



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 403/04; A61K 31/416; A61P 29/00 (13) B

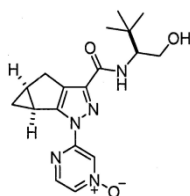


1-0025631

(21) 1-2013-02713 (22) 24/02/2012
(86) PCT/US2012/026506 24/02/2012 (87) WO2012/116276 30/08/2012
(30) 61/446,732 25/02/2011 US; 61/448,542 02/03/2011 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 27/10/2014 319A
(73) ARENA PHARMACEUTICALS, INC. (US)
6154 Nancy Ridge Drive, San Diego, California 92121, United States of America
(72) BLACKBURN, Anthony C. (US); HAN, Sangdon (KR); JONES, Robert M. (GB);
MONTALBAN, Antonio Garrido (US); PAL, Biman B. (US); RUETER, Jaimie
Karyn (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

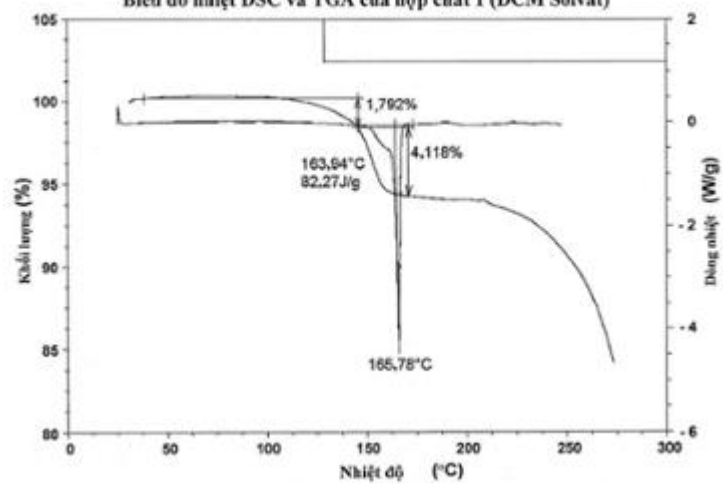
(54) HỢP CHẤT DẠNG TINH THỂ KHAN CỦA ((S)-1-HYDROXYMETYL-2,2-DIMETYL-PROPYL)-AMIT CỦA AXIT (1AS,5AS)-2-(4-OXY-PYRAZIN-2-YL)-1A,2,5,5A-TETRAHYDRO-1H-2,3-DIAZA-XYCLOPROPA[A]PENTALEN-4-CARBOXYLIC, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ, CHẾ PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT DẠNG TINH THỂ KHAN NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1)



và dược phẩm chứa chúng mà làm điều biến hoạt tính của thụ thể cannabinoid CB₂ và do đó có tác dụng trong việc điều trị các rối loạn do thụ thể CB₂ gây ra, ví dụ, viêm xương khớp; chứng đau; chứng tăng cảm đau; loạn cảm đau; đau do viêm; chứng tăng cảm đau do bệnh thần kinh; nhận cảm đau cấp tính; chứng loãng xương; tình trạng co cứng đi kèm với đa xơ cứng; các rối loạn tự miễn dịch; phản ứng dị ứng; viêm CNS ví dụ; bệnh vữa xơ động mạch; hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn, và viêm đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, bệnh virus, bệnh vi khuẩn, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm ruột, viêm gan tự miễn, và bệnh đái tháo đường typ 1; bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá; ho; bệnh bạch cầu; u lympho; các khối u CNS; bệnh ung thư lành tính; bệnh Alzheimer; tổn hại do đột quỵ gây ra; bệnh sa sút trí tuệ; xơ cứng cột bên teo cơ; và bệnh Parkinson.

Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1 (DCM Solvat)



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) và dược phẩm chứa chúng mà làm điều biến hoạt tính của thụ thể cannabinoid CB₂ và do đó có tác dụng trong việc điều trị các rối loạn do thụ thể CB₂ gây ra, ví dụ, viêm xương khớp; chứng đau, ví dụ đau xương và khớp, đau cơ, đau răng, chứng nhức nửa đầu và đau đầu khác, đau do viêm, đau bệnh thần kinh, chứng đau xảy ra như là tác dụng phụ của trị liệu, và chứng đau đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, bệnh ung thư, đa xơ cứng, phản ứng dị ứng, hội chứng viêm thận, xơ cứng bì, viêm tuyến giáp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cơ xơ hóa, bệnh thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh hông, và bệnh tự miễn dịch; chứng tăng cảm đau; loạn cảm đau; đau do viêm; chứng tăng cảm đau do bệnh thần kinh; nhận cảm đau cấp tính; chứng loãng xương; tình trạng co cứng đi kèm với đa xơ cứng; các rối loạn tự miễn dịch, ví dụ rối loạn tự miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm: đa xơ cứng, hội chứng Guillan-Barré, bệnh viêm đa rễ thần kinh, hủy myelin viêm mạn tính, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng; phản ứng dị ứng, ví dụ, phản ứng dị ứng đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm da dị ứng, bệnh ngứa, bệnh mày đay, bệnh hen, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mũi dị ứng, và phản vệ; viêm CNS ví dụ, viêm CNS đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh Alzheimer, đột quỵ, bệnh sa sút trí tuệ, xơ cứng cột bên teo cơ, và virus gây suy giảm miễn dịch ở người; bệnh vữa xơ động mạch; hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn, và viêm đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, bệnh virus, bệnh vi khuẩn, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm ruột, viêm gan tự miễn, và bệnh đái tháo đường typ 1; bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá; ho; bệnh bạch cầu; u lympho; các khối u CNS; bệnh ung thư lành tính; bệnh Alzheimer; tổn hại do đột quỵ gây ra; bệnh sa sút

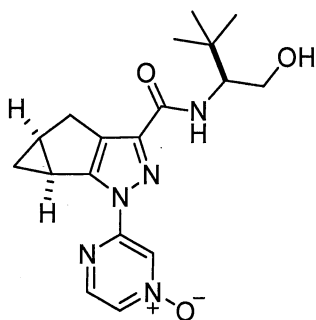
trí tuệ; xơ cứng cột bên teo cơ, và bệnh Parkinson. Sáng chế còn liên quan đến các quy trình và các chất trung gian hữu ích trong việc điều chế các dạng tinh chế và các solvat của hợp chất 1 và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các canabinoit là một nhóm của các phân tử tín hiệu ngoại bào mà được tìm thấy ở cả thực vật và động vật. Các tín hiệu từ các phân tử này được tạo ra ở các động vật bởi hai thụ thể G-protein được kết hợp, thụ thể canabinoit 1 (CB₁) và thụ thể canabinoit 2 (CB₂). CB₁ được biểu hiện nhiều nhất trong các neuron của CNS nhưng cũng có mặt ở nồng độ thấp hơn trong một loạt các mô và tế bào ngoại vi (Matsuda, L. A. *et al.* (1990) *Nature* 346:561-564). Trái lại, CB₂ được biểu hiện chủ yếu, mặc dù không phải là loại trừ, trong các mô không phải neuron, chẳng hạn trong các tế bào tạo huyết, các tế bào biểu mô, nguyên bào xương, tế bào hủy xương, tuyến tụy nội tiết, và dòng tế bào ung thư (Munro, S. *et al.* (1993) *Nature* 365:61-65; và như được xem xét trong Pacher, P. *et al.* (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462). Như vậy, CB₁ được cho là chịu trách nhiệm chính để gây ra các tác dụng hướng tâm thần của các canabinoit trên cơ thể, trong khi CB₂ được cho là chịu trách nhiệm chính đối với hầu hết các tác dụng không phải nơ ron của chúng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1):



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic bao gồm các bước:

1) kết tinh hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh để thu được hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong hỗn hợp kết tinh, trong đó hỗn hợp kết tinh bao gồm axetonitril và nước; và

2) tách hợp chất dạng kết tinh của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh thu được hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic được điều chế bằng quy trình như được mô tả trong bản mô tả.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, và chất mang được dùng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến quy trình bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-

diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, với chất mang được dùng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó để điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra ở cá thể.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó để điều trị rối loạn do thụ thể CB₂ gây ra ở cá thể.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong việc bào chế thuốc để điều trị rối loạn do thụ thể CB₂ gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng cách trị liệu.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được

mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn do thụ thể CB₂ gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến các solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic.

Các chất điều nhất định của thụ thể canabinoit được mô tả trong trong đơn quốc tế số PCT PCT/US2010/002360, được nộp ngày 27 tháng 8 năm 2010 (Công bố đơn quốc tế số WO2011/025541), và trong các đơn tạm thời nộp tại Mỹ số 61/275,506, 61/396,588, và 61/400,146, mỗi tài liệu này được đưa vào trong bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Các khía cạnh này và các khía cạnh khác được bộc lộ trong bản mô tả sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua phần mô tả chi tiết sáng chế sau đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh chế của hợp chất 1 (solvat CH₂Cl₂) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh chế của hợp chất 1 (solvat CH₂Cl₂).

Fig.2 thể hiện lớp phủ của kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh chế của hợp chất 1 (solvat CH₂Cl₂) thu được từ sự tái kết tinh có sử dụng CH₂Cl₂/hexan (Top Trace) và kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh

thể của hợp chất 1 (solvat CH_2Cl_2) thu được bằng cách tạo huyền phù đặc hợp chất 1 chưa được solvat trong CH_2Cl_2 (Bottom Trace). PXRD đã thể hiện solvat tinh thể thu được từ huyền phù đặc CH_2Cl_2 về cơ bản không thể phân biệt được với solvat dạng tinh thể thu được từ sự tái kết tinh CH_2Cl_2 /hexan.

Fig.3 thể hiện đơn vị không đối xứng đối với bán- CH_2Cl_2 solvat của hợp chất 1 dựa trên phân tích nhiễu xạ tia X tinh thể đơn.

Fig.4 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1.

Fig.5 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1 và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1.

Fig.6 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1.

Fig.7 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) đối với mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1 và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1.

Fig.7A thể hiện đường đẳng nhiệt hấp phụ và giải hấp, Dyanmic Moisture Sorption (DMS), đối với mẫu chứa dạng tinh thể khan của hợp chất 1.

Fig.8 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat axeton).

Fig.9 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat axeton) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat axeton).

Fig.10 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.11 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.12 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.13 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.14 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.15 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat không chọn lọc), xem Ví dụ 6.

Fig.16 thể hiện kiểu nhiễu xạ bột tia X (PXRD) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat etyl axetat).

Fig.17 thể hiện biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) cho mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat etyl axetat) và biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của mẫu chứa dạng tinh thể của hợp chất 1 (solvat etyl axetat).

Fig.18 thể hiện hiệu quả của hợp chất 1 trong mẫu mononatri iodoaxetat (MIA) của bệnh viêm xương khớp ở chuột, xem Ví dụ 9.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Để làm rõ và tính nhất quán, các định nghĩa sau sẽ được sử dụng trong tài liệu sáng chế này.

Thuật ngữ “chất chủ vận” dùng để chỉ gốc mà tương tác với và hoạt hóa thụ thể kết hợp với G-protein, ví dụ thụ thể cannabinoid, và nhờ đó có thể khởi động các đặc tính phản ứng sinh lý hoặc dược lý của thụ thể đó. Ví dụ, chất chủ vận có thể hoạt hóa phản ứng nội bào khi liên kết với thụ thể, hoặc làm tăng liên kết GTP vào màng.

Thuật ngữ "cần điều trị" và thuật ngữ "cần nó" khi đề cập đến việc điều trị được sử dụng thay thế lẫn nhau có nghĩa là đánh giá được tạo ra bằng người chăm sóc bệnh nhân (ví dụ bác sĩ, y tá, điều dưỡng viên, v.v. trong trường hợp của người; bác sĩ thú y

trong trường hợp của động vật, bao gồm các động vật có vú không phải là người) mà cá thể hoặc động vật cần hoặc sẽ có lợi từ việc điều trị. Việc đánh giá này được thực hiện dựa trên một số các yếu tố tức là trong lĩnh vực của chuyên gia người chăm sóc bệnh nhân, nhưng là bao gồm sự hiểu biết rằng cá thể hoặc động vật bị ốm, hoặc sẽ bị ốm, do bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn mà có thể điều trị bằng các hợp chất của sáng chế. Do vậy, các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để bảo vệ hoặc phòng ngừa; hoặc các hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng để làm thuyên giảm, ức chế hoặc làm dịu bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn.

Thuật ngữ “cá thể” dùng để chỉ động vật bất kỳ, bao gồm động vật có vú, tốt hơn là chuột cống, chuột nhắt, các loài gặm nhấm khác, thỏ, chó, mèo, lợn, gia súc, cừu, ngựa, hoặc động vật linh trưởng, và tốt nhất là người.

Thuật ngữ “điều biến hoặc làm điều biến” dùng để chỉ tăng hoặc giảm khối lượng, chất lượng, phản ứng hoặc tác dụng của hoạt tính cụ thể, chức năng hoặc phân tử.

Thuật ngữ “chế phẩm” đề cập đến hợp chất hoặc dạng tinh thể của nó, bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, các muối, các solvat, và hydrat của hợp chất của sáng chế, kết hợp với ít nhất một thành phần khác, như, chế phẩm thu được/được điều chế trong quá trình tổng hợp, tiền chế phẩm, hoặc trong quá trình thử nghiệm (tức là, các mẫu TLC, HPLC, NMR), và tương tự.

Thuật ngữ “dược phẩm” đề cập đến chế phẩm cụ thể bao gồm ít nhất một thành phần hoạt tính; bao gồm nhưng không bị giới hạn ở, các muối, các salt, các solvat, và các hydrat của các hợp chất của sáng chế, nhờ đó chế phẩm này có thể dùng để nghiên cứu đối với tác dụng đặc biệt, hiệu quả ở động vật có vú (ví dụ, không giới hạn, ở người). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu và đánh giá các kỹ thuật thích hợp để xác định xem là thành phần hoạt tính có hiệu quả mong muốn hay không dựa trên nhu cầu của người có trình độ trong lĩnh vực.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị” dùng để chỉ lượng hợp chất hợp tính hoặc chất dược liệu mà tiết ra phản ứng sinh học hoặc y học trong mô, tồn thân, động vật, cá thể hoặc người mà đang được tìm kiếm bởi nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ hoặc bác sĩ lâm sàng khác hoặc người chăm sóc bệnh nhân hoặc bằng cá thể, mà bao gồm một hoặc nhiều trong số các bệnh sau:

(1) Ngăn ngừa bệnh, ví dụ, ngăn ngừa bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà có thể được tiên chẩn đoán đối với bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn nhưng không trả qua hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh;

(2) Ức chế bệnh, ví dụ, ức chế bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang bị hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là, làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh lý và/hoặc triệu chứng); và

(3) Thuyên giảm bệnh, ví dụ, làm thuyên giảm bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn ở cá thể mà đang bị hoặc thể hiện bệnh lý hoặc triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh lý hoặc rối loạn (tức là, làm đảo ngược bệnh lý và/hoặc triệu chứng).

Cần hiểu rằng các dấu hiệu nhất định của sáng chế, để làm rõ được mô tả trong các phương án thực hiện riêng, cũng có thể được tạo ra kết hợp với phương án thực hiện đơn. Ngược lại, các dấu hiệu khác nhau của sáng chế, cho mục đích ngắn gọn, được mô tả trong một phương án thực hiện, cũng có thể được đề xuất một cách riêng rẽ hoặc trong sự kết hợp thích hợp bất kỳ. Ngoài ra, sự kết hợp của việc sử dụng và các chỉ dẫn y tế được liệt kê trong các phương án mô tả việc sử dụng này và các chỉ dẫn y tế được mô tả trong bản mô tả, cũng được bao gồm bởi sáng chế chế khi nếu mỗi và các sự kết hợp về sử dụng và các chỉ dẫn y tế được đưa ra một cách riêng rẽ và rõ ràng trong bản mô tả.

Sáng chế đề cập đến, không kể các đối tượng khác, các quy trình hữu ích trong việc điều chế hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, chất điều biến thụ thể canabinoit CB₂.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình để điều chế hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic bao gồm các bước:

1) kết tinh hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh để thu được hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-

yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong hỗn hợp kết tinh, trong đó hỗn hợp kết tinh bao gồm axetonitril và nước; và

2) tách hợp chất dạng kết tinh của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh thu được hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

Theo một số phương án, kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 35°C. Theo một số phương án, kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 25°C. Theo một số phương án, kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -10°C đến 10°C. Theo một số phương án, kết tinh được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến 5°C.

Theo một số phương án, hỗn hợp kết tinh được điều chế theo các bước:

1) hòa tan hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong axetonitril và lượng nước đầu tiên để tạo thành hỗn hợp đầu tiên; và

2) bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp thứ nhất để thu được hỗn hợp kết tinh. Theo một số phương án, việc hòa tan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C. Theo một số phương án, việc hòa tan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C. Theo một số phương án, việc hòa tan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C. Theo một số phương án, việc hòa tan được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 58°C đến 62°C. Theo một số phương án, việc hòa tan được thực hiện ở nhiệt độ 60°C. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:7,3:30,0 đến 1,0:12,1:49,6. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-

1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:7,8:31,8 đến 1,0:11,6:47,6. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:8,2:33,7 đến 1,0:11,2:45,7. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:8,7:35,7 đến 1,0:10,7:43,7. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:9,2:37,0 đến 1,0:10,2:41,7. Theo một số phương án, tỷ lệ phân tử có mặt trong hỗn hợp đầu tiên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước đầu tiên nằm trong khoảng từ 1,0:9,7:39,7. Theo một số phương án, bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp đầu tiên được tiến hành ở tỷ lệ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai cùng với hỗn hợp đầu tiên là nằm trong khoảng từ 25°C đến 80°C. Theo một số phương án, bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp đầu tiên được tiến hành ở tỷ lệ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai cùng với hỗn hợp đầu tiên là nằm trong khoảng từ 40°C đến 70°C. Theo một số phương án, bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp đầu tiên được tiến hành ở tỷ lệ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai cùng với hỗn hợp đầu tiên là nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C. Theo một số phương án, bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp đầu tiên được tiến hành ở tỷ lệ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai cùng với hỗn hợp đầu tiên là nằm trong khoảng từ 58°C đến 62°C. Theo một số phương án, bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp đầu tiên được tiến hành ở tỷ lệ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai cùng với hỗn hợp đầu tiên là nằm trong khoảng từ 60°C.

Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước nằm trong khoảng từ 1,0:7,3:327,4 đến 1,0:12,1:545,6. Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nằm trong khoảng từ 1,0:7,8:349,2 đến 1,0:11,6:523,8. Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nằm trong khoảng từ 1,0:8,2:371,0 đến 1,0:11,2:502,0. Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nằm trong khoảng từ 1,0:8,7:392,8 đến 1,0:10,7:480,1. Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nằm trong khoảng từ 1,0:9,2:414,7 đến 1,0:10,2:458,3. Theo một số phương án, tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nằm trong khoảng 1,0:9,7:436,5.

Theo một số phương án, ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong các công đoạn kết tinh và hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) solvat diclometan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;

2) solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa [a]pentalen-4-carboxylic;

3) solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic; và

4) solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa [a]pentalen-4-carboxylic; và

các hỗn hợp của nó.

Theo một số phương án, ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trước bước hòa tan được chọn từ nhóm bao gồm:

1) solvat diclometan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa [a]pentalen-4-carboxylic;

2) solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;

3) solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic; và

4) solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa [a]pentalen-4-carboxylic; và

các hỗn hợp của nó.

Theo một số phương án, việc phân lập bao gồm việc lọc dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh.

Theo một số phương án, việc phân lập bao gồm việc loại bỏ dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp kết tinh.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình điều chế hợp chất dạng tinh thể khan, các quy trình này còn bao gồm bước làm khô dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic thu được hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 80°C. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 25°C đến 65°C. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 55°C. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 50°C. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở áp suất dưới 760 mm Hg và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 35°C đến 55°C. Theo một số phương án, việc làm khô được thực hiện ở áp suất dưới 760 mm Hg và nhiệt độ nằm trong khoảng từ 55°C đến 65°C.

Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học khoảng 95% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học khoảng 98% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học từ 99% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có lượng dư

đồng phân đối ảnh khoảng 95% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có lượng dư đồng phân đối ảnh khoảng 98% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có lượng dư đồng phân đối ảnh khoảng 99% hoặc lớn hơn. Theo một số phương án, sau khi phân lập, dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học khoảng 99% hoặc lớn hơn và có lượng dư đồng phân đối ảnh khoảng 99% hoặc lớn hơn.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic được điều chế bằng quy trình được mô tả trong bản mô tả.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả với chất mang được dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình bào chế dược phẩm còn bao gồm việc tạo thành hợp phần thành sản phẩm dược, như, viên nén, viên thuốc tròn, thuốc bột, viên thuốc dẹt, gói thuốc, viên thuốc hình con nhộng, cồn ngọt, huyền phù, nhũ tương, dung dịch, sirô, viên nang gelatin mềm, viên nang gelatin cứng, viên đạn, dung dịch tiêm vô trùng, hoặc thuốc bột vô trùng được gói.

Dạng tinh thể của Hợp chất 1

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các dạng khan và solvat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat DCM của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dạng khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến etyl axetat các solvat của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).

Dạng tinh thể của các solvat và các dạng khan được mô tả trong bản mô tả có thể được nhận ra bằng dấu hiệu trạng thái rắn duy nhất liên quan đến, ví dụ, biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC), nhiễu xạ bột tia X (PXRD), và các phương pháp tạo trạng thái rắn khác.

Đặc trưng khác liên quan đến nước hàm lượng dung môi của các dạng tinh thể có thể được đo bằng bất kỳ trong số các phương pháp sau ví dụ, phân tích nhiệt trọng trường (TGA), DSC và tương tự.

Đối với DSC, đã biết rằng các nhiệt độ được quan sát thấy sẽ phụ thuộc vào độ tinh khiết mẫu, tốc độ thay đổi nhiệt độ, cũng như kỹ thuật điều chế mẫu và dụng cụ cụ thể được sử dụng. Như vậy, các giá trị được báo cáo trong bản mô tả liên quan đến biểu đồ nhiệt DSC có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng 4°C (tức là, $\pm 4^\circ\text{C}$). Các giá trị được báo cáo trong bản mô tả liên quan đến biểu đồ nhiệt DSC cũng có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 20 Jun cho một gam (tức là, $\pm 20 \text{ Jun/gam}$).

Theo một số phương án, các giá trị biểu đồ nhiệt được báo cáo trong bản mô tả đề cập đến các trường hợp khử solvat. Khi giá trị biểu đồ nhiệt DSC được báo cáo

trong bản mô tả đề cập đến các trường hợp khử solvat, các giá trị được báo cáo trong bản mô tả này là giá trị ước tính. Tốc độ quét và đóng chảo có thể ảnh hưởng đến các giá trị DSC đối với các trường hợp khử solvat, mà có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng 25°C (tức là, $\pm 25^{\circ}\text{C}$). Các giá trị DSC đối với các trường hợp khử solvat được báo cáo trong bản mô tả được ghi bằng cách sử dụng mẫu trong chảo nhôm có nắp không được uốn sóng và tốc độ quét là $10^{\circ}\text{C}/\text{phút}$.

Đối với PXRD, các cường độ tương đối của các đỉnh này có thể thay đổi, phụ thuộc vào kỹ thuật chuẩn bị mẫu, quá trình lắp ráp mẫu và dụng cụ cụ thể được sử dụng. Ngoài ra, sự biến đổi dụng cụ và các yếu tố khác thường có thể ảnh hưởng đến giá trị 2θ . Do đó, sự chuyển đỉnh của các mẫu nhiễu xạ có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ $0,2^{\circ}2\theta$ (tức là, $\pm 0,2^{\circ}2\theta$).

Đối với TGA, các đặc điểm được báo cáo trong bản mô tả có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng 5°C (tức là, $\pm 5^{\circ}\text{C}$). Các đặc điểm TGA được báo cáo trong bản mô tả cũng có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 2% (tức là, $\pm 2\%$) thay đổi khối lượng do, ví dụ, sự biến đổi mẫu.

Đặc trưng khác liên quan đến tính hút ẩm của các dạng tinh thể có thể được đánh giá bằng cách, ví dụ, hấp phụ nhiệt động (DMS). Các đặc điểm DMS được báo cáo trong bản mô tả có thể thay đổi bằng cách cộng hoặc trừ khoảng 5% (tức là, $\pm 5\%$) độ ẩm tương đối. Các đặc điểm DMS được báo cáo trong bản mô tả cũng có thể thay đổi cộng hoặc trừ khoảng 5% (tức là, $\pm 5\%$) thay đổi khối lượng.

1. Các solvat diclometan (DCM) của hợp chất 1.

A. Hợp chất 1 (các solvat DCM)

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat DCM của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Các solvat DCM của hợp chất 1 được đặc trưng bởi PXRD. Các tính chất lý học đối với các solvat DCM như được xác định bằng PXRD được tóm tắt trong Bảng 1 dưới đây.

Bảng 1

	Hợp chất 1 (Các solvat DCM)
PXRD	Fig.2: Các đỉnh khoảng $\geq 9,7$ % cường độ tương đối ở 8,3, 9,6, 10,7, 11,0, 15,0, 16,5, 16,7, 17,3, và 25,1 $^{\circ}2\theta$

Lượng DCM có mặt trong các solvat này có thể thay đổi, và lên đến 10,6% khối lượng. Lượng DCM có thể được xác định một cách dễ dàng bằng TGA. Các tính chất lý học đối với solvat DCM từ **Ví dụ 1**, Phương pháp 1, Bước F được tóm tắt trong Bảng 2 dưới đây.

Bảng 2

	Hợp chất 1 (các solvat DCM, Ví dụ 1, Phương pháp 1, Bước
TGA	Fig.1: Giảm khối lượng khoảng 5,9% đến 150 $^{\circ}\text{C}$
DSC	Fig.1: ngoại suy: khoảng 163 $^{\circ}\text{C}$

Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X cho các solvat DCM của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được thể hiện trong Bảng 3 dưới đây.

Bảng 3

Vị trí [$^{\circ}2\theta$.]	khoảng cách d[$\text{\AA}$]	Mật độ tương đối [%]	Vị trí [$^{\circ}2\theta$.]	khoảng cách d[$\text{\AA}$]	Mật độ tương đối [%]
6,4	13,8	6,1	16,7	5,3	30,2
8,3	10,6	100,0	17,3	5,1	16,5
9,6	9,2	11,3	18,2	4,9	2,6
10,7	8,3	15,6	18,7	4,7	5,6
11,0	8,0	24,3	19,5	4,6	2,3
11,8	7,5	2,2	20,4	4,4	6,1
12,5	7,1	2,7	21,6	4,1	7,7
13,8	6,4	4,5	24,1	3,7	5,3

14,4	6,1	7,3	25,1	3,5	46,0
15,0	5,9	9,7	26,1	3,4	6,3
15,8	5,6	6,0	28,6	3,1	4,3
16,5	5,4	13,9	29,1	3,1	2,6

B. Bán solvat diclometan của hợp chất 1

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến bán solvat DCM của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Bán solvat DCM của hợp chất 1 được điều chế bằng cách kết tinh chậm từ CH₂Cl₂ và các hexan (Ví dụ 2). Cấu trúc tinh thể được solvat hóa và được thể hiện trên Fig.3.

2. Hợp chất 1 (Dạng khan)

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dạng khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Các tính chế lý học của dạng tinh thể của Hợp chất 1 (dạng khan) được tóm tắt trong Bảng 4 dưới đây.

Bảng 4

	Hợp chất 1 (Dạng khan)
PXRD	Fig.6: Các đỉnh khoảng $\geq 8,7\%$ cường độ tương đối ở 8,5, 9,8, 10,7, 11,1, 11,8, 14,5, 16,5, 16,9, 17,4, 18,9, 22,1, và 25,4 °2 θ
TGA	Fig.7: Giảm khối lượng khoảng 0,24% đến 150°C
DSC	Fig.7: Nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt được ngoại suy: khoảng 162°C
DMS	Fig.7A: Đường đẳng nhiệt hấp phụ/giải hấp thể hiện sự thay đổi khối lượng khoảng 1,0% hoặc nhỏ hơn từ khoảng 10% độ ẩm tương đối (RH) đến 90% RH; và sự thay đổi khối lượng khoảng 0,1% hoặc nhỏ hơn sau chu trình 10% RH đến 90% RH quay ngược trở lại 10% RH, Xem Ví dụ 13.

Đỉnh nhiễu xạ bột tia X nhất định đối với dạng khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-

tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được thể hiện trong Bảng 5 dưới đây.

