



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

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

(11)



1-0034008

(51)⁷ C07F 5/02; A61P 35/00; C07F 5/04;
A61K 31/69; C07D 207/16

(13) B

(21) 1-2018-02202

(22) 28/10/2016

(86) PCT/US2016/059342 28/10/2016

(87) WO 2017/075363 04/05/2017

(30) 62/248,632 30/10/2015 US; 62/281,964 22/01/2016 US; 62/323,034 15/04/2016 US

(45) 25/11/2022 416

(43) 25/10/2018 367A

(73) CALITHERA BIOSCIENCES, INC. (US)

343 Oyster Point Blvd., Suite 200, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) SJOGREN, Eric, B. (US); LI, Jim (US); VAN ZANDT, Michael (US);
WHITEHOUSE, Darren (US).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT VÀ DƯỢC PHẨM ĐỂ ỨNG DỤNG CHẾ HOẠT TÍNH ARGINAZA

(57) Sáng chế đề cập đến lớp hợp chất có hoạt tính ức chế hoạt tính đối với arginaza, và dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để sử dụng trong điều trị ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế hoạt tính arginaza và dược phẩm chứa chúng.

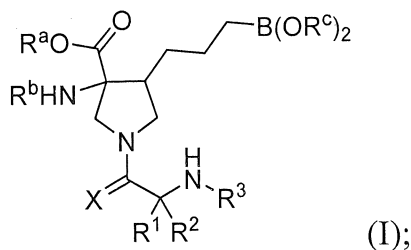
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh ung thư đặc trưng bởi sự phát triển không kiểm soát được của các tế bào trong cơ thể, dẫn đến sự xâm lấn vào các cơ quan thiết yếu và thường gây tử vong. Ban đầu, việc điều trị bệnh ung thư bằng cách sử dụng dược chất như chất gây độc tế bào không đặc hiệu mà nhắm đích vào tất cả các tế bào có dấu hiệu phân chia nhanh chóng, kể cả các tế bào bình thường. Các chất gây độc tế bào không đặc hiệu này có tác dụng chống tạo u nhưng việc sử dụng chúng thường bị hạn chế do độc tính nghiêm trọng. Do hiểu biết về các protein và các con đường cho phép các tế bào ung thư phát triển mạnh tiến xa, nhiều chất nhắm đích mới hơn đã được phát triển, phong bế các protein đặc hiệu được hoạt hóa ở các tế bào ung thư.

Lĩnh vực mới xuất hiện nhằm phát triển các liệu pháp khắc phục được các thách thức đặt ra trong điều trị bệnh ung thư là miễn dịch-ung thư, còn được gọi là miễn dịch học khối u. Một số loại khối u nhất định phát triển cơ chế để tránh được sự phá hủy bởi hệ miễn dịch của cơ thể. Miễn dịch học khối u là lĩnh vực trị liệu tập trung vào việc hoạt hóa hệ miễn dịch của bản thân cơ thể để tấn công và tiêu diệt khối u. Axit amin có trong tự nhiên, arginin, được cho là có liên quan trong miễn dịch học khối u, vì nó có vai trò quan trọng đối với việc hoạt hóa, tăng trưởng, và sống sót của tế bào T gây độc tế bào chiến đấu chống bệnh ung thư của cơ thể. Tuy nhiên, mức arginin bị giảm trong vi môi trường khối u do sự có mặt của arginaza, enzym được sản xuất và tiết bởi các bạch cầu trung tính và tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (myeloid derived suppressor cell, MDSC) tích tụ ở nhiều loại mô ở bệnh nhân ung thư. Trên thực tế, quan sát được mức enzym arginaza cao ở huyết tương của các bệnh nhân bị carcinom tế bào thận, ung thư vú, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, ung thư thực quản, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư phổi không tế bào nhỏ, khối u nguyên bào đệm, và bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính. Do đó, cần phải phát triển chất ức chế enzym arginaza có khả năng phục hồi được mức arginin trong vi môi trường khối u, do đó thúc đẩy hoạt tính diệt khối u của tế bào T gây độc tế bào.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất và dược phẩm để ức chế hoạt tính arginaza. Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất loạt hợp chất ức chế arginaza mới. Hợp chất theo sáng chế có công thức cấu tạo (I):



hoặc muối được dụng hoặc tiền dược chất của chúng;

trong đó:

R^a là H hoặc được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, (xycloalkyl)alkyl, (heteroxycloalkyl)alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl được thể tùy ý;

R^b là H hoặc được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, $-C(O)O(alkyl)$, và $-C(O)O(aryl)$ được thể tùy ý;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H hoặc alkyl, hoặc hai lần xuất hiện của R^c cùng với các nguyên tử $-O-B-O-$ xen kẽ để tạo thành vòng chứa bo được thể tùy ý;

X là O hoặc S;

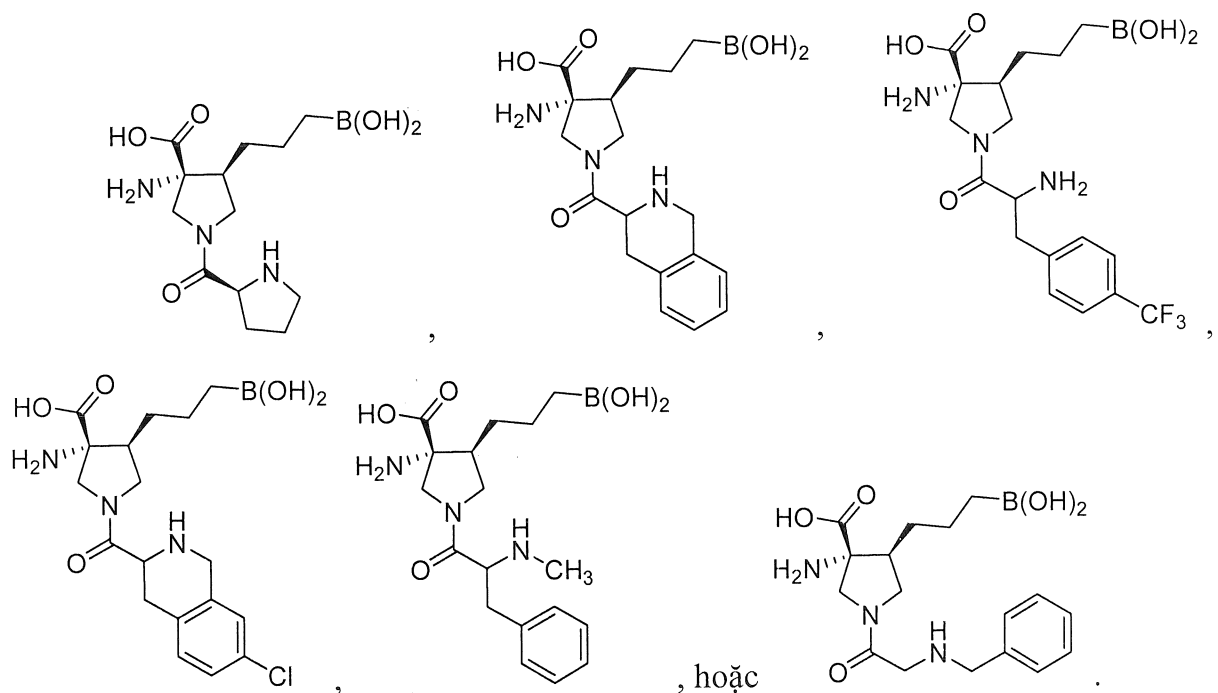
mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkyl, heteroxycloalkyl, (heteroxycloalkyl)alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl được thể tùy ý;

hoặc R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thể tùy ý; và

R^3 là H hoặc alkyl được thể tùy ý;

hoặc R^1 và R^3 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thể tùy ý;

trong đó hợp chất không phải là:



Theo một số phương án nhất định, sáng chế cũng đề xuất được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

FIG.1 là biểu đồ minh họa thể tích khối u theo thời gian. Hợp chất ức chế arginaza 10, được cho dùng một mình, làm chậm sự sinh trưởng của khối u so với đối chứng ở chuột được cấy tế bào ung thư biểu mô phổi Lewis.

FIG.2 là biểu đồ minh họa thể tích khối u theo thời gian. Tế bào ung thư biểu mô phổi ở chuột Madison109 được cấy vào chuột balb/c và chuột này được cho dùng qua đường miệng chất dẫn hoặc hợp chất ức chế arginaza 10 BID (N=10 cho một nhóm).

FIG.3 là biểu đồ minh họa thể tích khối u theo thời gian. Tế bào khối u melanin ở chuột B16F10 được cấy vào chuột C57.B1/6 và chuột này được cho dùng qua đường miệng chất dẫn hoặc hợp chất ức chế arginaza 10 BID (N=10 cho một nhóm).

FIG.4 bao gồm các panen A và B, và minh họa sự sinh trưởng của tế bào ung thư biểu mô vú 4T1 được cấy đúng vị trí vào chuột balb/c cái và được xử lý bằng chất dẫn; Hợp chất 10 (100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng); kháng CTLA-4 (5 mg/kg IP

vào các ngày 2, 5, 8) thêm kháng PD-1 (5 mg/kg IP vào các ngày 3, 6, và 9); hoặc tổ hợp của Hợp chất 10 với kháng CTLA-4 và kháng PD-1 (N = 10 cho một nhóm; *P < 0,05; ***P < 0,001, **** P < 0,0001 với chất dẫn).

FIG.5 là đồ thị minh họa thể tích khối u theo thời gian. Chuột C57.B1/6 cái được cấy dưới da 1×10^6 tế bào khối u melanin ở chuột B16.F10. Vào ngày 2, chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm sau đây, số chuột trong 1 nhóm n=10; 1) Chất dẫn ngày hai lần qua đường miệng; 2) Hợp chất 10, 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng; 3) Epacadostat, 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng; hoặc 4) Hợp chất 10 và Epacadostat (liều lượng cho mỗi loại là 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng). Các khối u được đo bằng thước cặp ba lần / tuần và thể tích khối u được tính sử dụng công thức tính thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. *Giá trị P < 0,05 (ANOVA).

FIG.6 là đồ thị minh họa thể tích khối u theo thời gian. Chuột balb/c cái được cấy dưới da 1×10^6 tế bào ung thư biểu mô ruột kết ở chuột CT26. Vào ngày 2, chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm sau đây, số chuột trong 1 nhóm n=10; 1) Chất dẫn ngày hai lần qua đường miệng bắt đầu vào ngày 2; 2) Hợp chất 10, 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng bắt đầu vào ngày 2; 3) Gemxitabin, 50 mg/kg IP vào các ngày 10 và 16; hoặc 4) Hợp chất 10 và Gemxitabin ở chế độ dùng tương ứng của chúng. Các khối u được đo bằng thước cặp ba lần / tuần và thể tích khối u được tính sử dụng công thức tính thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. *Giá trị P < 0,05 (ANOVA).

FIG.7 là đồ thị minh họa thể tích khối u theo thời gian. Chuột balb/c cái được cấy dưới da 1×10^6 tế bào ung thư biểu mô ruột kết ở chuột CT26. Vào ngày 2, chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm sau đây, số chuột trong 1 nhóm n=10; 1) Chất dẫn ngày hai lần qua đường miệng; 2) Hợp chất 10, 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng; 3) kháng PD-L1 (dòng 10f.9g2), 5 mg/kg IP vào các ngày 5, 7, 9, 11, 13, và 15; hoặc 4) Hợp chất 10 và kháng PD-L1. Các khối u được đo bằng thước cặp ba lần / tuần và thể tích khối u được tính sử dụng công thức tính thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất.

FIG.8 minh họa phần trăm chuột sống sót theo thời gian. Chuột balb/c cái được cấy dưới da 5×10^4 tế bào ung thư biểu mô phổi ở chuột Madison 109. Vào ngày 2,

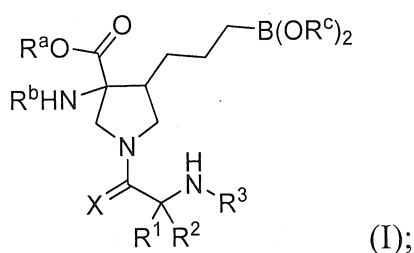
chuột được chọn ngẫu nhiên vào các nhóm sau đây, số chuột trong 1 nhóm $n=10$; 1) Chất dẫn ngày hai lần qua đường miệng; 2) Hợp chất 10, 100 mg/kg ngày hai lần qua đường miệng; 3) Chiếu xạ toàn thân (tia X) 2 Gy vào các ngày 10-14 và các ngày 17-21; hoặc 4) Hợp chất 10 và bức xạ. Các khối u được đo bằng thước cặp hai lần / tuần và thể tích khối u được tính sử dụng công thức tính thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. *Giá trị $P < 0,05$ (kiểm định log-rank).

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề xuất chất ức chế phân tử nhỏ của arginaza.

Hợp chất theo sáng chế

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức cấu tạo (I):



hoặc muối được dụng hoặc tiền dược chất của chúng;

trong đó:

R^a là H hoặc được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, (xycloalkyl)alkyl, (heteroxycloalkyl)alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl được thể tùy ý;

R^b là H hoặc được chọn từ alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{alkyl})$, và $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{aryl})$ được thể tùy ý;

mỗi R^c độc lập được chọn từ H hoặc alkyl, hoặc hai lần xuất hiện của R^c cùng với các nguyên tử $-\text{O}-\text{B}-\text{O}-$ xen kẽ để tạo thành vòng chứa bo được thể tùy ý;

X là O hoặc S;

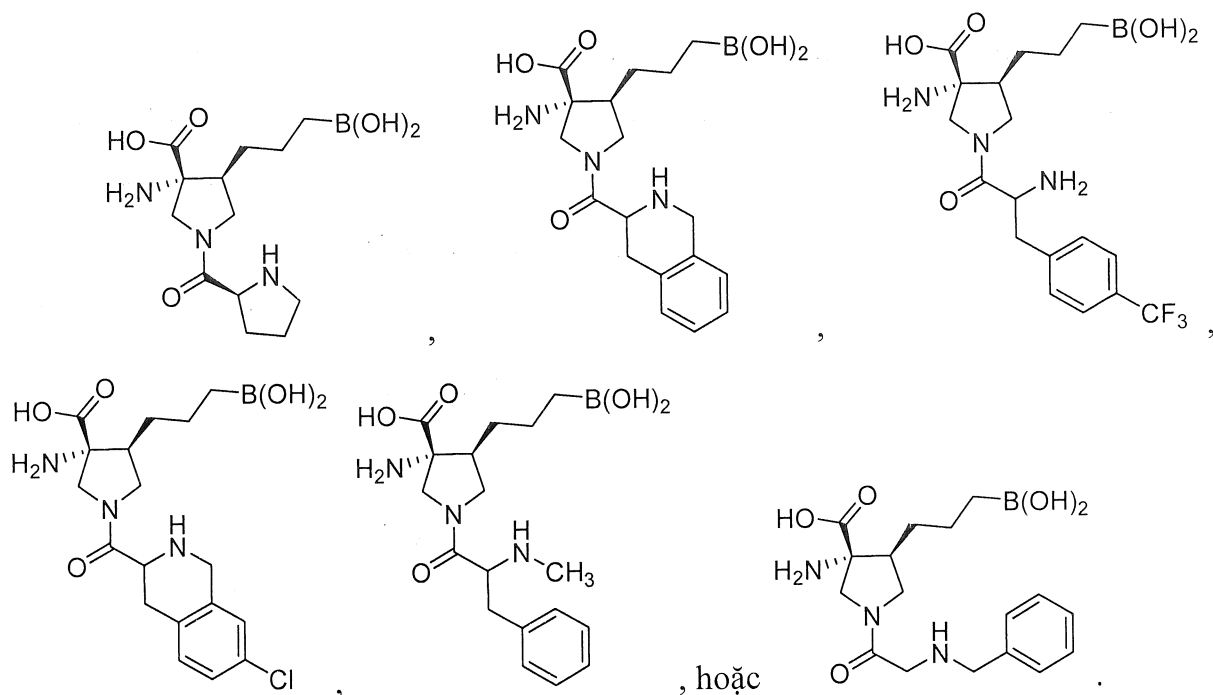
mỗi R^1 và R^2 độc lập được chọn từ H và alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, (xycloalkyl)alkyl, heteroxycloalkyl, (heteroxycloalkyl)alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, và heteroaralkyl được thể tùy ý; hoặc

