



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

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

(11)



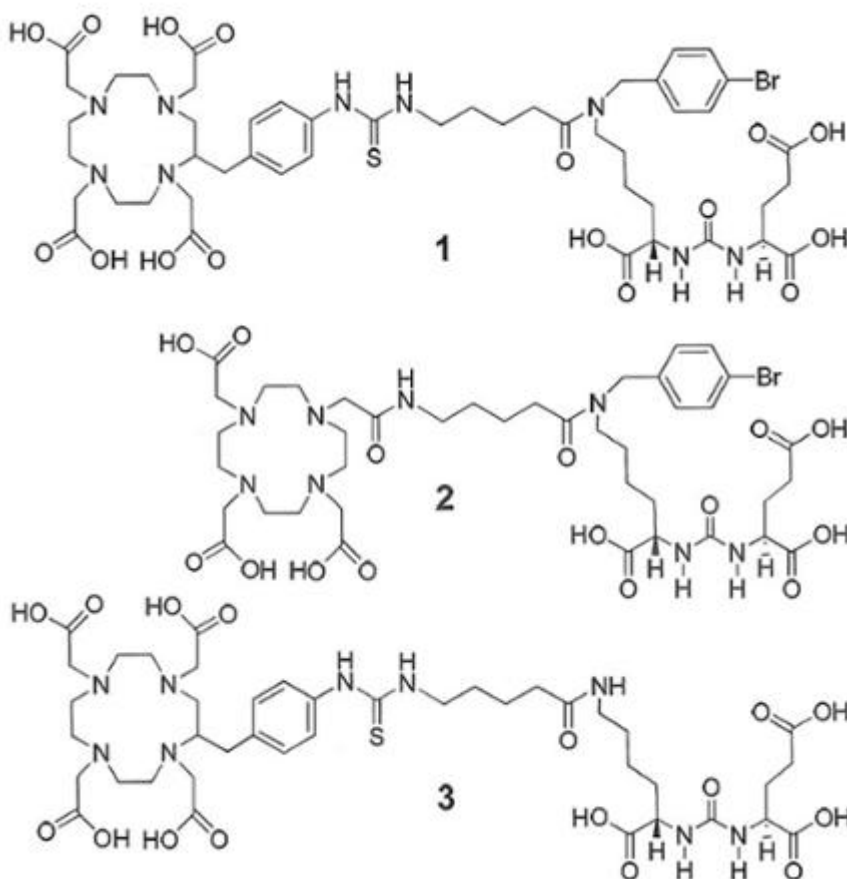
1-0033291

(51)^{2006.01} C07D 257/02; A61P 13/08; A61P 35/00; (13) B
C07D 401/12; C07B 59/00; A61K 51/04;
A61P 43/00

- (21) 1-2018-04618 (22) 22/03/2017
(86) PCT/US2017/023508 22/03/2017 (87) WO/2017/165473 28/09/2017
(30) 62/311,697 22/03/2016 US
(45) 25/09/2022 414 (43) 25/02/2019 371A
(73) THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (US)
3400 N. Charles Street Baltimore, Maryland 21218 (US)
(72) RAY, Sangeeta (US); POMPER, Martin G. (US).
(74) Công ty Cổ phần Sở hữu công nghiệp INVESTIP (INVESTIP)

(54) HỢP CHẤT CÓ ÁI LỰC CAO NHẢM TỚI KHÁNG NGUYÊN MÀNG ĐẶC HIỆU
TUYỂN TIỀN LIỆT DÙNG CHO NỘI XẠ TRỊ UNG THƯ TUYỂN TIỀN LIỆT

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có ái lực cao nhắm tới kháng nguyên màng đặc hiệu
tuyển tiền liệt dùng cho nội xạ trị ung thư tuyển tiền liệt.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

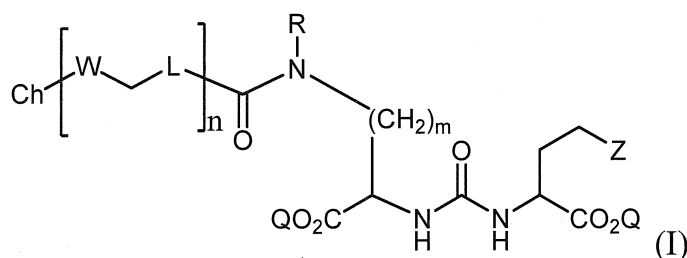
Sáng chế đề cập đến hợp chất có ái lực cao nhắm tới kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt dùng cho nội xạ trị ung thư tuyến tiền liệt.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ung thư tuyến tiền liệt là ung thư hàng đầu ở người dân Hoa Kỳ và là nguyên nhân gây tử vong do ung thư xếp thứ hai ở nam giới. Liệu pháp để điều trị căn bệnh ngày càng gia tăng theo khu vực này vẫn còn gây nhiều tranh cãi và có ngày càng nhiều các lựa chọn khác nhau. Các chất xạ trị mới, có ái lực cao dùng cho ung thư tuyến tiền liệt đã được phát triển mà sử dụng kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA) làm đích. PSMA là dấu hiệu của bệnh không phụ thuộc androgen (kích thích tố nam) mà cũng được biểu hiện trên hệ mạch máu đặc (phi tuyến tiền liệt).

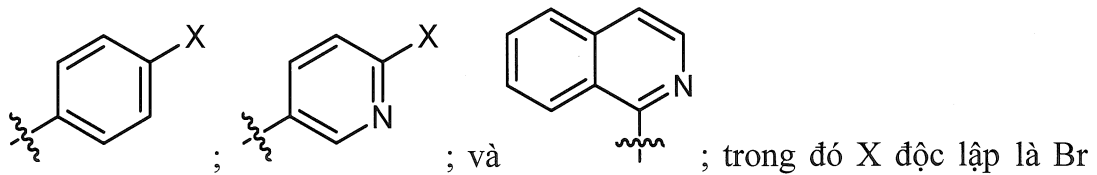
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



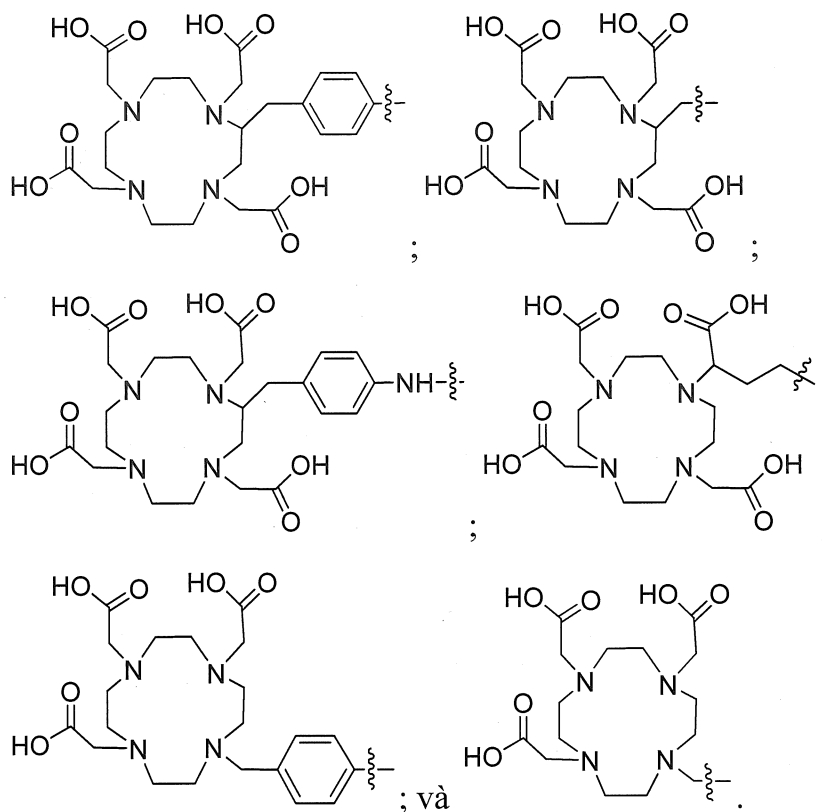
trong đó: Z là tetrazol hoặc CO_2Q ; Q là H hoặc nhóm bảo vệ; m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5; R độc lập là H hoặc $-CH_2-R^1$; R^1 được lựa chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế, pyridin được thế, và isoquinolin không được thế; L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen C_1-C_6 và xycloalkylen C_3-C_6 , và arylen; W được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-NR^2-(C=O)-$, $-NR^2-(C=S)-$, $-(C=O)-NR^2-$, và $-(C=S)-NR^2-$; trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau; R^2 là H hoặc alkyl C_1-C_4 ; n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; Ch là chất tạo chelat mà có thể bao gồm kim loại hoặc kim loại phóng xạ; và các muối được dùng của chúng.

Theo các khía cạnh cụ thể của hợp chất có công thức (I), R^1 được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

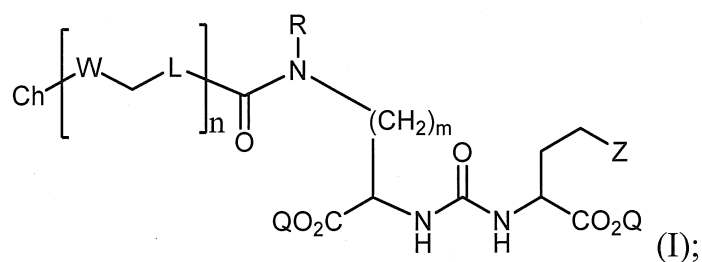


hoặc I.

Theo các khía cạnh cụ thể hơn của hợp chất có công thức (I), chất tạo chelat được lựa chọn từ nhóm bao gồm:



Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để điều trị một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA, phương pháp này bao gồm bước cho một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) bao gồm:



trong đó: Z là tetrazol hoặc CO_2Q ; Q là H hoặc nhóm bảo vệ; m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5; R là H hoặc $-\text{CH}_2-\text{R}^1$ một cách độc lập; R^1 là aryl được thế, pyridin được thế, và isoquinolin không được thế; L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen C_1-C_6 và xycloalkylen C_3-C_6 , và arylen; W được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$, và $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$; trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau; R^2 là H hoặc alkyl C_1-C_4 ; n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; Ch là chất tạo chelat mà bao gồm kim loại phóng xạ thích hợp cho xạ trị; và các muối được dụng của nó.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp để chụp hình ảnh một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA), phương pháp này bao gồm bước cho một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có Công thức (I) và chụp hình ảnh.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất bộ công cụ bao gồm hợp chất có Công thức (I).

Một số khía cạnh nhất định của sáng chế đã được nêu ở phần trước của tài liệu này, mà đã được giải quyết một phần hoặc toàn bộ bởi sáng chế, các khía cạnh khác sẽ trở nên rõ ràng khi đọc bản mô tả khi được sử dụng kết hợp với các Ví dụ và Hình vẽ kèm theo như được mô tả kỹ lưỡng nhất dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Sau khi mô tả sáng chế ở các thuật ngữ chung, bây giờ sẽ tham chiếu đến các Hình vẽ kèm theo, mà không nhất thiết được vẽ đúng tỉ lệ, và trong đó:

Fig.1 thể hiện các cấu trúc hóa học của các chất xạ trị tiêu biểu;

Fig.2 thể hiện nghiên cứu so sánh về hiệu quả clonogenic của ^{177}Lu -1, và các chất đã biết SR6, PSMA -617 và PSMA -I&T;

Fig.3 thể hiện các tỉ lệ u PSMA+ so với thận của ^{177}Lu -1, ^{177}Lu -2, ^{177}Lu -SR6, ^{177}Lu -PSMA -617 và ^{177}Lu -PSMA -I&T;

Fig.4 thể hiện hình ảnh chụp SPECT-CT của ^{177}Lu -1 trong các nghiên cứu điều trị mà sử dụng liều lượng đơn là 3 mCi;

Fig.5 thể hiện trọng lượng cơ thể tương đối của chuột trong các nghiên cứu điều trị; và

Fig.6A và Fig.6B thể hiện thể tích u tương đối của chuột (Fig.6A) trong các nghiên cứu điều trị và đường cong thời gian sống sót Kaplan-Meier (Fig.6B) lên đến 60 ngày sau điều trị.

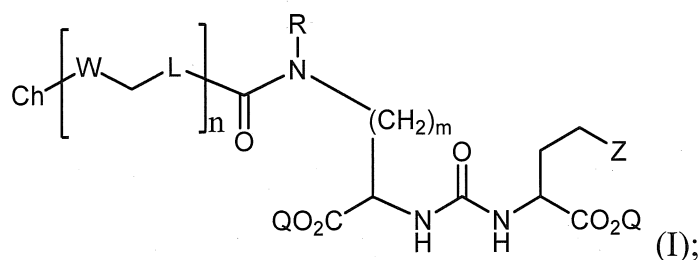
Mô tả chi tiết sáng chế

Bây giờ sáng chế sẽ được mô tả đầy đủ hơn sau đây có tham chiếu đến các hình vẽ kèm theo, trong đó một số, nhưng không phải tất cả các phương án của sáng chế đều được thể hiện. Các số giống nhau chỉ đến các yếu tố giống nhau xuyên suốt tài liệu này. Sáng chế có thể được thể hiện dưới nhiều dạng khác nhau, và không nên được hiểu là bị giới hạn ở các phương án được đưa ra ở đây, thay vì vậy, các phương án này được tạo ra sao cho sáng chế này sẽ đáp ứng các yêu cầu pháp lý được áp dụng. Thực tế, nhiều biến thể và các phương án khác của sáng chế được đưa ra ở đây sẽ có thể hiểu được đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến có lợi ích truyền dạy kiến thức được thể hiện trong các phần mô tả trước đó và các hình vẽ liên quan. Do đó, cần hiểu rằng sáng chế không bị giới hạn ở các phương án cụ thể được bộc lộ và các biến thể và các phương án khác được chủ định là bao gồm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

I. Các chất có ái lực cao nhắm đích kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt dùng cho nội xạ trị ung thư tuyến tiền liệt

A. Các hợp chất có Công thức (I)

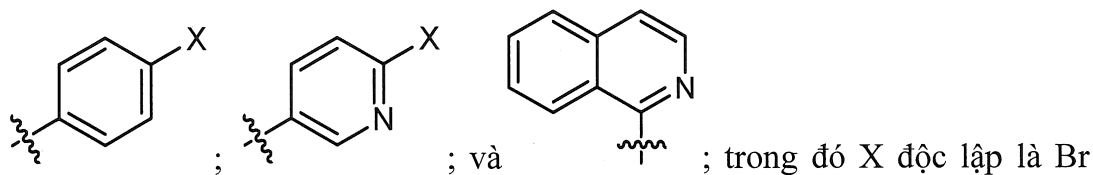
Theo đó, theo một số phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có Công thức (I):



trong đó: Z là tetrazol hoặc CO₂Q; Q là H hoặc nhóm bảo vệ; m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5; R độc lập là H hoặc -CH₂-R¹; R¹ được lựa chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế, pyridin được thế, và isoquinolin không được thế; L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen C₁-C₆ và xycloalkylen C₃-C₆, và arylen; W được lựa chọn từ nhóm bao gồm -NR²-(C=O)-, -NR²-(C=S)-, -(C=O)-NR²-, và -(C=S)-NR²-; trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau; R² là H hoặc alkyl C₁-C₄; n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; Ch là chất tạo chelat mà có thể bao gồm kim loại hoặc kim loại phóng xạ; và các muối được dụng của nó.

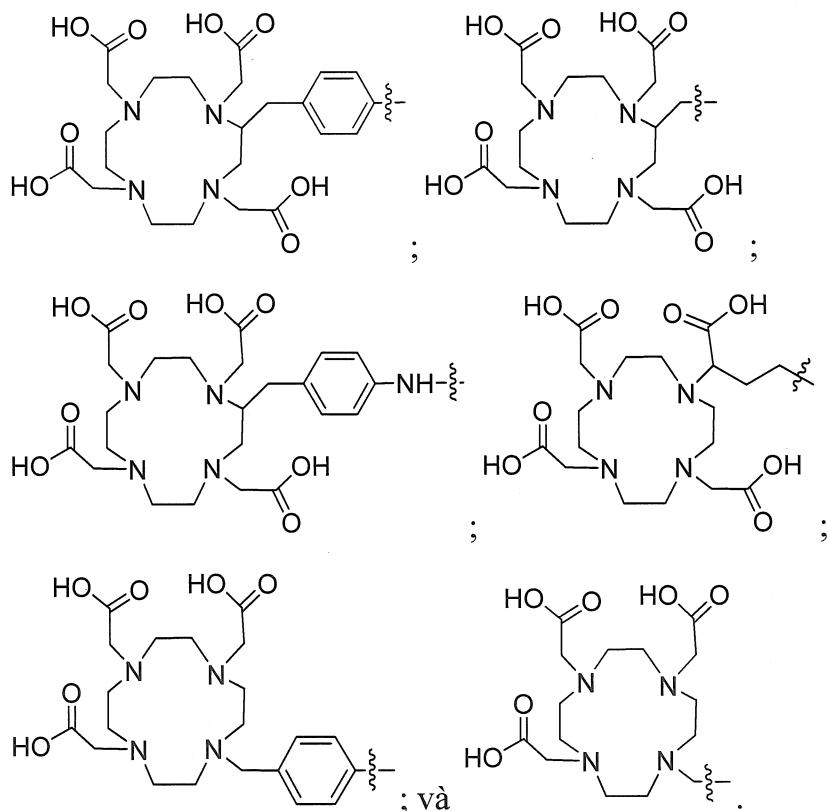
Cụm từ “trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau” có nghĩa là khi biến số “n” là 2 hoặc 3, một nhóm “L” có thể là alkylen C₁-C₆, trong khi đó nhóm hoặc các nhóm “L” khác có thể là xycloalkylen hoặc arylen C₃-C₆, hoặc, theo các phương án khác, mỗi nhóm “L” ví dụ, có thể là alkylen C₁-C₆. Tương tự, ví dụ, khi “n” là 2 hoặc 3, một nhóm “W” có thể là -(C=O)-NR²- và nhóm hoặc các nhóm “W” khác có thể là -(C=S)-NR²-, hoặc, theo các phương án khác, mỗi “W” có thể là, ví dụ, -(C=O)-NR²-.

Theo các phương án cụ thể của hợp chất có công thức (I), R¹ được lựa chọn từ nhóm bao gồm:



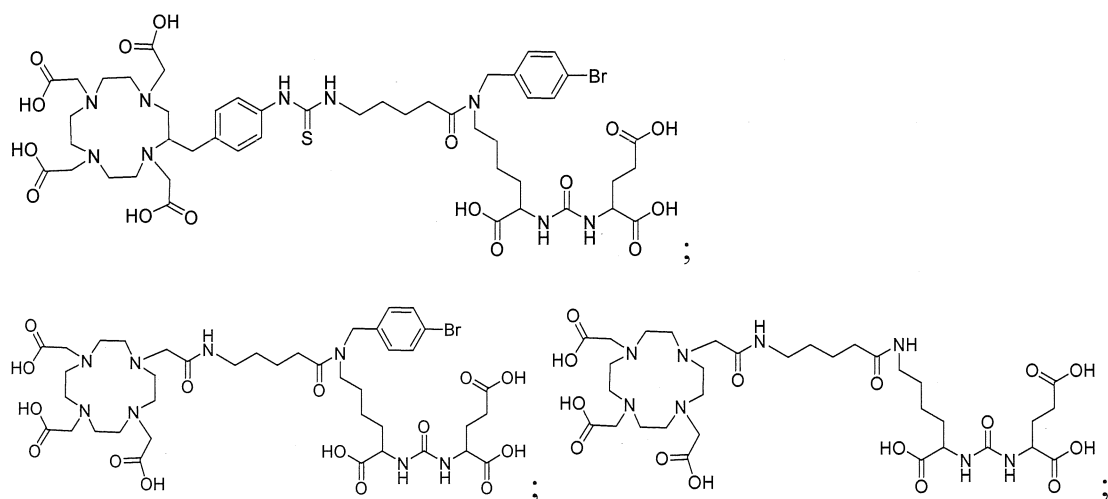
hoặc I.

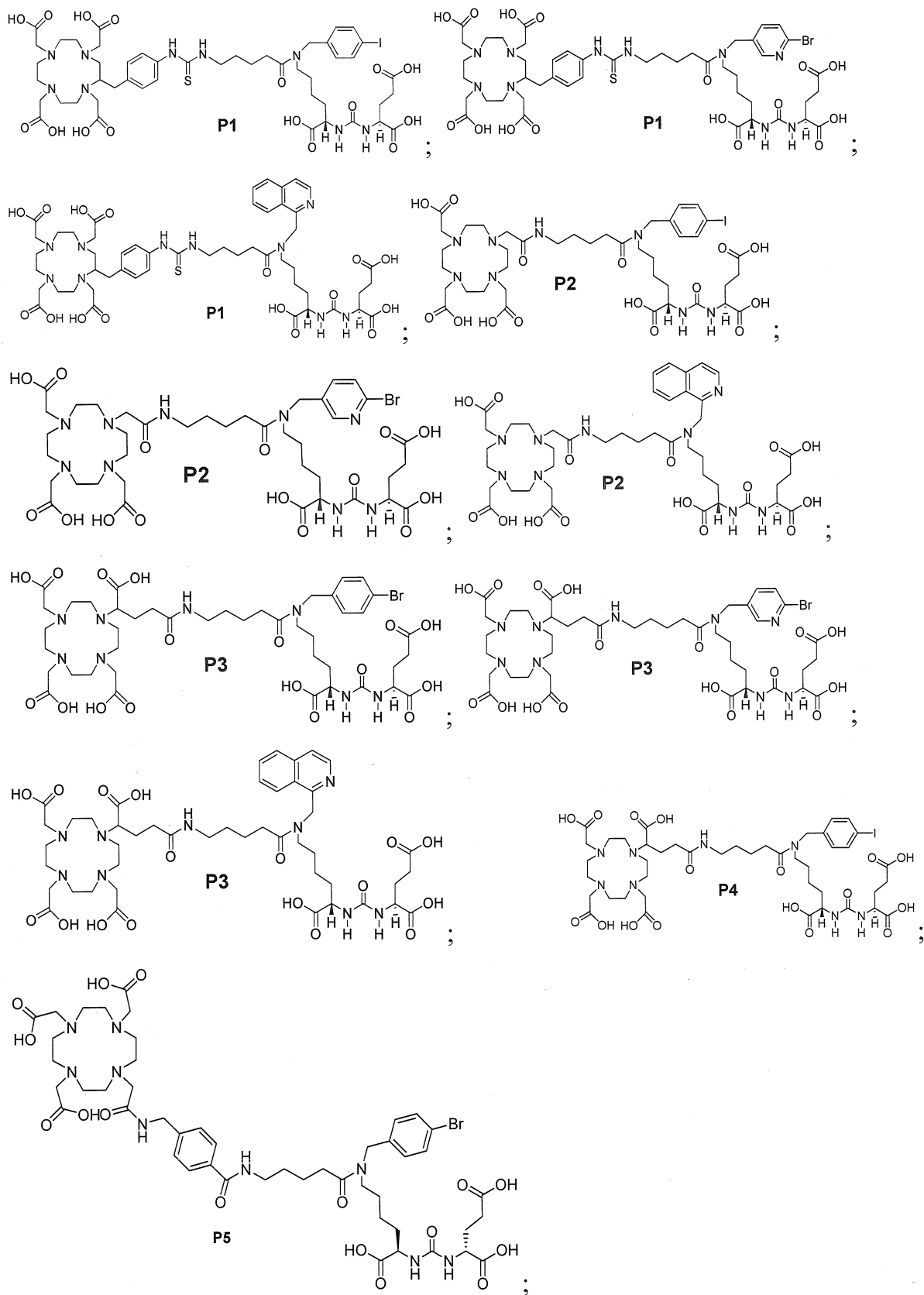
Theo các phương án cụ thể hơn của hợp chất có Công thức (I), chất tạo chelat được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

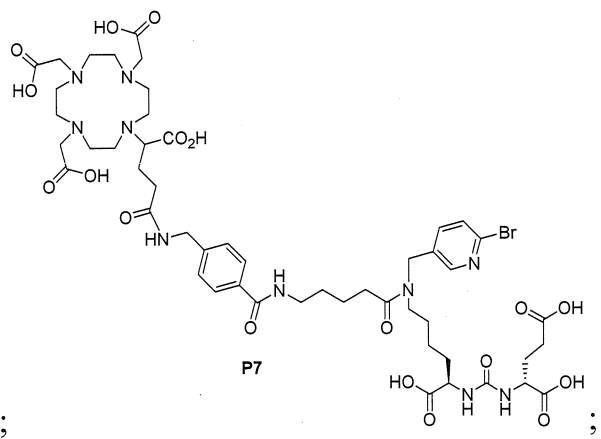
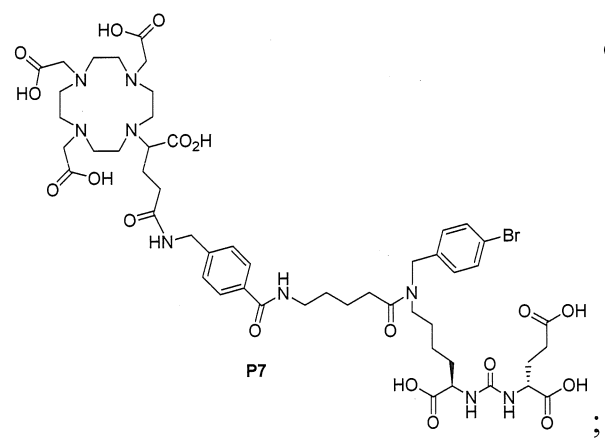
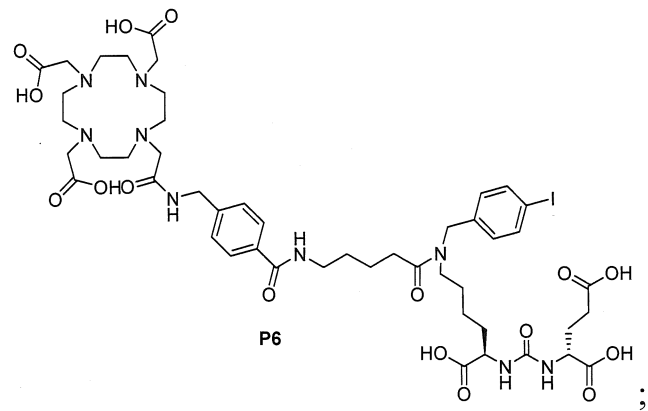
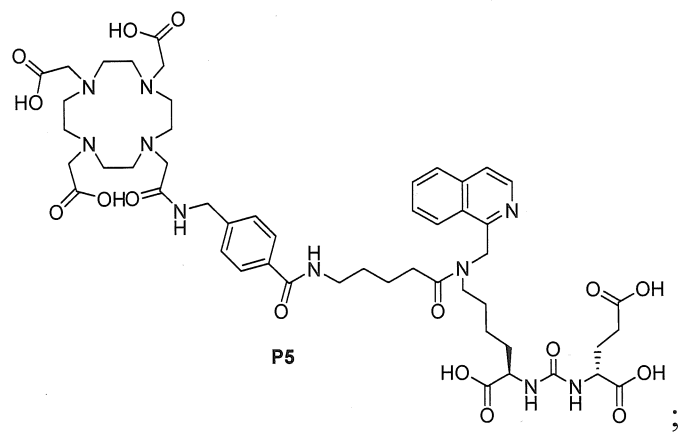
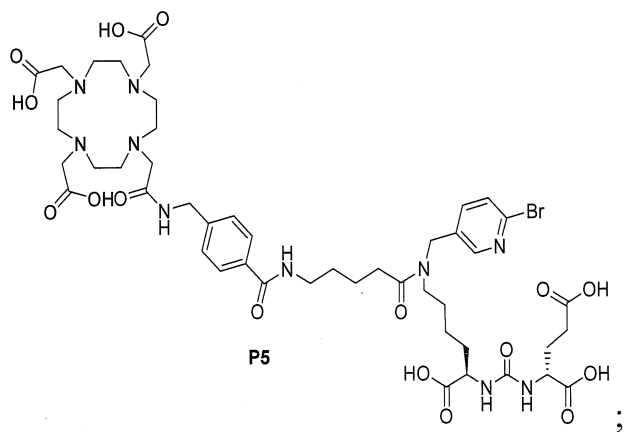


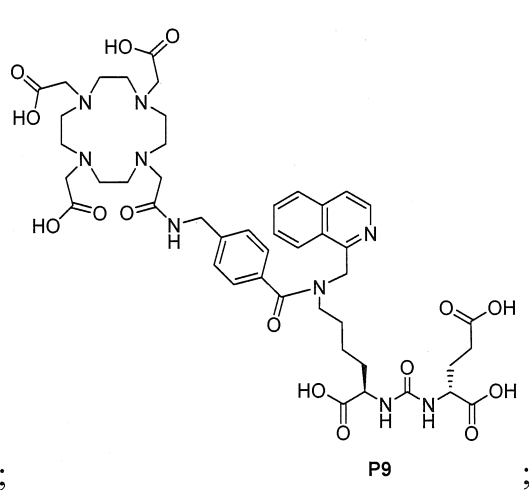
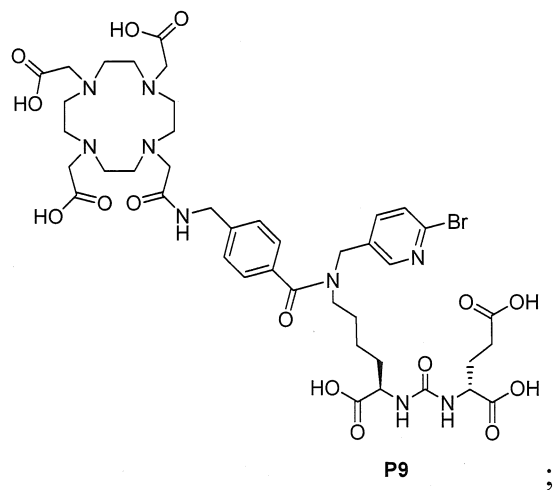
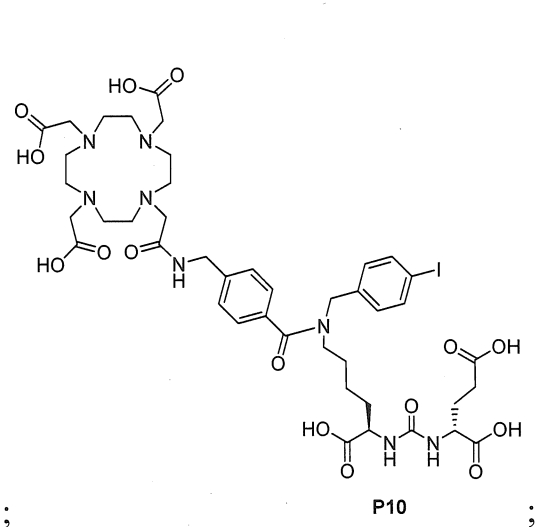
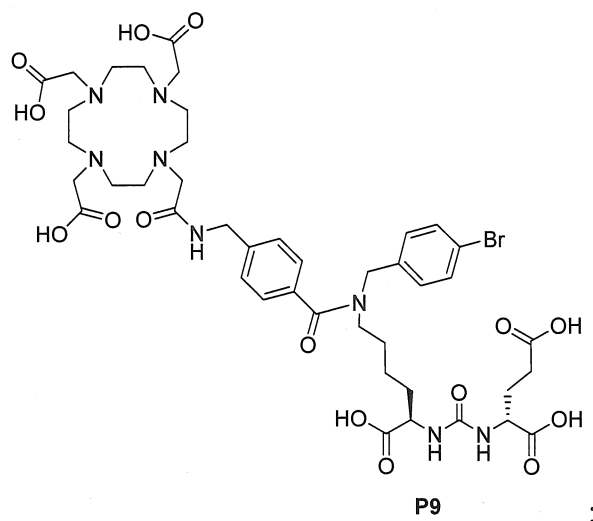
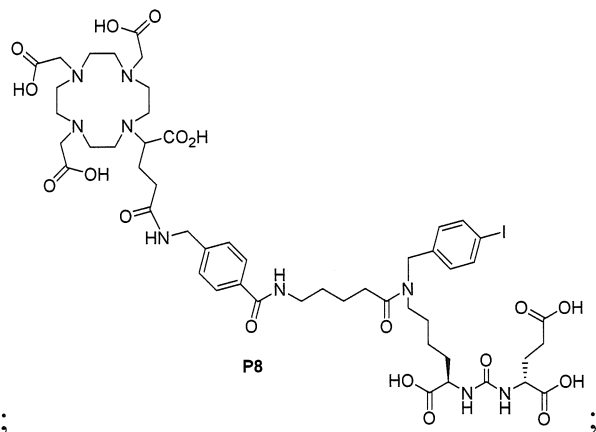
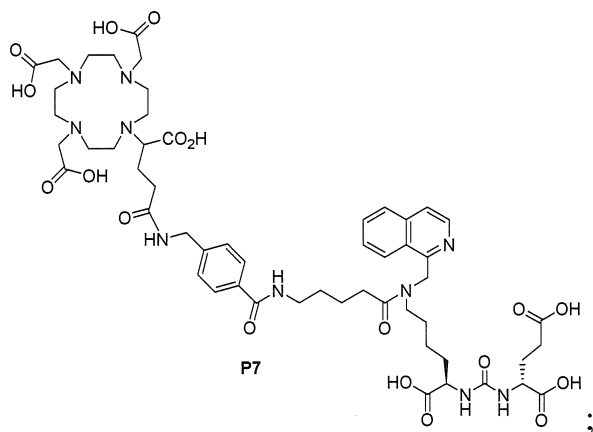
Vẫn theo các phương án cụ thể hơn của hợp chất có Công thức (I), chất tạo chelat bao gồm kim loại được lựa chọn từ nhóm bao gồm: Y, Lu, Tc, Zr, In, Sm, Re, Cu, Pb, Ac, Bi, Al, Ga, Re, Ho và Sc. Theo các phương án cụ thể hơn nữa của hợp chất có Công thức (I), kim loại là kim loại phóng xạ và được lựa chọn từ nhóm bao gồm: ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{47}Sc , và ^{166}Ho .