Bảng 5

Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]	Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]
6,6	13,4	4,4	17,3	5,1	8,5
7,9	11,3	5,5	17,4	5,1	14,8
8,5	10,5	100,0	18,4	4,8	4,6
9,8	9,0	21,5	18,9	4,7	8,7
10,7	8,3	28,3	20,2	4,4	5,5
11,1	7,9	26,1	20,9	4,3	4,4
11,8	7,5	10,0	22,1	4,0	14,5
13,8	6,4	7,5	23,4	3,8	3,0
14,5	6,1	11,3	24,7	3,6	4,6
14,9	6,0	6,0	25,4	3,5	26,6
16,0	5,6	5,8	26,5	3,4	8,1
16,5	5,4	11,8	29,2	3,1	2,8
16,9	5,2	26,7	29,3	3,0	3,6

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic, trong đó dạng tinh thể khan có kiểu nhiễu xạ bột tia X gồm đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, và

$16,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, và $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có kiểu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.6, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đỉnh được báo cáo có thể thay đổi bằng thuật ngữ khoảng $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,6^\circ\text{C}$ đến $169,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $160,6^\circ\text{C}$ đến khoảng $168,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $162,6^\circ\text{C}$ đến khoảng $166,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $163,6^\circ\text{C}$ đến khoảng $165,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $164,6^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.7, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ và rằng các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 20 \text{ Jun}$ cho một gam.

Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng $0,5\%$ khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C . Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có profin biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng thể

hiện sự mất khoảng 0,25 khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có profin biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,05% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C. Theo một số phương án, dạng tinh thể khan này có profin biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.7, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 5^\circ\text{C}$, và rằng các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 2\%$ khối lượng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$;
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ 159,6°C đến khoảng 169,6°C; và/hoặc
- 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự giảm khoảng 0,5% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$;
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ 160,6°C đến 168,6°C; và/hoặc
- 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,25 khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, và $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$;
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ 162,6°C đến 166,6°C; và/hoặc
- 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,05% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $163,6^\circ\text{C}$ đến khoảng $165,6^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,05% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $164,6^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,05% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $164,6^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,05% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.6;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.7; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.7.

3. Hợp chất 1 (các solvat axeton).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Solvat axeton của hợp chất 1 được đặc trưng bởi PXRD. Các tính chất lý học đối với các solvat axeton như được xác định bằng PXRD được tóm tắt trong Bảng 6 dưới đây.

Bảng 6

	Hợp chất 1 (solvat axeton)
PXRD	Fig.8: Các đỉnh khoảng $\geq 5,4\%$ cường độ tương đối ở 7,1, 8,3, 10,1, 11,0, 13,7, 16,1, 16,6, 17,3, 22,7, 25,0, 25,6, và 26,0 $^{\circ}2\theta$

Lượng axeton có mặt trong các solvat này có thể thay đổi và có thể được xác định một cách dễ dàng bằng TGA. Các tính chất lý học đối với solvat axeton from Ví dụ 5 được tóm tắt trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7

	Hợp chất 1 (solvat axeton, Ví dụ 5)
TGA	Fig.9: Giảm khối lượng khoảng 5,5% đến 150°C
DSC	Fig.9: Nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt được ngoại suy: khoảng 163°C

Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X nhất định đối với solvat axeton của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được thể hiện trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8

Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]	Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]
8,3	10,6266	100,0	6,1	14,41073	3,8
25,0	3,56844	45,0	18,1	4,90385	3,5
16,6	5,34216	26,2	19,7	4,51452	3,5
17,3	5,1231	23,5	15,5	5,72733	3,3
11,0	8,04494	14,4	14,4	6,13613	3,2
10,1	8,74974	9,2	24,7	3,61152	3,1
26,0	3,4277	8,8	20,8	4,26245	2,9
7,1	12,45547	8,3	9,5	9,35087	2,8
22,7	3,91113	7,7	29,8	3,00222	2,8
13,7	6,46525	6,9	19,5	4,54403	2,8
16,1	5,51282	6,3	19,9	4,4696	2,6
25,6	3,47777	5,4	16,9	5,24284	2,6
18,8	4,72926	4,5	11,5	7,71311	2,5
15,6	5,67632	4,4	19,1	4,65159	2,4
21,5	4,12408	3,9	27,7	3,22211	2,3

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a] pentalen-4-carboxylic.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$,

$16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, và $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat axeton có kiểu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.8, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đỉnh được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $158,0^\circ\text{C}$ đến khoảng $168,0^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,0^\circ\text{C}$ đến khoảng $167,0^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $161,0^\circ\text{C}$ đến khoảng $165,0^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $162,0^\circ\text{C}$ đến khoảng $163,0^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $163,0^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.9, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ và rằng các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng ± 20 Jun cho một gam.

Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 6,0% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C . Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự thất thoát khoảng 5,75% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 150°C . Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự thất thoát khoảng 5,5% khối lượng hoặc nhỏ hơn dưới nhiệt độ khoảng 150°C . Theo một số phương án, solvat axeton có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng

chủ yếu như được thể hiện trên Fig.9, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 5^{\circ}\text{C}$, và rằng các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 2\%$ thay đổi khối lượng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $158,0^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $168,0^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,0^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $167,0^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $161,0^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $165,0^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $25,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,6^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $11,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $26,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $162,0^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $163,0^{\circ}\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 6,0% khối lượng sự thất thoát hoặc nhỏ hơn dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $163,0^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự thất thoát khoảng 5,75% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,6^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $26,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $25,6^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $163,0^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự thất thoát khoảng 5,5% khối lượng hoặc nhỏ hơn dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat axeton có:

1) mẫu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.8;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.9; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.9.

4. Hợp chất 1 (các solvat không chọn lọc).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Các solvat không chọn lọc dùng để chỉ các solvat mà có dạng tinh thể hầu như giống như được xác định bằng PXRD, và tùy thuộc vào độ tinh khiết, sau khi khử solvat hóa will have similar nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ($\pm 4,0^\circ\text{C}$) như được xác định bằng DSC bất kể dung môi hoặc các dung môi được sử dụng để điều chế solvat. Cần hiểu rằng

vật TGA sẽ thay đổi từ một solvat không chọn lọc đến một solvat khác và ban đầu được xác định bằng dung môi được sử dụng trong chế phẩm, solvat này được tạo thành, và lượng solvat có mặt trong solvat.

Các solvat không chọn lọc của hợp chất 1 được đặc trưng bởi PXRD. Các tính chất lý học đối với các solvat không chọn lọc như được xác định bằng PXRD được tóm tắt trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9

	Hợp chất 1 (solvat không chọn lọc)
PXRD	Fig.10: Các đỉnh khoảng ≥ 24 % cường độ tương đối ở 7,9, 9,9, 10,3, 10,7, 10,9, 13,0, 14,9, 16,5, 17,4, 18,2, 18,3, 18,9, 19,9, 20,4, 20,5, 21,8, và 23,8 °2 θ

Lượng dung môi tương ứng có mặt trong các solvat này có thể thay đổi và có thể được xác định một cách dễ dàng bằng TGA. Một solvat như vậy không chọn lọc của hợp chất 1 là Solvat etyl axetat như được mô tả trong Ví dụ 6. Các tính chất lý học (tức là, TGA và DSC) đối với solvat etyl axetat không chọn lọc được tóm tắt trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10

	Hợp chất 1 (solvat không chọn lọc/Etyl Axetat, Ví dụ 6)
TGA	Fig.13: Giảm khối lượng khoảng 4,8% đến 150°C
DSC	Fig.13: Nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt được ngoại suy: khoảng 161°C

Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X nhất định đối với các solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được thể hiện trong Bảng 11 dưới đây.

Bảng 11

Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]	Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]
7,3	12,14275	16,7	19,2	4,62061	7,0
7,9	11,16727	39,7	19,6	4,53523	13,6
8,5	10,44535	11,7	19,9	4,47005	44,2
9,9	8,93424	37,9	20,4	4,35851	29,0
10,3	8,61737	26,3	20,5	4,33052	32,8
10,7	8,23598	26,3	21,2	4,1998	18,1
10,9	8,12357	24,0	21,5	4,13161	14,7
11,3	7,81277	10,5	21,8	4,07567	37,1
13,0	6,82221	40,8	22,3	3,99444	8,1
13,3	6,64907	9,5	23,8	3,74137	43,5
14,9	5,92853	24,0	24,0	3,70405	16,7
15,2	5,84616	11,2	24,4	3,64871	12,3
16,0	5,53769	21,1	24,7	3,60844	11,6
16,2	5,46327	11,9	24,9	3,57752	20,8
16,5	5,35726	24,5	25,1	3,54559	13,0
16,9	5,24138	10,7	25,5	3,49243	9,0
17,4	5,09682	36,7	26,0	3,43338	8,8
18,2	4,88174	100,0	27,7	3,22622	6,9
18,3	4,83505	44,3	27,9	3,19367	7,1
18,9	4,70738	24,3	28,3	3,14991	8,6

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat không chọn lọc của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc having mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat

không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$ và $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, và $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $19,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $23,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $13,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $7,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $21,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $20,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,9^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có kiểu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.10, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đỉnh được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,8^\circ\text{C}$ đến khoảng $165,8^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $160,8^\circ\text{C}$ đến khoảng $164,8^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $158,8^\circ\text{C}$ đến khoảng $162,8^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,8^\circ\text{C}$ đến khoảng $161,8^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $160,8^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.13, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ và rằng các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng ± 20 Jun cho một gam.

Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,0% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 4,9% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 4,8% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C. Theo một số phương án, solvat không chọn lọc có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.13, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 5^{\circ}\text{C}$, và thất thoát các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 2\%$ thay đổi khối lượng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $160,8^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $165,8^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $19,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $160,8^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $164,8^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $13,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $158,8^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $162,8^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $7,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $9,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,8^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $161,8^{\circ}\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,0% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $7,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $17,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $160,8^{\circ}\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 4,9% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $18,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $19,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $23,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $13,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $7,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $21,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $17,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $20,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $10,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,5^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $18,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $10,9^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $160,8^{\circ}\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 4,8% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 150°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat không chọn lọc có:

1) mẫu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.10;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.13; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.13.

5. Hợp chất 1 (solvat etyl axetat).

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*] pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1). Solvat etyl axetat của hợp chất 1 được đặc trưng bởi PXRD. Các tính chất lý học đối với solvat etyl axetat như được xác định bằng PXRD được tóm tắt trong Bảng 12 dưới đây.

Bảng 12

	Hợp chất 1 (solvat etyl axetat)
PXRD	Fig.16: Các đỉnh khoảng $\geq 16,0\%$ cường độ tương đối ở 8,1, 8,3, 9,0, 12,8, 14,2, 16,1, 16,7, 17,3, 17,9, 18,4, 22,9, 24,7, và 25,7 $^{\circ}2\theta$

Lượng etyl axetat có mặt trong solvat này có thể thay đổi nhưng có thể được xác định một cách dễ dàng bằng TGA. Các tính chất lý học đối với solvat không chọn lọc như solvat etyl axetat từ Ví dụ 7 được tóm tắt trong Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13

	Hợp chất 1 (solvat không chọn lọc/Etyl Axetat, Ví dụ 7)
TGA	Fig.17: Giảm khối lượng khoảng 4,7% khối lượng đến 120°C
DSC	Fig.17: Nhiệt độ bắt đầu thu nhiệt được ngoại suy: khoảng 121°C

Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X nhất định đối với dạng tinh thể của etyl axetat các solvat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được thể hiện trong Bảng 14 dưới đây.

Bảng 14

Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]	Vị trí [°2 θ .]	khoảng cách d[Å]	Mật độ tương đối [%]
6,0	14,7	9,0	18,4	4,8	27,4
8,1	10,9	36,8	19,7	4,5	6,7
8,3	10,6	100,0	21,5	4,1	10,1
9,0	9,8	47,5	21,6	4,1	9,8
10,1	8,8	11,6	21,8	4,1	5,7
11,4	7,8	6,4	22,9	3,9	18,6
12,8	6,9	37,1	23,4	3,8	10,7
14,2	6,3	39,8	23,7	3,8	10,6
14,6	6,1	7,4	24,7	3,6	22,4
15,3	5,8	14,9	25,1	3,5	13,7
16,1	5,5	16,9	25,7	3,5	21,0
16,3	5,4	13,4	26,4	3,4	15,6
16,7	5,3	37,1	26,8	3,3	4,6
17,3	5,1	24,8	28,5	3,1	6,7
17,9	5,0	27,1	29,4	3,0	5,3

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có mẫu nhiễu xạ bột tia X bao gồm đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$ và $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, và $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, và $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án,

solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, và $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có mẫu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.16, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đỉnh được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $116,4^\circ\text{C}$ đến khoảng $126,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $117,4^\circ\text{C}$ đến khoảng $125,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $119,4^\circ\text{C}$ đến khoảng $123,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $120,4^\circ\text{C}$ đến khoảng $122,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $121,4^\circ\text{C}$. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.17, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 4^\circ\text{C}$ và rằng các đặc điểm DSC được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng ± 20 Jun cho một gam.

Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,5% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 135°C . Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,4% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 135°C . Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,3% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng

135°C. Theo một số phương án, solvat etyl axetat có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.17, trong đó thuật ngữ “hầu như” có nghĩa là các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 5^{\circ}\text{C}$, và rằng các đặc điểm TGA được báo cáo có thể thay đổi bằng khoảng $\pm 2\%$ thay đổi khối lượng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$ và $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $116,4^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $126,4^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $14,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $117,4^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $125,4^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $12,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$; và/hoặc
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $119,4^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $123,4^{\circ}\text{C}$.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $9,0^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $14,2^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $16,7^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $12,8^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, $8,1^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$, và $18,4^{\circ} \pm 0,2^{\circ}$;
- 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $120,4^{\circ}\text{C}$ đến khoảng $122,4^{\circ}\text{C}$; và/hoặc
- 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,5% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $121,4^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,4% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,0^\circ \pm 0,2^\circ$, $14,2^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $12,8^\circ \pm 0,2^\circ$, $8,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $18,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $17,3^\circ \pm 0,2^\circ$, $24,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $22,9^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,1^\circ \pm 0,2^\circ$;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy ở nhiệt độ khoảng $121,4^\circ\text{C}$; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện khoảng 5,3% khối lượng sự thất thoát dưới nhiệt độ khoảng 135°C .

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến solvat etyl axetat có:

1) mẫu nhiễu xạ bột tia X chủ yếu như được thể hiện trên Fig.16;

2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai chủ yếu như được thể hiện trên Fig.17; và/hoặc

3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng chủ yếu như được thể hiện trên Fig.17.

Các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả có thể được điều chế theo bất kỳ trong số các quy trình thích hợp đã biết trong lĩnh vực để điều chế các dạng đa hình kết tinh. Theo một số phương án các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả được điều chế theo các ví dụ. Theo một số phương án, các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả có thể được điều chế bằng cách gia nhiệt dạng tinh thể không phải là các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả. Theo một số phương án, các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả có thể được điều chế bằng cách tái kết tinh các dạng tinh thể không phải là các dạng tinh thể được mô tả trong bản mô tả.

Hợp chất 1 của sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình được công bố trong tài liệu chuyên ngành liên quan mà được sử dụng bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Các chất phản ứng minh họa và các quy trình cho các phản ứng này xuất hiện sau đây trong các ví dụ thực hiện. Bảo vệ hoặc khử bảo vệ có thể được thực hiện bằng cách quy trình nhìn chung đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (xem, ví dụ, Greene, T. W. and Wuts, P. G. M., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, 1999 [Wiley]).

Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm mỗi chất đồng phân đối ảnh và các hỗn hợp của nó. Việc tách các chất đồng phân riêng (như, bằng HPLC không đối xứng, tái kết tinh bằng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang và tương tự) hoặc tổng hợp chọn lọc (như, bằng cách tổng hợp chất đồng phân đối ảnh chọn lọc và tương tự) của các chất đồng phân riêng được thực hiện bằng cách áp dụng các phương pháp khác nhau mà đã được người thực hành trong lĩnh vực biết rõ.

Các chỉ dẫn và các phương pháp phòng ngừa và/hoặc điều trị

Ngoài những sử dụng có lợi nêu trên đối với các chất điều biến của hoạt tính thụ thể cannabinoid được bộc lộ trong bản mô tả, các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả là hữu ích trong việc điều trị một số bệnh và rối loạn khác, và trong việc làm giảm các triệu chứng của bệnh. Không giới hạn, các bệnh và các rối loạn này bao gồm:

1. CHỨNG ĐAU

Các đặc tính làm giảm đau của các cannabinoid đã được biết trong nhiều năm. Ví dụ, những nghiên cứu ở động vật đã chứng minh rằng các chất chủ vận CB₁/CB₂ anandamit, THC, CP55,940 và WIN 55212-2 có tác dụng chống lại chứng đau cấp tính và mạn tính khỏi sự kích thích chứng đau bằng hóa chất, cơ học, và nhiệt (xem trong Walker và Huang (2002) *Pharmacol. Ther.* 95:127-135; xem trong Pacher, P *et al.* (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462). Ở người, việc sử dụng tại chỗ chất chủ vận CB₁/CB₂ HU-210 làm suy giảm chứng tăng cảm đau và loạn cảm đau do capsaicin gây ra (Rukwied, R. *et al.* (2003) *Pain* 102:283-288), và đồng sử dụng chất chủ vận CB₁/CB₂ THC và canabidiol (nabiximol, nhãn hiệu hàng hóa Sativex®) làm thuyên giảm khỏi chứng đau liên quan đến bệnh ung thư (GW Pharmaceuticals press release Jan 19, 2005, Jun 19, 2007) và chứng đau và co cứng liên quan đến đa xơ cứng (GW Pharmaceuticals press release Sept 27, 2005, Mar 11, 2009).

Vai trò của CB₁ trong việc gây ra tác dụng giảm đau này được nêu rõ trong tài liệu (xem trong Manzanares, J. *et al.* (2006) *Current Neuropharmacology* 4:239-57; xem trong Pacher, P. *et al.* (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462). Ví dụ, sự phong bế của CB₁ ngoại vi hoặc trung tâm dẫn đến chứng tăng cảm đau (Richardson, J. D. *et al.* (1997) *Eur. J. Pharmacol.* 345:145-153; Calignano, A. *et al.* (1998) *Nature* 394:277-281), trong khi sự hoạt hóa CB₁ bằng cách áp dụng ngoại sinh chất chủ vận CB₁ arachidonyl-2-cloetylamin làm giảm chứng đau (Furuse, S. *et al.* (2009) *Anesthesiology* 111(1):173-86).

Mặc dù được nêu trong tài liệu ít rõ ràng hơn, CB₂ cũng đóng vai trò trong việc gây ra tác dụng giảm đau của các cannabinoid (xem trong Guindon và Hohmann (2008) *Br. J. Pharmacol.* 153:319-334). Ví dụ, vận chuyển toàn thân của chất chủ vận chọn lọc CB₂ AM1241 làm ức chế chứng tăng cảm đau do carrageenan, capsaicin gây ra, và các mẫu formalin của đau do viêm ở loài gặm nhấm (xem trong Guindon và Hohmann (2008) *Br. J. Pharmacol.* 153:319-334). Local (dưới da) hoặc sử dụng toàn thân AM1241 cũng làm đảo ngược siêu hoạt tính xúc tác hoặc nhiệt ở chuột sau khi nối các thần kinh cột sống trong mẫu tổn thương co thắt mạn tính của đau bệnh thần kinh (Malan, T. P. *et al.* (2001) *Pain* 93:239-245; Ibrahim, M. M. *et al.* (2003) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 100(18):10529-10533), tác dụng mà được ức chế bằng cách xử lý bằng chất đối kháng chọn lọc CB₂ AM630 (Ibrahim, M. M. *et al.* (2005) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 102(8):3093-8). Chất chủ vận chọn lọc CB₂ GW405833 được áp dụng làm đảo ngược đáng kể toàn thân siêu nhạy để kích thích bằng cơ học ở chuột sau khi nối các thần kinh tủy sống (Hu, B. *et al.* (2009) *Pain* 143:206-212). Như vậy, các chất chủ vận chọn lọc CB₂ cũng đã được chứng minh để làm suy yếu chứng đau trong các mẫu thử nghiệm đau bệnh thần kinh cấp tính, viêm, và đau bệnh thần kinh, và chứng tăng cảm đau.

Do vậy, các chất chủ vận đặc hiệu CB₂ và/hoặc các chất chủ vận CB₁/CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa nhận cảm đau cấp tính và đau do viêm, cũng như loạn cảm đau và chứng tăng cảm đau do đau bệnh thần kinh gây ra. Ví dụ, các chất chủ vận này có tác dụng dùng làm chất giảm đau để điều trị chứng đau phát sinh từ bệnh tự miễn dịch; phản ứng dị ứng; đau xương và khớp; đau cơ; đau răng; hội chứng viêm thận; xơ cứng bì; viêm tuyến giáp; chứng nhức nửa đầu và đau đầu khác; chứng đau đi kèm với bệnh thần kinh do đái tháo đường; đau cơ xơ hóa,

bệnh thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh hông, và chứng đau dây thần kinh; chứng đau phát sinh từ bệnh ung thư; và chứng đau xuất hiện như là tác dụng phụ của việc điều trị bệnh.

Ngoài ra, mặc dù các canabinoit tạo ra các tác dụng kháng đau bởi các cơ chế phức hợp liên quan đến các tác dụng lên hệ thần kinh trung ương, tủy sống, và thần kinh nhạy cảm ngoại vi (xem trong Pacher, P. *et al.* (2006) *Pharmacol. Rev.* 58(3): 389-462), phân tích các mẫu viêm và đau bệnh thần kinh ở chuột mà thiếu CB₁ chỉ trong các nơ ron thụ cảm đau được nằm trong hệ thần kinh ngoại vi chứng tỏ rằng sự đóng góp của các thụ thể loại CB₁ được biểu hiện trên các đầu tận ngoại vi của các cảm thụ quan đối với chất giảm đau do canabinoit gây ra là cao nhất (Agarwal, N. *et al.* (2007) *Nat. Neurosci.* 10(7): 870-879). Do vậy, các chất chủ vận CB₁ mà không thể đi qua hàng rào máu não vẫn tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa chứng đau cấp tính, đau do viêm, đau bệnh thần kinh, và chứng tăng cảm đau.

2. Các rối loạn của hệ miễn dịch

Các rối loạn tự miễn dịch. Các chất chủ vận thụ thể canabinoit đã chứng được là làm suy yếu các đáp ứng miễn dịch bất thường trong các rối loạn tự miễn dịch, và trong một số trường hợp, để bảo vệ mô mà đang được nhắm đích một cách không thích hợp bởi hệ miễn dịch.

Ví dụ, đa xơ cứng (MS) là rối loạn tự miễn dịch mà dẫn đến sự mất myelin của các nơ ron trong CNS. Chất chủ vận CB₁/CB₂ THC làm ức chế một cách đáng kể mức độ nghiêm trọng của bệnh lâm sàng ở các mẫu chuột Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) của MS, hiệu quả mà được cho là do CB₁ gây ra đối với các nơ ron và CB₂ trên tế bào miễn dịch (Maresz, K. *et al.* (2007) *Nat. Med.* 13(4):492-497). Phù hợp với các kết quả này, chất chủ vận chọn lọc CB₁ WIN 55212-2 tạo ra sự bảo vệ nơ ron đáng kể trong mẫu viêm màng mạch nhỏ dị ứng thử nghiệm (EAU) ở chuột (Pryce, G. *et al.* (2003) *Brain* 126:2191-2202), trong khi chất chủ vận chọn lọc CB₂ HU-308 làm giảm một cách đáng kể sự tuyển chọn của các tế bào dạng tủy không trưởng thành và các tế bào T, sự tăng sinh tế bào dạng tủy thuộc vi tế bào thần kinh và thâm nhiễm, và sự thất thoát axon trong mẫu EAE (Palazuelos, J. *et al.* (2008). *J. Biol. Chem.* 283(19):13320-9). Tương tự, chất chủ vận CB₁/CB₂ WIN 55212-2 làm ức chế một cách đáng kể cuộn bạch cầu và sự bám dính trong não trong mẫu chuột EAE, tác

dụng mà được chặn bằng chất đối kháng chọn lọc CB₂ SR144528 mà không phải là chất đối kháng chọn lọc CB₁ SR141716A (Ni, X. *et al. Mult. Sclerosis* 10(2):158-64). Do vậy, các chất chủ vận chọn lọc CB₂ và/hoặc các chất chủ vận CB₁/CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa đa xơ cứng và bệnh hủy miêlin tự miễn có liên quan, ví dụ hội chứng Guillan-Barré, bệnh viêm đa rễ thần kinh và hủy miêlin viêm mạn tính.

Để làm ví dụ khác khác, viêm đa khớp dạng thấp (RA) của bệnh tự miễn là rối loạn viêm toàn thân, mạn tính của hệ xương mà chủ yếu tấn công vào các khớp để tạo ra viêm màng hoạt dịch và thường tiến triển để phá hủy sụn khớp và cứng khớp của các khớp. Các chất chủ vận CB₁/CB₂ WIN 55212-2 và HU-210 làm ức chế một cách đáng kể proteoglycan được kích thích bằng IL-1 α và sự thoái biến collagen trong các mảnh cây sụn ở mũi bò *in vitro* (Mbvundula, E. *et al. (2006) J. Pharm. và Pharmacol.* 58:351-358). Do vậy, các chất chủ vận CB₂ chọn lọc và/hoặc các chất chủ vận CB₁/CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh viêm khớp tự miễn, ví dụ, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng.

Siêu nhạy cảm typ 1 và Phản ứng dị ứng. Các chất chủ vận thụ thể cannabinoid đã chứng được là làm suy yếu các đáp ứng miễn dịch bất thường trong phản ứng dị ứng như vậy. Trong typ-1, hoặc chất trung gian, sự siêu nhạy cảm, các tương bào mà đã được hoạt hóa bằng các kháng thể IgE tiết gây dị ứng, chất này liên kết với các thụ thể Fc trên bề mặt của các tế bào khối mô và các bạch cầu ưa kiềm và ưa eosin ở máu. Sự tiếp xúc lặp lại với cùng dị ứng nguyên tạo ra liên kết chéo của IgE được liên kết trên các tế bào đã miễn cảm, làm tiết các chất trung gian hoạt tính được học như histamin, leukotrien và prostaglandin. Các chất trung gian này có thể chịu trách nhiệm đối với các triệu chứng đi kèm với các dị ứng, bao gồm sự giãn mạch và khả năng thấm tăng, co thắt cơ trơn, và sự tràn dịch bạch cầu. Việc sử dụng tại chỗ chất chủ vận CB₁/CB₂ HU-210 làm giảm các phản ứng do histamin này gây ra trên da người (Dvorak, M. *et al. (2003) Inflamm. Res.* 52:238-245). Tương tự, tiêm dưới da chất chủ vận CB₁/CB₂ THC hoặc các mức cannabinoid nội sinh tăng làm giảm viêm da và bệnh ngứa (ngứa) đi kèm với nó trong mẫu chuột đối với bệnh viêm da tiếp xúc dị ứng. (Karsak *et al. (2007) Science*, 316(5830), 1494-1497). Trái lại, tiêm các chất đối kháng thụ thể CB₁ SR141716A hoặc các chất đối kháng thụ thể CB₂ SR144528 làm trầm trọng

viêm và bệnh ngứa này. (Karsak *et al.* (2007) *Science*, 316(5830), 1494-1497). Do vậy, các chất chủ vận CB₂ chọn lọc và/hoặc các chất chủ vận CB₁/CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị phản ứng dị ứng bao gồm viêm da dị ứng (bệnh ngứa/ngứa), bệnh mày đay (các tổ ong), bệnh hen, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mũi dị ứng (sốt rôm), và phản vệ.

Các tình trạng bệnh đi kèm với viêm CNS. các chất chủ vận CB₂ đã chứng được là làm suy yếu viêm trong CNS. Ví dụ, áp dụng các chất chủ vận CB₂ ngăn chặn sự hoạt hóa của tế vi bào thần kinh đệm trong các mẫu loài gặm nhấm của bệnh Alzheimer (Ashton J. C., *et al.* (2007) *Curr. Neuroparmacol.* 5(2):73-80). Tương tự, áp dụng các chất chủ vận CB₂ làm giảm thể tích chứng nhồi máu xuống 30% trong mẫu khớp cắn ở loài gặm nhấm của bệnh đột quỵ (Zhang, M. *et al.* (2007) *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27:1387-96). Như vậy, các chất chủ vận CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh thần kinh đi kèm với CNS viêm, ví dụ bệnh Alzheimer, tổn hại do đột quỵ gây ra, bệnh sa sút trí tuệ, ALS, và HIV.

