0 Hz, 2 H), 3,94 (t, 1 H), 1,31 (t, $J=7,1$ Hz, 3 H) ppm, LC/MS: Theo tính toán: 340,9, Phát hiện được: ES+ ($M+1$) 341,9.

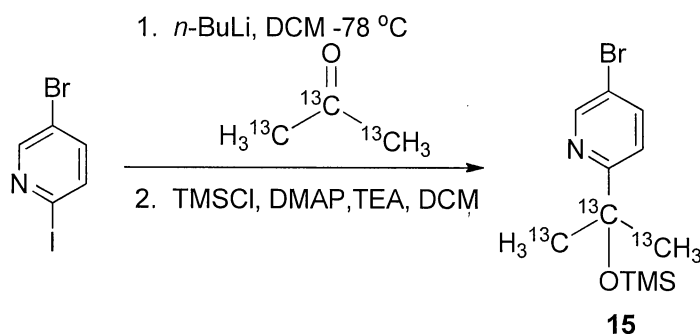


Nạp tuần tự hợp chất (1,4-trans)-4-metoxycyclohexanamin hydroclorua (1,5 đương lượng), hợp chất (12) (1,0 đương lượng), NMP (5,0 thể tích) và DIPEA (3,5 đương lượng) vào bình phản ứng. Dung dịch này được làm nóng đến nhiệt độ 125°C trong 24 giờ và sau đó làm mát đến 25°C. Bổ sung EtOAc (10 thể tích) và dung dịch NaCl 5% trong nước (15 thể tích), và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl 5% trong nước (2 x 15 thể tích) và cô trong điều kiện áp suất giảm. Xử lý phần cặn bằng MTBE (4,0 thể tích), khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và lọc. Rửa chất rắn bằng MTBE và làm khô trong lò sấy chân không ở nhiệt độ 20 đến 30°C để cho ra hợp chất (13) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 61% yield). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 7,21 (s, 1 H), 6,98 (t, J =4,8 Hz, 1 H), 6,48 (d, J =6,8 Hz, 1 H), 4,26 (t, J =5,5 Hz, 1 H), 4,09 (qd, J =7,1, 3,1 Hz, 2 H), 3,79 (t, J =5,6 Hz, 1 H), 3,73 (br. s., 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,05 - 3,22 (m, 1 H), 1,89 - 2,14 (m, 4 H), 1,21 - 1,37 (m, 4 H), 1,18 (t, J =7,1 Hz, 3 H) ppm, LC/MS: Theo tính toán: 388,1; Phát hiện được ES+ 389,1 ($M+1$) 391,1 ($M+1+2$).



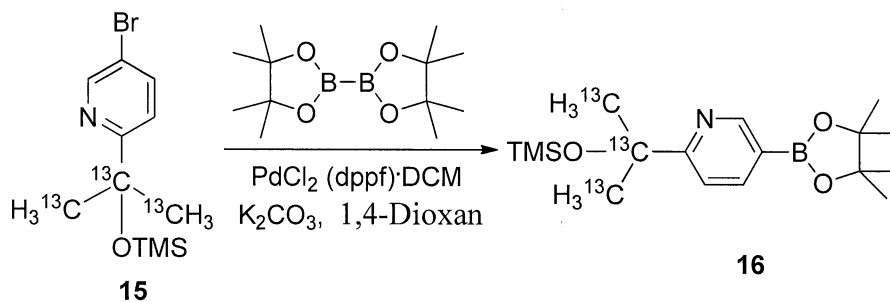
Bổ sung dung dịch KOt-Bu 1M trong THF (0,20 đương lượng) vào hỗn hợp được khuấy chứa hợp chất (13) (1,0 đương lượng) trong THF (8,0 thể tích) trong 4 phút ở nhiệt độ môi trường. Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ và tôi trong dung dịch KH_2PO_4 9% trong nước (4,0 thể tích). Bổ sung IPAc (5 thể tích), và các lớp được phân tách. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl 5% trong nước (4 thể tích) và cô trong điều kiện áp suất giảm với

việc loại bỏ đồng sôi THF và IPAc. Hòa tan chất rắn trong IPAc (10 thể tích), cho chảy qua silicagel, rửa giải bằng IPAc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô chất rắn ở nhiệt độ 20°C đến 25°C trong chân không để cho ra hợp chất (14) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 70%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): δ = 7,70 (s, 1 H), 7,57 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 4,55 - 4,77 (m, 1 H), 4,22 - 4,36 (m, 1 H), 3,76 - 3,86 (m, 1 H), 3,25 (s, 3 H), 3,04 - 3,19 (m, 1 H), 2,33 - 2,47 (m, 2 H), 1,98 - 2,20 (m, 2 H), 1,61 (d, $J=11,1$ Hz, 2 H), 1,07 - 1,33 (m, 3 H), LC/MS: Theo tính toán: 342,1; phát hiện được: ES+ (M+1) 343,0; (M + 2+ 1) 345,1.

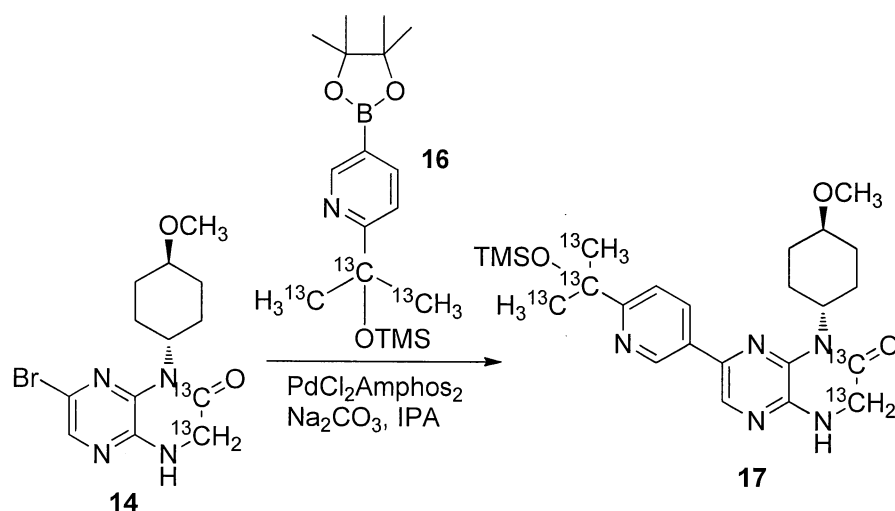


Hỗn hợp chứa 5-bromo-2-iodopyridin (1,0 đương lượng) trong DCM (12 thể tích) được làm mát đến -78°C và xử lý bằng $n\text{-BuLi}$ (dung dịch 2,5M trong hexan, 1,0 đương lượng). Xử lý hỗn hợp với axeton- $^{13}\text{C}_3$ (10 đương lượng) trong khi duy trì nhiệt độ dưới -55°C , làm mát đến -78°C , và giữ trong 30 phút. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến -40°C trong 1 giờ, làm ấm đến -15°C , dừng bằng nước (10 thể tích), làm ấm đến 10°C trong 10 phút, và các lớp được phân tách. Chiết pha nước bằng DCM, và rửa lớp hữu cơ bằng nước, dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 , và lọc. Rửa bánh lọc bằng DCM, và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được chất dầu. Hòa tan dầu trong DCM (12,0 thể tích), và bổ sung DMAP (0,05 đương lượng) và TEA (3,0 đương lượng). Làm mát dung dịch đến nhiệt độ 0°C đến 5°C và xử lý bằng TMSI (2,5 đương lượng) trong 15 phút, giữ nhiệt độ dưới 5°C . Khuấy hỗn hợp trong 1,5 giờ, dừng phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 5% trong nước (6,5 thể tích) duy trì nhiệt độ ở $10\text{--}15^\circ\text{C}$. Các lớp được phân tách, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa trong nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Nạp Hexan (2 x 9 thể tích) và cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm để cho ra dầu. Tinh chế dầu bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc 5% trong hexan) để cho ra hợp chất (15) (hiệu suất 63%). ^1H NMR (MeOD, 300 MHz): δ = 8,38 (d, $J=2,1$ Hz, 1 H), 7,78

(dd, $J=8,6$, $2,4$ Hz, 1 H), 7,48 (d, $J=8,5$ Hz, 1 H), 1,61 - 1,70 (m, 3 H), 1,18 - 1,27 (m, 3 H), 0,00 (s, 9 H).

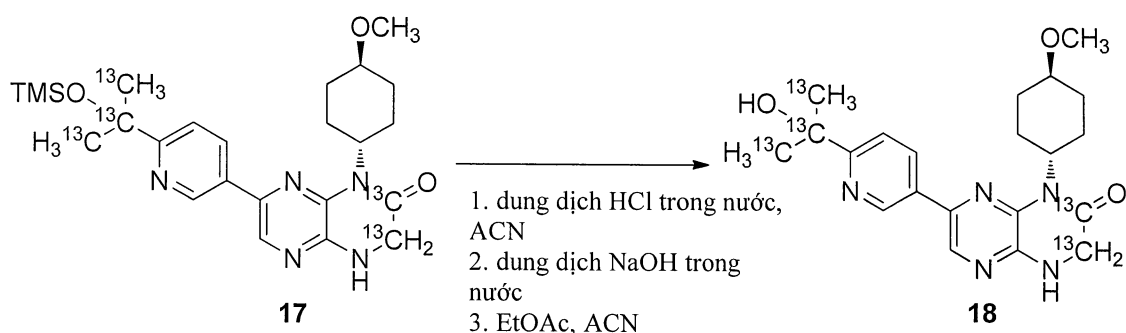


Hợp chất (15) (1,0 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (1,0 đương lượng) và KOAc (3,0 đương lượng) được khuấy trong 1,4-dioxan (8 thể tích) và xử lý bằng phức $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (0,015 đương lượng). Làm nóng hỗn hợp đến $90-95^\circ\text{C}$ và khuấy trong 4,5 giờ. Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ 20°C đến 25°C trong 1 giờ, pha loãng bằng MTBE (5 thể tích), lọc trên đệm xelit, và rửa bánh lọc bằng MTBE. Rửa dịch lọc bằng nước, và chiết lớp nước bằng MTBE. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 , và lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm cho ra chất dầu, xử lý bằng MTBE và cô ba lần cho ra chất dầu. Làm khô dầu trong chân không cao ở nhiệt độ 20°C đến 25°C tạo ra chất rắn. Hòa tan chất rắn này trong THF (7,5 thể tích), xử lý bằng SiliaBond[®] Thiol (1x trọng lượng), khuấy trong 20 phút, lọc, và rửa bánh lọc bằng THF. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để cho ra chất rắn, làm khô chất rắn này trong chân không cao. Hòa tan chất rắn trong MTBE, xử lý bằng silicagel (1x trọng lượng), và cô trong điều kiện áp suất giảm. Silicagel chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dịch rửa giải: MTBE) và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được sản phẩm (16) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 72%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,71 (s, 1 H), 7,90 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 7,45 - 7,55 (m, 1 H), 1,64 - 1,72 (m, 3 H), 1,25 (d, $J=4,0$ Hz, 3 H), 1,20 (s, 12 H), 1,13 (s, 1 H), 1,10 (s, 1 H), 0,00 (s, 9 H) ppm. MS Theo tính toán: 410.2, phát hiện được ES⁺ 257 (là axit boric).



Huyền phù đặc của hợp chất (14) (1,0 đương lượng) và hợp chất (16) (1,20 đương lượng) trong IPA (10 thể tích) được xử lý bằng dung dịch Na_2CO_3 2M trong nước (2,5 đương lượng) và $\text{PdCl}_2\text{Amphos}_2$ (0,0135 đương lượng). Làm nóng hỗn hợp phản ứng đến 70°C , khuấy trong 2 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, và xử lý bằng EtOAc (38 thể tích) và nước (13 thể tích). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaCl 2% trong nước để đạt pH 6 và cô trong điều kiện áp suất giảm. Bổ sung EtOAc (13 thể tích) để cô, chiết lớp nước bằng EtOAc, và cô pha hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong EtOAc và tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (EtOAc/hexan), cô trong điều kiện áp suất giảm và làm mát đến 0°C . Hòa tan chất rắn trong IPA, cô trong điều kiện áp suất giảm, và làm khô trong chân không cao để cho ra hợp chất (17) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 73%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300MHz): δ = 9,03 (d, J =1,9 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,25 (dd, J =8,4, 2,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, J =8,3 Hz, 1 H), 7,61 (d, J =7,7 Hz, 1 H), 4,81-4,99 (m, J =11,8, 7,9, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (d, J =6,2 Hz, 1 H), 3,88 (d, J =6,4 Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,13 (d, J =10,4 Hz, 2 H), 1,79 (d, J =3,8 Hz, 3 H), 1,67 (d, J =10,6 Hz, 2 H), 1,36 (d, J =4,0 Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 2 H), 0,06 - 0,18 (m, 9 H). Theo tính toán 402,2; ES+ (M+1-TMS) 403,2.

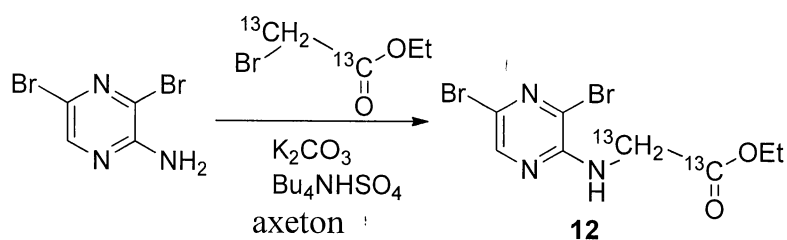
Tổng hợp chất chuyển hóa của hợp chất A giàu ^{13}C



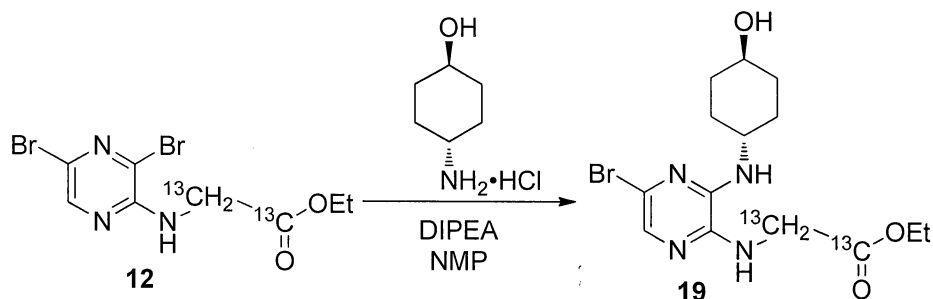
Huyền phù đặc của hợp chất (17) (1,0 đương lượng), ACN (10,0 thể tích) và nước (2,5 thể tích) được xử lý bằng HCl 1M (0,185 đương lượng) trong 20 giờ và trung hòa đến pH 4-6 bằng NaOH 1M. Xử lý hỗn hợp bằng nước (50 thể tích) và EtOAc (75 thể tích) và các lớp được phân tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc và cô lớp hữu cơ gom lại trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được xử lý lại bằng nước (50 thể tích) và EtOAc (75 thể tích) và các lớp được phân tách và chiết lớp nước bằng EtOAc bổ sung. Các phân đoạn hữu cơ được cô trong điều kiện áp suất giảm với việc thay thế EtOAc bằng việc bổ sung ACN. Hòa tan phần cặn trong ACN (2,5 thể tích), và bổ sung lượng nhỏ (0,02 đương lượng) sản phẩm đích, sau đó thêm ACN (0,8 thể tích). Lọc chất rắn, rửa bằng ACN, và làm khô dưới dòng N₂. Hòa tan chất rắn trong EtOAc và bổ sung silicagel (1,9 trọng lượng) và cô hỗn hợp trong điều kiện áp suất giảm. Silicagel chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dịch rửa giải: EtOAc) và cô trong điều kiện áp suất giảm với việc thay thế EtOAc bằng việc bổ sung ACN. Vật liệu được làm khô trong chân không cao, tạo huyền phù đặc trong ACN (2,5 thể tích) trong 20 giờ, và lọc để thu được hợp chất (18) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 34%). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ = 9,02 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,23 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H), 7,73 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 7,59 (d, J=7,7 Hz, 1 H), 5,24 (d, J=2,3 Hz, 1 H), 4,80 - 5,00 (m, J=11,9, 8,0, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,36 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 3,88 (d, J=6,2 Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,14 - 3,25 (m, 1 H), 2,53 - 2,67 (m, 2 H), 2,14 (d, J=10,4 Hz, 2 H), 1,68 (d, J=4,0 Hz, 5 H), 1,18 - 1,35 (m, 5 H), ¹³C NMR (DMSO-d₆, 75MHz): δ = 168,7, 168,0, 167,0, 166,6, 166,3, 165,7, 164,9, 162,9, 162,1, 157,4, 156,9, 156,4, 155,9, 154,9, 145,7, 145,7, 145,0, 137,0, 135,6, 133,6, 133,3, 131,3, 119,9, 119,8, 86,4, 85,6, 79,2, 76,5, 75,7, 74,3, 74,0, 73,8, 73,5, 73,2, 73,0, 56,3, 53,3, 47,6, 47,3, 47,0, 41,6, 41,3, 41,0, 40,7, 40,5, 40,2, 39,9, 32,5, 32,1, 31,8, 31,6, 31,0, 27,1. Theo tính toán 402,2, phát hiện được ES⁺ (M+1) 403,2.

Tổng hợp chất chuyển hóa của hợp chất A giàu ¹³C

Chất chuyển hóa của hợp chất A được đánh dấu bằng ¹³C₅ được điều chế như sau.