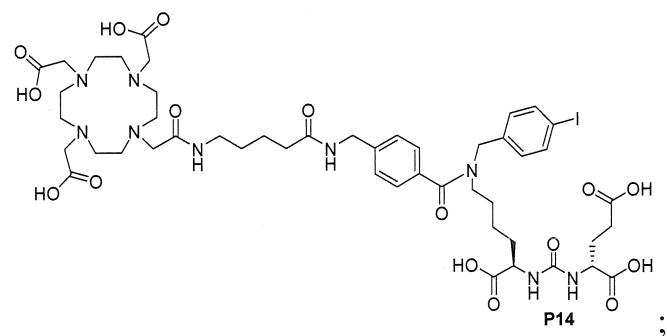
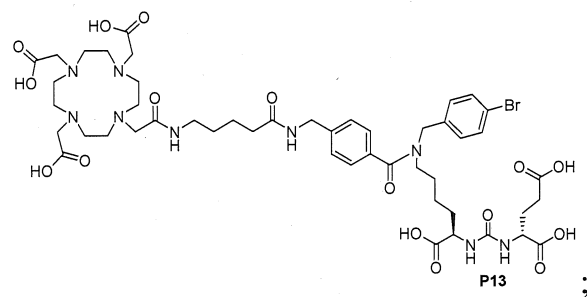
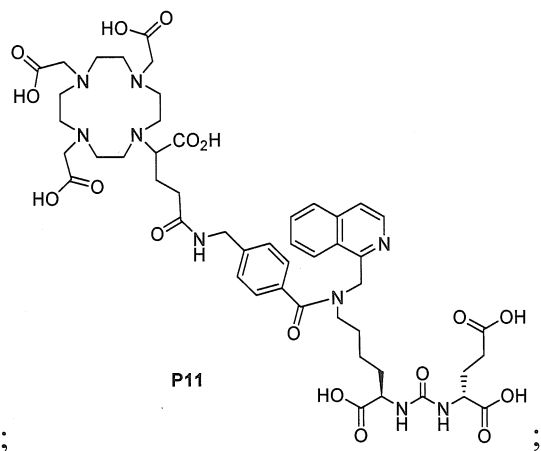
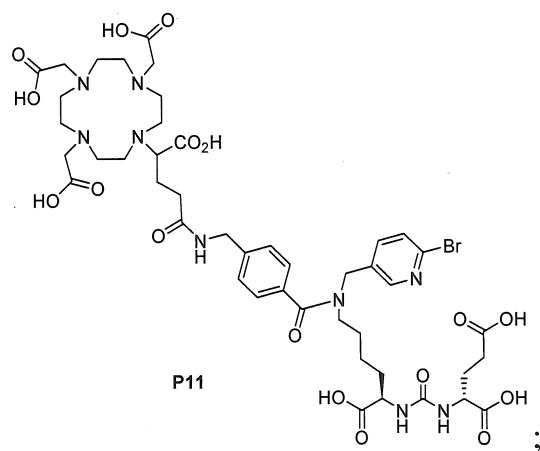
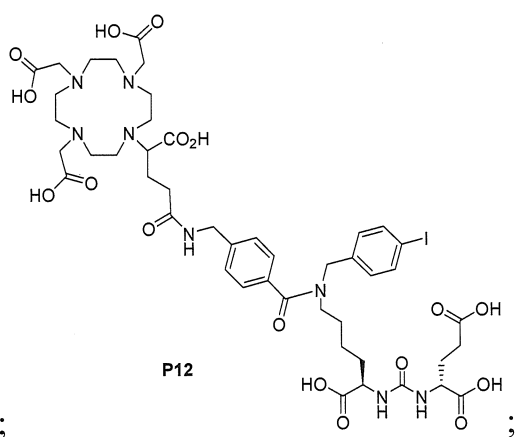
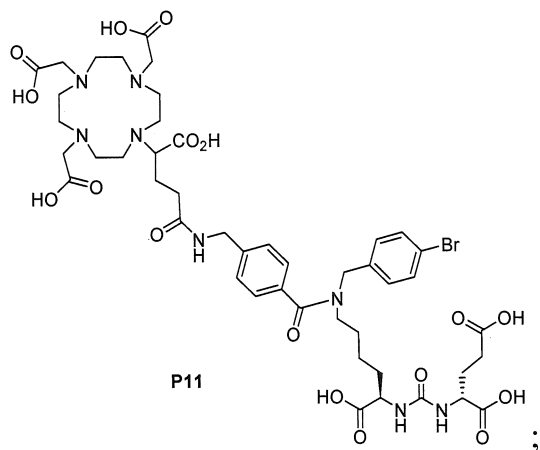
Theo các phương án cụ thể, hợp chất có Công thức (I) được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

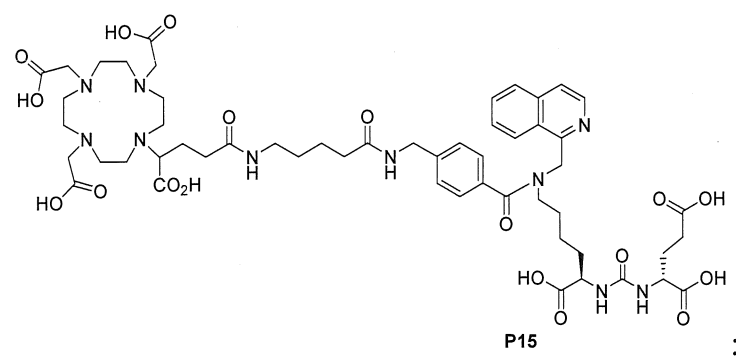
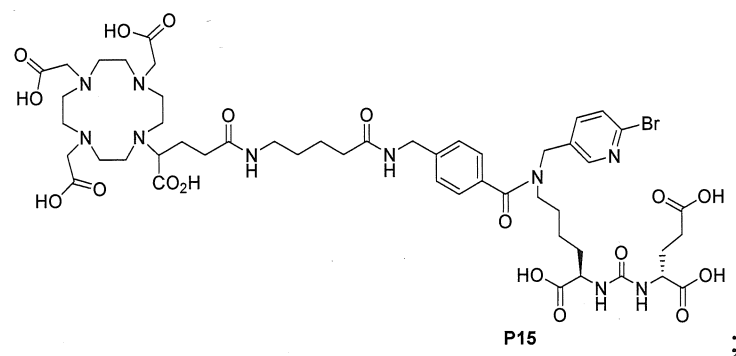
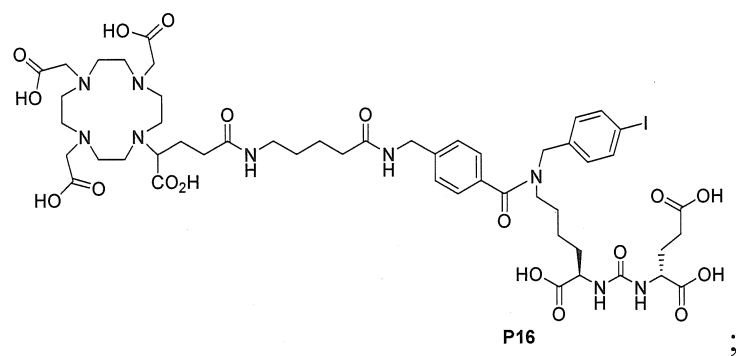
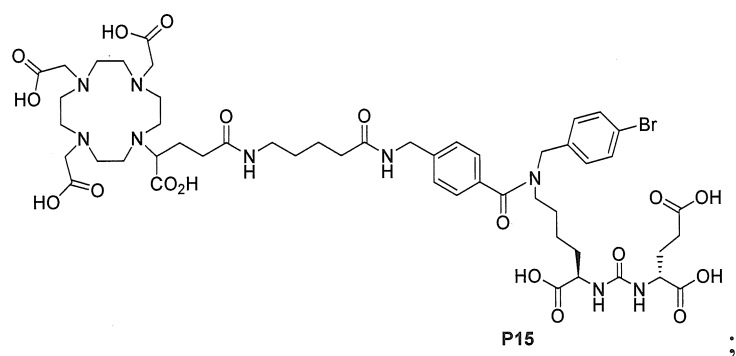
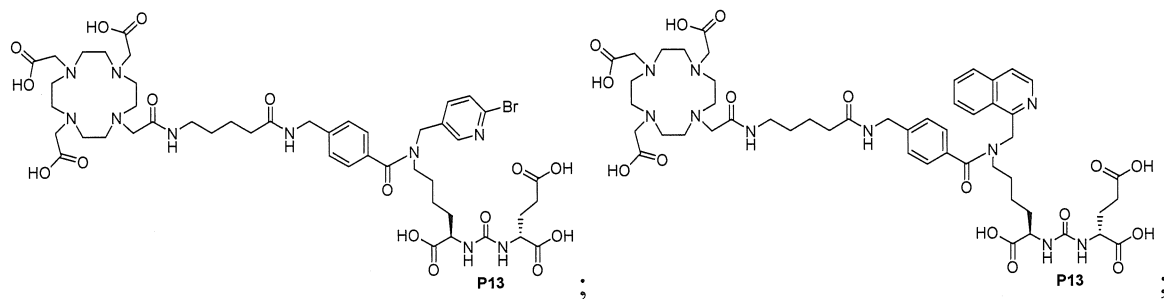


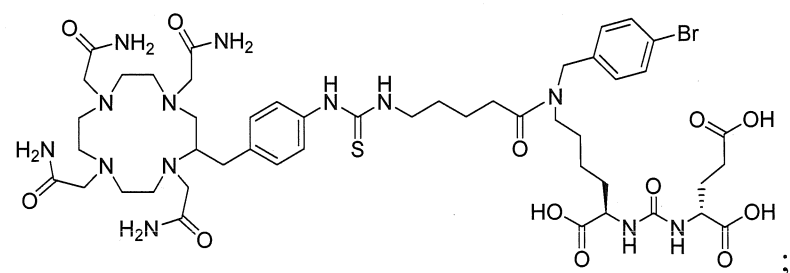
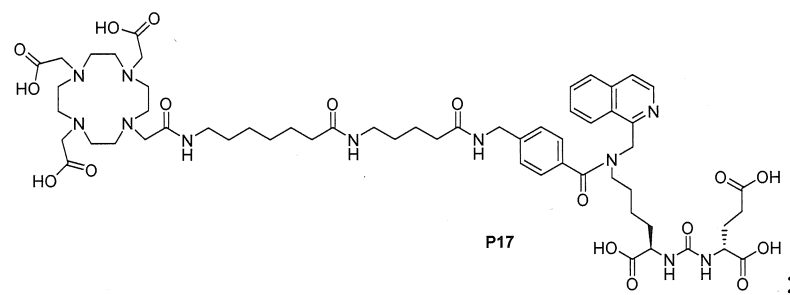
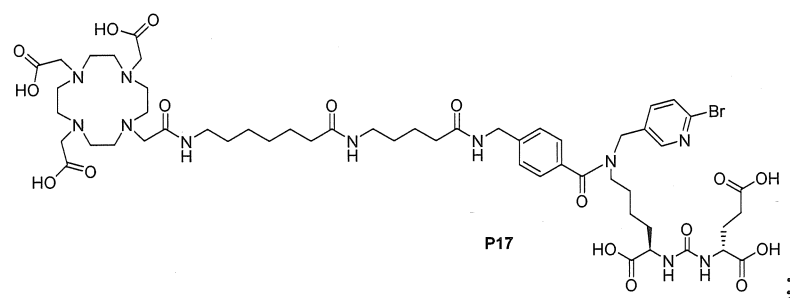
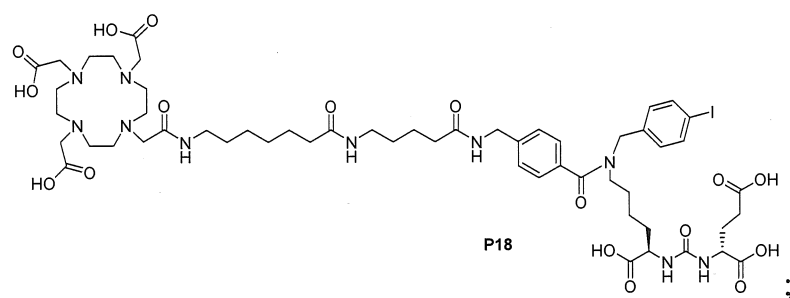
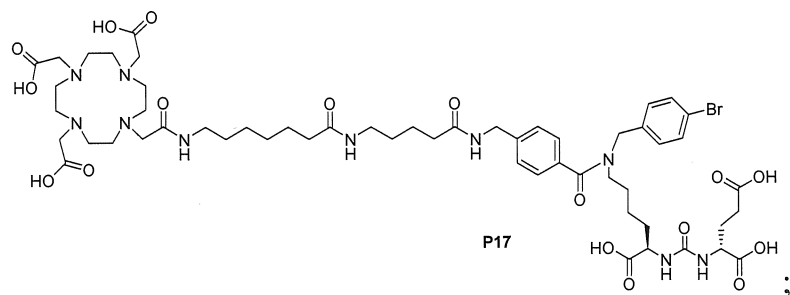


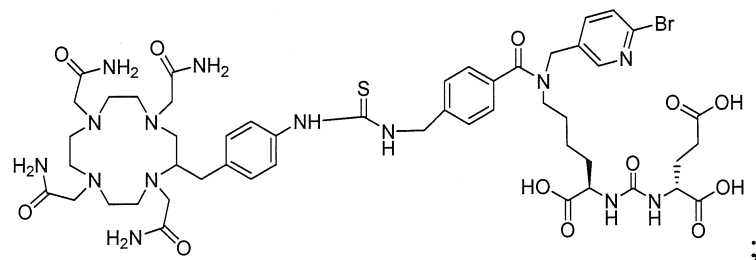
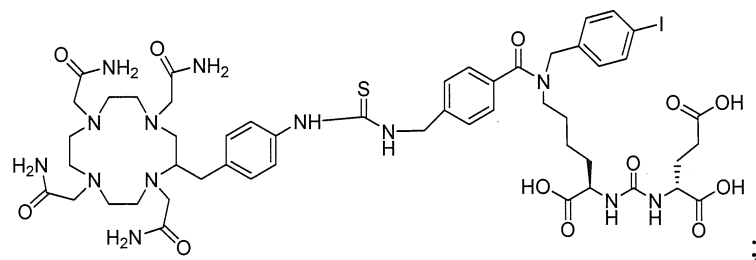
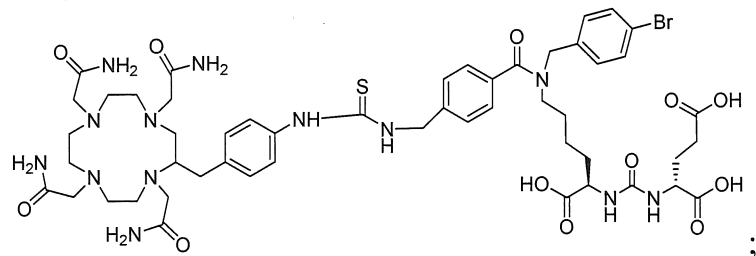
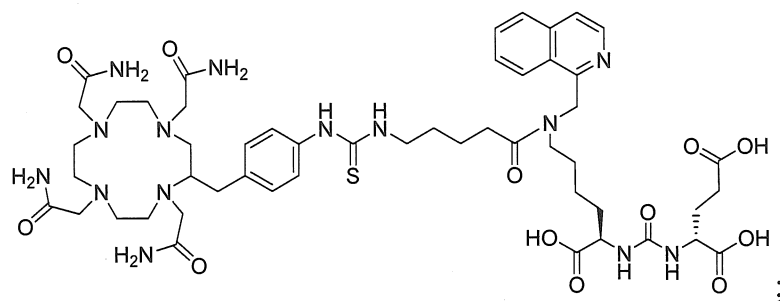
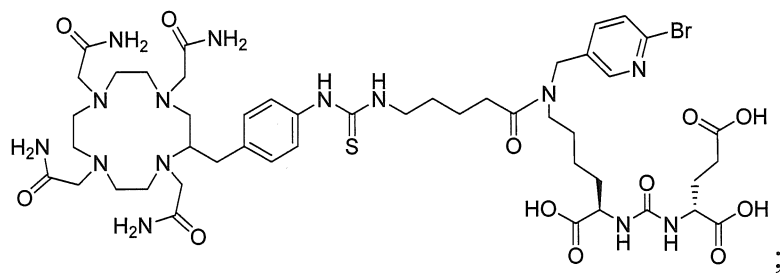
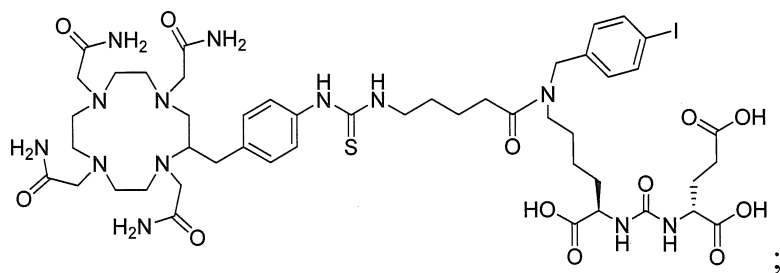


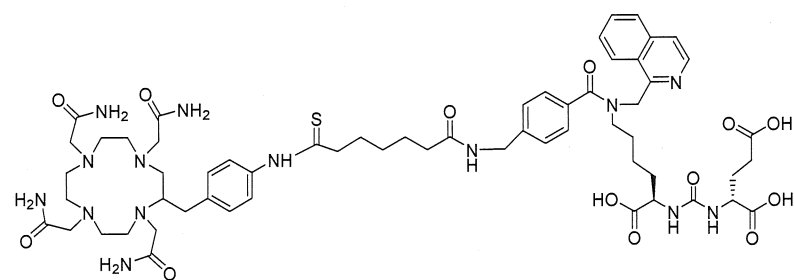
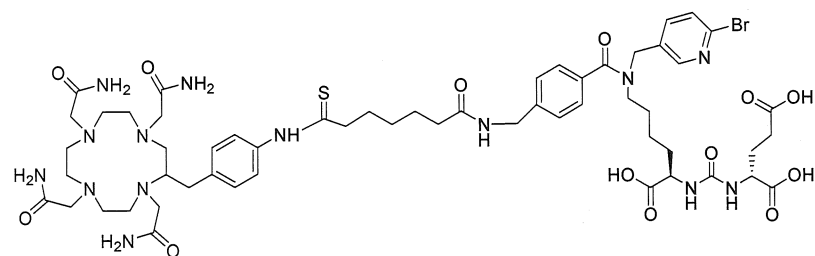
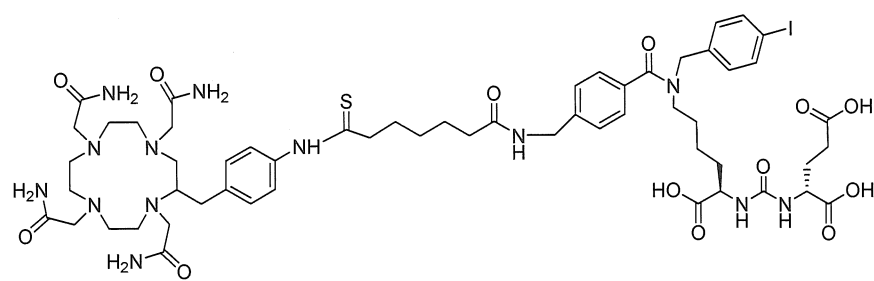
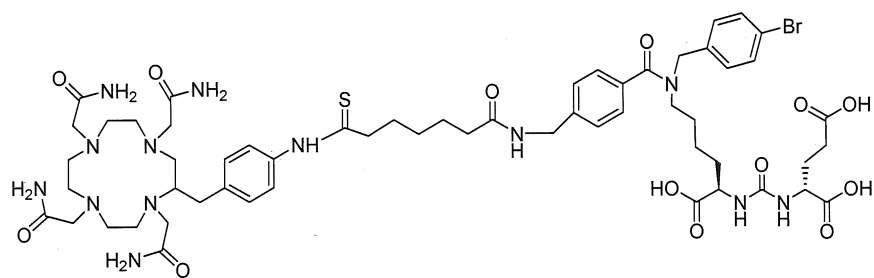
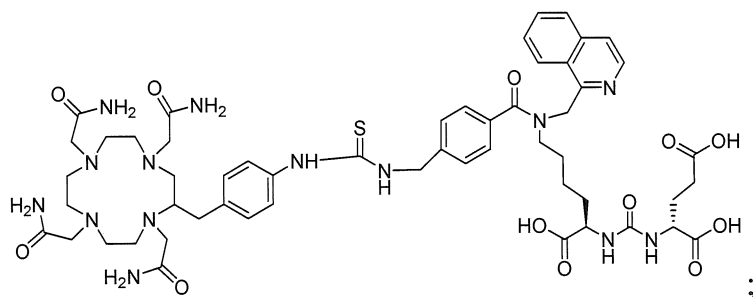


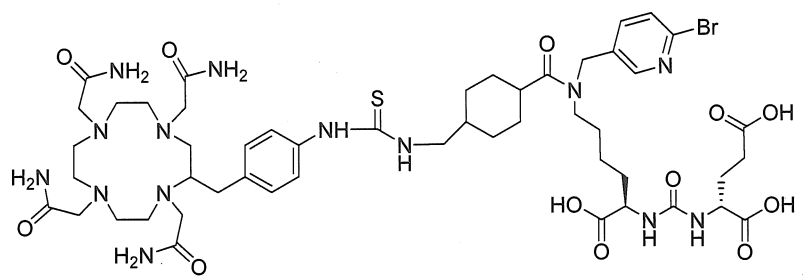
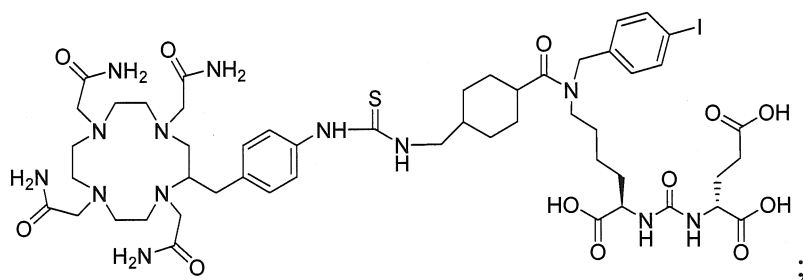
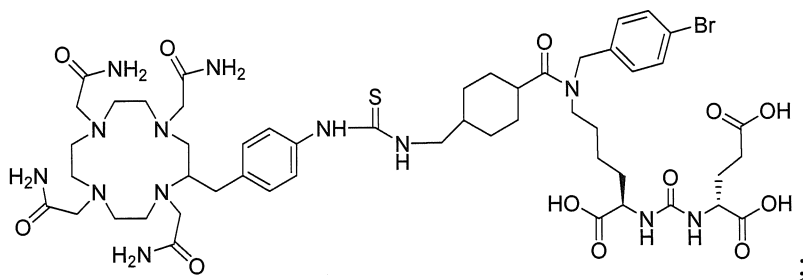




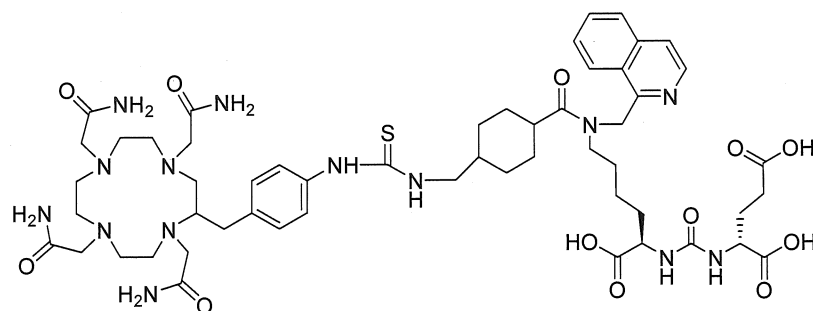






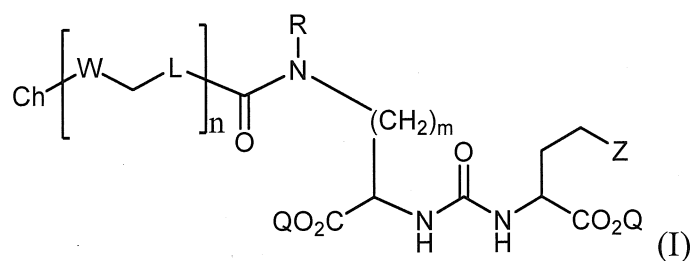


và



B. Các phương pháp sử dụng các hợp chất có Công thức (I) dùng để điều trị một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA, phương pháp này bao gồm bước cho một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) bao gồm:



trong đó: Z là tetrazol hoặc CO₂Q; Q là H hoặc nhóm bảo vệ; m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5; R là H hoặc -CH₂-R¹ một cách độc lập; R¹ được lựa chọn từ nhóm bao gồm aryl được thế, pyridin được thế, và isoquinolin không được thế; L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen C₁-C₆ và xycloalkylen C₃-C₆, và arylen; W được lựa chọn từ nhóm bao gồm -NR²-(C=O)-, -NR²-(C=S)-, -(C=O)-NR²-, và -(C=S)-NR²-; trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau; R² là H hoặc alkyl C₁-C₄; n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; Ch là chất tạo chelat mà bao gồm kim loại phóng xạ thích hợp cho xạ trị; và các muối được dụng của nó.

"Tạo tiếp xúc" nghĩa là bất kỳ tác động nào mà dẫn đến ít nhất một hợp chất bao gồm chất điều trị của sáng chế tiếp xúc vật lý với ít nhất một khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA. Tạo tiếp xúc có thể bao gồm cho (các) tế bào hoặc (các) khối u tiếp xúc với hợp chất ở lượng đủ để dẫn đến sự tiếp xúc của ít nhất một hợp chất với ít nhất một tế bào hoặc khối u. Phương pháp này có thể được thực hiện *in vitro* hoặc *ex vivo* bằng cách đưa, và tốt hơn là trộn, hợp chất này và (các) tế bào hoặc (các) khối u trong môi trường được kiểm soát, như là đĩa hoặc ống nuôi cấy. Phương pháp có thể được thực hiện *in vivo*, trong trường hợp đó cho tiếp xúc nghĩa là cho ít nhất một tế bào hoặc khối u của đối tượng tiếp xúc với ít nhất một hợp chất của sáng chế, như là sử dụng hợp chất cho đối tượng thông qua bất kỳ con đường thích hợp nào.

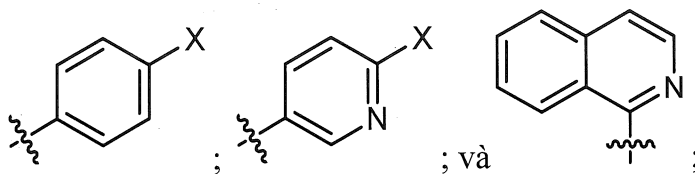
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "điều trị" có thể bao gồm đẩy lùi, giảm nhẹ, ức chế sự phát triển, ngăn chặn hoặc làm giảm khả năng mắc bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng mà thuật ngữ này áp dụng vào, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng hoặc biểu hiện của của bệnh, rối loạn hoặc tình trạng đó. Ngăn chặn chỉ đến việc làm cho bệnh, rối loạn, tình trạng, hoặc triệu chứng hoặc biểu hiện của bệnh đó không xảy ra, hoặc làm giảm tính nghiêm trọng của bệnh đó. Theo đó, các hợp chất được đề xuất trong sáng chế có thể được sử dụng mang tính chất phòng bệnh để ngăn ngừa hoặc giảm khả năng phát hoặc tái phát bệnh, rối loạn, hoặc tình trạng.

Thông thường, "lượng có hiệu quả" của hoạt chất chỉ đến lượng cần thiết để tạo ra phản ứng sinh học mong muốn. Như sẽ được đánh giá cao bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, lượng có hiệu quả của chất hoặc thiết bị có thể thay đổi tùy theo các yếu tố như điểm kết thúc về sinh học mong muốn, chất

được phân phối, lượng bổ sung dược phẩm, mô đích, và tương tự.

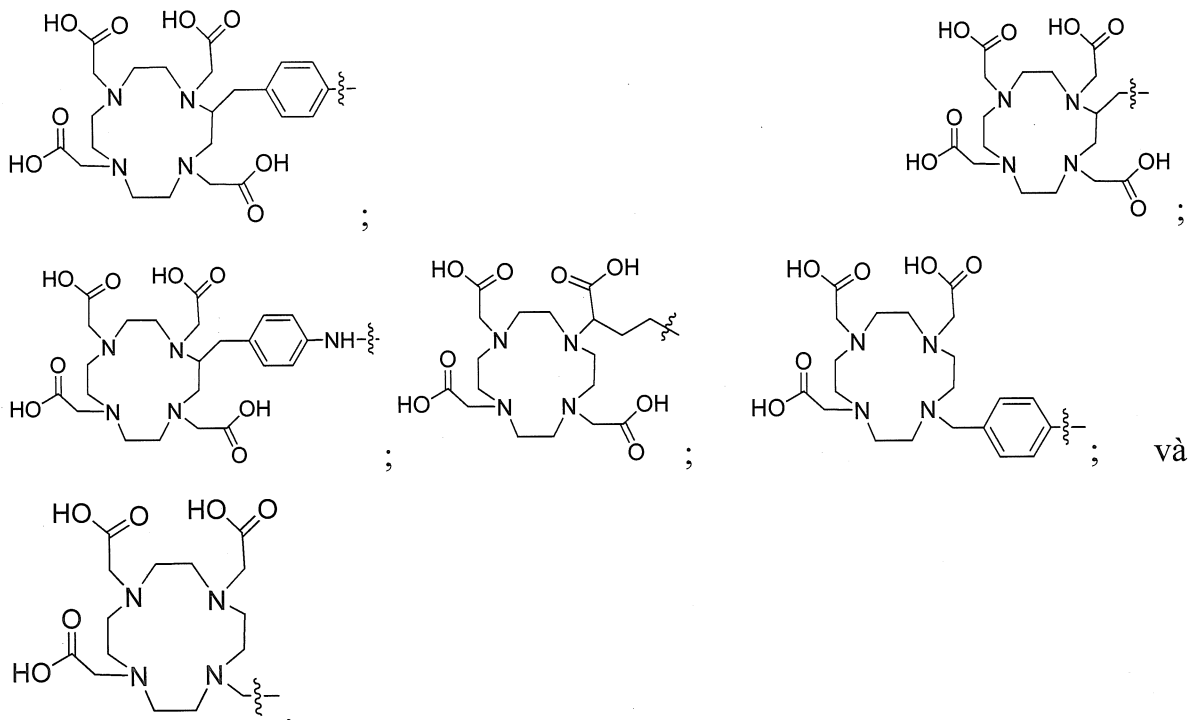
Thuật ngữ “sự kết hợp” được sử dụng theo nghĩa rộng nhất của nó và nghĩa là đối tượng được sử dụng ít nhất hai chất, cụ thể hơn là hợp chất có công thức (I) và ít nhất một hoạt chất khác. Cụ thể hơn là, thuật ngữ “trong tổ hợp” chỉ đến việc sử dụng đồng thời hai (hoặc nhiều hơn) hoạt chất dùng để điều trị, ví dụ như một trạng thái bệnh. Như được sử dụng ở đây, các chất hoạt hóa có thể được kết hợp và sử dụng dưới dạng liều lượng đơn lẻ, có thể được sử dụng dưới các dạng liều lượng riêng biệt đồng thời, hoặc có thể được sử dụng dưới các dạng liều lượng riêng biệt mà được sử dụng luân phiên hoặc kế tiếp nhau vào cùng ngày hoặc các ngày riêng biệt. Theo phương án của sáng chế, chất hoạt hóa được kết hợp và sử dụng dưới dạng liều lượng đơn lẻ. Theo phương án khác, các chất hoạt hóa được sử dụng ở các dạng liều lượng riêng biệt (ví dụ, trong đó mong muốn thay đổi lượng của một chất nhưng không thay đổi lượng của chất khác). Dạng liều lượng đơn lẻ có thể bao gồm các hoạt chất bổ sung dùng để điều trị trạng thái bệnh.

Theo các phương án cụ thể, R^1 được lựa chọn từ nhóm bao gồm:



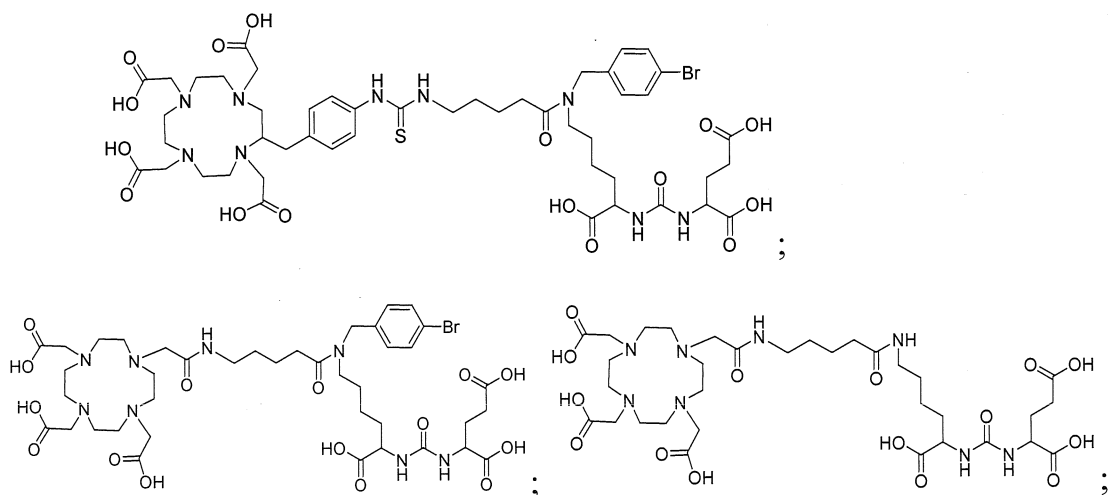
trong đó X là Br hoặc I một cách độc lập.

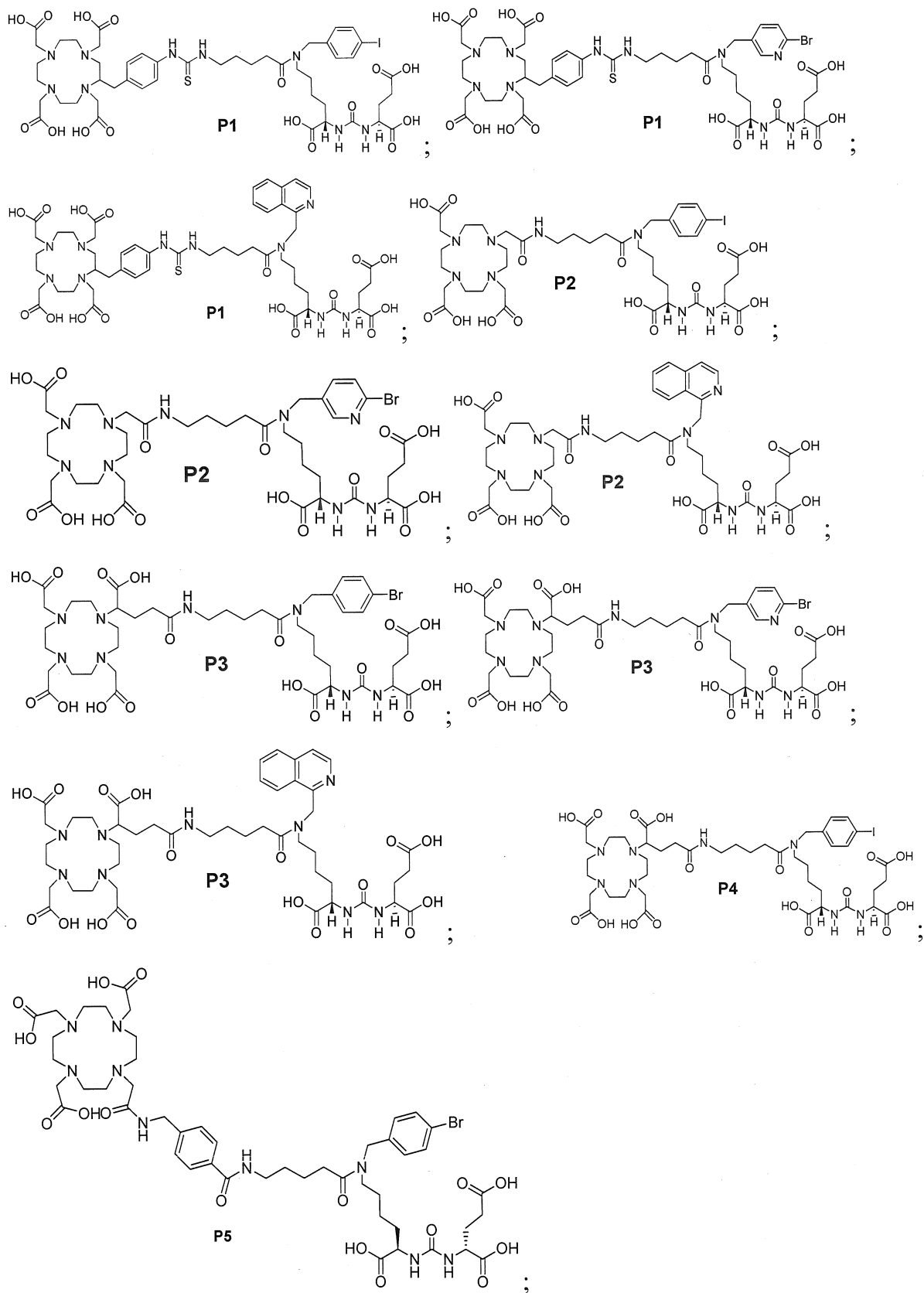
Theo phương án cụ thể hơn, chất tạo chelat được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

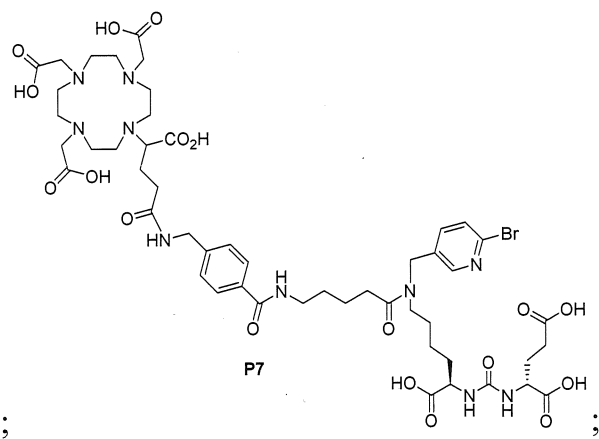
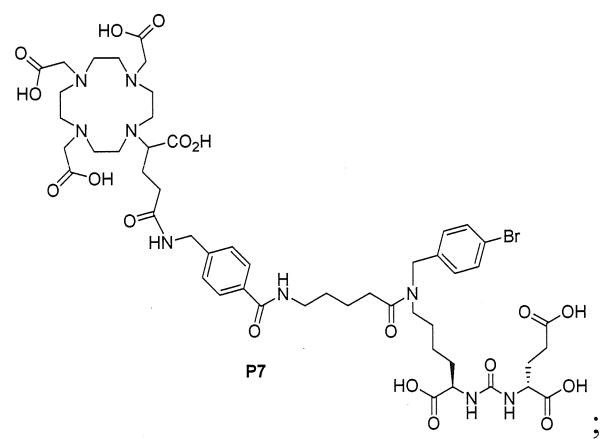
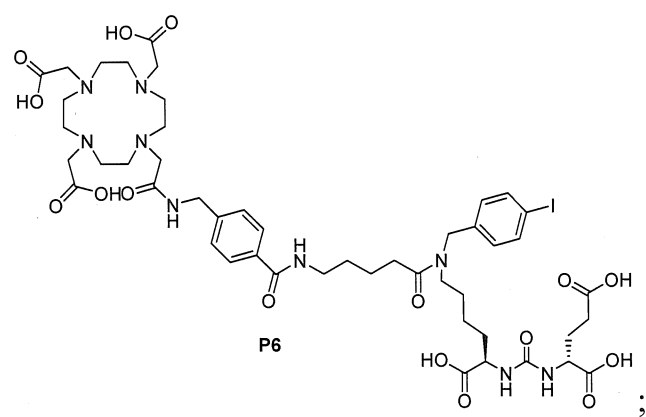
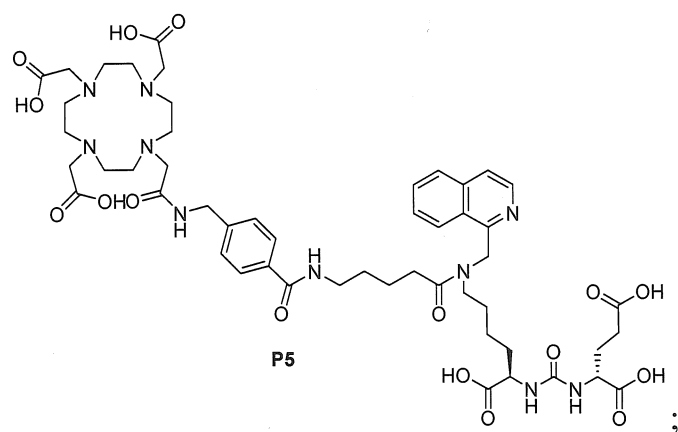
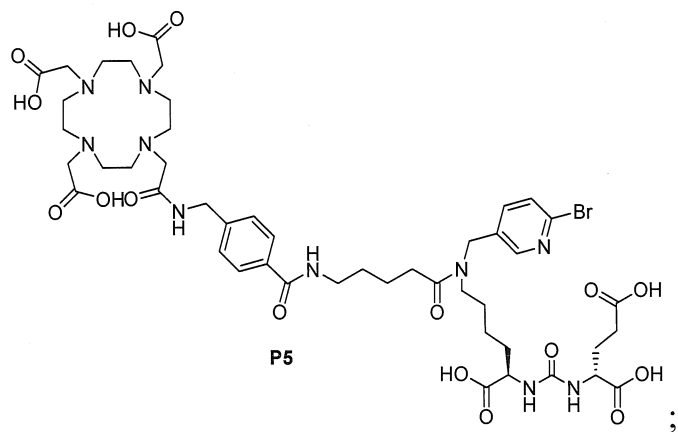


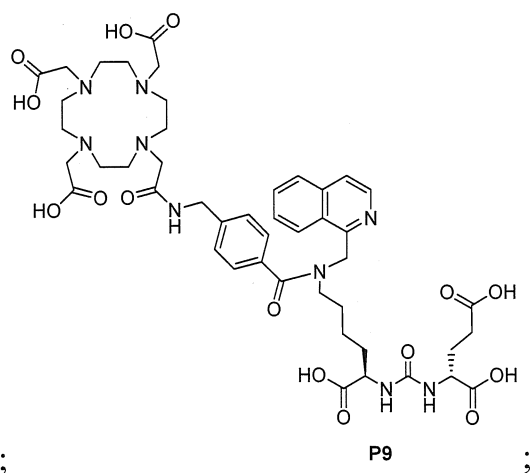
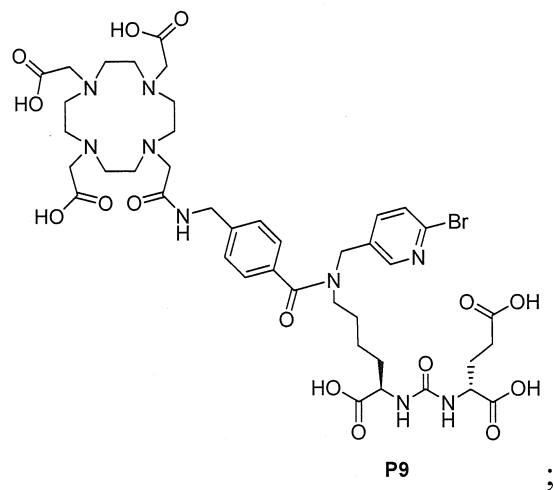
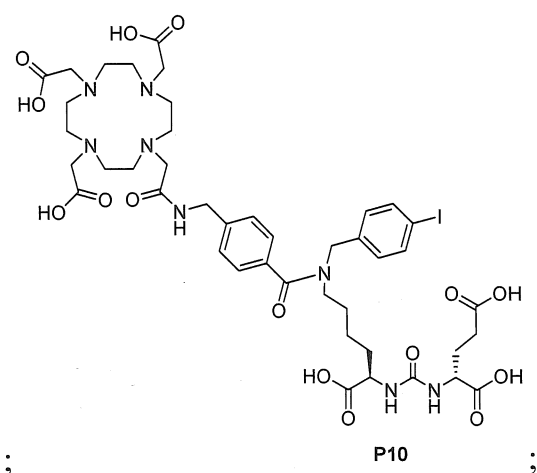
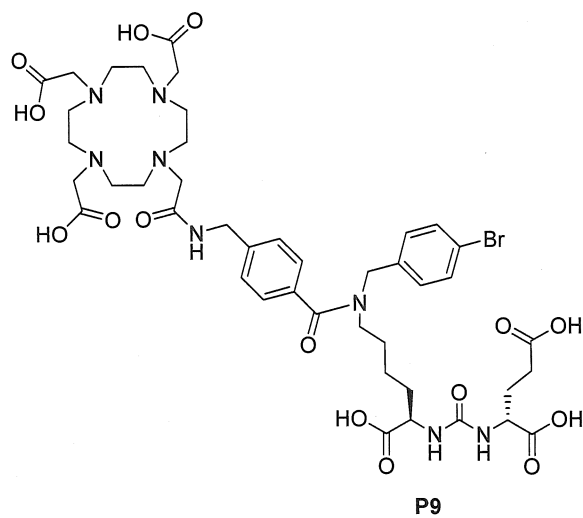
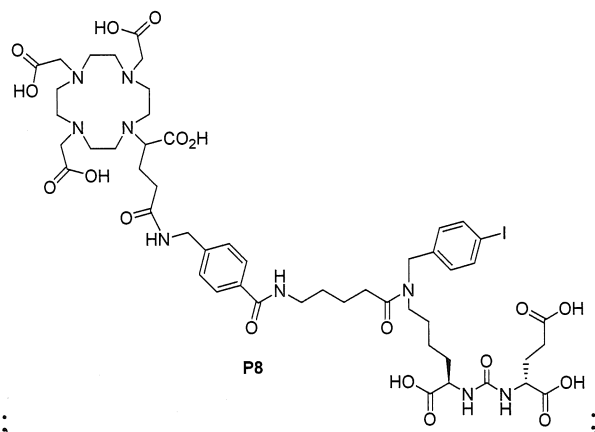
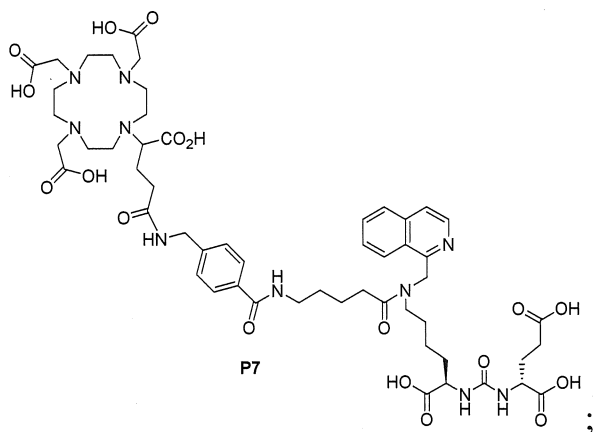
Nhưng theo các phương án cụ thể hơn, kim loại phóng xạ thích hợp cho xạ trị được lựa chọn từ nhóm bao gồm: ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{211}At , ^{111}In , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{212}Pb , và ^{67}Ga .