Các tình trạng bệnh đi kèm với viêm mạch. CB₂ được biểu hiện trong các đại thực bào và các tế bào T trong các mảng bám xơ vữa động mạch, và chất chủ vận CB₁/CB₂ THC làm giảm sự tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch ở các con chuột bị bất hoạt bởi ApoE, một mẫu chuột được nghiên cứu kỹ về bệnh xơ vữa động mạch. Các chất đối kháng đặc hiệu CB₂ SR144528 làm phong bế hoàn toàn hiệu quả này *in vitro* và *in vivo* (Steffens, S. *et al.* (2005) *Nature* 434:782-786). Như vậy, các chất chủ vận CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc điều trị bệnh xơ vữa động mạch.

Các rối loạn khác đi kèm với các phản ứng miễn dịch bất thường hoặc không mong muốn. Được đưa ra là sự biểu hiện của CB₂ trên một số loại tế bào miễn dịch khác nhau và các tác dụng làm suy yếu mà các chất chủ vận CB₂ đã được quan sát thấy có trên các hoạt tính của các tế bào này, các chất chủ vận CB₂ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các rối loạn khác trong đó quan sát thấy hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn và/hoặc viêm. Các rối loạn minh họa này bao gồm viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, viral và bệnh vi khuẩn, ví dụ AIDS, và viêm màng não; và các rối loạn tự miễn dịch khác như bệnh luput ban đỏ, *chẳng bệnh* luput ban đỏ hệ thống; bệnh viêm ruột, ví dụ bệnh Crohn, viêm loét đại tràng; bệnh vẩy nến; viêm gan tự miễn; và bệnh đái tháo đường typ 1.

3. Các bệnh xương và khớp

Chứng loãng xương. CB₂ được biểu hiện trong nguyên bào xương, tế bào xương, và tế bào hủy xương. Nguyên bào xương tạo ra xương mới, trong khi tế bào hủy xương làm thoái hóa nó. Chất chủ vận đặc hiệu CB₂ HU-308 làm tăng cường các số lượng tạo cốt bào trong vỏ não và hoạt tính trong khi đồng thời làm ức chế sự tăng sinh của các tiền chất hủy cốt bào trong các tế bào nguyên xương/chất nền thu được từ tủy xương *in vitro*, và là giảm sự mất xương do việc cắt bỏ buồng trực gây nên và kích thích độ dày vỏ não bằng cách kích thích sự hình thành xương trong vỏ não và làm ức chế số lượng hủy cốt bào *in vivo* (Ofek, O. *et al.* (2006) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103(3):696-701). Như vậy, các chất chủ vận CB₂ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh, trong đó mật độ xương giảm xuống, như chứng loãng xương.

Bệnh viêm khớp. Như được thảo luận ở trên, các chất chủ vận chọn lọc CB₂ và các chất chủ vận CB₁/CB₂ có tác dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa các bệnh viêm khớp tự miễn, ví dụ, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng, và để điều trị và/hoặc phòng ngừa viêm đi kèm với viêm xương khớp. Ngoài ra, như được thảo luận ở trên, các chất chủ vận chọn lọc CB₁ và chất chủ vận CB₁/CB₂ có tác dụng để điều trị chứng đau đi kèm với các rối loạn viêm khớp này.

4. Bệnh mắt

Các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc mắt (RPE) tạo ra trợ giúp dinh dưỡng cho các tế bào thụ thể quang trong mắt, và sự chết tế bào RPE đã được chứng minh là chất đóng góp chính cho bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hóa (AMD). Các chất chủ vận CB₁/CB₂ CP55940 bảo vệ một cách đáng kể các tế bào RPE khỏi sự hư hại oxy hóa; chất chủ vận thụ thể CB₂, JWH015 tạo ra sự bảo vệ có thể so sánh được (Wei, Y. *et al.* (2009) *Mol. Vis.* 15:1243-51). Do vậy, các chất chủ vận chọn lọc CB₂ tìm thấy ứng dụng trong việc ngăn ngừa sự bắt đầu hoặc sự tiến triển của sự mất tầm nhìn đi kèm với AMD.

5. Ho

Phản xạ ho phản xạ ho chiếm ưu thế trong điều kiện hai lớp của sợi thần kinh hướng nhạy cảm, các sợi A-delta được myelin hóa và các sợi C không được myelin hóa, sự hoạt hóa của các sợi này (*tức là* sự khử phân cực) gây ra ho thông qua con

đường hướng dây thần kinh phế vị. Chất chủ vận CB₁/CB₂ CP55940 làm giảm sự khử phân cực capsaicin, PGE₂ và muối siêu đẳng trương của chuột lang và các chế phẩm dây thần kinh phế vị ở người *in vitro* (Patel, H. J. *et al.* (2003) *British J. Pharma.* 140:261-8). Các chất chủ vận CB₁/CB₂ WIN 55212-2 đã tạo ra sự ức chế phụ thuộc liều lượng của số lần ho do capsaicin gây ra ở chuột (Morita, K. *et al.* (2003) *Eur. J. Pharmacol.* 474:269-272). Các chất chủ vận CB₁/CB₂ anandamit đã tạo ra sự ức chế phụ thuộc liều lượng của số lần ho do capsaicin gây ra ở chuột lang (Calignano, A. *et al.* (2000) *Nature* 408:96-101). Các chất đối kháng đặc hiệu CB₁ SR141716A là suy yếu các tác dụng kháng mô của WN 55212-2 và anandamit (Morita, K. *et al.* (2003) *Eur. J. Pharmacol.* 474:269-272; Calignano, A. *et al.* (2000) *Nature* 408:96-101). Chất chủ vận chọn lọc CB₂ JWH133 làm giảm capsaicin, PGE₂ và sự khử phân cực được gây ra bởi dung dịch muối ưu trương của chuột lang và các chế phẩm dây thần kinh phế vị ở người *in vitro*, và áp dụng chất chủ vận chọn lọc CB₂ JWH133 trước khi tiếp xúc với chất gây bên bệnh ho axit xitric làm giảm đáng kể ho ở các con chuột lang tỉnh táo (Patel, H. J. *et al.* (2003) *British J. Pharma.* 140:261-8). Như vậy, cả hai CB₁ và CB₂ đóng vai trò quan trọng trong việc rạo ra tác dụng chống gây ho của các canabinoit, và các chất chủ vận chọn lọc CB₁ và các chất chủ vận CB₁/CB₂ có tác dụng trong việc điều trị và/hoặc phòng ngừa ho.

6. Bệnh ung thư

Một số dòng tế bào bệnh bạch cầu và u lympho ở người, bao gồm Jurkat, Molt-4 và Sup-T1, CB₂ biểu hiện và CB₁ không biểu hiện, và các chất chủ vận của CB₂ gây chết theo chương trình ở các tế bào trong các tế bào nguyên bào lympho cấp tính ban đầu (ALL) (Nagarkatti, L. C. *et al.* US2004/0259936). Tương tự, CB₂ được biểu hiện trên các dòng tế bào u nguyên bào xộp và xử lý bằng các chất chủ vận của CB₂ gây ra hiện tượng chết theo chương trình của các tế bào này *in vitro* (Widmer, M. (2008) *J. Neurosci. Res.* 86(14):3212-20). Do vậy, các chất chủ vận chọn lọc CB₂ có tác dụng trong việc làm suy yếu sự phát triển của ác tính của hệ miễn dịch, ví dụ, bệnh bạch cầu, u lympho, và các khối rắn của chuỗi thể hệ thần kinh đệm.

Ngoài ra, như được thảo luận ở trên, các chất chủ vận chọn lọc CB₁ và các chất chủ vận CB₁/CB₂ có tác dụng trong việc làm giảm chứng đau đi kèm với bệnh ung thư (GW Pharmaceuticals press release Jan 19, 2005, Jun 19, 2007).

Tín hiệu do CB₂ gây ra liên quan đến sự ức chế phát triển *in vivo* và *in vitro* của các tế bào bệnh ung thư lành tính, mà gợi ý rằng các chất chủ vận CB₂ có tác dụng trị liệu hiệu nghiệm trong việc kiểm soát bệnh ung thư lành tính. (Inhibition of human tumour prostate PC-3 cell growth by cannabinoids R(+)-Metanandamide và JWH-015: Involvement of CB₂; Olea-Herrero, *et al. British Journal of Cancer* advance online publication 18 August 2009; doi: 10.1038/sj.bjc.6605248).

7. Thuốc tái tạo

Các chất chủ vận của CB₂ làm điều biến sự mở rộng của nhóm tổ tiên của các nơ ron trong CNS. các chất đối kháng CB₂ ức chế sự tăng sinh của các tế bào gốc thần kinh được nuôi cấy và sự tăng sinh của các tế bào tổ tiên trong SVZ của các động vật còn non, trong khi các chất chủ vận chọn lọc CB₂ làm kích thích sự tăng sinh tế bào tổ tiên *in vivo*, với tác dụng được nêu ở các động vật già hơn (Goncalves, M. B. *et al.* (2008) *Mol. Cell Neurosci.* 38(4):526-36). Như vậy, các chất chủ vận của CB₂ có tác dụng trong thuốc tái sinh, ví dụ để thúc đẩy sự mở rộng của các tế bào tổ tiên để thay thế các nơ ron mất trong quá trình tổn thương hoặc bệnh, như bệnh Alzheimer, tổn hại do đột quỵ gây ra, bệnh sa sút trí tuệ, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS) và bệnh Parkinson.

8. Một số phương án thực hiện sáng chế

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả phương pháp điều trị rối loạn CB₂ do thụ thể gây ra ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau xương ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau khớp ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau đi kèm với viêm xương khớp ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị viêm xương khớp ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng loãng xương ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng tăng cảm đau ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị loạn cảm đau ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị đau do viêm ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có

tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị đau do viêm ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị đau bệnh thần kinh ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng tăng cảm đau do bệnh thần kinh ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị nhận cảm đau cấp tính ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị đau cơ ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị đau răng ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng nhức nửa đầu và đau đầu khác ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau xảy ra như là tác dụng phụ của trị liệu ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị chứng đau đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh ung thư, đa xơ cứng, phản ứng dị ứng, hội chứng viêm thần, xơ cứng bì, viêm tuyến giáp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cơ xơ hóa, bệnh thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh hông, và bệnh tự miễn dịch, ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị tình trạng co cứng đi kèm với đa xơ cứng ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị các rối loạn tự miễn dịch ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị rối loạn tự miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm: đa xơ cứng, hội chứng Guillan-Barré, bệnh viêm đa rễ thần kinh, hủy miêlin viêm mạn tính, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng, ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị phản ứng dị ứng ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị phản ứng dị ứng đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm da dị ứng, bệnh ngứa, bệnh mề đay, bệnh hen, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mũi dị ứng, và phản vệ ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị viêm CNS ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị viêm CNS đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh Alzheimer, đột quy, bệnh sa sút trí tuệ, xơ cứng cột bên teo cơ, và virus gây suy giảm miễn dịch ở người, ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh vữa xơ động mạch ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn và viêm đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, bệnh virus, bệnh vi khuẩn, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm ruột, viêm gan tự miễn, và bệnh đái tháo đường typ 1, ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị ho ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng

điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh bạch cầu ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị u lympho ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị các khối u CNS ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh ung thư lành tính ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh Alzheimer ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị tổn hại do đột quỵ gây ra ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh sa sút trí tuệ ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị xơ cứng cột bên teo cơ ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả các phương pháp để điều trị bệnh Parkinson ở cá thể, bao gồm bước cho cá thể cần điều trị dùng, một lượng hữu hiệu có tác dụng có tác dụng điều trị của hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả hoặc được phẩm chứa nó.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị rối loạn CB₂ do thụ thể gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau xương.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau khớp.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau đi kèm với viêm xương khớp.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị viêm xương khớp.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng loãng xương.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng tăng cảm đau.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị loạn cảm đau.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị đau do viêm.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị đau do viêm.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị đau bệnh thần kinh.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng tăng cảm đau do bệnh thần kinh.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị nhận cảm đau cấp tính.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị đau cơ.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị đau răng.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng nhức nửa đầu và đau đầu khác.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau xảy ra như là tác dụng phụ của trị liệu.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị chứng đau đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh ung thư, đa xơ cứng, phản ứng dị ứng, hội chứng viêm thận, xơ cứng bì, viêm tuyến giáp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cơ xơ hóa, bệnh thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh hông, và bệnh tự miễn dịch.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị tình trạng co cứng đi kèm với đa xơ cứng.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị các rối loạn tự miễn dịch.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị rối loạn tự miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm: đa xơ cứng, hội chứng Guillan-Barré, bệnh viêm đa rễ thần kinh, hủy miêlin viêm mạn tính, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị phản ứng dị ứng.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị phản ứng dị ứng đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm da dị ứng, bệnh ngứa, bệnh mề đay, bệnh hen, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mũi dị ứng, và phản vệ.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị viêm CNS.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị viêm CNS đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh Alzheimer, đột quỵ, bệnh sa sút trí tuệ, xơ cứng cột bên teo cơ, và virus gây suy giảm miễn dịch ở người.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh vữa xơ động mạch.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn và viêm đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, bệnh virus, bệnh vi khuẩn, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm ruột, viêm gan tự miễn, và bệnh đái tháo đường typ 1.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị ho.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh bạch cầu.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị u lympho.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị các khối u CNS.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh ung thư lành tính.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh Alzheimer.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị tổn hại do đột quỵ gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh sa sút trí tuệ.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị xơ cứng cột bên teo cơ.

Một khía cạnh của sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để bào chế thuốc để điều trị bệnh Parkinson.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị cơ thể người hoặc động vật bằng cách trị liệu.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn do thụ thể canabinoit gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị CB₂ rối loạn do thụ thể gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau xương.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau khớp.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau đi kèm với viêm xương khớp.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị viêm xương khớp.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng loãng xương.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng tăng cảm đau.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị loạn cảm đau.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị đau do viêm.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị đau do viêm.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị đau bệnh thần kinh.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng tăng cảm đau do bệnh thần kinh.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị nhận cảm đau cấp tính.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị đau cơ.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị đau răng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng nhức nửa đầu và đau đầu khác.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau xảy ra như là tác dụng phụ của trị liệu.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị chứng đau đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh ung thư, đa xơ cứng, phản ứng dị ứng, hội chứng viêm thận, xơ cứng bì, viêm tuyến giáp, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau cơ xơ hóa, bệnh thần kinh liên quan đến HIV, đau dây thần kinh hông, và bệnh tự miễn dịch.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị tình trạng co cứng đi kèm với đa xơ cứng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị các rối loạn tự miễn dịch.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị rối loạn tự miễn dịch được chọn từ nhóm bao gồm: đa xơ cứng, hội chứng Guillan-Barré, bệnh viêm đa rễ

thần kinh, hủy miêlin viêm mạn tính, viêm đa khớp dạng thấp, bệnh viêm khớp vảy nến, bệnh viêm khớp đốt sống cứng khớp, và viêm khớp phản ứng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị phản ứng dị ứng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị phản ứng dị ứng đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm da dị ứng, bệnh ngứa, bệnh mề đay, bệnh hen, bệnh viêm kết mạc, bệnh viêm mũi dị ứng, và phản vệ.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị viêm CNS.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị viêm CNS đi kèm với rối loạn được chọn từ: bệnh Alzheimer, đột quỵ, bệnh sa sút trí tuệ, xơ cứng cột bên teo cơ, và virus gây suy giảm miễn dịch ở người.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh vữa xơ động mạch.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị hoạt tính tế bào miễn dịch không mong muốn và viêm đi kèm với rối loạn được chọn từ: viêm xương khớp, phản vệ, bệnh Behcet, đào thải mảnh ghép, viêm mạch, bệnh gút, viêm đốt sống, bệnh virus, bệnh vi khuẩn, bệnh luput ban đỏ, bệnh viêm ruột, viêm gan tự miễn, và bệnh đái tháo đường typ 1.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng do lão hoá.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị ho.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh bạch cầu.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị u lympho.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị các khối u CNS.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh ung thư lành tính.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh Alzheimer.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị tổn hại do đột quỵ gây ra.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh sa sút trí tuệ.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị xơ cứng cột bên teo cơ.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến hợp chất dạng tinh thể khan như được mô tả trong bản mô tả, để sử dụng trong phương pháp điều trị bệnh Parkinson.

Dược phẩm và dạng liều lượng

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm chứa hợp chất dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, và chất mang dược dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa dạng tinh thể khan của ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-

yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, và chất mang được dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các dạng liều lượng bao gồm hợp chất dạng tinh thể khan của ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic như được mô tả trong bản mô tả, và chất mang được dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình bào chế được phẩm bao gồm các bước:

1) điều chế hợp chất dạng tinh thể khan của ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo bất kỳ trong số các quy trình được mô tả trong bản mô tả; và

2) trộn hợp chất dạng tinh thể khan đã nêu của ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic với chất mang được dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các quy trình bào chế dạng liều lượng bao gồm các bước:

1) điều chế hợp chất dạng tinh thể khan của ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo bất kỳ trong số các quy trình được mô tả trong bản mô tả; và

2) trộn hợp chất dạng tinh thể khan đã nêu của ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic với chất mang được dụng.

Một khía cạnh của sáng chế đề cập đến các hợp phần bao gồm solvat như được mô tả trong bản mô tả.

Một số phương án của sáng chế bao gồm phương pháp bào chế được phẩm bao gồm bước trộn ít nhất một hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả và chất mang được dụng.

Các chế phẩm có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, thông thường bằng cách trộn (các) hợp chất hoạt tính với các chất lỏng hoặc chất mang rắn nhỏ mịn, hoặc cả hai, theo các tỷ lệ cần thiết và sau đó, nếu cần, tạo hình hỗn hợp tạo ra thành hình dạng mong muốn hoặc phân phối vào lọ nhỏ hoặc ampun mong muốn.

Các tá dược thông thường, như các chất liên kết, các chất độn, các chất làm ẩm thích có thể chấp nhận được, các chất làm trơn viên nén và các chất gây rã có thể được sử dụng trong viên nén hoặc viên nang để dùng qua đường miệng. Các chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể ở dạng của dung dịch, nhũ tương, huyền phù chứa nước hoặc dạng dầu và sirô. Theo cách khác, các chế phẩm dùng qua đường miệng có thể ở dạng bột khô mà có thể được hoàn nguyên với nước hoặc tá dược lỏng thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chất phụ gia khác như các chất tạo huyền phù hoặc tạo nhũ tương, tá dược lỏng không chứa nước (bao gồm dầu ăn), các chất bảo quản và các chất tạo hương và các chất màu có thể được bổ sung vào các chế phẩm lỏng. Các dạng liều lượng dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất của sáng chế trong tá dược lỏng thích hợp và lọc vô trùng dung dịch trước khi nạp và gắn lọ nhỏ hoặc ampun thích hợp. Các dạng này chỉ là các ví dụ mới về các phương pháp thích hợp đã được biết rõ trong lĩnh vực cho các dạng liều lượng điều chế.

Hợp chất của sáng chế có thể được phối trộn thành dược phẩm sử dụng các kỹ thuật đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các chất mang được dùng thích hợp, ngoài các chất được nêu trong bản mô tả, được biết trong lĩnh vực kỹ thuật; ví dụ, xem Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro *et al.*)

Trong khi có thể là, để sử dụng trong việc phòng bệnh hoặc chữa bệnh, hợp chất của sáng chế có thể, trong việc sử dụng theo phương pháp khác, được sử dụng làm hóa chất thô hoặc tinh khiết, tuy nhiên, tốt hơn là có mặt hợp chất hoặc thành phần hoạt tính làm chế phẩm thuốc hoặc hợp phần còn bao gồm chất mang được dùng.

Các chế phẩm được bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng, trực tràng, trong mũi, dùng tạo chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng trong âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong cơ, dưới da và trong tĩnh mạch) hoặc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách xông, thổi vào hoặc bằng miếng đắp qua da. Các miếng đắp qua da phân phối thuốc ở tỷ lệ được kiểm soát bằng cách cho

thuốc để hấp phụ theo cách hữu hiệu để sự biến chất thuốc nhỏ nhất. Thông thường, các miếng đắp qua da bao gồm lớp phía sau không thể thấm qua được, chất dính bám đơn nhạy với áp lực và lớp bảo vệ có thể tháo rời được có lớp lót tháo được. Một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này kỹ thuật sẽ hiểu và đánh giá các kỹ thuật thích hợp để sản xuất miếng đắp qua da hiệu quả mong muốn dựa trên nhu cầu của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Các hợp chất của sáng chế, cùng với chất phụ trợ, chất mang hoặc chất pha loãng thông thường, như vậy có thể được đưa vào dạng chế phẩm thuốc và các dạng liều lượng đơn vị của nó và ở dạng này có thể được sử dụng như là các chất rắn, như các viên nén hoặc các viên nang được nạp thuốc, hoặc các chất lỏng như các dung dịch, các huyền phù, nhũ tương, cồn ngọt, các gel hoặc các viên nang được nạp với các chất này, tất cả để sử dụng qua đường miệng, ở dạng thuốc đạn để dùng qua trực tràng; hoặc ở dạng dung dịch vô trùng dùng để tiêm để dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da). Các dược phẩm này và các dạng liều lượng đơn vị của nó có thể bao gồm các thành phần thông thường theo các tỷ lệ thông thường, có hoặc không có các thành phần hoạt tính hoặc các nguyên lý và các dạng liều lượng đơn vị này có thể chứa lượng hữu hiệu thích hợp bất kỳ của thành phần hoạt tính tương xứng với khoảng liều lượng được dự định cần được sử dụng hằng ngày.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm có thể ở dạng của, ví dụ, viên nén, viên nang, huyền phù hoặc dạng lỏng. Dược phẩm này tốt hơn là được tạo ra dưới dạng đơn vị liều lượng chứa lượng cụ thể của thành phần hoạt tính. Các ví dụ của các đơn vị liều lượng này là viên nang, các viên nén, thuốc bột, thuốc hạt hoặc huyền phù, với các chất phụ gia thông thường như lactoza, mannitol, bột ngô hoặc bột khoai tây; với các chất liên kết như xenluloza dạng tinh thể, các dẫn xuất xenluloza, acacia, bột ngô hoặc các gelatin; với các chất làm phân rã như bột ngô, bột khoai tây hoặc natri carboxymetyl-xenluloza; và với các chất làm trơn như bột talc hoặc magie stearat. Thành phần hoạt tính này cũng có thể được sử dụng bằng cách tiêm dưới dạng hợp phần trong đó, ví dụ, nước muối, dextroza hoặc nước có thể được dùng làm chất mang được dụng thích hợp.

Các hợp chất của sáng chế hoặc solvat, hydrat hoặc dẫn xuất có chức năng sinh lý của nó có thể được dùng làm các thành phần hoạt tính trong dược phẩm, đặc biệt là các chất điều biến thụ thể cannabinoid. Thuật ngữ “thành phần hoạt tính” được định nghĩa

trong trường hợp của “dược phẩm” và đề cập đến thành phần của dược phẩm mà tạo ra tác dụng dược lý ban đầu, là ngược với “thành phần không hoạt tính” mà thông thường sẽ được ghi nhận là không tạo ra lợi ích về thuốc.

Liều lượng khi sử dụng các hợp chất của sáng chế có thể thay đổi trong giới hạn rộng và vì nó là thông thường và được bác sĩ biết rõ, trong mỗi trường hợp cần được tạo ra cho các điều kiện riêng. Nó phụ thuộc, ví dụ, vào bản chất và mức độ nghiêm trọng của bệnh cần được điều trị, vào tình trạng của bệnh nhân, vào hợp chất được sử dụng hoặc vào xem là tình trạng bệnh cấp tính hay mạn tính được điều trị hoặc việc phòng bệnh được thực hiện hoặc vào xem là có các chất hoạt tính khác được sử dụng hay không ngoài các hợp chất của sáng chế. Các liều lượng minh họa của sáng chế bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, khoảng 0,001 mg đến 5000 mg, khoảng 0,001 mg đến 2500 mg, khoảng 0,001 mg đến 1000 mg, 0,001 mg đến 500 mg, 0,001 mg đến 250 mg, khoảng 0,001 mg đến 100 mg, khoảng 0,001 mg đến 50 mg đến khoảng 0,001 mg đến 25 mg. Có thể sử dụng nhiều liều trong một ngày, đặc biệt là khi cần sử dụng các lượng tương đối lớn, ví dụ 2, 3 hoặc 4 liều. Tùy thuộc vào cá thể và khi thích hợp từ bác sĩ của bệnh nhân hoặc người chăm sóc bệnh nhân có thể là cần thiết để trệch hướng phía trên hoặc phía dưới khỏi liều được mô tả trong bản mô tả.

Lượng thành phần hoạt tính, hoặc muối hoạt tính hoặc dẫn xuất của nó, cần để sử dụng trong việc điều trị sẽ thay đổi không chỉ với muối cụ thể được chọn mà còn với đường dùng, bản chất của tình trạng bệnh đang được điều trị và độ tuổi và tính trạng bệnh của bệnh nhân và cuối cùng sẽ là theo sự thận trọng của bác sĩ điều trị hoặc bác sĩ lâm sàng. Nhìn chung, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu làm thế nào đối với các số liệu *in vivo* ngoại suy thu được trong hệ thống mẫu, thông thường mẫu động vật, đến mẫu khác, như người. Trong một số trường hợp, các phép ngoại suy này chỉ có thể dựa trên khối lượng của mẫu động vật so với các mẫu khác, như động vật có vú, tốt hơn là người, tuy nhiên, thông thường hơn, các phép ngoại suy này không đơn giản là dựa vào khối lượng, mà còn vào một loạt các yếu tố. Các yếu tố minh họa bao gồm loại, độ tuổi, trọng lượng, giới tính, chế độ ăn và tình trạng y tế của bệnh nhân, mức độ nghiêm trọng của bệnh, đường dùng, xem xét dược lý như các profin hoạt tính, hiệu quả, dược động học và độc tính học của hợp chất cụ thể được sử dụng, có hay không sử dụng hệ thống vận chuyển thuốc, vào xem là tình trạng bệnh cấp tính hay mạn tính đang được điều trị hoặc phòng bệnh đã được thực hiện hay chưa

hoặc phụ thuộc vào xem là có các chất hoạt tính khác được sử dụng hay không ngoài các hợp chất của sáng chế và là một phần của hỗn hợp thuốc. Chế độ liều lượng để điều trị tình trạng bệnh bằng các hợp chất và/hoặc các hợp phần của sáng chế được lựa chọn theo các yếu tố như được nêu trên. Như vậy, chế độ liều lượng thực tế được sử dụng có thể thay đổi rộng và do đó có thể chệch khỏi chế độ liều lượng được ưu tiên và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng liều lượng và chế độ liều lượng nằm ngoài khoảng thông thường này có thể được thử nghiệm và, khi cần, có thể được sử dụng trong các phương pháp của sáng chế này.

Liều lượng mong muốn thông thường có thể được trình bày ở dạng liều lượng đơn hoặc dưới dạng liều được chia nhỏ được dùng ở các khoảng thời gian thích hợp, ví dụ, là hai, ba, bốn hoặc nhiều liều phụ một ngày. Chính liều phụ này có thể được chia thêm nữa, chẳng hạn, thành một số lần dùng rời rạc cách nhau không nghiêm ngặt về thời gian. Liều lượng hằng ngày có thể được chia nhỏ, đặc biệt là khi dùng lượng tương đối lớn khi cần, thành vài lần, ví dụ dùng 2, 3 hoặc 4 phần. Nếu cần, tùy thuộc vào thói quen của từng người, có thể là không cần phải đúng phía trên hoặc phía dưới liều lượng dùng hằng ngày được quy định.

Các hợp chất của sáng chế có thể được dùng trong khoảng thay đổi rộng ở dạng dùng qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa. Sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này là các dạng liều lượng sau đây có thể bao gồm, làm thành phần hoạt tính, hợp chất của sáng chế hoặc muối được dùng, solvat hoặc hydrat của hợp chất của sáng chế.

Để bào chế được phẩm từ các hợp chất của sáng chế, sự lựa chọn chất mang được dùng có thể là chất rắn, chất lỏng hoặc hỗn hợp của cả hai dạng này. Các chế phẩm dạng rắn bao gồm thuốc bột, các viên nén, viên thuốc tròn, viên nang, viên con nhộng, viên đạn và hạt có thể phân tán được. Chất mang rắn có thể là một hoặc nhiều chất mà cũng có thể hoạt động như là các chất pha loãng, chất tạo hương, các chất hòa tan, các chất làm trơn, chất tạo huyền phù, chất liên kết, chất bảo quản, chất làm phân rã viên nén, hoặc nguyên liệu tạo nang.