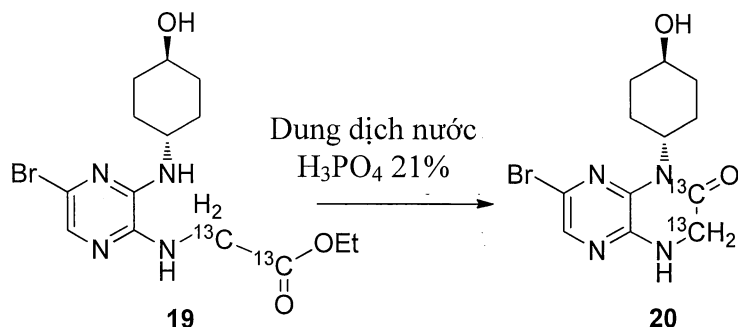


Huyền phù đặc của 3,5-dibromopyrazin-2-amin (1 đương lượng) trong axeton (10 thể tích) được xử lý bằng K_2CO_3 (0,8x trọng lượng) và ethyl bromoacetat- $^{13}C_2$ (0,87x trọng lượng) được bổ sung, và làm nóng hỗn hợp đến $30^\circ C$. Bổ sung $Bu_4NH_4SO_4$ (0,1x trọng lượng), và khuấy hỗn hợp trong 46 giờ ở hồi lưu. Bổ sung thêm ethyl bromoacetat- $^{13}C_2$ thành từng phần và giữ hỗn hợp ở nhiệt độ hồi lưu cho đến khi đạt được hoàn toàn (~24 giờ). Làm mát hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ $20^\circ C$ đến $25^\circ C$, lọc, và rửa bánh lọc hai lần bằng axeton. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong EtOAc, rửa hai lần bằng nước và sau đó bằng dung dịch NaCl 5% trong nước. Chiết nước rửa gom lại bằng EtOAc, và xử lý các phân đoạn hữu cơ gom lại bằng $MgSO_4$ (0,3x trọng lượng) và Ecosorb C-906 (0,1x trọng lượng) trong 13 giờ ở $30^\circ C$. Hỗn hợp được làm mát đến $20^\circ C$ và lọc. Thu các chất rắn, rửa hai lần bằng EtOAc, và cô dịch lọc để thu được chất rắn, hòa tan chất rắn này trong EtOAc (0,9 thể tích) và xử lý bằng heptan (5,7 thể tích) trong 40 phút ở nhiệt độ $20^\circ C$ đến $25^\circ C$. Huyền phù được khuấy trong 4 giờ và lọc. Tách các chất rắn, rửa bằng heptan và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ $35^\circ C$ đến $40^\circ C$ để cho ra 11,8 g hợp chất (12) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 46%). LC/MS: Theo tính toán $[M+1]$ 342,3; Quan sát được 342, 344.

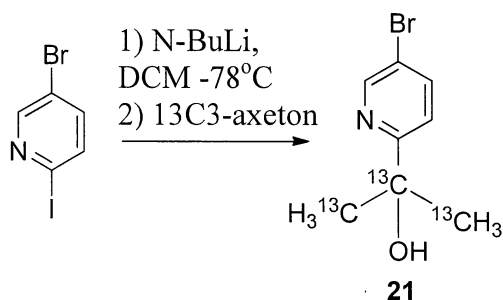


Huyền phù đặc của hợp chất 12 (1 đương lượng) và trans-4-aminocyclohexanol hydrochlorua (1,5 đương lượng) trong NMP (5 thể tích) ở nhiệt độ môi trường được xử lý bằng DIPEA (3,5 đương lượng). Làm nóng hỗn hợp đến $125-130^\circ C$ và giữ trong 18 giờ. Làm mát dung dịch đến nhiệt độ $20^\circ C$ đến $25^\circ C$, xử lý bằng EtOAc (10 thể tích), và rửa ba lần bằng dung dịch NaCl 5% trong nước và 1 lần bằng nước. Cô dung dịch trong điều kiện áp suất giảm đến 2 thể tích và khuấy huyền phù đặc trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường. Thu chất rắn bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất (19) (hiệu suất 24%). Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ môi trường, xử lý bằng EtOAc (1 đến 2 thể tích) và lọc. Làm khô chất rắn trong điều kiện áp

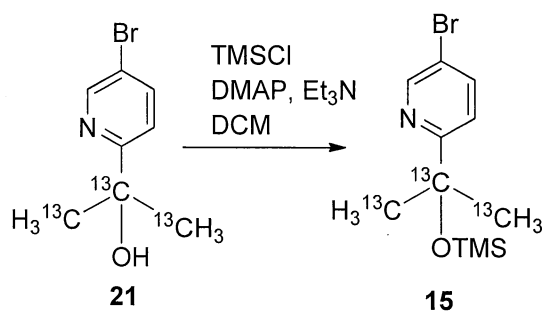
suất giảm để thu được hợp chất (19) (hiệu suất 14%). LC/MS: Theo tính toán $[M+1]$ 375; Quan sát được 375, 377.



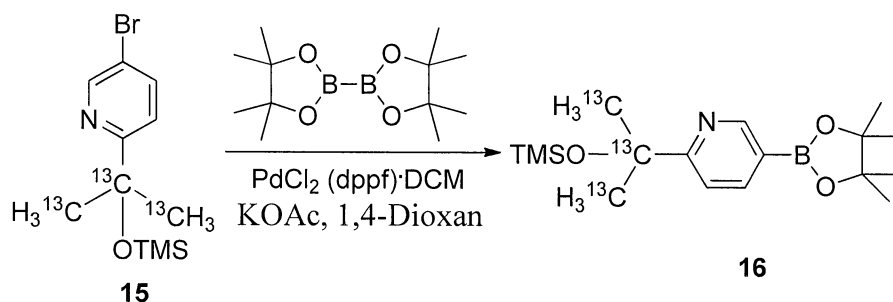
Hợp chất (19) (1x trọng lượng) và dung dịch H_3PO_4 21% (10 thể tích) được kết hợp ở nhiệt độ môi trường và được làm nóng đến nhiệt độ 75°C đến 80°C và khuấy trong 16 giờ. Làm mát mẻ phản ứng đến nhiệt độ 20°C đến 25°C và sau đó lọc, và bánh lọc được rửa bằng nước. Chất rắn được tạo huyền phù trong nước (10 thể tích) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 20°C đến 25°C . Sản phẩm được lọc, rửa hai lần bằng nước, và làm khô trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ 45°C đến 50°C (20) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 65%). LC/MS: Theo tính toán $[M+1]$ 329; Quan sát được 329, 331.



5-bromo-2-iodopyridin (1,0 đương lượng) trong DCM (12 thể tích) được làm mát đến -78°C và xử lý bằng n-BuLi (1,4 thể tích 2,5M trong hexan) trong 45 phút. Sau 40 phút, bổ sung $^{13}\text{C}_3$ -axeton (2,0 đương lượng) trong 50 phút, giữ hỗn hợp phản ứng dưới -70°C . Khuấy hỗn hợp trong 2 giờ dưới -70°C , làm ấm đến -14°C trong 2 giờ, tôi bằng nước (10 thể tích) ở nhiệt độ trong khoảng -15° đến 10°C , và làm ấm đến 10°C . Chiết lớp nước bằng DCM, và rửa lớp hữu cơ gom lại bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO_4 , lọc, và rửa bằng DCM. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm để thu được (21) dưới dạng chất lỏng (hiệu suất 62%). LC/MS: Theo tính toán $[M+1]$ 219; Quan sát được 219, 221.

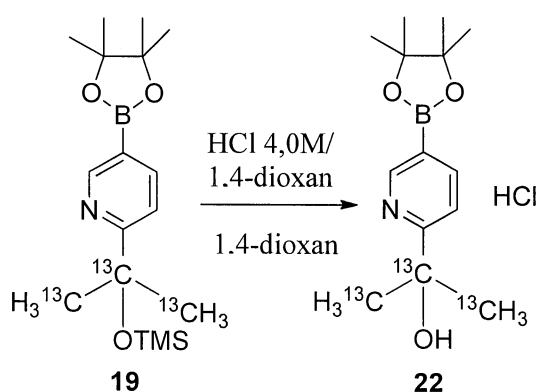


Dung dịch chứa hợp chất (21) (1 đương lượng) trong DCM (395 mL) được xử lý bằng DMAP (0,01 đương lượng) và làm mát dung dịch đến 0°C. Bổ sung TEA (1 đương lượng) và TMSCl (1,5 đương lượng) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở 0-5°C trong 2 giờ, dừng bằng cách bổ sung dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước (2,3 thể tích) và nước (2,3 thể tích). Bổ sung DCM và các lớp được phân tách. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO₄, và lọc. Rửa bánh lọc với DCM và cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, xử lý bằng hexan, và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô (15). Tinh chế sản phẩm thô này bằng sắc ký cột trên silicagel (dịch rửa giải: EtOAc 5% trong hexan) và cô để cho ra phần cần. Xử lý phần cần bằng hexan và cô để cho ra chất dầu để cho ra hợp chất (15) dưới dạng dầu (hiệu suất 61%). LC/MS: Theo tính toán [M+1] 291; Quan sát được 291, 293. ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): δ = 8,39 (d, J=2,1 Hz, 1 H), 7,61 (dd, J=2,3, 8,5 Hz, 1 H), 7,41 (d, J=8,5 Hz, 1 H), 1,57 - 1,73 và 1,17 - 1,28 (2 m, 6 H, ¹³CH₃), 0,00 (s, 9 H), ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ = 164,63 (d, JC-C=6 Hz), 146,57 (d, JC-C=6 Hz), 136,44 (d, JC-C=2 Hz), 118,48 (d, JC-C=4 Hz), 115,94, 74,59 (t, JC-C=39 Hz), 28,80 (d, JC-C=39 Hz), 0,50.



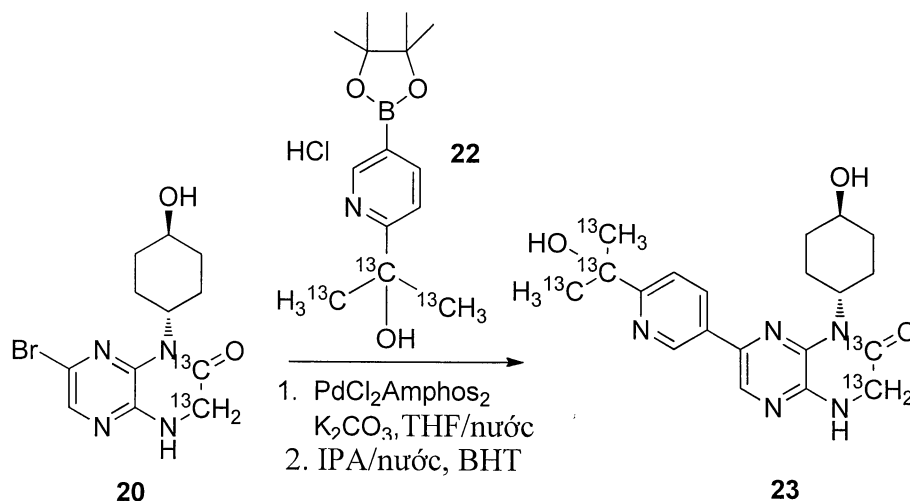
Dung dịch chứa hợp chất (15) (1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (8 thể tích) được xử lý bằng KOAc (2,2 đương lượng), bis(pinacolato)diboron (1 đương lượng), và phức PdCl₂(dppf)·DCM (0,02 đương lượng). Hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu, giữ trong 4 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường và xử lý bằng MTBE (10 thể tích). Lọc

huyền phù đặc và bánh lọc được rửa bằng MTBE. Cho dịch lọc chảy qua màng lọc cỡ 0,45 mm, chuyển qua phễu tách chiết, và rửa bằng nước. Chiết pha nước bằng MTBE và xử lý bằng dung dịch NaCl trong nước. Rửa phần dịch chiết hữu cơ gom lại bằng dung dịch NaCl bão hòa trong nước, làm khô trên MgSO_4 , và lọc. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan phần cặn trong ACN (1,1 thể tích) ở nhiệt độ 45°C , và chuyển vào bình cùng với ACN (3,9 thể tích). Sản phẩm thô này được làm nóng đến nhiệt độ 40°C đến 50°C , làm mát đến nhiệt độ môi trường, khuấy trong 14,5 giờ, làm mát đến nhiệt độ 0°C đến 5°C , và khuấy trong 2 giờ. Lọc sản phẩm, rửa bằng ACN lạnh, và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C đến 55°C để cho ra hợp chất (16) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 65%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz): δ = 9,03 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,25 (dd, $J=8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 7,68 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,61 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 4,81 - 4,99 (m, $J=11,8$, 7,9, 3,9, 3,9 Hz, 1 H), 4,35 (d, $J=6,2$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 3,25 - 3,31 (m, 3 H), 3,13 - 3,24 (m, 1 H), 2,52 - 2,67 (m, 2 H), 2,13 (d, $J=10,4$ Hz, 2 H), 1,79 (d, $J=3,8$ Hz, 3 H), 1,67 (d, $J=10,6$ Hz, 2 H), 1,36 (d, $J=4,0$ Hz, 3 H), 1,18 - 1,33 (m, 2 H), 0,06- 0,18 (m, 9 H), ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 8,71 (s, 1 H), 7,89 (dd, $J=0,8$, 7,9 Hz, 1 H), 7,49 (d, $J=7,7$ Hz, 1 H), 1,61 - 1,75 và 1,23 - 1,32 (2 m, 6 H, 13CH_3), 1,21 (s, 12 H), 0,00 (s, 9 H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ = 168,76, 151,71 (d, $\text{JC}-\text{C}=6$ Hz), 140,21, 115,97 (d, $\text{JC}-\text{C}=4$ Hz), 81,55, 74,69 (t, $\text{JC}-\text{C}=39$ Hz), 28,60 (d, $\text{JC}-\text{C}=39$ Hz), 22,41, 0,087. LC/MS: LC/MS: Theo tính toán $[\text{M}+1]$ 339,2; Quan sát được 257,2 (là axit boric).



Dung dịch của hợp chất (16) (1 đương lượng) trong 1,4-dioxan (4 thể tích) được làm mát đến $15-20^\circ\text{C}$ và xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,1 đương lượng). Huyền phù đặc được xử lý bằng heptan (3,75 thể tích), làm mát đến nhiệt độ 0°C đến 5°C , khuấy trong 1 đến 2 giờ, và lọc. Rửa sản phẩm bằng heptan và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C đến 60°C để thu được (22) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 94%). ^1H NMR

(CDCl₃, 300 MHz): δ = 16,56 (br. s., 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,54 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,78 (dd, J=1,4, 8,0 Hz, 1 H), 4,1-6,3 (br. s., 1 H), 1,95-1,98 và 1,52-1,56 (2 m, 6 H, 13CH₃), 1,30 (s, 12 H), ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz): δ = 164,79 (d, JC-C=47 Hz), 150,91 (d, JC-C=2,4 Hz), 146,50, 122,26 (d, JC-C=2,8 Hz), 85,66, 71,92 (t, JC-C=38 Hz), 29,89 (d, JC-C=38 Hz), 24,83. LC/MS: Theo tính toán [M+1] 303; Quan sát được 185 (là axit boric).

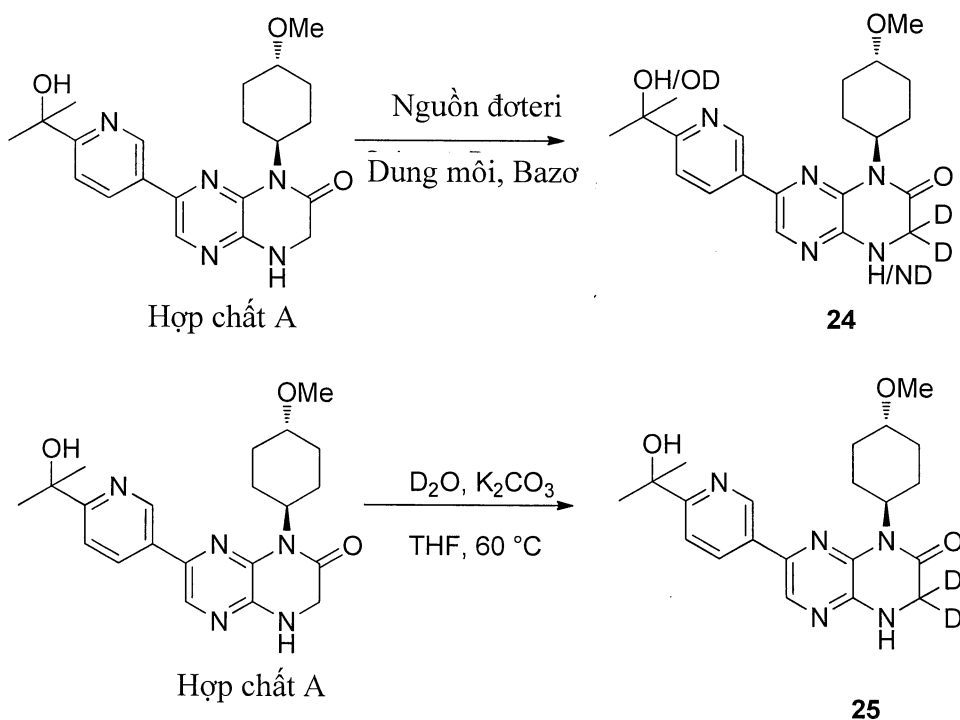


Hợp chất (20) (1 đương lượng), hợp chất (22) (1,1 đương lượng), PdCl₂Amphos₂ (0,009 đương lượng), và THF (5 thể tích) được kết hợp và xử lý bằng dung dịch K₂CO₃ (2,1 đương lượng) trong nước (3,75 thể tích). Làm nóng hỗn hợp đến hồi lưu, giữ trong 6 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, khuấy trong 11 giờ, và lọc. Bánh lọc được rửa hai lần bằng 1 thể tích THF/nước (5:8) và dịch lọc được pha loãng bằng THF (6,75 thể tích). Dịch lọc được làm nóng đến nhiệt độ 40°C đến 45°C và xử lý bằng toluen (6,75 thể tích). Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch KH₂PO₄ trong nước (0,04 trọng lượng/trọng lượng) và các lớp được phân tách. Lốp hữu cơ được làm nóng đến nhiệt độ 40°C đến 45°C và xử lý bằng SiliaBond® Thiol trong 2 giờ. Huyền phù đặc được làm mát đến nhiệt độ môi trường, lọc, và bánh lọc được rửa bằng THF. Xử lý dịch lọc với cacbon hoạt tính (làm mất màu) trong 4 giờ ở nhiệt độ môi trường, lọc, và bánh lọc được rửa bằng THF. Cô dịch lọc trong điều kiện áp suất giảm, hòa tan trong DCM, và cô trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô phần cặn trong chân không, xử lý bằng THF, làm nóng đến nhiệt độ 40°C đến 45°C, và xử lý bằng silicagel. Cô huyền phù đặc trong điều kiện áp suất giảm và silicagel chứa sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel (dịch rửa giải 0-41% THF trong DCM), cô trong điều kiện áp suất giảm, và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C đến 40°C để thu được hợp chất thô (23). Hợp chất thô (23) và BHT (0,0005x trọng lượng) được xử lý bằng IPA/nước (1 : 1,65), được làm nóng đến nhiệt độ

60°C, giữ trong 1 giờ, làm mát đến nhiệt độ môi trường, và giữ trong 16 giờ. Huyền phù đặc được làm nóng đến nhiệt độ 50°C đến 60°C, xử lý bằng IPA (0,8 thể tích) và nước (23 thể tích). Làm mát huyền phù đặc đến nhiệt độ môi trường và lọc. Rửa sản phẩm bằng IPA/nước (10 : 90) và làm khô trong chân không ở nhiệt độ 50°C đến 60°C để cho ra hợp chất (23) dưới dạng chất rắn (hiệu suất 85%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ = 9,03 (d, $J=1,9$ Hz, 1 H), 8,27 (s, 1 H), 8,23 (dd, $J=2,1, 8,3$ Hz, 1 H), 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,59 (d, $J=7,6$ Hz, 1 H), 5,23 (m, 1 H), 4,81-4,92 (m, 1 H), 4,65 (d, $J=4,3$ Hz, 1 H), 4,36 (d, $J=6,4$ Hz, 1 H), 3,88 (d, $J=6,2$ Hz, 1 H), 3,41-3,57 (m, 1 H), 2,53-2,71 (m, 2 H), 1,95 (d, $J=10,4$ Hz, 2 H), 1,66-1,69 và 1,24-1,27 (2 m, 6 H, 13CH_3), 1,29-1,37 (m, 2 H), ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75MHz): δ = 165,34 (d, $\text{JC-C}=52$ Hz), 144,46 (d, $\text{JC-C}=5,6$ Hz), 143,74 (d, $\text{JC-C}=2$ Hz), 135,78, 134,28, 132,28, 132,01, 130,02, 118,54 (d, $\text{JC-C}=42$ Hz), 72,18 (d, $\text{JC-C}=38$ Hz), 68,54, 52,03, 45,85 (d, $\text{JC-C}=52$ Hz), 35,09, 30,53, (d, $\text{JC-C}=39$ Hz), 26,11. LC/MS: Theo tính toán $[\text{M}+1]$ 388; Quan sát được 389.