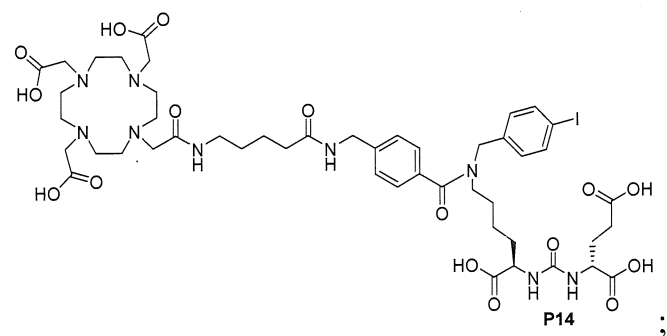
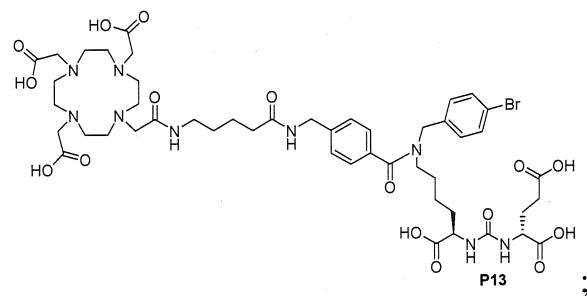
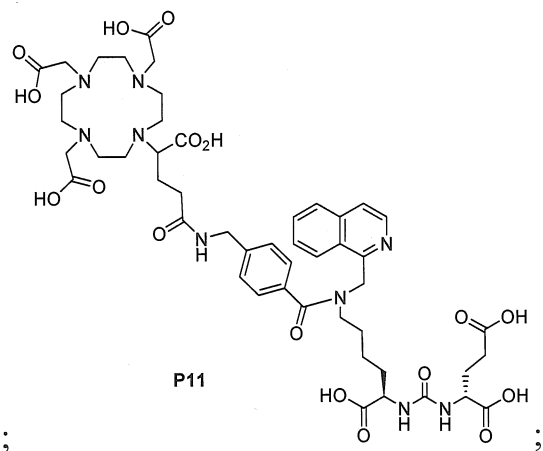
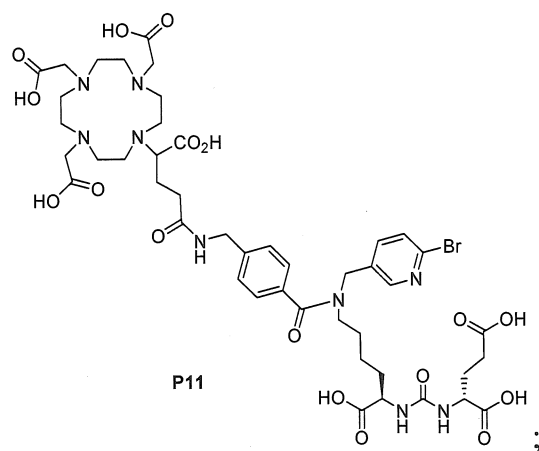
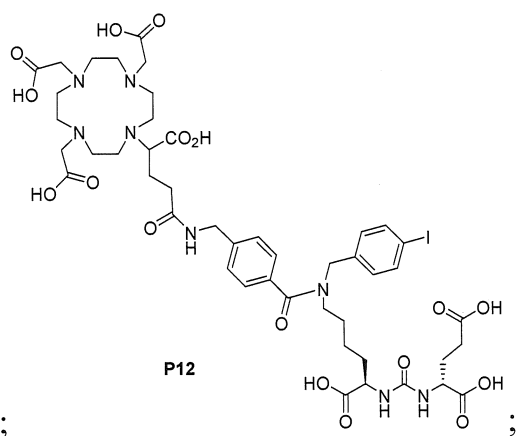
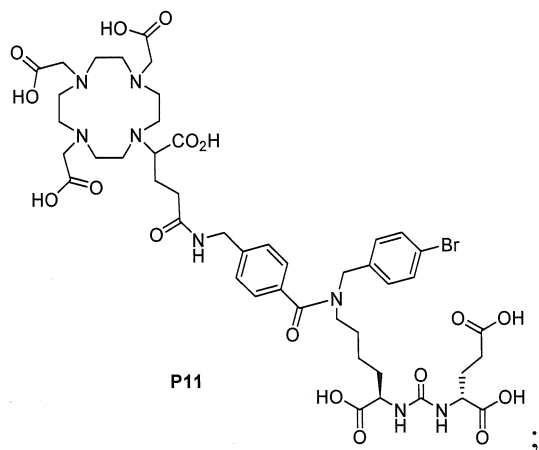
Vẫn theo các phương án cụ thể hơn, hợp chất có công thức (I) được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

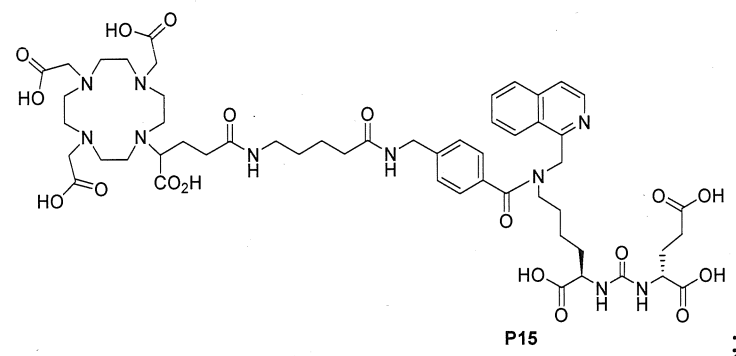
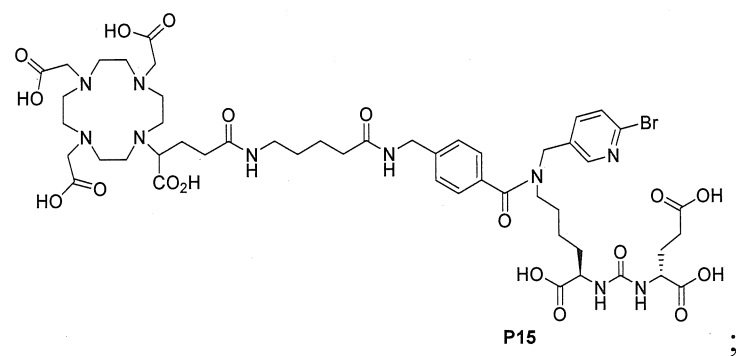
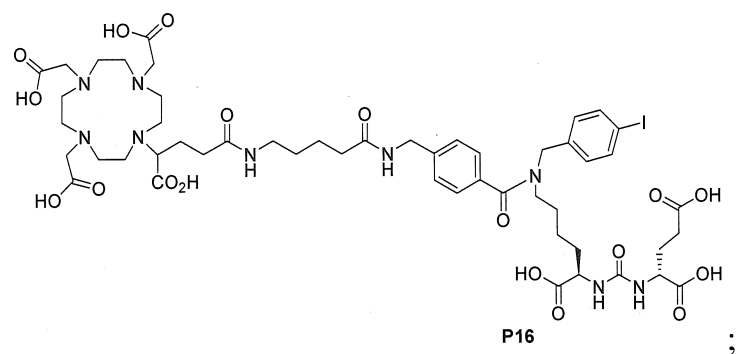
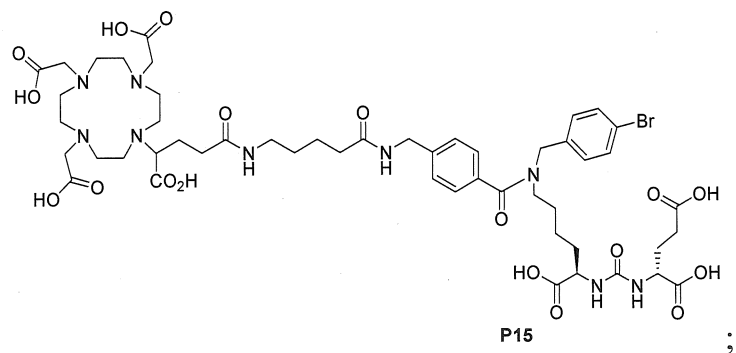
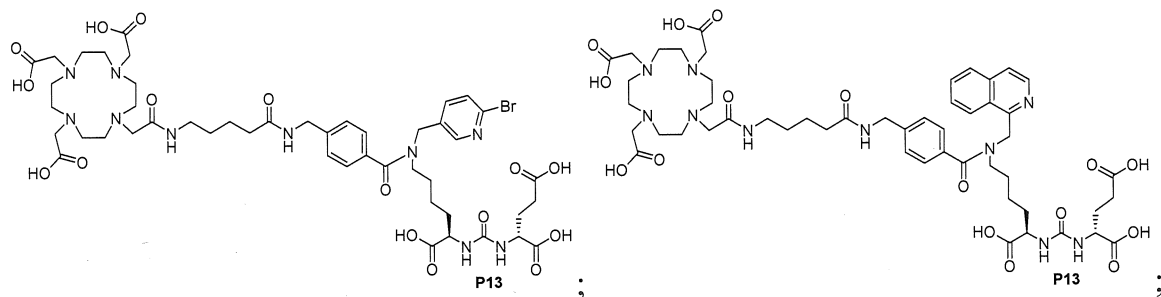


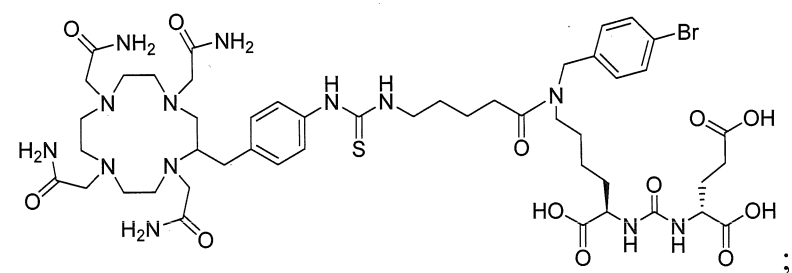
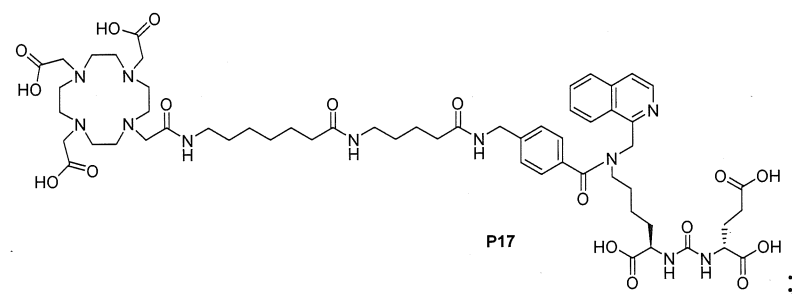
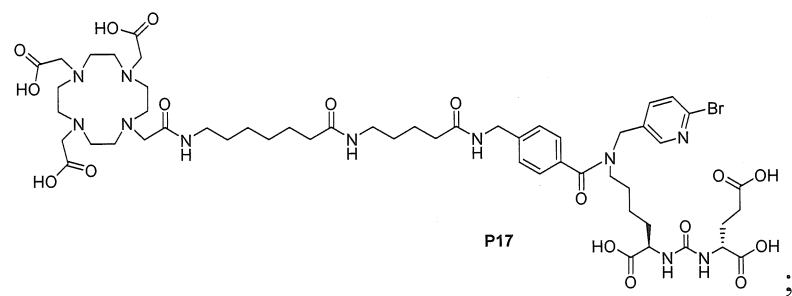
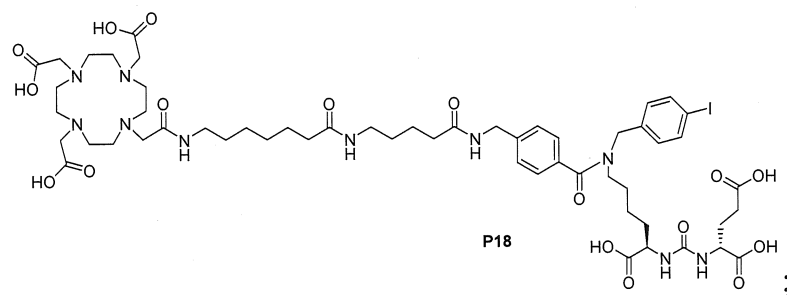
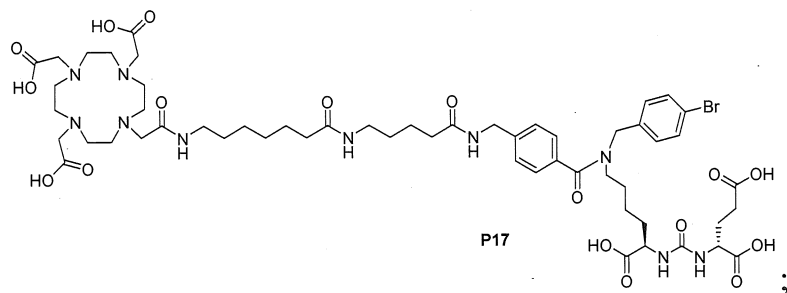


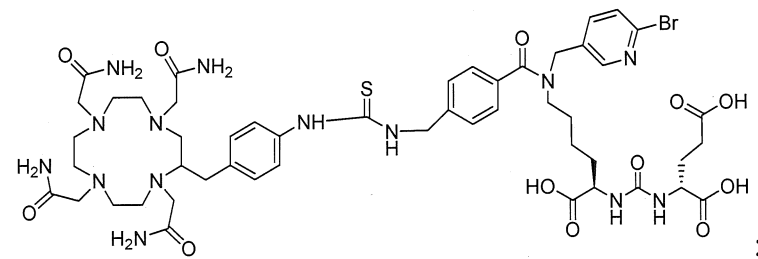
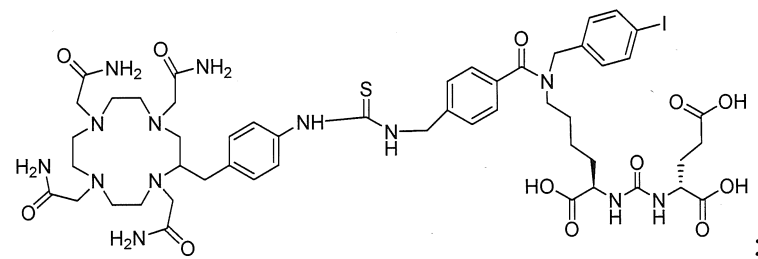
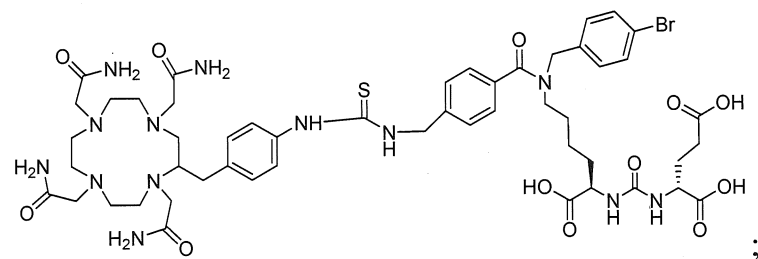
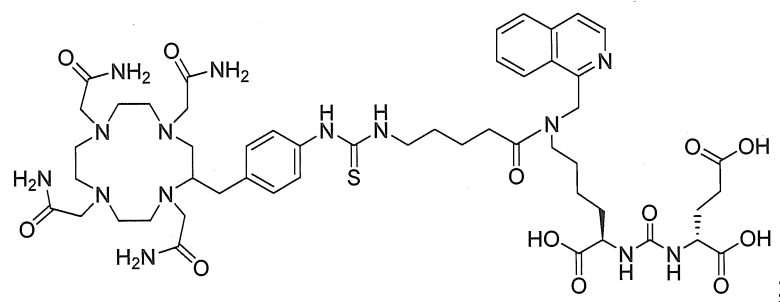
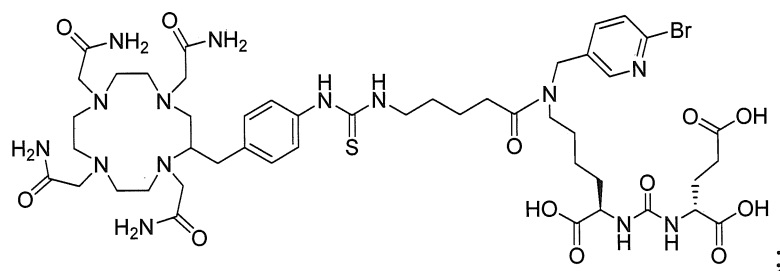
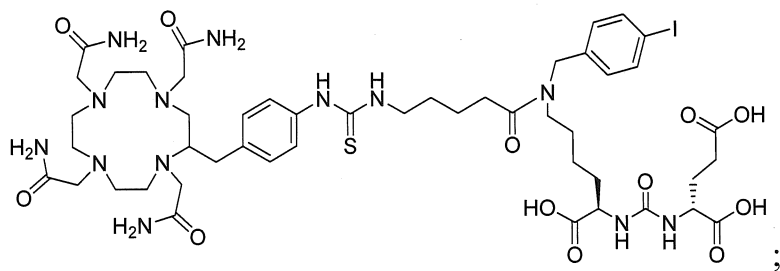


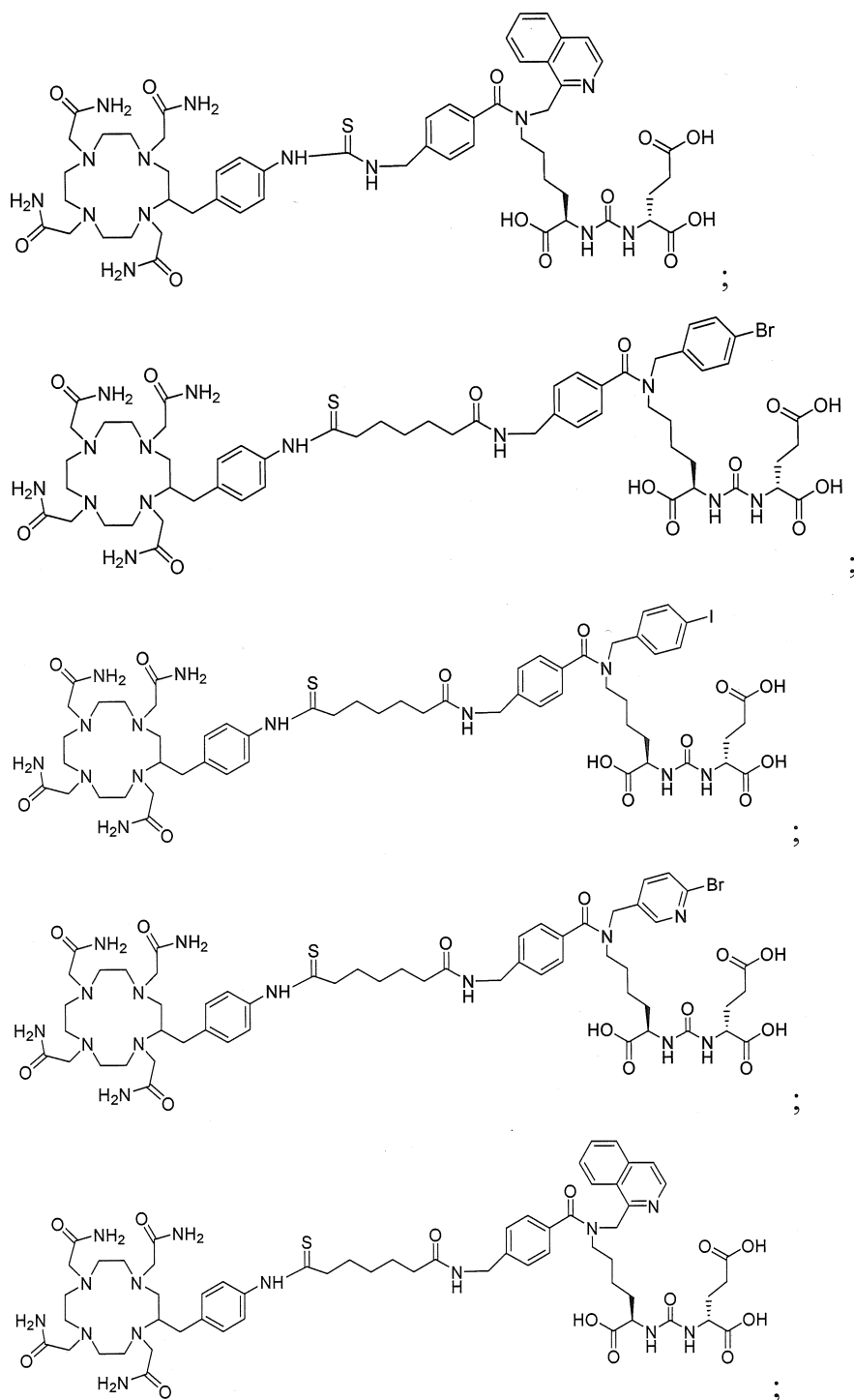


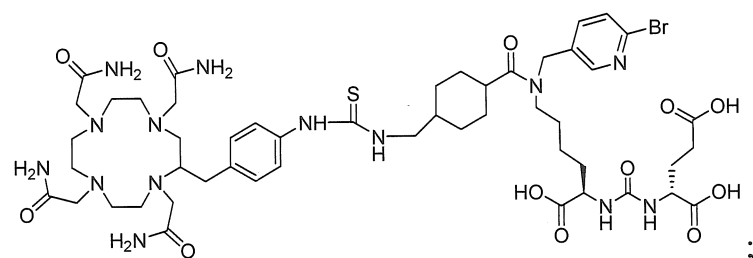
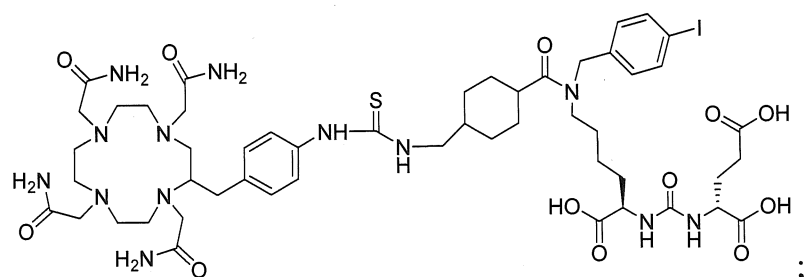
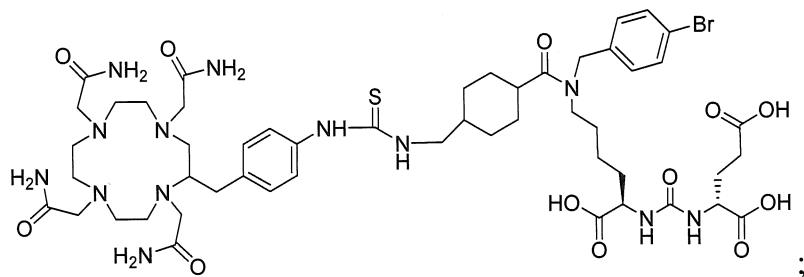




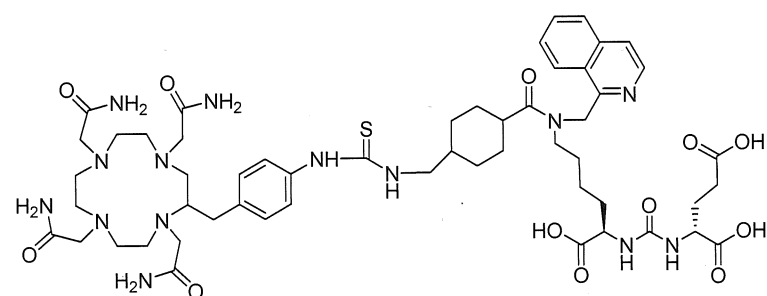








và



Theo các phương án khác, một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA được lựa chọn từ nhóm bao gồm: u tuyến tiền liệt hoặc tế bào tuyến tiền liệt, u tuyến tiền liệt đã di căn hoặc tế bào u tuyến tiền liệt đã di căn, u phổi hoặc tế bào phổi, u thận hoặc tế bào thận, u nguyên bào đệm, u tuyến tụy hoặc tế bào tuyến tụy, u bàng quang hoặc tế bào bàng quang, bướu thịt, u hắc tố, u vú hoặc tế bào vú, u đại tràng hoặc tế bào đại tràng, tế bào mầm, u tử thượng thận, u thực quản hoặc tế bào thực quản, u dạ dày hoặc tế bào dạ dày, và các cách kết hợp giữa chúng. Theo một số các phương án khác, một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA là u tuyến tiền liệt hoặc tế bào tuyến tiền liệt.

Theo phương án khác, một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA là ở *in vitro*, *in vivo* hoặc *ex-vivo*. Nhưng theo các phương án khác, một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA ở trong đối tượng.

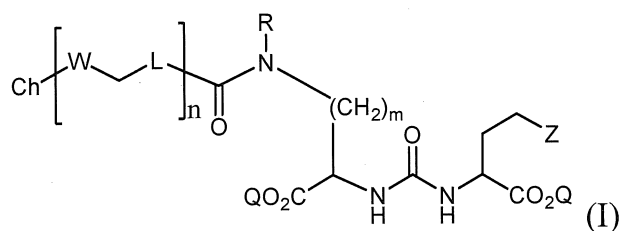
Đối tượng được điều trị bởi các phương pháp được bộc lộ trong sáng chế theo nhiều phương án của chúng được mong muốn là đối tượng là con người, mặc dù cần được hiểu rằng các phương pháp được mô tả ở đây hiệu quả đối với tất cả các loài động vật có xương sống, mà chủ định được bao gồm trong thuật ngữ “đối tượng”. Theo đó, “đối tượng” có thể bao gồm đối tượng là con người dùng cho các mục đích y tế, như là dùng để điều trị tình trạng hoặc bệnh đang mắc phải hoặc điều trị phòng bệnh để ngăn chặn sự khởi phát của tình trạng hoặc bệnh, hoặc đối tượng động vật (không phải con người) dùng cho các mục đích y tế, thú y, hoặc các mục đích phát triển. Các đối tượng động vật thích hợp bao gồm động vật có vú bao gồm, nhưng không giới hạn ở, linh trưởng, ví dụ, người, khỉ, vượn, và tương tự; các loài họ bò, ví dụ, gia súc, bò, và tương tự; các loài họ cừu, ví dụ, cừu và tương tự; các loài họ dê, ví dụ, dê và tương tự; các loài họ lợn, ví dụ, lợn, lợn thiến, và tương tự; các loài họ ngựa, ví dụ, ngựa, lừa, ngựa vằn, và tương tự; các loài họ mèo, bao gồm mèo hoang và mèo nhà; các loài họ chó, bao gồm chó; động vật gặm nhấm, bao gồm thỏ, thỏ rừng, và tương tự; và bộ gặm nhấm, bao gồm chuột nhắt, chuột cống, và tương tự. Động vật có thể là động vật chuyển gen. Theo một số phương án, đối tượng là con người bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các đối tượng phôi thai, trẻ sơ sinh, trẻ nhỏ, thanh thiếu niên và người lớn. Hơn nữa, “đối tượng” có thể bao gồm bệnh nhân mắc hoặc nghi mắc bệnh hoặc tình trạng. Vì vậy, các thuật ngữ “đối tượng” và “bệnh nhân” được sử dụng thế lẫn nhau ở đây.

Nhưng theo các phương án khác, phương pháp này dẫn đến ức chế sự phát triển u.

C. Các phương pháp sử dụng các hợp chất có Công thức (I) để chụp hình ảnh một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào biểu hiện PSMA

Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp để chụp hình ảnh một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA), phương pháp bao gồm bước cho một hoặc nhiều loại khối u hoặc tế bào

tiếp xúc với lượng có hiệu quả của hợp chất có công thức (I) và chụp hình ảnh, hợp chất có Công thức (I) bao gồm:



trong đó: Z là tetrazol hoặc CO₂Q; Q là H hoặc nhóm bảo vệ; m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5; R là H hoặc -CH₂-R¹ một cách độc lập; R¹ aryl được thế, pyridin được thế, và isoquinolin không được thế; L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen C₁-C₆ và xycloalkylen C₃-C₆, và arylen; W được lựa chọn từ nhóm bao gồm -NR²-(C=O)-, -NR²-(C=S)-, -(C=O)-NR²-, và -(C=S)-NR²-; trong đó mỗi sự có mặt của L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau; R² là H hoặc C₁-C₄ alkyl; n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; Ch là chất tạo chelat mà bao gồm kim loại phóng xạ thích hợp để chụp hình ảnh; và các muối được dụng của nó.

D. Các bộ công cụ

Nhưng theo các phương án khác, sáng chế đề xuất bộ công cụ bao gồm hợp chất có Công thức (I).

Theo các phương án nhất định, bộ công cụ tạo ra các chế phẩm dược được đóng gói bao gồm chất mang dược dụng và hợp chất của sáng chế. Theo các phương án nhất định, chế phẩm dược được đóng gói sẽ bao gồm các tiền chất phản ứng cần thiết để tạo ra hợp chất của sáng chế khi kết hợp với tiền chất được gắn nhãn phóng xạ. Các chế phẩm dược được đóng gói khác được tạo ra bởi sáng chế bao gồm thêm chỉ dẫn bao gồm ít nhất một trong số các chỉ dẫn sau: chỉ dẫn để điều chế các hợp chất theo sáng chế từ các tiền chất được cung cấp, chỉ dẫn để sử dụng chế phẩm để chụp hình các tế bào hoặc các mô biểu hiện PSMA, hoặc chỉ dẫn để sử dụng chế phẩm để chụp hình dẫn truyền thần kinh glutamat ở bệnh nhân mắc các bệnh từ rối loạn liên quan đến căng thẳng, hoặc chỉ dẫn để sử dụng các dụng chế phẩm để chụp hình ung thư tuyến tiền liệt.

E. Các chế phẩm dược và việc sử dụng

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất chế phẩm được bao gồm hợp chất có Công thức (I) riêng lẻ hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị bổ sung trộn lẫn với tá dược được dụng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra rằng các chế phẩm được bao gồm các muối được dụng của các hợp chất được mô tả ở trên. Các muối được dụng thường phổ biến đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, và bao gồm các muối của các hợp chất hoạt hóa mà được điều chế bằng các axit hoặc kiềm tương đối không độc, tùy theo các nhóm chức thể cụ thể được tìm thấy trên các hợp chất được mô tả ở đây. Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức mang tính axit vừa phải, các muối thêm kiềm có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với đủ lượng kiềm mong muốn, dưới dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp hoặc bằng cách trao đổi ion, nhờ đó một ion đối mang tính kiềm (kiềm) trong phức ion được thế cho ion khác. Ví dụ của các muối được dụng thêm kiềm bao gồm muối natri, kali, canxi, amoni, amoni hữu cơ, hoặc magie, hoặc muối tương tự.

Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức mang tính kiềm vừa phải, các muối thêm axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như vậy tiếp xúc với đủ lượng axit mong muốn, dưới dạng nguyên chất hoặc trong dung môi thích hợp hoặc bằng cách trao đổi ion, nhờ đó một ion đối mang tính axit (axit) trong phức ion được thế cho ion khác. Ví dụ của các muối thêm axit được dụng bao gồm các muối dẫn xuất từ các axit vô cơ như các axit clohydric, bromhydric, nitric, cacbonic, monohydrocacbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sunfuric, monohydrosunfuric, hydriodic, hoặc axit photphorơ và tương tự, cũng như các muối dẫn xuất từ các axit hữu cơ tương đối không độc như axit axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phthalic, benzensulfonic, p-toluensulfonic, xitric, tartaric, metansulfonic, và tương tự. Cũng được bao gồm là các muối của amino axit như là arginat và tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như axit glucuronic hoặc galacturonic và tương tự (ví dụ, xem Berge và cộng sự, "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19). Các hợp chất cụ thể nhất định của sáng chế chứa các nhóm chức mang tính cả kiềm và axit mà cho phép các hợp chất được chuyển thành các muối cộng bazơ hoặc axit.

Theo đó, các muối được dùng thích hợp để sử dụng với đối tượng được bảo hộ trong sáng chế bao gồm, thông qua ví dụ nhưng không để giới hạn, axetat, benzensunfonat, benzoat, bicarbonat, bitactrat, bromua, canxi edetat, carnyslat, cacbonat, xitrat, edetat, edisylat, estolat, esylat, fumarat, gluceptat, gluconat, glutamat, glycolylarsanilat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, hydroxynaphthoat, iotua, isethionat, lactat, lactobionat, malat, maleat, mandelat, mesylat, mucat, napsylat, nitrat, pamoat (embonat), pantothenat, photphat/diphotphat, polygalacturonat, salixylat, stearat, subaxetat, suxinat, sulfat, tanat, tartrat, hoặc teoclat. Các muối được dùng khác có thể được tìm thấy trong đó, ví dụ, Remington: Science and Practice of Pharmacy (tái bản lần thứ 20.) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

Trong các ứng dụng chẩn đoán và/hoặc điều trị, các hợp chất của sáng chế có thể được bào chế cho nhiều phương thức sử dụng đa dạng, bao gồm sử dụng toàn thân và tại chỗ hoặc theo bộ phận. Các kỹ thuật và các công thức thường có thể được tìm thấy trong Remington: Science and Practice of Pharmacy (tái bản lần thứ 20) Lippincott, Williams & Wilkins (2000).