Ở dạng thuốc bột, chất mang có thể là chất rắn nhỏ mịn mà trong hỗn hợp với thành phần hoạt tính nhỏ mịn.

Trong các viên nén, thành phần hoạt tính này được trộn với chất mang có khả năng liên kết cần thiết theo các tỷ lệ thích hợp và được nén thành hình dạng và kích cỡ mong muốn.

Các thuốc bột và các viên nén có thể chứa phần trăm khối lượng thay đổi của hoạt chất. Lượng mang tính minh họa trong thuốc bột hoặc viên nén có thể chứa từ 0,5 đến 90% của hợp chất hoạt tính; tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ biết khi khối lượng nằm ngoài khoảng này là cần thiết. Các chất mang thích hợp cho các thuốc bột và các viên nén là magie cacbonat, magie stearat, bột talc, đường, lactoza, pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, sáp nóng chảy thấp, bơ ca cao và chất tương tự. Thuật ngữ “điều chế” bao gồm chế phẩm của hợp chất hoạt tính với nguyên liệu bao nang như chất mang tạo ra viên nang trong đó thành phần hoạt tính này, có hoặc không có chất mang, được bao quanh bởi chất mang, như vậy là có sự liên quan đến nó. Tương tự, viên con nhộng và viên thuốc hình thoi được bao gồm, các viên nén, thuốc bột, viên nang, viên thuốc tròn, viên con nhộng và viên thuốc hình thoi có thể được sử dụng ở dạng rắn thích hợp để dùng qua đường miệng.

Để điều chế viên đạn, sáp nóng chảy thấp, như hỗn hợp của các glyxerit của axit béo hoặc bơ ca cao, đầu tiên được nóng chảy và thành phần hoạt tính này được phân tán một cách đồng nhất trong đó, như bằng cách khuấy. Hỗn hợp đồng nhất được nóng chảy này sau đó được rót vào các khuôn có kích thước thông thường, được làm lạnh và nhờ đó để hóa rắn.

Các chế phẩm thích hợp để dùng trong âm đạo có thể được trình bày dưới dạng có thể được trình bày dưới dạng các viên thuốc đặt âm đạo, băng vệ sinh cho vào âm đạo, kem, gel, thuốc nhão, bột hoặc thuốc phun chứa ngoài thành phần hoạt tính, các chất mang này như được biết trong lĩnh vực kỹ thuật là thích hợp.

Các chế phẩm dạng lỏng bao gồm các dung dịch, các huyền phù và nhũ tương, ví dụ, nước hoặc các dung dịch nước-propylen glycol. Ví dụ, các chế phẩm lỏng tiêm ngoài đường tiêu hóa có thể được phối trộn dưới dạng dung dịch trong dung dịch polyetylen glycol chứa nước. Các chế phẩm thuốc tiêm, ví dụ, các huyền phù dùng để tiêm chứa nước vô trùng hoặc các huyền phù dạng dầu có thể được phối trộn theo kỹ thuật đã biết bằng cách sử dụng các chất làm phân tán hoặc tạo ẩm thích hợp và chất

tạo huyền phù. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch tiêm vô trùng hoặc huyền phù trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc có thể chấp nhận ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, dưới dạng dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các tá dược lỏng và dung môi có thể chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi, vô trùng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo huyền phù. Cho mục đích này, dầu không bay hơi nhẹ bất kỳ có thể được sử dụng bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic tìm thấy ứng dụng trong chế phẩm thuốc tiêm.

Các hợp chất theo sáng chế như vậy có thể được phối trộn để dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ bằng cách tiêm, ví dụ tiêm liều lớn hoặc truyền liên tục) và có thể được trình bày ở dạng liều lượng đơn vị trong các ampun, các xy lanh đã được nạp thuốc trước, truyền thể tích nhỏ hoặc trong thiết bị chứa nhiều liều với chất bảo quản được bổ sung. Các dược phẩm này có thể tạo ra dưới các dạng như huyền phù, dung dịch, hoặc nhũ tương trong các tá dược lỏng dạng dầu hoặc chứa nước và có thể chứa các chất tạo công thức như chất tạo huyền phù, chất làm ổn định và/hoặc chất làm phân tán. Theo cách khác, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột, thu được bằng cách phân tách vô trùng của dung dịch rắn vô trùng hoặc bằng cách làm đông khô từ dung dịch, để tạo thành tá dược lỏng thích hợp, ví dụ nước vô trùng, không có pyrogen, trước khi sử dụng.

Các chế phẩm chứa nước thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được điều chế bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thành phần hoạt tính này trong nước và bổ sung các chất màu, hương liệu, chất làm ổn định và làm đặc thích hợp, khi cần.

Các huyền phù chứa nước thích hợp để dùng qua đường miệng có thể được sản xuất bằng cách làm phân tán thành phần hoạt tính nhỏ mịn trong nước với nguyên liệu nhót, như gôm tự nhiên hoặc tổng hợp, nhựa, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, hoặc chất tạo huyền phù đã được biết rõ khác.

Cũng được bao gồm là các chế phẩm dạng rắn mà có thể được chuyển hóa, ngay trước khi sử dụng, thành các chế phẩm dạng lỏng để dùng qua đường miệng. Các dạng lỏng này bao gồm các dung dịch, các huyền phù và nhũ tương. Các chế phẩm này có thể chứa, ngoài thành phần hoạt tính, các chất màu, hương liệu, chất làm ổn định,

chất đậm, chất tạo ngọt nhân tạo và tự nhiên, các chất làm phân tán, các chất làm đặc, các chất hòa tan và các chất tương tự.

Để dùng tại chỗ vào biểu bì, các hợp chất theo sáng chế có thể được lập công thức dưới dạng thuốc bôi, kem hoặc thuốc lỏng, hoặc dưới dạng miếng đắp qua da.

Thuốc mỡ và thuốc dạng kem có thể, ví dụ, được phối trộn với chất nền chứa nước hoặc dạng dầu với bổ sung chất làm đặc và/hoặc tạo gel thích hợp. Các dung dịch lỏng có thể được phối trộn với chất nền chứa nước hoặc dạng dầu và nhìn chung cũng sẽ chứa một hoặc nhiều chất tạo nhũ tương, chất làm ổn định, chất làm phân tán, chất tạo huyền phù, chất làm đặc, hoặc chất màu.

Các chế phẩm thích hợp để dùng tại chỗ trong miệng bao gồm viên thuốc hình thoi bao gồm tác nhân hoạt tính trong nền có hương liệu, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan; các viên thuốc hình thoi bao gồm thành phần hoạt tính trong chất nền trợ như gelatin và glyxerin hoặc sucroza và acaxia; và nước súc miệng bao gồm thành phần hoạt tính trong chất mang lỏng thích hợp.

Dung dịch hoặc các huyền phù được áp dụng một cách trực tiếp vào hốc mũi bằng các cách thông thường, ví dụ trong ống nhỏ giọt, pipet hoặc bình phun. Các chế phẩm có thể được tạo ra ở dạng một liều hoặc nhiều liều. Trong trường hợp nhiều liều của ống nhỏ giọt hoặc pipet, trường hợp này có thể đạt được bằng cách áp dụng cho bệnh nhân thể tích thích hợp được xác định trước của dung dịch hoặc huyền phù. Trong trường hợp của bình phun, trường hợp này có thể đạt được ví dụ bằng bơm phun có dụng cụ đo.

Việc áp dụng vào đường hô hấp cũng có thể đạt được bằng chế phẩm sol khí trong đó thành phần hoạt tính được cung cấp trong bình phun có áp với chất đẩy thích hợp. Nếu các hợp chất của sáng chế hoặc các dược phẩm chứa chúng được sử dụng dưới dạng sol khí, ví dụ là dạng sol khí dùng trong mũi hoặc bằng cách xông, điều này có thể được tiến hành, ví dụ, bằng cách sử dụng bình phun, ống phun, ống phun của bơm, thiết bị xông, thiết bị xông có dụng cụ đo hoặc thiết bị xông thuốc bột khô. Các dạng thuốc để áp dụng các hợp chất của sáng chế là dạng sol khí có thể được điều chế bằng các quy trình đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ. Để điều chế chúng, ví dụ, dung dịch hoặc chất làm phân tán của các hợp chất của sáng chế trong nước, các hỗn hợp nước/rượu hoặc dung dịch nước muối thích hợp có

thể được sử dụng bằng cách sử dụng các chất phụ gia thông thường, ví dụ rượu benzylic hoặc chất bảo quản thích hợp khác, các chất tăng cường hấp phụ để làm tăng độ sinh khả dụng, các chất hòa tan, các chất làm phân tán và các chất khác và, nếu cần, các chất đẩy thông thường, ví dụ bao gồm cacbon dioxit, các CFC, như, diclodi-flometan, tricloflometan, hoặc diclotetrafloetan; và các chất tương tự. Các dạng sol khí thông thường cũng có thể chứa chất hoạt động bề mặt như lexithin. Liều lượng thuốc có thể được không chế bằng cách đưa van định lượng.

Trong các chế phẩm để dùng cho đường hô hấp, bao gồm các chế phẩm dùng trong mũi, hợp chất này nhìn chung sẽ có cỡ hạt nhỏ ví dụ khoảng 10 micron hoặc nhỏ hơn. Cỡ hạt này có thể thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách nghiền mịn. Khi muốn, có thể sử dụng các chế phẩm được làm thích ứng để tạo ra giải phóng kéo dài thành phần hoạt tính.

Theo cách khác các thành phần hoạt tính có thể được tạo ra dưới dạng thuốc bột khô, ví dụ, hỗn hợp bột của hợp chất trong chất nền bột thích hợp như lactoza, tinh bột, dẫn xuất tinh bột như hydroxypropylmetyl xenluloza và polyvinylpyrrolidon (PVP). Thông thường, chất mang dạng bột sẽ tạo thành gel trong hốc mũi. Hợp phần bột này có thể được trình bày ở dạng liều lượng đơn vị ví dụ trong viên nang hoặc hộp của, ví dụ, gelatin, hoặc bao bì xộp mà từ đó thuốc bột có thể được sử dụng bằng cách xông.

Các chế phẩm thuốc tốt hơn là ở các dạng liều lượng đơn vị. Ở dạng này, chế phẩm này được chia nhỏ thành liều lượng đơn vị chứa lượng thích hợp của thành phần hoạt tính này. Dạng liều lượng đơn vị có thể là chế phẩm được đóng gói, gói này có chứa lượng rời rạc của chế phẩm, như các viên nén được đóng gói, viên nang và thuốc bột trong các lọ nhỏ hoặc các ampun. Đồng thời, dạng liều lượng đơn vị có thể là viên nang, viên nén, viên nhện, hoặc chính viên thuốc hình thoi, hoặc nó có thể là số thích hợp bất kỳ trong số các dạng này ở dạng được đóng gói.

Các viên nén hoặc viên nang để dùng qua đường miệng và các chất lỏng để dùng trong tĩnh mạch là các hợp phần được ưu tiên.

Các hợp chất theo sáng chế tùy ý có thể tồn tại dưới dạng các muối được dùng bao gồm các muối công axit được dùng được điều chế từ các axit được dùng không độc bao gồm các axit vô cơ và hữu cơ. Các axit đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric,

axit etensulfonic, axit dicloaxetic, axit formic, axit fumaric, axit gluconic, axit glutamic, axit hippuric, axit bromhydric, axit clohydric, axit isethionic, axit lactic, axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit muxic, axit nitric, axit oxalic, axit pamoic, axit pantothenic, axit phosphoric, axit suxinic, axit sulfuric, axit tartric, axit oxalic, axit p-toluensulfonic và các axit tương tự. Các hợp chất nhất định của sáng chế mà chứa nhóm chức axit carboxylic tùy ý có thể tồn tại dưới dạng các muối được dụng chứa các cation kim loại được dụng không độc và các cation thu được từ các bazơ hữu cơ. Các kim loại đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhôm, canxi, lithi, magie, kali, natri, kẽm và các kim loại tương tự. Theo một số phương án, kim loại được dụng này là natri. Các bazơ hữu cơ đại diện bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, benzathin (N^1, N^2 -dibenzyletan-1,2-diamin), cloprocain (2-(diethylamino)etyl 4-(cloamino)benzoat), cholin, dietanolamin, etylendiamin, meglumin ((2*R*,3*R*,4*R*,5*S*)-6-(metylaminohexan-1,2,3,4,5-pentaol), procain (2-(diethylamino)etyl 4-aminobenzoat), và các chất tương tự. Các muối được dụng nhất định được liệt kê trong Berge, *et al.*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66:1-19 (1977).

Các muối cộng axit có thể thu được dưới dạng các sản phẩm trực tiếp của việc tổng hợp hợp chất. Theo phương pháp khác, bazơ tự do có thể được hòa tan trong dung môi thích hợp chứa axit thích hợp và muối này được phân tách bằng cách làm bốc hơi dung môi hoặc theo cách khác tách muối và dung môi này. Các hợp chất của sáng chế này có thể tạo thành các solvat bằng các dung môi có trọng lượng phân tử thấp tiêu chuẩn bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Các hợp chất của sáng chế có thể được chuyển hóa thành “tiền dược chất.” Thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ các hợp chất mà đã được biến đổi với các nhóm hóa học cụ thể đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật và khi được áp dụng vào các nhóm riêng này phải qua sự biến nạp sinh học để tạo ra hợp chất gốc. Tiền dược chất như vậy có thể được xem xét như là các hợp chất của sáng chế chứa một hoặc nhiều nhóm bảo vệ không độc được biệt hóa được sử dụng theo cách tạm thời để làm biến đổi hoặc loại bỏ đặc tính của hợp chất. Theo một khía cạnh chung, phương pháp “tiền dược chất” được sử dụng để tạo dễ dàng cho sự hấp phụ qua đường miệng. Bàn luận kỹ lưỡng được đưa ra trong tài liệu: T. Higuchi and V. Stella, *Pro-Drug as Novel Delivery Systems* Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series; và trong tài liệu: *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American

Pharmaceutical Association và Pergamon Press, 1987, cả hai tài liệu được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

Một số phương án của sáng chế bao gồm phương pháp bào chế dược phẩm cho “trị liệu kết hợp” bao gồm việc trộn ít nhất một hợp chất theo bất kỳ trong số các phương án hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả, cùng với ít nhất một chất được lý đã biết như được mô tả trong bản mô tả và chất mang dược dụng.

Lưu ý rằng khi các chất điều biến thụ thể canabinoit được dùng làm thành phần hoạt tính trong dược phẩm, các chất này không được dự định để sử dụng chỉ ở người, nhưng ở các động vật có vú khác không phải là người. Thực tế, những bước tiến gần đây trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe động vật mà sự xem xét được đưa ra đối với việc sử dụng các chất hoạt tính, như các chất điều biến thụ thể canabinoit, để điều trị bệnh hoặc rối loạn có liên quan đến thụ thể canabinoit ở các động vật làm bạn (ví dụ, mèo, chó, v.v.) và ở các động vật là thú nuôi (ví dụ, bò, gà, v.v.). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dễ dàng tin rằng với sự hiểu biết việc sử dụng các hợp chất trong sự sắp đặt này.

Các hydrat và các solvat

Được hiểu rằng khi cụm từ “các muối dược dụng, các solvat, và các hydrat” hoặc cụm từ “muối dược dụng, solvat, hoặc hydrat” được sử dụng khi đề cập đến các hợp chất được mô tả trong bản mô tả, nó bao gồm các solvat dược dụng và/hoặc các hydrat của các hợp chất, các muối dược dụng của các hợp chất, cũng như các solvat và/hoặc các hydrat dược dụng của các muối dược dụng của các hợp chất. Cũng được hiểu rằng khi cụm từ “các solvat và các hydrat dược dụng” hoặc cụm từ “solvat và/hoặc hydrat dược dụng” được dùng khi đề cập đến các muối được mô tả trong bản mô tả, nó bao gồm các solvat và/hoặc các hydrat dược dụng của các muối này.

Sẽ là rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này rằng các dạng liều lượng được mô tả trong bản mô tả có thể bao gồm, làm thành phần hoạt tính, hoặc hợp chất được mô tả trong bản mô tả hoặc muối dược dụng hoặc dưới dạng solvat và/hoặc hydrat dược dụng của nó. Ngoài ra, các hydrat và các solvat khác nhau của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả và các muối của chúng sẽ tìm thấy ứng dụng làm các chất trung gian trong việc bào chế dược phẩm. Các quy trình thông thường để sản xuất và nhận diện các hydrat và các solvat thích hợp, ngoài các chất

được nêu trong bản mô tả, đã được các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này biết rõ; xem ví dụ, các trang 202-209 của K.J. Guillory, "Generation of Polymorphs, Hydrats, Solvats, và Amorphous Solids," trong tài liệu: Hiện tượng đa hình in Pharmaceutical Solids, ed. Harry G. Britain, Vol. 95, Marcel Dekker, Inc., New York, 1999. Do vậy, theo một khía cạnh khác, sáng chế liên quan đến các phương pháp sử dụng các hydrat và các solvat của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả và/hoặc các muối được dụng của chúng, rằng có thể được phân lập và được đặc trưng bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, như, phân tích nhiệt trọng trường (TGA), TGA-phổ khối, TGA-Phổ hồng ngoại, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), chuẩn độ Karl Fisher, nhiễu xạ tia X phân giải cao, và các phương pháp tương tự. Có một vài công ty trên thị trường mà cung cấp các dịch vụ nhanh và hiệu quả để nhận diện các solvat và các hydrat trên cơ sở thông thường. Ví dụ các công ty đưa ra các dịch vụ này bao gồm Wilmington PharmaTech (Wilmington, DE), Avantium Technologies (Amsterdam) và Aptuit (Greenwich, CT).

Các dạng đa hình và dạng đa hình giả

Hiện tượng đa hình là khả năng của một chất tồn tại dưới dạng hai hoặc nhiều pha dạng tinh thể mà có sự sắp đặt và/hoặc cấu hình của các phân tử trong mạng tinh thể. Các dạng đa hình thể hiện cùng tính chất ở trạng thái lỏng hoặc khí nhưng chúng có đặc tính khác biệt ở trạng thái rắn.

Bên cạnh dạng đa hình một thành phần, các thuốc cũng có thể tồn tại dưới dạng các muối và các pha tinh thể đa thành phần khác. Ví dụ, các solvat và các hydrat có thể chứa lẫn lộn vật chủ API và hoặc dung môi hoặc các phân tử nước, như là vật ký sinh. Tương tự, khi hợp chất ký sinh là rắn ở nhiệt độ trong phòng, dạng tạo ra thường được gọi là đồng tinh thể. Các muối, các solvat, các hydrat và các đồng tinh thể có thể thể hiện hiện tượng đa hình như vậy. Các pha tinh thể mà có cùng vật chủ API giống nhau, nhưng khác liên quan đến vật ký sinh của chúng, có thể được gọi là các dạng đa hình giả của dạng đa hình kia.

Các solvat chứa các phân tử của dung môi của sự kết tinh trong mạng tinh thể xác định. Các solvat, trong đó dung môi của sự kết tinh là nước, được gọi là các hydrat. Do nước là phân tử cấu thành của không khí, các hydrat của các thuốc có thể được tạo ra một cách dễ dàng.

Để làm ví dụ, Stahly gần đây đã công bố màn hình đa hình của 245 hợp chất bao gồm “một loạt rộng của các loại cấu trúc” bộc lộ rằng khoảng 90% trong số chúng thể hiện các dạng rắn. Toàn thể, khoảng một nửa hợp chất là dạng đa hình, thường có một đến ba dạng. Khoảng một phần ba trong số các hợp chất tạo thành các hydrat, đến khoảng một phần ba tạo thành các solvat. Các số liệu từ các màn hình đồng tinh thể của 64 hợp chất cho thấy rằng 60% đồng tinh thể được tạo thành không phải các hydrat hoặc các solvat. (G. P. Stahly, *Crystal Growth & Design* (2007), 7(6), 1007-1026).

Tính hữu dụng khác

Mục đích khác của sáng chế đề cập đến các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ của sáng chế mà sẽ có tác dụng không chỉ ở hình ảnh âm thanh mà còn ở trong các thử nghiệm, cả *in vitro* và *in vivo*, để định vị trí và định lượng các thụ thể canabinoit trong các mẫu mô, bao gồm người và để nhận diện các phối tử thụ thể canabinoit bằng cách ức chế liên kết của hợp chất được gắn nhãn phóng xạ. Mục đích khác của sáng chế này để phát triển các thử nghiệm thụ thể canabinoit mới của nó bao gồm các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ này.

Sáng chế bao gồm các dạng tinh thể được gắn nhãn đẳng hướng của sáng chế. Các hợp chất được gắn nhãn đẳng hướng hoặc được gắn nhãn phóng xạ là các hợp chất mà giống hệt với các hợp chất được bộc lộ trong bản mô tả, nhưng có thực tế rằng một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế hoặc được thế bằng một nguyên tử có khối nguyên tử hoặc số khối khác với khối nguyên tử hoặc số khối được tìm thấy thông thường nhất trong tự nhiên. Các đồng vị phóng xạ mà có thể được đưa vào trong các hợp chất của sáng chế bao gồm nhưng không bị giới hạn ở ^2H (cũng được ký hiệu là D đối với deuteri), ^3H (còn được ký hiệu là T đối với triti), ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{18}F , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br , ^{82}Br , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I và ^{131}I . Chất đồng vị phóng xạ mà được đưa vào trong các hợp chất được gắn nhãn phóng xạ sẽ phụ thuộc vào ứng dụng cụ thể của hợp chất được gắn nhãn phóng xạ đó. Ví dụ, đối với các thử nghiệm gắn nhãn thụ thể canabinoit *in vitro* và thử nghiệm cạnh tranh, các hợp chất mà đưa ^3H , ^{14}C , ^{82}Br , ^{125}I , ^{131}I hoặc ^{35}S nhìn chung sẽ là hữu ích nhất. Đối với các ứng dụng hình ảnh phóng xạ ^{11}C , ^{18}F , ^{125}I , ^{123}I , ^{124}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br hoặc ^{77}Br nhìn chung sẽ là hữu ích nhất.

Được hiểu rằng “được gắn nhãn phóng xạ” hoặc “hợp chất được gắn nhãn” là dạng tinh thể của hợp chất 1 mà đã được đưa vào ít nhất một chất đồng vị phóng xạ; theo một số phương án chất đồng vị phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^3H , và ^{14}C .

Các dạng tinh thể được gắn nhãn đẳng hướng nhất định của sáng chế là hữu ích trong thử nghiệm phân bố hợp chất và/hoặc thử nghiệm phân bố mô chất nền. Theo một số phương án chất đồng vị phóng xạ ^3H và/hoặc các chất đồng vị ^{14}C là hữu ích trong các nghiên cứu này. Ngoài ra, sự thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơ-te-ri (tức là, ^2H) có thể mang lại một số ưu điểm trị liệu nhất định do sự ổn định chuyển hóa lớn hơn (ví dụ, chu kỳ bán hủy *in vivo* tăng hoặc yêu cầu liều lượng giảm) và do vậy trong một số trường hợp có thể được ưu tiên. Các dạng tinh thể được gắn nhãn đồng vị của sáng chế nhìn chung có thể được điều chế theo các quy trình tương tự với các quy trình được bộc lộ trong ví dụ dưới đây, bằng cách thay thế chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị đối với chất phản ứng không được gắn nhãn đồng vị. Các phương pháp tổng hợp khác mà hữu ích được thảo luận dưới đây. Ngoài ra, cần hiểu rằng tất cả các nguyên tử được thể hiện trong các hợp chất của sáng chế có thể hoặc là chất đồng vị của các nguyên tử như vậy xuất hiện thông thường nhất hoặc chất đồng vị phóng xạ scarcer hoặc chất đồng vị không có hoạt tính phóng xạ.

Các phương pháp tổng hợp đến đưa các chất đồng vị phóng xạ vào trong các hợp chất hữu cơ là có thể áp dụng cho các hợp chất của sáng chế và đã được biết rõ trong lĩnh vực. Các phương pháp tổng hợp này, ví dụ, đưa mức hoạt tính triti vào trong các phân tử đích, là như sau:

A. Khử có xúc tác bằng khí triti: Quy trình này thường tạo ra các sản phẩm hoạt tính đặc biệt cao và cần các tiền chất được halogen hóa hoặc chưa bão hòa.

B. Khử bằng natri bohydrua [^3H]: Quy trình này khá rẻ và đòi hỏi các tiền chất chứa các nhóm chức có thể khử được như các aldehyt, các keton, các lacton, các este và các chất tương tự.

C. Khử bằng lithi nhôm hydrua [^3H]: Quy trình này đưa ra sản phẩm gần như có hoạt tính đặc hiệu theo lý thuyết. Nó cũng yêu cầu các tiền chất chứa các nhóm chức có thể khử được như các aldehyt, các keton, các lacton, các este và các chất tương tự.

D. Gắn nhãn lộ khí triti: Quy trình này liên quan đến các tiền chất phơi chứa các proton có thể trao đổi được với khí triti với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp.

E. *N*-metyl hóa sử dụng Metyl Iodua [^3H]: Quy trình này thường được dùng để điều chế các sản phẩm *O*-metyl hoặc *N*-metyl (3*H*) bằng cách xử lý các tiền chất thích hợp bằng metyl iodua có hoạt tính đặc biệt cao (3*H*). Phương pháp này nhìn chung cho phép hoạt tính đặc biệt cao hơn, như ví dụ, khoảng 70-90 Ci/mmol.

Các phương pháp tổng hợp để đưa các mức hoạt tính của ^{125}I vào các phân tử đích bao gồm:

A. Sandmeyer và các phản ứng tương tự: Quy trình này biến nạp aryl amin hoặc heteroaryl amin thành muối diazoni, như muối diazoni tetrafloroborat và sau đó thành hợp chất được gắn nhãn ^{125}I sử dụng Na^{125}I . Quy trình được thể hiện được báo cáo bởi Zhu, G-D. và các đồng tác giả trong *J. Org. Chem.*, 2002, 67, 943-948.

B. Ortho ^{125}I hóa của các phenol: Quy trình cho phép đưa ^{125}I ở vị trí ortho của phenol như được báo cáo bởi Collier, T. L. và các đồng tác giả trong *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, 1999, 42, S264-S266.

C. Sự trao đổi aryl và heteroaryl bromua với ^{125}I : Phương pháp này nhìn chung là quy trình hai bước. Bước thứ nhất là chuyển hóa aryl hoặc heteroaryl bromua thành chất trung gian tri-alkyltin tương ứng bằng cách sử dụng ví dụ, phản ứng xúc tác bằng Pd [tức là $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$] hoặc thông qua aryl hoặc heteroaryl lithi, với sự có mặt của tri-alkyltinhalogenua hoặc hexaalkylditin [ví dụ, $(\text{CH}_3)_3\text{SnSn}(\text{CH}_3)_3$]. Quy trình minh họa được báo cáo bởi Le Bas, M.-D. và các đồng tác giả trong *J. Labelled Compd. Radiopharm.* 2001, 44, S280-S282.

Hợp chất thụ thể canabinoit được gắn nhãn phóng xạ có thể được sử dụng trong phản ứng sàng lọc để nhận diện /đánh giá các hợp chất. Trong các thuật ngữ chúng, hợp chất mới được tổng hợp hoặc được xác định (tức là, hợp chất thử nghiệm) có thể được đánh giá về khả năng của nó để làm giảm liên kết của “Hợp chất 1 được gắn nhãn phóng xạ” vào thụ thể canabinoit. Do vậy, khả năng của hợp chất thử nghiệm cạnh tranh với “Hợp chất 1 được gắn nhãn phóng xạ” để liên kết với thụ thể canabinoit có liên quan một cách trực tiếp với ái lực liên kết của nó.

Các hợp chất được gắn nhãn nhất định của sáng chế liên kết với các thụ thể canabinoit nhất định. Trong một phương án, hợp chất được gắn nhãn có IC_{50} nhỏ hơn khoảng 500 μM , theo phương án khác nữa, hợp chất được gắn nhãn có IC_{50} nhỏ hơn khoảng 100 μM , theo phương án khác nữa, hợp chất được gắn nhãn có IC_{50} nhỏ hơn

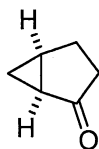
khoảng 10 μM , theo phương án khác nữa, hợp chất được gắn nhãn có IC_{50} nhỏ hơn khoảng 1 μM và theo một phương án khác nữa, chất ức chế được gắn nhãn IC_{50} nhỏ hơn khoảng 0,1 μM .

Những sử dụng khác của các thụ thể được bộc lộ và các phương pháp sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này dựa vào, *không kể các đối tượng khác*, xem xét bản mô tả này.