Tổng hợp hợp chất A giàu ^2H

Hợp chất A giàu đơteri có thể được điều chế như sau.



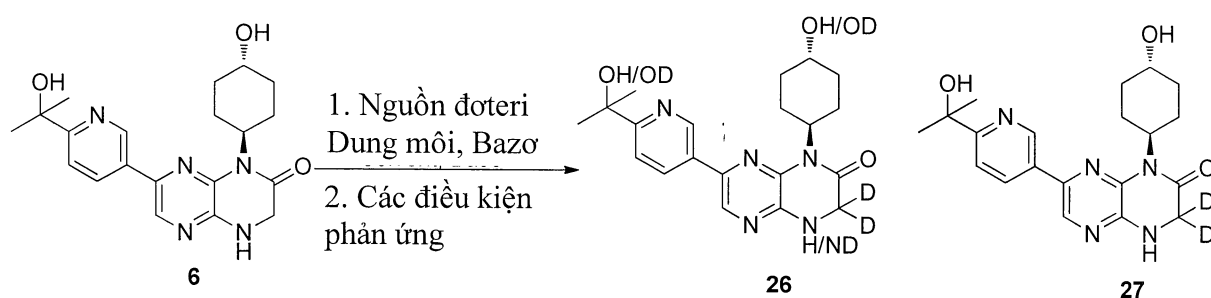
Hợp chất 24 có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp nêu trên trong đó toàn bộ proton trao đổi được được thay thế bằng đơteri. Bắt đầu với hợp chất A, các proton axit được thay đổi với sự có mặt của bazơ (như natri tert-butoxit, kali cacbonat và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en) và nguồn đơteri (như tert-BuOD, MeOD, EtOD,

iPrOD, AcOD, D₂O) cho ra hợp chất 24. Dung môi (như tetrahydrofuran, dimethylformamit, hoặc dimethylsulfoxit) có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng. Các chất đồng vị hydro trên rượu và amin bậc hai có thể là hydro hoặc đơteri tùy thuộc vào việc sửa giải. Dung môi rửa giải có proton trao đổi được (như H₂O, MeOH hoặc EtOH) sẽ tạo ra hợp chất 25, trong khi dung môi rửa giải có đơteri trao đổi được (ví dụ, D₂O, MeOD, EtOD) sẽ tạo ra 24.

Ví dụ, hợp chất A (10 g, 25,2 mmol) được xử lý bằng K₂CO₃ (3,48 g, 25,2 mmol) trong 20% THF/D₂O ở 50°C đến 60°C trong 15 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, chiết hỗn hợp bằng 2-Me-THF, và rửa lớp hữu cơ 3 lần bằng nước để trao đổi proton của rượu và nhóm pyrazin. Lớp hữu cơ được cô để cho ra chất dầu và kết tinh từ IPA/nước để cho ra hợp chất 25 (7,6 g, 76%) dưới dạng màu trắng nhạt; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9,02 (d, J = 1,5 Hz, 1 H), 8,27 - 8,05 (m, 2 H), 7,49 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 5,51 (s, 1 H), 5,15 - 4,97 (m, 1 H), 4,93 (s, 1 H), 3,40 (s, 3 H), 3,37 - 3,23 (m, 1 H), 2,79 - 2,53 (m, 2 H), 2,43 - 2,11 (m, 2 H), 1,92 - 1,70 (m, 2 H), 1,60 (s, 6 H), 1,52 - 1,29 (m, 2 H); ¹³C NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 165,6, 164,8, 144,6, 143,1, 136,7, 136,5, 133,6, 132,0, 130,8, 118,7, 78,5, 71,9, 55,9, 53,2, 46,4, 31,6, 30,6, 26,4; LCMS (EI) m/z tính toán được đối với C₂₁H₂₅D₂N₅O₃ [M + H]⁺, 400,2; phát hiện được 400,2.

Tổng hợp chất chuyển hóa của hợp chất A giàu ²H

Chất chuyển hóa giàu đơteri của hợp chất A có thể được điều chế như sau.



Hợp chất 26 có thể được điều chế bằng cách sử dụng quy trình nêu trên trong đó toàn bộ proton trao đổi được được thay thế bằng đơteri. Bắt đầu với hợp chất 6, proton axit có thể được thay đổi với sự có mặt của bazơ (như natri tert-butoxit, kali cacbonat và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en) và nguồn đơteri (như tert-BuOD, MeOD, EtOD, iPrOD, AcOD, D₂O) cho ra hợp chất 26. Dung môi (như tetrahydrofuran, dimethylformamit, hoặc dimethylsulfoxit) có thể được sử dụng để tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng. Các chất đồng vị hydro trên hai rượu và amin bậc hai có thể là hydro hoặc

đoteri tùy thuộc vào việc rửa giải. Dung môi rửa giải có proton trao đổi được (như H₂O, MeOH hoặc EtOH) sẽ tạo ra hợp chất 27, trong khi dung môi rửa giải có đoteri trao đổi được (ví dụ, D₂O, MeOD, EtOD) sẽ tạo ra hợp chất 26.

Dược phẩm

Viên nén

Hợp chất A được bào chế dưới dạng viên nén chứa khoảng 5 mg, 20 mg, và 50 mg của hợp chất A làm thành phần hoạt dược. Các tá dược và chất mang được sử dụng trong các công thức bào chế viên nén được tóm tắt trong bảng 3, cùng với chức năng dự tính của chúng.

Bảng 3. Các tá dược và chất mang được dụng

Thành phần	Chức năng
Lactosa monohydrat, NF (Fast Flo 316)	Chất pha loãng
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 101)	Chất pha loãng/chất liên kết
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	Chất pha loãng/chất liên kết
Tinh bột ngô, NF	Chất gây rã/chất làm trơn
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, NF (SRARCH 1500)	Chất liên kết/Chất gây rã
Lactosa khan, NF	Chất pha loãng
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	Chất gây rã
Axit stearic, NF	Chất làm trơn
Magie stearat, NF	Chất làm trơn

Phương pháp chung để bào chế viên nén. Viên nén được sản xuất với cỡ mẻ nằm trong khoảng từ 0,5 đến 2,2 kg. Dạng A của hợp chất A đầu tiên được trộn với các chất liên kết, (các) chất pha loãng, và/hoặc chất gây rã (ví dụ, lactosa monohydrat (NF), croscarmeloza natri (NF), và/hoặc xenluloza vi tinh thể (NF)) nhờ sử dụng máy trộn Globepharm 4-8" Bin Blender. Sau đó, sàng hỗn hợp qua rây cỡ mắt 18. Hỗn hợp qua

sàng được tiếp bằng máy trộn Globepharm 4-8" Bin Blender. Sau khi sàng (các) chất làm trơn (ví dụ, axit stearic (NF) và/hoặc magie stearat (NF)) qua rây cỡ mắt 30, bổ sung (các) chất làm trơn này vào hỗn hợp. Sau đó, trộn hỗn hợp thu được bằng máy trộn Globepharm 4-8" Bin Blender. Sau đó nén hỗn hợp thành viên nén bằng thiết bị Globepharm Korsch XL100, và sau đó bao trong máy phủ Ohara 8". Các viên nén sản xuất được như vậy được đánh giá về các đặc tính bột, các đặc tính của viên nén, độ ổn định quang của sản phẩm thuốc /độ ổn định trong thời hạn ngắn của chúng và quy trình sản xuất.

Công thức bào chế viên nén I đến VIII của hợp chất A được tổng kết trong các bảng 4 đến 11. Các thông số về quy trình bào chế viên nén (trộn/nén) được tổng kết trong các bảng 12 và 13. Quan sát thấy rằng viên nén thuộc chế phẩm I đến VIII cho thấy sự mất màu. Quan sát thấy sự vỡ hạt bề mặt khi nén các chế phẩm I đến IV. Việc bổ sung axit stearic trong chế phẩm V đến VIII cải thiện độ trơn trượt mà không ảnh hưởng đến độ phân rã và khả năng chịu nén. Khả năng chịu nén của chế phẩm II là không thể chấp nhận được nếu thay thế lactoza bằng tinh bột đã được gelatin hóa sơ bộ và độ cứng của viên nén không thể đạt được 4,1 kp (trung bình). Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316) được sử dụng làm chất pha loãng thay thế và được ưu tiên trong lactoza khan (chế phẩm III) về đặc tính chảy của nó. Cả Avicel PH 101 và PH 102 được thử nghiệm về đặc tính liên kết (chế phẩm III và IV). Kích cỡ hạt lớn của Avicel PH 102, và hình dạng hạt có hình cầu nhiều hơn mang lại tính chảy tốt hơn so với Avicel PH 101.

Bảng 4. Công thức bào chế viên nén I

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	145,1	48,3
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 101)	93,1	31,0
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 5. Công thức bào chế viên nén II

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	168,0	56,0
Tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, NF (SRARCH 1500)	70,1	23,3
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 6. Công thức bào chế viên nén III

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza khan, NF	145,1	48,3
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 101)	93,1	31,0
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 7. Công thức bào chế viên nén IV

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	145,0	48,3
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	93,0	31,0
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 8. Công thức bào chế viên nén V

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	11,9
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	220,48	52,5
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	130,20	31,0
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	3,0
Axit stearic, NF	2,52	0,6
Magie stearat, NF	4,20	1,0
Tổng	420,0	100

Bảng 9. Công thức bào chế viên nén VI

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	11,9
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	182,20	63,1
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	54,0	18,0
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Axit stearic, NF	1,80	3,0
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 10. Công thức bào chế viên nén VII

Thành phần	Hàm lượng
------------	-----------

	Mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	265,0	88,3
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	75,60	25,2
Tinh bột ngô, NF	12,6	4,2
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	12,6	4,2
Magie stearat, NF	4,20	1,4
Tổng	420,0	100

Bảng 11. Công thức bào chế viên nén VIII

Thành phần	Hàm lượng	
	Mg	%
Hợp chất A	50,0	16,7
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	136,0	45,3
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	93,0	31,0
Tinh bột ngô, NF	9,0	3,0
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,0	3,0
Magie stearat, NF	3,0	1,0
Tổng	300,0	100

Bảng 12. Các thông số quy trình bào chế viên nén

Các thông số quy trình/thiết bị	I	II	III	IV
Cỡ mẻ (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Thùng trộn (lít)	4,56	4,56	4,56	4,56
Thời gian trộn sơ bộ (phút)	20/10	20/10	20/10	20/10
Thời gian bôi trơn (phút)	3	3	3	3
Trọng lượng thực (mg)	299 291-309	301 295-310	307 301-311	297 290-300
Tỉ trọng khối (g/cc)	0,4	0,53	0,37	0,42
Khuôn dập (tròn, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32

Các thông số quy trình/thiết bị	I	II	III	IV
Độ cứng (trung bình với đơn vị Kp)	7,9	4,1	7,9	7,4
Độ dày (trung bình với đơn vị mm)	3,95	3,86	3,98	3,86
Độ vỡ vụn (4 phút) (%)	0	0,1	0	0,1
Thời gian tan rã (tối đa) (giây)	18	75	55	21
Quan sát	Rỗ hạt bề mặt	Rỗ hạt bề mặt	Rỗ hạt bề mặt	Rỗ hạt bề mặt

Bảng 13. Các thông số quy trình bào chế viên nén

Các thông số quy trình/thiết bị	V	VI	VII	VIII
Cỡ mẻ (kg)	0,5	0,5	0,5	0,5
Thùng trộn được sử dụng (lít)	4,56	4,56	4,56	4,56
Thời gian trộn sơ bộ (phút)	20/10	20/10	20/10	20/10
Thời gian bôi trơn (phút)	3	3	3	3
Trọng lượng thực (mg)	418 413-421	299 293-307	419 413-426	301 296-305
Tỉ trọng khối (g/cc)	0,45	0,43	0,48	0,43
Khuôn dập (tròn, SC)	12/32	12/32	12/32	12/32
Độ cứng (trung bình với đơn vị Kp)	9,1	8,5	9,0	8,4
Độ dày (trung bình với đơn vị mm)	5,20	3,8	4,12	3,86
Độ vỡ vụn (4 phút) (%)	0,3	0,2	0,2	0,1
Thời gian tan rã (tối đa) (giây)	31	30	29	20
Quan sát	Không	Không	Không	Không

Công thức bào chế viên nén IX đến XI của hợp chất A được tổng kết trong các bảng 14 đến 16. Các thông số về quy trình để điều chế các chế phẩm này được tổng kết trong các bảng 17 và 18.

Bảng 14. Công thức bào chế viên nén IX

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	15,4

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	151,5	46,6
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,0
Tinh bột ngô, NF	9,75	3,0
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Magie stearat, NF	3,25	1,0
Tổng	325,0	100
Hồng Opadry 03K140004	tăng 4% trọng lượng	

Bảng 15. Công thức bào chế viên nén X

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	15,4
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	149,55	46,0
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,0
Tinh bột ngô, NF	9,75	3,0
Croscarmelozơ natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,0
Axit stearic, NF	1,95	0,6
Magie stearat, NF	3,25	1,0
Tổng	325,0	100
Opadry hồng 03K140004	tăng 4% trọng lượng	

Bảng 16. Công thức bào chế viên nén XI

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	5,0	3,85
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	74,82	57,55

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Tinh bột ngô, NF	3,90	3,00
Croscarmellose natri, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Axit stearic, NF	0,78	0,60
Magie stearat, NF	1,30	1,00
Tổng	130,0	100
Opadry màu be 03K170001	tăng 4% trọng lượng	

Bảng 17. Các thông số quy trình bào chế viên nén

Các thông số quy trình/thiết bị Trộn/nén	IX	X	XI
Cỡ mẻ (kg)	0,65	0,65	0,52
Thùng trộn được sử dụng (lít)	4,56	4,56	4,56
Thời gian trộn sơ bộ (phút)	20/10	20/10	20/10
Thời gian bôi trơn (phút)	3	3	3
Trọng lượng thực (mg)	323 318-328	326 316-333	131 130-134
Tỉ trọng khối (g/cc)	0,40	0,42	0,48
Khuôn dập (tròn, SC)	12/32	12/32	1/4
Độ cứng (trung bình với đơn vị Kp)	9,3	9,1	5,9
Độ dày (trung bình với đơn vị mm)	4,09	4,12	3,72
Độ vỡ vụn (4 phút) (%)	0,1	0,1	0,1
Thời gian tan rã (tối đa) (giây)	39	27	24
Quan sát	Rỗ hạt bề mặt	Không	Không

Bảng 18. Các thông số quy trình bào chế viên nén

Các thông số quy trình/thiết bị	IX	X	XI
Bao ngoài			
Cỡ mẻ (kg)	0,27	0,27	0,30
Sự tăng trọng lượng (%)	4	4	4
Chất rắn trong huyền phù (%)	12	12	12
Bề (cm)	20,32	20,32	20,32
Kích thước vòi phun (mm)	0,8	0,8	0,8
Áp suất không khí phun (PSI)	9-10	10-12	9-10
Khuôn (PSI)	12-13	12-13	11-12
Khoảng cách súng-ben (cm)	7,62	7,62	7,62
Dòng khí (CFM)	75	75	75
Pan speed (RPM)	16-18	14-17	14-17
Nhiệt độ cửa nạp (°C)	75	75	72-73
Nhiệt độ cửa xả (°C)	51-53	51-53	49-50
Tốc độ phun	5-7	4-6	4-6
Quan sát	Hình thức chấp nhận được		

Các viên nén 5 mg và 50 mg (viên lõi và viên được bao) được đưa vào đánh giá độ ổn định ngắn hạn và độ ổn định với ánh sáng. Độ ổn định ngắn hạn của viên nén 50 mg được kiểm tra bằng cách giữ trong 2 tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong chai mở. Các kết quả được tổng kết trong bảng 19.

Bảng 19. Độ ổn định ngắn hạn của viên nén có Công thức bào chế viên nén X (50 mg)

Viên nén	Hợp chất A (%)		Tổng lượng tạp chất (%)	
	Ban đầu	Sau hai tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%	Ban đầu	Sau hai tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%
Viên lõi	99,5	98,7	0,29	0,54
Viên được	100,1	99,9	0,25	0,29

Viên nén	Hợp chất A (%)		Tổng lượng tạp chất (%)	
bao				

Độ ổn định với ánh sáng của viên nén 50 mg cũng được kiểm tra và các kết quả được tổng kết trong bảng 20.

Bảng 20. Độ ổn định với ánh sáng của viên nén có Công thức bào chế viên nén X (50 mg)

Viên nén	Hợp chất A (%)		Tổng lượng chất tạp nhiễm (%)	
	Đối chứng	Mẫu đánh giá độ ổn định với ánh sáng	Đối chứng	Mẫu đánh giá độ ổn định với ánh sáng
Viên lõi	99,3	99,0	0,21	1,25
Viên được bao	99,6	97,4	0,26	0,31

Độ ổn định ngắn hạn của viên nén 5mg được kiểm tra bằng cách giữ trong 2 tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% trong chai mở. Các kết quả được tổng kết trong bảng 21. Không quan sát thấy sự tăng đáng kể của các tạp chất đối với viên nén 50mg được bao trong 2 tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75% và được phơi sáng. Lớp vỏ bao cho thấy có tác dụng bảo vệ chấp nhận được khỏi độ ẩm và ánh sáng.