R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thể tùy ý; và

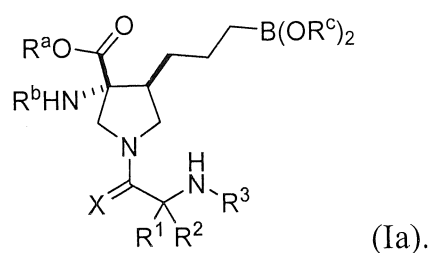
R^3 là H hoặc alkyl được thể tùy ý;

hoặc R^1 và R^3 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thể tùy ý;

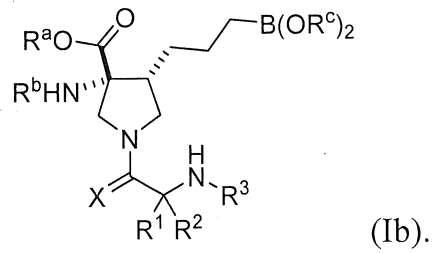
trong đó hợp chất nêu trên không phải là:



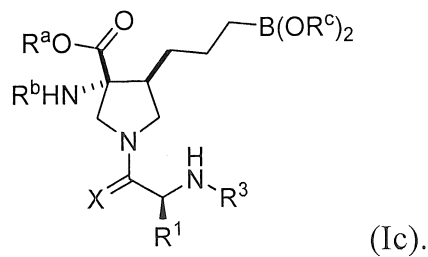
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ia):



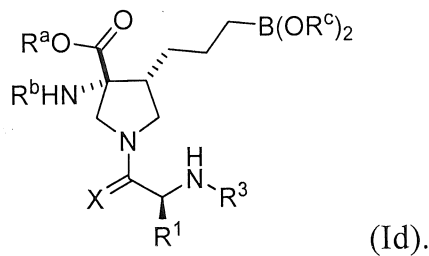
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ib):



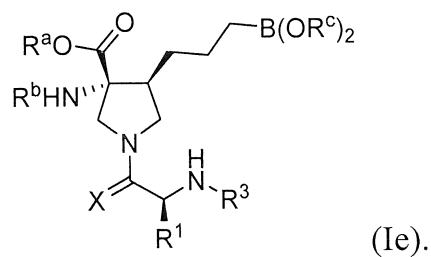
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ic):



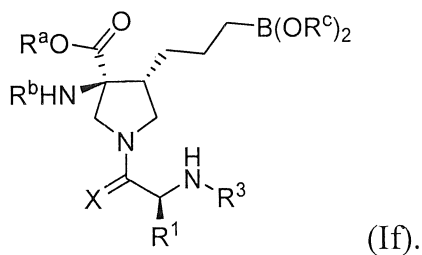
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Id):



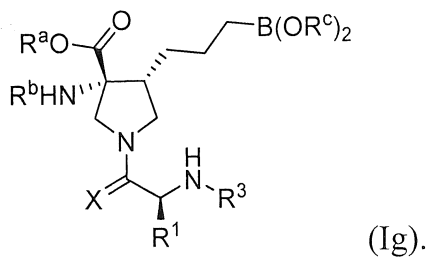
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ie):



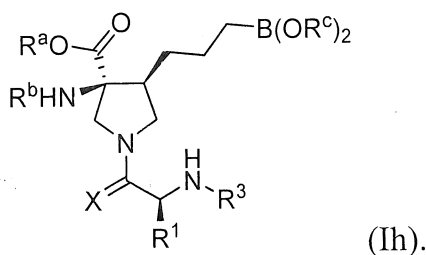
Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (If):



Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ig):



Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) có công thức cấu tạo (Ih):



Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức (I), (Ia), và (Ib), R^2 là H.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, R^a là H hoặc alkyl được thể tùy ý. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, R^a là H.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, R^b là H hoặc alkyl hoặc axyl được thể tùy ý. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, R^b là H.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, R^c là H với mỗi lần xuất hiện.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong số các công thức nêu trên, hai lần xuất hiện của R^c cùng với nhau tạo thành dioxaborolan, dioxaborolanon,

dioxaborolandion, dioxaborinan, dioxaborinanon, hoặc dioxaborinandion được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, X là O.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, nếu R^1 là H, sau đó R^3 không là benzyl.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, R^1 là H.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên, nếu R^1 là benzyl, sau đó R^3 không là methyl.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là aralkyl, heteroaralkyl, (xycloalkyl)alkyl, hoặc (heteroxycloalkyl)alkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là aralkyl hoặc heteroaralkyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là benzyl.

Theo một số phương án nhất định khác, R^1 không là benzyl được thế bằng $-CF_3$.

Theo một số phương án nhất định khác nữa, R^1 là heteroaralkyl, như $-CH_2-(1H\text{-imidazol-4-yl})$.

Theo một số phương án nhất định của công thức bất kỳ trong các công thức nêu trên R^1 là alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo, haloalkyl, alkoxy, $-SH$, $-S\text{-(alkyl)}$, $-SeH$, $-Se\text{-(alkyl)}$, aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, amino, axit carboxylic, este, guanidino, và amido.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, halo, haloalkyl, alkoxy, $-SH$, $-S\text{-(alkyl)}$, $-SeH$, $-Se\text{-(alkyl)}$, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, amino, axit carboxylic, este, guanidino, và amido.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là alkyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, alkoxy, haloalkyl, và -S-(alkyl).

Theo một số phương án nhất định, R^1 được chọn từ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl, và heteroaryl được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định, R^1 là mạch bên axit amin của Arg, His, Lys, Asp, Glu, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Sec, Gly, Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr, hoặc Trp.

Theo một số phương án nhất định, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh được thế tùy ý.

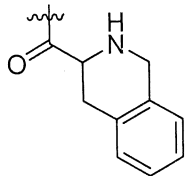
Theo một số phương án nhất định, R^1 và R^2 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh được thế tùy ý, như vòng có 3 cạnh.

Theo một số phương án nhất định, R^3 là H.

Theo một số phương án nhất định, R^1 và R^3 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có 5 cạnh được thế.

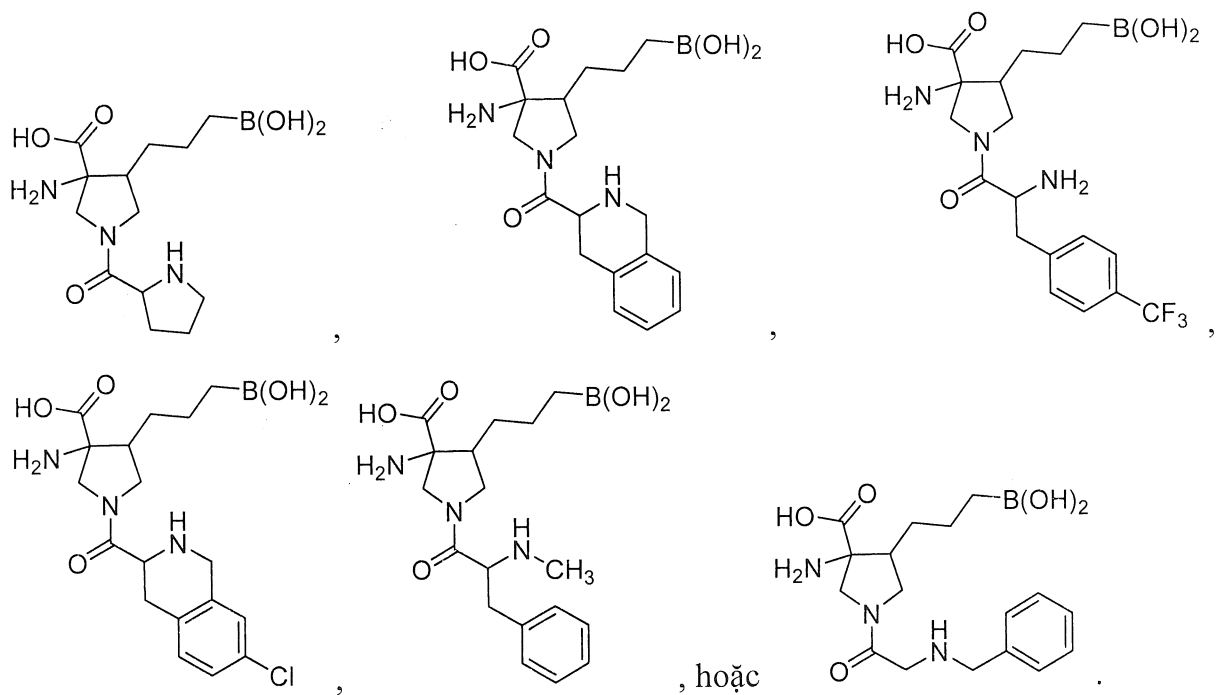
Theo một số phương án nhất định, R^1 và R^3 cùng với các nguyên tử xen kẽ để tạo thành vòng có 6 hoặc 7 cạnh được thế tùy ý.

Theo một số phương án nhất định, R^1 và R^3 , cùng với các nguyên tử xen kẽ,

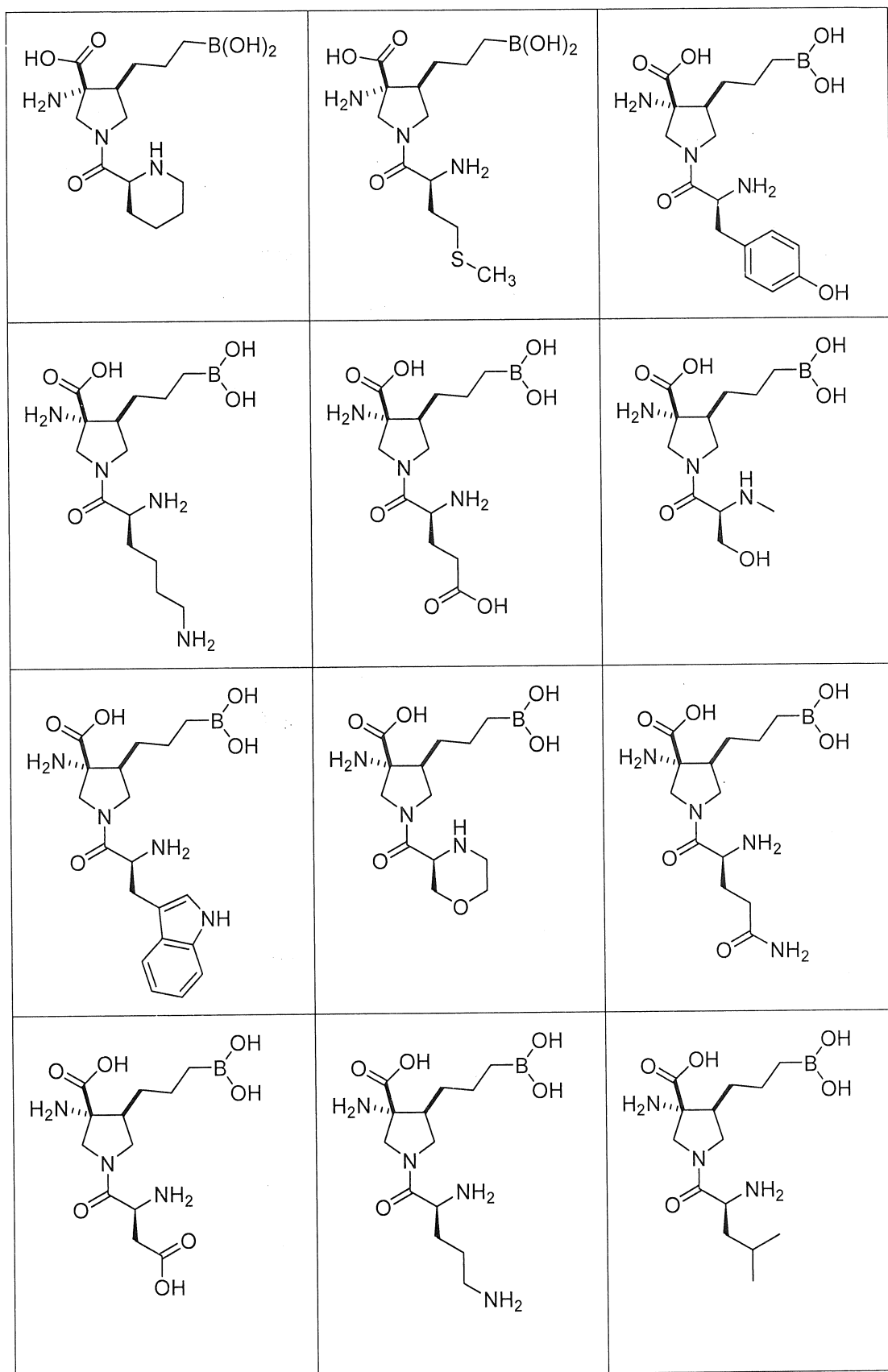


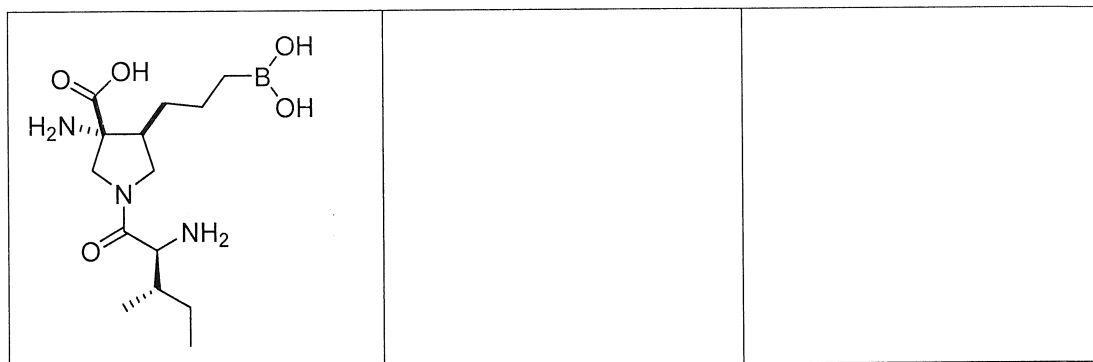
không tạo thành vòng tetrahydroisoquinolinyl, ví dụ,

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có công thức (I) không là:



Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có công thức cấu tạo được chọn từ:





hoặc muối được dụng hoặc tiền được chất của chúng.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất có thể là tiền được chất, ví dụ, trong đó hydroxyl ở hợp chất gốc có mặt dưới dạng este hoặc cacbonat, axit carboxylic có mặt ở hợp chất gốc có mặt dưới dạng este, hoặc nhóm amino có mặt dưới dạng amit. Theo một số phương án nhất định, tiền được chất được chuyển hóa thành hợp chất gốc có hoạt tính in vivo (ví dụ, este được thủy phân thành hydroxyl hoặc axit carboxylic tương ứng).

Theo một số phương án nhất định, axit boronic có thể tồn tại ở dạng anhydrit mạch vòng hoặc mạch thẳng. Theo một số phương án nhất định, axit boronic tồn tại ở dạng anhydrit vòng có 6 cạnh, và cũng được biết dưới dạng boroxin.

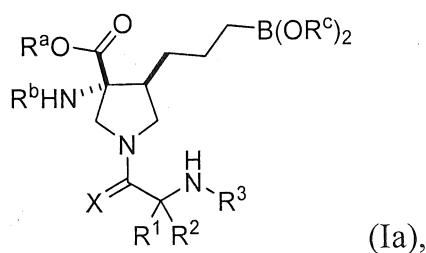
Theo một số phương án nhất định, hợp chất ức chế arginaza theo sáng chế có thể là raxemic. Theo một số phương án nhất định, hợp chất ức chế arginaza theo sáng chế có thể được làm giàu một chất đồng phân đối ảnh. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có nhiều hơn 30% ee, 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, hoặc ngay cả 95% ee hoặc cao hơn.