Như được mô tả, các bước của các phương pháp của sáng chế không cần thực hiện theo một số lần cụ thể hoặc theo trình tự cụ thể bất kỳ. Các mục đích khác, các ưu điểm và các dấu hiệu mới của sáng chế sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này khi xem xét các phần ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, mà mang tính minh họa và không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymethyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa [a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).



Bước A: Điều chế hợp chất (1*S*,5*R*)-bixyclo[3.1.0]hexan-2-on.

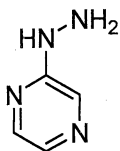
Bổ sung từng giọt dung dịch hexan 2,5*M* của *n*-BuLi (489 mL, 1223mmol) vào dung dịch được khuấy gồm (S)-2-(but-3-enyl)oxiran (100g, 1019mmol) và 2,2,6,6-tetramethylpiperidin (86 mL, 509mmol) trong MTBE (1000 mL), được làm lạnh trong bể đá khô/axeton, ở tốc độ để duy trì nhiệt độ bên trong từ -12 đến -5°C (thời gian bổ sung = 1 giờ). Sau khi bổ sung xong, phản ứng được khuấy thêm một giờ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5 đến 0°C.

Trong khi vẫn ở nhiệt độ 0°C, bổ sung HCl nước 3*M* (545 mL) (ban đầu từng giọt) đồng thời khuấy (nhiệt độ bên trong tăng 3°C). Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được rửa bằng thêm 200 mL HCl 3*M*. Nước rửa kết hợp được chiết bằng MTBE (2 x 500 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối biển (3 x 300 mL), sau đó được cô đặc (ở áp suất 350 mbar và nhiệt độ bể nước 29°C) đến khoảng

1000 mL dung dịch màu vàng nhạt. Dung dịch được tiến hành tiếp không cần tinh chế thêm.

Bổ sung dibazơ kali phosphat (216g, 1240mmol), monobazơ kali phosphat (12,8g, 94mmol), và kali bromua (18,19g, 153mmol) vào 407 mL nước. Giấy pH chỉ độ pH vào khoảng 9. Dung dịch nước này được thêm vào dung dịch MTBE gồm (1S,2S,5R)-bixyclo[3.1.0]hexan-2-ol trong bình tam giác đáy tròn 3 cổ dung tích 5 L được trang bị máy khuấy ở trên đầu. Hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ -20°C trong bể đá khô/isopropanol. Thêm TEMPO (4,30g, 27,5mmol) vào. Nhiệt độ được làm ấm lên 0°C và thêm từng giọt natri hypoclorit nước 10 đến 13% (1059 mL, 1630mmol) trong khi duy trì nhiệt độ bên trong nằm trong khoảng từ -10 đến 0°C (thời gian bổ sung = 70 phút). Tiếp tục khuấy ở 0°C trong một giờ nữa. Thêm 50 g natri sulfite vào để làm hết natri hypoclorit dư (nhiệt độ tăng lên 12°C). Các lớp được phân tách và lớp nước được chiết hai lần nữa với MTBE (500 mL sau đó 250 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp (tổng thể tích khoảng 1600 mL) được sấy khô (MgSO_4) sau đó được lọc. Dung dịch được cô đặc đến khoảng 300 mL ở áp suất 300 mbar và nhiệt độ bể nước 35°C . Sản phẩm được cất—trước tiên với buồng chân không và bể nước 50°C mà được cất phần lớn MTBE còn lại. Bơm chân không được nối tạo ra độ chân không là ~ 2 torr và sản phẩm cất (2 torr/ 36°C) để cho hợp chất nêu ở đề mục (65,8 g) ở dạng dầu màu cam nhẹ (lưu ý: bình tam giác nhận được làm lạnh trong bể đá khô/axeton). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0,93 (td, $J = 4,6, 3,3$ Hz, 1H), 1,20 (td, $J = 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,98-2,19 (m, 5H).

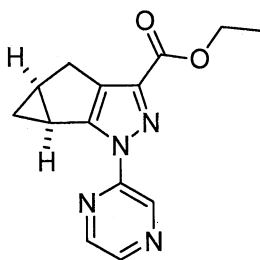
Bước B: Điều chế hợp chất 2-hydrazinylpyrazin.



Phản ứng được chạy trong môi trường nitor. Bổ sung từng giọt 2-clopyrazin (96 mL, 1073mmol) vào hydrazin nước 35% khối lượng (544 mL, 6009mmol) ở nhiệt độ 65°C trong hơn 1 giờ. Sau khi bổ sung xong, tiếp tục khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 63 đến 67°C trong 16 giờ, sau đó để yên ở nhiệt độ trong phòng trong hai ngày. Hỗn hợp được lọc để loại bỏ lượng nhỏ chất kết tủa, sau đó được chiết bằng iPrOH 10%/diclometan (5 x 250 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được sấy khô

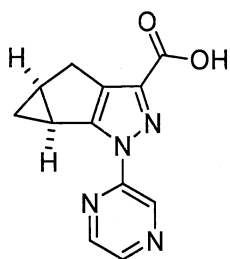
(MgSO₄), được lọc, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được nghiền nhỏ với isopropyl axetat (600 mL). Chất rắn này được gom lại bằng cách lọc, rửa bằng isopropyl axetat và được sấy khô trong chân không tạo ra 2-hydrazinylpyrazin (60g, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS m/z = 111,2 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 4,21 (s, 2H), 7,70 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 2,8, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Bước C: Điều chế ethyl este của axit (1*aS*,5*aS*)-2-(Pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic.



Bổ sung dung dịch THF 1,0 M gồm kali *tert*-butoxit (0,539 L, 539mmol) vào dung dịch gồm (1*S*,5*R*)-bixyclo[3.1.0]hexan-2-on (52,9g, 539mmol) và diethyl oxalat (0,073 L, 539mmol) trong etanol tuyệt đối (0,9 L) (không bị biến tính với metanol) trong 15 phút (duy trì nhiệt độ thấp hơn 43°C). Dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở 40°C trong 3,5 giờ (kết tủa xuất hiện trong 10 phút và phản ứng cuối cùng trở thành dịch huyền phù đặc). Bổ sung 2-hydrazinylpyrazin (59,4g, 539mmol), sau đó là dung dịch nước 6,0 M của hydro clorua (0,270 L, 1618mmol). Phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước đá (5 L). Kết tủa xuất hiện ngay lập tức. Sau khi để yên trong 30 phút trong bể đá, chất rắn được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước (5 x 1 L), sau đó được sấy khô, tạo ra sản phẩm ở dạng bột (106g, 73%) dưới dạng chất rắn màu trắng đục. LCMS m/z = 271,2 (M+H⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0,47 (td, J = 4,7, 3,3 Hz, 1H), 1,27 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 1,41 (t, J = 7,1 Hz, 3H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,77-2,82 (m, 1H), 2,88 (dd, J = 16,7, 1,4 Hz, 1H), 2,99 (dd, J = 16,6, 6,4 Hz, 1H), 4,40 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 8,41 (dd, J = 2,5, 1,5 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,40 (d, J = 1,5 Hz, 1H).

Bước D: Điều chế axit (1*aS*,5*aS*)-2-(Pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic.

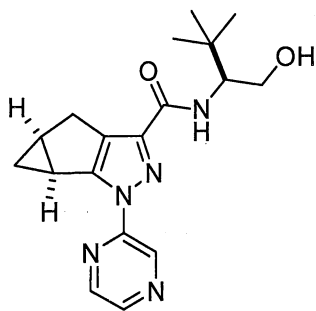


Bổ sung dung dịch nước 2,0 M của NaOH (235 mL, 471mmol) vào huyền phù gồm etyl este của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diazaxyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (106g, 392mmol) trong MeOH (300 mL) và THF (300 mL). Hỗn hợp được khuấy ở 23°C trong 20 giờ. Dung môi hữu cơ được loại bỏ bằng bước cất. Dung dịch nước còn lại được pha loãng bằng nước đến khoảng 1,5 L sau đó được axit hóa đến độ pH ~2 bằng HCl 6 M (khoảng 95 mL). Kết tủa mịn thu được được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước, sau đó được sấy khô, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (95g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z = 243,1 ($M+H^+$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,43 (td, J = 4,6, 3,2 Hz, 1H), 1,26 (td, J = 8,0, 4,4 Hz, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,71-2,75 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,89 (dd, J = 16,4, 6,4 Hz, 1H), 8,61 (dd, J = 2,7, 1,5 Hz, 1H), 8,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 9,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 13,02 (s, 1H).

Hai phương pháp riêng rẽ được sử dụng để điều chế Hợp chất 1, một phương pháp oxy hóa nitơ vòng pyrazinyl là bước phản ứng cuối cùng trong khi phương pháp thứ hai oxy hóa nitơ vòng pyrazinyl của chất trung gian axit carboxylic (tức là, hợp chất tiêu đề trong Bước D) trước khi ghép cặp với (*S*)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol. Các bước E và F được chỉ ra dưới đây.

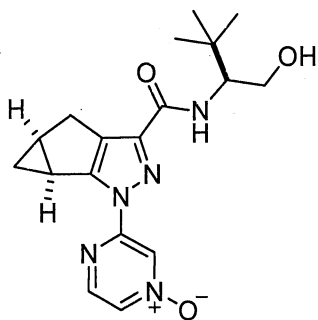
PHƯƠNG PHÁP 1

Bước E: Điều chế hợp chất ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-pyrazin-2-yl-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diazaxyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.



Bổ sung HATU (2,242g, 5,90mmol) vào dung dịch gồm axit (1a*S*,5a*S*)-2-(pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (1,4g, 5,78mmol) và triethylamin (1,611 mL, 11,56mmol) trong DMF (15 mL). Phản ứng được khuấy ở 23°C trong 5 phút, sau đó thêm (*S*)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol (0,711g, 6,07mmol). Phản ứng được khuấy ở 23°C trong 15 phút sau đó được cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh silicagel (35 đến 100% EtOAc/hexan) để tạo ra sản phẩm ở đề mục (1,97g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z = 342,2 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0,48 (td, J = 4,6, 3,4 Hz, 1H), 1,05 (s, 9H), 1,24 (td, J = 8,0, 4,7 Hz, 1H), 2,26-2,32 (m, 1H), 2,74-2,78 (m, 1H), 2,94 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 16,7, 6,1 Hz, 1H), 3,67-3,72 (m, 1H), 3,93-3,98 (m, 2H), 7,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 1,4, 0,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 9,26 (d, J = 1,1 Hz, 1H).

Bước F: Điều chế hợp chất ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).



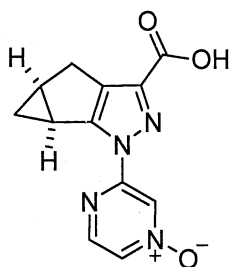
Bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (1772 mg, 7,91mmol) vào dung dịch ((*S*)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-pyrazin-2-yl-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (900 mg, 2,64mmol) trong cloform (10 mL). Phản ứng được khuấy ở 23°C trong 3 giờ. Bổ sung thêm MCPBA (1,2 g) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (550 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS m/z = 358,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ ppm 0,49 (td, J = 4,6, 3,3 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 1,27 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,08 (bs, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,93 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,7, 6,1 Hz, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 4,0, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 1,4, 0,8 Hz, 1H).

Mẫu được tái kết tinh từ CH_2Cl_2 /hexan để tạo ra tinh thể solvat. Biểu đồ phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của solvat này chỉ ra sự thất thoát khoảng 5% khối lượng xảy ra với đường thu nhiệt nóng chảy ở 164°C .

Dạng không solvat của Hợp chất 1 được làm sệt trong CH_2Cl_2 và được khuấy ở $\sim 28^\circ\text{C}$ qua đêm. Huyền phù được lọc bằng cách sử dụng máy lọc ly tâm và được làm khô bằng không khí trước khi phân tích mẫu nhiễu xạ bột tia X (PXRD). Mẫu PXRD chỉ ra rằng chất theo sau chất sệt CH_2Cl_2 là không phân biệt được với dạng solvat gốc mà thu được từ sự tái kết tinh với CH_2Cl_2 /hexan. Biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) và phân tích nhiệt trọng trường (TGA) đối với solvat CH_2Cl_2 tinh thể thu được từ sự tái kết tinh có sử dụng CH_2Cl_2 /hexan được thể hiện trên Fig.1; và mẫu PXRD cho mỗi solvat CH_2Cl_2 tinh thể thu được từ hai phương pháp khác nhau (tức là, tái kết tinh sử dụng CH_2Cl_2 /hexan; và hợp chất 1 không solvat được làm sệt trong CH_2Cl_2) được thể hiện như lớp phủ trên Fig.2.

PHƯƠNG PHÁP 2

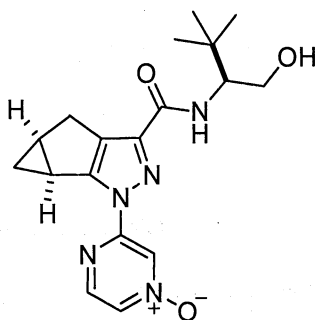
Bước E: Điều chế *N*-oxit axit (1*aS*,5*aS*)-2-(Pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic.



Bổ sung dung dịch hydro peroxit chứa nước 50% khối lượng (82 mL, 1420mmol) vào huyền phù axit (1*aS*,5*aS*)-2-(pyrazin-2-yl)-1*a*,2,5,5*a*-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[*a*]pentalen-4-carboxylic (68,8g, 284mmol) trong axit formic (688 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 64°C . Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 58 đến 64°C trong 3 giờ. Bổ sung thêm 8 mL 50% H_2O_2 và tiếp tục khuấy thêm một giờ nữa ở 60°C . Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng 1 L nước. Sau khi giữ trong bể đá trong 1 giờ, kết tủa được gom bằng cách lọc, được rửa bằng nước và được sấy khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (56,7 g) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt chứa 2% nguyên liệu khởi đầu bởi ^1H NMR. Nguyên liệu này được đưa lại qua

các điều kiện phản ứng nêu trên để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 g). LCMS m/z = 259,2 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 0,42 (td, J = 4,4, 3,3 Hz, 1H), 1,27 (td, J = 7,8, 4,7 Hz, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,68-2,73 (m, 1H), 2,75 (dd, J = 16,9, 1,5 Hz, 1H), 2,88 (dd, J = 16,4, 6,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, J = 4,2, 1,5 Hz, 1H), 8,50 (dd, J = 4,2, 0,6 Hz, 1H), 8,54 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 13,08 (s, 1H).

Bước F: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1).



Bổ sung HATU (76g, 199mmol) vào huyền phù gồm *N*-oxit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (46,82g, 181mmol), (*S*)-2-amino-3,3-dimetylbutan-1-ol (23,37g, 199mmol) và trietylamin (76 mL, 544mmol) trong DMF (400 mL). Phản ứng được khuấy ở 23°C trong 60 phút và được cô đặc. Bổ sung HCl 0,5M (500 mL). Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (3 x 400 mL). Dịch chiết hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaHCO₃ bão hòa (2 x 250 mL), được sấy khô (MgSO₄), được lọc, sau đó được cô đặc đến ~250 mL. Bổ sung 500 mL hexan vào huyền phù đặc thu được. Hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong vài giờ và chất rắn được gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55 g) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Chất này được tái kết tinh từ DCM/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (43,5 g) dưới dạng chất rắn màu trắng (sau khi sấy khô trong lò chân không ở ~65°C trong 10 ngày). LCMS m/z = 358,3 $[M+H]^+$; 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0,49 (td, J = 4,6, 3,3 Hz, 1H), 1,03 (s, 9H), 1,27 (td, J = 8,0, 4,9 Hz, 1H), 2,08 (bs, 1H), 2,27-2,33 (m, 1H), 2,71-2,76 (m, 1H), 2,93 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,7, 6,1 Hz, 1H), 3,65-3,71 (m, 1H), 3,92-3,97 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,99 (dd, J = 4,0, 1,4 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 8,78 (dd, J = 1,4, 0,8 Hz, 1H).

Ví dụ 2: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, DCM Solvat).

Bán solvat DCM (10,6% khối lượng) thu được bằng bước kết tinh chậm từ CH₂Cl₂ và các hexan và cấu trúc tinh thể của chất này được hòa tan, xem Fig.3. Các nỗ lực thêm để tách bán-solvat DCM bằng cách tạo ra huyền phù đặc của Hợp chất 1 với DCM dẫn đến phần lớn solvat DCM giống nhau như được bộc lộ trong Công bố đơn quốc tế số WO2011/025541, lớp phủ của PXRD của solvat DCM đã được bộc lộ trước đó được thể hiện trên Fig.2.

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, Dạng khan).

Dạng khan của Hợp chất 1 được điều chế bằng cách tái kết tinh trong DCM và hexan. Mẫu PXRD được mô tả đặc điểm, xem Fig.4. Chất này nóng chảy ở ~162°C và là dạng không solvat dựa trên TGA Fig.5.

Cần lưu ý rằng việc sử dụng hỗn hợp DCM/các hexan làm dung môi tái kết tinh được quan sát ở các thời gian khác nhau để tạo ra các dạng tinh thể khác nhau.

Ví dụ 4: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, Dạng khan).

Phương pháp 1

Bổ sung ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, 145g, 406mmol), axetonitril (205 mL, 3925mmol), và nước (290 mL) vào bình phản ứng 4L được trang bị máy khuấy ở trên đầu, máy làm lạnh/máy sấy, và phễu rót. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và sau đó được khuấy trong 60 phút. Bổ sung một lượng nước (2900 mL) vào phản ứng thu được, làm mát đến 0°C, và để khuấy trong 4 giờ. Hỗn hợp được lọc, chất rắn được rửa bằng nước và được sấy khô trong chân không ở 50°C để tạo ra Hợp chất 1 ở dạng khan, chất này được mô tả đặc điểm bởi PXRD (Fig.6), và DSC/TGA (Fig.7).

Phương pháp 2

Dạng khan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1) được điều chế theo cách tương tự như được mô tả trong Phương pháp 1 trừ việc sau khi phân lập tinh thể ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic từ hỗn hợp axetonitril/nước kết tinh, chất này được sấy khô trong chân không ở $60^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ để tạo ra Hợp chất 1 ở dạng khan. Dạng khan được điều chế theo Phương pháp 2 được mô tả đặc điểm bởi PXRD, DSC, và TGA và được thấy là gần như là tương tự với chất được điều chế theo Phương pháp 1.

Ví dụ 5: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, solvat axeton).

Solvat axeton của hợp chất 1 được điều chế từ huyền phù đặc của Hợp chất 1 trong axeton. Mẫu PXRD được mô tả đặc điểm, xem Fig.8. Chất này chỉ ra sự thất thoát khối lượng bởi TGA vào khoảng 5,5%, đường thu nhiệt khử solvat bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 100°C và sau đó là đường thu nhiệt nóng chảy bắt đầu ở nhiệt độ khoảng 163°C , xem Fig.9. Solvat axeton được tái sinh từ nhiều Hợp chất khan 1 khác nhau, PXRD hầu như là giống với PXRD được thấy trên Fig.8 nhưng có sự thất thoát axeton khác nhau như được thể hiện bởi TGA, và do đó hóa học lượng pháp của solvat có thể được mô tả đặc điểm như là solvat axeton biến đổi hoặc solvat axeton không hợp thức của Hợp chất 1.

Ví dụ 6: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, solvat không chọn lọc).

Solvat của hợp chất 1 được điều chế từ huyền phù đặc của Hợp chất 1 trong etyl axetat. Mẫu PXRD được mô tả đặc điểm, xem Fig.10. Phần lớn mẫu PXRD giống nhau được tạo ra hai lần từ chất được điều chế bằng cách làm sệt hợp chất 1 trong THF, xem Fig.11. Ngoài ra, phần lớn mẫu PXRD giống nhau được tạo ra hai lần từ chất được điều chế bằng cách làm sệt Hợp chất 1 trong metyl etyl keton (MEK), xem

Fig.12. Ngoài ra, solvat không chọn lọc của hợp chất 1 được điều chế bằng cách sử dụng etyl axetat cho thấy sự thất thoát khối lượng vào khoảng 4,8% lên đến 150°C với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy là 160,8°C; xem TGA và DSC (Fig.13). Solvat không chọn lọc của hợp chất 1 được điều chế bằng cách sử dụng THF cho thấy sự thất thoát khối lượng khoảng 6,8% lên đến 150°C với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy là 161,0°C; xem TGA và DSC (Fig.14). Solvat không chọn lọc của hợp chất 1 được điều chế sử dụng MEK cho thấy sự thất thoát khối lượng khoảng 4,5% lên đến 150°C với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy là 160,5°C; xem TGA và DSC (Fig.15).

Các solvat không chọn lọc của hợp chất 1, không phụ thuộc vào dung môi được dùng để điều chế solvat, cho thấy phần lớn PXRD giống nhau như được thấy trong các Fig. 10, 11, và 12 và sau khi khử solvat của solvat, mỗi chất nóng chảy với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy vào khoảng 161°C, xem Fig. 13, 14, và 15. Các solvat này có vẻ ở dạng tinh thể không hợp thức, solvat không chọn lọc của Hợp chất 1 dựa trên TGA.

Ví dụ 7: Điều chế hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, Solvat etyl axetat).

Solvat etyl axetat của hợp chất 1 được điều chế bằng cách tái kết tinh từ etyl axetat và heptan. ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic (Hợp chất 1, 430-580mmol) được hòa tan trong etyl axetat (450 mL) ở 45°C. Hỗn hợp này sau đó được làm mát đến 25°C và bổ sung 100 mL heptan vào thiết bị phản ứng. Hỗn hợp được khuấy trong 20 phút ở 22°C. Sau đó nạp heptan (2250 mL) và được gia nhiệt đến 55°C. Hỗn hợp được để khuấy qua đêm ở 25°C. Sau đó phản ứng này được làm mát đến 20°C và sau đó được lọc và được rửa bằng 500 mL heptan. Bánh lọc được sấy khô trong chân không ở 45°C. Mẫu PXRD được mô tả đặc điểm, xem Fig.16. Solvat etyl axetat thể hiện đường thu nhiệt khử solvat rộng từ khoảng 30 đến 110°C, tương ứng với 1% khối lượng thất thoát trên TGA, xem Fig.17. Có đường thu nhiệt khử solvat/nóng chảy thứ hai, lớn hơn ở nhiệt độ khoảng từ 115 đến 135°C, tương ứng với sự thất thoát khối lượng TGA khoảng 4%. Sự thất thoát khối lượng kết hợp là không đổi với NMR, mà thể hiện khoảng 17%mol etyl Axetat, tương đương với 4,7% khối lượng. Solvat này có thể chứa lượng vết của heptan.

Ví dụ 8: Phân tích PathHunter β -Arrestin

A: Phân tích CB₂

Hợp chất 1 được sàng lọc cho hoạt tính chủ vận chống lại thụ thể CB₂ ở người sử dụng phân tích DiscoverX PathHunter β -arrestin mà xác định β -arrestin liên kết với thụ thể CB₂ dựa vào sự hoạt hóa của nó. CB₂ được tách dòng vào vectơ pCMV-PK (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0167) và được biến nạp vào dòng tế bào bố mẹ CHO-K1 EA-Arrestin (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0164). Các dòng đơn dương tính CHO-K1 biểu hiện ổn định protein dung hợp CB₂-ProLink được nhận diện bởi các đáp ứng của chúng với chất chủ vận CB₂ CP55,940. Dòng đơn # 61 được chọn vì cửa sổ chủ vận lớn của nó và biểu hiện đồng nhất như được phát hiện bởi máy đếm tế bào kháng HA

Nguyên lý của phân tích: Phân tích PathHunter β -arrestin xác định tương tác của β -arrestin với các GPCR đã được hoạt hóa bằng cách sử dụng phương pháp bổ sung đoạn enzym (Enzyme Fragment Complementation) (Yan *et al.*, *J. Biomol. Screen.* 7: 451-459, 2002). Đoạn β galactosidaza axit amin 42 nhỏ, ProLink, được dung hợp với đầu tận C của GPCR, và β -arrestin được dung hợp với đoạn β -galactosidaza lớn hơn, EA (chất nhận enzym - Enzyme Acceptor). Việc liên kết của β -arrestin với GPCR đã được hoạt hóa gây ra sự bổ sung hai đoạn enzym, tạo thành enzym β -galactosidaza hoạt tính mà có thể được xác định sử dụng bộ kit phát hiện PathHunter Flash Detection nhờ vào phát quang bằng phản ứng hóa học (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001).

Phân tích: Tế bào CHO-K1 ổn định biểu hiện protein dung hợp CB₂-ProLink được đặt vào đĩa để qua đêm trong đĩa 384 lỗ (Optiplate 384-Plus, PerkinElmer, Fremont CA; catalog # 6007299) ở mật độ 5000 tế bào/5 μ L/lỗ trong môi trường Opti-MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA; catalog # 31985088) có 1% FBS. 50 μ L của hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong Opti-MEM có bổ sung 1% BSA được chuyển tới mỗi lỗ Optiplate. Các đĩa sau đó được ủ ở 37°C/5% CO₂ trong hai giờ. 12 μ L cơ chất được điều chế từ kit phát hiện PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001) được chuyển tới mỗi lỗ Optiplate. Các đĩa sau đó được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó đĩa phân tích được đọc.

Đọc đầu ra phân tích: việc đọc đầu ra của phân tích β -Arrestin được thực hiện sử dụng đầu đọc vi đĩa PHERAstar (BMG Labtech Inc., Durham, NC) hoặc EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

B: Phân tích CB₁

Hợp chất 1 được sàng lọc cho hoạt tính chủ vận chống lại thụ thể CB₁ ở người sử dụng phân tích DiscoverX PathHunter β -arrestin mà xác định β -arrestin liên kết với thụ thể CB₁ dựa vào sự hoạt hóa của nó. CB₁ được tách dòng vào vector pCMV-PK (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0167) và được biến nạp vào dòng tế bào bố mẹ CHO-K1 EA-Arrestin (DiscoverX, Fremont, CA; catalog # 93-0164). Các dòng đơn dương tính CHO-K1 biểu hiện ổn định protein dung hợp CB₁-ProLink được nhận diện bởi các đáp ứng của chúng với chất chủ vận CB₁ CP55,940. Dòng đơn # 3 được chọn vì của số chủ vận lớn của nó và biểu hiện đồng nhất như được phát hiện bởi máy đếm tế bào kháng HA

Nguyên lý của phân tích: Phân tích PathHunter β -arrestin xác định tương tác của β -arrestin với các GPCR đã được hoạt hóa bằng cách sử dụng phương pháp bổ sung đoạn enzym (Enzyme Fragment Complementation (Yan *et al.*, *J. Biomol. Screen.* 7: 451-459, 2002). Đoạn β galactosidaza axit amin 42 nhỏ, ProLink, được dung hợp với đầu tận C của GPCR, và β -arrestin được dung hợp với đoạn β -galactosidaza lớn hơn, EA (Enzyme Acceptor). Việc liên kết của β -arrestin với GPCR đã được hoạt hóa gây ra sự bổ sung hai đoạn enzym, tạo thành enzym β -galactosidaza hoạt tính mà có thể được xác định sử dụng bộ kit phát hiện PathHunter Flash Detection nhờ vào phát quang bằng phản ứng hóa học (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001).

Phân tích: Tế bào CHO-K1 ổn định biểu hiện protein dung hợp CB₁-ProLink được đặt vào đĩa để qua đêm trong đĩa 384 lỗ (Optiplate 384-Plus, PerkinElmer, Fremont CA; catalog # 6007299) ở mật độ 5000 tế bào/5 μ L/lỗ trong môi trường Opti-MEM (Invitrogen, Carlsbad, CA; catalog # 31985088) có 1% FBS. 5 μ L của hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong Opti-MEM có bổ sung 1% BSA được chuyển tới mỗi lỗ Optiplate. Các đĩa sau đó được ủ ở 37°C/5% CO₂ trong hai giờ. 12 μ L cơ chất được điều chế từ kit phát hiện PathHunter Flash Detection Kit (DiscoverX, Fremont, CA: catalog # 93-0001) được chuyển tới mỗi lỗ Optiplate. Các đĩa sau đó được ủ trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó đĩa phân tích được đọc.

Đọc đầu ra phân tích: việc đọc đầu ra của phân tích β -Arrestin được thực hiện sử dụng đầu đọc vi đĩa PHERAstar (BMG LABTECH Inc., Durham, NC) hoặc EnVision™ (PerkinElmer, Fremont CA).

Giá trị EC_{50} đối với hCB_1 được quan sát là hầu như vô hoạt và giá trị EC_{50} được quan sát đối với hCB_2 cho Hợp chất 1 được thể hiện trên Bảng dưới đây. Hợp chất 1 là chất chủ vận chọn lọc với CB_2 .

	EC_{50} hCB_2
Hợp chất 1	5,4

Ví dụ 9: Tác dụng của hợp chất 1 đến chứng đau viêm xương khớp.