Bảng 21. Độ ổn định ngắn hạn của viên nén là công thức bào chế viên nén X (5 mg)

Viên nén	Hợp chất A (%)		Tổng lượng chất tạp nhiễm (%)	
	Ban đầu	Sau 2 tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%	Ban đầu	Sau 2 tuần ở nhiệt độ 40°C/độ ẩm tương đối 75%
Viên lõi	102,3	102,3	0,24	0,92
Viên được bao	101,1	100,7	0,21	1,11

Độ ổn định với ánh sáng của viên nén 5mg cũng được kiểm tra và các kết quả được tổng kết trong bảng 22.

Bảng 22. Độ ổn định với ánh sáng của viên nén (5 mg)

Viên nén	Hợp chất A (%)		Tổng lượng chất tạp nhiễm (%)	
	Đối chứng	Mẫu đánh giá độ ổn định với ánh sáng	Đối chứng	Mẫu đánh giá độ ổn định với ánh sáng
Viên lõi	99,5	97,9	0,27	2,85
Viên được bao	99,0	101,0	0,23	0,84

Công thức bào chế viên nén XII (50 mg), XIII (20 mg), và XIV (5 mg) được tổng kết trong các bảng 23, 24, và 25.

Bảng 23. Công thức bào chế viên nén XII (50 mg)

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	50,0	15,38
Lactosa monohydrat, NF (Fast Flo 316)	159,95	49,22
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	100,75	31,00
Croscarmelloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	9,75	3,00
Axit stearic, NF	1,30	0,40
Magie stearat, NF	3,25	1,00
Tổng	325,0	100
Opadry hồng 03K140004	13,0	tăng 4% trọng lượng

Bảng 24. Công thức bào chế viên nén XIII (20 mg)

Thành phần	Hàm lượng
------------	-----------

	mg	%
Hợp chất A	20,0	15,38
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	63,98	49,22
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Axit stearic, NF	0,52	0,40
Magie stearat, NF	1,30	1,00
Tổng	130,0	100
Opadry vàng 03K12429	tăng 4% trọng lượng	

Bảng 25. Công thức bào chế viên nén XIV (5 mg)

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	5,0	3,80
Lactoza monohydrat, NF (Fast Flo 316)	78,98	60,70
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	40,30	31,00
Croscarmeloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	3,90	3,00
Axit stearic, NF	0,52	0,40
Magie stearat, NF	1,30	1,00
Tổng	130,0	100
Opadry II hồng 85F94211	5,2	tăng 4% trọng lượng

Không quan sát thấy vấn đề gì trong quá trình điều chế viên nén là chế phẩm XII, XIII, hoặc XIV. Các viên nén 20 mg và 50 mg được nén với các lực nén khác nhau để đánh giá khả năng chịu nén và xác định giới hạn độ cứng. Các thông số của quá trình bào chế các viên nén này để đánh giá khả năng chịu nén được tổng kết trong các bảng 26 (trộn/nén) và 27 (bao). Các viên nén 20 mg được bao ngoài bằng Opadry vàng 03K12429, trong khi đó các viên nén 50 mg không được bao ngoài. Viên lõi và viên

được bao (20 mg) được đánh giá về khả năng hòa tan. Nhận thấy rằng không có sự khác biệt đáng kể giữa độ hòa tan của viên lõi và viên được bao (FIG.5).

Bảng 26. Các thông số về quy trình đối với công thức bào chế viên nén 50 mg và 20 mg (trộn/nén)

Thông số thiết bị/quy trình	50 mg	20 mg
Cỡ mẻ (kg)	2,21 (Máy trộn thông thường)	
Thùng trộn được sử dụng (lít)	9,12	
Thời gian trộn sơ bộ (phút)	20/10	
Thời gian bôi trơn (phút)	3	
Trọng lượng thực (mg)	327 313-339	129 124-135
Tỉ trọng khối (g/cc)	0,41	0.41
Khuôn dập (tròn, SC)	12/32	¼
Độ cứng (trung bình, đơn vị Kp)	Hig cao-3,6 Thấp-5. Mục tiêu-9,9	Cao-9,0 Thấp-3,87 Mục tiêu-6,1
Độ dày (trung bình, đơn vị mm)	4,26	3,76
Độ vỡ vụn (4 phút) (%)	0,09	0,04
Thời gian phân rã (tối đa) (giây)	39	22
Quan sát	Không	Không

Bảng 27. Các thông số quy trình đối với chế phẩm XIII (bao)

Thông số Thiết bị/Quy trình	20 mg
Cỡ mẻ (kg)	0,27
Tăng trọng lượng (%)	4
Chất rắn trong huyền phù (%)	12
Nồi (cm)	20,32
Cỡ vôi (mm)	0,8
Áp lực không phí phun (PSI)	9-10
Mẫu (PSI)	11-12

Thông số Thiết bị/Quy trình	20 mg
Khoảng cách súng-nền (cm)	7,62
Dòng khí (CFM)	75
Tốc độ nổi (RPM)	14-16
Nhiệt độ cửa nạp (°C)	65
Nhiệt độ cửa xả (°C)	45-47
Tốc độ phun	4-5
Quan sát	Lớp phủ chấp nhận được

Công thức bào chế viên nén theo mẻ của hợp chất A được tóm tắt trong bảng 28.

Bảng 28. Công thức bào chế viên nén theo mẻ

Thành phần	5 mg	20 mg
	mg	mg
Hợp chất A	45,0	180,0
Lactosa monohydrat	710,82	575,82
Xenluloza vi tinh thể	362,70	362,70
Croscarmellose natri	35,10	35,10
Axit stearic	4,68	4,68
Magie stearat	11,70	11,70
Tổng	117,0	117,0
Opadry® II hồng	65,52	-
Opadry® vàng	-	65,52

Công thức bào chế viên nén XV (45 mg) được tóm tắt trong bảng 29. Công thức bào chế viên nén XV có thể được bào chế bằng cách sử dụng phương pháp được đưa ra ở đây hoặc các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực đã biết.

Bảng 29. Công thức bào chế viên nén XV (45 mg)

Thành phần	Hàm lượng	
	mg	%
Hợp chất A	45,0	15,38
Lactosa monohydrat, NF (Fast Flo 316)	143,955	49,22
Xenluloza vi tinh thể, NF (Avicel pH 102)	90,675	31,00
Croscarmelloza natri, NF (Ac-Di-Sol)	8,775	3,00
Axit stearic, NF	1,170	0,40
Magie stearat, NF	2,925	1,00
Tổng	292,50	100
Opadry hồng 03K140004	11,7	tăng 4,0% trọng lượng

Cỡ mẻ sản xuất viên nén 45mg hiện nay là khoảng 10.000 viên nén hoặc khoảng 3,5kg (khoảng 20% sản phẩm dư thừa được phân phối cho phép rủi ro trong sản xuất).

Sản xuất chất dẫn thuốc cho liều dùng theo đường miệng của hợp chất A giàu ^{14}C

Chuẩn bị dung dịch sử dụng hàm lượng thích hợp chứa hỗn hợp theo tỷ lệ 50:50 (thể tích:thể tích) EtOH:PEG 400, [^{14}C]-hợp chất A, và hợp chất A để đạt nồng độ cuối là 28,6 mg/mL. Chuyển một phần phân ước của dung dịch này vào nang Capsugel® V Caps Plus Hypromelozơ màu trắng cỡ 00 để dùng liều. Dữ liệu về độ ổn định sơ bộ cho thấy rằng dung dịch với trọng lượng lớn trong quy trình ổn định trong ít nhất 48 giờ khi được giữ trong điều kiện lạnh và tránh ánh sáng.

Dược chất A được hòa tan trong năm hỗn hợp dung môi khác nhau của EtOH và PEG 400. Các hỗn hợp dung môi được lựa chọn là 100% EtOH, hỗn hợp EtOH:PEG 400 tỷ lệ 80:20 (v:v), hỗn hợp EtOH:PEG 400 tỷ lệ 50:50 (v:v), hỗn hợp EtOH:PEG 400 tỷ lệ 20:80 (v:v) và 100% PEG 400. Do vấn đề về độ hòa tan và độ nhớt, chế phẩm 100% EtOH và 100% PEG 400 không được phân tích.

Các dung dịch chứa hỗn hợp EtOH:PEG 400 theo tỷ lệ 80:20 (v:v), 50:50 (v:v) và 20:80 (v:v) được điều chế ở nồng độ 28,6 mg/mL và được pha loãng đến 257 $\mu\text{g/mL}$ để

phân tích. Các mẫu này được phân tích ở T=0 và giữ ở RTmp/PFL và REF/PFL cho đến khi phân tích ở T=72 giờ sau khi điều chế.

Tiến hành phân tích độ ổn định của dung dịch trên dung dịch định liều [^{14}C]-hợp chất A cuối cùng để thiết lập độ ổn định trong ít nhất 48 giờ tránh ánh sáng ở các điều kiện được giữ lạnh và ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi phân tích ở T=0, T=24 giờ và T=48 giờ, xác định rằng dung dịch định liều [^{14}C]-hợp chất A ổn định ít nhất trong 48 giờ tránh ánh sáng ở các điều kiện được giữ lạnh. Quan sát được sự phân rã ở 48 giờ đối với dung dịch chứa [^{14}C]-hợp chất A được giữ ở nhiệt độ trong phòng và tránh ánh sáng.

Chế phẩm cuối cùng đối với dung dịch định liều [^{14}C]-hợp chất A được phát triển để tạo viên nang đơn chứa dung dịch chứa 20 mg của hợp chất A với vi chất đánh dấu [^{14}C]-hợp chất A (200 nCi).

Chế phẩm này được bào chế sử dụng hỗn hợp EtOH:PEG 400 theo tỷ lệ 50:50 (v:v), [^{14}C]-hợp chất A, và được chất A để đạt nồng độ cuối cùng là 28,6 mg/mL. Dữ liệu về độ ổn định sơ bộ cho thấy rằng chế phẩm này ổn định trong ít nhất 48 giờ khi giữ ở các điều kiện lạnh và tránh ánh sáng.

Ví dụ sinh học

Nghiên cứu chéo, ngẫu nhiên, nhãn mở, pha 1 để đánh giá dược động học của hợp chất A sau khi sử dụng liều đơn theo đường miệng dạng bào chế viên nén và viên nang ở đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh

Một số chế phẩm được đề xuất theo sáng chế được đánh giá trong nghiên cứu chéo, chọn ngẫu nhiên, nhãn mở, pha 1. Nghiên cứu này bao gồm pha sàng lọc, ba giai đoạn điều trị và lấy mẫu, và thăm khám tiếp theo.

Trong vòng không nhiều hơn 21 ngày (ngày-21) và không ít hơn 2 ngày (ngày-2) trước khi bắt đầu giai đoạn 1, các đối tượng đều trải qua các quy trình sàng lọc thông thường gồm kiểm tra sức khỏe, điện tâm đồ 12 chuyển đạo (ECG), đánh giá các dấu hiệu nguy hiểm, các thử nghiệm độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm (hóa học huyết thanh, huyết học, và xét nghiệm nước tiểu), sàng lọc huyết thanh học, nồng độ glucoza khi đói và sàng lọc thuốc/rượu.

Các đối tượng đủ tiêu chuẩn được đưa trở lại trung tâm nghiên cứu vào ngày-1 của Giai đoạn 1 để đánh giá cơ sở. Trong suốt mỗi giai đoạn nghiên cứu, các đối tượng được

ở tại trung tâm nghiên cứu từ ngày-1 đến ngày 5. Các đối tượng được ra khỏi trung tâm nghiên cứu vào buổi sáng của ngày 5 sau khi xem xét độ an toàn đáp ứng và hoàn thành các thủ tục liên quan đến nghiên cứu.

Vào ngày 1 của Giai đoạn 1, sau khi nhịn ăn qua đêm ít nhất 8 giờ, các đối tượng được chọn ngẫu nhiên theo một trong 3 trình tự dưới đây để tiếp nhận điều trị A, B hoặc C (Bảng 30).

Bảng 30. Các trình tự điều trị

	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2	Giai đoạn 3
Trình tự 1	A	B	C
Trình tự 2	B	C	A
Trình tự 3	C	A	B

Trong phép điều trị A, sử dụng một viên nang chứa thành phần được tính (API) là hợp chất đối chứng A 20mg theo đường miệng sau ít nhất 8 giờ nhịn ăn với 240ml nước ở nhiệt độ trong phòng không bị cacbon hóa. Trong phép điều trị B, sử dụng một viên nén 20mg chứa hợp chất A (Công thức bào chế viên nén XIII) khi đói. Trong phép điều trị C, sử dụng bốn viên nén 5mg chứa hợp chất A (công thức bào chế viên nén XIV) khi đói. Viên nén 20mg và bốn viên nén 5mg được sử dụng theo đường miệng sau ít nhất 8 giờ nhịn ăn với 240ml nước ở nhiệt độ trong phòng không bị cacbon hóa.

Các giai đoạn này cách nhau bởi giai đoạn thải loại ít nhất 7 ngày (không nhiều hơn 10 ngày) từ liều trước đến liều tiếp theo. Trong một số trường hợp, có thể chấp nhận giai đoạn thải loại lâu hơn.

Đối với mỗi giai đoạn, các mẫu máu theo thứ tự được lấy trước khi dùng liều (0 giờ) và ở các thời điểm 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72, và 96 giờ sau khi dùng liều. Nồng độ trong huyết tương của hợp chất A được xác định để xác định các thông số PK, như AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, $C_{cực\ đại}$, $T_{cực\ đại}$, $t_{1/2}$, CL/F , và V_z/F cho hợp chất A. Các thông số PK trong huyết tương được tính bằng cách sử dụng các phương pháp không khoan vùng. Các phép phân tích về phương sai (ANOVA) được thực hiện trên AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, và $C_{cực\ đại}$ được biến đổi loga tự nhiên đối với hợp chất A. Các tỉ số trung bình nhân (thử nghiệm/đối chứng) và các khoảng tin cậy 90% của chúng cũng được tính. Đối với $T_{cực\ đại}$, phép phân tích phi tham số được sử dụng để tạo ra các độ lệch trung bình.

Các mẫu máu để đánh giá PD được lấy vào ngày bắt đầu (ngày-1) trong Giai đoạn 1 đối với tất cả các đối tượng. Sau khi chọn ngẫu nhiên, các mẫu máu PD theo thứ tự chỉ được thu gom ở mỗi giai đoạn sử dụng phép điều trị B (công thức bào chế viên nén 20mg). Các mẫu được thu gom trước khi dùng liều (0 giờ) và ở 1,5, 3, 6, 8, 12, 24, và 48 giờ sau khi sử dụng phép điều trị B. Các mẫu được sử dụng để phân tích chỉ thị sinh học, bao gồm đo nồng độ của pAKT (mTORC2), p4EB-P1, và/hoặc pS6RP (mTORC1); và/hoặc pAKT (mTORC2) bằng phép đo đếm tế bào theo dòng chảy sử dụng mẫu máu toàn phần và/hoặc các chỉ thị sinh học thăm dò khác trong các mẫu trước và sau khi điều trị ở các thời điểm khác nhau. Dữ liệu về chỉ thị sinh học được sử dụng để khám phá các mối quan hệ PK-PD.

Độ an toàn được theo dõi trong suốt quá trình nghiên cứu. Các đánh giá về tính an toàn bao gồm báo cáo AE, kiểm tra sức khỏe, đánh giá dấu hiệu sinh tồn, các ECG, và các thử nghiệm về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm. Việc dùng các dược phẩm đồng thời được đánh giá và ghi nhận trong suốt quá trình nghiên cứu từ khi có được ý kiến đánh giá đồng thuận cho đến lần thăm khám tiếp theo.

Tất cả các đối tượng được đưa trở lại bệnh viện trong vòng 7 đến 10 ngày sau khi dùng liều cuối cùng ở giai đoạn 3 để đánh giá tiếp theo về độ an toàn. Trong trường hợp đối tượng dừng sớm khỏi nghiên cứu, thì mọi nỗ lực phù hợp được thực hiện (và lưu hồ sơ) để bảo đảm rằng tất cả các thủ tục và các đánh giá được lập kế hoạch cho lần thăm khám tiếp theo đều được thực hiện vào thời gian dừng hoặc lần thăm khám tiếp theo được lên kế hoạch trong vòng 7 đến 10 ngày kể từ ngày dừng.

Kết quả: Các thông số PK chính được tóm tắt trong các bảng 31 và 32 (xem Fig.8 thể hiện các biên dạng nồng độ trong huyết tương-thời gian).

Bảng 31. Các thông số dược động học (Giá trị trung bình nhân (% CV trung bình nhân))

Thông số	Điều trị A (n = 18)		Điều trị B (n = 17)	Điều trị C (n = 17)
	Hợp chất A	Chất chuyển hóa O-Desmethyl		
T _{cực đại} * (h)	1,5 (1-3)	3,0 (2-24)	1,5 (1-2,5)	1,00 (1-3)

Thông số	Điều trị A (n = 18)		Điều trị B (n = 17)	Điều trị C (n = 17)
$C_{\text{cực đại}}$ (ng/ml)	190 (20)	503 (24)	198 (22)	212 (29)
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	985 (26)	11928 (23)	988 (27)	980 (30)
AUC_{0-24} (ng.h/ml)	934 (24)	7484 (22)	944 (26)	938 (29)
V_z/F (L)	167 (28)	ND	161 (28)	158 (30)
CL/F (L/h)	20,3 (23)	ND	20,2 (27)	20,4 (30)
$t_{1/2}$ (h)	5,7 (24)	14,3 (20)	5,6 (22)	5,4 (23)

* $T_{\text{cực đại}}$ thể hiện dưới dạng (phạm vi) trung bình.

Bảng 32

Thông số	Điều trị	N	Giá trị trung bình nhân	Tỷ lệ của các giá trị trung bình	90% CI của tỷ lệ (%) của giá trị trung bình	% CV trong đối tượng
AUC_{0-t} (ng.h/ml)	A	8	941,2	99,7 (B so với A)	94,7-105,0	8,9
	B	17	938,5	99,3 (C so với A)	94,3-104,6	
	C	17	934,7			
AUC_{∞} (ng.h/ml)	A	18	985,4	99,3 (B so với A)	94,8-104,0	8,0
	B	17	978,4	98,4 (C so với A)	94,0-103,1	
	C	17	969,8			
$C_{\text{cực đại}}$ (ng/ml)	A	18	190,2	103,8 (B so với A)	93,6-115,0	17,9
	B	17	197,4	111,6 (C so với A)	100,7-123,7	
	C	17	212,3			

Thuật ngữ viết tắt: AUC_{∞} = vùng dưới nồng độ huyết tương so với đường cong thời gian từ 0 giờ tới vô cực; AUC_{0-t} = vùng dưới nồng độ huyết tương so với đường cong thời gian từ 0 giờ tới nồng độ cuối cùng định lượng được; CI = khoảng tin cậy.

Kết luận: Động dược học của hợp chất A là tương đương sau khi dùng liều đơn công thức bào chế viên nén 20mg chứa hợp chất A và API dưới dạng viên nang ở những đối tượng nam giới khỏe mạnh.