Hợp chất theo sáng chế có nhiều hơn một tâm lập thể. Theo đó, hợp chất theo sáng chế có thể được làm giàu một hoặc nhiều chất đồng phân không đối quang. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể có nhiều hơn 30% de, 40% de, 50% de, 60% de, 70% de, 80% de, 90% de, hoặc ngay cả 95% de hoặc cao hơn. Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế về cơ bản có một cấu hình đồng phân ở một hoặc nhiều tâm tạo đồng phân lập thể, và có nhiều cấu hình đồng phân ở các tâm tạo đồng phân lập thể còn lại.

Theo một số phương án nhất định, lượng dư chất đồng phân đối ảnh của tâm lập thể mang R¹ ít nhất là 40% ee, 50% ee, 60% ee, 70% ee, 80% ee, 90% ee, 92% ee, 94% ee, 95% ee, 96% ee, 98% ee hoặc cao hơn.

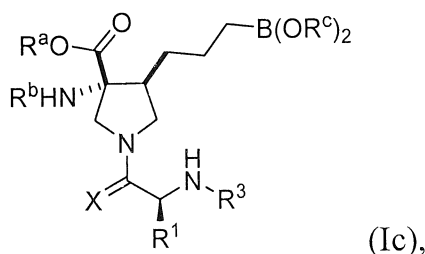
Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên kết đơn được thể hiện không có hóa học lập thể sẽ không biểu thị hóa học lập thể của hợp chất. Hợp chất có công thức (I) đưa ra một ví dụ về hợp chất mà không có hóa học lập thể được biểu thị kèm theo.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên kết không có dạng hình nêm nét đứt hoặc bôi đậm biểu thị tương đối, nhưng không tuyệt đối, cấu hình hóa học lập thể (ví dụ, không phân biệt giữa các chất đồng phân đối ảnh của đồng phân không đối quang đã nêu). Ví dụ, ở công thức (Ia),

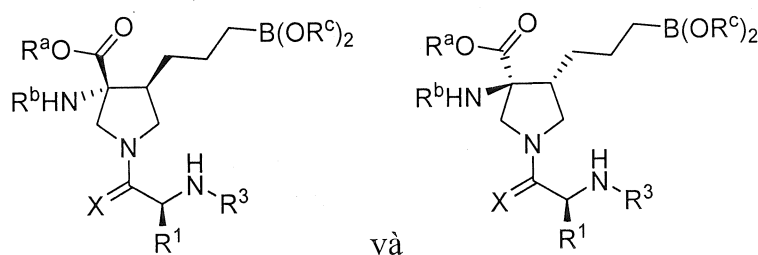


liên kết không có dạng hình nêm, bôi đậm biểu thị rằng nhóm $-\text{CO}_2\text{R}^a$ và nhóm $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ được cấu tạo ở vị trí *cis* với nhóm khác, nhưng liên kết không có dạng hình nêm, bôi đậm không thể hiện cấu hình tuyệt đối (tức là, *R* hoặc *S*) của hợp chất.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, liên kết có dạng hình nêm nét đứt hoặc bôi đậm biểu thị kết cấu hóa học lập thể tuyệt đối. Ví dụ, ở công thức (Ic),



liên kết có dạng hình nêm, bôi đậm biểu thị kết cấu tuyệt đối của tâm lập thể mà nó được gắn vào, trong khi liên kết không có dạng hình nêm, bôi đậm biểu thị rằng nhóm $-\text{CO}_2\text{R}^a$ và nhóm $(\text{CH}_2)_3\text{B}(\text{OR}^c)_2$ được cấu tạo ở vị trí *cis* với nhóm khác, nhưng không biểu thị kết cấu tuyệt đối của các tâm lập thể đó. Do đó, tổng cộng hợp chất có công thức (Ic) có hai chất đồng phân:



Theo một số phương án nhất định, chế phẩm trị liệu của hợp chất theo sáng chế có thể được làm giàu để cung cấp chủ yếu là một chất đồng phân đối ảnh của hợp chất. Hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân đối ảnh có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 mol phần trăm của một chất đồng phân đối ảnh, hoặc tốt hơn nữa là ít nhất 75, 90, 95, hoặc thậm chí 99 mol phần trăm. Theo một số phương án nhất định, hợp chất được làm giàu trong một chất đồng phân đối ảnh về cơ bản không có chất đồng phân đối ảnh khác, trong đó về cơ bản không có nghĩa là chất đang được nói đến chiếm ít hơn 10%, hoặc ít hơn 5%, hoặc ít hơn 4%, hoặc ít hơn 3%, hoặc ít hơn 2%, hoặc ít hơn 1% so với lượng chất đồng phân đối ảnh khác, *ví dụ*, trong chế phẩm hoặc hỗn hợp hợp chất. Ví dụ, nếu chế phẩm hoặc hỗn hợp hợp chất chứa 98 gam chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và 2 gam chất đồng phân đối ảnh thứ hai, nó sẽ được nêu là chứa 98 mol phần trăm chất đồng phân đối ảnh thứ nhất và chỉ có 2% chất đồng phân đối ảnh thứ hai.

Theo một số phương án nhất định, chế phẩm trị liệu có thể được làm giàu để cung cấp chủ yếu một chất đồng phân không đối quang của hợp chất theo sáng chế. Hỗn hợp được làm giàu về mặt đồng phân không đối quang có thể chứa, ví dụ, ít nhất 60 mol phần trăm của một chất đồng phân không đối quang, hoặc tốt hơn nữa là ít nhất 75, 90, 95, hoặc thậm chí 99 mol phần trăm.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có profin được động học cải thiện hơn so với các chất ức chế arginaza hiện tại.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có độ sinh khả dụng cải thiện so với các chất ức chế arginaza hiện tại.

Phương pháp điều trị

Một số biện pháp đặc hiệu hoạt hóa tế bào T gần đây đã thể hiện triển vọng to lớn trong điều trị khối u. Một biện pháp nêu trên là hoạt hóa tế bào T bằng cách phong bế kháng nguyên bề mặt tế bào T CTLA-4 bằng kháng thể ipilimumab. Biện pháp thứ hai là tránh sự hoạt hóa tại các điểm kiểm tra miễn dịch bằng cách ức chế sự tương tác của protein chết tế bào theo chương trình 1, hoặc PD-1, được biểu hiện trên tế bào T và phối tử của nó, PD-L1 được thấy trên nhiều khối u. Biện pháp thứ ba là hoạt hóa thụ thể tế bào T bằng cách cung cấp yếu tố kích thích hoặc các chất dinh dưỡng quan trọng như tryptophan.

Chất ức chế indoleamin dioxygenaza, hoặc IDO, đã được chỉ ra là có tác dụng khôi phục mức tryptophan ngoại bào mà khi không có nó, thụ thể tế bào T không thể hoạt động. Arginin, giống như tryptophan, là axit amin cần thiết cho chức năng của tế bào T gây độc tế bào. Không có arginin, tế bào T gây độc tế bào đặc hiệu khối u sẽ không biểu hiện thụ thể tế bào T chức năng trên bề mặt của nó và kết quả là không thể hoạt hóa, tăng sinh, hoặc làm tăng đáp ứng kháng khối u hiệu quả. Khi đáp ứng với các yếu tố được khối u tiết ra, các tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy sống, hoặc MDSC, tích tụ xung quanh khối u và tiết enzym arginaza, dẫn đến làm giảm mức arginin trong vi môi trường khối u.

Việc giảm mức arginin do mức arginaza cao đã được quan sát thấy trong caxinom tế bào thận và bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính. Ngoài ra, dịch thấm lọc MDSC đáng kể cũng đã được quan sát thấy ở tụy, vú và các loại khối u khác. Các phương án nhất định theo sáng chế đề xuất phương pháp điều trị ung thư bằng cách làm tăng mức arginin trong vi môi trường khối u, nhờ đó cho phép hoạt hóa tế bào T gây độc tế bào của cơ thể.

Một cách làm tăng mức arginin trong vi môi trường khối u là bằng cách ức chế arginaza. Chất ức chế arginaza, như hợp chất theo sáng chế, có thể thúc đẩy đáp ứng miễn dịch kháng khối u bằng cách phục hồi mức arginin, nhờ đó cho phép hoạt hóa tế bào T gây độc tế bào của cơ thể.

Do đó, theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih), hoặc được phẩm chứa hợp chất này.

Theo một số phương án nhất định, bệnh ung thư được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính (ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), caxinom vỏ tuyến thượng thận - thận, ung thư hậu môn, ung thư ruột thừa, khối u dạng quái thai/hình gậy không điển hình, caxinom tế bào đáy, ung thư ống dẫn mật, ung thư bàng quang, ung thư xương, khối u não, u tế bào hình sao, khối u não và tủy sống, u thần kinh đệm thân não, khối u dạng quái thai/hình gậy không điển hình ở hệ thần kinh trung ương, khối u phôi hệ thần kinh trung ương, ung thư vú, khối u phế quản, u lympho Burkitt, khối u caxinoit, caxinom không rõ nguồn gốc, ung thư hệ

thần kinh trung ương, ung thư cổ tử cung, ung thư ở trẻ em, u nguyên sống, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), rối loạn tăng sinh tủy xương mạn tính, ung thư ruột kết, ung thư trực tràng-ruột kết, u sọ-hầu, u lympho tế bào T ở da, ung thư biểu mô ống in situ (DCIS), khối u phôi, ung thư nội mạc tử cung, u nguyên bào màng não thất, u tế bào màng não thất, ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh cảm giác, sacom Ewing, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài sinh dục, ung thư ống dẫn mật ngoài gan, ung thư mắt, u mô bào xơ của xương, ung thư túi mật, ung thư thuộc dạ dày, khối u caxinoit dạ dày-ruột non, khối u mô đệm dạ dày-ruột non (GIST), khối u tế bào mầm, khối u tế bào mầm ngoài sọ, khối u tế bào mầm ngoài sinh dục, khối u tế bào mầm buồng trứng, khối u lá nuôi thời kỳ mang thai, u thần kinh đệm, bệnh bạch cầu tế bào tua, ung thư đầu và cổ, ung thư tim, ung thư tế bào gan, chứng mô bào-huyết, ung thư tế bào Langerhans, u lympho Hodgkin, ung thư hạ hầu, u hắc sắc tố trong mắt, khối u tế bào tiểu đảo, sacom Kaposi, ung thư thận, chứng mô bào-huyết tế bào Langerhans, ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu, ung thư khoang miệng và môi, ung thư gan, caxinom tiểu thùy in situ (LCIS), ung thư phổi, u lympho, u lympho có liên quan đến AIDS, macroglobulin-huyết, ung thư vú ở nam giới, u nguyên tủy bào, ung thư biểu mô thần kinh phôi, u hắc sắc tố, caxinom tế bào Merkel, u trung biểu mô ác tính, ung thư cổ dạng vảy di căn không rõ nguồn gốc, caxinom đường giữa liên quan đến gen *NUT*, ung thư miệng, hội chứng u tân sinh đa tuyến nội tiết, đa u tủy/Khối u tương bào, U sùi dạng nấm, hội chứng loạn sản tủy, khối u loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), u tủy, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy xương mạn tính, ung thư khoang mũi, ung thư khoang cạnh mũi, ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, u lympho không phải Hodgkin, ung thư phổi không tế bào nhỏ, ung thư ở miệng, ung thư khoang miệng, ung thư môi, ung thư miệng-hầu, sacom xương, ung thu buồng trứng, ung thư tụy, bệnh u nhú, u cận hạch, ung thư khoang cạnh mũi, ung thư khoang mũi, ung thư tuyến cận giáp, ung thư dương vật, ung thư hầu, u tế bào ưa crôm, khối u nhu mô tuyến tủy biệt hóa vừa, u nguyên bào tuyến tủy, khối u tuyến yên, khối u tương bào, u nguyên bào màng phổi-phổi, ung thư vú, u lympho hệ thần kinh trung ương (CNS) nguyên phát, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư tế bào thận, ung thư bề thận, ung thư niệu quản, ung thư tế bào chuyển tiếp, u nguyên bào võng mạc, sacom cơ vân, ung thư tuyến nước bọt, sacom, hội chứng Sézary, ung thư da, ung thư phổi tế bào

nhỏ, ung thư ruột non, sacom mô mềm, caxinom tế bào vảy, ung thư cổ dạng vảy không rõ nguồn gốc, ung thư dạ dày, khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát trên lều tiểu não, u lympho tế bào T, ung thư tinh hoàn, ung thư họng, u tuyến ức, caxinom tuyến ức, ung thư tuyến giáp, ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, khối u lá nuôi thời kỳ mang thai, ung thư bất thường, không rõ nguồn gốc ở trẻ em, ung thư niệu đạo, ung thư tử cung, sacom tử cung, đại globulin-huyết Waldenström, hoặc khối u Wilms.

Theo một số phương án nhất định, bệnh ung thư được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế là nhiều bệnh trong số bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư bàng quang, ung thư vú, ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), ung thư thực quản, ung thư thuộc dạ dày, ung thư phổi, u hắc sắc tố, u trung biểu mô, caxinom phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận, hoặc ung thư da.

Theo một số phương án nhất định, bệnh ung thư được điều trị bằng phương pháp theo sáng chế là nhiều bệnh trong số bạch cầu tủy bào cấp tính (AML), ung thư vú, ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (CML), ung thư thực quản, ung thư thuộc dạ dày, ung thư phổi, u hắc sắc tố, caxinom phổi không tế bào nhỏ (NSCLC), ung thư tụy, ung thư tuyến tiền liệt, hoặc ung thư thận.

Theo một số phương án nhất định, bệnh ung thư được chọn từ ung thư bàng quang, ung thư vú (bao gồm TNBC), ung thư cổ tử cung, ung thư trực tràng-ruột kết, bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính (CLL), u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), ung thư biểu mô tuyến thực quản, u nguyên bào đệm, ung thư đầu và cổ, bệnh bạch cầu (cấp tính và mạn tính), u thần kinh đệm cấp độ thấp, ung thư phổi (bao gồm ung thư biểu mô tuyến, ung thư phổi không tế bào nhỏ, và ung thư biểu mô tế bào dạng vảy), u lympho Hodgkin, u lympho không phải Hodgkin (NHL), khối u melanin, đa u tủy (MM), ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư thận (bao gồm ung thư biểu mô thận loại tế bào sáng và ung thư biểu mô tế bào thận dạng nhú), và ung thư dạ dày.

Liệu pháp điều trị kết hợp là phương thức điều trị quan trọng trong nhiều trường hợp mắc bệnh, như bệnh ung thư. Các tiến bộ khoa học gần đây đã làm tăng sự hiểu biết về các quá trình sinh lý bệnh mà thông qua đó các bệnh này và các bệnh phức tạp khác phát triển. Hiểu biết ngày càng tăng này đã thúc đẩy việc phát triển phương pháp trị liệu

mới sử dụng hỗn hợp các thuốc nhằm vào nhiều đích trị liệu để cải thiện đáp ứng với điều trị, làm giảm thiểu sự phát triển tính kháng, hoặc giảm thiểu sự kiện bất lợi. Trong các trường hợp trong đó liệu pháp điều trị kết hợp tạo ra các ưu điểm trị liệu đáng kể, thì sự quan tâm đến việc phát triển các hỗn hợp với các thuốc nghiên cứu mới, như chất ức chế arginaza đang ngày càng tăng.

Khi xem xét việc sử dụng nhiều chất trị liệu cùng nhau, cần phải quan tâm đến loại tương tác thuốc nào sẽ quan sát thấy. Tác động này có thể tăng cường (khi tác dụng của thuốc tăng lên) hoặc đối kháng (khi tác dụng của thuốc bị giảm) hoặc tác dụng phụ mới có thể được tạo ra, tác dụng phụ mới này không được tạo ra khi sử dụng các thuốc này một mình.

Khi tương tác này làm tăng hiệu quả của một hoặc hai thuốc, thì mức hiệu quả cuối cùng của thuốc kết hợp sẽ lớn hơn so với sử dụng thuốc một mình có thể được tính toán, theo đó thu được chỉ số được gọi là “chỉ số kết hợp” (CI) (Chou and Talalay, 1984). Chỉ số kết hợp bằng hoặc gần bằng 1 được xem là “cộng hợp”; trong khi giá trị lớn hơn 1 được xem là “hiệp đồng”.