Việc tiêm mononatri iodoacetat(MIA) vào khớp (Kalbhen D. A., *J. Rheumatol.*, 1987, May;14 Spec No:130-1; Combe, R., et. al., *Neuroscience Letters*, 2004, 370, 236–240) kìm hãm hoạt tính của glyxeraldehyt-3-phosphat dehydrogenaza trong tế bào sụn, dẫn đến sự phá vỡ quá trình thủy phân glucoza và cuối cùng là chết tế bào. Sự thất thoát tiến triển tế bào sụn dẫn đến các thay đổi về mô và hình thái học của sụn khớp, gần giống với những đặc điểm được thấy ở bệnh nhân viêm xương khớp.

Gây chứng viêm xương khớp cho các con chuột Sprague Dawley đực 200 g. sau khi gây mê nhanh bằng isofluran, các con chuột nhận mũi tiêm liều đơn vào trong khớp gồm MIA (2 mg) (Sigma Aldrich, Saint Louis, MO, USA; Cat # I9148) hòa tan trong 0,9% nước muối vô trùng trong thể tích 50 μ L được đưa vào qua dây chằng xương bánh chè vào khoảng giữa hai đầu xương của đầu gối trái với kim tiêm 30G. Sau khi tiêm, các con vật được cho tỉnh lại trước khi được đưa đến nhà nuôi chính.

Thông thường, trong tiến trình của bệnh, có một giai đoạn viêm từ 0 đến 7 ngày sau khi tiêm vào trong khớp, sau đó là sự thoái hóa tiến triển của sụn và xương dưới sụn từ ngày 14 đến 55. Nghiên cứu hiệu quả với hợp chất của sáng chế đối với sự phát triển chứng đau diễn ra từ ngày 14 trở đi và được thực hiện hai lần một tuần với ít nhất rửa 3 ngày giữa mỗi thử nghiệm. Ba thử nghiệm khác nhau được sử dụng để xác định chứng đau. Loạn cảm đau xúc giác được xác định nhờ vào phân tích von Frey, sự phân bố trọng lượng chân sau được giám sát sử dụng máy kiểm tra dung kháng (Columbus Instruments, Columbus, OH, USA) và sức kéo chân sau được xác định sử dụng máy

đo sức cơ (Columbus Instruments, Columbus, OH, USA). Một cách nhanh chóng, phân tích von Frey được thực hiện sử dụng phương pháp lên xuống chuẩn với dây tóc von-Frey. Sự phân bố trọng lượng chân sau được xác định bằng cách đặt các con chuột vào một buồng sao cho mỗi chân sau ở trên đĩa lực riêng biệt của máy kiểm tra dung kháng. Lực tác động bởi mỗi chân sau (được xác định theo gam) được tính trung bình trong một khoảng thời gian là 3 giây. Mỗi con chuột được làm ba lần, và sự thay đổi phân bố trọng lượng chân sau được tính toán. Lực kéo chân sau lớn nhất được thực hiện bằng cách ghi lại lực ép lớn nhất tác động trên áp kế trên chân sau đặt lên máy đo sức kéo. Trong quá trình thử nghiệm, mỗi con chuột được kìm lại và chân có đầu gối được tiêm được cho bám chặt vào thanh cầm. Sau đó, con vật kéo theo chiều chuyển động lên trên cho đến khi nó không bám được nữa. Mỗi con chuột được kiểm tra ba lần, với chân đối bên được dùng làm đối chứng.

Các con vật được vạch ranh giới trước khi điều trị với hợp chất thử nghiệm. Nhóm các con chuột được điều trị bằng MIA (6 con một nhóm) sau đó được định liều lượng với tá dược (0,5% metylxenluloza, dùng đường miệng), Hợp chất 1 (ở 3 mg/kg, 10 mg/kg, và 30 mg/kg, dùng đường miệng). Thể tích liều là 500 μ L. Một giờ sau khi định liều, phân tích von Frey, phân tích sự phân bố trọng lượng chân sau và/hoặc sức kéo chân sau được thực hiện để xác định hiệu quả của hợp chất thử nghiệm. Việc tăng ngưỡng kéo chân (paw withdrawal threshold - PWT) bằng Hợp chất 1 so với tá dược thể hiện trên Fig.18 chỉ ra hợp chất thử nghiệm thể hiện hiệu quả trị liệu ở mẫu viêm xương khớp MIA.

Ví dụ 10: Nhiều xạ bột tia X

Dữ liệu về nhiều xạ bột tia X (PXRD) được tập hợp lại trên máy đo nhiều xạ bột X'Pert PRO MPD (PANalytical, Inc.) với cài đặt nguồn Cu ở 45 kV và 40 mA, máy dò bức xạ Cu(K α) và X'Celerator. Mẫu được cho vào vật đựng mẫu và được làm phẳng bằng dao bay và giấy cân. Cùng với việc quay mẫu, nhiều xạ đồ tia X thu được bằng cách quét 12 phút qua khoảng 2-theta từ 5 đến 40 $^{\circ}2\theta$. Dữ liệu về nhiều xạ được xem và phân tích bằng phần mềm X'Pert Data Viewer, version 1.0a và phần mềm X'Pert HighScore, version 1.0b.

Ví dụ 11: Nhiệt lượng kế quét vi sai.

Các nghiên cứu biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai (DSC) được thực hiện sử dụng TA Instruments, Q2000 ở tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút. Các dụng cụ được hiệu chỉnh cho nhiệt độ và năng lượng sử dụng điểm nóng chảy và entaply nóng chảy của chuẩn indi. Các lần tác động nhiệt (khử solvat, nóng chảy, v.v...) được đánh giá sử dụng phần mềm Universal Analysis 2000, version 4.1D, Build 4.1.0.16.

Ví dụ 12: Phân tích nhiệt trọng.

Phân tích nhiệt trọng (TGA) được thực hiện sử dụng TA Instruments TGA Q500 hoặc Q5000 ở tốc độ gia nhiệt là 10°C/phút. Các dụng cụ được hiệu chỉnh sử dụng khối lượng chuẩn làm đối trọng, và chuẩn Alumel và Nickel cho lò nung (các xác định điểm Curie). Các lần tác động nhiệt như sự thất thoát khối lượng được tính toán sử dụng phần mềm Universal Analysis 2000, version 4.1D, Build 4.1.0.16.

Ví dụ 13: Phân tích hấp phụ ẩm động lực

Nghiên cứu hấp phụ ẩm động lực (dynamic moisture-sorption - DMS) được thực hiện sử dụng máy phân tích độ hấp phụ ẩm động lực, VTI Corporation, SGA-100. Dụng cụ được hiệu chỉnh sử dụng polyvinyl pyrolidon (PVP) và NaCl. Mẫu được điều chế cho phân tích DMS bằng cách đặt 5 mg đến 20 mg mẫu vào trong vật đựng mẫu đã được trừ bì. Mẫu được đặt lên hang-down wire của đối trọng VTI. Bước sấy khô được chạy, thông thường ở 40°C và 0,5-1% RH trong 1 giờ. Nhiệt độ đẳng nhiệt là 25°C. % RH đã xác định giữ được thường nằm trong khoảng từ 10% RH đến 90% RH, các khoảng xen giữa từ 10 đến 20% RH. % thay đổi khối lượng nhỏ hơn 0,010% trong 10 phút, hoặc lên đến 2 giờ, xảy ra trước, được yêu cầu trước khi tiếp tục đến % giữ RH tiếp theo. Hàm lượng nước của mẫu được làm cân bằng như được xác định ở trên với mỗi % giữ RH.

Profin DMS (hấp thụ/giải hấp đẳng nhiệt) với dạng tinh thể khan của hợp chất 1 được thể hiện trên Fig.7A. Dữ liệu tương ứng ở dạng bảng được đưa ra dưới đây:

Thời gian (phút)	Khối lượng (mg)	Khối lượng (% thay đổi)	Nhiệt độ mẫu	RH mẫu (%)
46,6	9,6782	0	25,46	1,1
71,4	9,6928	0,151	25,32	29,94
91,1	9,7055	0,282	25,31	49,86
111,2	9,7248	0,482	25,3	69,77
129,1	9,7344	0,581	25,29	79,70
160,1	9,7519	0,762	25,3	89,72
180,1	9,7291	0,526	25,30	70,11
200,1	9,7134	0,364	25,3	50,07
218,6	9,6957	0,181	25,29	29,99
234,4	9,6859	0,080	25,29	10,06

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này hiểu rằng các cải biến, bổ sung, thay thế và thay đổi khác nhau so với các Ví dụ minh họa trong bản mô tả có thể được thực hiện mà vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, quy trình này bao gồm các bước:

- 1) kết tinh hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic ra khỏi hỗn hợp kết tinh để thu được hợp chất dạng tinh thể của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong hỗn hợp kết tinh nêu trên, trong đó hỗn hợp kết tinh nêu trên bao gồm axetonitril và nước; và
- 2) phân lập dạng kết tinh nêu trên của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic ra khỏi hỗn hợp kết tinh nêu trên để thu được dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

2. Quy trình theo điểm 1, trong đó việc kết tinh nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng -5°C đến khoảng 5°C.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hỗn hợp kết tinh nêu trên được điều chế bằng các bước bao gồm:

- 1) hòa tan ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1a*S*,5a*S*)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1*H*-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trong axetonitril và lượng nước thứ nhất để tạo thành hỗn hợp thứ nhất; và
- 2) bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp thứ nhất nêu trên để thu được hỗn hợp kết tinh nêu trên.

4. Quy trình theo điểm 3, trong đó bước hòa tan nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 58°C đến khoảng 62°C.

5. Quy trình theo điểm 3 hoặc 4, trong đó tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp thứ nhất nêu trên giữa hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và lượng nước thứ nhất là nằm trong khoảng từ khoảng 1,0:9,2:37,0 đến khoảng 1,0:10,2:41,7.

6. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 5, trong đó bước bổ sung lượng nước thứ hai vào hỗn hợp thứ nhất nêu trên được thực hiện ở tốc độ mà nhiệt độ của hỗn hợp của lượng nước thứ hai nêu trên cùng với hỗn hợp thứ nhất nêu trên làm nằm trong khoảng từ khoảng 25°C đến khoảng 80°C.

7. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 6, trong đó tỷ lệ mol có mặt trong hỗn hợp kết tinh nêu trên giữa ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic, axetonitril, và nước trong hỗn hợp kết tinh nêu trên là nằm trong khoảng từ khoảng 1,0:9,2:414,7 đến khoảng 1,0:10,2:458,3.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 3 đến 7, trong đó ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic trước bước hòa tan nêu trên được chọn từ nhóm bao gồm:

- 1) solvat diclometan của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;
- 2) solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;
- 3) solvat tetrahydrofuran của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;
- 4) solvat metyl etyl keton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic; và

5) solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic; và các hỗn hợp của nó.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó bước phân lập bao gồm bước lọc hợp chất dạng tinh thể của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic ra khỏi hỗn hợp kết tinh nêu trên.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó bước phân lập nêu trên bao gồm bước loại bỏ dạng tinh thể nêu trên của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic ra khỏi hỗn hợp kết tinh nêu trên.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, quy trình này còn bao gồm bước làm khô dạng tinh thể nêu trên của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic để thu được dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

12. Quy trình theo điểm 11, trong đó bước làm khô nêu trên được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 15°C đến khoảng 80°C.

13. Quy trình theo điểm 11, trong đó bước làm khô nêu trên được thực hiện ở áp suất nhỏ hơn 760 mm Hg và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 55°C đến khoảng 65°C.

14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó sau bước phân lập nêu trên, dạng tinh thể khan nêu trên của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học khoảng 98% hoặc lớn hơn.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó sau bước phân lập nêu trên, dạng tinh thể khan nêu trên của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-

dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có lượng dư chất đồng phân đối ảnh khoảng 98% hoặc lớn hơn.

16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó sau bước phân lập nêu trên, dạng tinh thể khan nêu trên của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic có độ tinh khiết hóa học khoảng 99% hoặc lớn hơn và có lượng dư chất đồng phân đối ảnh khoảng 99% hoặc lớn hơn.

17. Quy trình bào chế dược phẩm, quy trình này bao gồm các bước:

- 1) điều chế dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16; và
- 2) trộn hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic với chất mang được dụng.

18. Quy trình điều chế chế phẩm dạng liều, quy trình này bao gồm các bước:

- 1) điều chế dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16; và
- 2) trộn hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimethyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic với chất mang được dụng.

19. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

20. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
21. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, và $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
22. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$.
23. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,6^\circ\text{C}$ đến $169,6^\circ\text{C}$.
24. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,5% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .
25. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có:
- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,6^\circ\text{C}$ đến $169,6^\circ\text{C}$; và/hoặc
 - 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,5% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .
26. Hợp chất dạng tinh thể khan không được solvat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

27. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm 26, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$.
28. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm 26, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, và $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$.
29. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm 26, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, và $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$.
30. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm 26, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$, $16,9^\circ \pm 0,2^\circ$, $25,4^\circ \pm 0,2^\circ$, $11,1^\circ \pm 0,2^\circ$, $9,8^\circ \pm 0,2^\circ$, và $17,4^\circ \pm 0,2^\circ$.
31. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 30, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,6^\circ\text{C}$ đến $169,6^\circ\text{C}$.
32. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 31, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,5% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .
33. Hợp chất dạng tinh thể khan theo điểm 26, trong đó hợp chất dạng tinh thể khan nêu trên có:
- 1) kiểu nhiễu xạ bột tia X bao gồm các đỉnh, đối với 2θ , ở $8,5^\circ \pm 0,2^\circ$, và $10,7^\circ \pm 0,2^\circ$;
 - 2) biểu đồ nhiệt lượng quét vi sai bao gồm thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu ngoại suy nằm trong khoảng từ $159,6^\circ\text{C}$ đến $169,6^\circ\text{C}$; và/hoặc
 - 3) biểu đồ profin phân tích nhiệt trọng lượng thể hiện sự mất khoảng 0,5% khối lượng dưới nhiệt độ khoảng 135°C .
34. Chế phẩm chứa dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-

diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33.

35. Dược phẩm chứa dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33, và chất mang dược dụng.

36. Chế phẩm dạng liều chứa dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33, và chất mang dược dụng.

37. Quy trình bào chế dược phẩm bao gồm bước trộn dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33 với chất mang dược dụng.

38. Quy trình điều chế chế phẩm dạng liều bao gồm bước trộn dạng tinh thể khan của hợp chất ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 26 đến 33 với chất mang dược dụng.

39. Solvat được chọn từ nhóm bao gồm:

solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;

solvat tetrahydrofuran của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic;

solvat metyl etyl keton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic; và

solvat etyl axetat của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

40. Solvat theo điểm 39, trong đó solvat này là:

solvat axeton của ((S)-1-hydroxymetyl-2,2-dimetyl-propyl)-amit của axit (1aS,5aS)-2-(4-oxy-pyrazin-2-yl)-1a,2,5,5a-tetrahydro-1H-2,3-diaza-xyclopropa[a]pentalen-4-carboxylic.

41. Chế phẩm chứa solvat theo điểm 39 hoặc 40.

Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1 (DCM Solvat)

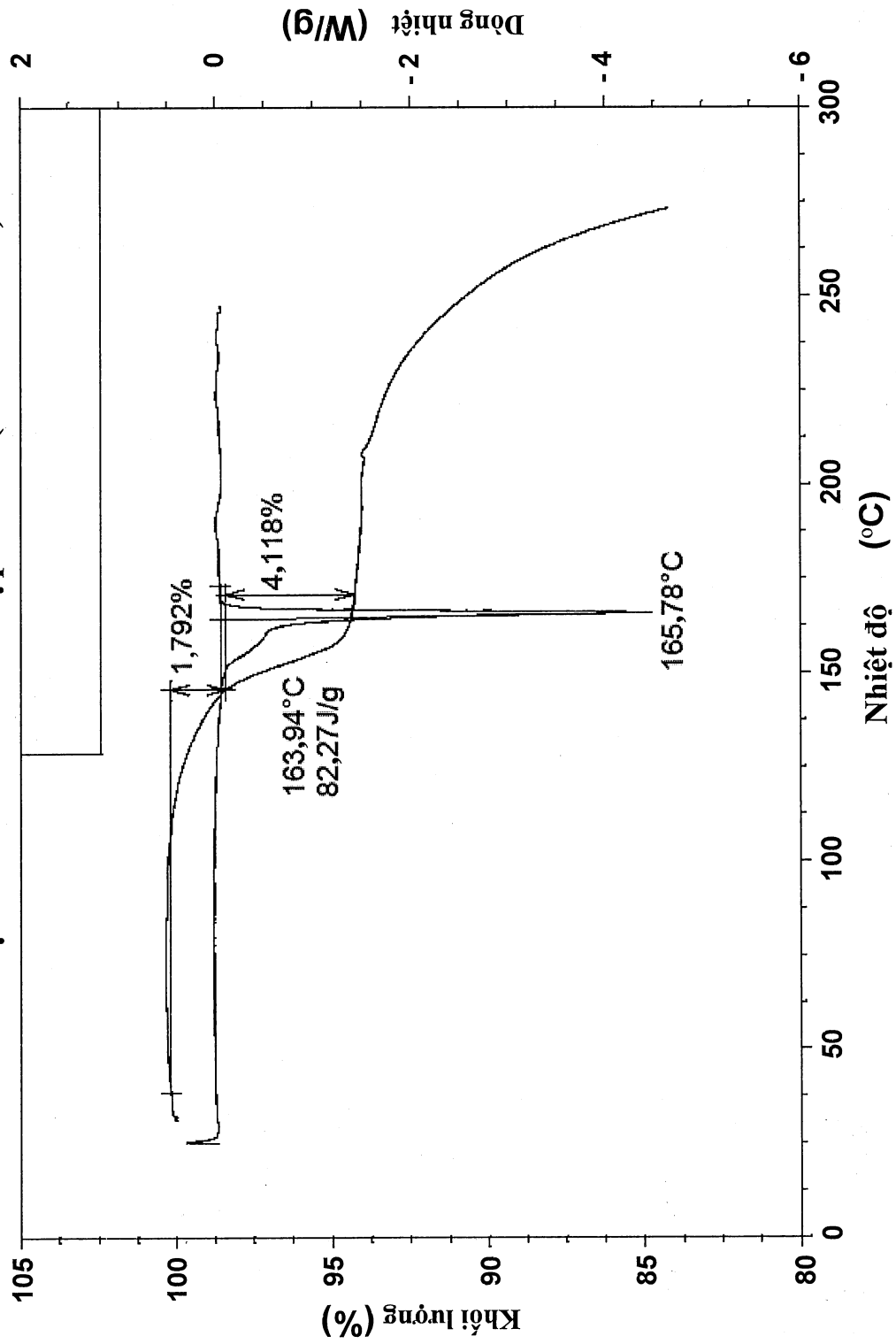


FIG. 1

Lớp phủ PXRĐ cho hợp chất 1 DCM Solvat
được điều chế bằng hai phương pháp khác nhau

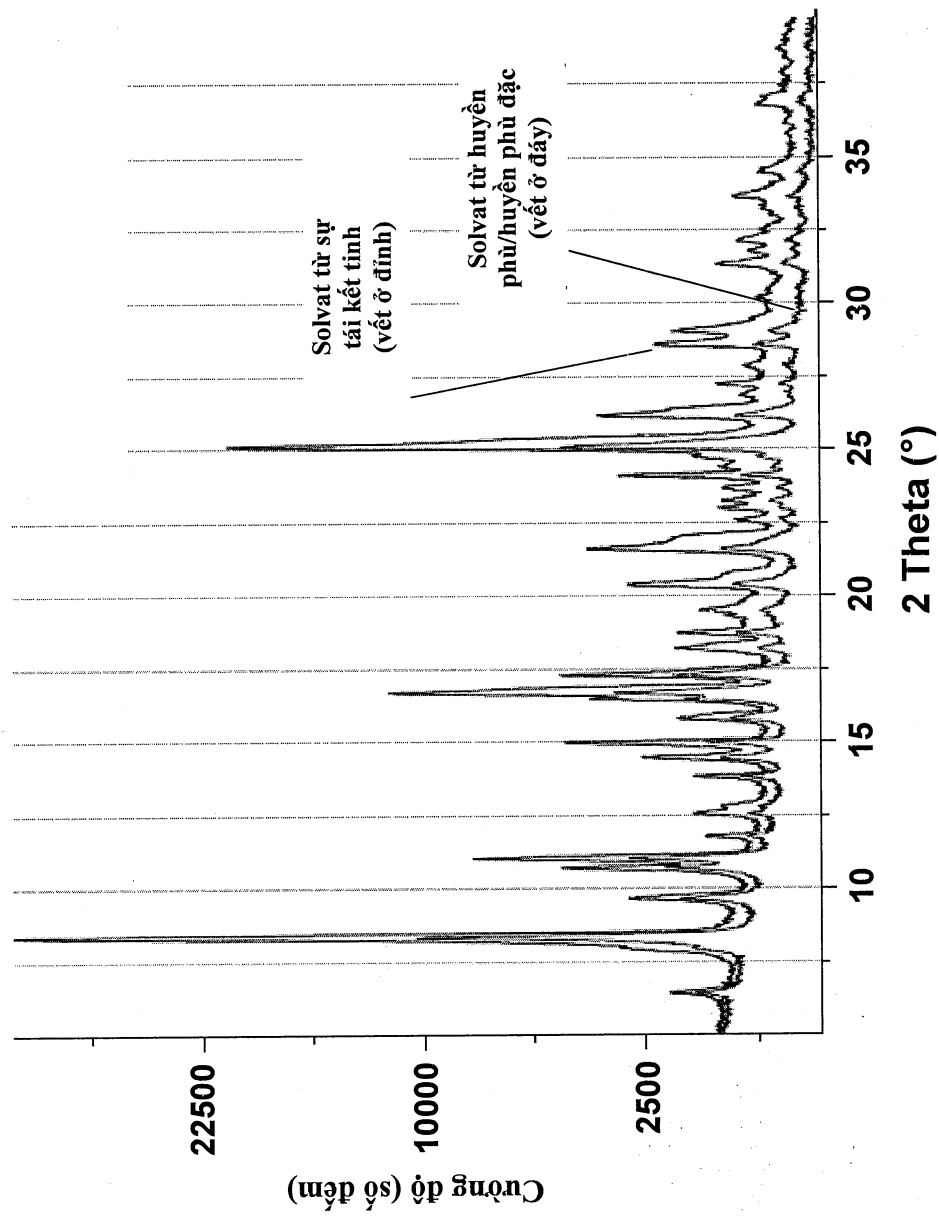


FIG. 2

Cấu trúc tinh thể tia X đơn của hợp chất 1 (Bán Solvat-DCM)

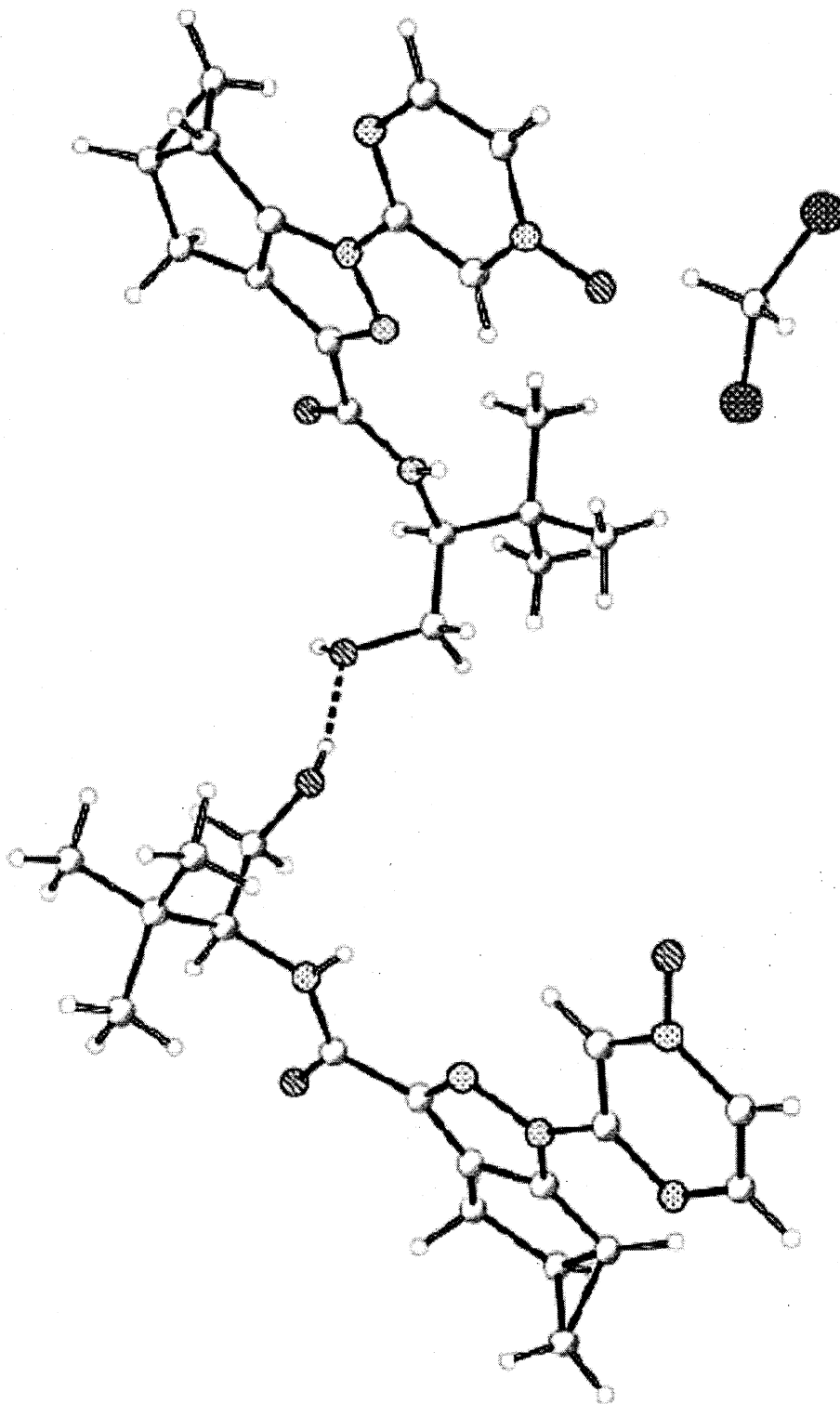


FIG. 3

Nhiều xạ độ PXRD của hợp chất 1 (Dạng khan)