Nghiên cứu nhãn mở pha 1 để đánh giá sự chuyển hóa và bài tiết của hợp chất A và tác động của thức ăn đối với dược động học của hợp chất A ở các đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh

Mục đích chính của nghiên cứu này là: mô tả sự chuyển hóa sinh học và bài tiết của hợp chất A sau khi dùng liều đơn viên nang chứa hợp chất A 20mg theo đường miệng chứa vi nguyên tử đánh dấu của dung dịch [^{14}C]-hợp chất A ở các đối tượng nam giới khỏe mạnh (Phần 1) và đánh giá tác động của bữa ăn nhiều chất béo lên dược động học (PK) của hợp chất A sau khi sử dụng liều đơn viên nén chứa hợp chất A 20mg theo đường miệng (Phần 2).

Mục đích thứ hai của nghiên cứu này là nhằm đánh giá khả năng dung nạp hợp chất A sau khi sử dụng liều đơn viên nang chứa hợp chất A 20mg theo đường miệng chứa vi nguyên tử đánh dấu của dung dịch [^{14}C]-hợp chất A ở đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh (Phần 1), để đánh giá tác động của bữa ăn nhiều chất béo đối với PK của chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A sau khi sử dụng liều đơn viên nén chứa hợp chất A 20mg dùng theo đường miệng (Phần 2) và để đánh giá khả năng dung nạp hợp chất A sau khi sử dụng liều đơn viên nén chứa hợp chất A 20mg theo đường miệng ở đối tượng nam giới trưởng thành khỏe mạnh (Phần 2).

Các kết quả chủ yếu của Phần 1 là: tổng độ phóng xạ [^{14}C]- trong toàn bộ máu, huyết tương, nước tiểu và phân; mức độ bài tiết tích tụ của tổng độ phóng xạ [^{14}C] (là một phần của liều phóng xạ) trong nước tiểu và phân; tổng các tỷ lệ máu với huyết tương có hoạt tính phóng xạ [^{14}C]; nồng độ của hợp chất A và chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A trong các mẫu huyết tương, nước tiểu, và phân được thu gom đến 14 lần kể từ ngày trước khi dùng thuốc đến 8 ngày sau khi dùng thuốc; và xác định đặc điểm và biên dạng chất chuyển hóa trong các mẫu huyết tương, nước tiểu và phân. Các thông số PK trong huyết tương cho tổng độ phóng xạ, hợp chất A và chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A (ví dụ, $C_{\text{tối đa}}$, $T_{\text{tối đa}}$, AUC_{0-t} , AUC_{∞} , $t_{1/2}$) sẽ được xác định với điều kiện có đầy đủ dữ liệu.

Các kết quả chủ yếu của Phần 2 là: các thông số PK trong huyết tương (ví dụ, $C_{tối\ da}$, $T_{tối\ da}$, $AUC_{0-\infty}$, $t_{1/2}$) cho hợp chất A và chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A ở trong các điều kiện ăn no và nhịn đói.

Các kết quả chung thứ yếu của phần 1 và phần 2 là: Báo cáo tác dụng có hại (AE) (bao gồm báo cáo AE [SAE] nghiêm trọng); khám sức khỏe tổng quát; thử nghiệm về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm; đánh giá dấu hiệu sinh tồn; các điện tâm đồ 12 chuyển đạo (các ECG); và các thuốc sử dụng đồng thời.

Kết quả thứ yếu của phần 2 là: các thông số PK trong huyết tương (ví dụ, $C_{tối\ da}$, $T_{tối\ da}$, AUC_{0-t} , AUC_{∞} , $t_{1/2}$) đối với chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A trong các điều kiện ăn no và nhịn đói.

Đây sẽ là một nghiên cứu 2 điều trị, ngẫu nhiên (chỉ ở Phần 1), nhãn mở, hai phân, đơn tâm ở các nam giới trưởng thành khỏe mạnh ($n = 18$). Trong vòng không nhiều hơn 28 ngày (ngày- 28) trước khi bắt đầu Phần 1 hoặc Phần 2, các đối tượng sẽ trải qua các quy trình sàng lọc thông thường bao gồm khám sức khỏe, điện tâm đồ 12 chuyển đạo (ECG), các dấu hiệu sinh tồn, kiểm tra về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm (hóa học huyết tương hoặc huyết thanh, huyết học, và xét nghiệm nước tiểu), xét nghiệm huyết học, nồng độ glucoza khi nhịn đói (bao gồm HbA1C) và sàng lọc dược chất và rượu.

Vào ngày 1 của Phần 1, các đối tượng tiếp tục đáp ứng các điều kiện tham gia vào nghiên cứu này sẽ được đăng ký sau khi nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ. Đối với Phần 2 và vào ngày 1 của Giai đoạn 1, các đối tượng mà tiếp tục đáp ứng các điều kiện tham gia vào nghiên cứu sẽ được chỉ định ngẫu nhiên vào 1 trong 2 trình tự điều trị (Cohort 2 hoặc Cohort 3) và được đăng ký trong Phần 2 sau khi nhịn đói qua đêm ít nhất 8 giờ. Các đối tượng sẽ được đăng ký trong Phần 1) và Phần 2) để tiếp nhận Điều trị A hoặc B vào một trong 3 nhóm sau:

Phần nghiên cứu	Nhóm	Giai đoạn 1	Giai đoạn 2
Phần 1	Nhóm 1 ($n = 6$)	Điều trị A (nhịn đói)	NA
Phần 2	Nhóm 2 ($n = 6$)	Điều trị B (nhịn đói)	Điều trị B (ăn no)
	Nhóm 3 ($n = 6$)	Điều trị B (ăn no)	Điều trị B (nhịn đói)

Điều trị A: Liều đơn dùng theo đường miệng 20mg viên nang hợp chất A chứa vi nguyên tử đánh dấu của dung dịch [^{14}C]-hợp chất A trong trạng thái đói.

Điều trị B: Liều đơn dùng theo đường miệng 20mg viên nén hợp chất A trong các trạng thái đói hoặc no.

Thiết kế phần 1: Sau khi sàng lọc, các đối tượng ($n=6$) đủ điều kiện tham gia nghiên cứu sẽ trở về trung tâm nghiên cứu vào ngày -1 để đánh giá cơ sở. Các đối tượng mà tiếp tục đáp ứng điều kiện tham gia vào nghiên cứu sẽ được tham gia nghiên cứu vào buổi sáng của ngày 1. Các đối tượng sẽ tiếp nhận Điều trị A sau khi nhịn đói qua đêm trong ít nhất 8 giờ và sẽ tiếp tục nhịn đói (không được ăn bất kỳ thực phẩm nào) cho đến 4 giờ sau khi dùng thuốc vào buổi sáng của ngày 1. Được phép uống nước trong thời gian nhịn đói. Các đối tượng sẽ ở trung tâm nghiên cứu từ ngày -1 cho đến buổi sáng của ngày 8. Các đối tượng sẽ được ra khỏi trung tâm nghiên cứu vào buổi sáng của ngày 8 ngay sau khi xem xét đáp ứng về độ an toàn và hoàn thành các quy trình liên quan tới nghiên cứu.

Các mẫu máu theo thứ tự (10ml) sẽ được thu gom vào thời điểm trước khi dùng thuốc (0 giờ) và ở 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72, 96, 120, 144, và 168 giờ sau khi dùng thuốc. Tổng độ phóng xạ [^{14}C] sẽ được xác định trong máu, huyết tương, nước tiểu và phân. Các tỷ lệ máu so với huyết tương sẽ được tính để xác định sự phân chia cho tổng độ phóng xạ [^{14}C]. Các mẫu nước tiểu sẽ được thu gom trước khi dùng thuốc (trong 2 giờ trước khi dùng liều) và sau khi dùng thuốc vào các khoảng thời gian thu gom như sau: 0 đến 6, 6 đến 12, 12 đến 24, 24 đến 48, 48 đến 72, 72 đến 96, 96 đến 120, 120 đến 144, 144 đến 168 giờ. Tổng thể tích nước tiểu được thu gom trong mỗi khoảng cách thời gian sẽ được ghi lại để xác định phần liều được bài tiết trong nước tiểu. Tất cả các mẫu phân sẽ được thu gom hàng ngày từ ngày -1 đến ngày 8 và trọng lượng các lần thu gom phân hàng ngày sẽ được gom lại và ghi lại.

Thiết kế Phần 2: Phần 2 sẽ là một nghiên cứu chéo 2 giai đoạn; trong Giai đoạn 1, các đối tượng ($n=12$) sẽ được chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận liều theo đường miệng 20mg viên nén hợp chất A (Điều trị B) ở các trạng thái no ($n=6$) hoặc nhịn đói ($n=6$). Trong Giai đoạn 2, các đối tượng sẽ tiếp nhận Điều trị B trong tình trạng ngược lại dựa trên chỉ định điều trị trong Giai đoạn 1. Sau khi sàng lọc, các đối tượng ($n=12$) đủ điều kiện tham gia nghiên cứu sẽ trở về trung tâm nghiên cứu vào ngày -1 để đánh giá cơ sở.

Các đối tượng mà tiếp tục đáp ứng điều kiện tham gia vào nghiên cứu sẽ được chọn ngẫu nhiên và tham gia nghiên cứu vào buổi sáng của ngày 1. Các đối tượng ($n = 6$) sẽ được đăng ký và chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận Điều trị B trong trạng thái no hoặc nhịn đói vào buổi sáng của ngày 1 sau khi nhịn đói trong ít nhất 8 giờ. Các đối tượng no sẽ được dùng một bữa ăn sáng thông thường giàu chất béo, hoặc bữa ăn tương đương, mà phải được ăn trong vòng 30 phút kể từ khi dùng. Sử dụng thuốc phải diễn ra 30 phút (± 5 phút) sau khi dùng xong bữa sáng. Tất cả các đối tượng (đã ăn no và nhịn đói) sẽ nhịn (không ăn bất kỳ thực phẩm nào) cho đến 4 giờ sau khi sử dụng thuốc. Được phép uống nước trong thời gian nhịn đói. Các đối tượng sẽ ở tại trung tâm nghiên cứu từ ngày - 1 cho đến buổi sáng của ngày 5 của mỗi giai đoạn. Các đối tượng sẽ được ra khỏi trung tâm nghiên cứu vào buổi sáng của ngày 5 ngay sau khi xem xét đáp ứng về độ an toàn và hoàn thành các thủ tục liên quan tới nghiên cứu. Các số liệu về độ an toàn và khả năng dung nạp sẽ được theo dõi và thu thập sau mỗi giai đoạn sử dụng thuốc. Các giai đoạn 1 và 2 sẽ cách nhau bởi giai đoạn thải loại ít nhất 7 ngày (không nhiều hơn 10 ngày) từ trước khi sử dụng thuốc đến lần sử dụng thuốc tiếp theo. Trong một số trường hợp nhất định, có thể chấp nhận thời gian thải loại dài hơn nếu đã đồng ý trước đó.

Các mẫu máu theo thứ tự (10ml) sẽ được thu gom vào lúc trước khi dùng thuốc (0 giờ) và vào các giờ 0,5, 1, 2, 3, 6, 12, 24, 48, 72 và 96 giờ sau khi sử dụng thuốc để xác định các nồng độ trong huyết tương của hợp chất A và chất chuyển hóa O-desmethyl của hợp chất A. Độ an toàn sẽ được theo dõi trong suốt quá trình nghiên cứu; các đánh giá về độ an toàn sẽ bao gồm báo cáo AE, kết quả khám sức khỏe, đánh giá dấu hiệu sinh tồn, ECG, và các thử nghiệm về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm. Các thuốc sử dụng đồng thời cũng sẽ được đánh giá và ghi lại trong suốt quá trình nghiên cứu. Ngoài ra, trong suốt thời gian ở trung tâm nghiên cứu lâm sàng của các đối tượng (tức là thời gian hạn chế), theo dõi các mức độ glucoza trong huyết tương khi đói như một phần của các thử nghiệm về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm. Đối với các phần 1 và 2, tất cả các đối tượng sẽ trở về trung tâm nghiên cứu lâm sàng trong vòng 7 đến 10 ngày sau khi sử dụng thuốc lần cuối để đánh giá tiếp theo về độ an toàn. Trong trường hợp đối tượng dừng tham gia nghiên cứu trước thời hạn, thì cần thực hiện (và lưu hồ sơ) mọi nỗ lực phù hợp để bảo đảm rằng tất cả các thủ tục và đánh giá theo kế hoạch cho lần thăm khám tiếp theo được thực hiện vào thời điểm ngừng nghiên cứu hoặc lần thăm khám tiếp theo cần được lên kế hoạch trong vòng 7 đến 10 ngày kể từ ngày ngừng nghiên cứu.

Định liều cho Phần 1: Các đối tượng sẽ nhịn qua đêm trong ít nhất 8 giờ trước khi sử dụng hợp chất A. Vào buổi sáng của ngày 1, mỗi đối tượng sẽ được sử dụng ở trạng thái đói liều đơn theo đường miệng 20mg viên nang hợp chất A chứa vi nguyên tử đánh dấu của [^{14}C]-hợp chất A trong dung dịch etanol/polyetylen glycol. Độ phóng xạ riêng chính xác, độ tinh khiết hóa học và độ tinh khiết hóa phóng xạ sẽ được xác định trước khi sử dụng. Sau khi sử dụng, các đối tượng sẽ tiếp tục nhịn đói cho đến 4 giờ sau khi sử dụng; sau đó, họ sẽ được dùng các bữa ăn thông thường và các bữa ăn nhẹ. Thời gian sử dụng sẽ được ghi lại trong các tài liệu nguồn và CRF. Hướng dẫn sử dụng thuốc và tính toán cho liều dùng thực tế được sử dụng cho mỗi đối tượng sẽ được đưa ra vào hoặc trước khi bắt đầu nghiên cứu. Liều thực tế chứa vi nguyên tử đánh dấu [^{14}C]-hợp chất A được sử dụng cho mỗi đối tượng sẽ được tính trên cơ sở nồng độ phóng xạ đo được (dpm/g) của dung dịch trong viên nang.

Định liều cho phần 2: Trong phần 2, các đối tượng sẽ nhịn qua đêm trong ít nhất 8 giờ trước khi sử dụng hợp chất A. Vào buổi sáng của ngày 1, mỗi đối tượng sẽ tiếp nhận viên nén 20mg của hợp chất A theo đường miệng. Các đối tượng được chọn ngẫu nhiên để tiếp nhận hợp chất A ở các trạng thái no sẽ được dùng bữa ăn thường giàu chất béo chuẩn (bữa sáng).

Bữa ăn giàu chất béo chuẩn hoặc bữa ăn tương đương phải được ăn trong vòng 30 phút. Việc dùng thuốc phải diễn ra 30 phút (± 5 phút) sau khi ăn. Viên nén sẽ được sử dụng với khoảng 240ml nước ở nhiệt độ trong phòng không bị cacbon hóa. Sau khi dùng thuốc, các đối tượng sẽ tiếp tục nhịn đói cho đến 4 giờ sau khi dùng thuốc.

Các đối tượng đăng ký tham gia nghiên cứu sẽ dành tổng cộng khoảng 8 tuần cho việc nghiên cứu.

Các đối tượng phải thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn bao gồm dưới đây để đủ điều kiện tham gia vào nghiên cứu: 1. Phải hiểu và tự nguyện ký văn bản ICD trước khi tiến hành bất kỳ thủ tục nào liên quan tới nghiên cứu và có thể triệt để tuân thủ các hạn chế và các lịch kiểm tra; 2. Phải có khả năng giao tiếp với người nghiên cứu và nhân viên y tế và hiểu và tuân theo các yêu cầu của nghiên cứu; 3. Phải là nam giới độ tuổi từ 18 đến 55 (tính đủ) tại thời điểm ký, có chỉ số BMI (trọng lượng (kg)/(chiều cao (m^2))) từ 18 và 33 kg/m^2 (tính đủ) và trọng lượng từ 60 đến 100kg (từ 132 đến 220 lbs; tính đủ); 4. Phải khỏe mạnh (tại thời điểm sàng lọc và ngày -1) như được xác định bởi người nghiên cứu

trên cơ sở tiền sử bệnh, khám sức khỏe, các kết quả kiểm tra về an toàn thí nghiệm lâm sàng, các dấu hiệu sinh tồn, và ECG 12 chuyển đạo (các dấu hiệu sinh tồn (huyết áp tâm thu và tâm trương, nhịp mạch, và nhiệt độ cơ thể đo ở miệng) sẽ được đánh giá ở vị trí nằm ngửa sau khi đối tượng đã nghỉ ngơi trong ít nhất 5 phút. Đối tượng phải không sốt (sốt được xác định là $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ hoặc $101,3$ Fahrenheit), huyết áp tâm thu nằm trong khoảng từ 90 đến 140mmHg, huyết áp tâm trương nằm trong khoảng từ 60 đến 90mmHg, và nhịp mạch nằm trong khoảng từ 45 đến 100 bpm, sàng lọc giá trị glucoza trong huyết tương khi đói trong các giới hạn thông thường của tổ chức nghiên cứu và $\text{HbA1C} < 6\%$); 5. Các đối tượng (có hoặc không cắt bỏ ống tinh) phải đồng ý sử dụng biện pháp phòng tránh thai (tức là, bao cao su hoặc bao phi cao su bất kỳ không được làm từ màng tự nhiên (động vật) (ví dụ, polyuretan)) và một phương pháp khác (ví dụ, chất tiết tinh trùng) khi quan hệ tình dục với phụ nữ có khả năng mang thai trong khi thực hiện nghiên cứu, và trong 90 ngày sau lần cuối cùng dùng liều thuốc nghiên cứu; và 6. Phải đồng ý không hiến máu hoặc huyết tương (không phải cho nghiên cứu này) trong khi tham gia vào nghiên cứu này và trong ít nhất 28 ngày sau lần cuối cùng dùng liều thuốc nghiên cứu.