Sáng chế mô tả phương pháp điều trị kết hợp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư bao gồm việc dùng chất ức chế arginaza (ví dụ, hợp chất theo sáng chế) và một hoặc nhiều hóa chất trị liệu bổ sung.

Một số phương án nhất định theo sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư bao gồm việc dùng kết hợp hóa chất trị liệu và hợp chất theo sáng chế.

Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu là chất kích thích miễn dịch. Ví dụ, chất kích thích miễn dịch này có thể là chất gây viêm.

Hóa chất trị liệu có thể được cho dùng kết hợp với các chất ức chế arginaza được mô tả ở đây trong phương pháp theo sáng chế bao gồm aminoglutethimide, anastrozol, asparaginaza, AZD5363, Vacxin Bacillus Calmette–Guérin(bcg), bicalutamid, bleomycin, bortezomib, buserelin, busulfan, camptothecin, capecitabin, carboplatin, carfilzomib, carmustin, chlorambucil, cloquin, Cisplatin, cladribin, clodronat, cobimetinib, colchicin, cyclophosphamid, xyproteron, xytarabin, dacarbazin, dactinomycin, daunorubicin, demetoxymiridin, dexamethason, diclofenat, dienestrol, diethylstilbestrol, docetaxel, doxorubicin, epacadostat, epirubicin, erlotinib, estradiol, estramustin, etoposide, everolimus, exemestan, filgrastim, fludarabin, fludrocortison,

flouraxil, fluoxymesteron, flutamit, gemxitabin, genistein, goserelin, hydroxyure, idarubixin, ifosfamid, imatinib, interferon, irinotecan, lenalidomit, letrozol, leucovorin, leuprolit, levamisol, lomustin, lonidamin, mechlorethamin, medroxyprogesteron, megestrol, melphalan, mercaptopurin, mesna, metformin, methotrexat, miltefosin, mitomycin, mitotan, mitoxantron, MK-2206, nilutamit, nocodazol, octreotit, olaparib, oxaliplatin, paclitaxel, pamidronat, pazopanib, pentostatin, perifosin, plicamycin, pomalidomit, porfime, procarbazin, raltitrexed, rituximab, rucaparib, selumetinib, sorafenib, streptozoxin, sunitinib, suramin, talazoparib, tamoxifen, temozolomit, temsirolimus, teniposit, testosterone, thalidomit, thioguanin, thiotepa, titanoxendiclorua, topotecan, trametinib, trastuzumab, tretinoin, veliparib, vinblastin, vincristin, vindesin, hoặc vinorelbin.

Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu có thể được cho dùng với các chất ức chế arginaza được mô tả ở đây trong phương pháp theo sáng chế bao gồm abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab, hoặc tremelimumab.

Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu là ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, hoặc pidilizumab.

Nhiều liệu pháp điều trị kết hợp đã được phát triển để điều trị bệnh ung thư. Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với liệu pháp điều trị kết hợp. Ví dụ về liệu pháp điều trị kết hợp mà hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với được bao gồm trong Bảng 1.

Bảng 1: Liệu pháp điều trị kết hợp nêu làm ví dụ để điều trị bệnh ung thư.

Tên	Chất trị liệu
ABV	Doxorubixin, Bleomycin, Vinblastin
ABVD	Doxorubixin, Bleomycin, Vinblastin, Dacarbazin
AC (Vú)	Doxorubixin, Xyclophosphamid
AC (Sacm)	Doxorubixin, Xisplatin
AC (U nguyên bào thần kinh)	Xyclophosphamid, Doxorubixin
ACE	Xyclophosphamid, Doxorubixin, Etoposít

Tên	Chất trị liệu
ACe	Xyclophosphamit, Doxorubixin
AD	Doxorubixin, Dacarbazin
AP	Doxorubixin, Xisplatin
ARAC-DNR	Xytarabin, Daunorubixin
B-CAVe	Bleomycin, Lomustin, Doxorubixin, Vinblastin
BCVPP	Carmustin, Xyclophosphamit, Vinblastin, Procarbazine, Prednison
BEACOPP	Bleomycin, Etoposide, Doxorubixin, Xyclophosphamit, Vincristin, Procarbazine, Prednison, Filgrastim
BEP	Bleomycin, Etoposide, Xisplatin
BIP	Bleomycin, Xisplatin, Ifosfamide, Mesna
BOMP	Bleomycin, Vincristin, Xisplatin, Mitomycin
CA	Xytarabin, Asparaginase
CABO	Xisplatin, Methotrexate, Bleomycin, Vincristin
CAF	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Flouxuril
CAL-G	Xyclophosphamit, Daunorubixin, Vincristin, Prednison, Asparaginase
CAMP	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Methotrexate, Procarbazine
CAP	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Xisplatin
CaT	Carboplatin, Paclitaxel
CAV	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Vincristin
CAVE ADD	CAV và Etoposide
CA-VP16	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Etoposide
CC	Xyclophosphamit, Carboplatin
CDDP/VP-16	Xisplatin, Etoposide
CEF	Xyclophosphamit, Epirubicin, Flouxuril
CEPP(B)	Xyclophosphamit, Etoposide, Prednison, có hoặc không có/ Bleomycin
CEV	Xyclophosphamit, Etoposide, Vincristin
CF	Xisplatin, Flouxuril hoặc Carboplatin Flouxuril
CHAP	Xyclophosphamit hoặc Xyclophosphamit, Altretamine, Doxorubixin, Xisplatin
ChIVPP	Chlorambucil, Vinblastin, Procarbazine, Prednison
CHOP	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Vincristin, Prednison
CHOP-BLEO	Bổ sung Bleomycin vào CHOP
CISCA	Xyclophosphamit, Doxorubixin, Xisplatin
CLD-BOMP	Bleomycin, Xisplatin, Vincristin, Mitomycin
CMF	Methotrexate, Flouxuril, Xyclophosphamit
CMFP	Xyclophosphamit, Methotrexate, Flouxuril, Prednison
CMFVP	Xyclophosphamit, Methotrexate, Flouxuril, Vincristin, Prednison
CMV	Xisplatin, Methotrexate, Vinblastin
CNF	Xyclophosphamit, Mitoxantron, Flouxuril
CNOP	Xyclophosphamit, Mitoxantron, Vincristin, Prednison
COB	Xisplatin, Vincristin, Bleomycin

Tên	Chất trị liệu
CODE	Xisplatin, Vincristin, Doxorubixin, Etoposit
COMLA	Xyclophosphamit, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin, Xytarabin
COMP	Xyclophosphamit, Vincristin, Methotrexat, Prednison
Chế độ Cooper	Xyclophosphamit, Methotrexat, Flouraxil, Vincristin, Prednison
COP	Xyclophosphamit, Vincristin, Prednison
COPE	Xyclophosphamit, Vincristin, Xisplatin, Etoposit
COPP	Xyclophosphamit, Vincristin, Procarbazin, Prednison
CP(Bệnh bạch cầu lympho bào mạn tính)	Chlorambuxil, Prednison
CP (Ung thư buồng trứng)	Xyclophosphamit, Xisplatin
CT	Xisplatin, Paclitaxel
CVD	Xisplatin, Vinblastin, Dacarbazin
CVI	Carboplatin, Etoposit, Ifosfamid, Mesna
CVP	Xyclophosphamit, Vincristin, Prednisom
CVPP	Lomustin, Procarbazin, Prednison
CYVADIC	Xyclophosphamit, Vincristin, Doxorubixin, Dacarbazin
DA	Daunorubixin, Xytarabin
DAT	Daunorubixin, Xytarabin, Thioguanin
DAV	Daunorubixin, Xytarabin, Etoposit
DCT	Daunorubixin, Xytarabin, Thioguanin
DHAP	Xisplatin, Xytarabin, Dexamethason
DI	Doxorubixin, Ifosfamid
DTIC/Tamoxifen	Dacarbazin, Tamoxifen
DVP	Daunorubixin, Vincristin, Prednison
EAP	Etoposit, Doxorubixin, Xisplatin
EC	Etoposit, Carboplatin
EFP	Etoposit, Flouraxil, Xisplatin
ELF	Etoposit, Leucovorin, Flouraxil
EMA 86	Mitoxantron, Etoposit, Xytarabin
EP	Etoposit, Xisplatin
EVA	Etoposit, Vinblastin
FAC	Flouraxil, Doxorubixin, Xyclophosphamit
FAM	Flouraxil, Doxorubixin, Mitomycin
FAMTX	Methotrexat, Leucovorin, Doxorubixin
FAP	Flouraxil, Doxorubixin, Xisplatin
F-CL	Flouraxil, Leucovorin
FEC	Flouraxil, Xyclophosphamit, Epirubixin
FED	Flouraxil, Etoposit, Xisplatin
FL	Flutamid, Leuprolit
FZ	Flutamid, Mô cấy Goserelin axetat
HDMTX	Methotrexat, Leucovorin
Hexa-CAF	Altretamin, Xyclophosphamit, Methotrexat, Flouraxil

Tên	Chất trị liệu
ICE-T	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposit, Paclitaxel, Mesna
IDMTX/6-MP	Methotrexat, Mercaptopurin, Leucovorin
IE	Ifosfamid, Etoposit, Mesna
IfoVP	Ifosfamid, Etoposit, Mesna
IPA	Ifosfamid, Xisplatin, Doxorubixin
M-2	Vincristin, Carmustin, Xyclophosphamid, Prednison, Melphalan
MAC-III	Methotrexat, Leucovorin, Dactinomycin, Xyclophosphamid
MACC	Methotrexat, Doxorubixin, Xyclophosphamid, Lomustin
MACOP-B	Methotrexat, Leucovorin, Doxorubixin, Xyclophosphamid, Vincristin, Bleomycin, Prednison
MAID	Mesna, Doxorubixin, Ifosfamid, Dacarbazin
m-BACOD	Bleomycin, Doxorubixin, Xyclophosphamid, Vincristin, Dexamethason, Methotrexat, Leucovorin
MBC	Methotrexat, Bleomycin, Xisplatin
MC	Mitoxantron, Xytarabin
MF	Methotrexat, Flouraxil, Leucovorin
MICE	Ifosfamid, Carboplatin, Etoposit, Mesna
MINE	Mesna, Ifosfamid, Mitoxantron, Etoposit
mini-BEAM	Carmustin, Etoposit, Xytarabin, Melphalan
MOBP	Bleomycin, Vincristin, Xisplatin, Mitomycin
MOP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine
MOPP	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison
MOPP/ABV	Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazine, Prednison, Doxorubixin, Bleomycin, Vinblastin
MP (đa u tủy)	Melphalan, Prednison
MP (ung thư tuyến tiền liệt)	Mitoxantron, Prednison
MTX/6-MO	Methotrexat, Mercaptopurin
MTX/6-MP/VP	Methotrexat, Mercaptopurin, Vincristin, Prednison
MTX-CDDPAdr	Methotrexat, Leucovorin, Xisplatin, Doxorubixin
MV (ung thư vú)	Mitomycin, Vinblastin
MV (bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính)	Mitoxantron, Etoposit
M-VAC Methotrexat	Vinblastin, Doxorubixin, Xisplatin
MVP Mitomycin	Vinblastin, Xisplatin
MVPP	Mechlorethamin, Vinblastin, Procarbazine, Prednison
NFL	Mitoxantron, Flouraxil, Leucovorin
NOVP	Mitoxantron, Vinblastin, Vincristin
OPA	Vincristin, Prednison, Doxorubixin
OPPA	Bổ sung Procarbazine vào OPA.
PAC	Xisplatin, Doxorubixin
PAC-I	Xisplatin, Doxorubixin, Xyclophosphamid
PA-CI	Xisplatin, Doxorubixin

Tên	Chất trị liệu
PC	Paclitaxel, Carboplatin hoặc Paclitaxel, Xisplatin
PCV	Lomustin, Procarbazin, Vincristin
PE	Paclitaxel, Estramustin
PFL	Xisplatin, Flouraxil, Leucovorin
POC	Prednison, Vincristin, Lomustin
ProMACE	Prednison, Methotrexat, Leucovorin, Doxorubixin, Xyclophosphamit, Etoposit
ProMACE/cytaBOM	Prednison, Doxorubixin, Xyclophosphamit, Etoposit, Xytarabin, Bleomyxin, Vincristin, Methotrexat, Leucovorin, Cotrimoxazol
PRoMACE/MOPP	Prednison, Doxorubixin, Xyclophosphamit, Etoposit, Mechlorethamin, Vincristin, Procarbazin, Methotrexat, Leucovorin
Pt/VM	Xisplatin, Teniposit
PVA	Prednison, Vincristin, Asparaginaza
PVB	Xisplatin, Vinblastin, Bleomyxin
PVDA	Prednison, Vincristin, Daunorubixin, Asparaginaza
SMF	Streptozoxin, Mitomyxin, Flouraxil
TAD	Mechlorethamin, Doxorubixin, Vinblastin, Vincristin, Bleomyxin, Etoposit, Prednison
TCF	Paclitaxel, Xisplatin, Flouraxil
TIP	Paclitaxel, Ifosfamid, Mesna, Xisplatin
TTT	Methotrexat, Xytarabin, Hydrocortison
Topo/CTX	Xyclophosphamit, Topotecan, Mesna
VAB-6	Xyclophosphamit, Dactinomycin, Vinblastin, Xisplatin, Bleomyxin
VAC	Vincristin, Dactinomycin, Xyclophosphamit
VACAdr	Vincristin, Xyclophosphamit, Doxorubixin, Dactinomycin, Vincristin
VAD	Vincristin, Doxorubixin, Dexamethason
VATH	Vinblastin, Doxorubixin, Thiotepa, Flouxymesteron
VBAP	Vincristin, Carmustin, Doxorubixin, Prednison
VBCMP	Vincristin, Carmustin, Melphalan, Xyclophosphamit, Prednison
VC	Vinorelbin, Xisplatin
VCAP	Vincristin, Xyclophosphamit, Doxorubixin, Prednison
VD	Vinorelbin, Doxorubixin
VelP	Vinblastin, Xisplatin, Ifosfamid, Mesna
VIP	Etoposit, Xisplatin, Ifosfamid, Mesna
VM	Mitomyxin, Vinblastin
VMCP	Vincristin, Melphalan, Xyclophosphamit, Prednison
VP	Etoposit, Xisplatin
V-TAD	Etoposit, Thioguanin, Daunorubixin, Xytarabin
5 + 2	Xytarabin, Daunorubixin, Mitoxantron
7 + 3	Xytarabin với/ Daunorubixin hoặc Idarubixin hoặc Mitoxantron

Tên	Chất trị liệu
"8 trong 1"	Metylprednisolon, Vincristin, Lomustin, Procarbazin, Hydroxyure, Xisplatin, Xytarabin, Dacarbazin

Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu được sử dụng kết hợp được chọn từ chất ức chế enzym chuyển hóa, như chất vận chuyển glucoza, hexokinaza, pyruvatkinaza M2, lactatdehydroaza 1 hoặc 2, pyruvat dehydroaza kinaza, synthaza axit béo và glutaminaza. Theo một số phương án, chất ức chế ức chế lactat dehydroaza 1 hoặc 2, hoặc glutaminaza. Theo một số phương án nhất định, chất ức chế là CB-839.

Tác nhân đích miễn dịch (còn được biết là chất miễn dịch ung thư) hoạt động chống lại các khối u bằng cách điều biến tế bào miễn dịch. Lĩnh vực miễn dịch trị liệu ung thư ngày càng tăng nhanh chóng, với đích mới không ngừng được nhận diện (Chen and Mellman, 2013; Morrissey et al., 2016; Kohrt et al., 2016). Sáng chế đề xuất tổ hợp của chất miễn dịch ung thư và chất ức chế glutaminaza.

Ví dụ của chất miễn dịch ung thư chứa các chất điều biến điểm kiểm tra miễn dịch như 2B4, 4-1BB (CD137), AaR, B7-H3, B7-H4, BAFRR, BTLA, CD2, CD7, CD27, CD28, CD30, CD40, CD80, phôi tử CD83, CD86, CD160, CD200, CDS, CEACAM, CTLA-4, GITR, HVEM, ICAM-1, KIR, LAG-3, LAIR1, LFA-1 (CD11a/CD18), LIGHT, NKG2C, NKp80, OX40, PD-1, PD-L1, PD-L2, SLAMF7, TIGR β , TIGIT, Tim3 và VISTA.