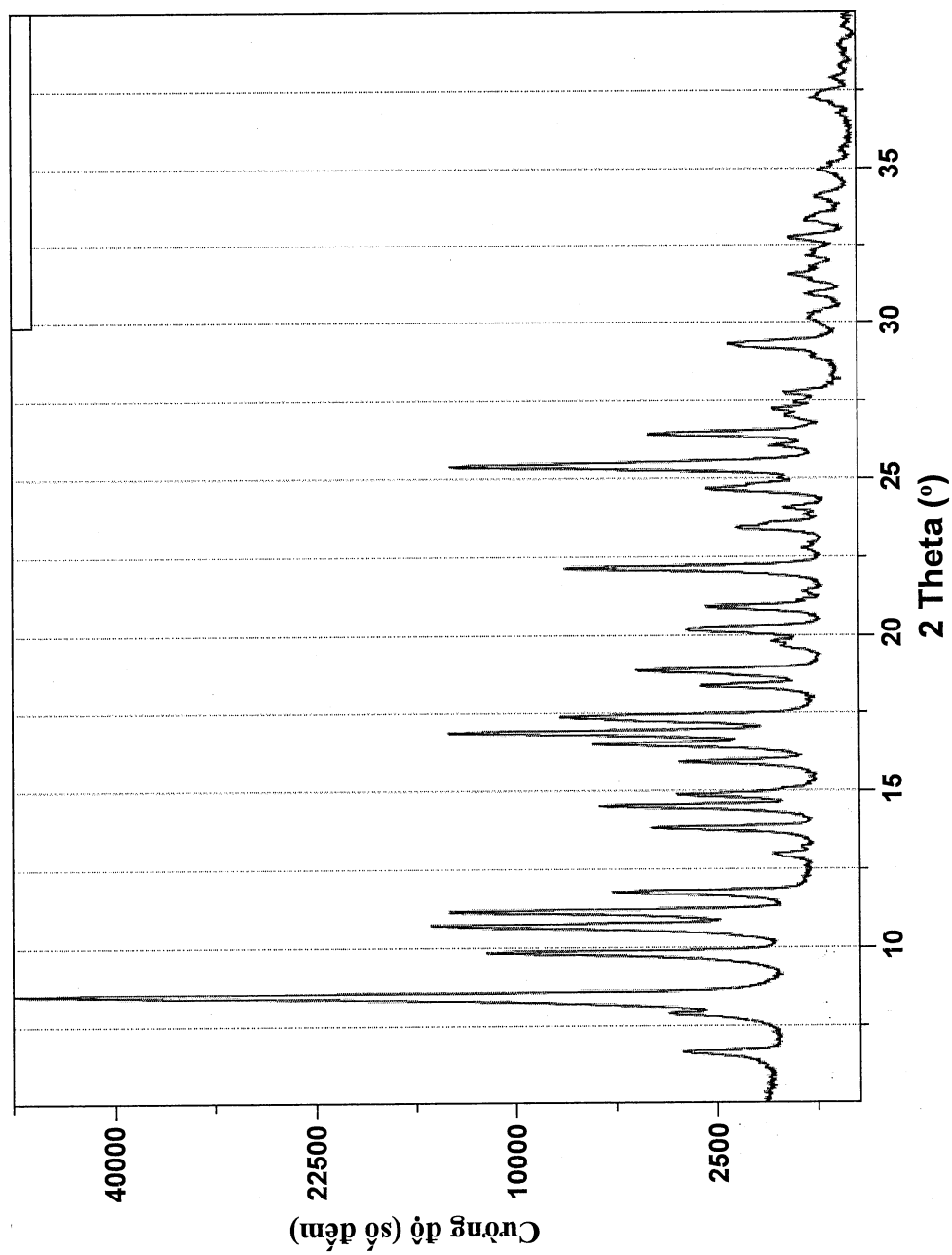


FIG. 4

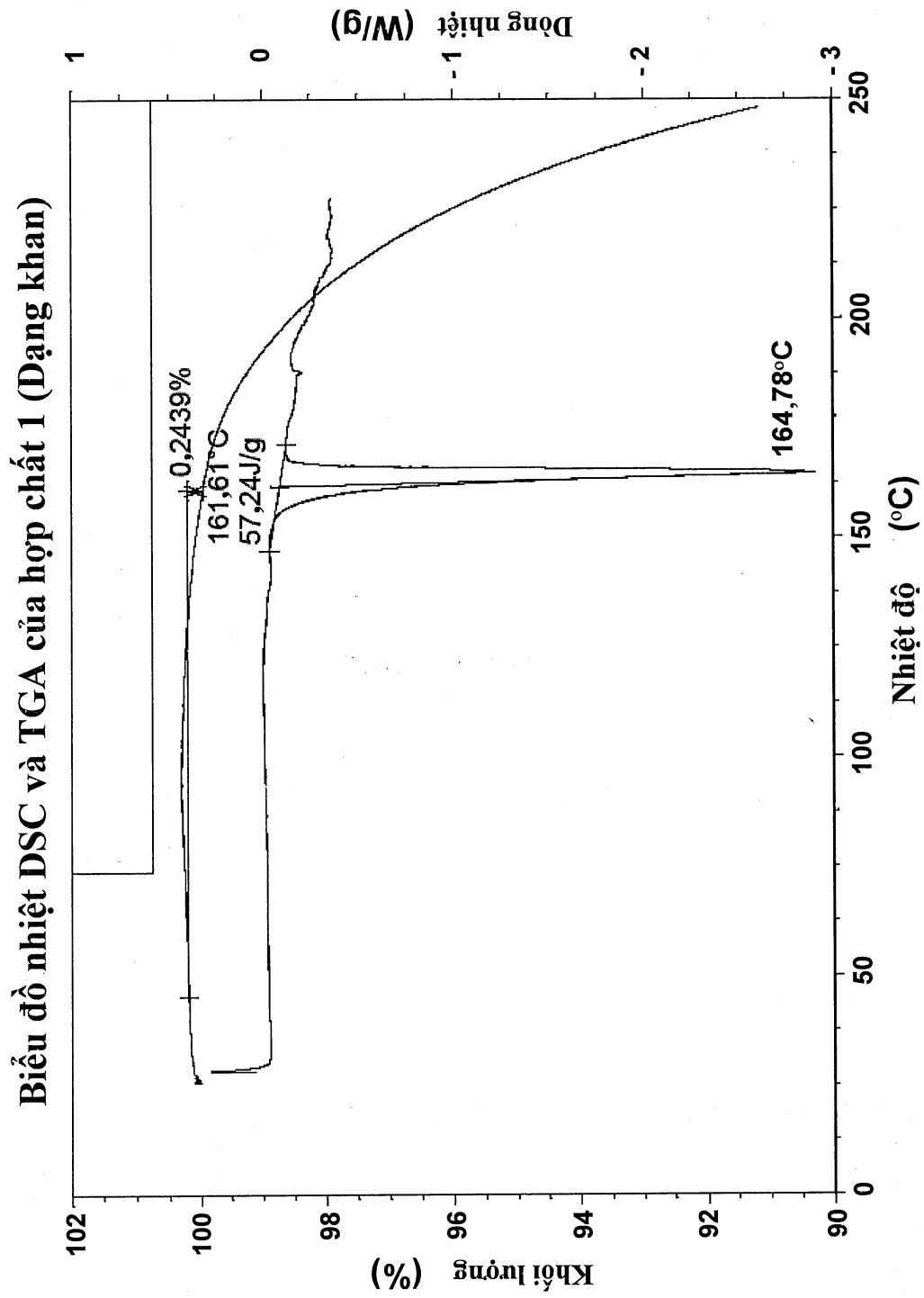


FIG. 5

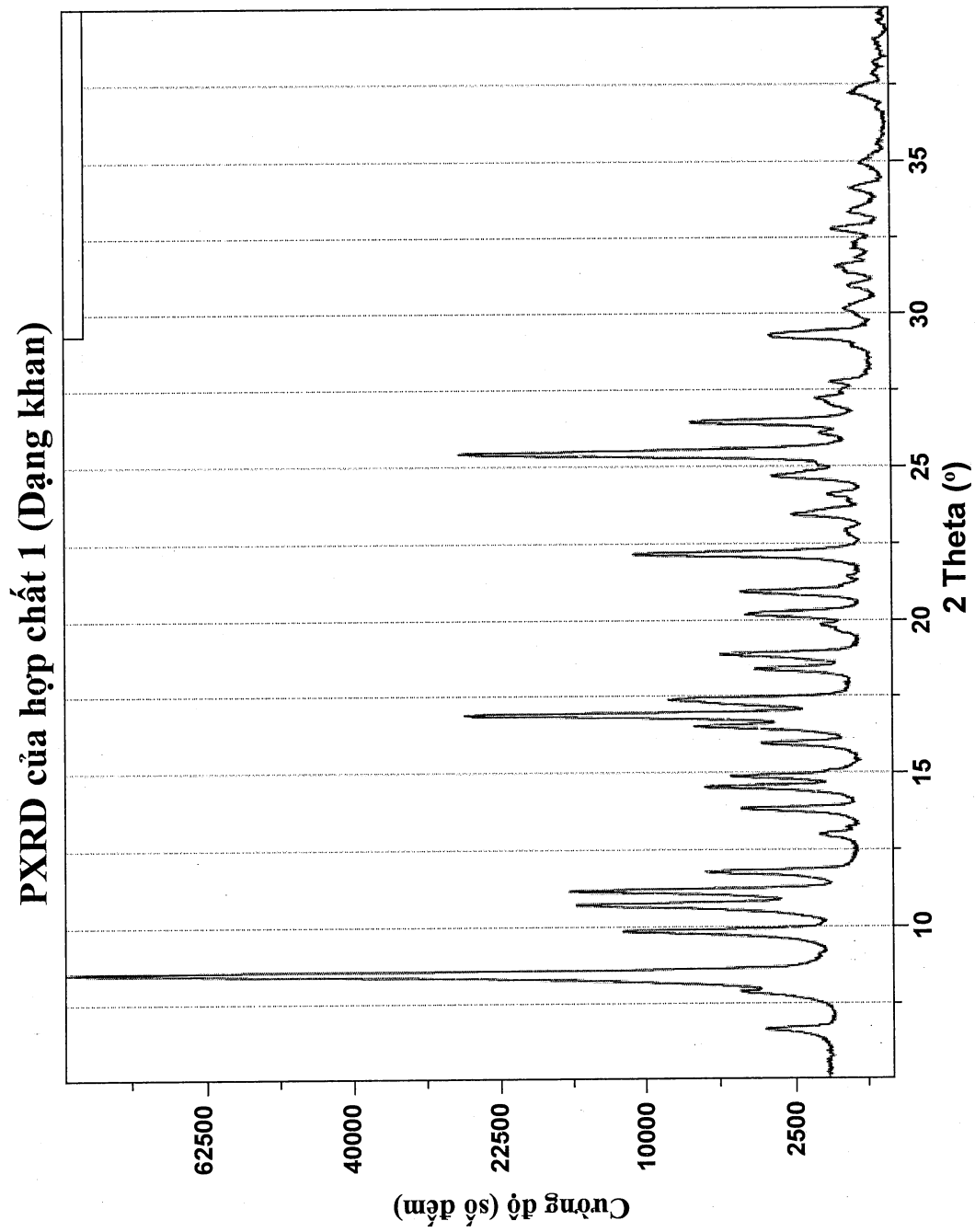


FIG. 6

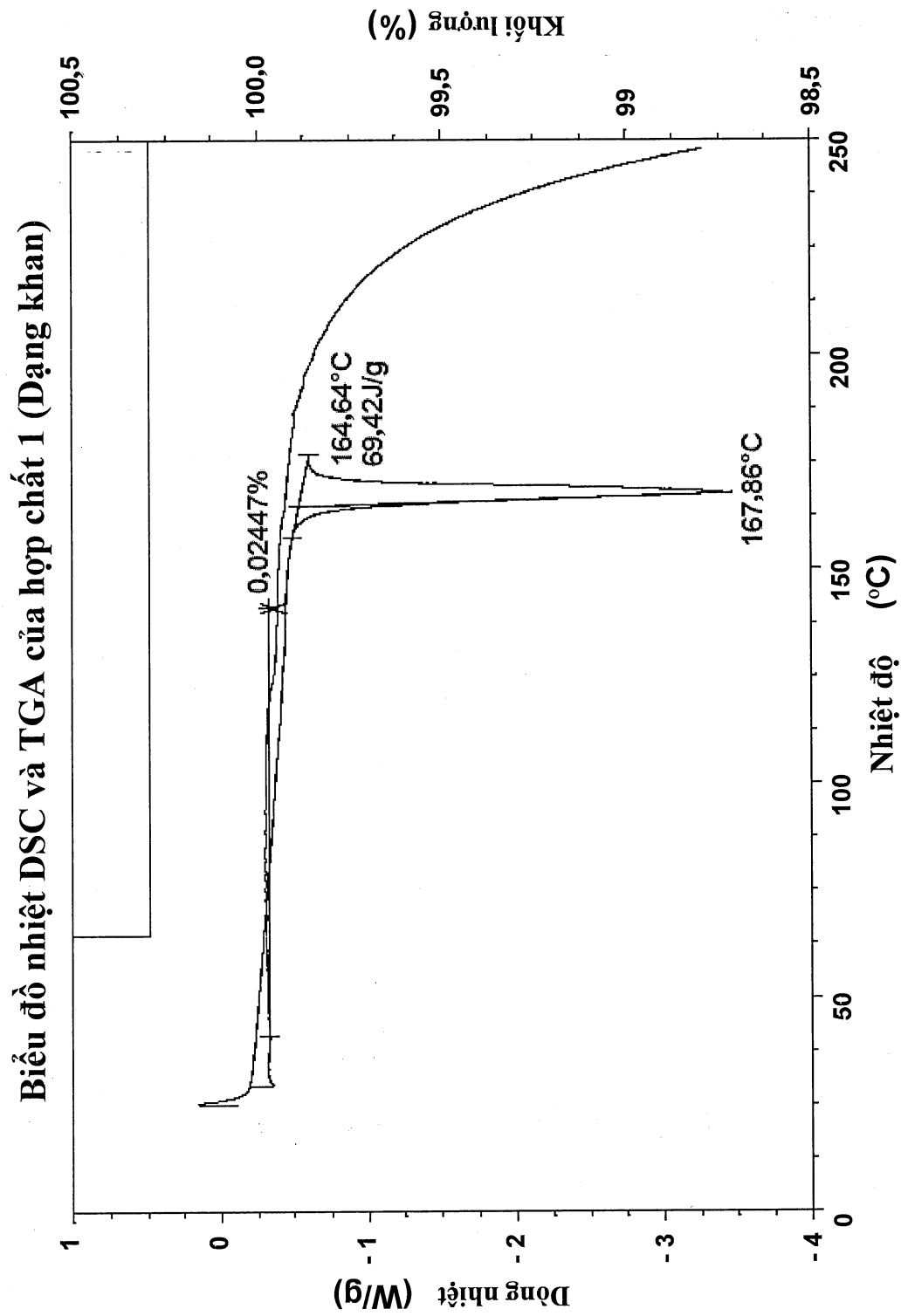


FIG. 7

Hấp thụ/giải hấp đẳng nhiệt của hợp chất 1 (Dạng khan)
Hấp thụ âm động lực (DMS)

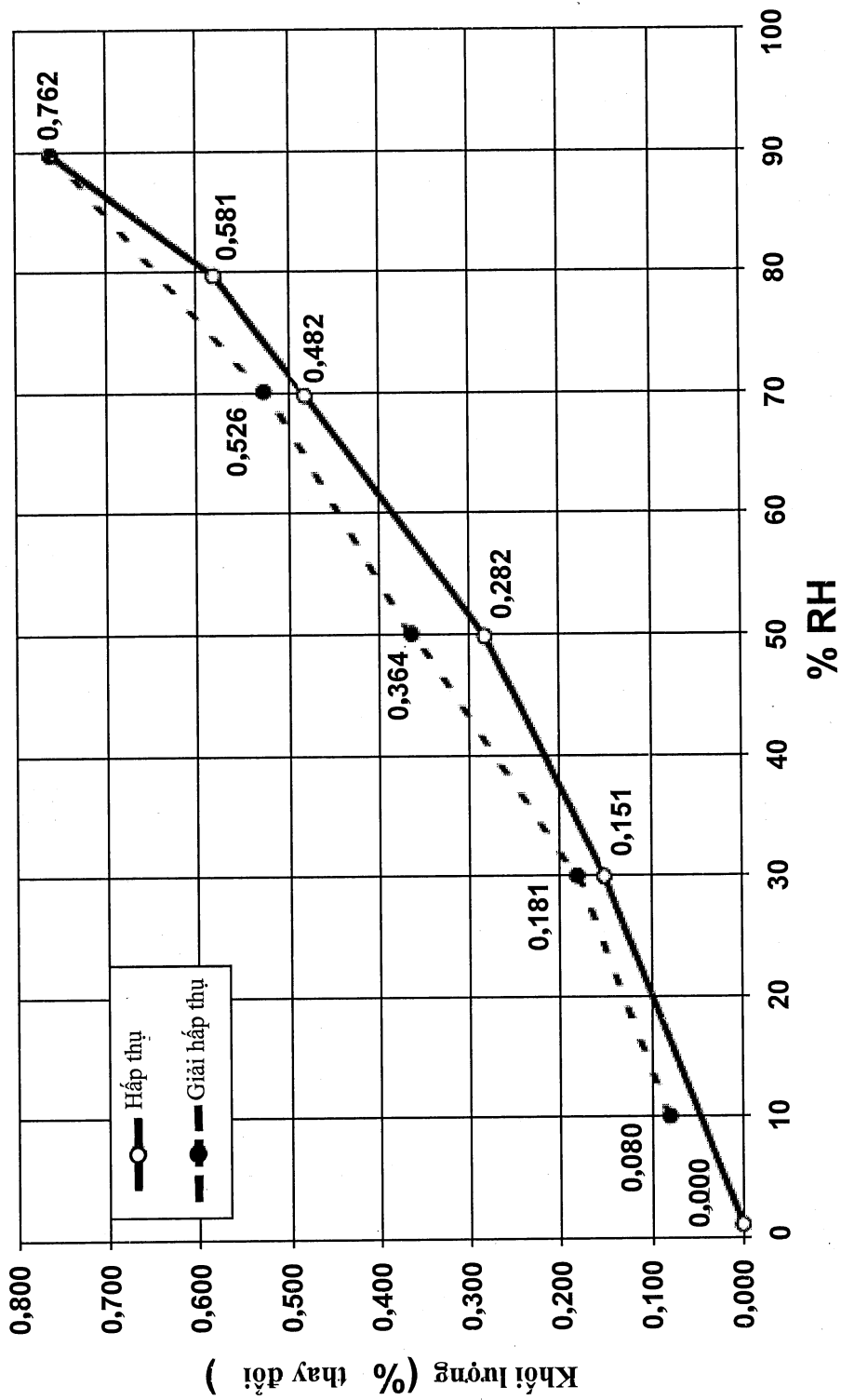
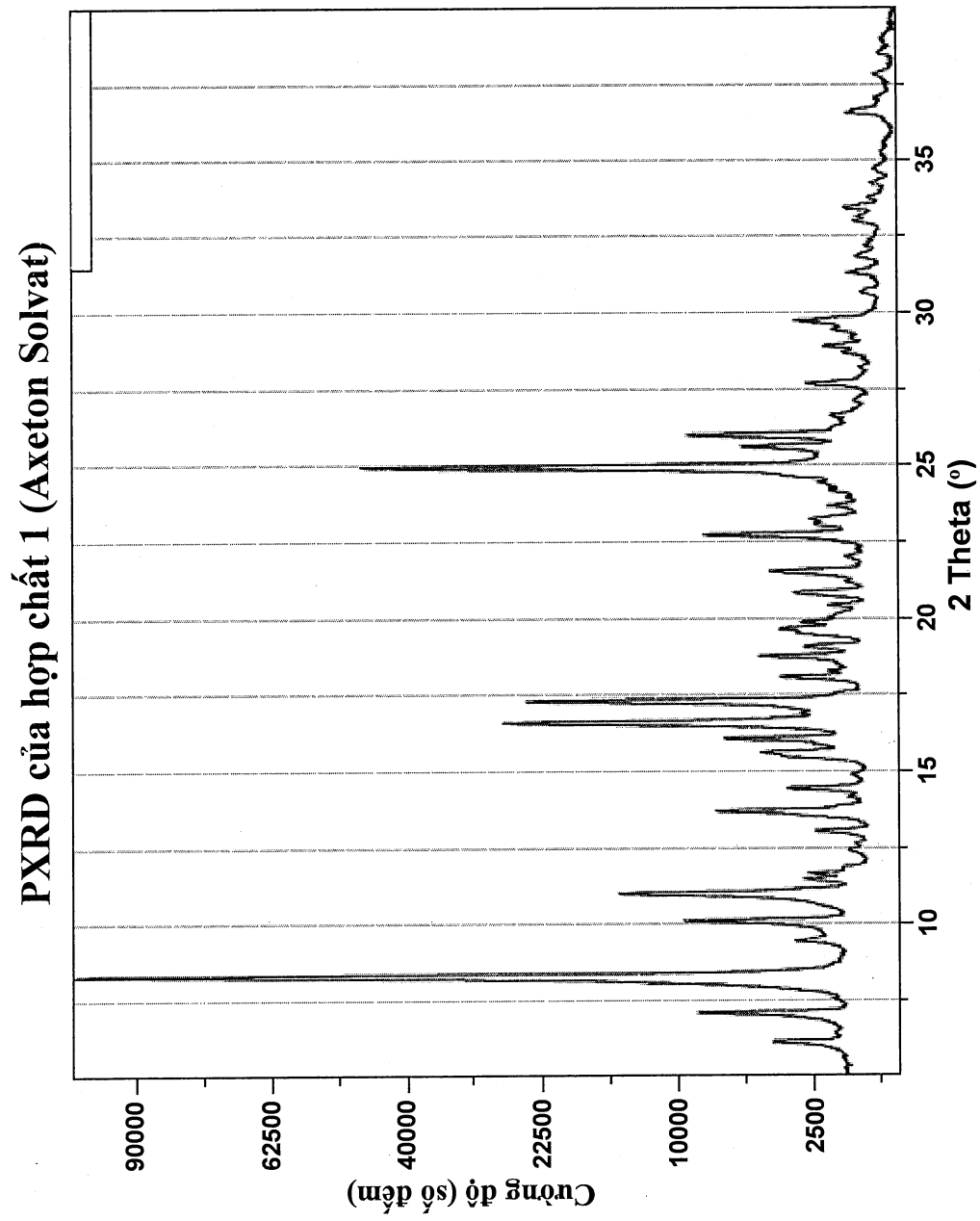