Tùy theo các tình trạng cụ thể được điều trị, các chất như vậy có thể được bào chế thành các liều lượng dạng lỏng hoặc rắn và được sử dụng toàn thân hoặc theo bộ phận. Các chất có thể được phân phối, ví dụ, dưới dạng giải phóng chậm theo thời gian hoặc duy trì liên tục như đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Các kỹ thuật bào chế và sử dụng có thể được tìm thấy trong Remington: Science and Practice of Pharmacy (tái bản lần thứ 20) Lippincott, Williams & Wilkins (2000). Các con đường phù hợp có thể bao gồm sử dụng đường miệng, qua má, bằng cách xịt hít vào, đường dưới lưỡi, đường trực tràng, áp da, đường âm đạo, đường màng nhày, đường mũi hoặc đường ruột; phân phối bằng đường ngoài đường ruột, bao gồm tiêm trong cơ, dưới da, trong tủy sống trong tủy xương trong hành não, cũng như tiêm nội tủy mạc, trực tiếp vào trong não thất, trong tĩnh mạch, trong khớp, trong xương ức, trong hoạt dịch, trong gan, trong thương tổn, trong hộp sọ, trong bụng, trong mũi, hoặc trong mắt hoặc các phương thức phân phối khác.

Đối với việc tiêm, các chất của sáng chế có thể được bào chế và pha loãng

trong các dung dịch mà dung môi là nước, như là trong các đệm tương thích về mặt sinh lý như là dung dịch Hank, dung dịch Ringer, hoặc đệm nước muối sinh lý. Đối với việc sử dụng qua màng nhầy như vậy, các chất đi xuyên qua phù hợp với rào chắn để được cho đi xuyên qua được sử dụng trong việc bào chế. Các chất xuyên qua như vậy thường được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật.

Việc sử dụng các chất mang trợ được dụng để bào chế các hợp chất ở đây được đề xuất để thực hiện sáng chế thành các liều lượng thích hợp cho sử dụng toàn thân nằm trong phạm vi của sáng chế. Với việc lựa chọn đúng chất mang và thực hành sản xuất thích hợp, các chế phẩm của sáng chế, cụ thể là, các chất được bào chế là các dung dịch, có thể được sử dụng ngoài đường ruột, như là bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. Các hợp chất có thể được bào chế dễ dàng sử dụng các chất mang được dụng phổ biến trong lĩnh vực kỹ thuật thành các liều lượng thích hợp cho sử dụng qua đường miệng. Các chất mang như vậy làm cho các hợp chất của sáng chế có khả năng được bào chế thành viên nén, viên tròn, viên nang, chất lỏng, gel, sirô, chất sền sệt, huyền phù và tương tự, dùng cho tiêu hóa qua đường miệng bởi đối tượng (ví dụ, bệnh nhân) được điều trị.

Đối với phân phối qua đường mũi hoặc hít vào, các chất của sáng chế cũng có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, và có thể bao gồm, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, các ví dụ của chất làm tan, chất pha loãng hoặc chất phân tán, như là nước muối; các chất bảo quản, như là rượu benzyl; các chất thúc đẩy hấp thụ; và các floccabon.

Các chế phẩm được thích hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các chế phẩm trong đó các thành phần hoạt hóa được chứa trong lượng có hiệu quả để đạt được mục đích chủ định của nó. Cần xác định các lượng có hiệu quả trong phạm vi khả năng của những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, đặc biệt khi xem xét sáng chế chi tiết được đề xuất ở đây. Thông thường, các hợp chất theo sáng chế có hiệu quả trên phạm vi liều lượng rộng. Ví dụ, khi điều trị người lớn, các liều lượng từ 0,01 đến 1000 mg, từ 0,5 đến 100 mg, từ 1 đến 50 mg trên ngày, và từ 5 đến 40 mg trên ngày là các ví dụ của các liều lượng mà có thể được sử dụng. Liều lượng không giới hạn là từ 10 đến 30 mg trên một ngày. Liều lượng chính xác sẽ phụ thuộc vào con đường sử dụng, dạng trong đó hợp chất được sử dụng, đối tượng được

điều trị, trọng lượng cơ thể của đối tượng được điều trị, khả dụng sinh học của (các) hợp chất, độc tính hấp phụ, phân phối, chuyển hóa, và bài tiết (ADME) của (các) hợp chất, sự ưu tiên và kinh nghiệm của bác sĩ tham gia điều trị.

Bên cạnh các thành phần hoạt hóa, các chế phẩm được này có thể chứa các chất mang được dụng thích hợp bao gồm các tá dược và các chất phụ trợ mà tạo điều kiện thuận lợi để bào chế các hợp chất hoạt hóa thành các chế phẩm mà có thể được sử dụng làm thuốc. Các chế phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng có thể dưới dạng viên nén, viên bao đường, viên nang hoặc dung dịch.

Các chế phẩm được để sử dụng qua đường miệng có thể thu được bằng cách kết hợp các hợp chất hoạt hóa với các tá dược rắn, tùy chọn nghiền hỗn hợp thu được, và bào chế hỗn hợp của các viên nang, sau khi bổ sung các chất phụ trợ thích hợp, nếu muốn, để thu được các lõi viên nén hoặc viên bọc đường. Các tá dược thích hợp, cụ thể là, các chất làm đầy như là đường, bao gồm lactoza, sucroza, manitol, hoặc sorbitol; các chế phẩm xenluloza, ví dụ, tinh bột ngô, tinh bột mì, tinh bột gạo, tinh bột khoai tây, gelatin, gôm tragacan, methyl xenluloza, hydroxypropylmethyl-xenluloza, natri cacboxymethyl-xenluloza (CMC), và/hoặc polyvinylpyrrolidon (PVP: povidon). Nếu muốn, các chất phân rã có thể được bổ sung vào, như là polyvinylpyrrolidon được liên kết ngang, thạch aga, hoặc axit alginic hoặc muối của nó như là natri alginat.

Lõi viên bọc đường được tạo ra với các lớp phủ thích hợp. Với mục đích này, các dung dịch đường cô đặc có thể được sử dụng, mà có thể tùy chọn chứa gồm arabic, bột tan, polyvinylpyrrolidon, gel cacbopol, polyetylen glycol (PEG), và/hoặc titan dioxit, các dung dịch sơn, và các dung môi hữu cơ hoặc các hỗn hợp dung môi thích hợp. Các thuốc nhuộm hoặc chất màu có thể được bổ sung vào lớp phủ viên nén hoặc viên bọc đường để nhận diện hoặc để định rõ đặc điểm của các cách kết hợp khác nhau của các liều lượng hợp chất có hoạt tính.

Các chế phẩm được mà có thể được sử dụng qua đường uống bao gồm các viên nang lắp khớp làm bằng gelatin, cũng như các viên nang kín, mềm làm bằng gelatin, và chất làm dẻo, như là glyxerol hoặc sorbitol. Các viên nang lắp khớp có thể chứa các thành phần hoạt hóa trộn lẫn với chất làm đầy như là lactoza, các chất kết dính như là tinh bột, và/hoặc các chất bôi trơn như là bột talc hoặc magie stearat

và, tùy chọn, các chất làm ổn định. Trong các viên nang mềm, các hợp chất hoạt hóa có thể được hòa tan hoặc treo lơ lửng trong các chất lỏng thích hợp, như là các dầu béo, parafin lỏng, hoặc các polyetylen glycol (PEG) lỏng. Ngoài ra, các chất làm ổn định có thể được bổ sung vào.

II. Các định nghĩa chung

Mặc dù các thuật ngữ cụ thể được sử dụng ở đây, nhưng chúng được sử dụng theo cách hiểu chung và chỉ để mô tả, và không nhằm mục đích giới hạn sáng chế. Trừ khi được định nghĩa khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có cùng một nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế này thuộc về.

Trong khi các thuật ngữ sau liên quan đến các hợp chất có Công thức (I) được tin là được hiểu rõ bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, các định nghĩa sau đây được đưa ra để giúp giải thích đối tượng bảo hộ được bộc lộ trong sáng chế. Các định nghĩa này được chủ định để bổ sung và minh họa, không phải để loại trừ, các định nghĩa mà sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật khi xem xét sáng chế.

Các thuật ngữ “được thế”, cho dù trước đó có thuật ngữ “tùy chọn” hay không, và nhóm thế, như được sử dụng ở đây, chỉ khả năng thay một nhóm chức cho nhóm chức khác trên phân tử, miễn là hóa trị của tất cả các nguyên tử được giữ nguyên, như được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Khi hơn một vị trí trong bất kỳ cấu trúc cho trước nào có thể có thể được thế bởi hơn một nhóm thế được lựa chọn từ nhóm cụ thể, nhóm thế có thể giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Các nhóm thế cũng có được thế thêm nữa (ví dụ, aryl được thế có thể có nhóm thế khác của nó, như là nhóm aryl khác, mà được thế thêm ở một hoặc nhiều vị trí).

Nơi mà các nhóm thế hoặc các nhóm liên kết được xác định bởi các công thức hóa học thông thường của chúng, được viết từ trái qua phải, chúng bao gồm như nhau các nhóm thế giống nhau về hóa học mà có được từ việc viết cấu trúc từ phải qua trái, ví dụ, $-\text{CH}_2\text{O}-$ tương đương với $-\text{OCH}_2-$; $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ tương đương với $-\text{OC}(=\text{O})-$; $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}-$ tương đương với $-\text{NRC}(=\text{O})\text{O}-$, và tương tự.

Khi thuật ngữ “được lựa chọn một cách độc lập” được sử dụng, các nhóm thế chỉ đến (ví dụ, các nhóm R, như là các nhóm R_1 , R_2 , và tương tự, hoặc các biến số, như là “m” và “n”), có thể là giống nhau hoặc khác nhau. Ví dụ, cả R_1 và R_2 có thể là các nhóm thế alkyl, hoặc R_1 có thể là hydro và R_2 có thể là nhóm thế alkyl, và tương tự.

Các thuật ngữ mao từ chỉ số ít khi được sử dụng để chỉ các nhóm thế ở đây, nghĩa là ít nhất một. Ví dụ, nơi mà hợp chất được thế bởi alkyl hoặc aryl, hợp chất là nhóm thế tùy chọn với ít nhất một alkyl và/hoặc ít nhất một aryl. Hơn nữa, nơi mà nhóm chức được thế bởi nhóm thế R, nhóm này có thể được gọi là “nhóm thế R.” Nơi mà nhóm chức là nhóm thế R, nhóm chức được thế bởi ít nhất một nhóm thế R và mỗi nhóm thế R có thể khác nhau hoặc không.

Cái tên “R” hoặc nhóm sẽ thường có cấu trúc mà được nhận ra trong lĩnh vực kỹ thuật tương ứng với nhóm có tên đó, trừ khi được nói khác đi ở đây. Nhằm mục đích minh họa, các nhóm “R” tiêu biểu nhất định như đã được đưa ra ở trên được định nghĩa dưới đây.

Các phần mô tả các hợp chất của sáng chế bị giới hạn bởi các nguyên tắc liên kết hóa học đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Theo đó, nơi mà nhóm có thể được thế bởi một hoặc nhiều nhóm thế, các thế như vậy được lựa chọn để tuân theo các nguyên tắc liên kết hóa học và đưa ra các hợp chất vốn đã không bền và/hoặc sẽ được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật cũng có khả năng không bền trong các điều kiện thường, như là trong nước, trong môi trường trung tính và một số điều kiện sinh lý học đã biết. Ví dụ, xycloheteroalkyl hoặc heteroaryl được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua vòng dị nguyên tử tuân theo các nguyên tắc liên kết hóa học đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật do đó tránh được các hợp chất vốn đã không bền.

Trừ khi được định nghĩa rõ ràng khác đi, “nhóm thế,” như được sử dụng ở đây, bao gồm nhóm chức được lựa chọn từ một hoặc nhiều nhóm chức sau, mà được định nghĩa ở đây:

Thuật ngữ hydrocacbon, như được sử dụng ở đây, chỉ đến nhóm hóa học bất kỳ bao gồm hydro và cacbon. Hydrocacbon có thể được thể hoặc không được thể. Như sẽ được biết đến đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật, tất cả các hóa trị phải được thỏa mãn trong khi thực hiện bất kỳ sự thể nào. Hydrocacbon có thể là không no, no, phân nhánh, không phân nhánh, vòng, đa vòng, hoặc dị vòng. Các hydrocacbon minh họa được định nghĩa thêm dưới đây và bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, xyclopropyl, talyl, vinyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, ethynyl, xyclohexyl, và tương tự.

Thuật ngữ “alkyl,” minh nó hoặc là một phần của nhóm thể khác, trừ khi được nói khác đi, nghĩa là nhóm hydrocacbon mạch thẳng (tức là không phân nhánh) hoặc mạch nhánh, không vòng hoặc có vòng, hoặc sự kết hợp giữa chúng, mà có thể là no hoàn toàn, không no với một nối đa hoặc nhiều nối đa và có thể bao gồm các nhóm hai hóa trị và nhiều hóa trị, có số nguyên tử cacbon được ký hiệu (tức là C₁-C₁₀ nghĩa là từ một đến mười nguyên tử cacbon, bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, và 10 cacbon). Theo các phương án cụ thể, thuật ngữ “alkyl” chỉ đến C₁₋₂₀, bao gồm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, và 20 cacbon, các gốc hydrocacbon thẳng (tức là, “mạch thẳng”), phân nhánh, hoặc có vòng, no hoặc ít nhất no một phần và trong một số trường hợp không no hoàn toàn (tức là, ankenyl và ankynyl) dẫn xuất từ nhóm chức hydrocacbon chứa từ một đến hai mươi nguyên tử cacbon bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro.

Các nhóm hydrocacbon no tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, *n*-pentyl, *sec*-pentyl, isopentyl, neopentyl, *n*-hexyl, *sec*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl, *n*-decyl, *n*-undexyl, dodexyl, xyclohexyl, (xyclohexyl)metyl, xyclopropylmetyl, các đồng đẳng và các đồng phân của chúng.

“Phân nhánh” chỉ đến nhóm alkyl trong đó nhóm alkyl thấp, như là metyl, etyl hoặc propyl, được gắn với mạch alkyl thẳng. “Alkyl thấp” chỉ đến nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 8 nguyên tử cacbon (tức là, alkyl C₁₋₈), ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, hoặc 8 nguyên tử cacbon. “Alkyl cao” chỉ đến nhóm alkyl có khoảng từ 10 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nguyên tử cacbon. Theo các phương án nhất định, “alkyl” chỉ đến, cụ thể là, các

mạch alkyl mạch thẳng C₁₋₈. Theo phương án khác, “alkyl” chỉ đến, cụ thể là, các mạch alkyl mạch phân nhánh C₁₋₈.

Các nhóm alkyl có thể tùy chọn được thế (“alkyl được thế”) bởi một hoặc nhiều nhóm thế alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau. Thuật ngữ “nhóm thế alkyl” bao gồm nhưng không giới hạn ở alkyl, nhóm alkyl được thế, halo, arylamino, axyl, hydroxyl, aryloxy, ankoxyl, alkylthio, arylthio, aralkyloxy, aralkylthio, cacboxyl, ankoxycacboxyl, oxo, và xycloalkyl. Có thể chèn tùy chọn dọc theo mạch alkyl một hoặc nhiều nguyên tử oxy, lưu huỳnh hoặc nguyên tử nito được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế nito là hydro, alkyl thấp (ở đây còn được gọi là “alkylaminoalkyl”), hoặc aryl.

Vì vậy, như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “alkyl được thế” bao gồm các nhóm alkyl, như được định nghĩa ở đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hoặc nhóm chức của nhóm alkyl được thế bởi nguyên tử hoặc nhóm chức khác, ví dụ, bao gồm alkyl, alkyl được thế, halogen, aryl, aryl được thế, ankoxyl, hydroxyl, nitro, amino, alkylamino, dialkylamino, sunfat, và mecapto.

Thuật ngữ “heteroalkyl,” riêng lẻ hoặc khi kết hợp với thuật ngữ khác, trừ khi được nói khác đi, nghĩa là nhóm hydrocacbon bền mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc có vòng, hoặc các cách kết hợp của chúng, gồm có ít nhất một nguyên tử cacbon và ít nhất một dị nguyên tử được lựa chọn từ nhóm bao gồm O, N, P, Si và S, và trong đó các nguyên tử nito, photpho, và lưu huỳnh có thể tùy chọn được oxy hóa và dị nguyên tử nito có thể tùy chọn được tạo thành bazo bậc bốn. (Các) dị nguyên tử O, N, P và S và Si có thể được đặt ở vị trí bên trong bất kỳ của nhóm heteroalkyl hoặc ở vị trí mà ở đó nhóm alkyl được gắn với phần còn lại của phân tử. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃, -CH=CH-N(CH₃)-CH₃, O-CH₃, -O-CH₂-CH₃, và -CN. Lên đến hai hoặc ba dị nguyên tử có thể liên tiếp, ví dụ như là -CH₂-NH-OCH₃ và -CH₂-O-Si(CH₃)₃.

Như được mô tả như trên, các nhóm heteroalkyl, như được sử dụng ở đây, bao gồm các nhóm mà được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua dị nguyên tử, như là -C(O)NR', -NR'R'', -OR', -SR, -S(O)R, và/hoặc -S(O₂)R'. Nơi mà

“heteroalkyl” được trích dẫn, theo sau sự trích dẫn của các nhóm heteroalkyl cụ thể, như là -NR'R hoặc tương tự, sẽ được hiểu là các thuật ngữ heteroalkyl và -NR'R” là không dư thừa hoặc loại trừ lẫn nhau. Đúng hơn là, các nhóm heteroalkyl cụ thể được trích dẫn để bổ sung tính rõ ràng. Vì vậy, thuật ngữ “heteroalkyl” không nên được hiểu ở đây là loại trừ các nhóm heteroalkyl cụ thể, như là -NR'R” hoặc tương tự.

“Có vòng” và “xycloalkyl” để chỉ hệ thống vòng không thơm vòng đơn hoặc vòng đa gồm 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon, ví dụ, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, hoặc 10 nguyên tử cacbon. Nhóm xycloalkyl có thể tùy chọn không no một phần. Nhóm xycloalkyl cũng có thể tùy chọn được thế bởi nhóm thế alkyl như được định nghĩa ở đây, oxo, và/hoặc alkylen. Có thể chèn tùy chọn dọc theo mạch alkyl vòng một hoặc nhiều nguyên tử oxy, lưu huỳnh hoặc nguyên tử nito được thế hoặc không được thế, trong đó nhóm thế nito là hydro, alkyl không được thế, alkyl được thế, aryl, hoặc aryl được thế, vì vậy tạo ra nhóm dị vòng. Các vòng xycloalkyl vòng đơn tiêu biểu bao gồm xyclopentyl, xyclohexyl, và xycloheptyl. Các vòng xycloalkyl vòng đa bao gồm adamantyl, octahydronaphtyl, decalin, camphor, camphan, và noradamantyl, và các hệ thống vòng kết hợp, như là dihydro- và tetrahydronaphthalen, và tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl,” như được sử dụng ở đây, chỉ đến nhóm xycloalkyl như được định nghĩa ở đây như trên, mà được gắn với nhóm chức phân tử mẹ thông qua nhóm alkyl, cũng như được định nghĩa ở trên. Ví dụ của các nhóm xycloalkylalkyl bao gồm xyclopropylmetyl và xyclopentyletyl.

Thuật ngữ “xycloheteroalkyl” hoặc “heteroxycloalkyl” chỉ đến hệ thống vòng không thơm, hệ thống vòng không no hoặc không no một phần, như là hệ thống vòng được thế hoặc không được thế có 3- đến 10 cạnh, bao gồm một hoặc nhiều dị nguyên tử, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, và được lựa chọn từ nhóm bao gồm nito (N), oxy (O), lưu huỳnh (S), photpho (P), và silic (Si), và tùy chọn có thể bao gồm một hoặc nhiều liên kết đôi.

Vòng xycloheteroalkyl có thể tùy chọn được kết hợp hoặc được gắn với các vòng xycloheteroalkyl khác và/hoặc các vòng hydrocacbon không thơm. Các vòng dị vòng bao gồm các vòng có từ một đến ba dị nguyên tử được lựa chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh, và nito, trong đó các dị nguyên tử nito và lưu huỳnh có thể tùy chọn được

oxy hóa và dị nguyên tử nito có thể tùy chọn được tạo thành bazo bậc bốn. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ dị vòng chỉ đến vòng không thơm có 5, 6, hoặc 7 cạnh hoặc nhóm vòng đa trong đó ít nhất một nguyên tử của vòng là dị nguyên tử được lựa chọn từ O, S, và N (trong đó dị nguyên tử nito và lưu huỳnh có thể tùy chọn được oxy hóa), bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhóm hai hoặc ba vòng, bao gồm các vòng sáu cạnh được kết hợp có từ một đến ba dị nguyên tử được lựa chọn độc lập từ oxy, lưu huỳnh, và nito, trong đó (i) mỗi vòng 5 cạnh có từ 0 đến 2 liên kết đôi, mỗi vòng 6 cạnh có từ 0 đến 2 liên kết đôi, và mỗi vòng 7 cạnh có từ 0 đến 3 liên kết đôi, (ii) dị nguyên tử nito và lưu huỳnh có thể tùy chọn được oxy hóa, (iii) dị nguyên tử nito có thể tùy chọn được tạo thành bazo bậc bốn, và (iv) vòng bất kỳ trong số các vòng dị vòng ở trên có thể được kết hợp vào vòng aryl hoặc heteroaryl. Các hệ thống vòng xycloheteroalkyl tiêu biểu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyrrolidinyl, pyrolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, piperidyl, piperazinyl, indolinyl, quinuclidinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, thiadiazinanyl, tetrahydrofuranlyl, và tương tự.

Các thuật ngữ “xycloalkyl” và “xycloheteroalkyl”, mình chúng hoặc khi kết hợp với các thuật ngữ khác, trừ khi được nói khác đi, thể hiện các biến thể có vòng lần lượt của “alkyl” và “heteroalkyl”. Ngoài ra, đối với xycloheteroalkyl, dị nguyên tử có thể chiếm vị trí mà ở đó dị vòng được gắn với phần còn lại của phân tử. Các ví dụ của xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl, và tương tự. Các ví dụ của xycloheteroalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidinyl, 2-piperidinyl, 3-piperidinyl, 4-morpholinyl, 3-morpholinyl, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydrothien-2-yl, tetrahydrothien-3-yl, 1-piperazinyl, 2-piperazinyl, và tương tự. Các thuật ngữ “xycloalkylen” và “xycloheteroalkylen” để chỉ các dẫn xuất hóa trị hai lần lượt của xycloalkyl và xycloheteroalkyl.

Nhóm alkyl không no là nhóm có một hoặc nhiều liên kết đôi hoặc liên kết ba. Ví dụ của các nhóm alkyl không no bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và các đồng đẳng và các đồng phân cao. Các

nhóm alkyl mà bị giới hạn ở các nhóm hydrocacbon được lấy tên là “homoalkyl.”

Cụ thể hơn là, thuật ngữ “alkenyl” như được sử dụng ở đây chỉ đến nhóm hóa trị một dẫn xuất từ nhóm chức hydrocacbon C₁₋₂₀ mạch thẳng hoặc phân nhánh có ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon bằng cách loại bỏ một phân tử hydro. Các nhóm ankenyl bao gồm, ví dụ, ethenyl (tức là, vinyl), propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, pentenyl, hexenyl, octenyl, alenyl, và butadienyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” như được sử dụng ở đây chỉ đến hydrocacbon có vòng chứa ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Ví dụ của các nhóm xycloankenyl bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclopentadiene, xyclohexenyl, 1,3-xyclohexadiene, xycloheptenyl, xycloheptatrienyl, và xyclooctenyl.

Thuật ngữ “ankynyl” như được sử dụng ở đây chỉ đến nhóm hóa trị một dẫn xuất từ hydrocacbon C₁₋₂₀ mạch thẳng hoặc phân nhánh với số ký hiệu là số nguyên tử cacbon chứa ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Ví dụ của “ankynyl” bao gồm các nhóm ethynyl, 2-propynyl (propargyl), 1-propynyl, pentynyl, hexynyl, và heptynyl, và tương tự.

Thuật ngữ “alkylen” riêng mình nó hoặc một phần của nhóm thế R khác chỉ đến nhóm hydrocacbon bão hòa hóa trị hai mạch thẳng hoặc phân nhánh dẫn xuất từ nhóm alkyl có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, ví dụ, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20 nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen có thể là mạch thẳng, phân nhánh hoặc có vòng. Nhóm alkylen cũng có thể là tùy chọn không no và/hoặc được thế bởi một hoặc nhiều “nhóm thế alkyl.” Có thể chèn tùy chọn dọc theo nhóm alkylen một hoặc nhiều nguyên tử oxy, lưu huỳnh hoặc nguyên tử nito được thế hoặc không được thế (ở đây còn được gọi là “alkylaminoalkyl”), trong đó nhóm thế nito là alkyl như được mô tả trước đó. Các nhóm alkylen được lấy làm ví dụ bao gồm metylen (–CH₂–); etylen (–CH₂–CH₂–); propylen (–(CH₂)₃–); xyclohexylen (–C₆H₁₀–); –CH=CH–CH=CH–; –CH=CH–CH₂–; –CH₂CH₂CH₂CH₂–, –CH₂CH=CHCH₂–, –CH₂CsCCH₂–, –CH₂CH₂CH(CH₂CH₂CH₃)CH₂–, –(CH₂)_q–N(R)–(CH₂)_r–, trong đó mỗi q và r độc lập là số nguyên từ 0 đến khoảng 20, ví dụ, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, hoặc 20, và R là hydro hoặc alkyl thấp; metylendioxy (–O–CH₂–O–); và etylendioxy (–O–(CH₂)₂–

O-). Nhóm alkylen có thể có khoảng 2 đến khoảng 3 nguyên tử cacbon và có thể có thêm 6-20 nguyên tử cacbon. Thông thường, nhóm alkyl (hoặc alkylen) sẽ có từ 1 đến 24 nguyên tử cacbon, với các nhóm có 10 nguyên tử cacbon hoặc ít hơn là một số phương án của sáng chế. “Alkyl thấp” hoặc “alkylen thấp” là nhóm alkyl hoặc alkylen mạch ngắn hơn, thường có tám nguyên tử cacbon hoặc ít hơn.

Thuật ngữ “heteroalkylen” riêng mình nó hoặc là một phần của nhóm thế R khác nghĩa là nhóm hóa trị hai được dẫn xuất từ heteroalkyl, như được lấy làm ví dụ, nhưng không giới hạn bởi, $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ và $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Đối với các nhóm heteroalkylen, dị nguyên tử cũng có thể chiếm vị trí một hoặc cả hai đầu mạch (ví dụ, alkylenoxo, alkylendioxo, alkylenamino, alkylendiamino, và tương tự). Thêm nữa, đối với các nhóm liên kết alkylen và heteroalkylen, không có sự định hướng của nhóm liên kết nào được biểu thị bởi chiều mà trong đó công thức của nhóm liên kết được viết. Ví dụ, công thức $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ thể hiện cả $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'-$ và $-\text{R}'\text{OC}(\text{O})-$.

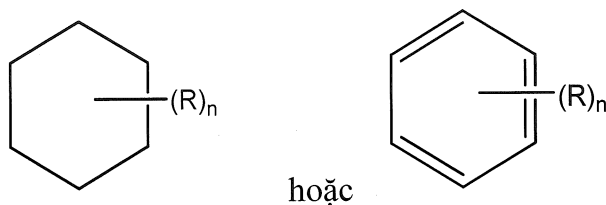
Thuật ngữ “aryl”, trừ khi được nói khác đi, nghĩa là nhóm thế hydrocacbon thơm mà có thể là vòng đơn hoặc các vòng đa (như là từ 1 đến 3 vòng), mà được kết hợp cùng nhau hoặc được liên kết hóa trị với nhau. Thuật ngữ “heteroaryl” chỉ đến các nhóm (hoặc các vòng) aryl mà chứa từ một đến bốn dị nguyên tử (trong mỗi vòng riêng biệt trong trường hợp của các vòng đa) được lựa chọn từ N, O, và S, trong đó các nguyên tử nito và lưu huỳnh tùy chọn được oxy hóa, và (các) nguyên tử nito tùy chọn được tạo thành bazo bậc bốn. Nhóm heteroaryl có thể được gắn với phần còn lại của phân tử thông qua cacbon hoặc dị nguyên tử. Các ví dụ không giới hạn của aryl và các nhóm heteroaryl bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidyl, 4-pyrimidyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 3-quinolyl, và 6-quinolyl. Các nhóm thế cho mỗi aryl và các hệ thống vòng heteroaryl được nói ở trên được lựa chọn từ nhóm các nhóm thế chấp nhận được được mô tả dưới đây. Các thuật ngữ “arylen” và “heteroarylen”

chỉ đến các dạng hóa trị hai lần lượt của aryl và heteroaryl.

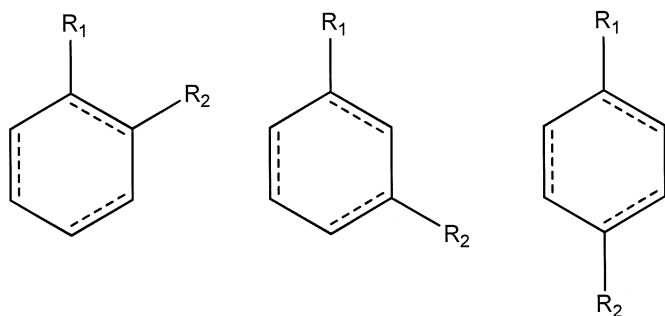
Để ngắn gọn, thuật ngữ “aryl” khi được sử dụng kết hợp với các thuật ngữ khác (ví dụ, aryloxy, arylthioxy, arylalkyl) bao gồm cả các vòng aryl và heteroaryl như được định nghĩa ở trên. Vì vậy, các thuật ngữ “arylalkyl” và “arylheteroalkyl” có ý nghĩa bao gồm các nhóm trong đó nhóm aryl hoặc heteroaryl được gắn với nhóm alkyl (ví dụ, benzyl, phenetyl, pyridylmetyl, furylmetyl, và tương tự) bao gồm các nhóm alkyl trong đó nguyên tử cacbon (ví dụ, nhóm metylen) được thế bởi, ví dụ, nguyên tử oxy (ví dụ, phenoxymetyl, 2-pyridyloxymetyl, 3-(1-naphtyloxy)propyl, và tương tự). Tuy nhiên, thuật ngữ “haloaryl,” như được sử dụng ở đây là để nói đến chỉ các aryl được thế bởi một hoặc nhiều halogen.

Nơi mà heteroalkyl, xycloheteroalkyl, hoặc heteroaryl bao gồm các số cụ thể của các cạnh (ví dụ “3 đến 7 cạnh”), thuật ngữ “cạnh” chỉ đến nguyên tử cacbon hoặc dị nguyên tử.

Hơn nữa, cấu trúc thường được biểu diễn bằng công thức:



như được sử dụng ở đây chỉ đến cấu trúc vòng, ví dụ, nhưng không giới hạn ở 3-cacbon, 4-cacbon, 5-cacbon, 6-cacbon, 7-cacbon, và tương tự, hợp chất béo và/hoặc thơm có vòng, bao gồm cấu trúc vòng no, cấu trúc vòng no một phần, và cấu trúc vòng không no, bao gồm nhóm thế R, trong đó nhóm R có thể có mặt hoặc vắng mặt, và khi có mặt, một hoặc nhiều nhóm R mỗi nhóm có được thế trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon có sẵn của cấu trúc vòng. Sự có mặt hoặc vắng mặt của nhóm R và số lượng nhóm R được xác định bằng giá trị của biến số “n,” mà là số nguyên thường có giá trị từ 0 đến số lượng nguyên tử cacbon trên vòng có sẵn để thế. Mỗi nhóm R, nếu nhiều hơn một, được thế trên cacbon có sẵn của cấu trúc vòng hơn là trên nhóm R khác. Ví dụ, cấu trúc ở trên trong đó n có giá trị từ 0 đến 2 sẽ bao gồm các nhóm hợp chất bao gồm, nhưng không giới hạn ở:



và tương tự.

Đường nét đứt biểu diễn liên kết trong cấu trúc vòng chỉ ra rằng liên kết đó có thể có mặt hoặc vắng mặt trong vòng. Tức là, đường nét đứt biểu diễn liên kết trong cấu trúc vòng chỉ ra rằng cấu trúc vòng được lựa chọn từ nhóm bao gồm cấu trúc vòng no, cấu trúc vòng no một phần, và cấu trúc vòng không no.

Ký hiệu () chỉ điểm gắn của nhóm chức với phần còn lại của phân tử.

Khi nguyên tử được đặt tên của vòng thơm hoặc vòng thơm dị vòng được xác định là “có mặt,” nguyên tử được đặt tên được thể bằng liên kết trực tiếp.

Mỗi thuật ngữ nêu trên (ví dụ , “alkyl,” “heteroalkyl,” “xycloalkyl, và “xycloheteroalkyl,” “aryl,” “heteroaryl,” “photphonat,” và “sunfonat” cũng như các dẫn xuất hóa trị hai của chúng) có nghĩa là bao gồm cả dạng được thể và không được thể của nhóm được chỉ ra. Các nhóm thể tùy chọn cho mỗi loại nhóm được đề xuất dưới đây.

Các nhóm thể cho các nhóm dẫn xuất hóa trị một và hóa trị hai của alkyl, heteroalkyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl (bao gồm các nhóm thường được gọi là alkylen, alkenyl, heteroalkylen, heteroalkenyl, ankynyl, xycloalkyl, xycloheteroalkyl, xycloalkenyl, và heteroxycloankenyl) có thể là một hoặc nhiều trong số các nhóm đa dạng được lựa chọn từ, nhưng không giới hạn ở: $-OR'$, $=O$, $=NR'$, $=N-OR'$, $-NR'R''$, $-SR'$, -halogen, $-SiR'R''R'''$, $-OC(O)R'$, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'R''$, $-OC(O)NR'R''$, $-NR''C(O)R'$, $-NR'-C(O)NR''R'''$, $-NR''C(O)OR'$, $-NR-C(NR'R'')=NR'''$, $-S(O)R'$, $-S(O)_2R'$, $-S(O)_2NR'R''$, $-NRSO_2R'$, $-CN$ và $-NO_2$ với số lượng từ không đến $(2m'+1)$, trong đó m' là tổng số nguyên tử cacbon trong các nhóm này. Mỗi nhóm R' , R'' , R''' và R'''' có thể độc lập chỉ đến hydro, heteroalkyl được thể hoặc không được thể, xycloalkyl được thể hoặc không được

thế, xycloheteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế (ví dụ, aryl được thế bằng 1-3 halogen), các nhóm alkyl, alkoxy hoặc thioalkoxy được thế hoặc không được thế, hoặc các nhóm arylalkyl. Như được sử dụng ở đây, nhóm “alkoxy” là alkyl được gắn với phần còn lại của phân tử qua oxy hóa trị hai. Khi hợp chất của sáng chế bao gồm hơn một nhóm R, ví dụ, mỗi nhóm R được lựa chọn độc lập là mỗi nhóm R', R'', R''' và R'''' khi hơn một nhóm này có mặt. Khi R' và R'' được gắn với cùng một nguyên tử nito, chúng có thể được kết hợp với nguyên tử nito để tạo nên vòng 4, 5, 6, hoặc 7 cạnh. Ví dụ, -NR'R'' có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1-pyrrolidinyl và 4-morpholinyl. Từ phần thảo luận ở trên về các nhóm thế, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ hiểu rằng thuật ngữ “alkyl” có nghĩa là bao gồm các nhóm có chứa các nguyên tử cacbon liên kết với các nhóm không phải là các nhóm hydro, như là haloalkyl (ví dụ, -CF₃ và -CH₂CF₃) và axyl (ví dụ, -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃, và tương tự).

Tương tự với các nhóm thế được mô tả cho các nhóm alkyl ở trên, các nhóm thế được lấy làm ví dụ cho các nhóm aryl và heteroaryl (cũng như các dẫn xuất hóa trị hai của chúng) bị biến đổi và được lựa chọn từ, ví dụ: halogen, -OR', -NR'R'', -SR', -SiR'R''R''', -OC(O)R', -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'R'', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR'-C(O)NR''R''', -NR''C(O)OR', -NR-C(NR'R''R''')=NR''', -NR-C(NR'R'')=NR''' -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -NRSO₂R', -CN và -NO₂, -R', -N₃, -CH(Ph)₂, fluoro(C₁-C₄)alkoxo, và fluoro(C₁-C₄)alkyl, với số lượng từ không đến tổng các hóa trị mở trên hệ thống vòng thơm; và nơi mà R', R'', R''' và R'''' có thể được lựa chọn độc lập từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, heteroalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloheteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế và heteroaryl được thế hoặc không được thế. Khi hợp chất của sáng chế bao gồm hơn một nhóm R, ví dụ, mỗi nhóm R được lựa chọn độc lập là mỗi nhóm R', R'', R''' và R'''' khi hơn một nhóm trong số các nhóm này có mặt.

Hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử gần kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể tùy chọn tạo nên vòng có công thức -T-C(O)-(CRR')_q-U-, trong đó T và U là -NR-, -O-, -CRR'- riêng biệt hoặc được liên kết bằng liên kết đơn, và q là số nguyên từ 0 đến 3. Ngoài ra, hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử gần kề

của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể tùy chọn được thế bởi nhóm thế có công thức $-A-(CH_2)_r-B-$, trong đó A và B là $-CRR'-$, $-O-$, $-NR-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR'-$ riêng biệt hoặc được liên kết bằng liên kết đơn, và r là số nguyên từ 1 đến 4.