Chất miễn dịch ung thư có thể ở dạng của kháng thể, peptit, các phân tử nhỏ hoặc virus.

Theo một số phương án, hóa chất trị liệu được cho dùng kết hợp là chất trị liệu miễn dịch ung thư, như chất ức chế của arginaza, CTLA-4, indoleamin 2,3-dioxygenaza, và/hoặc PD-1/PD-L1. Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu miễn dịch ung thư là abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, alemtuzumab, anatumomab mafenatox, apolizumab, atezolizumab, avelumab, blinatumomab, BMS-936559, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, MED14736, MPDL3280A, nivolumab, ocaratuzumab, ofatumumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, rituximab, ticilimumab, samalizumab, hoặc tremelimumab. Theo cách khác, chất trị liệu miễn dịch ung thư là abagovomab, adecatumumab, afutuzumab, anatumomab

mafenatox, apolizumab, atezolizumab, blinatumomab, catumaxomab, durvalumab, epacadostat, epratuzumab, indoximod, inotuzumab, ozogamicin, intelumumab, ipilimumab, isatuximab, lambrolizumab, nivolumab, ocaratuzumab, olatatumab, pembrolizumab, pidilizumab, ticilimumab, samalizumab, hoặc tremelimumab. Theo một số phương án, chất miễn dịch ung thư là indoximod, ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, hoặc pidilizumab. Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu miễn dịch ung thư là ipilimumab.

Ví dụ về chất miễn dịch ung thư được bộc lộ ở Adams, J. L. *et al.* “Big Opportunities for Small Molecules in Immuno-Oncology” *Nature Reviews Drug Discovery* 2015, 14, page 603-621, nội dung của các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu được cho dùng kết hợp là chất gây viêm. Theo một số phương án nhất định, chất gây viêm được cho dùng với các chất ức chế arginaza theo sáng chế là xytokin hoặc chemokin.

Các xytokin gây viêm được sản xuất chủ yếu bởi đại thực bào được hoạt hóa và có liên quan đến sự tăng cường điều chỉnh của phản ứng viêm. Ví dụ về các xytokin gây viêm bao gồm IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , và IFN- γ .

Chemokin là nhóm của các xytokin nhỏ. Các chemokin gây viêm xúc tiến sự bổ sung và hoạt hóa của nhiều dòng của tế bào bạch cầu (ví dụ, tế bào bạch huyết, đại thực bào). Chemokin có liên quan đến công thức cấu tạo chính và chia sẻ một số phần dư axit amin được duy trì. Cụ thể là, các chemokin thường bao gồm hai hoặc bốn phần dư xystein góp phần vào công thức cấu tạo ba chiều qua sự tạo thành của liên kết disulfua. Chemokin có thể được phân loại ở một trong bốn nhóm: các chemokin C-C, các chemokin C-X-C, các chemokin C, và các chemokin C-X₃-C. Các chemokin C-X-C bao gồm số chất hóa ứng động có hiệu lực và chất hoạt hóa của bạch cầu trung tính, như interleukin 8 (IL-8), PF4 và peptit 2 hoạt hóa bạch cầu trung tính (NAP-2). Các chemokin C-C bao gồm, ví dụ, RANTES (T được kiểm soát hoạt hóa, bình thường được biểu hiện và được tiết – Regulated on Activation, Normal T Expressed and Secreted), protein gây viêm đại thực bào 1-alpha và 1-beta (MIP-1 α và MIP-1 β), eotaxin và protein có ái lực hóa học với bạch cầu đơn nhân ở người từ 1 đến 3 (MCP-1, MCP-2, MCP-3), mà được đặc trưng là chất hóa ứng động và chất hoạt hóa của bạch cầu đơn nhân to hoặc

tế bào bạch huyết. Theo đó, ví dụ về các chemokin gây viêm bao gồm MIP-1 α , MIP-1 β , MIP-1 γ , MCP-1, MCP-2, MCP-3, IL-8, PF4, NAP-2, RANTES, CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CXCL2, CXCL8, và CXCL10.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa ung thư còn bao gồm việc sử dụng một hoặc nhiều phương pháp điều trị ung thư không hóa chất, như trị liệu chiếu xạ, phẫu thuật, cắt bỏ nhiệt, trị liệu siêu âm tập trung, liệu pháp lạnh, hoặc sự kết hợp của các phương pháp này.

Các con đường tế bào hoạt động phức tạp hơn so với các con đường “cao tốc”. Có nhiều phần dư thừa, hoặc các con đường thay thế, mà được hoạt hóa để đáp ứng lại tình trạng ức chế của con đường. Phần dư thừa này thúc đẩy sự xuất hiện các tế bào hoặc sinh vật có khả năng kháng dưới áp suất chọn lọc của tác nhân đích, dẫn đến sự kháng thuốc và tái phát lâm sàng.

Theo một số phương án nhất định theo sáng chế, hóa chất trị liệu được sử dụng đồng thời với chất ức chế arginaza. Theo một số phương án nhất định, hóa chất trị liệu được sử dụng trong khoảng 5 phút đến trong khoảng 168 giờ trước hoặc sau chất ức chế arginaza.

Sáng chế mô tả liệu pháp điều trị kết hợp chứa chất miễn dịch ung thư được chọn từ chất ức chế của CTLA-4, indoleamin 2,3-dioxygenaza, và PD-1/PD-L1, và chất ức chế arginaza có công thức (I). Theo một số phương án nhất định, liệu pháp điều trị kết hợp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, rối loạn miễn dịch, hoặc bệnh nhiễm mạn tính.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh miễn dịch, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih), hoặc được phẩm chứa hợp chất này.

Theo một số phương án nhất định, bệnh miễn dịch được chọn từ viêm cột sống dính khớp, bệnh Crohn, hồng ban nút phong (ENL), bệnh mảnh ghép chống lại ký chủ (GVHD), hội chứng suy mòn do HIV, lupus ban đỏ, thải bỏ ghép cơ quan, chứng sau tăng hồng cầu, bệnh vảy nến, bệnh viêm khớp vảy nến, loét miệng tái diễn aphthous, viêm khớp dạng thấp (RA), viêm lở miệng tái hồi dữ dội, xơ cứng toàn thân, và xơ cứng củ.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh miễn dịch còn bao gồm việc sử dụng kết hợp chất trị liệu miễn dịch ung thư, như được mô tả trên đây.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh nhiễm mạn tính, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có Công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih), hoặc dược phẩm chứa hợp chất này.

Theo một số phương án nhất định, bệnh nhiễm mạn tính được chọn từ nhiễm trùng bàng quang, hội chứng mệt mỏi kinh niên, virus cytomegalo/virus epstein barr, đau cơ xơ hóa, virus viêm gan B (HBV), virus viêm gan C (HCV), virus HIV/AIDS, bệnh nhiễm mycohuyết tương, và nhiễm trùng đường tiết niệu.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm trùng mạn tính còn bao gồm việc sử dụng kết hợp chất trị liệu miễn dịch ung thư, như được mô tả trên đây.

Arginaza đóng nhiều vai trò chính trong cơ thể. Ngoài điều biến đáp ứng miễn dịch, arginaza có liên quan đến việc điều chỉnh nồng độ nitric oxit ảnh hưởng đến sự giãn mạch và giãn phế quản (Jung et al., 2010; Morris, 2010). Chứng xơ hóa và việc sửa đổi cũng dựa vào hoạt tính arginaza có chức năng trong quá trình phía trước để sản xuất prolin, collagen và polyamin (Kitowska et al., 2008; Grasemann et al., 2015).

Theo một số phương án nhất định, sáng chế mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh có liên quan đến biểu hiện hoặc hoạt tính của arginaza I, arginaza II, hoặc tổ hợp của chúng ở đối tượng, bao gồm việc cho đối tượng dùng lượng có hiệu quả điều trị bệnh của ít nhất một chất có công thức (I), hoặc muối được dụng hoặc chất đồng phân lập thể của chúng.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ rối loạn tim mạch, rối loạn sinh dục, rối loạn lành vết thương, rối loạn dạ dày-ruột non, rối loạn tự miễn, rối loạn miễn dịch, nhiễm trùng, rối loạn phổi và rối loạn tiêu máu.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn tim mạch được chọn từ tăng huyết áp đại tuần hoàn, bệnh phổi mô kẽ, tăng áp động mạch phổi

(PAH), tăng áp động mạch phổi ở chỗ cao, tổn thương do thiếu máu cục bộ (IR), nhồi máu cơ tim, và xơ vữa động mạch.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là tăng áp động mạch phổi (PAH).

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là nhồi máu cơ tim hoặc xơ vữa động mạch.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn phổi được chọn từ xơ phổi do hóa chất, xơ phổi vô căn, bệnh xơ nang, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), và bệnh hen.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn tự miễn được chọn từ viêm não tủy, đa xơ cứng, hội chứng chống phospholipit 1, thiếu máu mất hồng cầu tự miễn dịch, viêm đa dây thần kinh hủy myelin mạn tính, viêm da dạng mụn rộp, viêm bì cơ, bệnh nhược cơ, bệnh da phỏng nặng, viêm khớp dạng thấp, hội chứng người cứng, bệnh đái tháo đường týp 1, viêm cột sống dính khớp, huyết cầu tố niệu kịch phát ban đêm (PNH), huyết cầu tố niệu kịch phát cảm lạnh, thiếu máu tan máu tự miễn nghiêm trọng, và hội chứng Goodpasture.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn miễn dịch được chọn từ rối loạn chức năng tế bào T qua trung gian tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC), virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV), viêm não tủy tự miễn, và phản ứng truyền không phù hợp ABO.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn chức năng tế bào T qua trung gian tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy xương (MDSC).

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn tiêu máu được chọn từ bệnh hồng cầu hình liềm, bệnh thiếu máu vùng biển, bệnh hồng cầu hình cầu di truyền, bệnh hồng cầu hình răng cưa, thiếu pyruvat kinaza thiếu máu tan máu với bệnh lý vi mạch, thiếu máu do nhiễm trùng, tim phổi nhân tạo và thiếu máu do van tim cơ học, và thiếu máu do hóa chất.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn dạ dày-ruột được chọn từ rối loạn chuyển động dạ dày-ruột non, ung thư thuộc dạ dày, bệnh viêm ruột, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, và bệnh loét thuộc dạ dày.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn sinh dục được chọn từ bệnh Peyronie và rối loạn chức năng cương.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là bệnh nhiễm được chọn từ bệnh nhiễm ký sinh trùng, bệnh nhiễm virus, và bệnh nhiễm khuẩn. Theo một số phương án nhất định bệnh nhiễm khuẩn là bệnh lao.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là tổn thương do thiếu máu cục bộ (IR) được chọn từ IR gan, IR thận, và IR cơ tim.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh được chọn từ viêm bệnh thận, bệnh vẩy nến, bệnh Leishmania, bệnh thoái hóa thần kinh, sự lành vết thương, virus suy giảm miễn dịch ở người (HIV), virus viêm gan B (HBV), bệnh nhiễm *H. pylori*, rối loạn hóa xơ, viêm khớp, bệnh nấm Candida, bệnh nha chu, u sùi, bệnh amidan vòm, bệnh ngủ châu Phi và bệnh Chagas.

Theo một số phương án nhất định, bệnh hoặc tình trạng bệnh là rối loạn sự lành vết thương được chọn từ sự lành vết thương đã nhiễm khuẩn và không nhiễm khuẩn.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp nhận diện chất trị liệu hữu hiệu để làm tăng mức arginin trong khối u, bao gồm:

- a) xác định mức arginin thứ nhất trong khối u;
- b) cho khối u tiếp xúc với chất trị liệu, như hợp chất có công thức (I); và
- c) xác định mức arginin thứ hai trong khối u;

trong đó khi mức arginin thứ hai cao hơn mức arginin thứ nhất, thì chất trị liệu này là hữu hiệu để làm tăng mức arginin trong khối u.

Theo một số phương án nhất định, phương pháp này được tiến hành *in vitro*. Theo các phương án thay thế, phương pháp này được tiến hành *in vivo*.

Theo một số phương án nhất định (ví dụ, khi phương pháp được tiến hành *in vivo*), bước cho khối u tiếp xúc với chất trị liệu bao gồm dùng chất trị liệu cho đối tượng. Theo một số phương án nhất định, đối tượng có thể là người.

Mức arginin có thể được xác định, ví dụ, bằng HPLC, phổ khối, LCMS, hoặc các kỹ thuật phân tích khác đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật

này. Sáng chế cũng mô tả phương pháp nhận diện chất trị liệu hữu hiệu để làm tăng mức arginin trong khối u ở đối tượng, bao gồm:

- a) xác định mức arginin thứ nhất trong khối u của đối tượng;
- b) cho đối tượng dùng chất trị liệu, như hợp chất có công thức (I); và
- c) xác định mức arginin thứ hai trong khối u của đối tượng;

trong đó khi mức arginin thứ hai cao hơn mức arginin thứ nhất, thì chất trị liệu này là hữu hiệu để làm tăng mức arginin trong khối u của đối tượng.

Theo một số phương án nhất định, việc dùng bao gồm dùng chất trị liệu qua đường miệng. Theo cách khác, bước dùng có thể bao gồm dùng chất trị liệu ngoài đường tiêu hóa. Các phương pháp sử dụng khác được bàn luận ở đây.

Theo một số phương án nhất định, đối tượng là người.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “trong khối u” chỉ toàn bộ khối lượng khối u và vi môi trường khối u. Ví dụ, khối lượng khối u có thể bao gồm, nhưng không giới hạn theo cách bất kỳ ở, tế bào ung thư (khối u), tế bào T, đại thực bào, và tế bào đệm. “Vi môi trường khối u” là thuật ngữ đã được thừa nhận trong lĩnh vực kỹ thuật này và chỉ môi trường tế bào trong đó khối u tồn tại, và bao gồm, ví dụ, mạch máu bao quanh, tế bào miễn dịch, các tế bào khác, nguyên bào sợi, phân tử truyền tín hiệu, và chất nền ngoại bào. Do đó, việc xác định arginin “trong khối u” chỉ việc xác định arginin trong khối lượng khối u hoặc trong vi môi trường của nó.

Do đó, theo một số phương án nhất định của các phương pháp được mô tả ở đây, mức arginin thứ nhất và thứ hai được xác định trong tế bào khối u.

Theo các phương án khác, mức arginin thứ nhất và thứ hai được xác định trong tế bào đệm có liên quan đến khối u.

Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu là hợp chất có công thức (I). Ví dụ về hợp chất được mô tả ở đây.

Theo một số phương án nhất định trong đó chất trị liệu là hữu hiệu để làm tăng mức arginin trong khối u, chất trị liệu này có thể hiệu quả để điều trị khối u.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp đánh giá đáp ứng của khối u với chất trị liệu arginin, bao gồm:

- a) xác định mức arginin thứ nhất trong khối u của bệnh nhân ung thư;
- b) cho bệnh nhân dùng chất trị liệu arginin; và
- c) xác định mức arginin thứ hai trong khối u của bệnh nhân, nhờ đó đánh giá đáp ứng của khối u với chất trị liệu arginin.

Theo một số phương án nhất định, nếu mức arginin thứ hai cao hơn mức arginin thứ nhất, thì khối u là đáp ứng với (tức là, được điều trị bằng) chất trị liệu arginin. Sự tăng arginin trong khối lượng khối u hoặc trong vi môi trường khối u có thể biểu thị sự tăng số lượng tế bào T gây độc tế bào hoặc tăng hoạt tính tế bào T gây độc tế bào.

“Chất trị liệu arginin” như được sử dụng ở đây, nghĩa là chất trị liệu có thể gây tăng mức arginin trong hệ thống quan tâm (ví dụ, khối lượng khối u và vi môi trường của nó). Tốt hơn là, chất trị liệu arginin là chất ức chế arginaza. Tốt hơn nữa là, chất ức chế arginaza là hợp chất có công thức (I).