FIG. 7A

**FIG. 8**

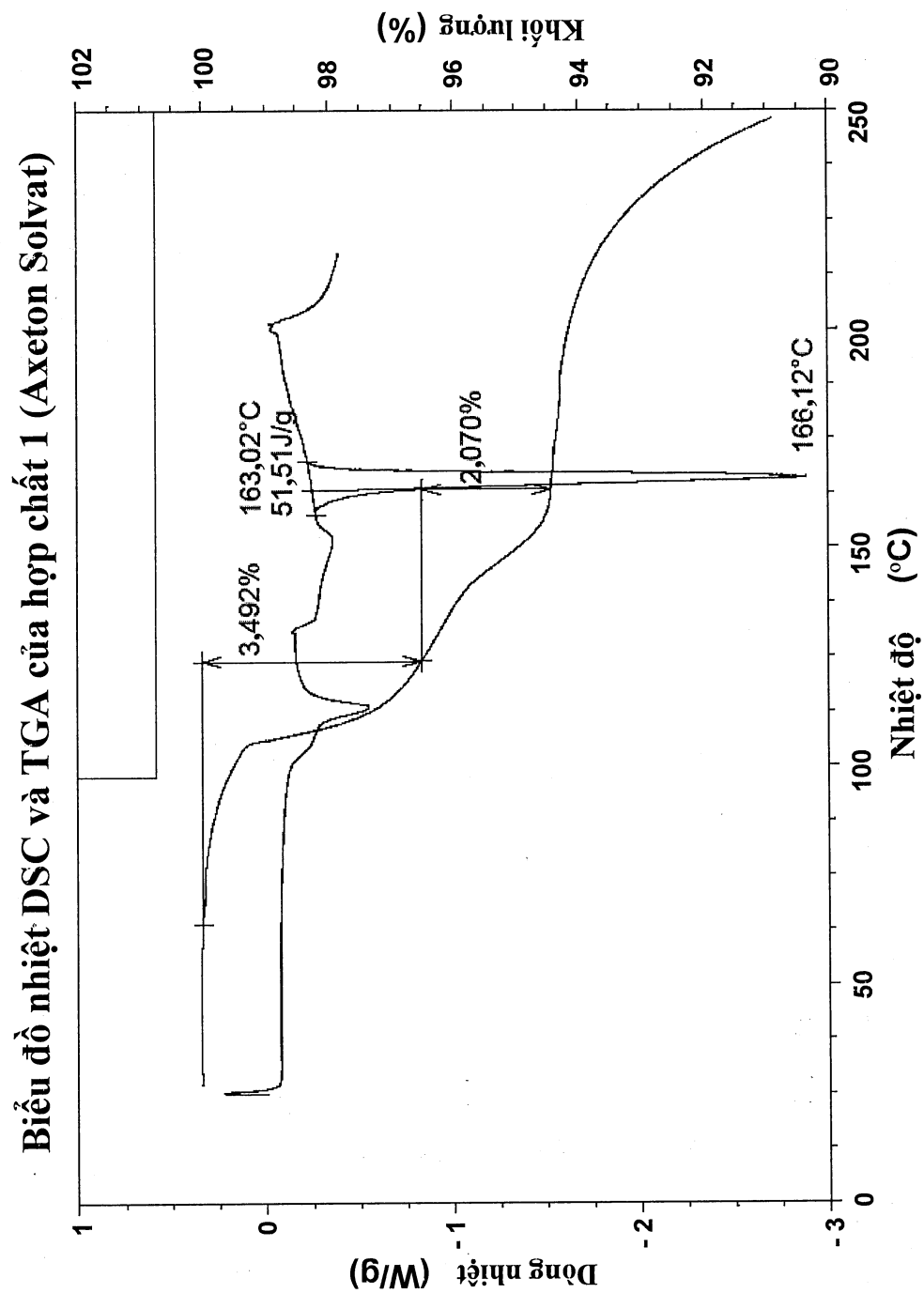


FIG. 9

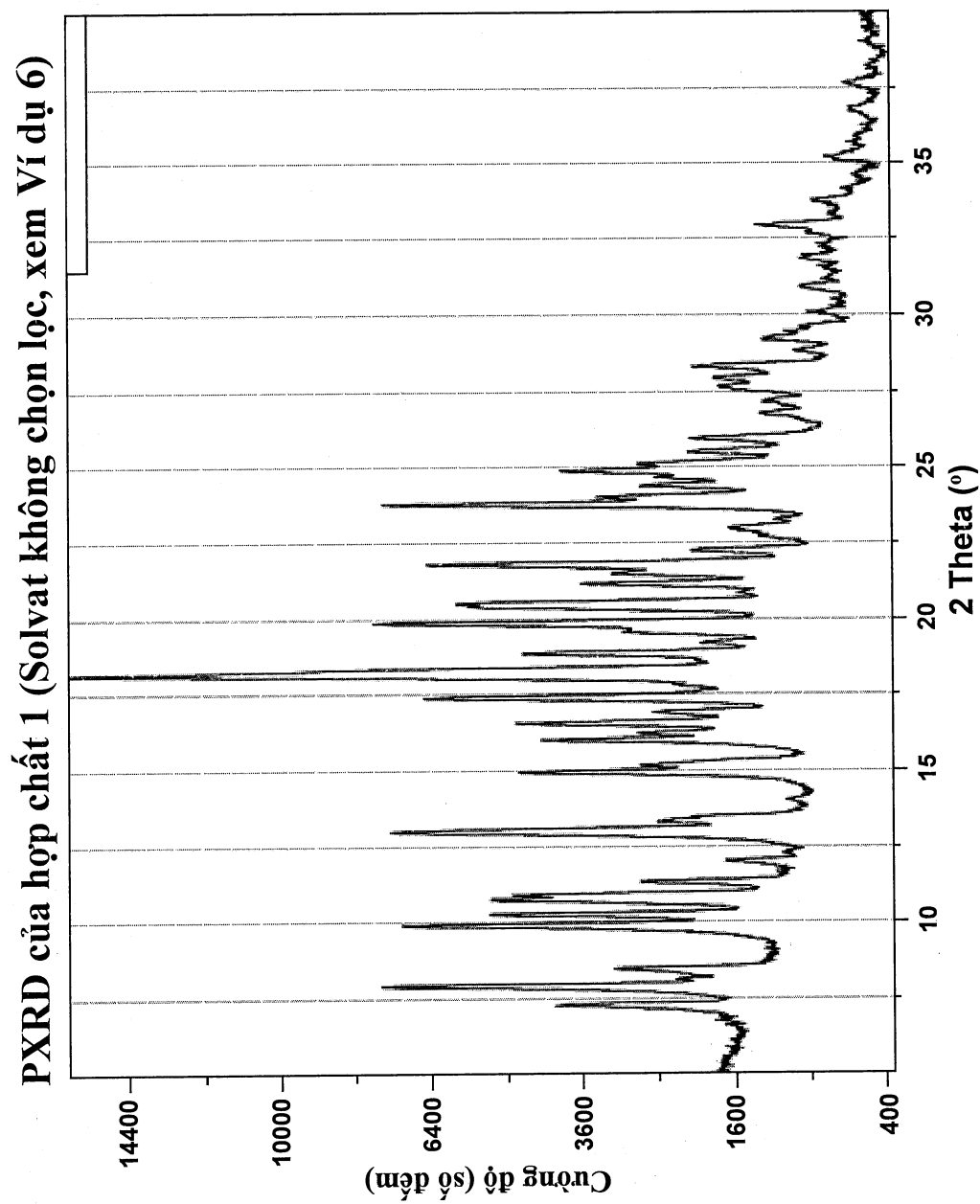
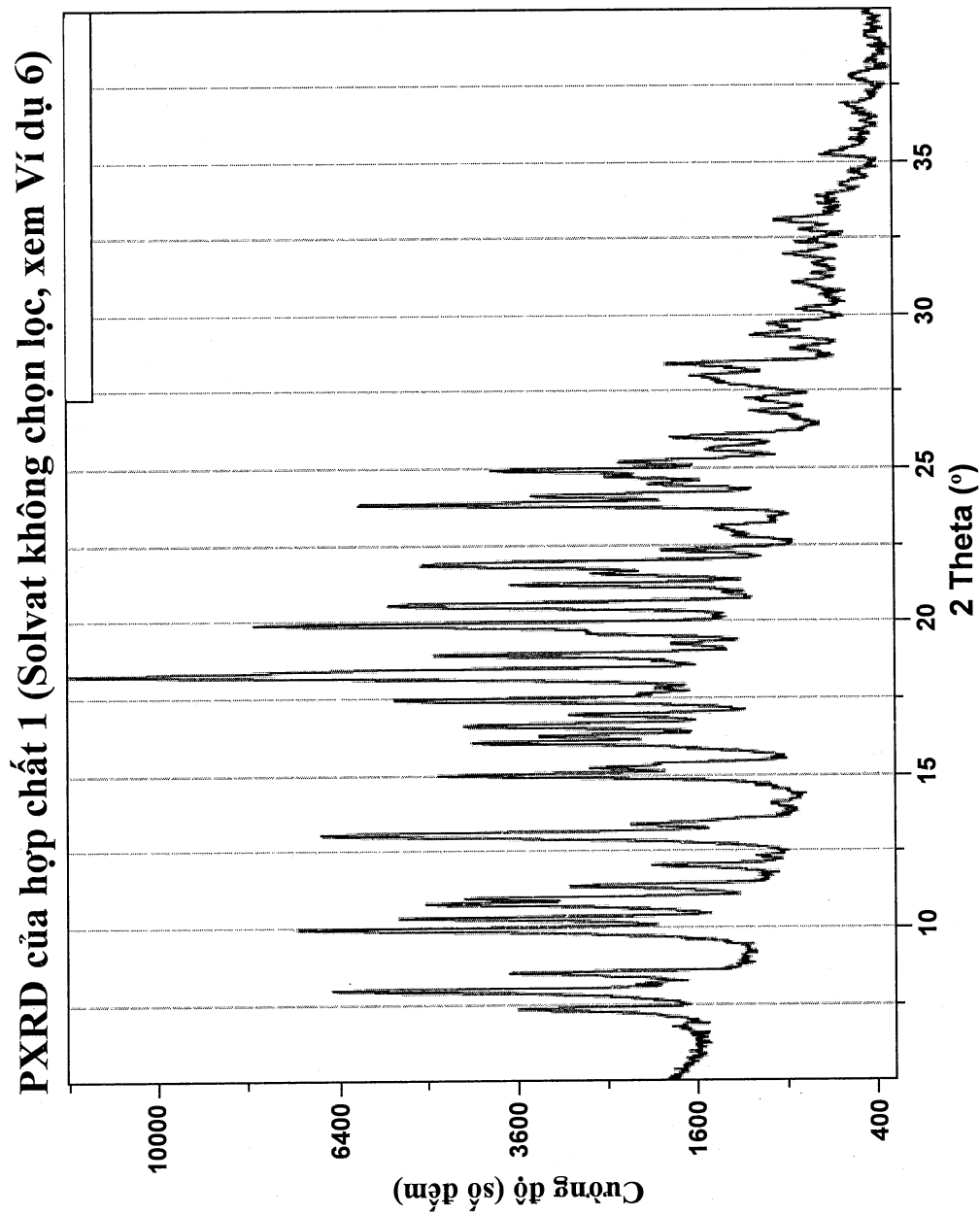
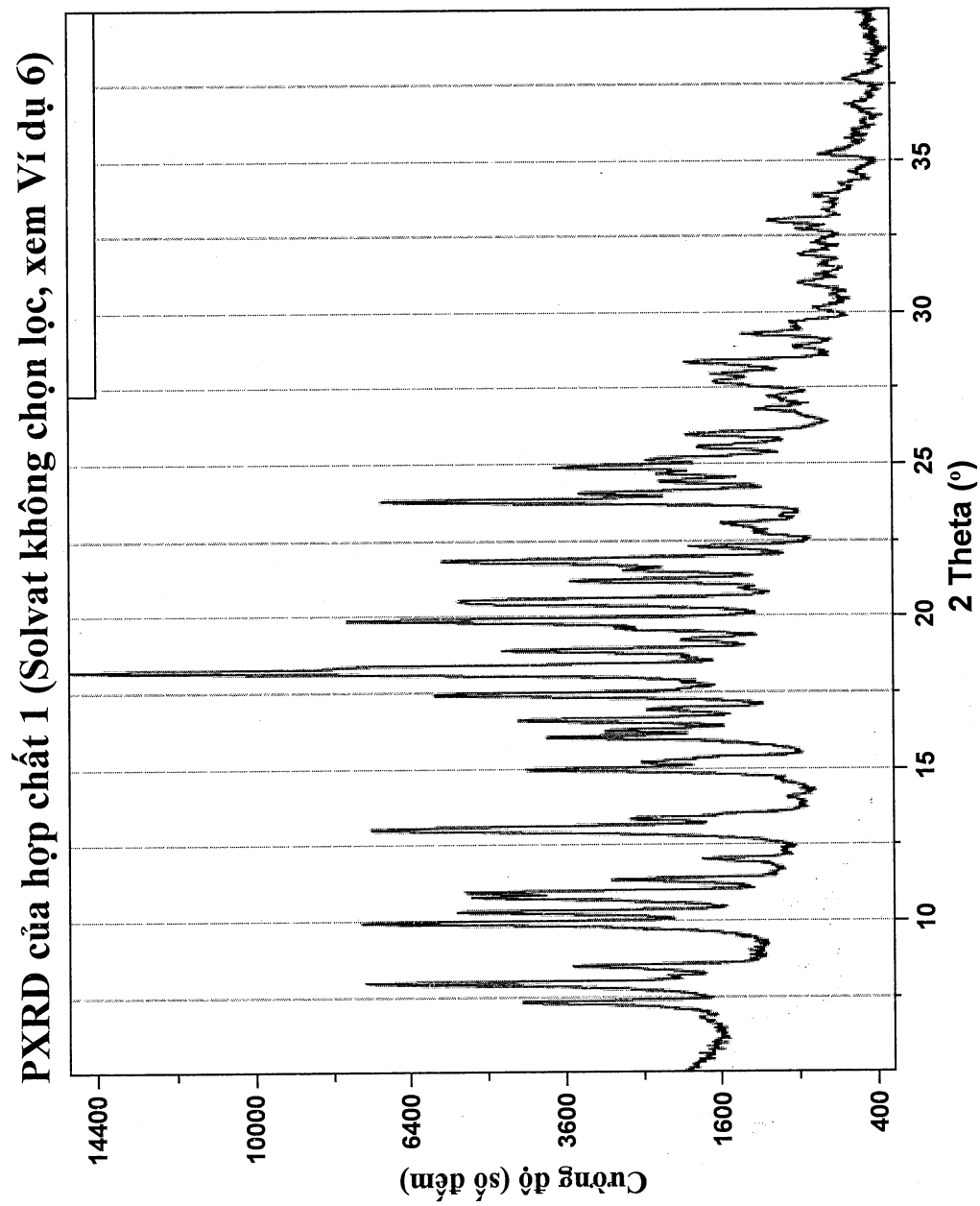


FIG. 10

**FIG. 11**

**FIG. 12**

**Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1
(Solvat không chọn lọc, xem Ví dụ 6)**

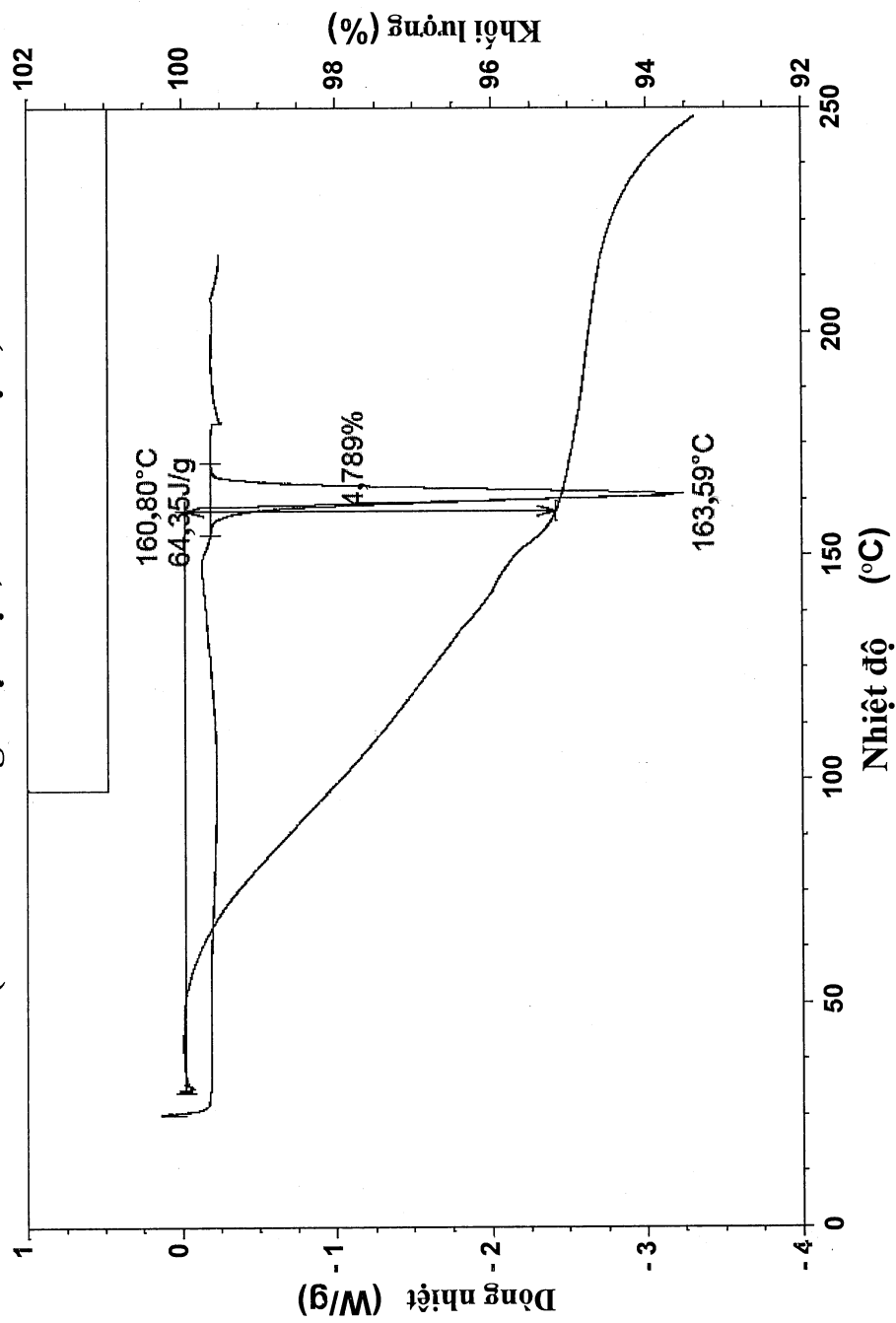


FIG. 13

Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1
(Solvat không chọn lọc, xem Ví dụ 6)

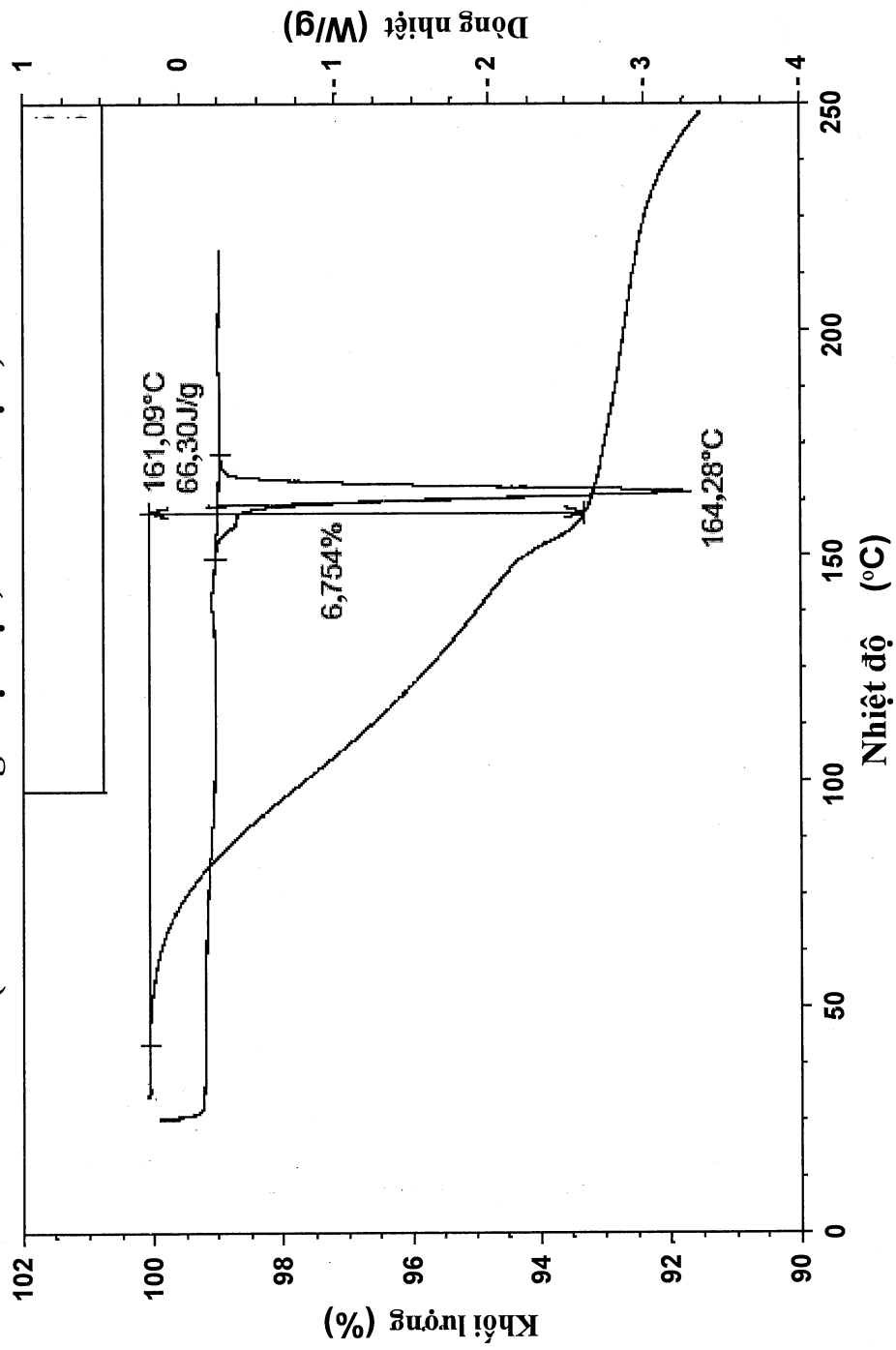


FIG. 14

Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1
(Solvat không chọn lọc, xem Ví dụ 6)

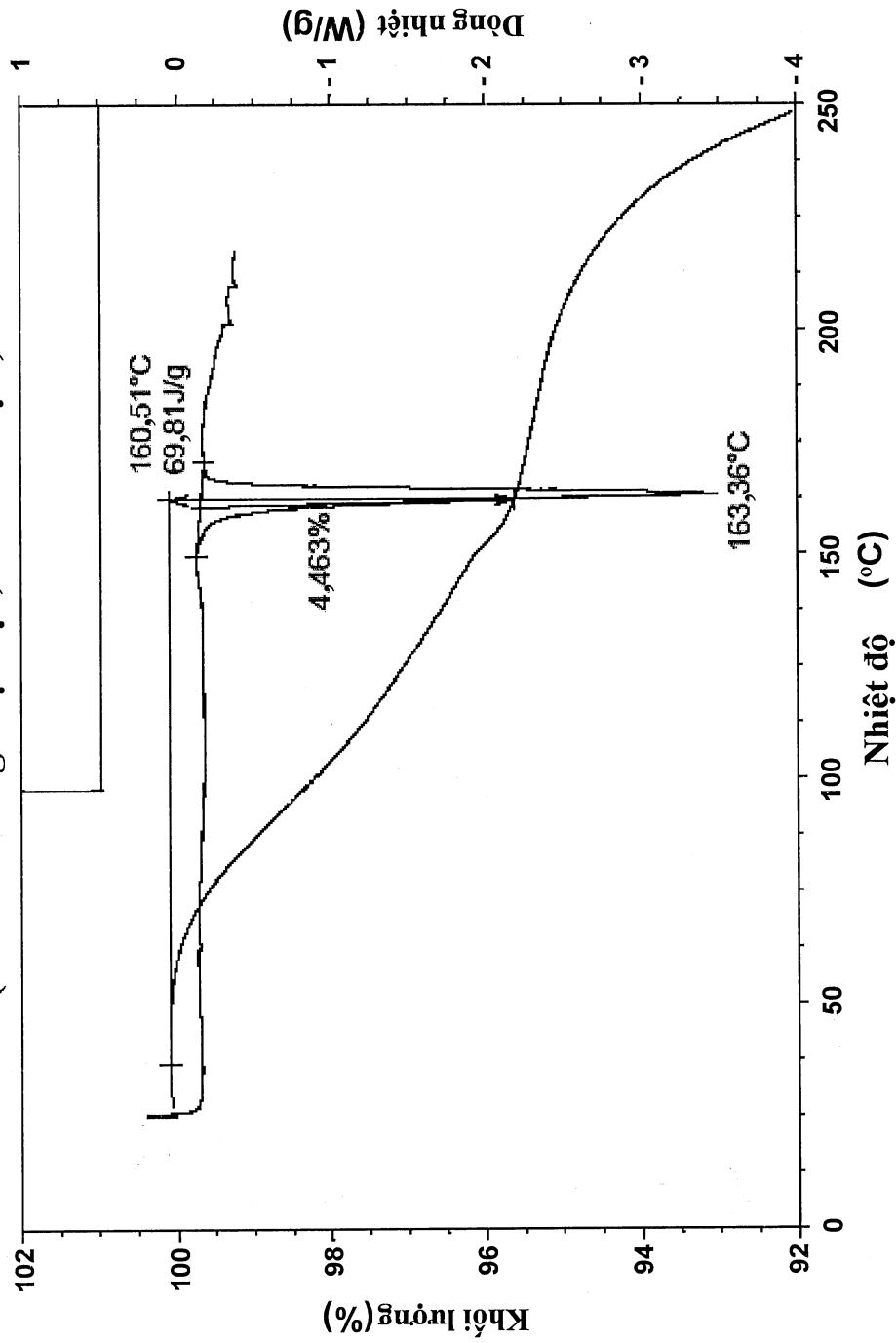


FIG. 15

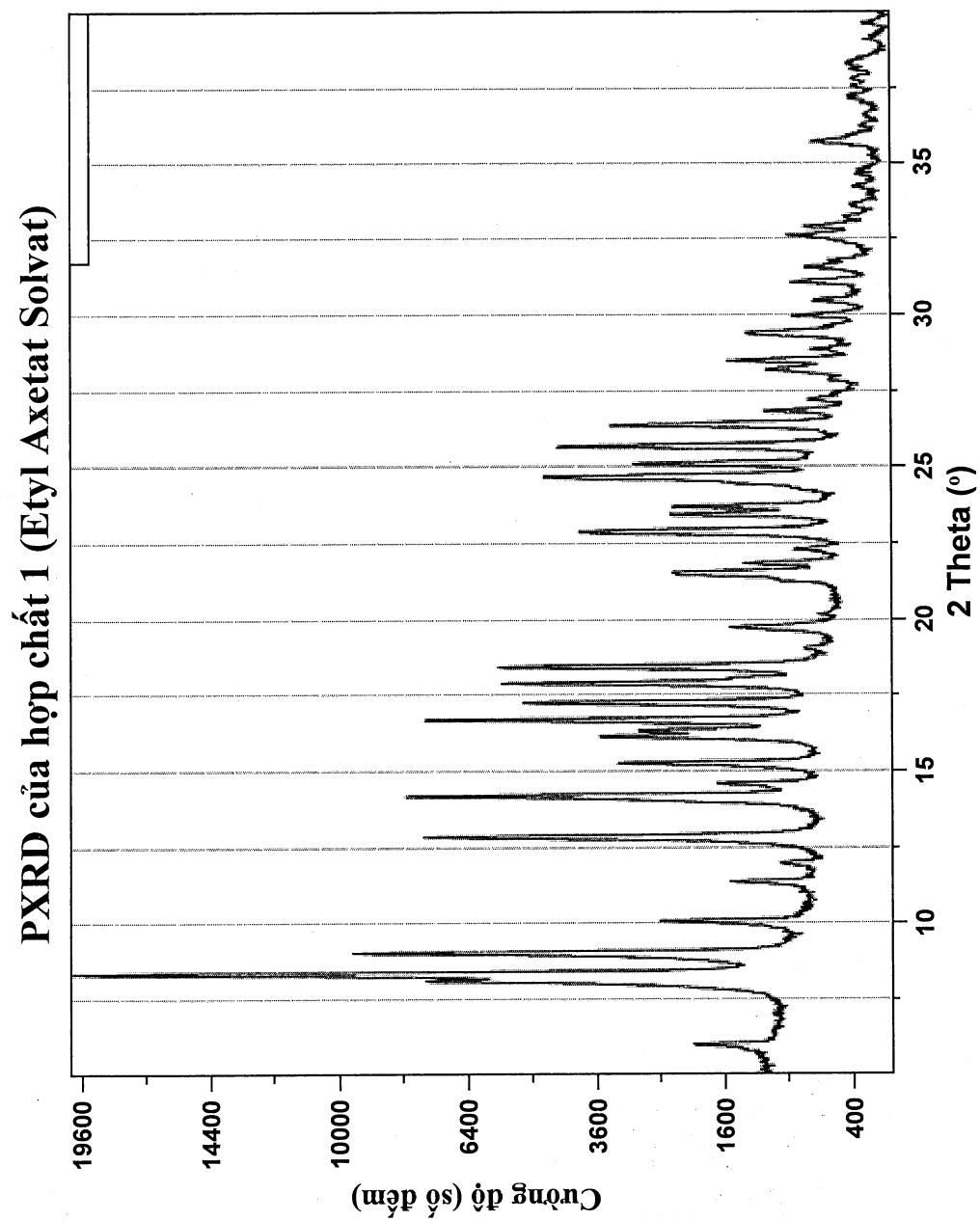


FIG. 16

Biểu đồ nhiệt DSC và TGA của hợp chất 1 (Etyl Axetat Solvat)

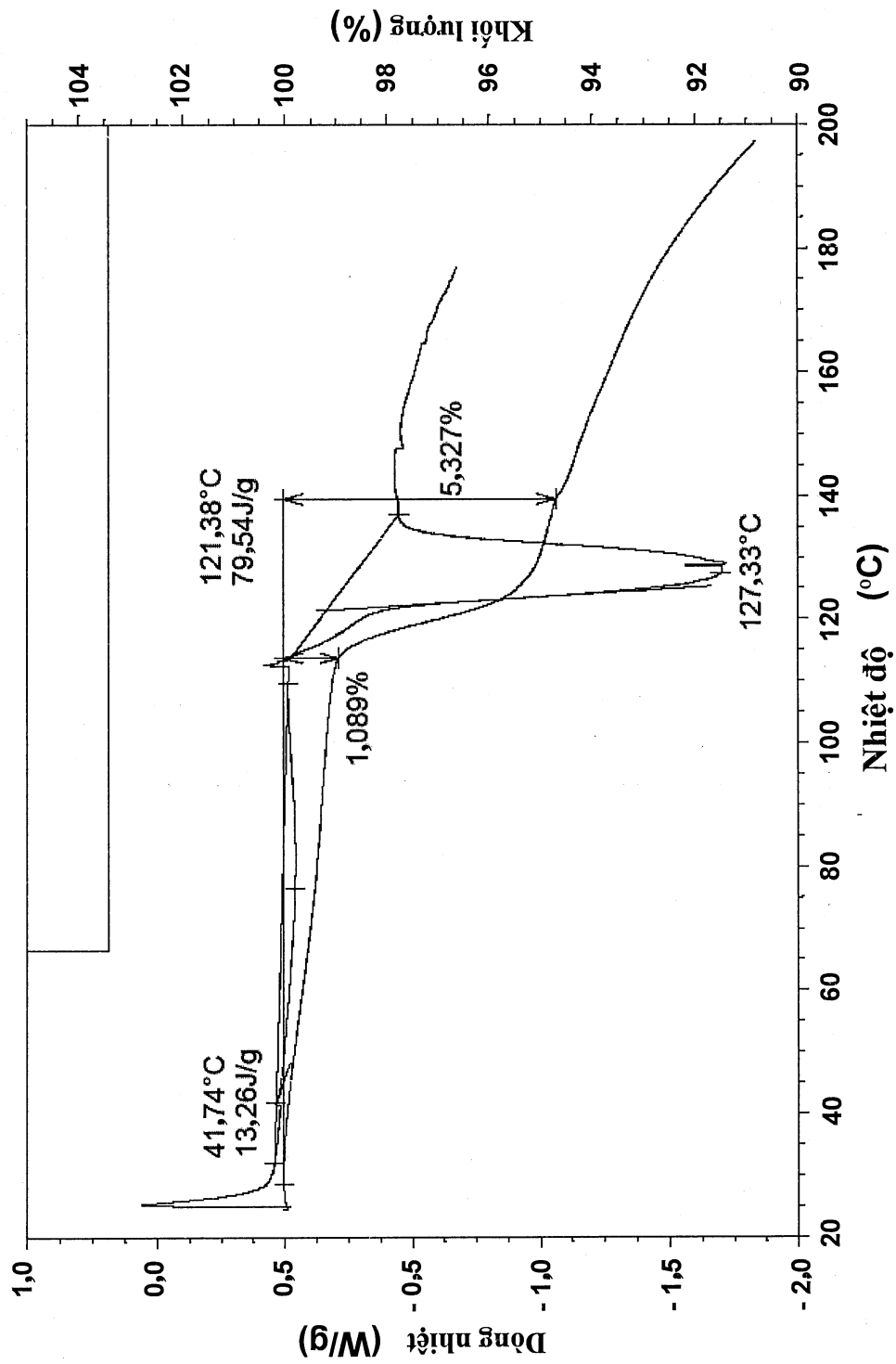


FIG. 17

Hiệu quả của hợp chất 1 trong mẫu Mononatri Iodoacetat (MIA)
của bệnh viêm khớp ở chuột

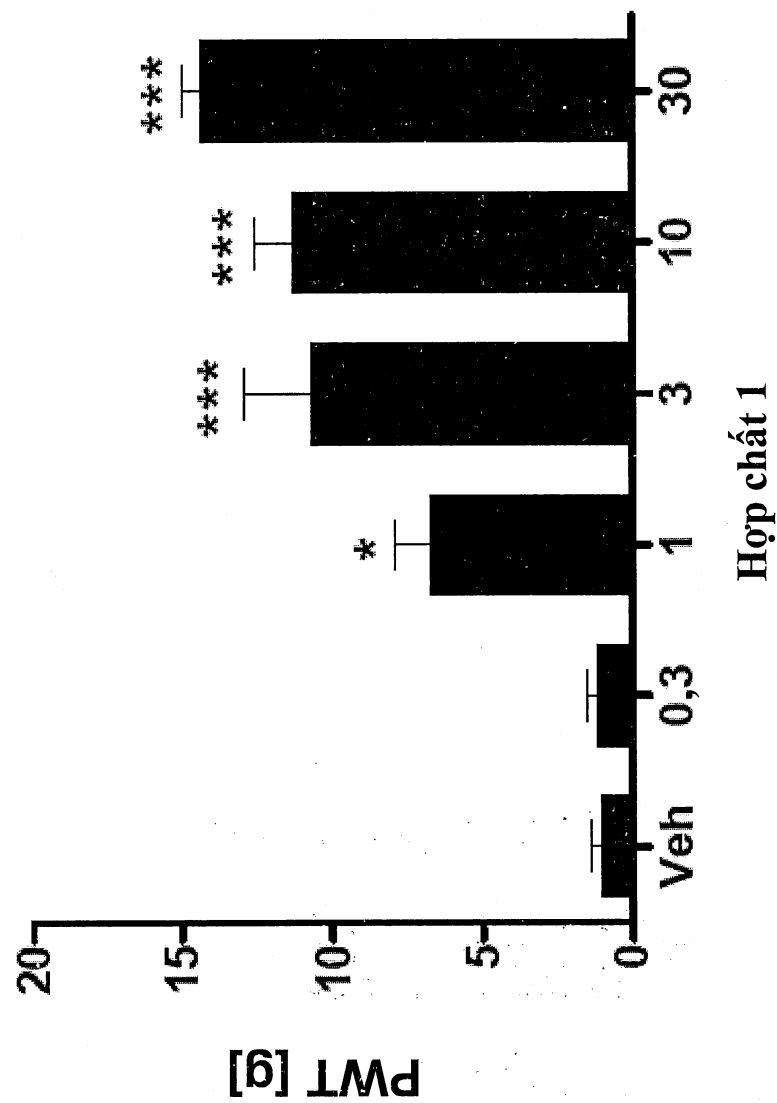


FIG. 18