Một trong số các liên kết đơn của vòng mới được tạo ra như vậy có thể tùy chọn được thế bởi liên kết đôi. Ngoài ra, hai trong số các nhóm thế trên các nguyên tử gần kề của vòng aryl hoặc heteroaryl có thể tùy chọn được thế bởi nhóm thế có công thức $-(CRR')_s-X'-(C''R'')_d-$, trong đó s và d là các số nguyên độc lập từ 0 đến 3, và X' là $-O-$, $-NR'-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, hoặc $-S(O)_2NR'-$. Các nhóm thế R, R', R'' và R''' có thể được lựa chọn độc lập từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloheteroalkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axyl” chỉ đến nhóm axit hữu cơ trong đó $-OH$ của nhóm cacboxyl đã được thế bởi nhóm thế khác và có công thức chung $RC(=O)-$, trong đó R là nhóm alkyl, alkenyl, ankynyl, aryl, cacbocyclic, dị vòng, hoặc nhóm dị vòng thơm như được định nghĩa ở đây). Hiểu theo cách thông thường, thuật ngữ “axyl” cụ thể bao gồm các nhóm arylaxyl, như là nhóm 2-(furan-2-yl)axetyl- và 2-phenylaxetyl. Ví dụ cụ thể về các nhóm axyl bao gồm axetyl và benzoyl. Các nhóm axyl cũng được chủ định để bao gồm các amit, $-RC(=O)NR'$, các este, $-RC(=O)OR'$, các xeton, $-RC(=O)R'$, và các andehyt, $-RC(=O)H$.

Các thuật ngữ “ankoxyl” hoặc “alkoxy” được sử dụng thế lẫn nhau ở đây và chỉ đến nhóm no (tức là, $alkyl-O-$) hoặc không no (tức là, $alkenyl-O-$ và $ankynyl-O-$) được gắn với nhóm chức phân tử mẹ thông qua nguyên tử oxy, trong đó các thuật ngữ “alkyl,” “alkenyl,” và “ankynyl” như được mô tả trước đó và có thể bao gồm các mạch oxo-hydrocacbon C_{1-20} , thẳng, phân nhánh, hoặc có vòng, no hoặc không no, bao gồm, ví dụ, metoxyl, etoxyl, propoxyl, isopropoxyl, *n*-butoxyl, *sec*-butoxyl, *tert*-butoxyl, và *n*-pentoxyl, neopentoxyl, *n*-hexoxyl, và tương tự.

Thuật ngữ “ankoxyalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ đến $alkyl-O-alkyl$ ete, ví dụ, nhóm metoxyetyl hoặc etoxymetyl.

“Aryloxyl” chỉ đến nhóm aryl-O- trong đó nhóm aryl như được mô tả trước đó, bao gồm aryl được thế. Thuật ngữ “aryloxyl” như được sử dụng ở đây có thể chỉ đến phenyloxyl hoặc hexyloxyl, và alkyl, alkyl được thế, halo, hoặc ankoxyl, phenyloxyl hoặc hexyloxyl được thế.

“Aralkyl” chỉ đến nhóm aryl-alkyl trong đó aryl và alkyl như được mô tả trước đó, và được bao gồm aryl được thế và alkyl được thế. Các nhóm aralkyl được lấy làm ví dụ bao gồm benzyl, phenyletyl, và naphthylmetyl.

“Aralkyloxyl” chỉ đến nhóm aralkyl-O- trong đó nhóm aralkyl như được mô tả trước đó. Nhóm aralkyloxyl được lấy làm ví dụ là benzyloxyl, tức là, $C_6H_5-CH_2-O-$. Nhóm aralkyloxyl có thể tùy chọn được thế.

“Alkoxycacbonyl” chỉ đến nhóm alkyl-O-C(=O)-. Các nhóm alkoxycacbonyl được lấy làm ví dụ bao gồm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, butyloxycacbonyl, và *tert*-butyloxycacbonyl.

“Aryloxycacbonyl” chỉ đến nhóm aryl-O-C(=O)-. Các nhóm aryloxycacbonyl được lấy làm ví dụ bao gồm phenoxy- và naphthoxy-cacbonyl.

“Arankoxycacbonyl” chỉ đến nhóm aralkyl-O-C(=O)-. Nhóm Arankoxycacbonyl được lấy làm ví dụ nhóm là benzyloxycacbonyl.

“Carbamoyl” chỉ đến nhóm amit có công thức $-C(=O)NH_2$. “Alkylcacbamoyl” chỉ đến nhóm $R'RN-C(=O)-$ trong đó một trong số R và R' là hydro và nhóm khác trong số R và R' là alkyl và/hoặc alkyl được thế như được mô tả trước đó. “Dialkylcacbamoyl” chỉ đến nhóm $R'RN-C(=O)-$ trong đó mỗi nhóm R và R' là alkyl độc lập và/hoặc alkyl được thế như được mô tả trước đó.

Thuật ngữ cacbonyl dioxy, như được sử dụng ở đây, chỉ đến nhóm cacbonat có công thức $-O-C(=O)-OR$.

“Axyloxyl” chỉ đến nhóm axyl-O- trong đó axyl như được mô tả trước đó.

Thuật ngữ “amino” chỉ đến nhóm $-NH_2$ và cũng chỉ đến nhóm chứa nito như được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật được dẫn xuất từ amoniac bằng cách thế một hoặc nhiều gốc hydro bằng các gốc hữu cơ. Ví dụ, các thuật ngữ “axylamino” và

“alkylamino” lần lượt chỉ đến các gốc hữu cơ thế N cụ thể với các nhóm thế axyl và alkyl.

“Aminoalkyl” như được sử dụng ở đây chỉ đến nhóm amino được liên kết cộng hóa trị với cầu nối alkylen. Cụ thể hơn là, các thuật ngữ alkylamino, dialkylamino, và trialkylamino như được sử dụng ở đây lần lượt chỉ đến một, hai, hoặc ba, nhóm alkyl, như được định nghĩa trước đó, được gắn với nhóm chức phân tử mẹ thông qua nguyên tử nito. Thuật ngữ alkylamino chỉ đến nhóm có cấu trúc NHR' trong đó R' là nhóm alkyl, như được định nghĩa trước đó; trong khi đó thuật ngữ dialkylamino chỉ đến nhóm có cấu trúc NR'R'' , trong đó mỗi R' và R'' được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl. Thuật ngữ trialkylamino chỉ đến nhóm có cấu trúc NR'R''R''' , trong đó mỗi R' , R'' , và R''' là được lựa chọn độc lập từ nhóm bao gồm các nhóm alkyl. Ngoài ra, R' , R'' , và/hoặc R''' cùng nhau có thể tùy chọn là $\text{-(CH}_2\text{)}_k\text{-}$ trong đó k là số nguyên từ 2 đến 6. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylamino, dimethylamino, etylamino, diethylamino, diethylaminocarbonyl, metyletylamino, isopropylamino, piperidino, trimethylamino, và propylamino.

Nhóm amino là -NR'R'' , trong đó R' và R'' là thường được lựa chọn từ hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, heteroalkyl được thế hoặc không được thế, xycloalkyl được thế hoặc không được thế, xycloheteroalkyl được thế hoặc không được thế, thế aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế.

Các thuật ngữ alkylthioete và thioanoxyl chỉ đến nhóm no (tức là, alkyl-S-) hoặc không no (tức là, alkenyl-S- và ankynyl-S-) được gắn với nhóm chức phân tử mẹ thông qua nguyên tử lưu huỳnh. Ví dụ của các nhóm chức thioanoxyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, *n*-butylthio, và tương tự.

“Axylamino” chỉ đến nhóm axyl-NH-trong đó axyl như được mô tả trước đó. “Aroylamino” chỉ đến nhóm aroyl-NH-trong đó aroyl như được mô tả trước đó.

Thuật ngữ “cacbonyl” chỉ đến nhóm -C(=O)- , và có thể bao gồm nhóm andehyt được biểu diễn bởi công thức chung R-C(=O)H .

Thuật ngữ “cacboxyl” chỉ đến nhóm —COOH . Các nhóm như vậy ở đây còn được gọi là nhóm chức “axit cacboxylic”.

Các thuật ngữ “halo,” “halide,” hoặc “halogen” như được sử dụng ở đây chỉ đến các nhóm flo, cloro, bromo, và iodo. Ngoài ra, các thuật ngữ như là “haloalkyl,” có nghĩa là bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ “halo($\text{C}_1\text{—C}_4$)alkyl” có nghĩa là bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflorometyl, 2,2,2-trifloroetyl, 4-clorobutyl, 3-bromopropyl, và tương tự.

Thuật ngữ “hydroxyl” chỉ đến nhóm —OH .

Thuật ngữ “hydroxyalkyl” chỉ đến nhóm alkyl được thế bằng nhóm —OH .

Thuật ngữ “mecapto” chỉ đến nhóm —SH .

Thuật ngữ “oxo” như được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử oxy mà được liên kết đôi với nguyên tử cacbon hoặc với nguyên tố khác.

Thuật ngữ “nitro” chỉ đến nhóm —NO_2 .

Thuật ngữ “thio” chỉ đến hợp chất được mô tả trước đó ở đây trong đó nguyên tử cacbon hoặc oxy được thế bởi nguyên tử lưu huỳnh.

Thuật ngữ “sunfat” chỉ đến nhóm —SO_4 .

Thuật ngữ thiohydroxyl hoặc thiol, như được sử dụng ở đây, chỉ đến nhóm có công thức —SH .

Cụ thể hơn là, thuật ngữ “sunfit” chỉ đến hợp chất có nhóm có công thức —SR .

Thuật ngữ “sunfon” chỉ đến hợp chất có nhóm sunfonyl $\text{—S(O}_2\text{)R}$.

Thuật ngữ “sunfoxit” chỉ đến hợp chất có nhóm sunfinyl —S(O)R .

Thuật ngữ ureido chỉ đến nhóm ure có công thức —NH—CO—NH_2 .

Thuật ngữ “nhóm bảo vệ” liên quan đến các hợp chất có Công thức (I) chỉ đến nhóm thế hóa học mà có thể bị loại bỏ một cách chọn lọc bởi các chất phản ứng sẵn có mà không tấn công nhóm chức được tạo ra hoặc các nhóm chức khác trong phân tử. Các nhóm bảo vệ thích hợp đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật và tiếp tục được phát triển. Các nhóm bảo vệ thích hợp có thể được tìm thấy, ví dụ trong Wutz và cộng sự ("Greene's Protective Groups trong Organic Synthesis, tái bản lần

thứ tư," Wiley-Interscience, 2007). Các nhóm bảo vệ để bảo vệ nhóm cacboxyl, như được mô tả bởi Wutz và cộng sự (trang 533-643), được sử dụng theo các phương án nhất định. Theo một số phương án, nhóm bảo vệ có thể loại bỏ được bằng cách xử lý bằng axit. Các ví dụ tiêu biểu của các nhóm bảo vệ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, benzyl, p-metoxymethyl (PMB), tertiary butyl (t-Bu), metoxymethyl (MOM), metoxyetoxymethyl (MEM), methylthiomethyl (MTM), tetrahydropyranyl (THP), tetrahydrofuranyl (THF), benzyloxymethyl (BOM), trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), t-butyldimethylsilyl (TBDMS), và triphenylmethyl (trityl, Tr). Những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật sẽ nhận ra các tình huống phù hợp trong đó các nhóm bảo vệ là cần phải có và sẽ có khả năng lựa chọn nhóm bảo vệ phù hợp để sử dụng trong trường hợp cụ thể.

Xuyên suốt bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ, công thức hóa học hoặc tên cho trước sẽ bao gồm tất cả các đồng phân hỗn hợp, các chất đồng loại, và các đồng phân quang học và đồng phân lập thể, cũng như các hỗn hợp triệt quang trong đó các đồng phân và hỗn hợp như vậy tồn tại.

Các hợp chất nhất định của sáng chế có thể có các nguyên tử cacbon bất đối xứng (các trung tâm quang học hoặc trung tâm bất đối) hoặc liên kết đôi; các đồng phân quang học, các racemic, các diastereome, các đồng phân hỗn hợp, các đồng phân hình học, các dạng đồng phân lập thể mà có thể được định nghĩa, trong các thuật ngữ của hóa học lập thể tuyệt đối, như (R)-hoặc (S)- hoặc, như D- hoặc L- đối với amino axit, và các đồng phân riêng lẻ được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất của sáng chế không bao gồm các hợp chất mà đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật là quá không bền để được tổng hợp và/hoặc phân tách. Sáng chế có nghĩa là bao gồm các hợp chất dưới dạng racemic, scalemic, và các dạng quang học thuần túy. (R)- và (S)- quang hóa, hoặc các đồng phân D- và L- có thể được điều chế mà sử dụng các chiral synthon hoặc các chất phản ứng chiral (chất tạo ra sản phẩm là chất bất đối xứng), hoặc bị hòa tan mà sử dụng các kỹ thuật thông thường. Khi các hợp chất được mô tả ở đây chứa các liên kết olefin hoặc các trung tâm khác của bất đối xứng hình học, và trừ khi được nói khác đi, chủ định rằng các hợp chất bao gồm cả các đồng phân hình học *E* và *Z*.

Trừ khi được nói khác đi, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng có ý nghĩa bao

gồm tất cả các dạng hóa lập thể của cấu trúc; tức là, các cấu hình R và S đối với mỗi trung tâm bất đối xứng. Do đó, các đồng phân hóa lập thể đơn lẻ cũng như các hỗn hợp đối hình và đồng phân quang học của các hợp chất này nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sẽ rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật rằng các hợp chất nhất định của sáng chế này có thể tồn tại ở các dạng đồng phân hỗn biến, tất cả các dạng đồng phân hỗn biến như vậy của các hợp chất nằm trong phạm vi của sáng chế. Thuật ngữ “đồng phân hỗn biến,” như được sử dụng ở đây, chỉ đến một trong số hai hoặc nhiều đồng phân cấu trúc mà tồn tại ở trạng thái cân bằng và dễ dàng được chuyển đổi từ đồng phân này sang đồng phân khác.

Trừ khi được nói khác đi, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng có ý nghĩa bao gồm các hợp chất mà chỉ khác ở sự có mặt của một hoặc nhiều nguyên tử được làm giàu theo đồng vị. Ví dụ, các hợp chất có các cấu trúc hiện tại với sự thể của hydro bằng đơteri hoặc triti, hoặc sự thể của cacbon bởi ^{13}C - hoặc cacbon được làm giàu ^{14}C nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các hợp chất của sáng chế có thể cũng chứa các phần không tự nhiên của các chất đồng vị nguyên tử của một hoặc nhiều nguyên tử mà cấu tạo nên các hợp chất như vậy. Ví dụ, các hợp chất có thể được gắn nhãn phóng xạ là các đồng vị phóng xạ, ví dụ như là triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc cacbon-14 (^{14}C). Tất cả các biến thể đồng vị của các hợp chất của sáng chế, cho dù có tính phóng xạ hay không, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất của sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các muối. Sáng chế bao gồm các muối như vậy. Ví dụ của các dạng muối khả dụng bao gồm hydroclorua, hydrobromua, sunfat, metansunfonat, nitrat, maleat, axetat, xitrat, fumarat, tartrate (ví dụ (+)-tartrat, (-)-tartrat hoặc các hỗn hợp của chúng bao gồm các hỗn hợp triệt quang, suxinat, benzoat và các muối với amino axit như là axit glutamic. Các muối này có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật. Cũng được bao gồm là các muối thêm kiềm như là muối natri, kali, canxi, amoni, amoni hữu cơ, hoặc magie, hoặc muối tương tự. Khi các hợp chất của sáng chế chứa các nhóm chức mang tính kiềm vừa phải, các muối thêm axit có thể thu được bằng cách cho dạng trung tính của các hợp chất như

vậy tiếp xúc với đủ lượng axit mong muốn, dưới dạng nguyên chất hoặc trong dung môi trơ thích hợp hoặc bằng cách trao đổi ion. Ví dụ của các muối thêm axit chấp nhận được bao gồm các muối dẫn xuất từ các axit vô cơ như clohydric, bromhydric, nitric, cacbonic, monohydrocacbonic, phosphoric, monohydrophosphoric, dihydrophosphoric, sunfuric, monohydrosunfuric, hydriodic, hoặc axit photphorơ và tương tự, cũng như các muối dẫn xuất từ các axit hữu cơ như axetic, propionic, isobutyric, maleic, malonic, benzoic, succinic, suberic, fumaric, lactic, mandelic, phthalic, benzenesulfonic, p-tolylsulfonic, xitric, tartaric, metansulfonic, và tương tự. Cũng được bao gồm là các muối của amino axit như là arginate và tương tự, và các muối của các axit hữu cơ như là axit glucuronic hoặc galactunoric và tương tự. Các hợp chất cụ thể nhất định của sáng chế chứa các nhóm chức mang cả tính kiềm và axit mà cho phép các hợp chất được chuyển đổi thành các muối thêm kiềm hoặc axit.

Các dạng trung tính của các hợp chất có thể là được tạo ra bằng cách cho muối tiếp xúc với kiềm hoặc axit và phân tách hợp chất gốc theo cách thức thông thường. Dạng gốc của hợp chất khác với các dạng muối khác nhau về một số tính chất vật lý nhất định, như là độ tan trong các dung môi phân cực.

Các hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại trong các dạng không sonvat cũng như các dạng sonvat, bao gồm các dạng hydrat. Thông thường, các dạng sonvat tương đương với các dạng không sonvat và đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất nhất định của sáng chế có thể tồn tại trong các dạng đa tinh thể hoặc vô định hình. Thông thường, tất cả dạng vật lý là tương đương đối với các tác dụng được dự tính bởi sáng chế và được chủ định nằm trong phạm vi của sáng chế.

Bên cạnh các dạng muối, sáng chế đề xuất các hợp chất, mà dưới dạng tiền chất. Tiền chất của các hợp chất được mô tả ở đây là các hợp chất mà dễ dàng biến đổi hóa học trong các điều kiện sinh lý học để tạo ra các hợp chất của sáng chế. Ngoài ra, các tiền chất có thể được chuyển đổi thành các hợp chất của sáng chế bằng các phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường ex vivo. Ví dụ, các tiền chất có thể được chuyển đổi từ từ thành các hợp chất của sáng chế khi được đặt trong đồ chứa miếng dán thẩm thấu qua da với enzym hoặc chất phản ứng hóa học thích hợp.

Theo hiệp ước luật về sáng chế lâu đời, các thuật ngữ là các mạo từ số ít chỉ đến “một hoặc nhiều” khi được sử dụng trong đơn này, bao gồm các yêu cầu bảo hộ. Vì vậy, ví dụ, liên quan đến “đối tượng” bao gồm nhiều đối tượng, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng ngược lại (ví dụ, nhiều đối tượng), và cứ như vậy.

Xuyên suốt bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ, thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng theo cách hiểu thông thường, trừ khi trong trường hợp ngữ cảnh yêu cầu khác. Tương tự, thuật ngữ “bao gồm” và các biến thể ngữ pháp của nó được chủ định để không mang tính giới hạn, để cho việc trích dẫn các hạng mục trong danh sách là để không loại trừ các hạng mục tương tự khác mà có thể được thể hoặc bổ sung vào các hạng mục được liệt kê.

Nhằm các mục đích của bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, trừ khi được chỉ ra khác đi, tất cả các số thể hiện các lượng, kích thước, chiều, phần, hình dạng, công thức, thông số, phần trăm, số lượng, đặc tính và các trị số khác được sử dụng trong bản mô tả và các yêu cầu bảo hộ, là để được hiểu là được biến đổi trong tất cả các trường hợp do thuật ngữ “khoảng” ngay cả cho dù thuật ngữ “khoảng” có thể không hoàn toàn xuất hiện với trị số, lượng hoặc khoảng. Theo đó, trừ khi được chỉ ra ngược lại, các thông số là số được đưa ra trong bản mô tả sau đây và các yêu cầu bảo hộ sau đây không và không cần phải chính xác, nhưng có thể là xấp xỉ bằng và/hoặc lớn hơn hoặc nhỏ hơn mong muốn, phản ánh dung sai, các yếu tố chuyển đổi, làm tròn, sai số phép đo và tương tự, và các yếu tố khác đã biết đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật phụ thuộc vào các tính chất mong muốn được tìm kiếm thu được bởi đối tượng được bảo hộ trong sáng chế. Ví dụ, thuật ngữ “khoảng,” khi chỉ đến trị số có thể có nghĩa là bao gồm các biến thể của, theo một số phương án, $\pm 100\%$ theo một số phương án $\pm 50\%$, theo một số phương án $\pm 20\%$, theo một số phương án $\pm 10\%$, theo một số phương án $\pm 5\%$, theo một số phương án $\pm 1\%$, theo một số phương án $\pm 0,5\%$, và theo một số phương án $\pm 0,1\%$ từ lượng cụ thể, vì các biến thể như vậy phù hợp để thực hiện các phương pháp được đề xuất hoặc sử dụng các chế phẩm được đề xuất.

Hơn nữa, thuật ngữ “khoảng” khi được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều số hoặc các khoảng số, nên được hiểu là chỉ đến tất cả các số như vậy, bao gồm tất cả các số trong khoảng và biến đổi khoảng đó bằng cách mở rộng các biên phía trên

và phía dưới các trị số được đưa ra. Việc trích dẫn các khoảng số bằng các điểm cuối bao gồm tất cả các số, ví dụ, các số nguyên, bao gồm các phân số của nó, được gộp vào trong khoảng đó (ví dụ, trích dẫn từ 1 đến 5 bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5, cũng như các phân số của nó, ví dụ, 1,5, 2,25, 3,75, 4,1, và tương tự) và bất kỳ khoảng nào nằm trong khoảng đó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các Ví dụ sau đây đã được bao gồm để đưa ra hướng dẫn cho người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật để thực hiện các phương án tiêu biểu của sáng chế. Khi xem xét sáng chế và trình độ hiểu biết chung trong lĩnh vực kỹ thuật, những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể đánh giá đúng các Ví dụ sau được chủ định chỉ để lấy làm ví dụ và nhiều biến đổi, biến thể và thể có thể được sử dụng mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế. Các phần mô tả tổng hợp và các ví dụ cụ thể sau đây chỉ chủ định nhằm mục đích minh họa, và không nên được hiểu mang tính giới hạn theo bất kỳ cách thức nào để tạo ra các hợp chất của sáng chế bằng các phương pháp khác.

Ví dụ 1

Tổng quan

Việc sử dụng các ure gắn PSMA kết hợp với các kim loại phóng xạ được tạo phức thông qua các nhóm liên kết khác nhau để chụp hình ảnh và liệu pháp xạ trị khả thi đối với các u biểu hiện PSMA trước đó đã được báo cáo trong một số đơn sáng chế và công bố đơn sáng chế (Tykvart và cộng sự (2015) *Journal of medicinal chemistry* 58, 4357-63; Banerjee và cộng sự (2015) *Journal of nuclear medicine* 56, 628-34; Benesova và cộng sự (2015) *Journal of nuclear medicine* 56, 914-20; Weineisen và cộng sự (2014) *EJNMMI Res* 4, 1-15; WO 2009002529 A2; WO 2009070302 A1). Loại chất mới có ái lực gắn cao đã được điều chế bằng cách biến đổi cầu nối ure ở vị trí amin epsilon bằng nhóm *p*-Br-benzyl. Các cấu trúc của các hợp chất được đề xuất trong sáng chế được thể hiện trên Fig.1.

Không mong muốn gắn với bất kỳ lý thuyết nào, tin rằng các chất chẩn đoán trị liệu có gốc ure Glu-Lysine được tạo phức với kim loại phóng xạ nhằm tới kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA), khi được biến đổi bằng nhóm *p*-Br-

benzyl trên nhóm epsilon amino của lysine của nhóm chức Lys-Glu-urea, cho thấy ái lực gắn cao đối với PSMA và lượng hấp thu cao các u biểu hiện PSMA và lượng hấp thu thấp trong mô hình chuột bị ung thư tuyến tiền liệt tiêu chuẩn. Một phương án, ^{177}Lu -1, thể hiện hiệu quả xạ trị đáng kể, thuyên giảm khoảng 50 % ở chuột có u PSMA + PC3.

Ví dụ 2

Nguyên liệu và phương pháp

Tổng hợp hóa học hợp chất 1. Sự tổng hợp hợp chất 1 được mô tả trong Sơ đồ 1. Bromobenzandehyt (121,0 mg, 0,654 mmol) được bổ sung từ từ vào dung dịch ure được bảo vệ Boc đã khuấy, hợp chất 4, (300,0 mg, 0,615 mmol) trong 5 ml metanol ở bể nước đá và được để cho làm ấm đến nhiệt độ phòng. Sau một giờ, natri xyanoborohyđrua (158,0 mg, 2,5 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được làm bay hơi, tái hòa tan trong diclorometan, được làm tinh khiết bằng sắc ký silic oxit pha thường (metylen clorua:methanol = 95:5), và được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất 5 với hiệu suất cao. Hiệu suất: 80 %. ESI-MS: 656,56 $[\text{M}+\text{H}]^+$, thu được: 656,5. TSTU (32,6 mg, 108 μmol), axit aminovaleric Boc-5- (23,5 mg, 108 μmol), và DIPEA (37,7 μL , 216 μmol) được hòa tan trong 300 μL DMF và khuấy ở nhiệt độ phòng. Sau một giờ, hợp chất 5 (71,0 mg, 108 μmol) được bổ sung ba loại nhựa của DMF (mỗi loại 50 μL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bốn giờ và bảo quản ở 4°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được làm tinh khiết bằng HPLC bán preparative trên cột C_{18} (40% nước (0,1 TFA)/60% ACN (0,1 TFA)/trong 5 phút, 60-90% trên 20 phút. R_t 21 phút. Các phần được làm tinh khiết được kết hợp với nhau, làm bay hơi và làm khô trong điều kiện chân không cao trong 10 phút. ESI-MS: 572,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$, thu được: 572,4. Hợp chất 6 được hòa tan trong diclorometan (1,5 mL) và được làm lạnh trong bể đá. Sau cân bằng, TFA (1,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp này được khuấy trong 3 giờ để cho làm ấm đến nhiệt độ phòng trong suốt quá trình này. Hỗn hợp được xục đến khô trong dòng khí nito, được hòa tan trong nước, và được làm khô lạnh để thu được 31,8 mg hợp chất 7. Hiệu suất: 54 μmol , 54% . *p*-SCN-bn-DOTA (12,2 mg, 17,7 μmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của hợp chất 6 (12,2 mg muối TFA) và

DIPEA (15,2 μ L, 87,0 μ mol) trong DMSO (130 μ L) được cân bằng đến 40°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong bốn giờ và được bảo quản ở 4°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm tinh khiết bằng HPLC đảo pha (giữ 20% ACN trong 5 phút, sau đó 20-40% trên 19 phút). Rt xấp xỉ 12 phút. Các phần được làm sạch được kết hợp lại, làm bay hơi quay để giảm thể tích, và sau đó được làm lạnh khô. ESI-MS: 1138,37 $[M+H]^+$, thu được: 1138,5. Hợp chất 1 được làm tinh khiết thêm bằng HPLC với phương pháp gradien. Phương pháp HPLC là phương pháp gradien chứa pha động 88% nước (chứa 0,1% TFA) và 22% CH₃CN (0,1% TFA) trong 1-5 phút sau đó là trong phút 0-5: 88% nước (chứa 0,1% TFA) và 12% CH₃CN (0,1% TFA), và trong phút 5-25: 88% nước giảm dần xuống 44% nước và 12% axetonitril tăng dần đến 56% axetonitril với tốc độ dòng 8 mL/phút.

Tổng hợp hóa học hợp chất 2. Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng cùng chất trung gian 7 và kết hợp với ester có sẵn trên thị trường DOTA-NHS. ESI-MS: 974,86. $[M+H]^+$, thu được: 974,5

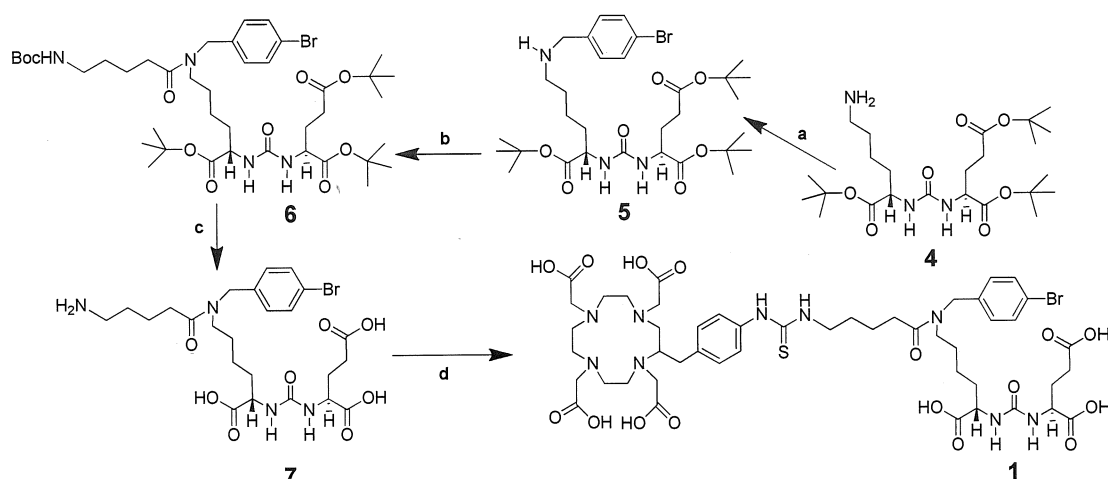
Tổng hợp hóa học hợp chất 3. Hợp chất này được tổng hợp bằng cách sử dụng chất trung gian 4 và kết hợp với axit Boc-5-aminovaleric và este DOTA-NHS có sẵn trên thị. ESI-MS: 970,05 $[M+H]^+$, thu được: 970,1.

Gắn nhãn phóng xạ ¹⁷⁷Lu-1. 1,0 μ l ¹⁷⁷LuCl₃ (1 mCi) trong HCl 0,1 N được bổ sung 70 μ l đệm NH₄OAc (0,2 M, pH 4) và đưa vào 5 μ l của 2 mM trong NH₄Oac 0,2M. pH của hỗn hợp khoảng 4,0. Hỗn hợp được giữ ở 80°C trong một giờ và được làm tinh khiết bằng HPLC. Phương pháp HPLC là phương pháp gradien chứa pha động 77% nước (chứa 0,1% TFA) và 23% CH₃CN (0,1% TFA) trong 1-5 phút sau đó là trong phút 5-25: nước, 77% giảm dần xuống 57% và axetonitril, 23% tăng dần đến 43%; trong phút 25,01-30: nước 5% đến 5% và axetonitril, 95% đến 95%, trong phút 30,01 đến 37: nước 77% đến 77% và axetonitril, 23% đến 23%. Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; λ : 200nm, và cột C₈ (25×4,6mm), Varian microsorb-MV 100-5. ¹⁷⁷Lu-1 được gắn nhãn phóng xạ được pha loãng ở trong phút 17,1-20 trong khi đó chất tạo chelat không được gắn nhãn được pha loãng ở trong phút 21-22.

Phương pháp HPLC được sử dụng để điều chế ¹⁷⁷Lu-2 và ¹⁷⁷Lu-3: Phương pháp HPLC là phương pháp gradien chứa pha động 88% nước (chứa 0,1% TFA) và

22% CH₃CN (0,1% TFA) trong 1-5 phút sau đó là trong phút 5-27: nước, 88% giảm dần xuống 75% và axetonitril, 12% tăng dần đến 25%; trong phút 27,01-32: nước 5% đến 5% và axetonitril, 95% đến 95%, trong phút 32,01 đến 37: nước 88% giảm dần xuống 18% và axetonitril, 12% tăng dần đến 22%. Tốc độ dòng: 1,0 ml/phút; λ: 200 nm, và cột C₈ (25×4,6mm), Varian microsob-MV 100-5. ¹⁷⁷Lu-2 được gắn nhãn phóng xạ được pha loãng ở trong phút 13,1-15,0 trong khi đó chất tạo chelat không được gắn nhãn được pha loãng ở trong phút 16-17. ¹⁷⁷Lu-3 được gắn nhãn phóng xạ được pha loãng ở trong phút 13,1-15,0 trong khi đó chất tạo chelat không được gắn nhãn được pha loãng ở trong phút 10-12 và 18-20 và chất không được gắn nhãn ở trong phút 14-16.

Sơ đồ 1. Tổng hợp hợp chất 1



- a. 4-Bromobenzaldehyt, NaBH₃CN, MeOH, 1% axit axetic;
 b. BocNH(CH₂)₄CO₂H, HATU, DIEA, DMF; c. TFA/CH₂Cl₂;
 d. DOTA-Bn-SCN, DMSO, DIEA

Ví dụ 3

Kết quả và thảo luận

Tổng hợp hóa học và hóa phóng xạ và sự định rõ đặc điểm. nhóm *p*-Bromobenzyl biến thể của urea Glu-Lys (2) được điều chế bằng cách khử alkyl của hợp chất 2 bằng *p*-Bromobenzaldehyt với sự có mặt của natri xyanoborohydrua trong metanol với hiệu suất cao để tạo ra hợp chất 4 theo quy trình trong phần tổng quan (Tykvart và cộng sự (2015) *Journal of medicinal chemistry* 58, 4357-63). Cầu nối aliphatic nhỏ, axit Boc-5-aminovaleric được liên kết trên cùng amin ε-Lys của hợp chất 4 sau đó loại bỏ nhóm BOC và liên kết với DOTA-Bn-SCN có sẵn trên thị

trường bằng hợp chất 6 để tạo ra hợp chất 1 ở hiệu suất vừa phải. Hợp chất 2 được tổng hợp bằng cách sử dụng DOTA-NHS este là chất tạo chelat và liên kết với cùng chất trung gian 6. Hợp chất 3 được tổng hợp là chất đối chứng, mà không có bất kỳ nhóm *p*-Bromobenzyl nào. Cả ba chất được gắn nhãn phóng xạ bằng ^{177}Lu với hiệu suất cao và độ tinh khiết ở pH 4 trong đệm amoni axetat ở 80°C. Ái lực gắn của các hợp chất mới được liệt kê trong Bảng 1. Cả hợp chất 1 và 2 được biến đổi bởi nhóm *p*-Bromo-benzyl có ái lực gắn cao hơn so với hợp chất 3.

Bảng 1. Ái lực gắn của các chất tiêu biểu					
Hợp chất	1	2	3	ZJ43 (đối với 2)	ZJ43 (đối với 1, 3)
IC50 (nM)	0,57 nM	0,64 nM	2,16 nM	1,91 nM	2,7 nM
Ki (nM)	1,15 nM	1,28 nM	0,43 nM	0,38 nM	0,66 nM
ClogD	-4,6	-3,5	-4,1	nd	nd
LogPoct/nước	-3,0	-3,53	-3,2	nd	nd
Diện tích bề mặt phân cực	359	327	368	nd	nd

Các tính chất gắn tế bào. Các chất ^{177}Lu được đánh giá thêm trong các tế bào và động vật mà sử dụng các dòng tế bào isogenic tiêu chuẩn tế bào cúm PSMA + PC3 PIP và PSMA-âm tính PC3. Cả ^{177}Lu -1 và ^{177}Lu -2 đã cho thấy lượng hấp thu các tế bào PSMA + PC3 cao hơn so với ^{177}Lu -3. Các nghiên cứu nội chuẩn tiếp theo cho thấy rằng ^{177}Lu -1 có hoạt tính nội chuẩn cao gần gấp đôi so với ^{177}Lu -3. Cả ba chất này cho thấy lượng hấp thu các tế bào cúm PSMA-âm PC3 thấp đáng kể. ^{177}Lu -1 được đánh giá thêm về hiệu quả trị liệu trong xét nghiệm clonogenic và so với hợp chất SR6 đã đề cập trước đó (Banerjee và cộng sự (2015) *Journal of nuclear medicine* 56, 628-34) và các chất trong thử nghiệm lâm sàng bao gồm ^{177}Lu -PSMA - 617 (Benesova và cộng sự (2015) *Journal of nuclear medicine* 56, 914-20) và ^{177}Lu PSMA -I&T (Weineisen và cộng sự (2014) *EJNMMI Res* 4, 1-15). ^{177}Lu -1 có khả năng tạo ra khoảng 100% hiệu quả tiêu diệt tế bào mà sử dụng liều lượng 10 μCi trong các tế bào PSMA + PC3 PIP trong khi đó không nhận thấy độc tính đáng kể nào đối với các tế bào cúm PSMA – PC3.

Bảng 2. Các đặc tính gắn tế bào của các chất khi ủ trong 4 giờ (các giá trị được biểu diễn theo liều lượng phân trăm nuôi cấy tính trên một triệu tế bào) (n = 3)			
Hợp chất	^{177}Lu -1	^{177}Lu -2	^{177}Lu -3

Lượng hấp thu tế bào PSMA + PC3 PIP	42,60	40,6	24,50
Lượng hấp thu tế bào Cúm PSMA – PC3	0,09	0,12	0,05
Nội chuẩn (chất dung giải tế bào)	15,88	n,d,	8,75
Bề mặt tế bào	27,68	n,d,	12,50

Phân phối sinh học. Các nghiên cứu phân phối sinh học mô in vivo được tiến hành đối với ^{177}Lu -1 và ^{177}Lu -2 và được liệt kê trong Bảng 3 và 4. ^{177}Lu -1 cho thấy lượng hấp thu và giữ lại u PSMA + PC3 PIP cao hơn ^{177}Lu -2. Chất ^{177}Lu -2 cho thấy lượng hấp thu thậm thấp 5 lần so với ^{177}Lu -1 và như được thể hiện trên Fig.3 tỉ lệ u/thận của các hợp chất được đề xuất trong sáng chế được so sánh với các chất đã được đề cập trước ^{177}Lu -SR6, ^{177}Lu -PSMA -617 và ^{177}Lu -PSMA -I&T. Tỉ lệ u PSMA + PC3 PIP/thận đối với ^{177}Lu -2 cao hơn ^{177}Lu -1. Do lượng hấp thu và giữ lại thu u cao hơn, nên ^{177}Lu -1 được đánh giá thêm về hiệu quả chẩn đoán trị liệu (chụp hình ảnh và hiệu quả điều trị) trong nghiên cứu sơ bộ mà sử dụng nhóm nhỏ động vật.