Sự có mặt của dấu hiệu bất kỳ trong các dấu hiệu dưới đây sẽ loại trừ đối tượng khỏi tham gia vào nghiên cứu này: 1. Tiền sử gần đây (tức là, trong vòng 3 năm) có các rối loạn quan trọng về mặt lâm sàng về thần kinh, dạ dày ruột non, gan, thận, hô hấp, tim mạch, trao đổi chất, nội tiết, huyết học, ngoài da, tâm lý, hoặc các rối loạn quan trọng khác; 2. Tình trạng bệnh lý bất kỳ, bao gồm sự có mặt của các bất thường trong thử nghiệm, mà làm đối tượng có nguy cơ không được chấp nhận nếu đối tượng đó tham gia vào nghiên cứu này, hoặc làm mất khả năng giải thích các dữ liệu từ nghiên cứu này; 3. Sử dụng thuốc kê đơn cho toàn cơ thể hoặc cục bộ bất kỳ trong vòng 30 ngày kể từ ngày dùng liều thứ nhất; 4. Sử dụng thuốc không kê đơn cho toàn bộ cơ thể hoặc cục bộ bất kỳ (kể cả các thuốc thảo dược) trong vòng 7 ngày kể từ ngày dùng liều đầu tiên (ngoại trừ các chất bổ sung vitamin/khoáng chất); 5. Đối tượng đã sử dụng các chất ức chế hoặc gây cảm ứng enzym chuyển hóa bất kỳ (tức là, các chất gây cảm ứng và gây ức chế CYP3A hoặc St. John's Wort) trong vòng 30 ngày kể từ ngày dùng liều đầu tiên; 6. Sự có mặt của các tình trạng giải phẫu hoặc y khoa có thể ảnh hưởng đến mức độ hấp thu, phân bố, trao đổi và bài tiết dược chất, hoặc kế hoạch có các quy trình chọn lọc hoặc chữa bệnh trong khi thực hiện thử nghiệm này; 7. Tiếp xúc với dược chất nghiên cứu (thực thể hóa học

mới) trong vòng 90 ngày trước khi dùng liều đầu tiên; 8. Hiện máu hoặc huyết tương trong vòng 60 ngày trước khi dùng liều đầu tiên; 9. Tiền sử về đa (tức là, 2 hoặc nhiều hơn) dị ứng thuốc; 10. Bất kỳ bệnh dị ứng quan trọng về mặt lâm sàng (ngoại trừ bệnh không hoạt động hay sốt), loại trừ các dị ứng theo mùa không hoạt động và hen suyễn trẻ em đã khỏi bệnh trong ít nhất 3 năm; 11. Tiền sử về lạm dụng thuốc trong vòng 2 năm trước khi dùng liều đầu tiên, hoặc kiểm tra sàng lọc được chất trong nước tiểu dương tính do dùng thuốc trái phép; 12. Tiền sử nghiện rượu trong vòng 2 năm trước khi sử dụng, hoặc sàng lọc rượu dương tính; 13. Hút nhiều hơn 10 điếu thuốc lá mỗi ngày, hoặc sử dụng hoạt chất tương đương trong cây thuốc lá; 14. Được biết có, hoặc các thử nghiệm dương tính đối với, các kháng thể viêm gan B hoặc viêm gan C hoạt động hoặc mạn tính, hoặc các kháng thể HIV; 15. Được tiêm vaccin (loại trừ tiêm vaccin cúm theo mùa) trong vòng 90 ngày kể từ ngày sử dụng thuốc nghiên cứu; hoặc 16. Chỉ dành cho Phần 1: Tiếp xúc trước với các thuốc nghiên cứu hoạt tính phóng xạ trong vòng 6 tháng trước khi đăng ký tham gia, và tiếp xúc trước với bức xạ liên quan tới công việc, chẩn đoán hoặc điều trị trong vòng 12 tháng trước khi đăng ký tham gia.

Các tiêu chuẩn bao gồm/loại trừ sẽ được đánh giá tại thời điểm sàng lọc. Khả năng đáp ứng điều kiện của đối tượng sẽ được xác nhận lại vào ngày tham gia (ngày -1) của giai đoạn thứ nhất và/hoặc trước khi chọn ngẫu nhiên vào ngày 1 theo khám sức khỏe, sàng lọc được chất, các thử nghiệm về độ an toàn lâm sàng trong phòng thí nghiệm, các dấu hiệu sinh tồn và ECG.

Các kết quả sơ bộ: 11/12 đối tượng tham gia hoàn thành phần 2. Các kết quả được trình bày trong bảng 33 dưới đây.

Bảng 33. CV trung bình nhân (%) các thông số dược động học sau khi dùng liều đơn theo đường miệng 20mg

Thông số	Nhịn đói (n = 11)		Ăn no (n = 11)	
	Hợp chất A	Chất chuyển hóa O- Desmetyl	Hợp chất A	Chất chuyển hóa O-Desmetyl
T _{tối đa} * (h)	1,00 (1-2)	3,00 (1-3)	3,00 (1-3)	6,00 (3-12)
C _{tối đa} (ng/ml)	182 (24)	425 (23)	156 (27)	364 (28)

Thông số	Nhịn đói (n = 11)		Ăn no (n = 11)	
AUC_{inf} (ng*h/ml)	1005 (38)	9834 (38)	1195 (38)	10131 (35)
AUC_{0-24} (ng*h/ml)	955 (35)	6401 (30)	1131 (34)	6271 (29)
V_z/F (L)	151 (28)	34,7 (28)	125 (20)	42,6 (30)
CL/F (L/h)	19,9 (38)	2,0 (38)	16,7 (38)	2,0 (36)
$t_{1/2}$ (h)	5,3 (33)	14,8 (25)	5,2 (27)	14,9 (29)

* $T_{tối đa}$ thể hiện dưới dạng trung bình (khoảng).

Kết luận: Sau khi cho các nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng hợp chất A cùng với bữa ăn giàu chất béo, có sự giảm khoảng 17% về $C_{tối đa}$ của hợp chất A và tăng khoảng 20% về tổng mức phơi nhiễm (AUC_{inf}). Cũng có sự trễ 2 giờ về $T_{tối đa}$. Sau khi cho các nam giới trưởng thành khỏe mạnh sử dụng hợp chất A với một bữa ăn giàu chất béo, có sự giảm khoảng 17% về $C_{tối đa}$ của chất chuyển hóa chất O-desmetyl và gia tăng khoảng 3% về tổng mức độ phơi nhiễm (AUC_{inf}). Cũng có sự trễ 3 giờ về $T_{tối đa}$.

Các phương án được bộc lộ ở đây sẽ không bị giới hạn về phạm vi bởi các phương án cụ thể được bộc lộ trong các ví dụ mà được dự định để minh họa một số khía cạnh của các phương án được bộc lộ và các phương án bất kỳ mà tương đương về chức năng đều được bao gồm bởi bộc lộ của sáng chế. Thực vậy, ngoài các cải biến được thể hiện và mô tả ở đây, các cải biến khác nhau của các phương án được bộc lộ ở đây sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được dự tính nằm trong phạm vi của các điểm Yêu cầu bảo hộ đính kèm.

Các tài liệu tham khảo đã được trích dẫn, các phần bộc lộ của các tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Dược phẩm chứa lượng có tác dụng của hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối dược dụng, chất đồng vị, chất chuyển hóa O-desmetyl hoặc dạng rắn của nó, khoảng từ 0,1 đến 5% trọng lượng axit stearic và khoảng 40 đến 60% trọng lượng lactoza monohydrat.
2. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 0,4% trọng lượng axit stearic.
3. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng 49,2% trọng lượng lactoza monohydrat.
4. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa xenluloza vi tinh thể, tùy ý,

trong đó, xenluloza vi tinh thể là AVICEL PH 102®, mà tùy ý chứa khoảng từ 20 đến 40% trọng lượng AVICEL PH 102®, hoặc khoảng 31% trọng lượng AVICEL PH 102®.

5. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn chứa chất gây rã.
6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó chất gây rã là natri croscarmeloza hoặc AC-DI-SOL®.
7. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó dược phẩm này chứa khoảng từ 1 đến 5% trọng lượng AC-DI-SOL®.
8. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này chứa khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân hoặc dạng rắn của nó, hoặc

trong đó, dược phẩm này chứa khoảng 15% trọng lượng hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on hoặc muối dược dụng, chất đồng phân hoặc dạng rắn dược dụng của nó, hoặc

trong đó dược phẩm này chứa hợp chất 7-(6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-3-yl)-1-((trans)-4-metoxycyclohexyl)-3,4-dihydropyrazino[2,3-b]pyrazin-2(1H)-on ở dạng A.

9. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này còn bao gồm magie stearat, tùy ý trong đó dược phẩm này chứa khoảng từ 0,5 đến 3% trọng lượng magie stearat hoặc trong đó dược phẩm này chứa khoảng 1% trọng lượng magie stearat.
10. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó dược phẩm này được bào chế dưới dạng viên nén.
11. Dược phẩm theo điểm 1, trong đó viên nén được bao phim, tùy ý trong đó lớp bao phim chiếm khoảng 4% trọng lượng viên nén.

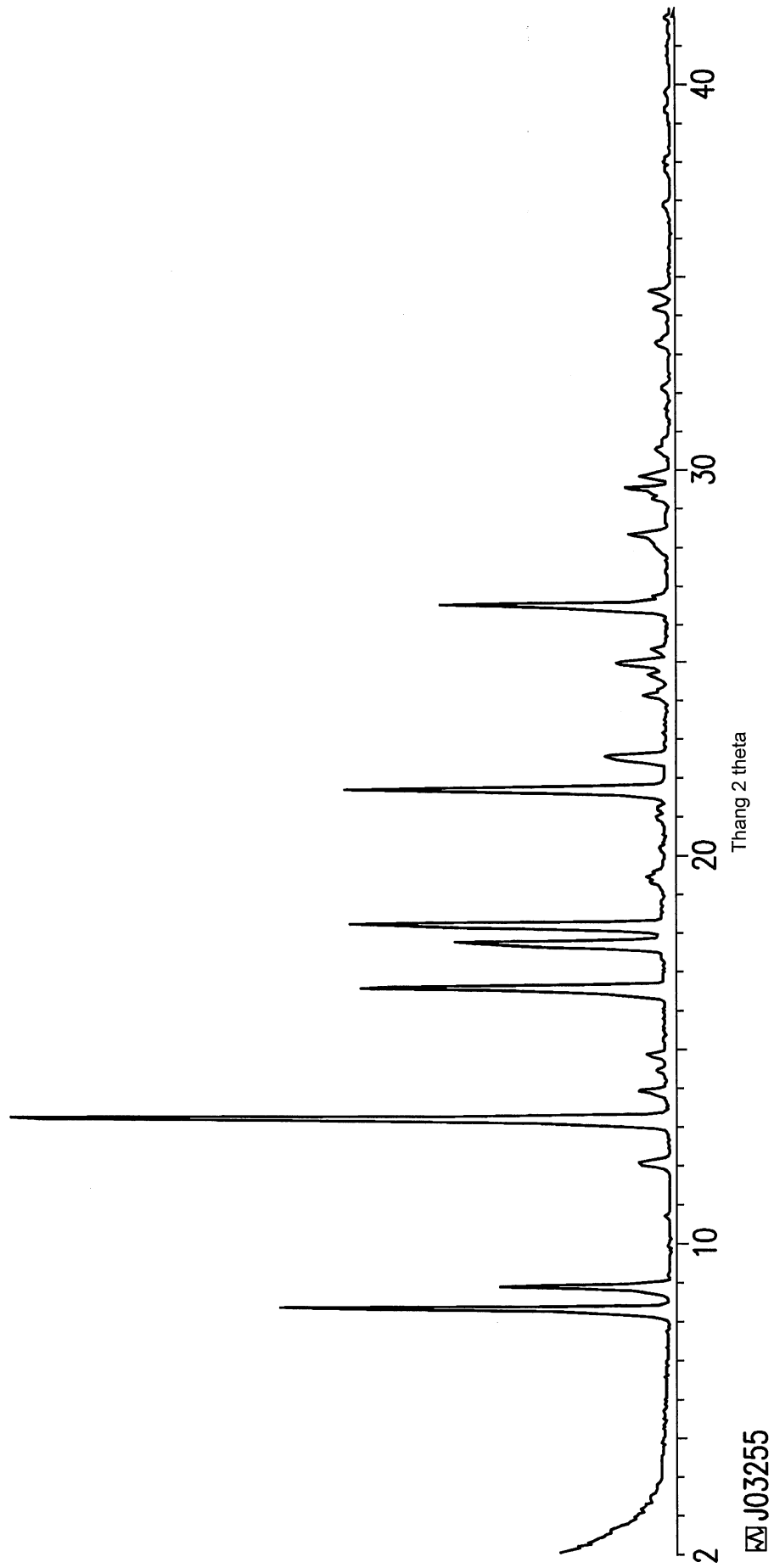
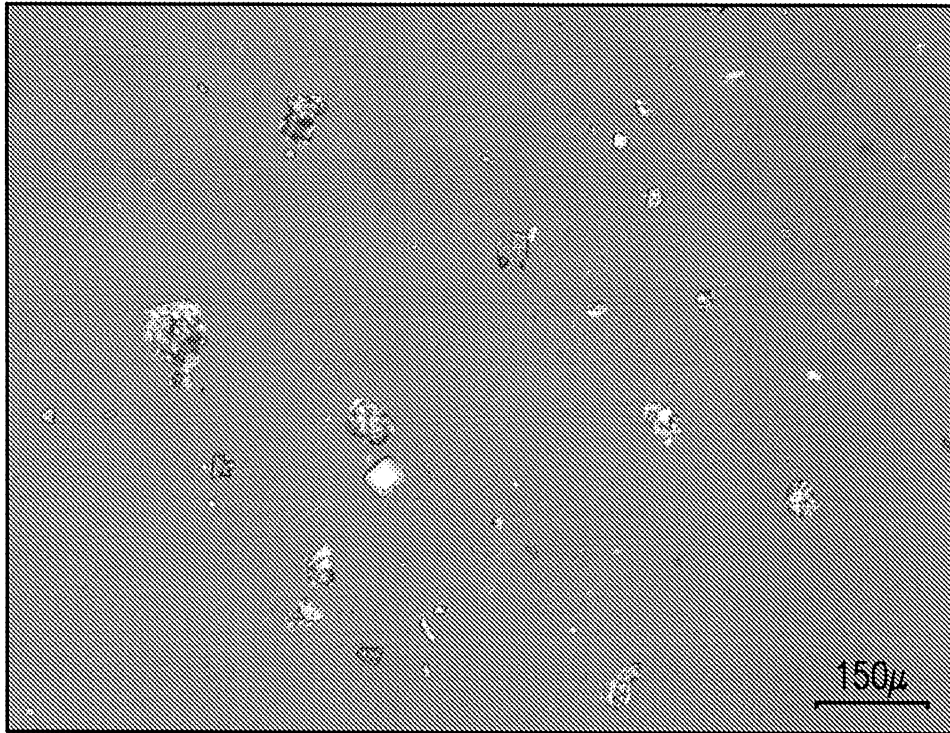


FIG.1

**FIG.2**

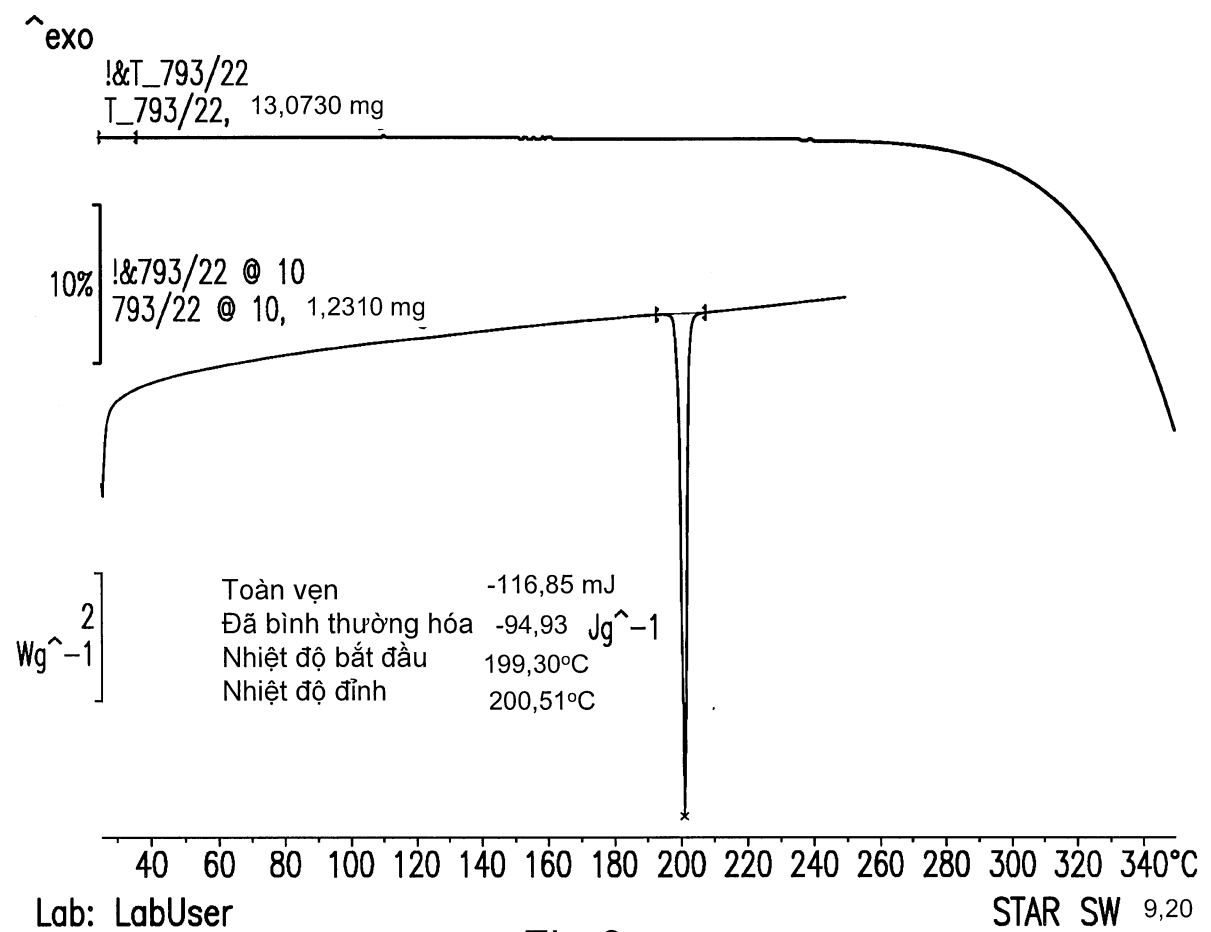
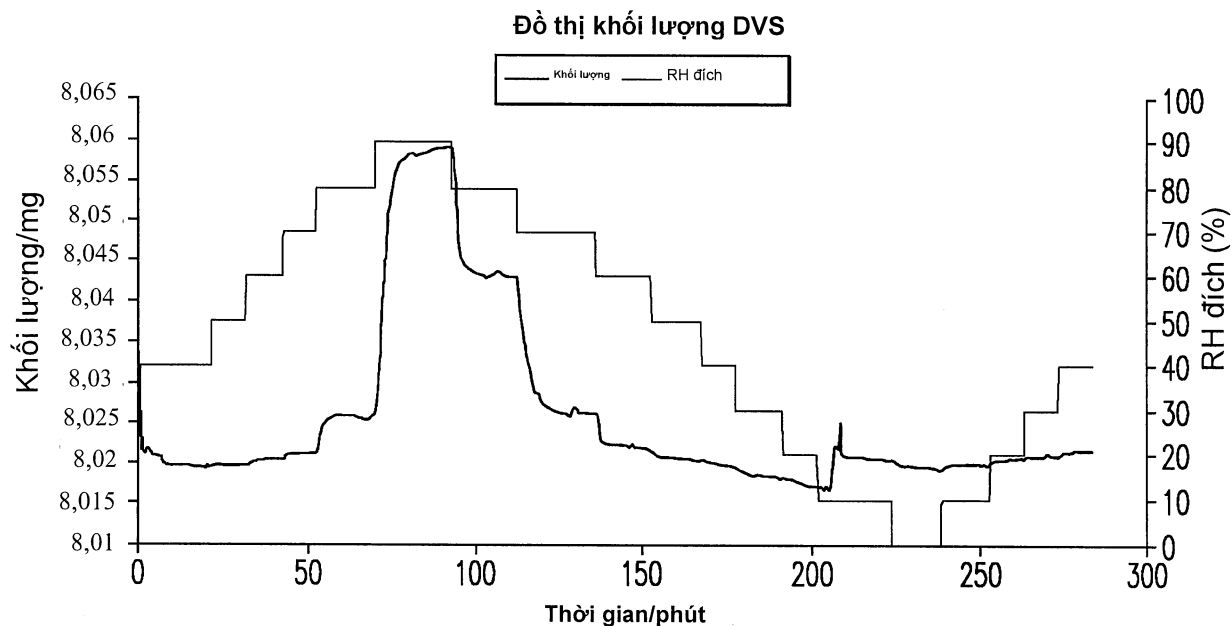