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp đánh giá đánh giá hiệu quả chống ung thư của chất trị liệu arginin, bao gồm:

- a) xác định mức arginin thứ nhất trong khối u của bệnh nhân ung thư;
- b) cho bệnh nhân dùng chất trị liệu arginin; và
- c) xác định mức arginin thứ hai trong khối u của bệnh nhân, nhờ đó đánh giá hiệu quả chống ung thư của chất trị liệu arginin.

Theo một số phương án nhất định, khi mức arginin thứ hai cao hơn mức arginin thứ nhất, thì chất trị liệu arginin là hiệu quả để điều trị ung thư ở bệnh nhân.

Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu arginin là chất ức chế arginaza.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa dùng kết hợp lượng có hiệu quả điều trị bệnh chất trị liệu arginin và một hoặc nhiều hóa chất trị liệu bổ sung.

Theo một số phương án nhất định, việc sử dụng chất trị liệu arginin tác dụng làm tăng mức arginin trong khối u của đối tượng tương ứng với mức arginin trong khối u trước khi sử dụng.

Tương tự, việc sử dụng chất trị liệu arginin có thể làm tăng mức arginin trong tế bào đệm có liên quan đến khối u của đối tượng so với mức arginin trong tế bào đệm trước khi sử dụng.

Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu arginin là chất ức chế arginaza. Nhiều chất ức chế arginaza nêu làm ví dụ được mô tả ở đây. Theo các phương án cụ thể, chất ức chế arginaza là hợp chất có công thức cấu tạo của công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih, mà được mô tả ở đây.

Theo các phương án khác, sáng chế mô tả phương pháp để đánh giá hiệu quả chống ung thư của chế độ trị liệu kết hợp, bao gồm:

- a) xác định mức arginin thứ nhất trong khối u của bệnh nhân ung thư;
- b) cho bệnh nhân dùng kết hợp chất trị liệu arginin và một hoặc nhiều hóa chất trị liệu bổ sung; và
- c) xác định mức arginin thứ hai trong khối u của bệnh nhân, nhờ đó đánh giá hiệu quả chống ung thư của chế độ trị liệu kết hợp.

Theo một số phương án nhất định, khi mức arginin thứ hai cao hơn mức arginin thứ nhất, sau đó chế độ liệu pháp điều trị kết hợp là hiệu quả để điều trị ung thư ở bệnh nhân.

Theo một số phương án nhất định, chất trị liệu arginin được sử dụng trong chế độ liệu pháp điều trị kết hợp là chất ức chế arginaza, như hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih.

Theo một số phương án nhất định, chế độ liệu pháp điều trị kết hợp là hiệu quả hơn so với chế độ trị liệu của chất ức chế arginaza dưới dạng chất đơn lẻ, hoặc chế độ trị liệu của hóa chất trị liệu bổ sung dưới dạng chất đơn lẻ.

Các định nghĩa

Thuật ngữ “axyl” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm được biểu thị bởi công thức chung hydrocarbylC(O)-, tốt hơn là alkylC(O)-.

Thuật ngữ “axylamino” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm amino được thể bằng nhóm axyl và có thể được mô tả, ví dụ, bằng công thức hydrocarbylC(O)NH-.

Thuật ngữ “axyloxy” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm được biểu thị bởi công thức chung hydrocarbonylC(O)O-, tốt hơn là alkylC(O)O-.

Thuật ngữ “alkoxy” chỉ nhóm alkyl, tốt hơn là nhóm alkyl bậc thấp, có oxy được gắn vào đó. Nhóm alkoxy đại diện bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, tert-butoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm alkoxy và có thể được biểu thị bởi công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “alkenyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết đôi và được dự định bao gồm cả “alkenyl không được thế” và “alkenyl được thế”, alkenyl được thế chỉ gốc alkenyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkenyl. Các phần tử thế này có thể xuất hiện trên một hoặc nhiều cacbon mà được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết đôi. Hơn nữa, các phần tử thế này bao gồm tất cả các phần tử thế được dự tính cho nhóm alkyl, như được bàn luận dưới đây, ngoại trừ khi độ ổn định không cho phép. Ví dụ, việc thế nhóm alkenyl bằng một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxycyl, aryl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl được dự tính.

Nhóm “alkyl” hoặc “alkan” là hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh không thơm no hoàn toàn. Thông thường, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến khoảng 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 1 đến khoảng 10 trừ khi được định nghĩa khác đi. Ví dụ về nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh bao gồm metyl, etyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl, pentyl và octyl. Nhóm C₁-C₆ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh còn được gọi là nhóm “alkyl bậc thấp”.

Hơn nữa, thuật ngữ “alkyl” (hoặc “alkyl bậc thấp”) như được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả, ví dụ, và yêu cầu bảo hộ được dự định bao gồm cả “alkyl không được thế” và “alkyl được thế”, alkyl được thế chỉ gốc alkyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung hydrocacbon. Các phần tử thế này, nếu không được chỉ rõ khác đi, có thể bao gồm, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl, hoặc axyl), thiocarbonyl (như thioeste, thioaxetat, hoặc thioformat), alkoxyl, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amino, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroxycyl, aralkyl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại. Người

có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các gốc được thế trên mạch hydrocacbon bản thân chúng có thể được thế, nếu thích hợp. Chẳng hạn, phần tử thế của alkyl được thế có thể bao gồm các dạng được thế và không được thế của amino, azido, imino, amido, phosphoryl (bao gồm phosphonat và phosphinat), sulfonyl (bao gồm sulfat, sulfonamido, sulfamoyl và sulfonat), và nhóm silyl, cũng như ete, alkylthio, cacbonyl (bao gồm keton, aldehyt, carboxylat, và este), $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$ và các nhóm tương tự. Alkyl được thế nêu làm ví dụ được mô tả dưới đây. Xycloalkyl có thể được thế tiếp bằng alkyl, alkenyl, alkoxy, alkylthio, aminoalkyl, alkyl được thế cacbonyl, $-\text{CF}_3$, $-\text{CN}$, và các nhóm tương tự.

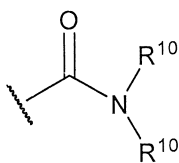
Thuật ngữ " C_{x-y} " khi được sử dụng chung với gốc hóa học, như, axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy được dự định bao gồm nhóm chứa từ x đến y cacbon trong chuỗi. Ví dụ, thuật ngữ " $\text{C}_{x-y}\text{alkyl}$ " chỉ nhóm hydrocacbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng và nhóm alkyl mạch nhánh chứa từ x đến y cacbon trong chuỗi, bao gồm nhóm haloalkyl như triflometyl và 2,2,2-trifloetyl, v.v.. C_0 alkyl biểu thị hydro trong đó nhóm này ở vị trí đầu tận, chỉ liên kết nếu ở bên trong. Thuật ngữ " $\text{C}_{2-y}\text{alkenyl}$ " và " $\text{C}_{2-y}\text{alkynyl}$ " chỉ nhóm béo không no được thế hoặc không được thế có chiều dài tương tự và khả năng thế có thể có như alkyl được mô tả trên đây, nhưng chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba, một cách tương ứng.

Thuật ngữ "alkylamino", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm amino được thế bằng ít nhất một nhóm alkyl.

Thuật ngữ "alkylthio", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm thiol được thế bằng nhóm alkyl và có thể được biểu thị bởi công thức chung alkyl-.

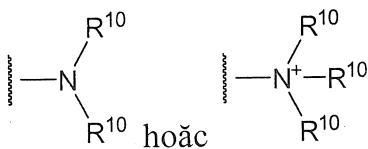
Thuật ngữ "alkynyl", như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm béo chứa ít nhất một liên kết ba và được dự định bao gồm cả "alkynyl không được thế" và "alkynyl được thế", alkynyl được thế chỉ gốc alkynyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của nhóm alkynyl. Các phần tử thế này có thể xuất hiện trên một hoặc nhiều cacbon mà được bao gồm hoặc không được bao gồm trong một hoặc nhiều liên kết ba. Hơn nữa, các phần tử thế này bao gồm tất cả các phần tử thế được dự tính đối với nhóm alkyl, như được bàn luận trên đây, ngoại trừ khi độ ổn định không cho phép. Ví dụ, sự thay thế nhóm alkynyl bởi một hoặc nhiều nhóm alkyl, carboxycyl, aryl, heteroxycyl, hoặc heteroaryl được dự tính.

Thuật ngữ “amit”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm



trong đó mỗi R^{10} độc lập là nhóm hydro hoặc hydrocarbyl, hoặc hai R^{10} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn kết với tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong công thức cấu tạo vòng.

Thuật ngữ “amin” và “amino” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ cả amin được thế và không được thế và muối của nó, ví dụ, gốc có thể được mô tả bởi



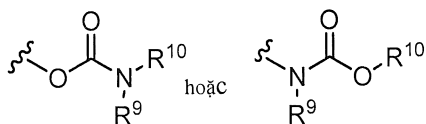
trong đó mỗi R^{10} độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, hoặc hai R^{10} cùng với nguyên tử N mà chúng gắn kết với tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong công thức cấu tạo vòng.

Thuật ngữ “aminoalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm amino.

Thuật ngữ “aralkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây bao gồm nhóm thơm đơn vòng được thế hoặc không được thế trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Tốt hơn là vòng là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có 6 cạnh. Thuật ngữ “aryl” cũng bao gồm hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng dạng vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung đối với hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng này là thơm, ví dụ, vòng dạng vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenanthren, phenol, anilin, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “carbamat” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm



trong đó R^9 và R^{10} độc lập là hydro hoặc nhóm hydrocarbyl, như nhóm alkyl, hoặc R^9 và R^{10} cùng với (các) nguyên tử xen giữa tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong công thức cấu tạo vòng.

Thuật ngữ “vòng cacbon”, và “dạng vòng cacbon”, như được sử dụng ở đây, chỉ vòng no hoặc không no trong đó mỗi nguyên tử của vòng là cacbon. Thuật ngữ vòng cacbon bao gồm cả vòng cacbon thơm và vòng cacbon không thơm. Vòng cacbon không thơm bao gồm cả vòng xycloalkan, trong đó tất cả các nguyên tử cacbon là no, và vòng xycloalken, chứa ít nhất một liên kết đôi. “Vòng cacbon” bao gồm vòng đơn vòng có 5-7 cạnh và vòng hai vòng có 8-12 cạnh. Mỗi vòng của vòng cacbon hai vòng có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Vòng cacbon bao gồm phân tử hai vòng trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử hoặc nhiều hơn có chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “vòng cacbon ngưng tụ” chỉ vòng cacbon hai vòng trong đó mỗi trong số các vòng này có chung hai nguyên tử liên kề với vòng kia. Mỗi vòng của vòng cacbon ngưng tụ có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Theo phương án nêu làm ví dụ, vòng thơm, ví dụ, phenyl, có thể được ngưng tụ với vòng no hoặc không no, ví dụ, xyclohexan, xyclopentan, hoặc xyclohexen. Sự kết hợp bất kỳ của các vòng hai vòng no, không no và thơm, khi hóa trị cho phép, được bao gồm trong định nghĩa về vòng cacbon. Ví dụ về “vòng cacbon” bao gồm xyclopentan, xyclohexan, bixyclo[2,2,1]heptan, 1,5-xyclooctadien, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4,2,0]oct-3-en, naphtalen và adamantan. Ví dụ về vòng cacbon ngưng tụ bao gồm decalin, naphtalen, 1,2,3,4-tetrahydronaphtalen, bixyclo[4,2,0]octan, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-inden và bixyclo[4,1,0]hept-3-en. “Vòng cacbon” có thể được thể ở một hoặc nhiều vị trí bất kỳ có khả năng mang nguyên tử hydro.

Nhóm “xycloalkyl” là hydrocacbon dạng vòng no hoàn toàn. “Xycloalkyl” bao gồm vòng đơn vòng và vòng hai vòng. Thông thường, nhóm xycloalkyl đơn vòng có từ 3 đến khoảng 10 nguyên tử cacbon, thông thường hơn là từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon trừ khi được định nghĩa khác đi. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Xycloalkyl bao gồm phân tử hai vòng trong đó một, hai hoặc ba nguyên tử hoặc nhiều hơn có chung giữa hai vòng. Thuật ngữ “xycloalkyl ngưng

tự” chỉ xycloalkyl hai vòng trong đó mỗi trong số các vòng này có chung hai nguyên tử liền kề với vòng kia. Vòng thứ hai của xycloalkyl hai vòng ngưng tụ có thể được chọn từ vòng no, không no và thơm. Nhóm “xycloalkenyl” là hydrocacbon dạng vòng chứa một hoặc nhiều liên kết đôi.

Thuật ngữ “carboxycyclalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm vòng cacbon.

Thuật ngữ “cacbonat” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm $-\text{OCO}_2\text{-R}^{10}$, trong đó R^{10} là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “carboxy”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm được mô tả bởi công thức $-\text{CO}_2\text{H}$.

Thuật ngữ “este”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{10}$ trong đó R^{10} là nhóm hydrocarbyl.

Thuật ngữ “ete”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm hydrocarbyl được liên kết thông qua oxy với nhóm hydrocarbyl khác. Do đó, phần tử thế ete của nhóm hydrocarbyl có thể là hydrocarbyl-O-. Ete có thể đối xứng hoặc không đối xứng. Ví dụ về ete bao gồm, nhưng không giới hạn ở, dị vòng-O-dị vòng và aryl-O-dị vòng. Ete bao gồm nhóm “alkoxyalkyl”, mà có thể được biểu thị bởi công thức chung alkyl-O-alkyl.

Thuật ngữ “halo” và “halogen” như được sử dụng ở đây nghĩa là halogen và bao gồm clo, flo, brom, và iot.

Thuật ngữ “heteroaralkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm hetaryl.

Thuật ngữ “heteroalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ mạch no hoặc không no của nguyên tử cacbon và ít nhất một nguyên tử khác loại, trong đó không có hai nguyên tử khác loại nào liền kề.

Thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm công thức cấu tạo vòng đơn thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn là vòng có từ 5 đến 7 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có từ 5 đến 6 cạnh, công thức cấu tạo vòng của nó bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là từ một đến bốn nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Thuật ngữ “heteroaryl” cũng bao gồm hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng dạng vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung đối với hai vòng liền kề trong đó ít nhất

một trong số các vòng này là thơm khác loại, ví dụ, vòng dạng vòng kia có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ, pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin, và pyrimidin, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên tử của yếu tố bất kỳ khác với cacbon hoặc hydro. Nguyên tử khác loại được ưu tiên là nito, oxy, và lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroxyclyl”, “dị vòng”, và “dạng dị vòng” chỉ công thức cấu tạo vòng không thơm được thế hoặc không được thế, tốt hơn là vòng có từ 3 đến 10 cạnh, tốt hơn nữa là vòng có từ 3 đến 7 cạnh, công thức cấu tạo vòng của nó bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại, tốt hơn là từ một đến bốn nguyên tử khác loại, tốt hơn nữa là một hoặc hai nguyên tử khác loại. Thuật ngữ “heteroxyclyl” và “dị vòng” cũng bao gồm hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng dạng vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung đối với hai vòng liền kề trong đó ít nhất một trong số các vòng này là dị vòng, ví dụ, vòng dạng vòng kia có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ, piperidin, piperazin, pyrrolidin, morpholin, lacton, lactam, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “(heteroxycloalkyl)alkyl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm dị vòng.

Thuật ngữ “hydrocarbyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm được liên kết thông qua nguyên tử cacbon không có phần tử thế =O hoặc =S, và thường có ít nhất một liên kết cacbon-hydro và khung cacbon chính, nhưng có thể tùy ý bao gồm nguyên tử khác loại. Do đó, các nhóm như metyl, etoxyetyl, 2-pyridyl, và triflometyl được xem là hydrocarbyl đối với các mục đích của sáng chế, nhưng các phần tử thế như axetyl (có phần tử thế =O trên cacbon liên kết) và etoxy (được liên kết thông qua oxy, không phải cacbon) thì không. Nhóm hydrocarbyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở aryl, heteroaryl, vòng cacbon, heteroxyclyl, alkyl, alkenyl, alkynyl, và tổ hợp của chúng.

Thuật ngữ “hydroxyalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm hydroxy.