Bảng 3. Phân phối sinh học mô in vivo của ^{177}Lu -1, các Trị số được biểu diễn dưới dạng phần trăm liều lượng được tiêm tính trên gam $\pm$ độ lệch chuẩn) (N=4)				
Mô	2 giờ	24 giờ	48 giờ	72 giờ
Máu	$0,68 \pm 0,25$	$0,01 \pm 0,01$	$0,00 \pm 0,01$	$0,00 \pm 0,04$
Tim	$0,28 \pm 0,08$	$0,02 \pm 0,05$	$0,01 \pm 0,00$	$0,01 \pm 0,00$
Phổi	$1,12 \pm 0,33$	$0,06 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,02$
Gan	$0,39 \pm 0,13$	$0,11 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,02$	$0,07 \pm 0,00$
Dạ dày	$0,87 \pm 0,63$	$0,04 \pm 0,01$	$0,05 \pm 0,04$	$0,04 \pm 0,00$
Tụy	$0,28 \pm 0,09$	$0,02 \pm 0,00$	$0,01 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,00$
Lá lách	$3,76 \pm 0,70$	$0,15 \pm 0,05$	$0,08 \pm 0,03$	$0,08 \pm 0,02$
Chất béo	$0,35 \pm 0,10$	$0,08 \pm 0,15$	$0,01 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,07$
Thận	$87,10 \pm 25,99$	$1,65 \pm 0,30$	$1,02 \pm 0,58$	$0,62 \pm 0,04$
Cơ	$0,68 \pm 0,98$	$0,01 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,02$
Ruột non	$0,51 \pm 0,32$	$0,03 \pm 0,01$	$0,02 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,01$
Tuyến nước bọt	$1,09 \pm 0,08$	$0,09 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,03$	$0,05 \pm 0,02$
Bàng quang	$3,39 \pm 2,78$	$0,31 \pm 0,13$	$0,12 \pm 0,07$	$0,06 \pm 0,03$

PC-3 PIP	$55,04 \pm 7,23$	$40,61 \pm 7,00$	$27,00 \pm 7,03$	$24,90 \pm 2,27$
Cúm PC-3	$0,39 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,02$	$0,05 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$

Bảng 4. Phân phối sinh học mô in vivo của ^{177}Lu -2, các Trị số được biểu diễn dưới dạng phần trăm liều lượng được tiêm tính trên gam $\pm$ độ lệch chuẩn) (N=4)			
Mô	2 giờ	24 giờ	48 giờ
Máu	$0,81 \pm 0,80$	$0,01 \pm 0,01$	$0,00 \pm 0,00$
Tim	$0,31 \pm 0,19$	$0,02 \pm 0,01$	$0,01 \pm 0,01$
Phổi	$0,39 \pm 0,13$	$0,02 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,00$
Gan	$0,19 \pm 0,05$	$0,04 \pm 0,01$	$0,04 \pm 0,00$
Dạ dày	$7,95 \pm 4,17$	$0,03 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$
Tụy	$0,19 \pm 0,08$	$0,02 \pm 0,02$	$0,01 \pm 0,00$
Lá lách	$1,10 \pm 0,62$	$0,05 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,01$
Chất béo	$0,70 \pm 0,54$	$0,11 \pm 0,10$	$0,03 \pm 0,04$
Thận	$14,04 \pm 8,19$	$0,73 \pm 0,70$	$0,24 \pm 0,07$
Cơ	$0,20 \pm 0,05$	$0,01 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$
Ruột non	$2,02 \pm 2,86$	$0,06 \pm 0,09$	$0,02 \pm 0,00$
Tuyến nước bọt	$0,89 \pm 0,51$	$0,04 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,01$
Bàng quang	$3,48 \pm 1,66$	$0,17 \pm 0,06$	$0,08 \pm 0,02$
Xương	$0,46 \pm 0,10$	$0,10 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,02$
PC-3 PIP	$43,18 \pm 5,32$	$24,76 \pm 5,13$	$20,13 \pm 3,35$
Cúm PC-3	$0,29 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,04$	$0,05 \pm 0,01$

Hình ảnh chụp động vật nhỏ SPECT và hiệu quả điều trị. Fig.4 thể hiện hình ảnh chụp SPECT của ^{177}Lu -1 trong suốt các nghiên cứu điều trị trong 1-8 ngày sau tiêm. Liều lượng đơn lẻ là 3 mCi được tiêm qua đường tiêm ở đuôi chuột ($n = 10$) có u PSMA + PC3 PIP (kích thước 3-5 mm). Nước muối được tiêm cho nhóm chuột khác ($n= 10$) dùng cho nghiên cứu đối chứng. Chuột được kiểm soát để đo trọng lượng cơ thể và kích thước u hai lần một tuần. Nhóm chuột đối chứng được an tử sau 4-8 tuần khi kích thước của các u lớn hơn > 12 mm. Đối với nhóm điều trị, 50% chuột cho thấy sự loại bỏ hoàn toàn các u. Các con chuột này có trọng lượng cơ thể ban đầu được lấy lại sau 2 tuần. Các kết quả được thể hiện trên Fig.5. Fig.6A và Fig.6B đã cho thấy hiệu quả điều trị (giảm thể tích u) của ^{177}Lu -1 so với nhóm đối chứng mà sử dụng nước muối. Năm con chuột cho thấy thuyên giảm hoàn toàn bệnh và sống sót trong hơn năm tháng.

Tóm lại, các chất chắt đoán trị liệu có gốc ure Glu-Lysine được tạo phức với kim loại phóng xạ nhắm tới kháng nguyên màng đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSMA), khi được biến đổi bởi nhóm *p*-Br-benzyl trên nhóm epsilon amino của lysine của nhóm chức Lys-Glu-urea đã cho thấy ái lực gắn cao đối với PSMA và lượng hấp thu cao các u biểu hiện PSMA và lượng hấp thu thận thấp trong mô hình chuột bị ung thư tuyến tiền liệt tiêu chuẩn. Một trong các hợp chất tiêu biểu, ^{177}Lu -1, cho thấy hiệu quả xạ trị đáng kể, thuyên giảm khoảng 50 % ở chuột có u PSMA + PC3.

Tài liệu tham khảo

Tất cả các công bố, các đơn sáng chế, các bằng độc quyền sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được đề cập trong bản mô tả này biểu thị ở người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế đề cập đến. Tất cả các công bố, các đơn sáng chế, các bằng độc quyền sáng chế và các tài liệu tham khảo khác (ví dụ, các trang web, các cơ sở dữ liệu, v.v.) được đề cập trong bản mô tả này được kết hợp ở đây bằng cách tham khảo tính toàn vẹn của chúng ở mức độ như nhau như là mỗi công bố, đơn sáng chế, bằng độc quyền sáng chế và tài liệu tham khảo khác riêng lẻ được chỉ ra cụ thể và riêng lẻ để được kết hợp bởi tài liệu tham khảo. Sẽ được hiểu là, mặc dù số của các đơn sáng chế, bằng độc quyền sáng chế và các tài liệu tham khảo khác được chỉ ra ở đây, nhưng các tài liệu tham khảo như vậy không

góp phần giúp chúng được chấp nhận mà bất kỳ tài liệu nào trong số các tài liệu này đều tạo nên một phần hiểu biết chung trong lĩnh vực kỹ thuật. Trong trường hợp có mâu thuẫn giữa bản mô tả này và bất kỳ tài liệu tham khảo được kết hợp nào, thì bản mô tả (bao gồm bất kỳ phương án nào của nó mà có thể dựa trên tài liệu tham khảo được kết hợp) sẽ chiếm ưu thế. Các ý nghĩa chấp nhận trong lĩnh vực kỹ thuật tiêu chuẩn của các thuật ngữ được sử dụng ở đây trừ khi được nói rõ thêm. Các từ viết tắt tiêu chuẩn cho nhiều thuật ngữ khác nhau cũng được sử dụng ở đây.

Công bố đơn sáng chế PCT quốc tế số PCT/US2008/007947 cho Pomper, M.G., Ray, S., Mease, R.C., Foss, C. đối với Labeled inhibitors of prostate specific membrane antigen (PSMA), biological evaluation, and use as imaging agents, công bố ngày 31/12/2008 (WO 2009/002529 A2);

Công bố đơn sáng chế PCT quốc tế số PCT/US2008/013158 cho Chandran S.S., Ray S., Denmeade S.R., Pomper M.G., Mease R.C. đối với Prostate specific membrane antigen targeted nanoparticles for therapy of prostate cancer, công bố ngày 04/06/2009 (WO 2009070302 A1);

Công bố đơn sáng chế PCT quốc tế số PCT/US2010/028020 cho Pomper M.G., Mease R.C.; Ray S., Chen Y. đối với PSMA-targeting compounds and uses thereof, công bố ngày 23/09/2010 (WO 2010108125 A2);

Banerjee, S. R., Foss, C. A., Pullambhatla, M., Wang, Y., Srinivasan, S., Hobbs, R. F., Baidoo, K. E., Brechbiel, M. W., Nimmagadda, S., Mease, R. C., Sgouros, G., và Pomper, M. G. (2015) Preclinical evaluation of ⁸⁶Y-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen for dosimetry estimates. *Journal of nuclear medicine* 56, 628-34;

Benesova, M., Schafer, M., Bauder-Wust, U., Afshar-Oromieh, A., Kratochwil, C., Mier, W., Haberkorn, U., Kopka, K., và Eder, M. (2015) Preclinical Evaluation of a Tailor-Made DOTA-Conjugated PSMA Inhibitor with Optimized Linker Moiety for Imaging and Endoradiotherapy of Prostate Cancer. *Journal of nuclear medicine* 56, 914-20;

Tykvar, J., Schimer, J., Jancarik, A., Barinkova, J., Navratil, V., Starkova, J., Sramkova, K., Konvalinka, J., Majer, P., và Sacha, P. (2015) Design of Highly

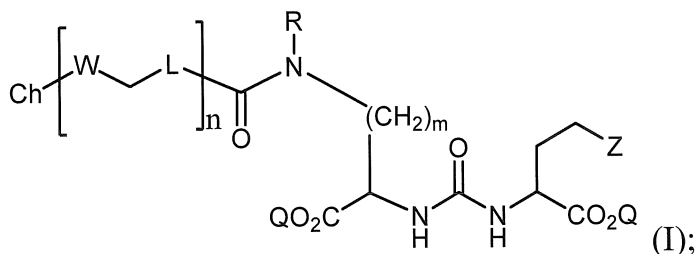
Potent Urea-Based, Exosite-Binding Inhibitors Selective for Glutamate Carboxypeptidase II. *Journal of medicinal chemistry* 58, 4357-63;

Weineisen, M., Simecek, J., Schottelius, M., Schwaiger, M., và Wester, H.-J. (2014) Synthesis and preclinical evaluation of DOTAGA-conjugated PSMA ligands for functional imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *EJNMMI Res* 4, 1-15.

Mặc dù sáng chế nêu trên đã được mô tả khá chi tiết bằng cách minh họa và ví dụ nhằm các mục đích làm rõ việc hiểu sáng chế, sáng chế sẽ được hiểu bởi những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà các thay đổi và các biến thể nhất định có thể được thực hiện trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

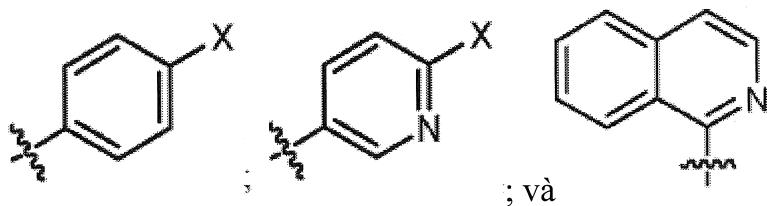
Z là tetrazol hoặc CO_2Q ;

Q là H hoặc nhóm bảo vệ, trong đó nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, p-metoxymethyl (PMB), tert-butyl (t-Bu), metoxymethyl (MOM), metoxyetoxymethyl (MEM), methylthiomethyl (MTM), tetrahydropyranyl (THP), tetrahydrofuranyl (THF), benzyloxymethyl (BOM), trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), t-butyltrimethylsilyl (TBDMS), và triphenylmethyl (trityl, Tr);

m là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5;

R là $-\text{CH}_2-\text{R}^1$;

R^1 được lựa chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó, X độc lập là Br hoặc I;

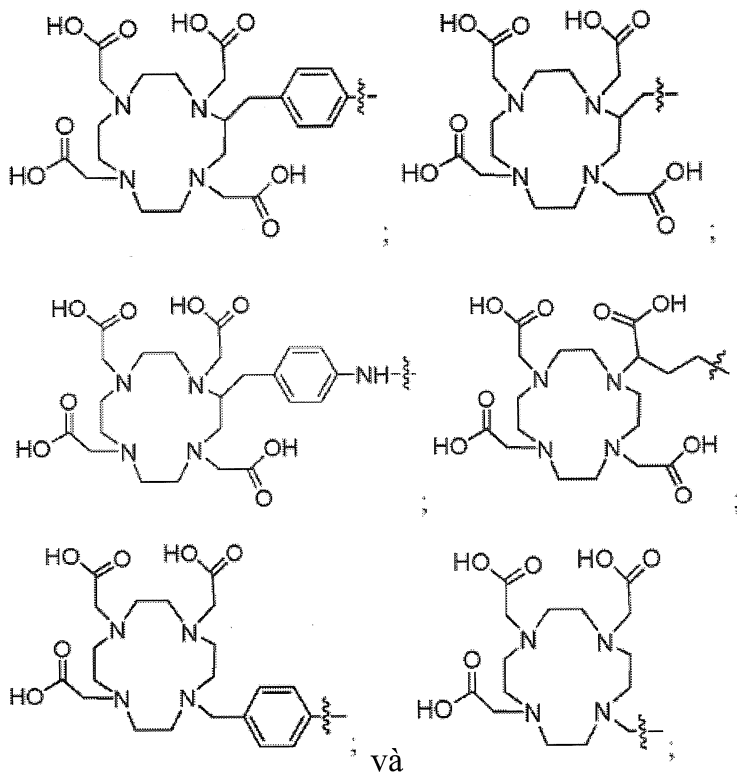
L là cầu nối được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkylen $\text{C}_1\text{-C}_6$ và $\text{C}_3\text{-C}_6$ xycloalkylen, và arylene;

W được lựa chọn từ nhóm bao gồm $-\text{NR}^2\text{-(C=O)-}$, $-\text{NR}^2\text{-(C=S)-}$, $-(\text{C=O})\text{-NR}^2\text{-}$, và $-(\text{C=S})\text{-NR}^2\text{-}$; trong đó với mỗi lần có mặt, L và W có thể giống nhau hoặc khác nhau;

R^2 là H hoặc alkyl $\text{C}_1\text{-C}_4$;

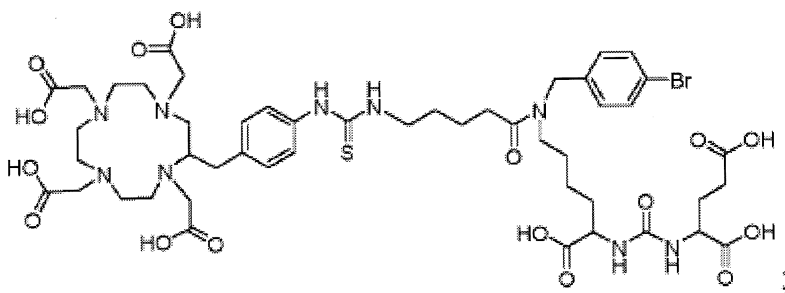
n là số nguyên được lựa chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; và

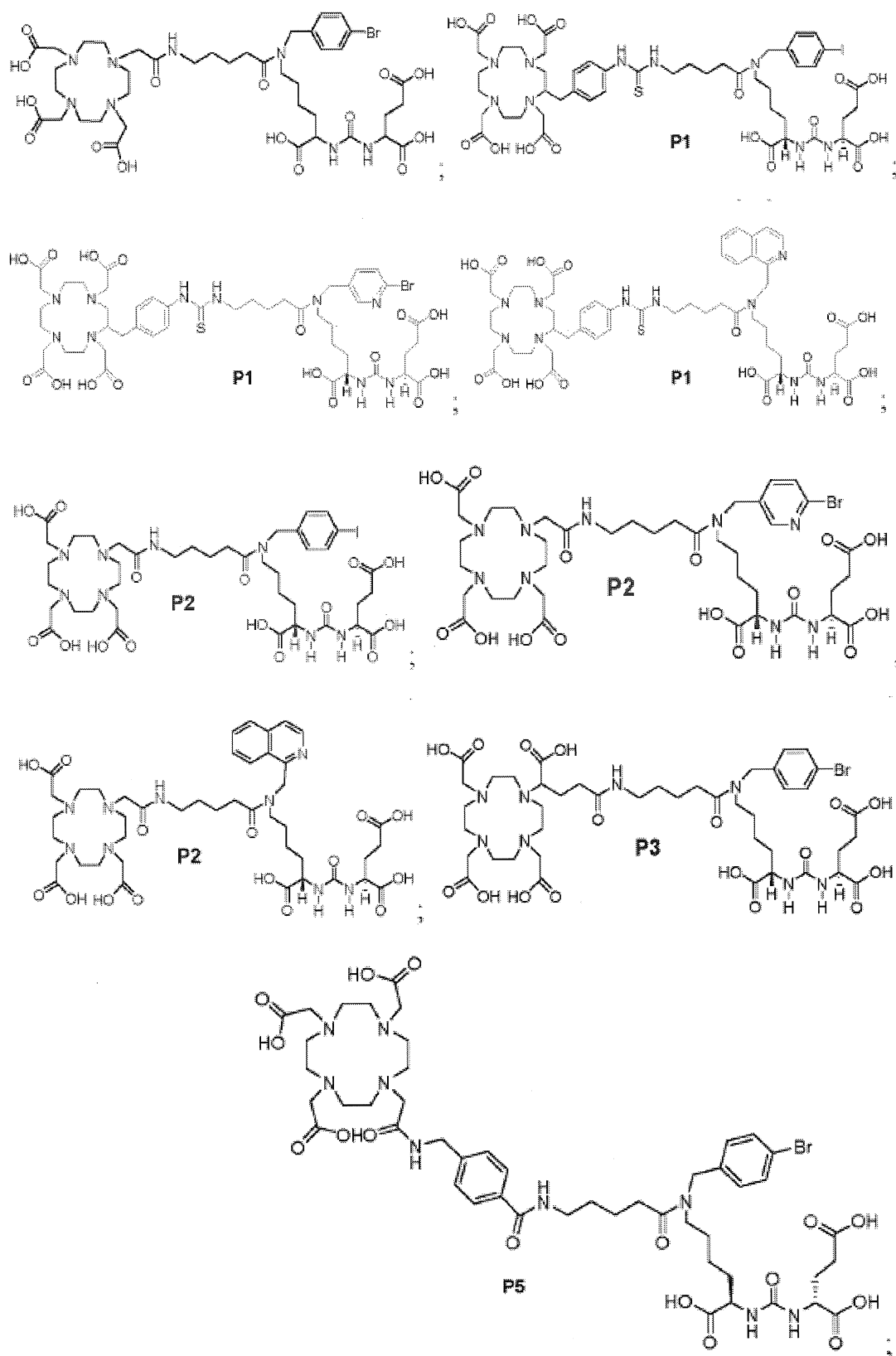
Ch là chất tạo chelat mà có thể bao gồm kim loại phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ^{68}Ga , ^{64}Cu , ^{86}Y , ^{90}Y , ^{89}Zr , ^{111}In , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{153}Sm , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{67}Cu , ^{212}Pb , ^{225}Ac , ^{213}Bi , ^{212}Bi , ^{212}Pb , ^{67}Ga , ^{203}Pb , ^{47}Sc , và ^{166}Ho , trong đó chất tạo chelat được chọn từ nhóm bao gồm:

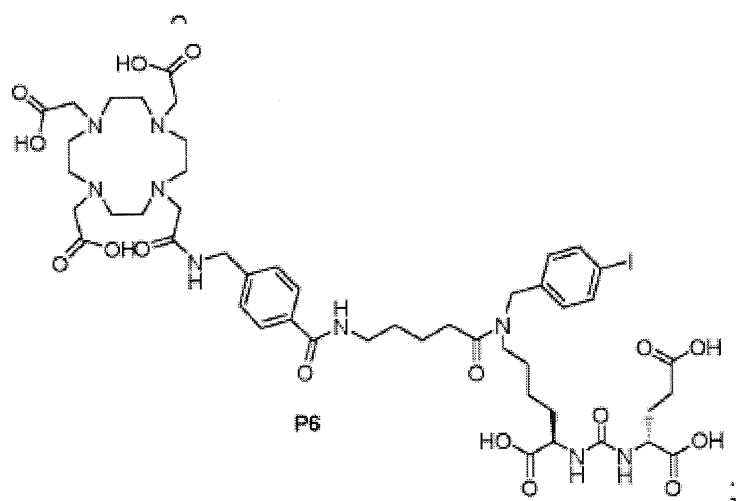
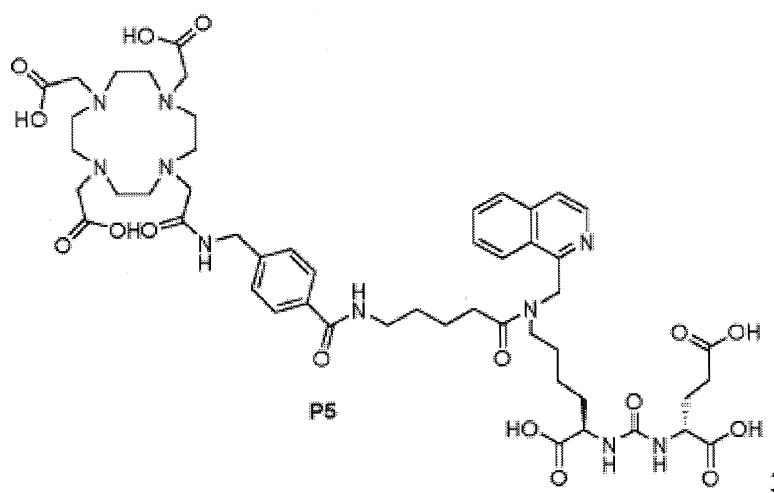
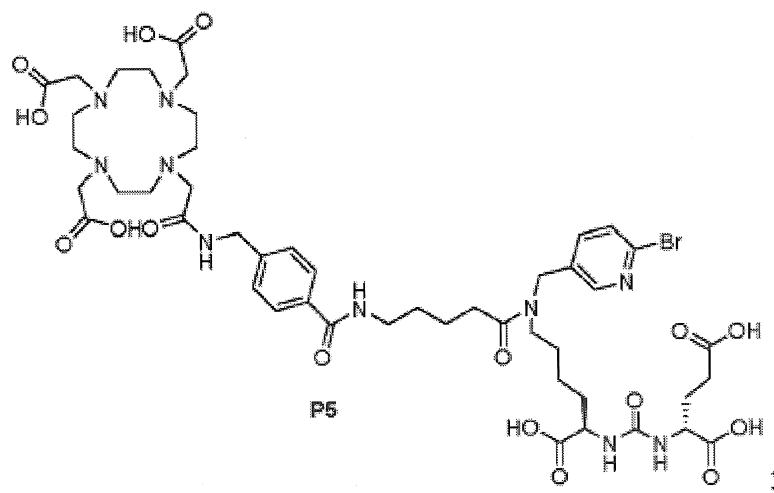
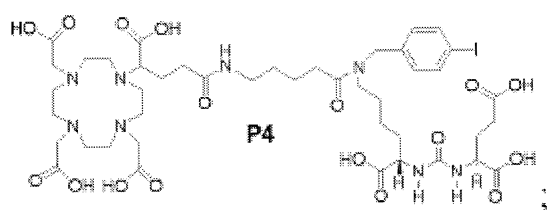


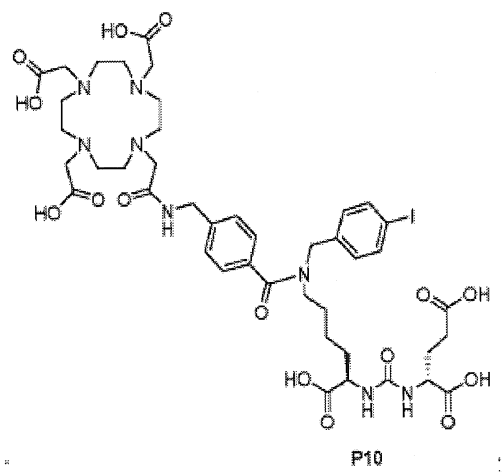
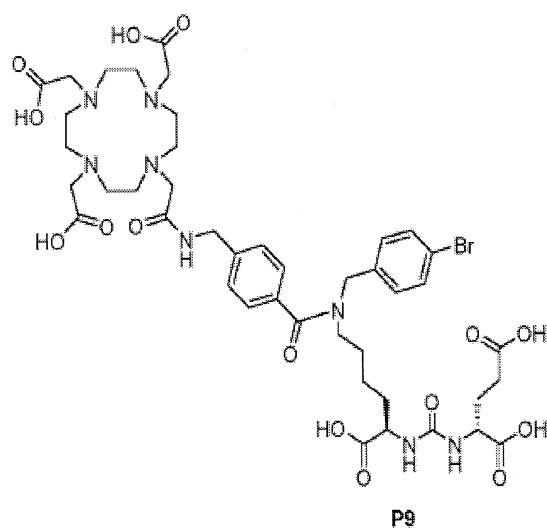
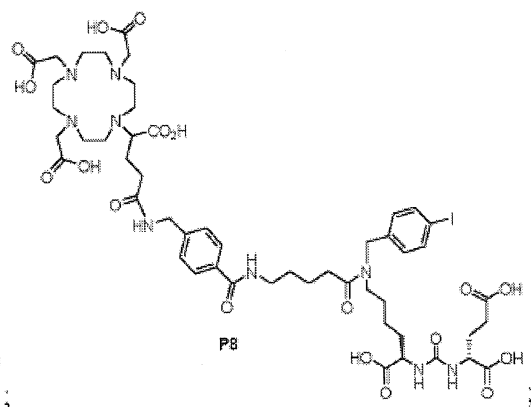
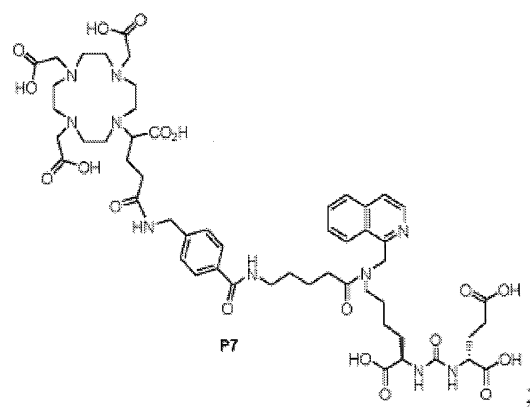
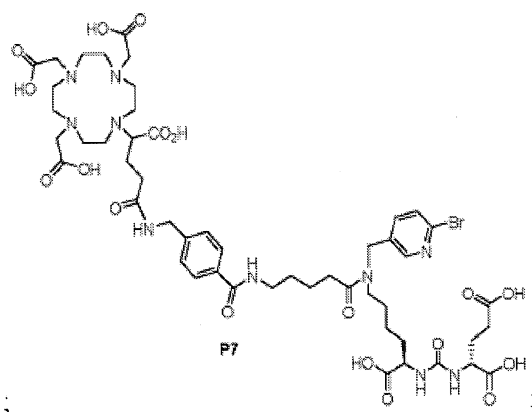
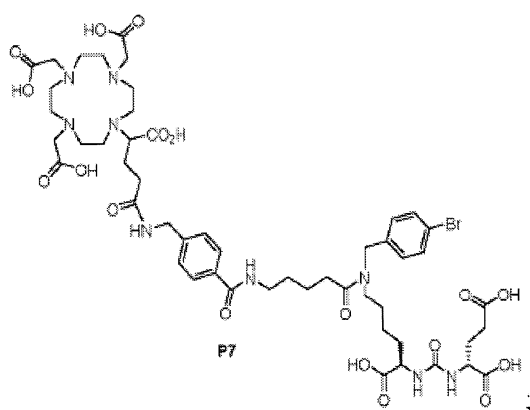
và các muối được dụng của nó.

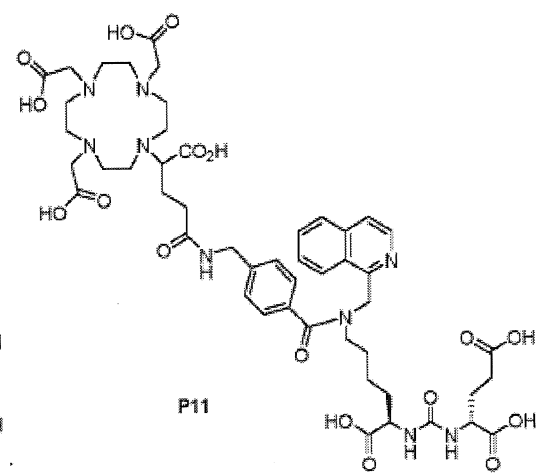
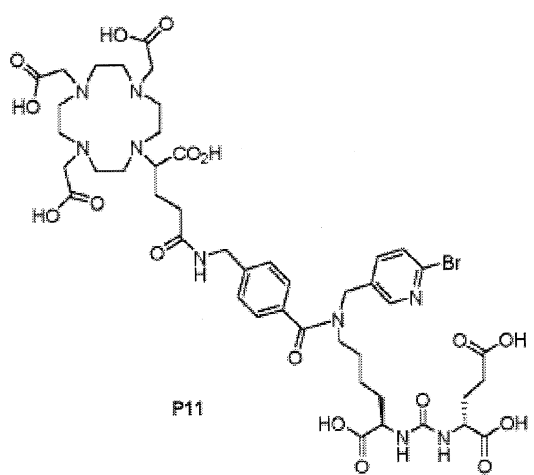
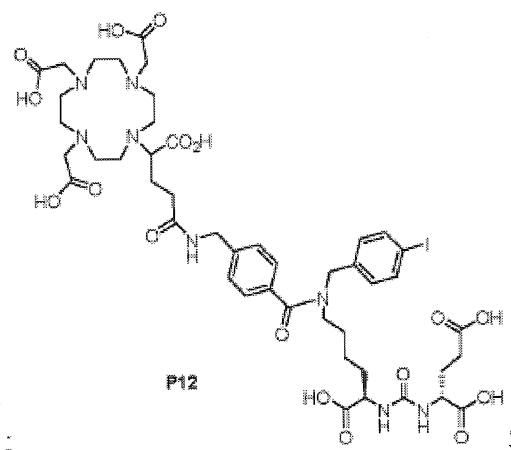
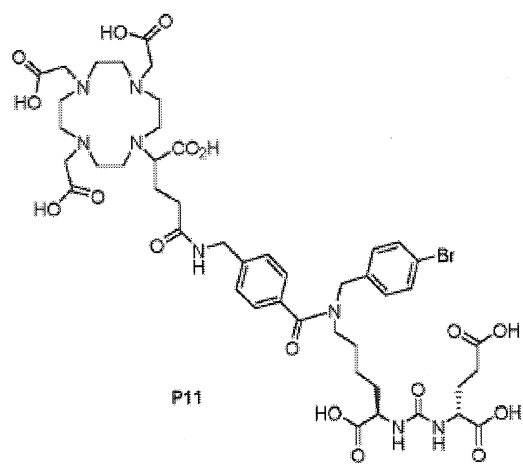
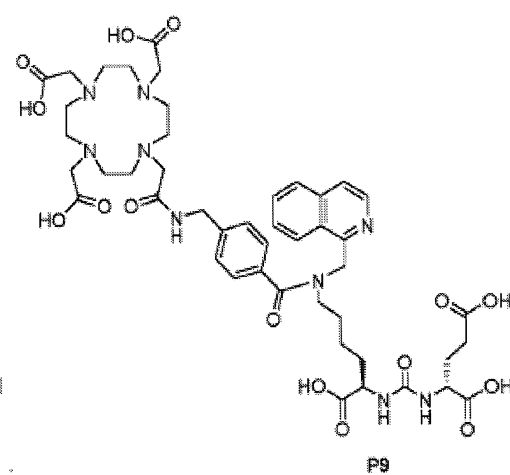
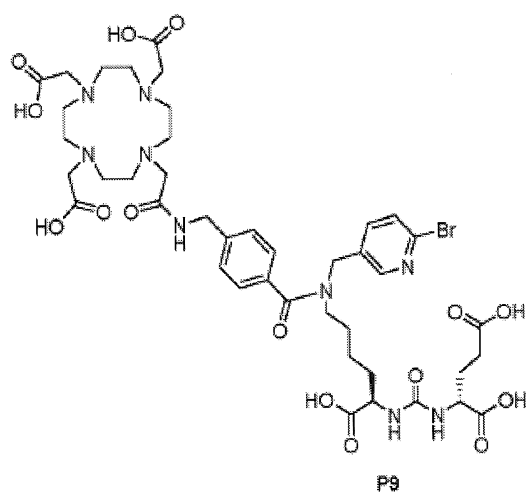
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất có công thức (I) được lựa chọn từ nhóm bao gồm:

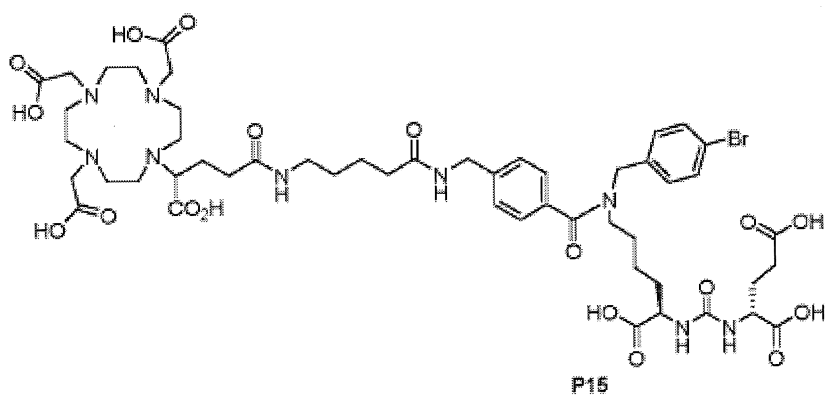
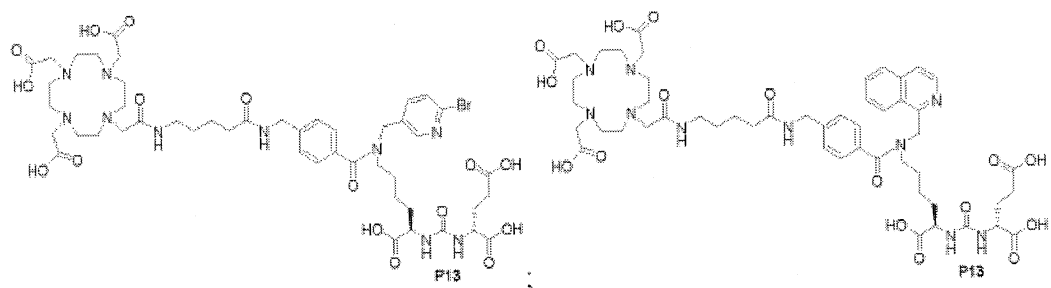
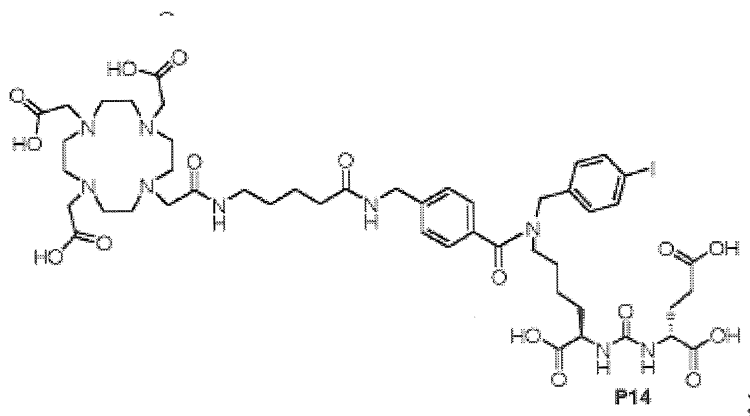
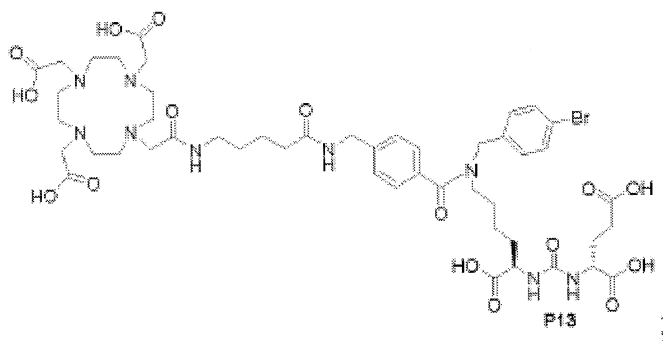