Fig.3

Ngày: 17.12.2010
 Thời gian: 12:00am
 Hồ sơ: J03255-Thứ Sáu 17.12.2010 13-06-47.xls
 Mẫu: J03255

Nhiệt độ: 25,°C
 Meth: Chu kỳ đơn_Khối lượng thấp.sao
 MRef: 8,0191

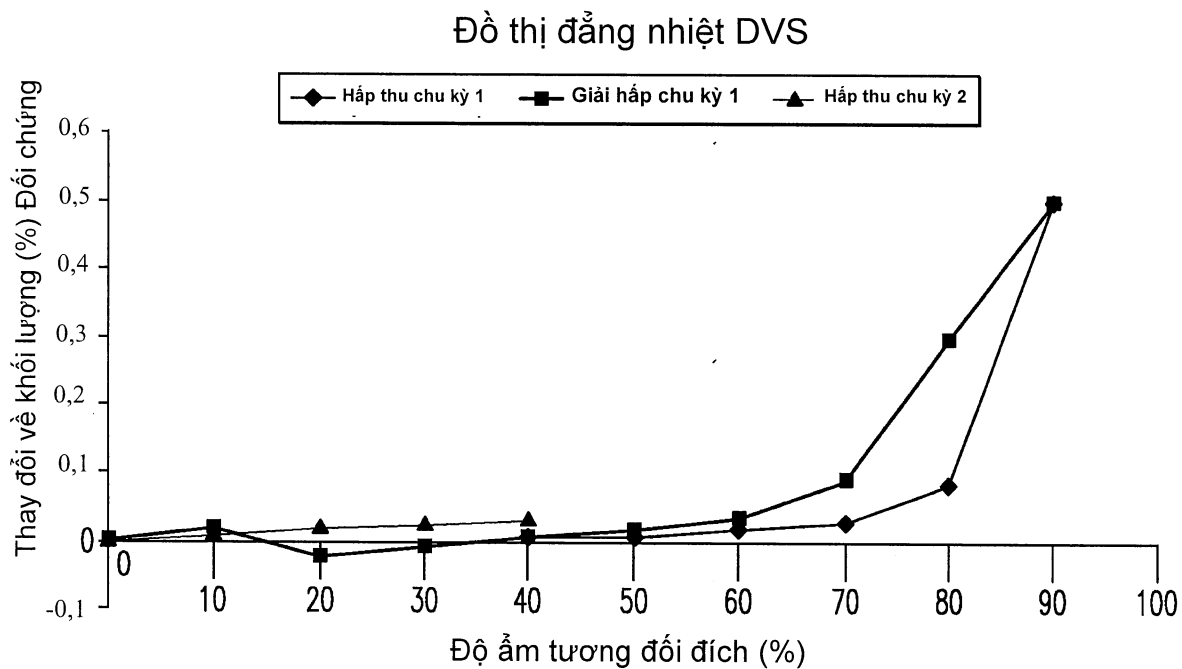


DVS - Dung dịch hấp thu

©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

Ngày: 17.12.2010
 Thời gian: 12:00am
 Hồ sơ: J03255 - thứ sáu 17.12.2010 13-06-47.xls
 Mẫu: J03255

Nhiệt độ: 25.0°C
 Meth: Chu kỳ đơn_Khối lượng thấp.sao
 MRef: 8,0191



DVS - Dung dịch hấp thu

©SurfaceMeasurementSystems Ltd UK 1996-2007

FIG. 4

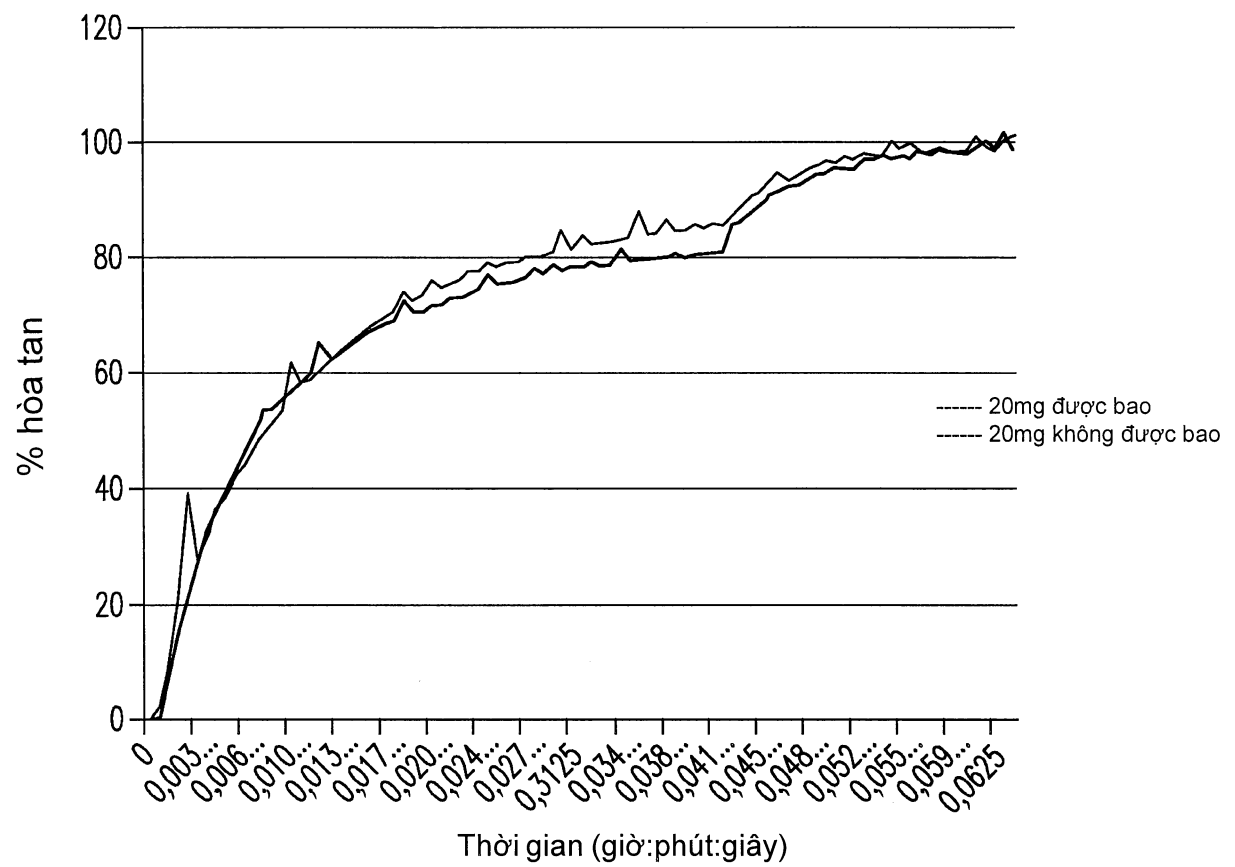


FIG. 5

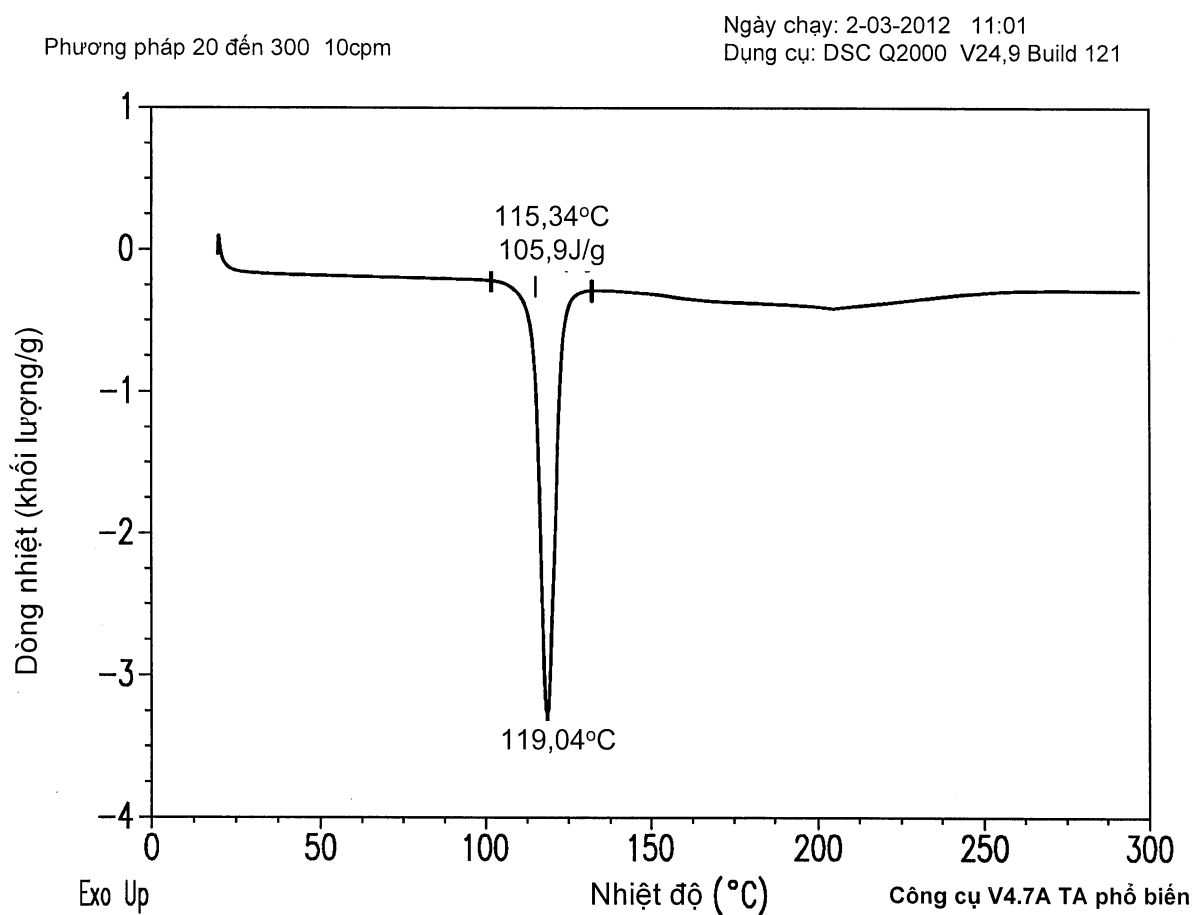


FIG. 6

Ngày: 03/02/2012 10:37 Bước: 0,020° Thời gian Cnt: 0,500 giây
Phạm vi: 1,50 - 40,00 (Độ) Tốc độ quét của bước: 2,40 Độ/phút