Thuật ngữ “bậc thấp” khi được sử dụng liên quan đến các gốc hóa học, như, axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy được dự định bao gồm các nhóm trong đó

có mười hoặc ít hơn mười nguyên tử không phải hydro trong phần tử thế, tốt hơn là sáu hoặc ít hơn. “Alkyl bậc thấp”, ví dụ, chỉ nhóm alkyl chứa mười hoặc ít hơn mười nguyên tử cacbon, tốt hơn là sáu hoặc ít hơn. Theo một số phương án nhất định, phần tử thế axyl, axyloxy, alkyl, alkenyl, alkynyl, hoặc alkoxy được xác định trong bản mô tả này tương ứng là axyl bậc thấp, axyloxy bậc thấp, alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, alkynyl bậc thấp, hoặc alkoxy bậc thấp, dù chúng xuất hiện một mình hoặc kết hợp với các phần tử thế khác, như trong các trích dẫn hydroxyalkyl và aralkyl (trong trường hợp này, ví dụ, các nguyên tử trong nhóm aryl không được đếm khi đếm nguyên tử cacbon trong phần tử thế alkyl).

Thuật ngữ “polyxyclyl”, “đa vòng”, và “dạng đa vòng” chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl) trong đó hai hoặc nhiều nguyên tử là chung đối với hai vòng liền kề, ví dụ, các vòng này là “vòng ngưng tụ”. Mỗi trong số các vòng của vòng đa vòng có thể được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án nhất định, mỗi vòng của vòng đa vòng chứa từ 3 đến 10 nguyên tử trong vòng, tốt hơn là từ 5 đến 7.

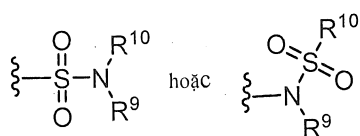
Thuật ngữ “silyl” chỉ gốc silic với ba gốc hydrocarbyl được gắn vào đó.

Thuật ngữ “được thế” chỉ các gốc có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung. Cần phải hiểu rằng “việc thế” hoặc “được thế bằng” bao gồm ẩn trị với điều kiện là việc thế này là tuân theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và phần tử thế, và việc thế này tạo ra hợp chất ổn định, ví dụ, hợp chất không tự phát trải qua sự biến đổi như nhờ sự tái sắp xếp, đóng vòng, khử, v.v.. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” được dự định bao gồm tất cả các phần tử thế được cho phép của hợp chất hữu cơ. Theo khía cạnh rộng, các phần tử thế được cho phép bao gồm các phần tử thế không vòng và vòng, mạch nhánh và không phải mạch nhánh, vòng cacbon và dị vòng, thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Các phần tử thế được cho phép có thể là một hoặc nhiều phần tử thế và các phần tử thế giống hoặc khác nhau đối với các hợp chất hữu cơ thích hợp. Cho các mục đích của sáng chế, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có phần tử thế hydro và/hoặc phần tử thế bất kỳ được cho phép của các hợp chất hữu cơ được mô tả ở đây mà thỏa mãn hóa trị của nguyên tử khác loại. Các phần tử thế có thể bao gồm phần tử thế bất kỳ được mô tả ở đây, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl, hoặc axyl), thiocarbonyl (như

thioeste, thioaxetat, hoặc thioformat), alkoxyl, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amino, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroxyclyl, aralkyl, hoặc gốc thơm hoặc thơm khác loại. Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các phần tử thể bản thân chúng có thể được thế, nếu thích hợp. Trừ khi được nêu cụ thể là “không được thế,” viện dẫn đến gốc hóa học ở đây được hiểu là bao gồm biến thể được thế và không được thế.

Thuật ngữ “sulfat” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm $-\text{OSO}_3\text{H}$, hoặc muối được dụng của nó.

Thuật ngữ “sulfonamit” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm được biểu thị bởi công thức chung



trong đó R^9 và R^{10} độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc R^9 và R^{10} cùng với (các) nguyên tử xen giữa tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong công thức cấu tạo vòng.

Thuật ngữ “sulfoxit” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^{10}$, trong đó R^{10} là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “sulfonat” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm SO_3H , hoặc muối được dụng của nó.

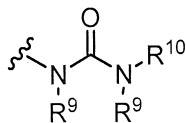
Thuật ngữ “sulfon” được thừa nhận trong lĩnh vực và chỉ nhóm $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^{10}$, trong đó R^{10} là hydrocarbyl.

Thuật ngữ “thioalkyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm alkyl được thế bằng nhóm thiol.

Thuật ngữ “thioeste”, như được sử dụng ở đây, chỉ nhóm $-\text{C}(\text{O})\text{SR}^{10}$ hoặc $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^{10}$ trong đó R^{10} là hydrocarbyl.

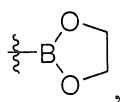
Thuật ngữ “thioete”, như được sử dụng ở đây, tương đương với ete, trong đó oxy được thay thế bằng lưu huỳnh.

Thuật ngữ “ure” được thừa nhận trong lĩnh vực và có thể được biểu thị bởi công thức chung



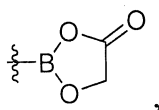
trong đó R^9 và R^{10} độc lập là hydro hoặc hydrocarbyl, như alkyl, hoặc sự xuất hiện của R^9 cùng với R^{10} và (các) nguyên tử xen kẽ tạo ra dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong công thức cấu tạo vòng.

Thuật ngữ “dioxaborolan”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:



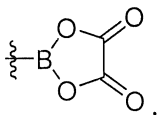
trong đó dioxaborolan tùy ý được thế ở vị trí có thể thế bất kỳ bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl (ví dụ, alkyl được thế), hydroxyalkyl, alkoxyl, carboxyalkyl, $-COOH$, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, v.v. Theo cách khác, dioxaborolan có thể được thế ở hai vị trí có thể thế liên kề, sao cho hai phần tử thế, cùng với các nguyên tử xen kẽ, tạo thành xycloalkyl hoặc vòng aryl được thế tùy ý (như ở, ví dụ, catecholatoboron-).

Thuật ngữ “dioaxaborolanon”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:

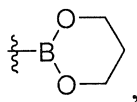


trong đó dioaxaborolanon tùy ý được thế ở vị trí có thể thế bất kỳ bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl (ví dụ, alkyl được thế), hydroxyalkyl, alkoxyl, carboxyalkyl, $-COOH$, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, v.v.

Thuật ngữ “dioxaborolandion”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:

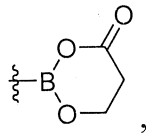


Thuật ngữ “dioxaborinan”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:



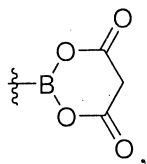
trong đó dioxaborinan tùy ý được thế ở vị trí có thể thế bất kỳ bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl (ví dụ, alkyl được thế), hydroxyalkyl, alkoxyl, carboxyalkyl, -COOH, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, v.v. Theo cách khác, dioxaborinan có thể được thế ở hai vị trí có thể thế liền kề, sao cho hai phần tử thế, cùng với các nguyên tử xen kẽ, tạo thành xycloalkyl hoặc vòng aryl được thế tùy ý.

Thuật ngữ “dioxaborinanon”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:



trong đó dioxaborinanon tùy ý được thế ở vị trí có thể thế bất kỳ bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl (ví dụ, alkyl được thế), hydroxyalkyl, alkoxyl, carboxyalkyl, -COOH, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, v.v.

Thuật ngữ “dioxaborinandion”, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ nhóm hóa học được biểu thị bởi công thức chung:



trong đó dioxaborinandion tùy ý được thế ở vị trí có thể thế bất kỳ bằng một hoặc nhiều phần tử thế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, alkyl (ví dụ, alkyl được thế), hydroxyalkyl, alkoxyl, carboxyalkyl, -COOH, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, v.v.

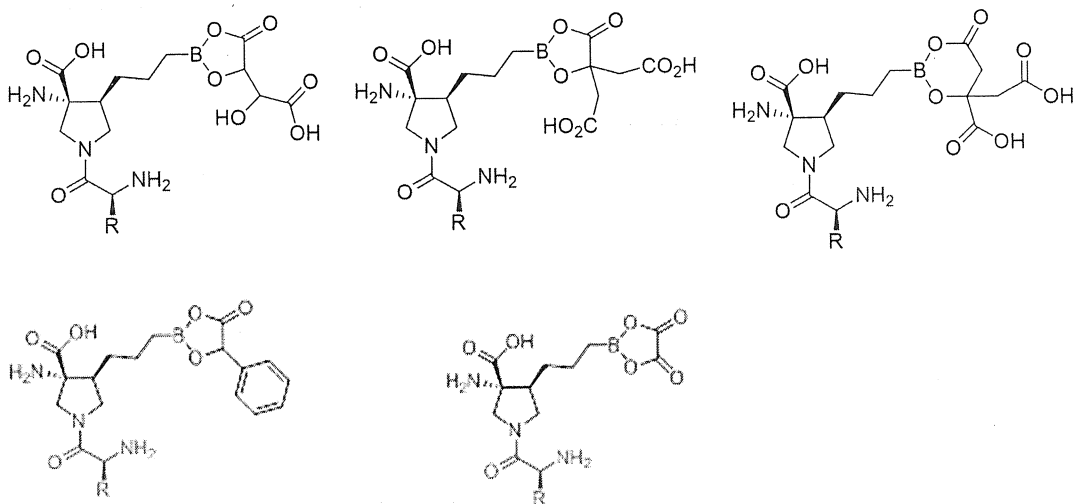
“Nhóm bảo vệ” chỉ nhóm nguyên tử mà, khi được gắn với nhóm chức dễ phản ứng trong phân tử, che chắn, làm giảm hoặc ngăn ngừa tính phản ứng của nhóm chức. Thông thường, nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ một cách chọn lọc khi mong muốn trong quá trình tổng hợp. Ví dụ về nhóm bảo vệ có thể được tìm thấy trong Greene and Wuts, *Protective Groups in Hữu cơ Chemistry*, 3rd Ed., 1999, John Wiley & Sons, NY và Harrison et al., *Compendium of Tổng hợp Hữu cơ Methods*, Vols. 1-8, 1971-1996, John Wiley & Sons, NY. Nhóm bảo vệ nitơ đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, formyl, axetyl, trifloaxetyl, benzyl, benzyloxycarbonyl (“CBZ”), tert-butoxycarbonyl (“Boc”), trimetylsilyl (“TMS”), 2-trimetylsilyl-etansulfonyl (“TES”), trityl và nhóm trityl được thế, alyloxycarbonyl, 9-fluorenylmetyloxycarbonyl (“Fmoc”), nitro-veratryloxycarbonyl (“NVOC”) và các nhóm tương tự. Nhóm bảo vệ hydroxyl đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các nhóm bảo vệ trong đó nhóm hydroxyl được axyl hóa (được este hóa) hoặc được alkyl hóa như benzyl và trityl ete, cũng như alkyl ete, tetrahydropyranyl ete, trialkylsilyl ete (ví dụ, nhóm TMS hoặc TIPS), glycol ete, như dẫn xuất etylen glycol và propylen glycol và alyl ete.

Như được sử dụng ở đây, chất trị liệu mà “ngăn ngừa” rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý chỉ hợp chất mà, trong mẫu thống kê, làm giảm sự xuất hiện của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý ở mẫu được điều trị so với mẫu đối chứng không được điều trị, hoặc làm chậm sự bắt đầu hoặc làm giảm mức độ trầm trọng của một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý so với mẫu đối chứng không được điều trị.

Thuật ngữ “điều trị” bao gồm điều trị phòng ngừa và/hoặc điều trị trị liệu. Thuật ngữ điều trị “phòng ngừa hoặc trị liệu” được thừa nhận trong lĩnh vực và bao gồm việc sử dụng cho vật chủ một hoặc nhiều chế phẩm theo sáng chế. Nếu chế phẩm được sử dụng trước khi có sự biểu hiện lâm sàng của tình trạng bệnh lý không mong muốn (ví dụ, bệnh hoặc tình trạng không mong muốn khác của động vật chủ) thì việc điều trị có tính chất phòng ngừa (tức là, nó bảo vệ vật chủ chống lại sự phát triển tình trạng bệnh lý không mong muốn), trong khi đó nếu chế phẩm được sử dụng sau sự biểu hiện của tình trạng bệnh không mong muốn, thì việc điều trị có tính chất trị liệu, (tức là, nó được dự định để làm giảm, cải thiện, hoặc làm ổn định tình trạng bệnh lý không mong muốn hiện tại hoặc các tác dụng phụ của nó).

Thuật ngữ “tiền dược chất” được dự định bao gồm hợp chất mà, trong các điều kiện sinh lý, được biến đổi thành chất có hoạt tính trị liệu theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih). Phương pháp phổ biến để điều chế tiền dược chất là bao gồm một hoặc nhiều gốc đã chọn mà được thủy phân trong các điều kiện sinh lý để để lộ phân tử mong muốn. Theo các phương án khác, tiền dược chất được biến đổi nhờ hoạt tính enzym của động vật chủ. Ví dụ, este hoặc cacbonat (ví dụ, este hoặc cacbonat của rượu hoặc axit carboxylic) là tiền dược chất được ưu tiên theo sáng chế. Theo một số phương án nhất định, một số hoặc tất cả hợp chất có công thức I trong chế phẩm được mô tả trên đây có thể được thay thế bằng tiền dược chất thích hợp tương ứng, ví dụ, trong đó hydroxyl trong hợp chất gốc được đưa ra dưới dạng este hoặc cacbonat hoặc axit carboxylic có mặt trong hợp chất gốc được đưa ra dưới dạng este.

Theo các phương án được ưu tiên khác, tiền dược chất theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó axit boronic được este hóa hoặc cải biến khác để tạo thành dẫn xuất axit boronic có khả năng of thủy phân trong các điều kiện sinh lý thành axit boronic gốc. Ví dụ, hợp chất theo sáng chế bao gồm “este” tartrat hoặc xitrat của axit boronic, bao gồm trong đó bo tạo thành vòng bora bằng cách liên kết với hai nguyên tử khác loại của gốc tartrat hoặc xitrat. Tương tự, hợp chất theo sáng chế bao gồm este axit mandelic hoặc axit oxalic của axit boronic gốc. Este axit boronic đại diện được mô tả dưới đây:



Dược phẩm

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih, hoặc muối dược dụng của chúng; và chất mang dược dụng.

Theo một số phương án nhất định, sáng chế đề xuất chế phẩm được thích hợp để sử dụng ở bệnh nhân là người, chứa hợp chất bất kỳ theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih), và một hoặc nhiều tá dược được dụng. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm được có thể là để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh lý hoặc bệnh như được mô tả ở đây. Theo một số phương án nhất định, chế phẩm được có hoạt tính gây sốt đủ thấp để thích hợp để sử dụng ở bệnh nhân là người.

Một phương án của sáng chế đề xuất bộ kit được chứa hợp chất theo sáng chế, như hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih, hoặc muối được dụng của chúng, và tùy ý hướng dẫn về cách sử dụng hợp chất.

Các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị cho cá thể cần điều trị. Theo một số phương án nhất định, cá thể này là động vật có vú như người, hoặc động vật có vú không phải là người. Khi được sử dụng cho động vật, như người, chế phẩm hoặc hợp chất này tốt hơn là được sử dụng dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và chất mang được dụng. Chất mang được dụng đã được biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này và bao gồm, ví dụ, dung dịch chứa nước như nước hoặc nước muối được đệm sinh lý hoặc các dung môi hoặc chất dẫn thuốc khác như glycol, glyxerol, dầu như dầu ôliu, hoặc este hữu cơ tiêm được. Theo một số phương án được ưu tiên nhất định, khi dược phẩm này để sử dụng cho người, cụ thể là cho đường dùng xâm lấn (tức là, các đường dùng, như tiêm hoặc cấy ghép, mà tránh được sự vận chuyển hoặc khuếch tán qua hàng rào biểu mô), dung dịch chứa nước không có chất gây sốt, hoặc về cơ bản không có chất gây sốt. Tá dược có thể được chọn, ví dụ, để giải phóng chậm chất hoặc để nhắm đích một cách chọn lọc một hoặc nhiều tế bào, mô hoặc cơ quan. Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị như viên nén, viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), hạt, chất ưa dung môi để hoàn nguyên, bột, dung dịch, xi-rô, thuốc đạn, dung dịch tiêm hoặc dạng tương tự. Dược phẩm cũng có thể có mặt trong hệ phân phối qua da, ví dụ, miếng dán qua da. Dược phẩm cũng có thể có mặt trong dung dịch thích hợp để dùng khu trú, như thuốc nhỏ mắt.