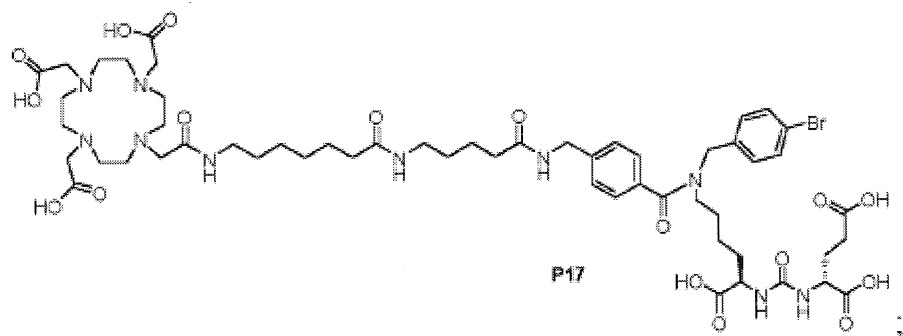
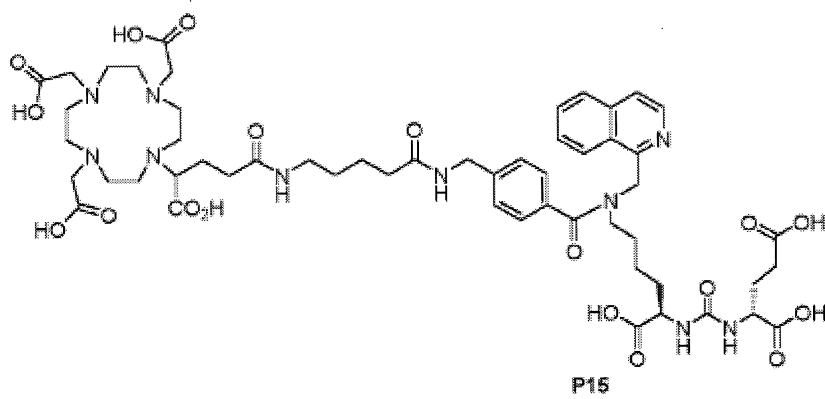
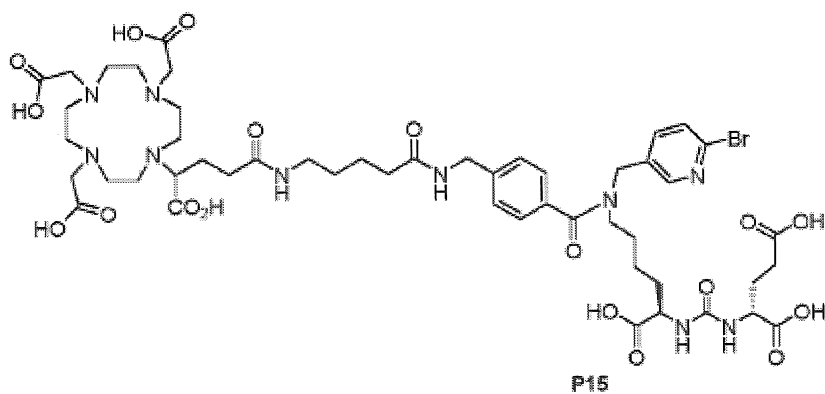
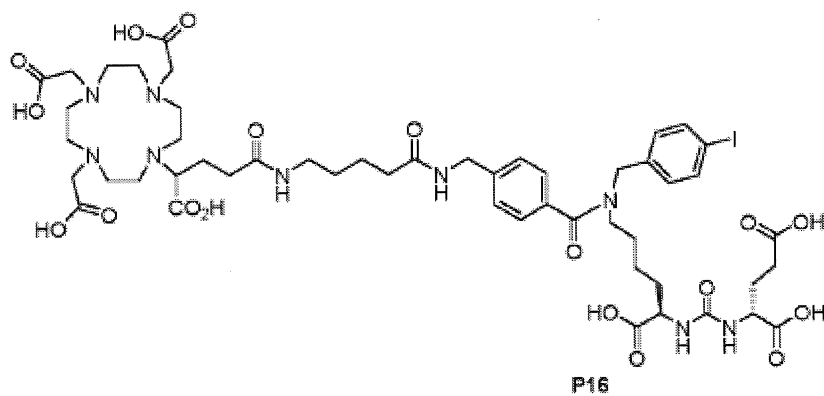


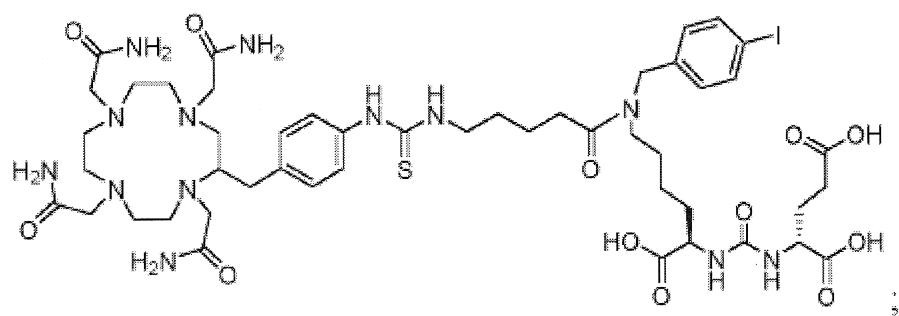
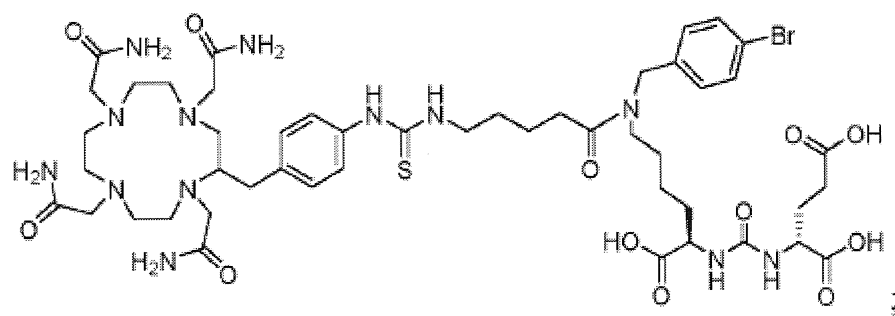
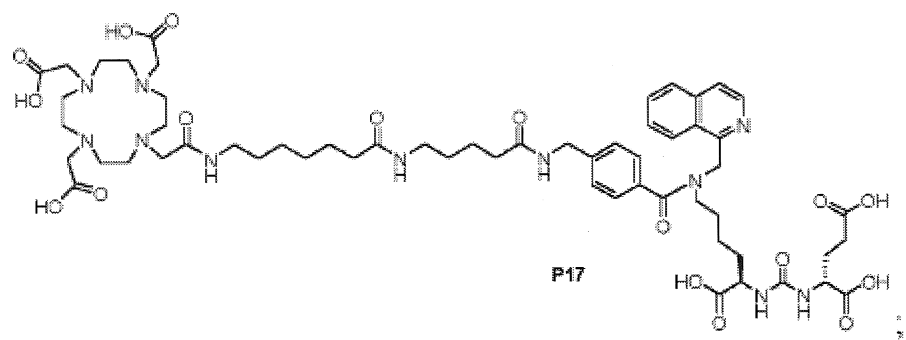
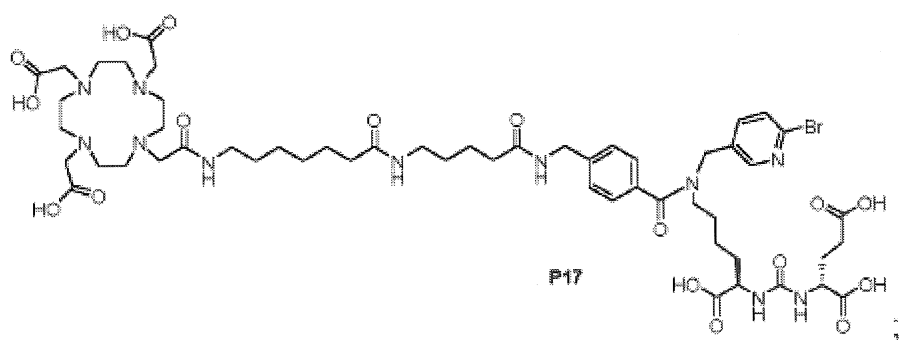
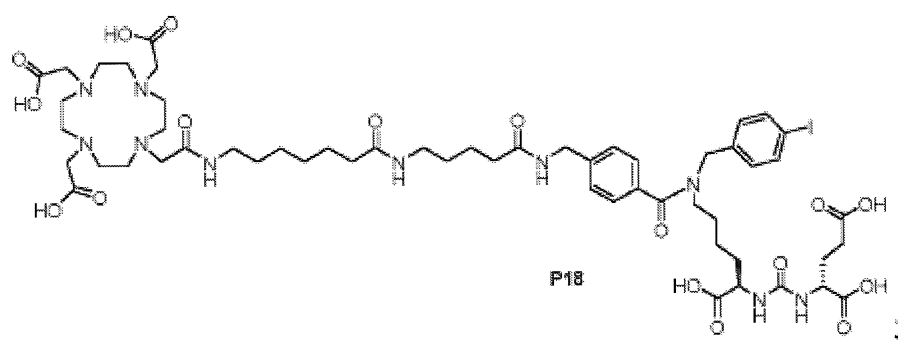


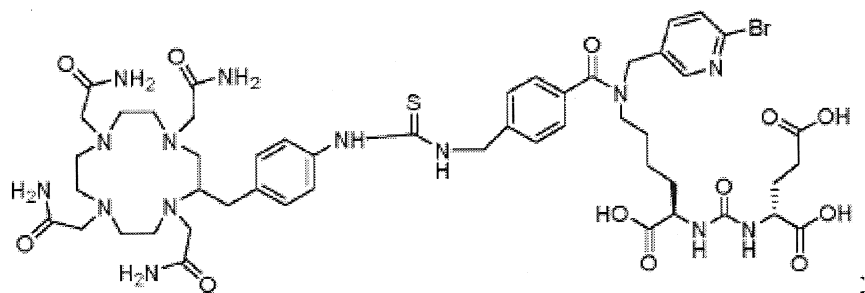


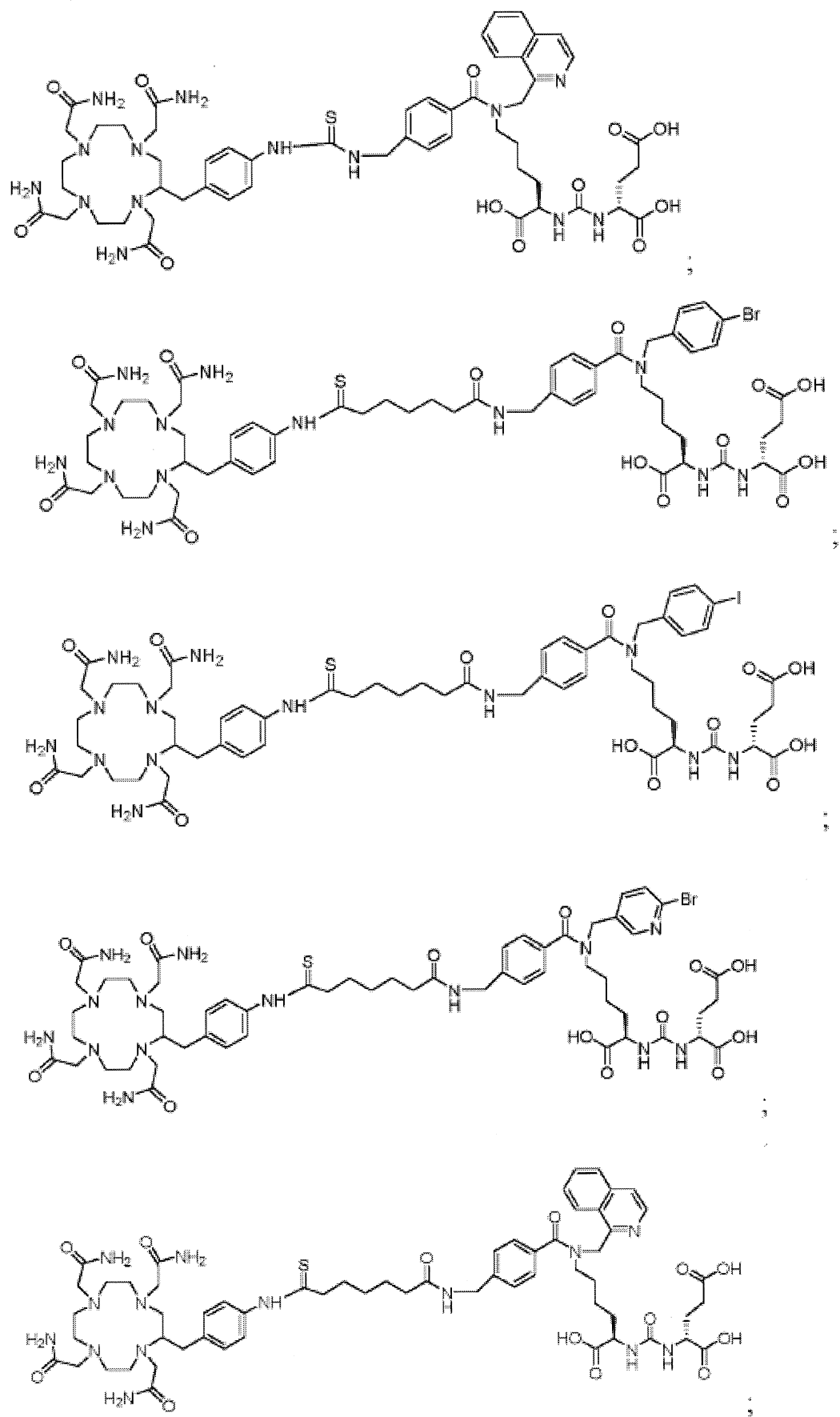


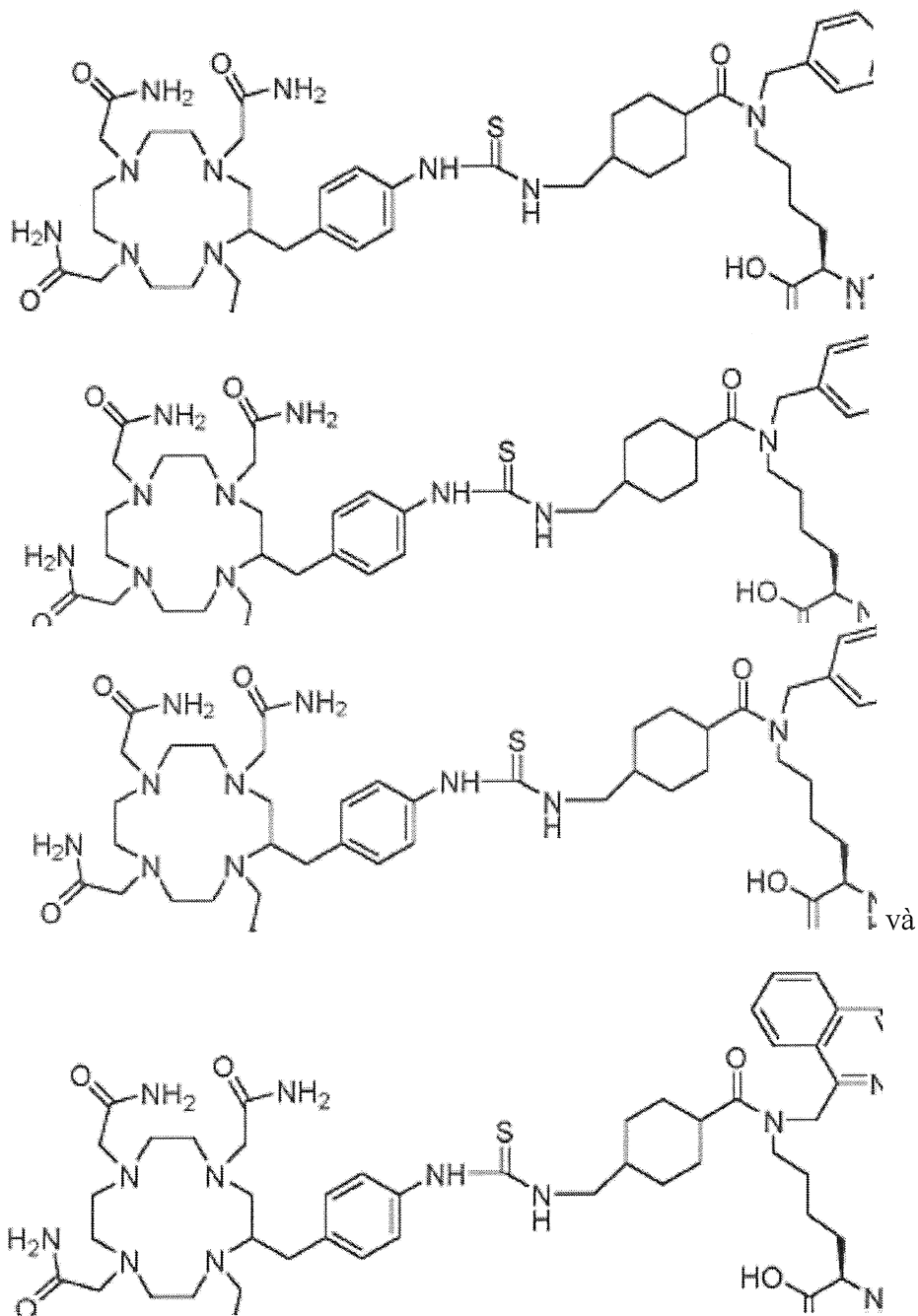




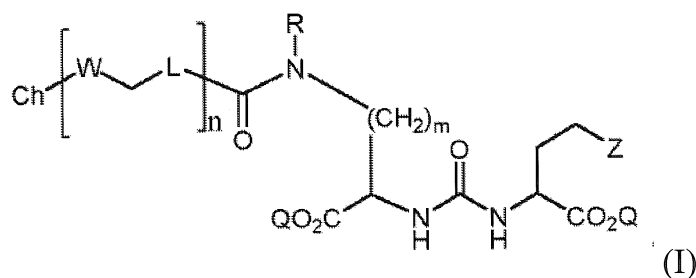








3. Phương pháp để điều trị các khối u hoặc các tế bào biểu hiện một hoặc nhiều kháng nguyên màng đặc hiệu cho tuyến tiền liệt (PSMA) *in vitro* hoặc *ex vivo*, phương pháp bao gồm bước tiếp xúc với một hoặc nhiều các khối u hoặc các tế bào biểu hiện PSMA *in vitro* hoặc *ex vivo* với lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I), hợp chất có công thức (I) bao gồm:



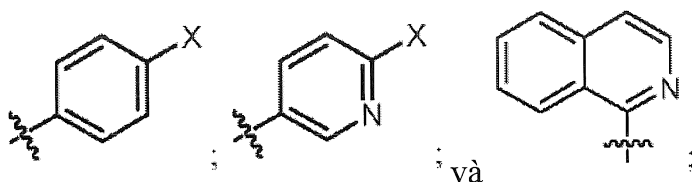
trong đó:

Z là tetrazol hoặc CO_2Q ;

Q là H hoặc nhóm bảo vệ, trong đó nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm bao gồm benzyl, p-metoxymethyl (PMB), tert-butyl (t-Bu), metoxymethyl (MOM), metoxyetoxymethyl (MEM), methylthiomethyl (MTM), tetrahydropyranyl (THP), tetrahydrofuranyl (THF), benzyloxymethyl (BOM), trimethylsilyl (TMS), triethylsilyl (TES), t-butyldimethylsilyl (TBDMS), và triphenylmethyl (trityl, Tr); m là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, 3, 4, và 5;

là $-\text{CH}_2-\text{R}^1$;

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm:



trong đó, X độc lập là Br hoặc I;

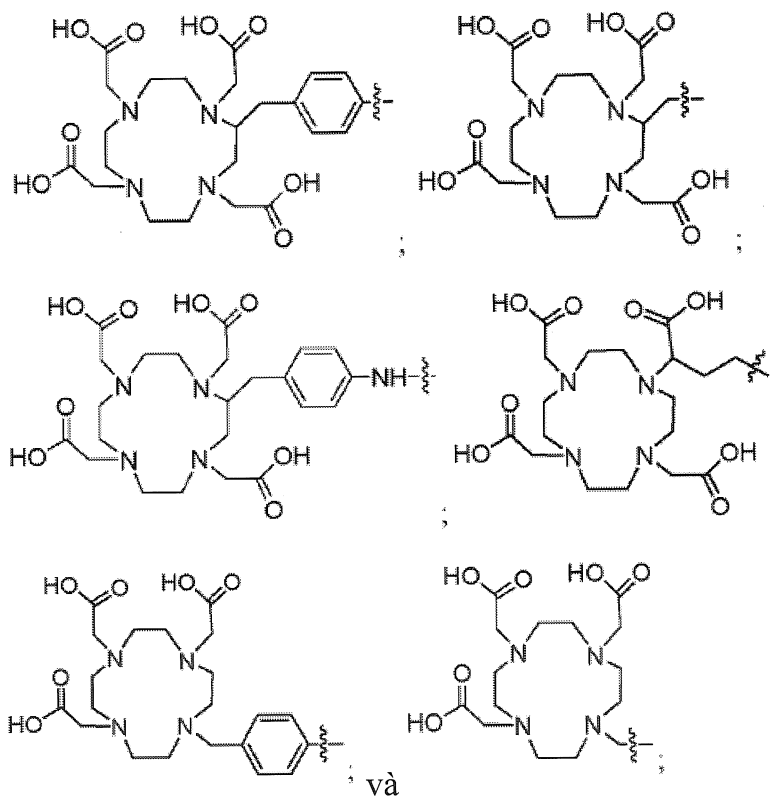
L là cầu nối được chọn từ nhóm bao gồm alkylen C1-C6 và C₃-C₆ xycloalkylen, và arylen;

W được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{O})-$, $-\text{NR}^2-(\text{C}=\text{S})-$, $-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}^2-$, và $-(\text{C}=\text{S})-\text{NR}^2-$; trong đó mỗi sự xuất hiện của L và W có thể là giống hoặc khác;

R^2 là H hoặc C₁-C₄ alkyl;

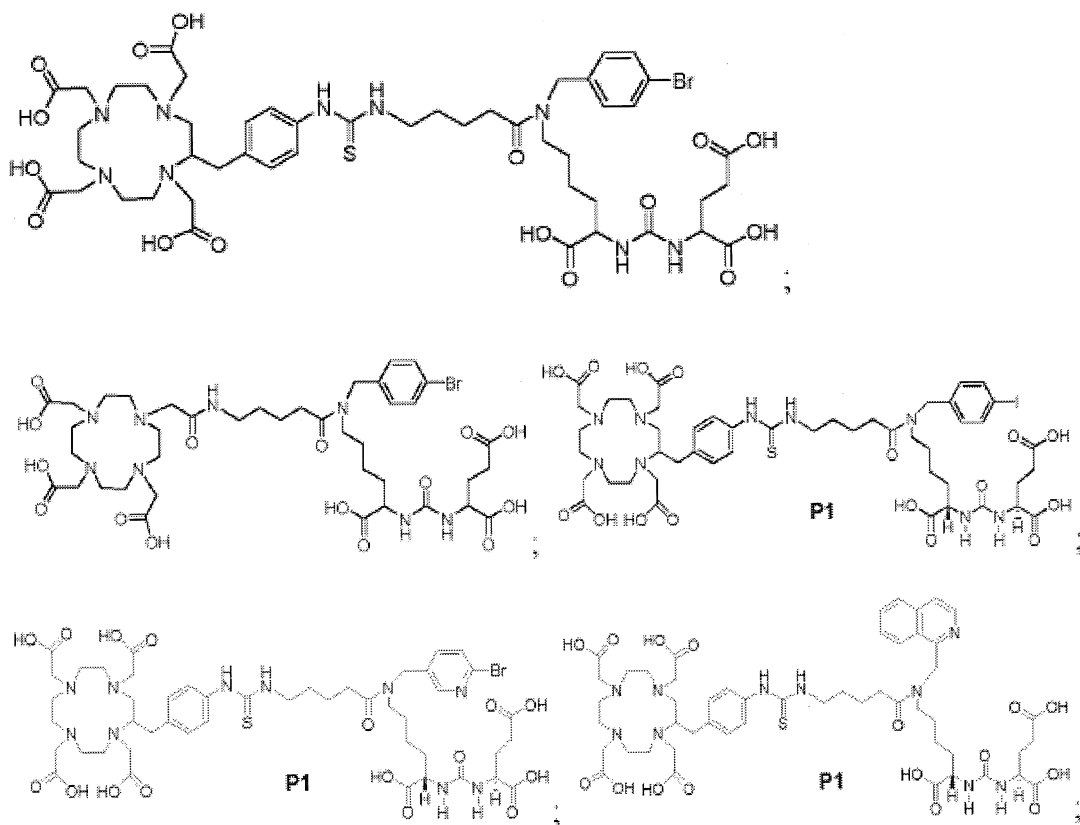
n là số nguyên được chọn từ nhóm bao gồm 1, 2, và 3; và

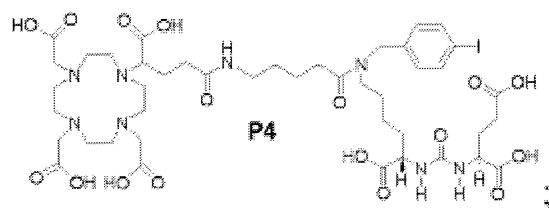
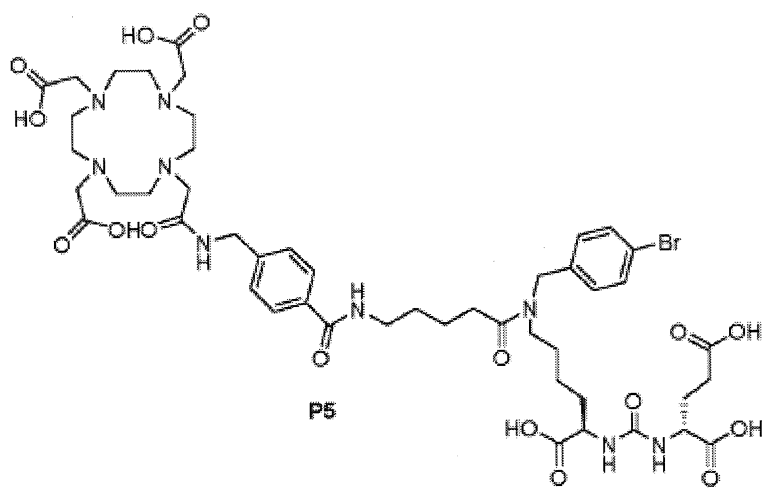
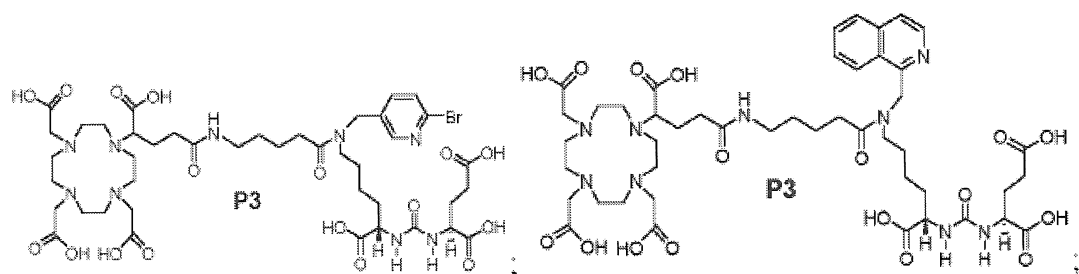
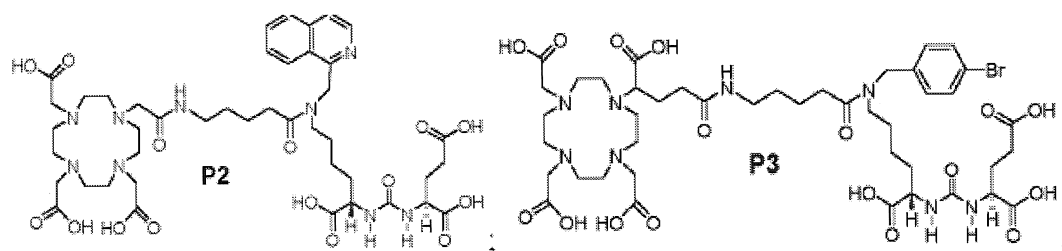
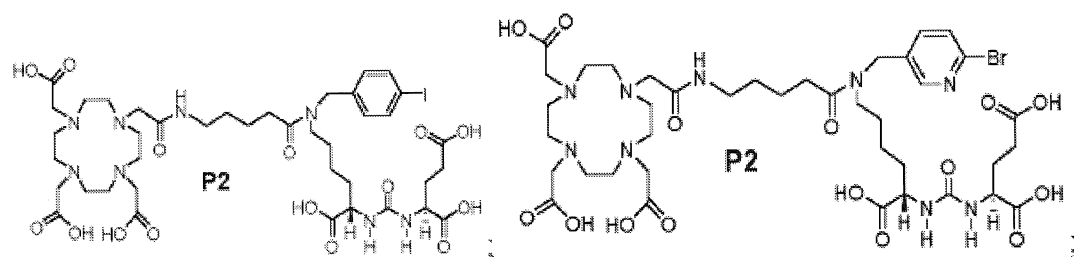
Ch là chất tạo chelat mà bao gồm kim loại phóng xạ được chọn từ nhóm bao gồm ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu, ⁸⁶Y, ⁹⁰Y, ⁸⁹Zr, ¹¹¹In, ^{99m}Tc, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵³Sm, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ⁶⁷Cu, ²¹²Pb, ²²⁵Ac, ²¹³Bi, ²¹²Bi, ²¹²Pb, ⁶⁷Ga, ²⁰³Pb, ⁴⁷Sc, và ¹⁶⁶Ho, trong đó chất tạo chelat được chọn từ nhóm bao gồm:

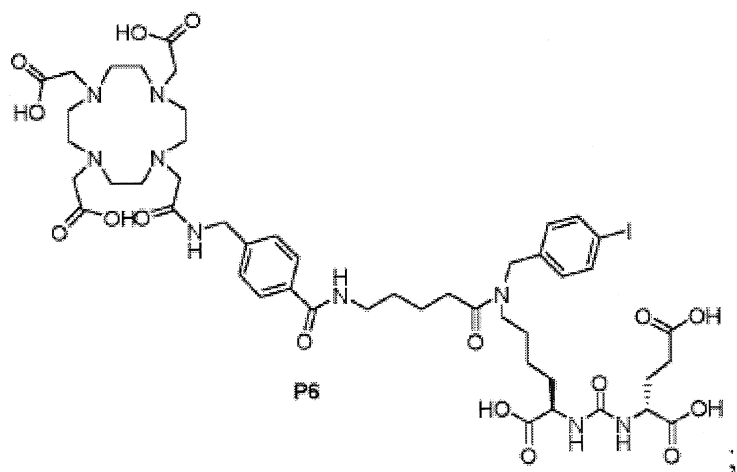
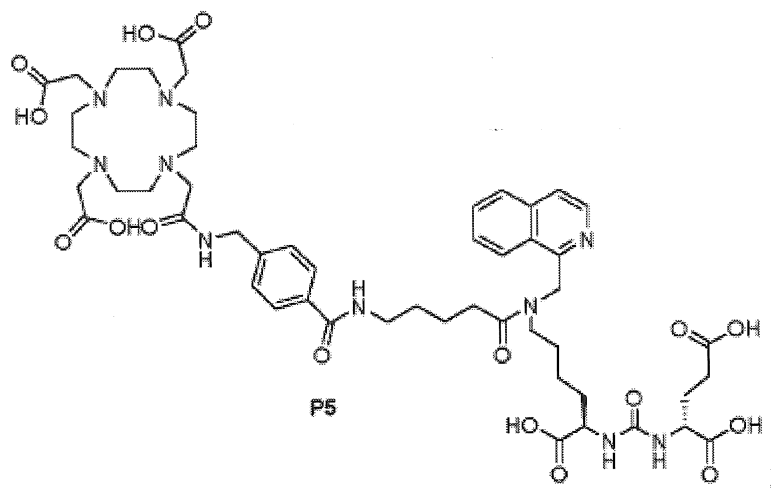
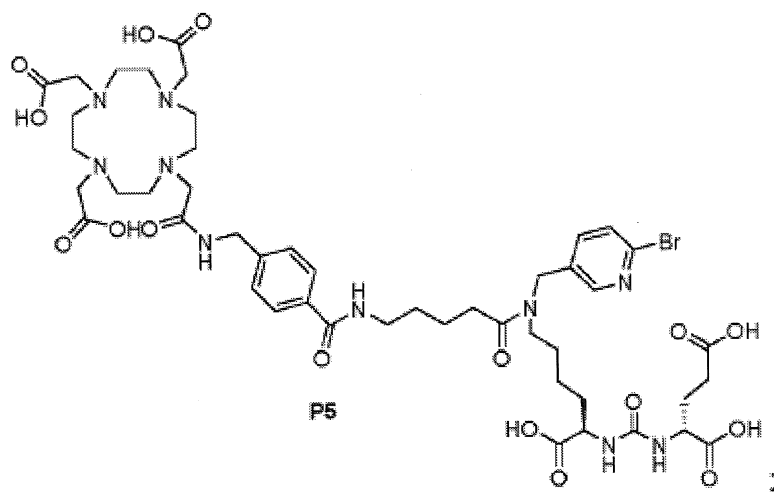


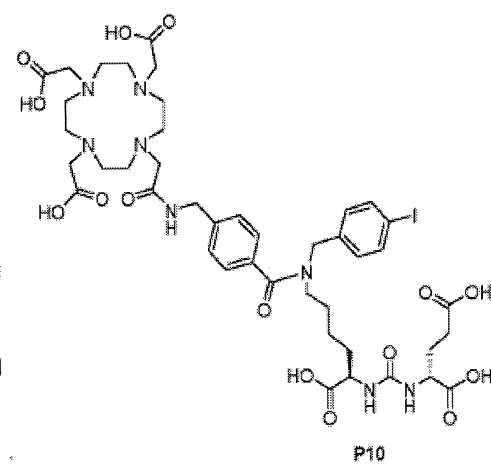
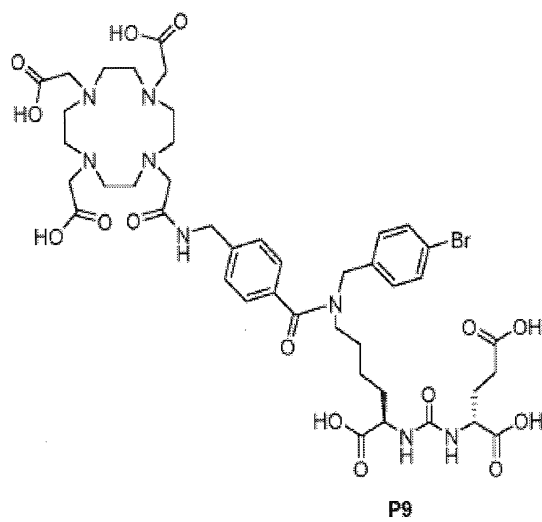
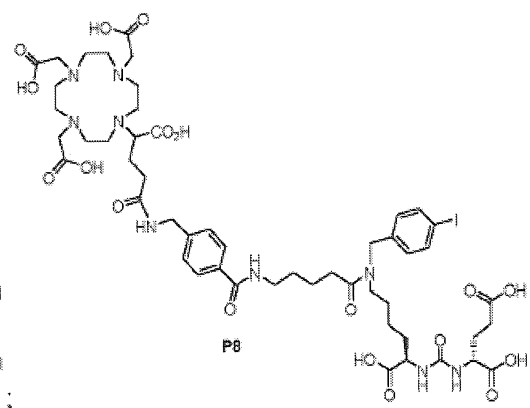
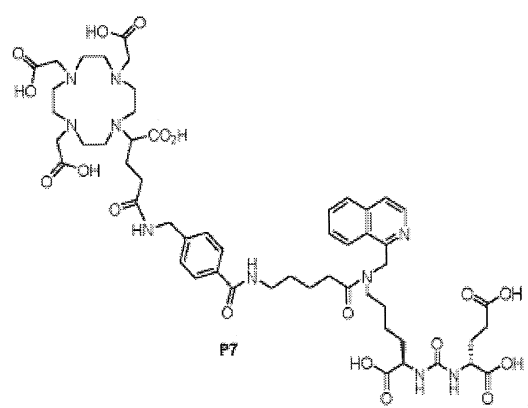
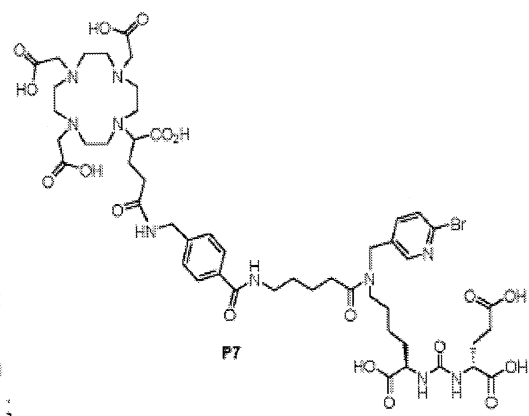
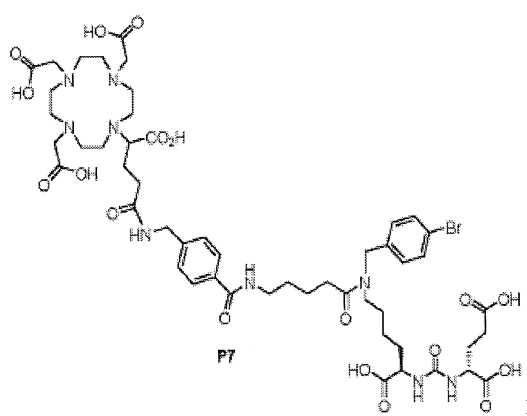
và muối được dùng của nó.