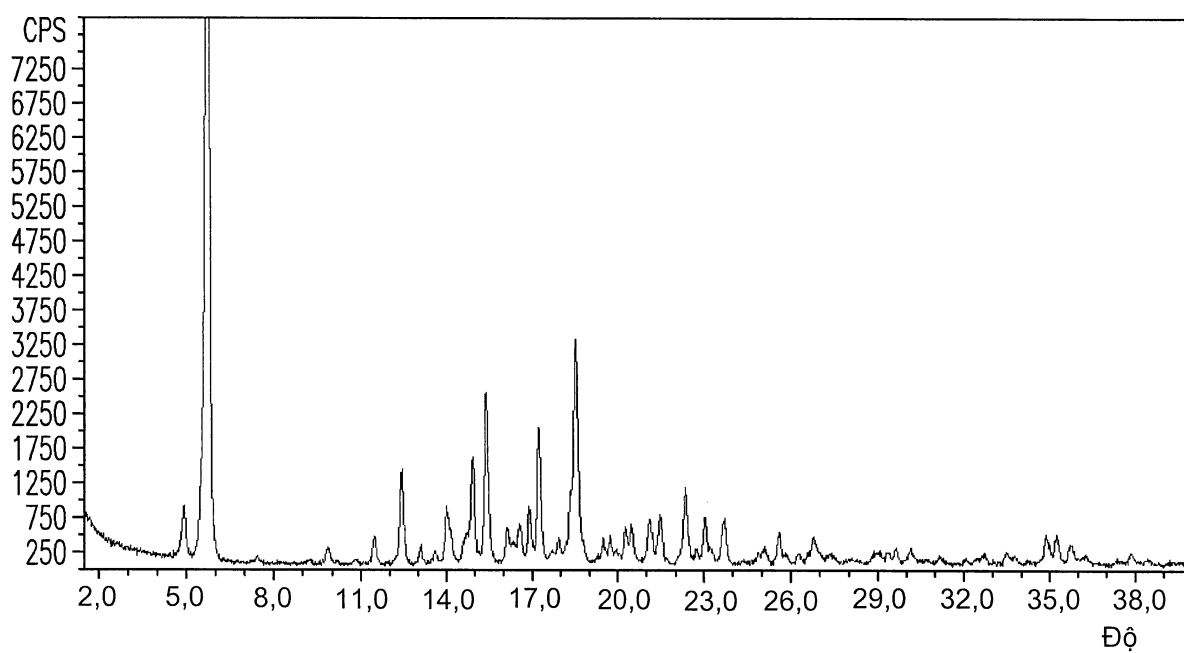


FIG. 7

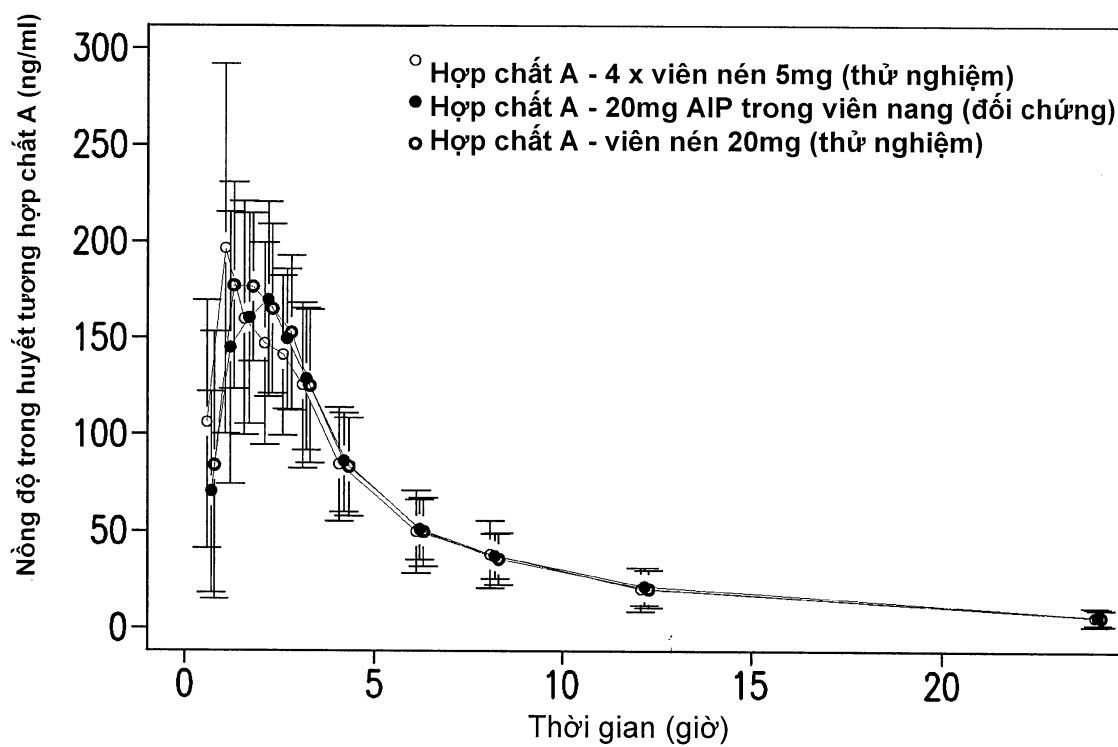


FIG. 8

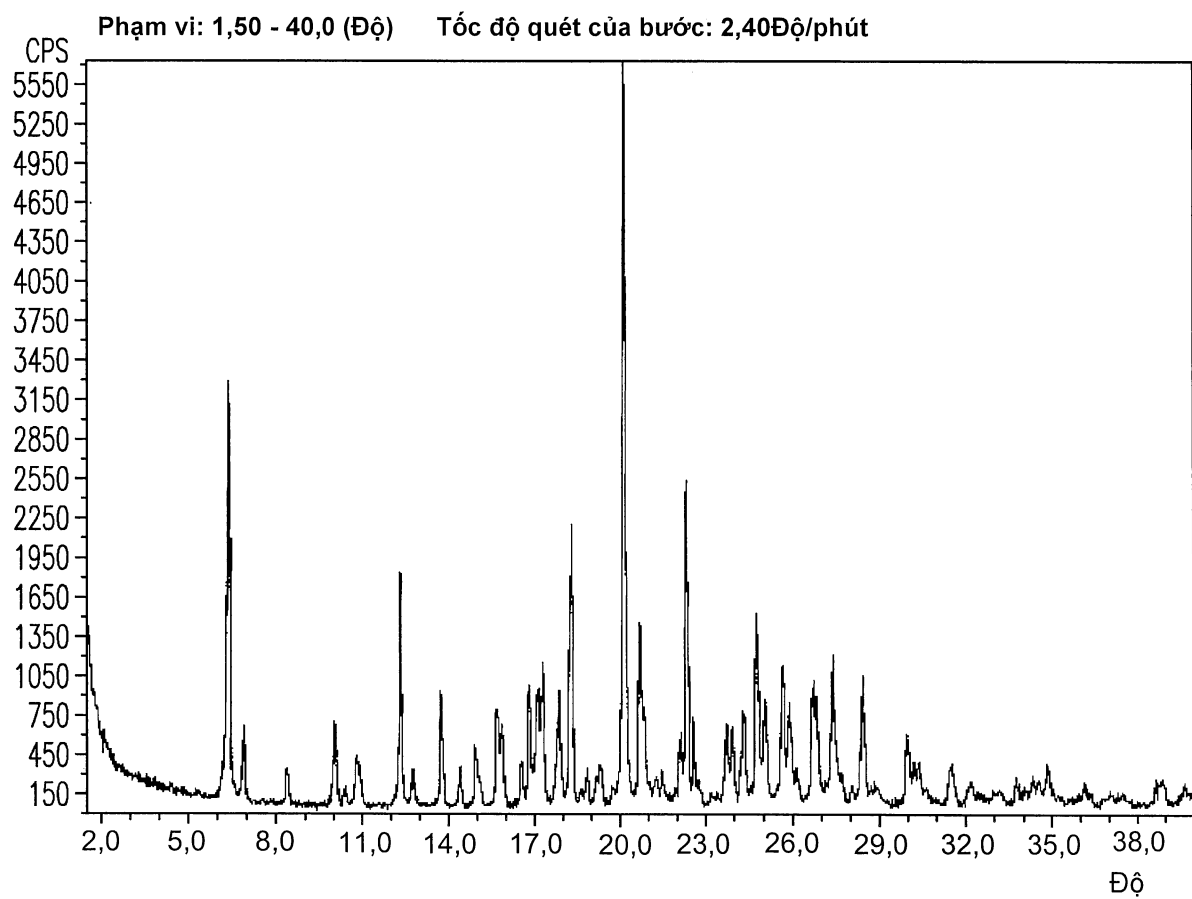


FIG. 9

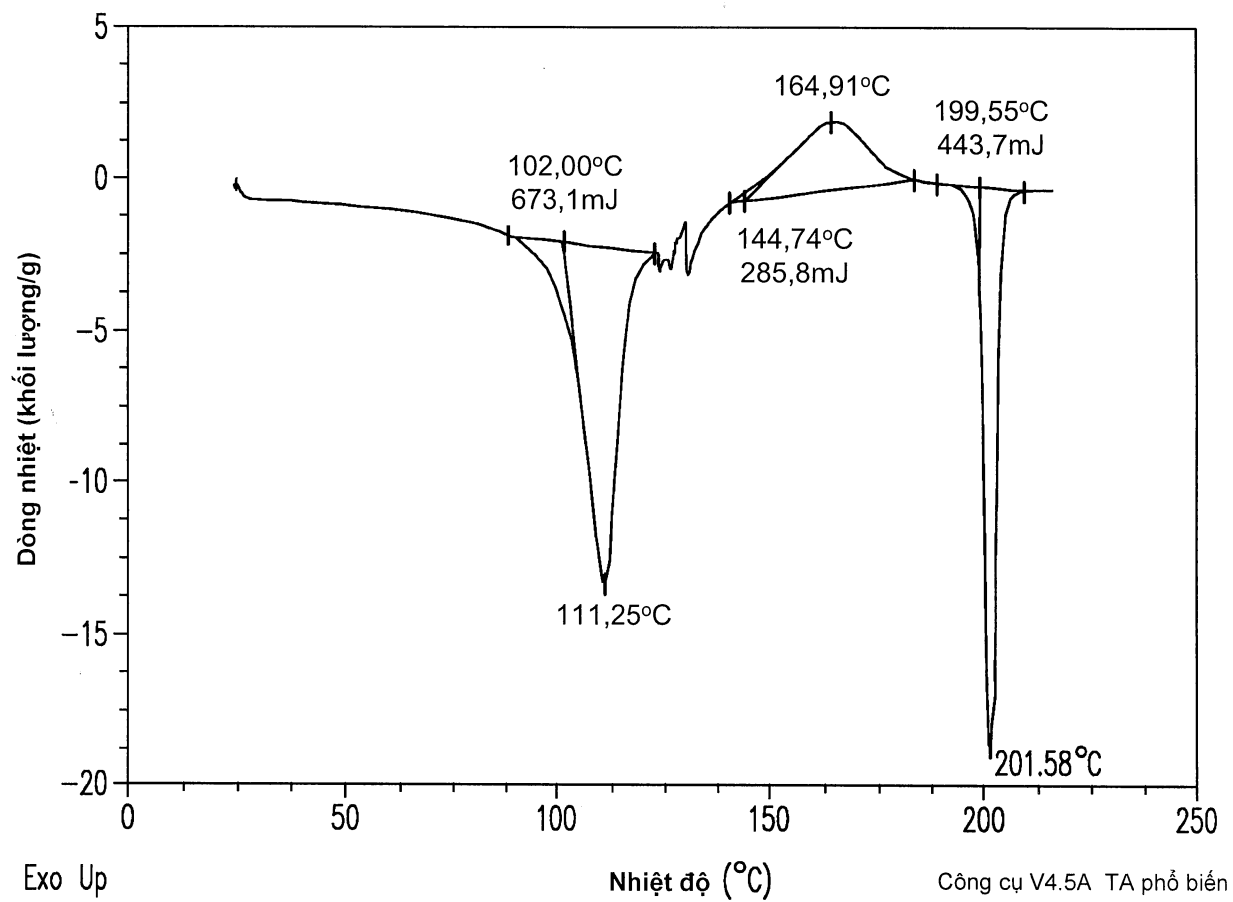


FIG. 10

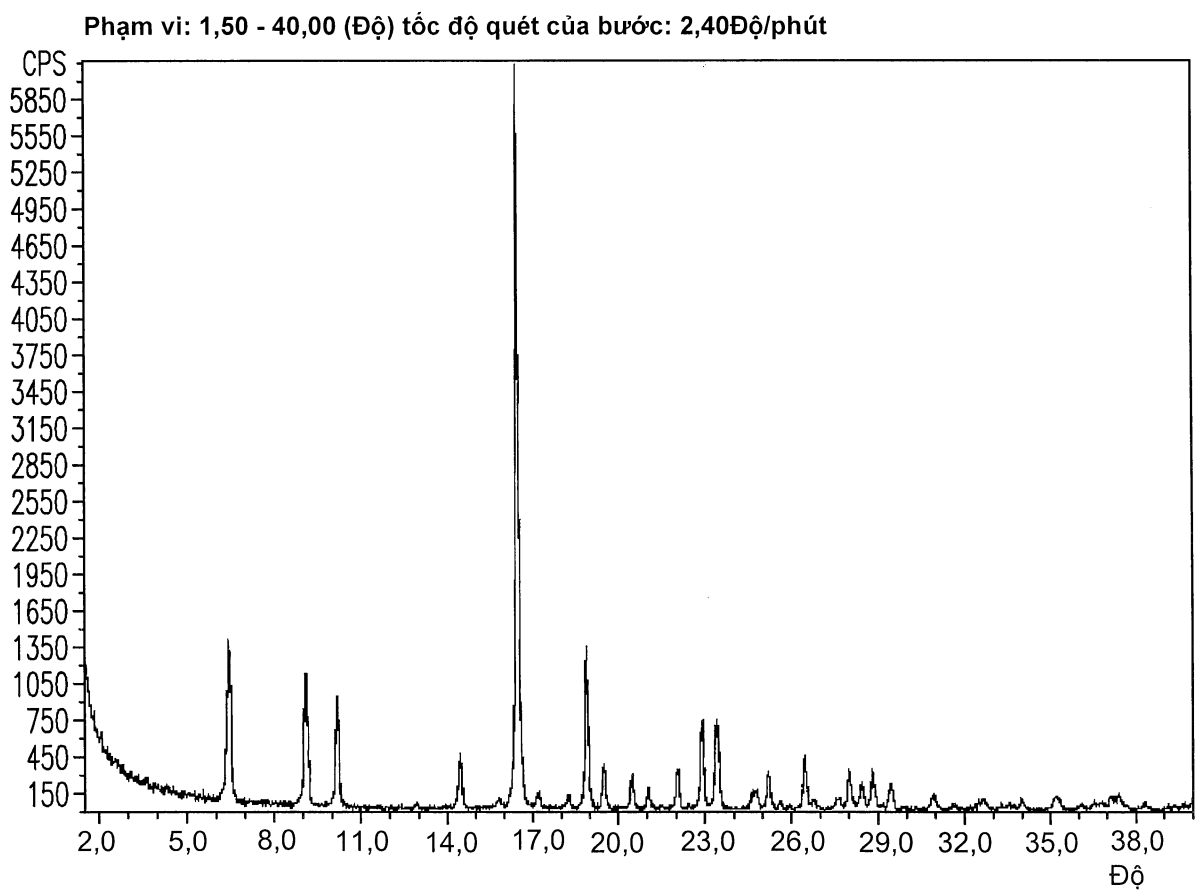


FIG. 11

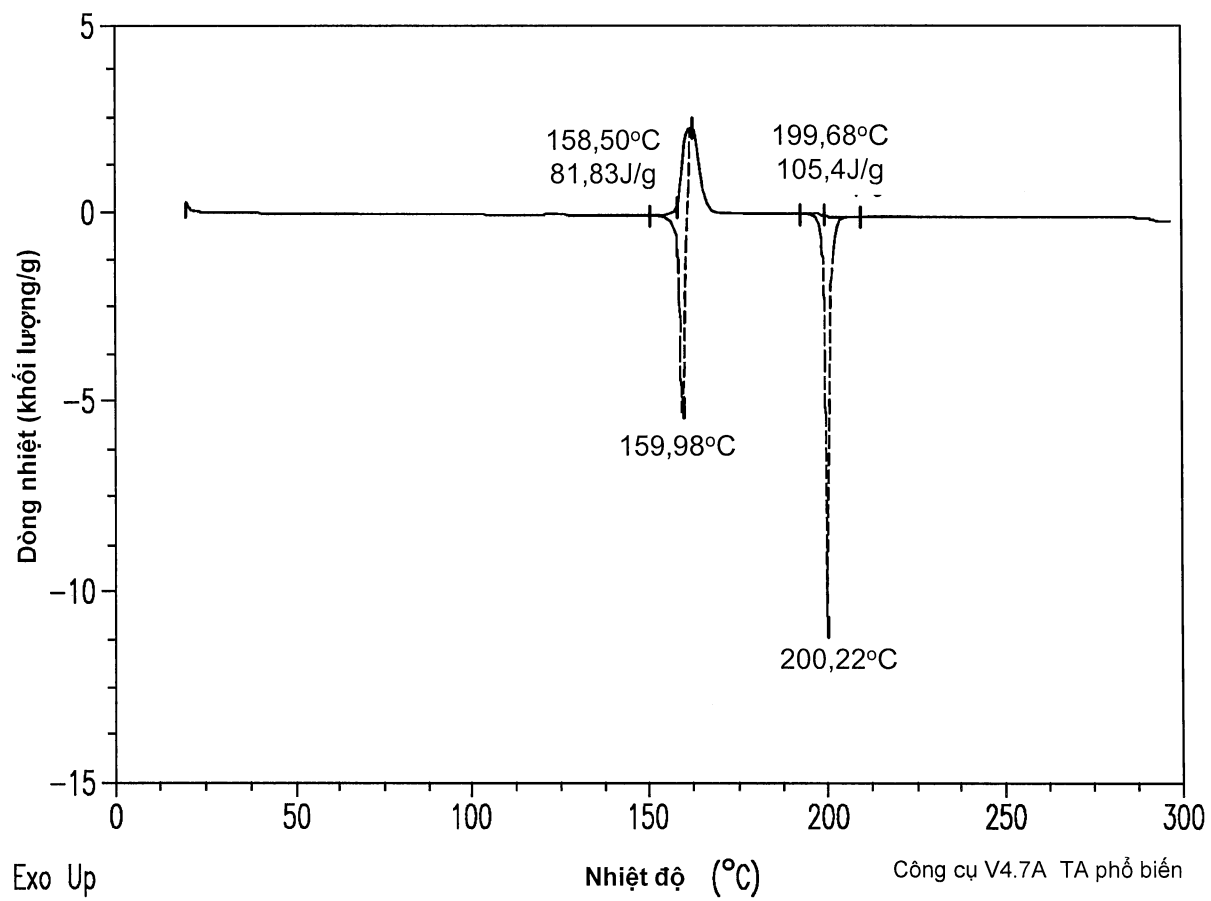


FIG. 12

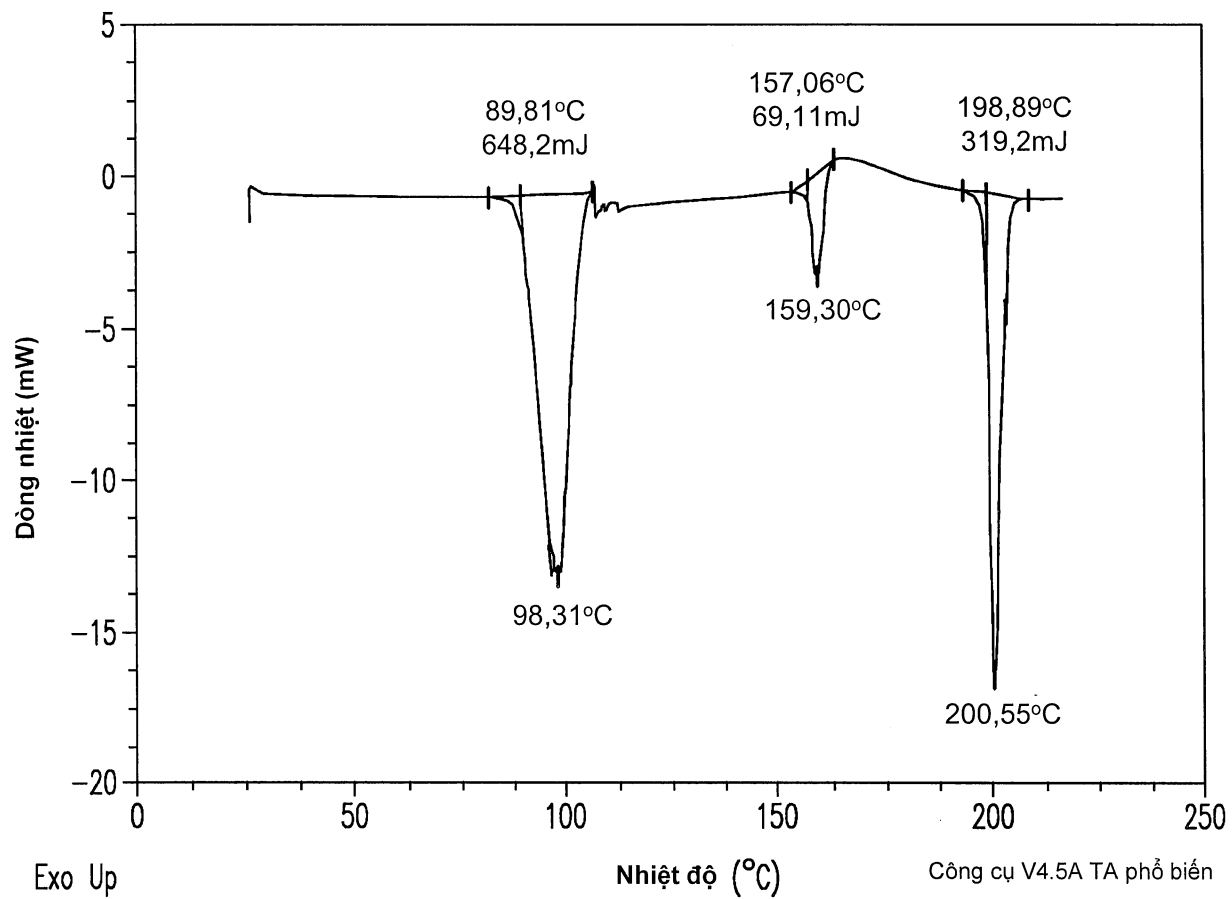


FIG. 13

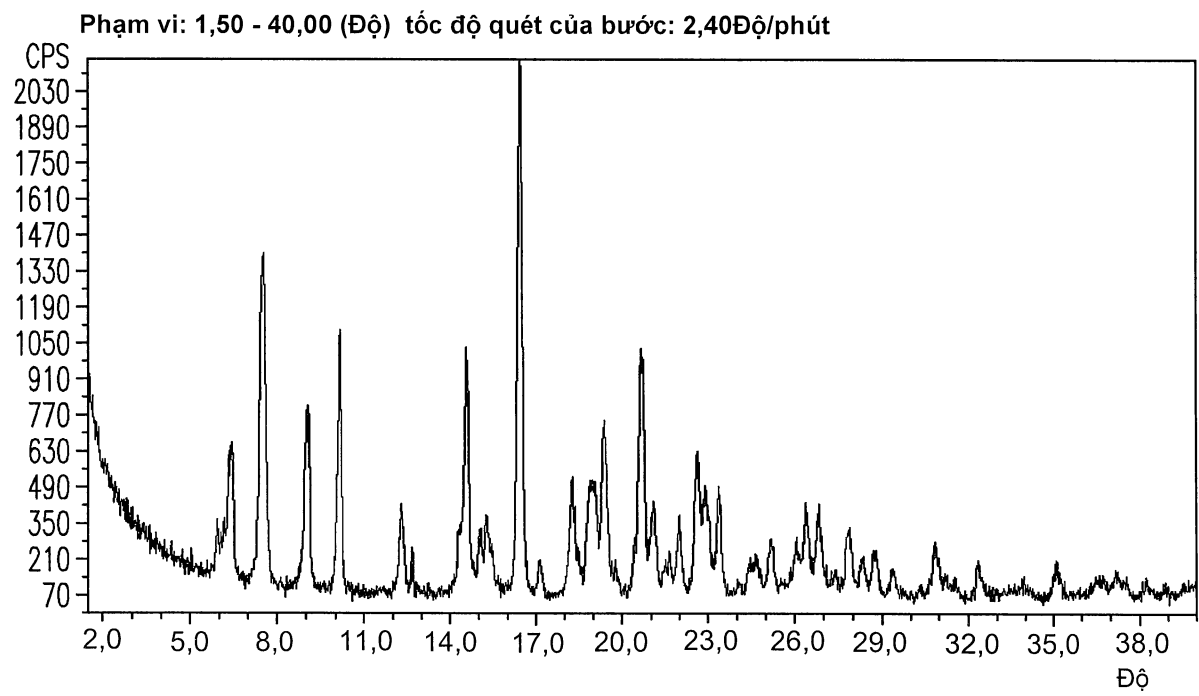


FIG. 14