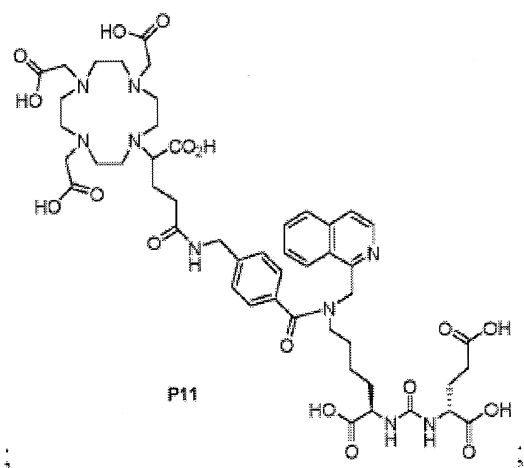
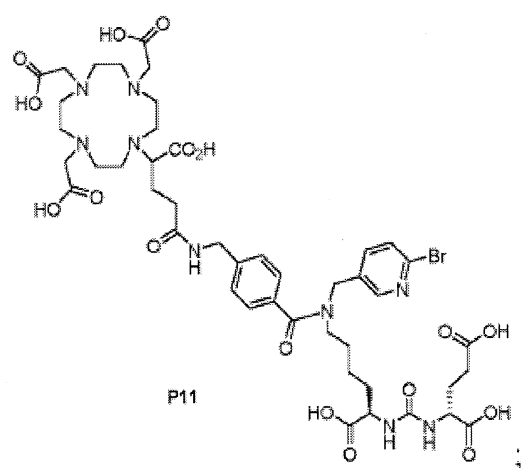
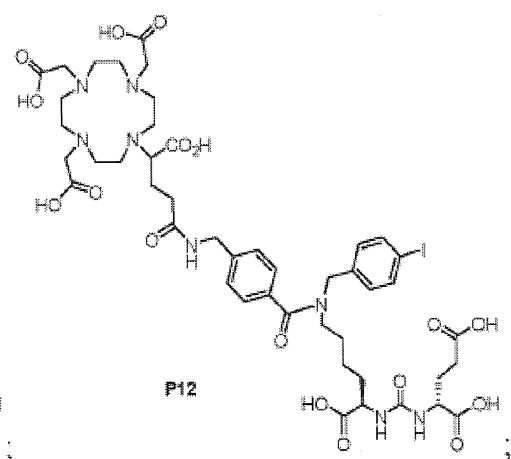
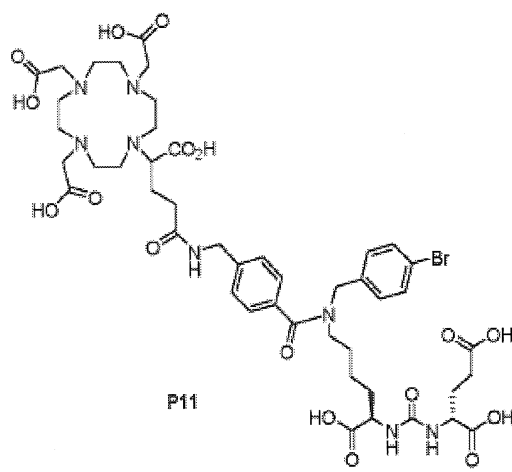
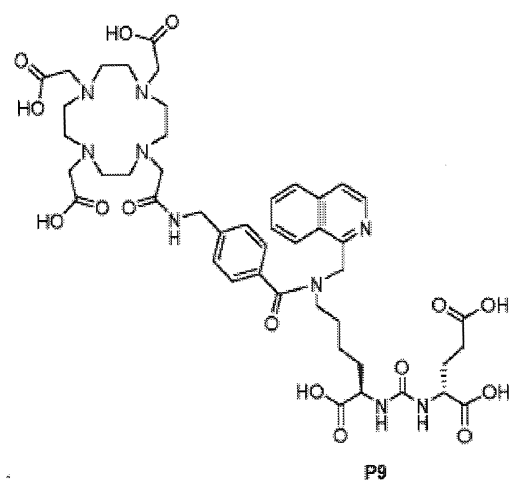
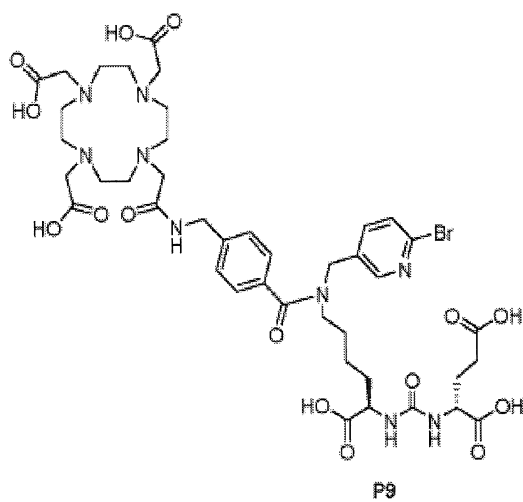
4. Phương pháp theo điểm 3, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:

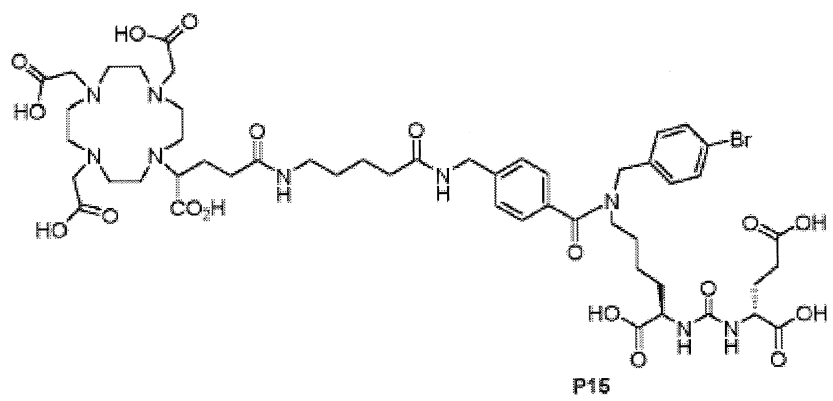
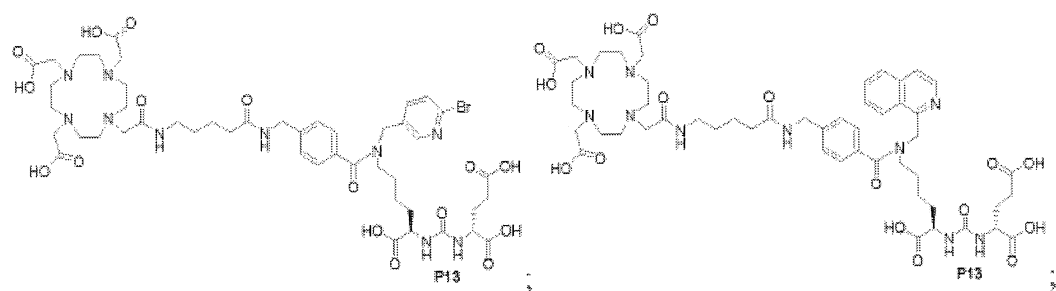
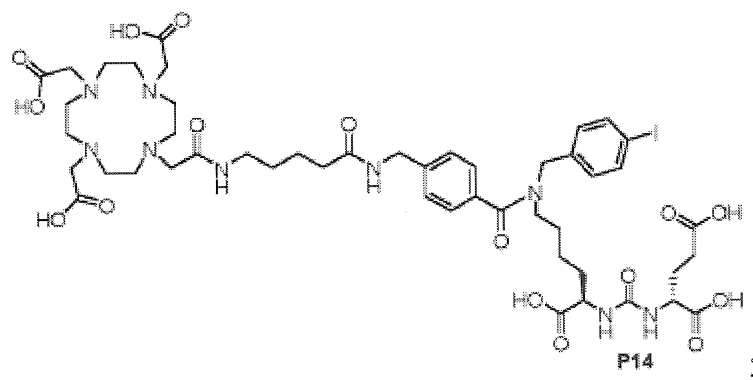
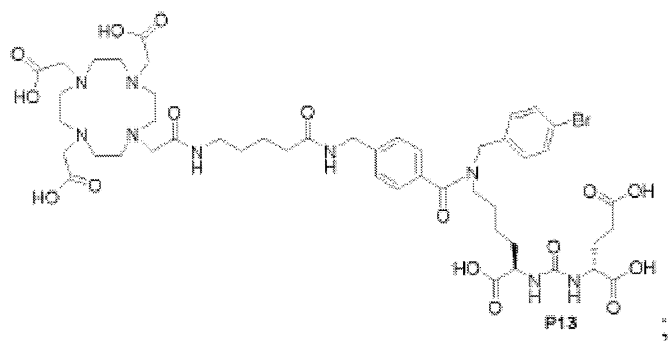


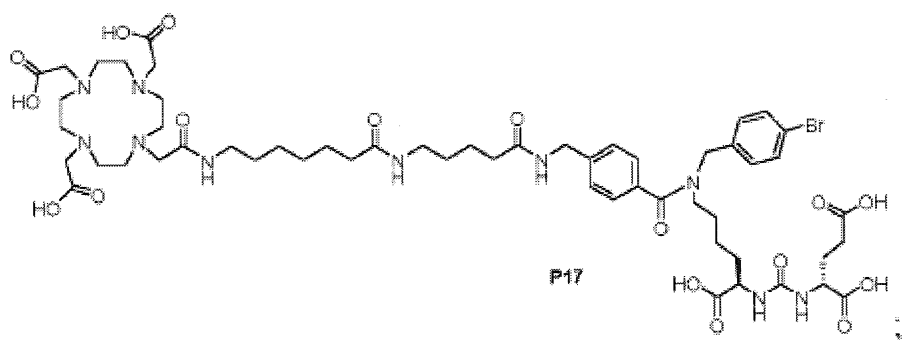
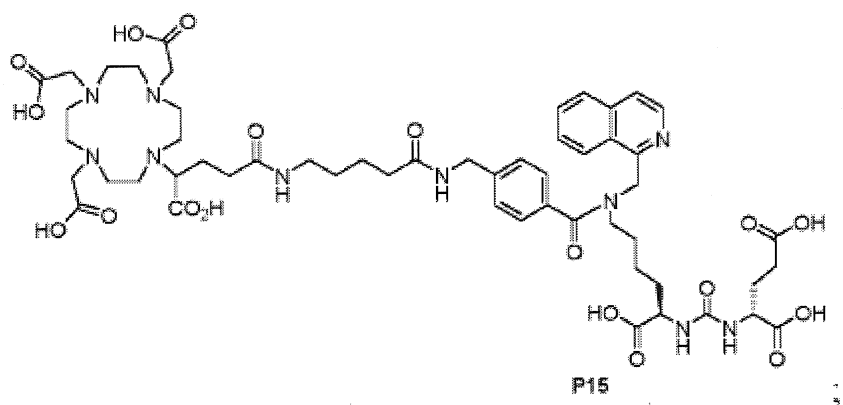
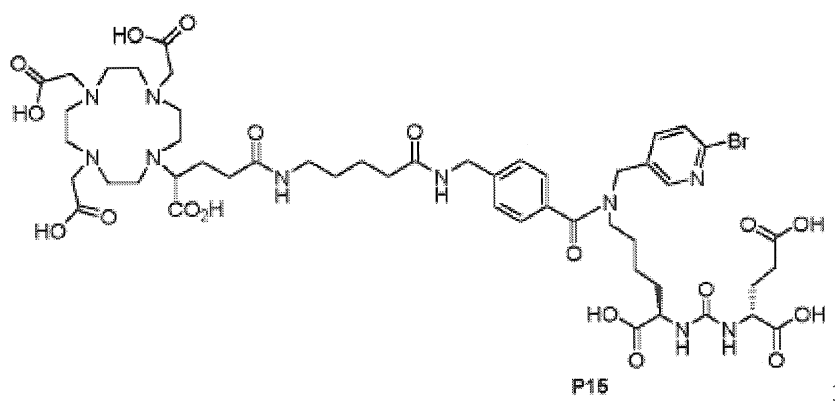
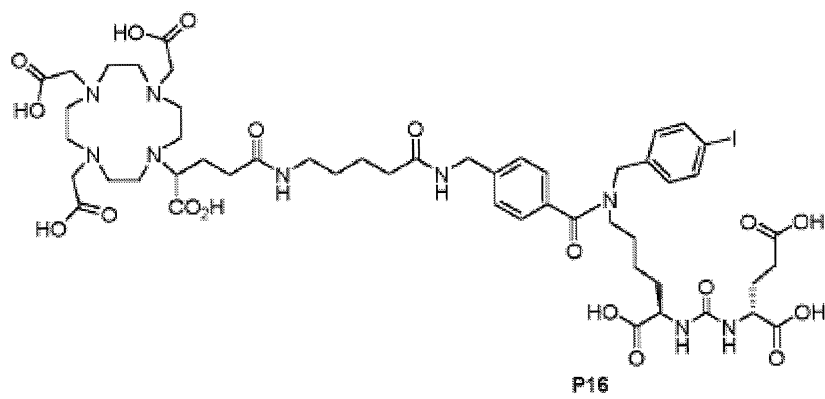


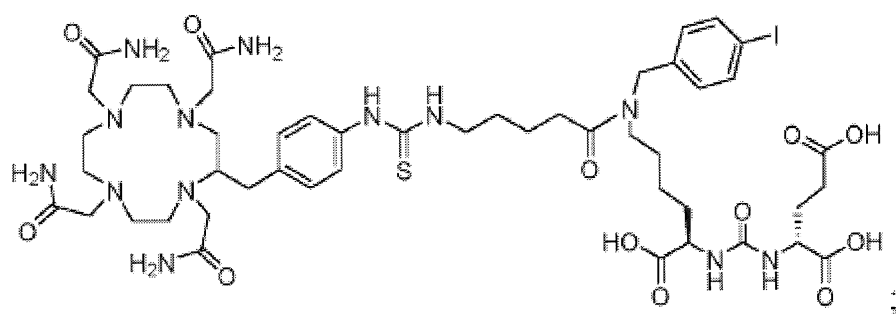
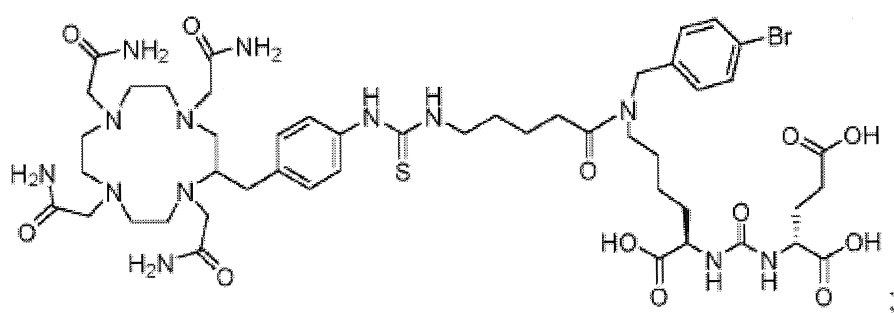
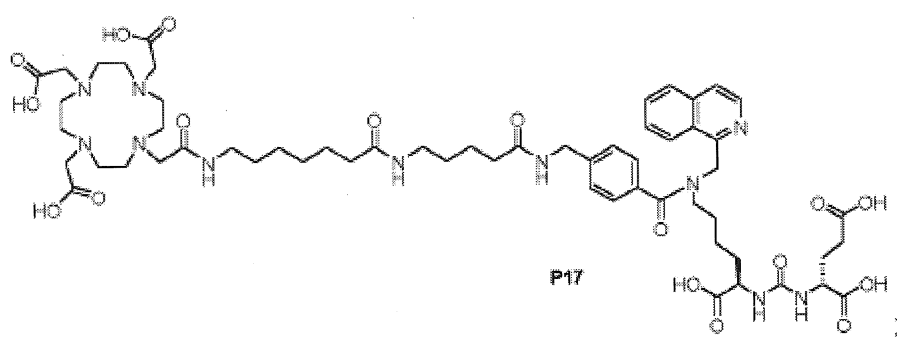
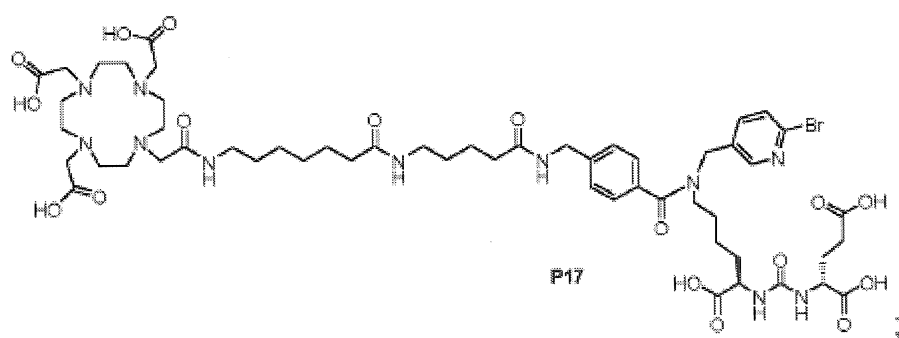
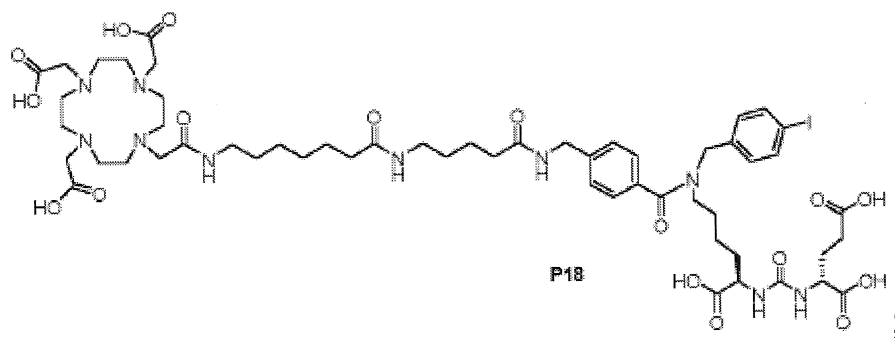


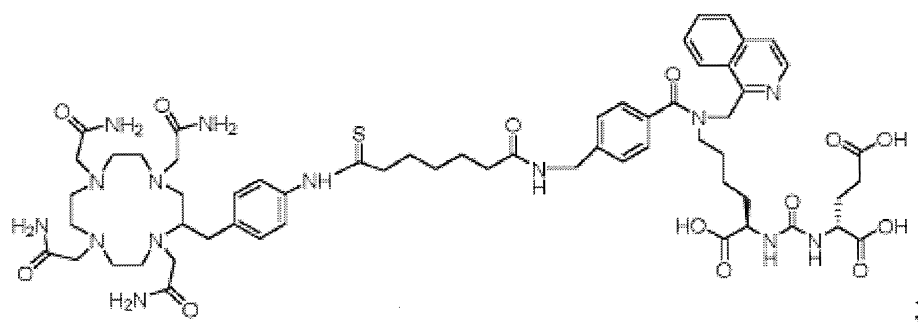
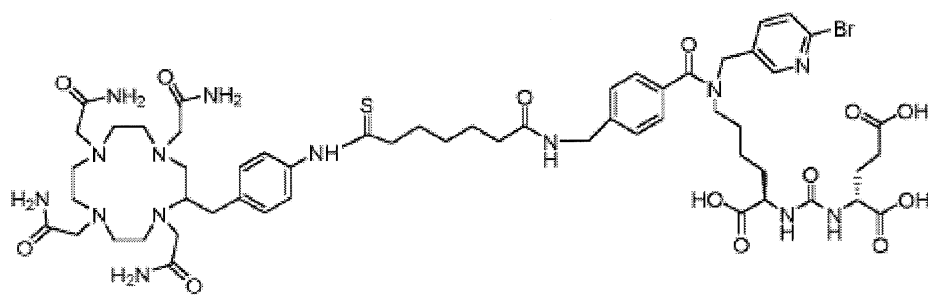
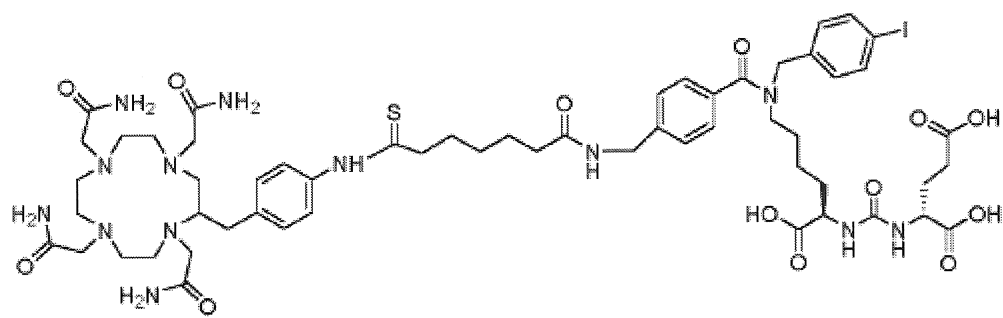
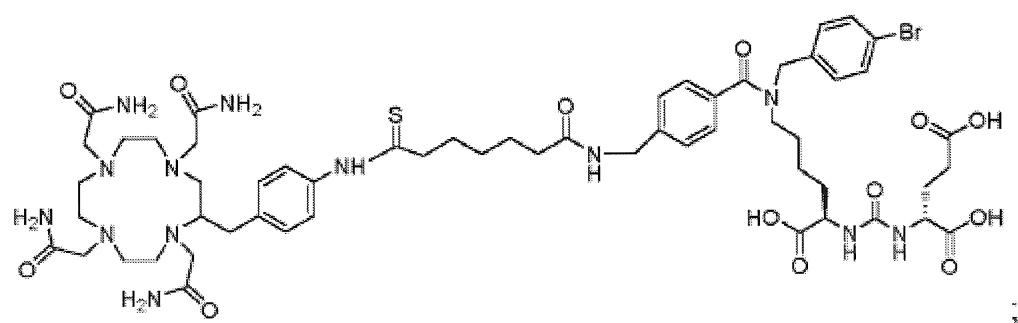
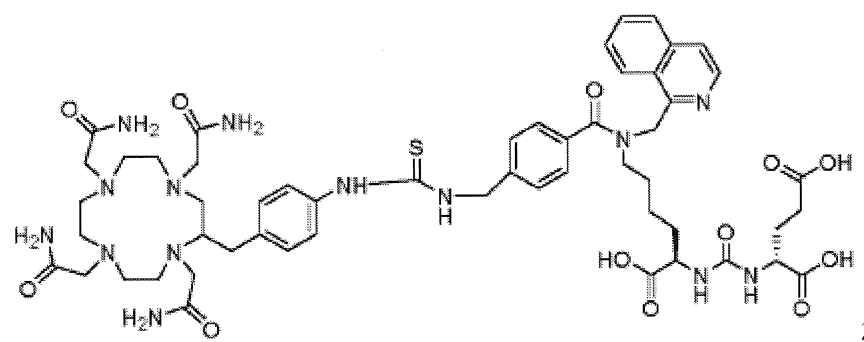








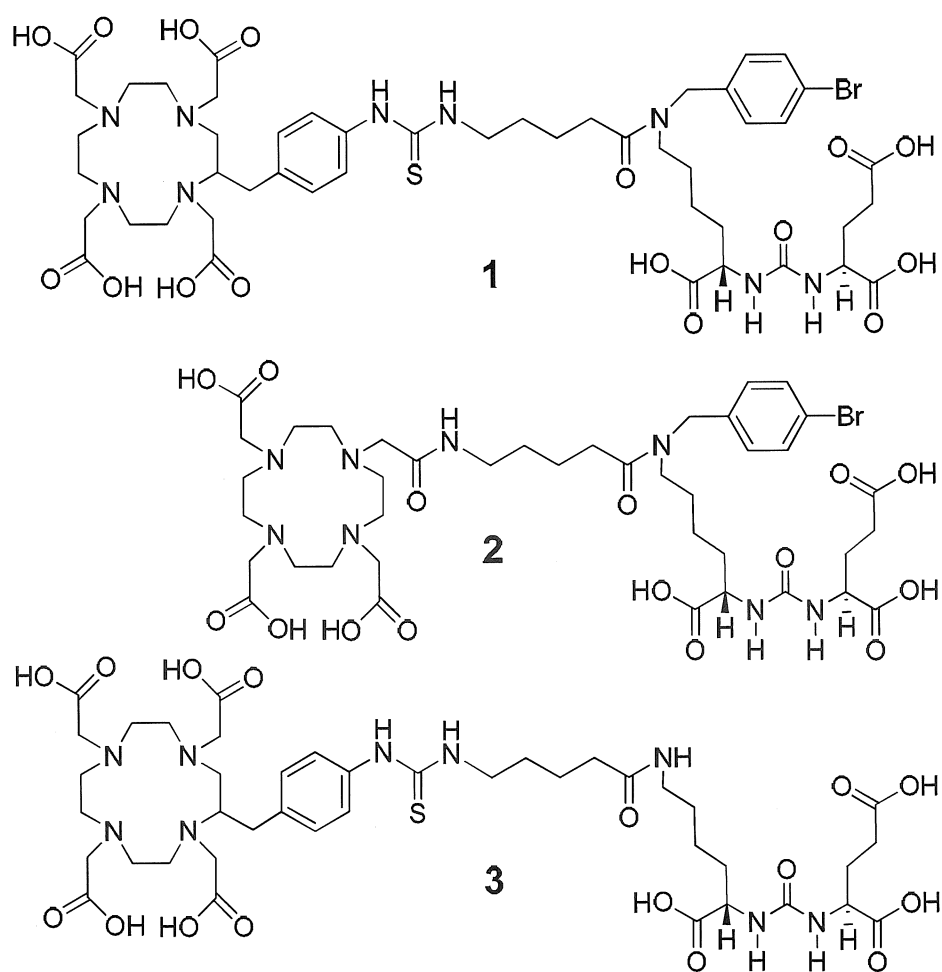


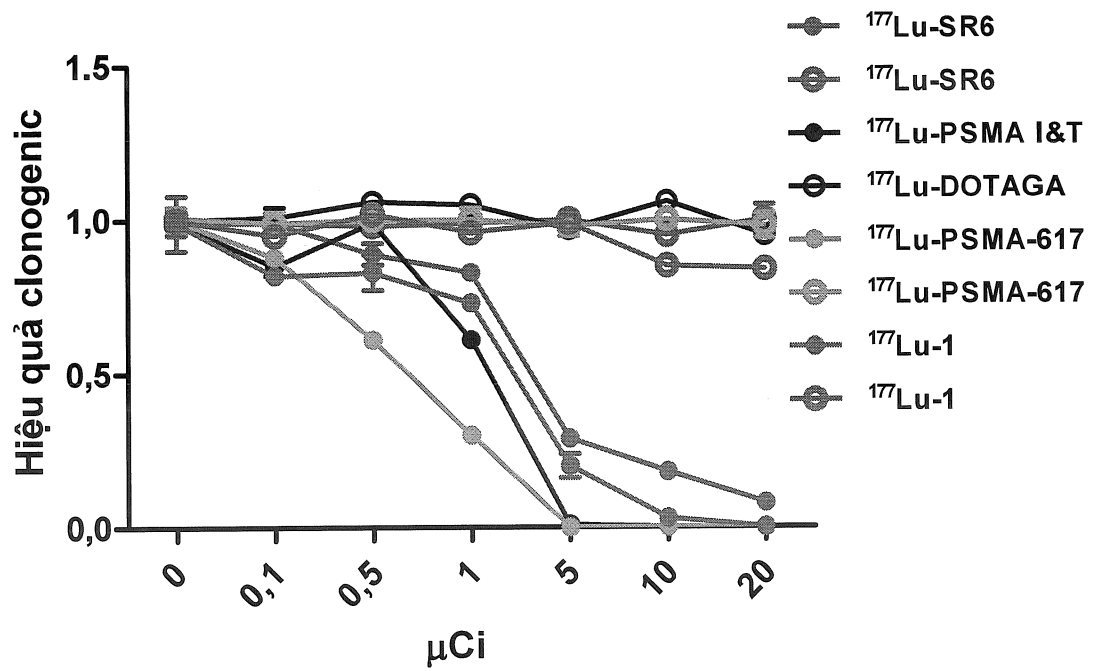


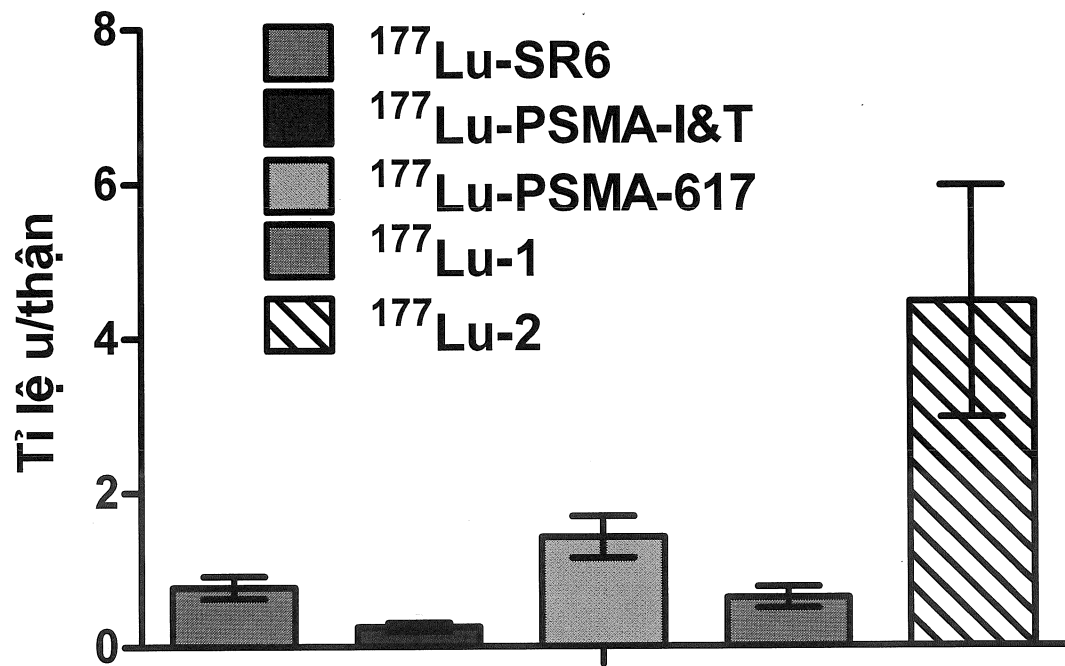


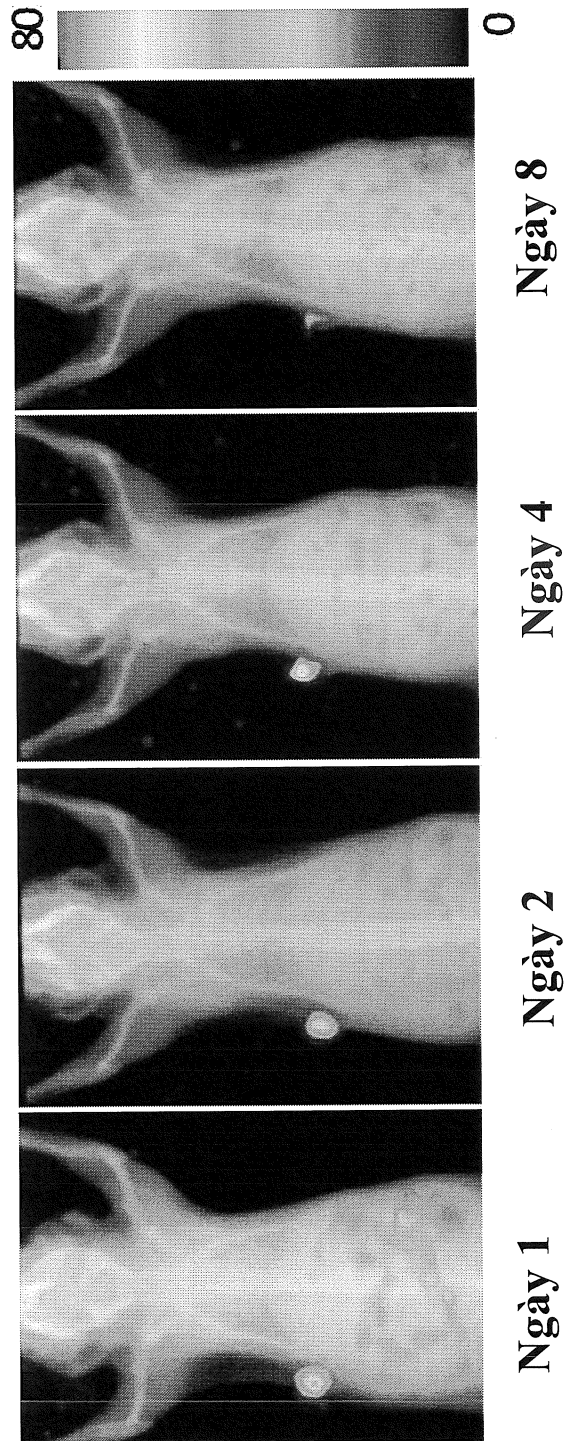
6. Phương pháp theo điểm 3, trong đó một hoặc nhiều tế bào hoặc khối u biểu hiện PSMA là u tuyến tiền liệt hoặc tế bào tuyến tiền liệt.
7. Phương pháp theo điểm 3, trong đó các kết quả điều trị trong sự ức chế phát triển của khối u.

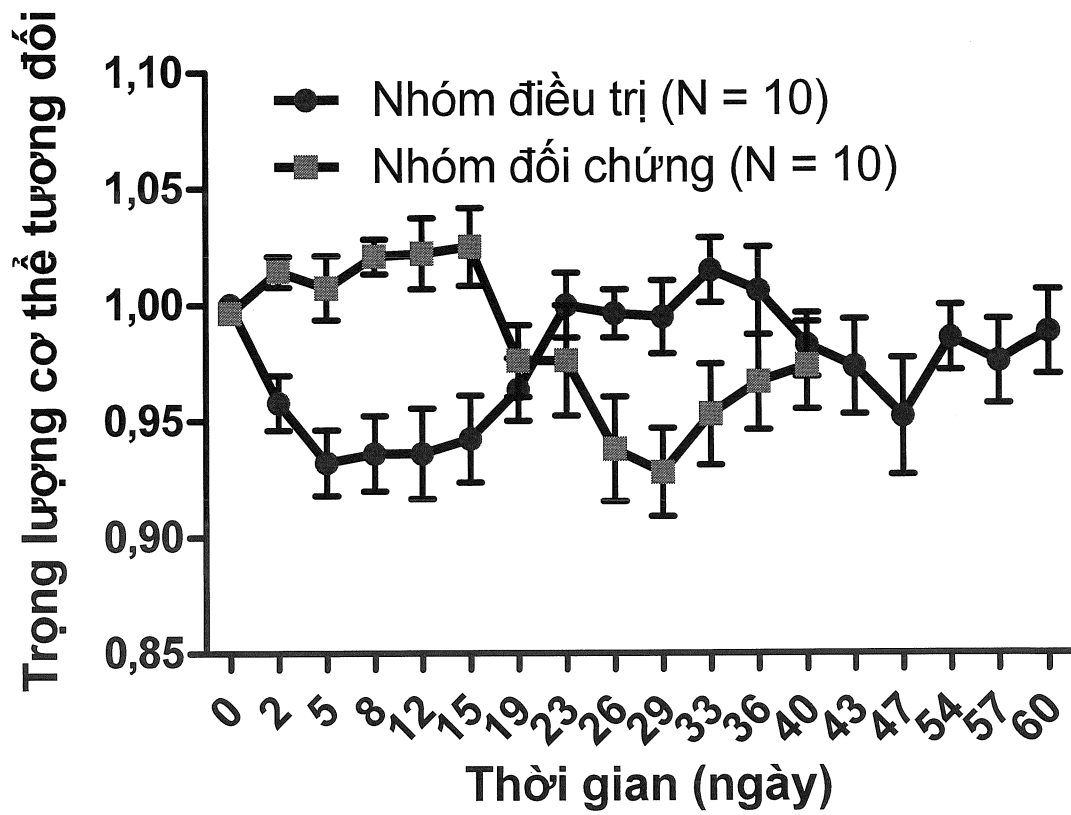
1/6

**Fig. 1**

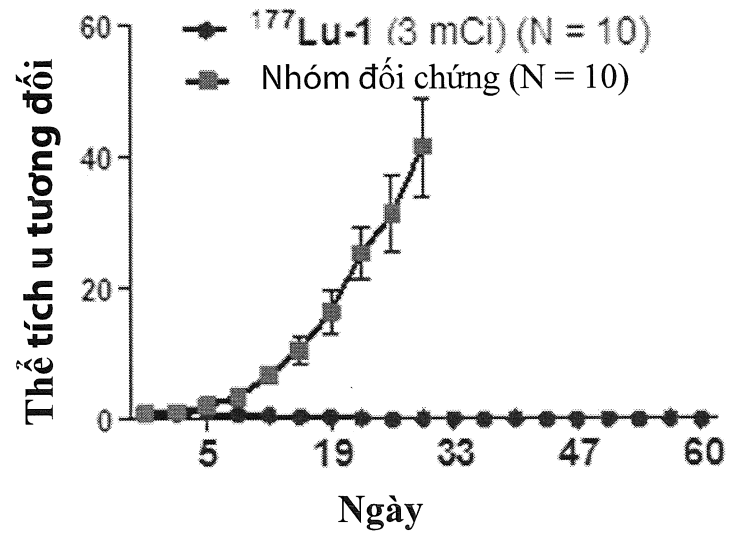
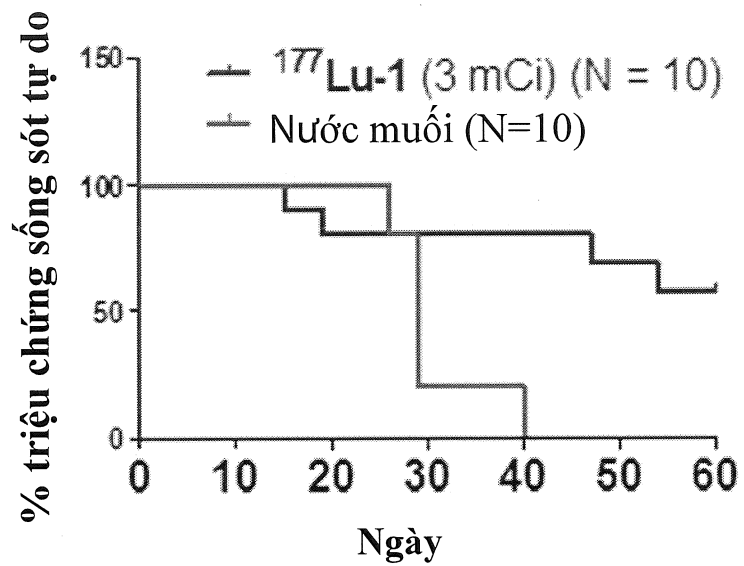
*Fig. 2*

*Fig. 3*

*Fig. 4*

*Fig. 5*

6/6

*Fig. 6A**Fig. 6B*