Chất mang được dụng có thể chứa chất chấp nhận được về mặt sinh lý mà tác dụng, ví dụ, để làm ổn định, làm tăng độ hòa tan hoặc làm tăng sự hấp thụ của hợp chất như hợp chất theo sáng chế. Các chất chấp nhận được về mặt sinh lý này bao gồm, ví

dụ, hydratcacbon, như glucoza, sucroza hoặc dextran, chất chống oxy hóa, như axit ascorbic hoặc glutathion, chất chelat hóa, protein phân tử lượng thấp hoặc các chất làm ổn định hoặc tá dược khác. Việc lựa chọn chất mang dược dụng, bao gồm chất chấp nhận được về mặt sinh lý, phụ thuộc, ví dụ, vào đường dùng dược phẩm. Chế phẩm hoặc dược phẩm này có thể là hệ phân phối thuốc tự nhũ hóa hoặc hệ phân phối thuốc tự vi nhũ hóa. Dược phẩm (chế phẩm) này cũng có thể là liposom hoặc nền polyme khác, mà có thể kết hợp, ví dụ, hợp chất theo sáng chế vào trong đó. Liposom, ví dụ, chứa phospholipit hoặc các lipit khác, là chất mang không độc, chấp nhận được về mặt sinh lý và có khả năng chuyển hóa tương đối đơn giản để điều chế và sử dụng.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để chỉ các hợp chất, nguyên liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều lượng mà, trong phạm vi của đánh giá y tế đúng đắn, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật mà không có độc tính, tình trạng kích thích, đáp ứng dị ứng quá mức, hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro ở mức hợp lý.

Cụm từ "chất mang dược dụng" như được sử dụng ở đây nghĩa là nguyên liệu, chế phẩm hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, như chất độn lỏng hoặc rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc nguyên liệu đóng gói. Mỗi chất mang phải "chấp nhận được" theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không có hại cho bệnh nhân. Một số ví dụ về nguyên liệu có thể đóng vai trò là chất mang dược dụng bao gồm: (1) đường, như lactoza, glucoza và sucroza; (2) tinh bột, như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây; (3) xenluloza, và các dẫn xuất của nó, như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) tragacan dạng bột; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) bột talc; (8) tá dược, như bơ ca cao và sáp đàn; (9) dầu, như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, như propylen glycol; (11) polyol, như glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, như etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, như magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không có chất gây sốt; (17) nước muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; và (21) các chất tương thích không độc khác được sử dụng trong dược phẩm.

Dược phẩm (chế phẩm) có thể được sử dụng cho đối tượng bằng bất kỳ trong số các đường dùng bao gồm, ví dụ, qua đường miệng (ví dụ, thuốc uống dưới dạng trong

dung dịch hoặc huyền phù chứa nước hoặc không chứa nước, viên nén, viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), viên thuốc to, bột, hạt, bột nhão để áp dụng cho lưỡi); hấp thụ qua niêm mạc miệng (ví dụ, dưới lưỡi); qua hậu môn, trực tràng hoặc âm đạo (ví dụ, dưới dạng thuốc đặt âm đạo, kem hoặc bột); ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong cơ, trong tĩnh mạch, dưới da hoặc trong vỏ dưới dạng, ví dụ, dung dịch hoặc huyền phù vô trùng); qua đường mũi; trong màng bụng; dưới da; qua da (ví dụ dưới dạng miếng dán được áp dụng cho da); và khu trú (ví dụ, dưới dạng kem, thuốc mỡ hoặc chất lỏng phun bụi để áp dụng cho, hoặc dưới dạng thuốc nhỏ mắt). Hợp chất cũng có thể được phối chế để xông. Theo một số phương án nhất định, hợp chất có thể được hòa tan hoặc tạo huyền phù một cách đơn giản trong nước vô trùng. Chi tiết về đường dùng thích hợp và chế phẩm thích hợp cho đường dùng này có thể được tìm thấy trong, ví dụ, Patent Mỹ số 6,110,973, 5,763,493, 5,731,000, 5,541,231, 5,427,798, 5,358,970 và 4,172,896, cũng như trong các patent được trích dẫn trong đó.

Các chế phẩm có thể có mặt một cách thuận tiện ở dạng liều đơn vị và có thể được điều chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược phẩm. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để sản xuất dạng liều đơn sẽ thay đổi tùy thuộc vào vật chủ được điều trị, cách thức sử dụng cụ thể. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với nguyên liệu chất mang để sản xuất dạng liều đơn nhìn chung sẽ là lượng hợp chất tạo ra hiệu quả trị liệu. Nhìn chung, ngoài một trăm phần trăm, lượng này sẽ nằm trong khoảng từ 1 phần trăm đến khoảng 99 phần trăm hoạt chất, tốt hơn là từ khoảng 5 phần trăm đến khoảng 70 phần trăm, tốt nhất là từ khoảng 10 phần trăm đến khoảng 30 phần trăm.

Phương pháp bào chế các chế phẩm hoặc dược phẩm này bao gồm bước kết hợp hoạt chất, như hợp chất theo sáng chế, với chất mang và, tùy ý, một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Nhìn chung, các chế phẩm được điều chế bằng cách kết hợp đồng đều và kỹ lưỡng hợp chất theo sáng chế với chất mang lỏng, hoặc chất mang rắn đã được nghiền mịn, hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Các chế phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), viên nhện, viên tròn, viên nén, viên thuốc hình thoi (sử dụng thành phần tạo hương chính, thường là sucroza và acacia hoặc tragacanth), chất ưa dung môi, bột, hạt, hoặc dưới dạng dung dịch hoặc

huyền phù trong chất lỏng chứa nước hoặc không có nước, hoặc dưới dạng nhũ tương dầu trong nước hoặc nước trong dầu, hoặc dưới dạng cón ngọt hoặc xi-rô, hoặc dưới dạng viên ngậm (sử dụng bazơ trơ, như gelatin và glyxerin, hoặc sucroza và acaxia) và/hoặc dưới dạng thuốc xúc miệng và các dạng tương tự, mỗi dạng chứa lượng xác định trước của hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất. Chế phẩm hoặc hợp chất cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên thuốc to, kẹo thảo dược hoặc bột nhào.

Để bào chế dạng liều lượng rắn để sử dụng qua đường miệng (viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), viên nén, viên tròn, viên thuốc bọc đường, bột, hạt và các dạng tương tự), hoạt chất được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, như natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc bất kỳ trong số các chất sau: (1) chất độn hoặc chất kéo dài, như tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, như, ví dụ, carboxymetyl xenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza và/hoặc acaxia; (3) chất giữ độ ẩm, như glyxerol; (4) chất phân rã, như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc bột sắn bột, axit alginic, một số silicat nhất định, và natri cacbonat; (5) chất làm chậm hòa tan, như parafin; (6) chất tăng tốc hấp thụ, như hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất thấm ướt, như, ví dụ, rượu xetylic và glyxerol monostearat; (8) chất hấp thụ, như cao lanh và đất sét bentonit; (9) chất làm trơn, như bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và hỗn hợp của chúng; (10) chất tạo phức, như, xyclodextrin cải biến và không được cải biến; và (11) chất tạo màu. Trong trường hợp của viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), viên nén và viên tròn, dược phẩm cũng có thể chứa chất đệm. Chế phẩm rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang gelatin cứng mềm và cứng, được điền đầy sử dụng tá dược như đường lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol phân tử lượng cao và các dạng tương tự.

Viên có thể được bào chế bằng cách nén hoặc đổ khuôn, tùy ý với một hoặc nhiều thành phần bổ sung. Viên nén đã được nén có thể được điều chế bằng cách sử dụng chất kết dính (ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất bảo quản, chất phân rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat hoặc natri carboxymetyl xenluloza được liên kết ngang), chất làm phân tán hoặc chất có hoạt tính bề mặt. Viên nén đã được đổ khuôn có thể được bào chế bằng cách đổ khuôn trong máy thích hợp hỗn hợp của hợp chất dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng lỏng trơ.

Viên nén, và các dạng liều lượng rắn khác của dược phẩm, như viên thuốc bọc đường, viên nang (bao gồm viên nang để rắc và viên nang gelatin), viên tròn và hạt, có thể tùy ý được tạo khía hoặc được bào chế với lớp phủ và lớp bọc, như lớp phủ tan trong ruột và các lớp phủ khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có thể được phối chế để tạo ra sự giải phóng chậm hoặc có kiểm soát hoạt chất trong đó bằng cách sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmethyl xenluloza với các tỷ lệ khác nhau để tạo ra profin giải phóng mong muốn, các chất nền polyme khác, liposom và/hoặc vi cầu. Chúng có thể được làm vô trùng bằng, ví dụ, lọc qua a thiết bị lọc ngăn được vi khuẩn, hoặc bằng cách kết hợp tác nhân làm vô trùng ở dạng chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan trong nước vô trùng, hoặc một số môi trường tiêm được vô trùng khác ngay trước khi sử dụng. Các chế phẩm này cũng có thể tùy ý chứa chất cản quang và có thể là chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc ưu tiên nếu, ở một phần nhất định của dải dạ dày-ruột, tùy ý, theo cách bị làm trễ. Ví dụ về việc đưa vào chế phẩm mà có thể được sử dụng bao gồm chất và sáp polyme. Hoạt chất cũng có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, với một hoặc nhiều tá dược đã được mô tả trên đây.

Các dạng liều lượng lỏng hữu dụng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ tương được dụng, chất ưa dung môi để hoàn nguyên, vi nhũ tương, dung dịch, huyền phù, xi-rô và cồn ngọt. Ngoài hoạt chất, các dạng liều lượng lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, như, ví dụ, nước hoặc các dung môi khác, xyclodextrin và các dẫn xuất của nó, chất làm hòa tan và chất nhũ hóa, như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, dầu (cụ thể, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, dầu mầm (ví dụ, mầm lúa mì), dầu ôliu, dầu thầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và este axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng.

Ngoài chất pha loãng trợ, chế phẩm qua đường miệng cũng có thể bao gồm các tá dược như chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu, chất tạo mùi thơm và chất bảo quản.

Huyền phù, ngoài hoạt chất, có thể chứa chất tạo huyền phù như, ví dụ, rượu isostearyllic được etoxylat hóa, polyoxyetylen sorbitol và sorbitan este, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan, và hỗn hợp của chúng.

Các chế phẩm của dược phẩm để sử dụng qua trực tràng, âm đạo, hoặc niệu đạo có thể được đưa ra dưới dạng thuốc đạn, mà có thể được điều chế bằng cách trộn một hoặc nhiều hoạt chất với một hoặc nhiều tá dược hoặc chất mang thích hợp không gây kích thích chứa, ví dụ, bơ ca cao, polyetylen glycol, sáp đạn hoặc salixylat, và là chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, nhưng là chất lỏng ở nhiệt độ cơ thể và, do đó, sẽ tan chảy trong trực tràng hoặc khoang âm đạo và giải phóng hoạt chất.

Chế phẩm của dược phẩm để sử dụng cho miệng có thể được đưa ra dưới dạng thuốc súc miệng, hoặc dung dịch xịt miệng, hoặc thuốc mỡ dùng cho miệng.

Theo cách khác hoặc ngoài ra, chế phẩm có thể được phối chế để phân phối thông qua ống thông, ống stent, dây, hoặc các thiết bị gian miệng ống khác. Sự phân phối thông qua các thiết bị này có thể đặc biệt hữu dụng để phân phối cho bàng quang, niệu đạo, niệu quản, trực tràng, hoặc ruột.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua âm đạo cũng bao gồm thuốc đặt âm đạo, nút thấm, kem, gel, bột nhào, bột hoặc chế phẩm phun chứa chất mang như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này là thích hợp.

Dạng liều lượng để sử dụng tại chỗ hoặc qua da bao gồm bột, dung dịch phun, thuốc mỡ, bột nhào, kem, thuốc lỏng, gel, dung dịch, miếng dán và thuốc xông. Hoạt chất có thể được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang dược dụng, và với chất bảo quản bất kỳ, chất đệm, hoặc chất nở đầy mà có thể được yêu cầu.

Thuốc mỡ, bột nhào, kem và gel có thể chứa, ngoài hoạt chất, tá dược, như chất béo động vật và thực vật, dầu, sáp, parafin, tinh bột, tragacan, dẫn xuất xenluloza, polyetylen glycol, silicon, bentonit, axit silixic, bột talc và kẽm oxit, hoặc hỗn hợp của chúng.

Bột và dung dịch phun có thể chứa, ngoài hoạt chất, tá dược như lactoza, bột talc, axit silixic, nhôm hydroxit, canxi silicat và bột polyamit, hoặc hỗn hợp của các chất này. Dung dịch phun ngoài ra có thể chứa chất nở đầy thông thường, như cloflohydrocacbon và hydrocacbon dễ bay hơi không được thế, như butan và propan.

Miếng dán qua da có thêm ưu điểm là tạo ra sự phân phối có kiểm soát hợp chất theo sáng chế cho cơ thể. Dạng liều lượng như vậy có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoặc phân tán hoạt chất trong môi trường thích hợp. Chất tăng cường hấp thụ cũng

có thể được sử dụng để làm tăng dòng chảy của hợp chất qua da. Tốc độ của dòng chảy này có thể được kiểm soát bằng cách cung cấp màng kiểm soát tốc độ hoặc phân tán hợp chất trong nền hoặc gel polyme.

Chế phẩm chữa mắt, thuốc mỡ mắt, bột, dung dịch và các dạng tương tự, cũng được dự định nằm trong phạm vi của sáng chế. Ví dụ về chế phẩm chữa mắt được mô tả trong công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2005/0080056, 2005/0059744, 2005/0031697 và 2005/004074 và Patent Mỹ số 6,583,124, nội dung của các tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn. Nếu mong muốn, chế phẩm chữa mắt dạng lỏng có các tính chất tương tự với các tính chất của chất lỏng của tuyến lệ, thể dịch chứa nước hoặc dịch thủy tinh hoặc tương thích với các chất lỏng này. Đường dùng được ưu tiên là dùng cục bộ (ví dụ, dùng khu trú, như thuốc nhỏ mắt, hoặc dùng thông qua việc cấy).

Cụm từ "dùng ngoài đường tiêu hóa" và "được dùng ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây nghĩa là cách thức sử dụng khác với dùng trong ruột và dùng khu trú, thường là bằng cách tiêm, và bao gồm, mà không giới hạn, tiêm và truyền trong tĩnh mạch, trong cơ, trong động mạch, trong vỏ, trong bao, trong ổ mắt, trong tim, trong da, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới bao, dưới màng nhện, trong cột sống và trong xương ức. Dược phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa chứa một hoặc nhiều hoạt chất kết hợp với một hoặc nhiều dược dụng dung dịch chứa nước hoặc không chứa nước đẳng trương vô trùng, hệ phân tán, huyền phù hoặc nhũ tương, hoặc bột vô trùng mà có thể được hoàn nguyên thành dung dịch tiêm được vô trùng hoặc hệ phân tán ngay trước khi sử dụng, mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất hãm vi khuẩn, chất tan mà làm cho chế phẩm đẳng trương với máu của người nhận dự định hoặc chất tạo huyền phù hoặc chất làm đặc.

Ví dụ về chất mang chứa nước và không chứa nước thích hợp có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế bao gồm nước, etanol, polyol (như glyxerol, propylen glycol, polyetylen glycol, và các chất tương tự), và hỗn hợp thích hợp của chúng, dầu thực vật, như dầu ôliu, và este hữu cơ tiêm được, như etyl oleat. Độ chảy thích hợp có thể được duy trì, ví dụ, bằng cách sử dụng nguyên liệu bao, như lexithin, bằng cách duy trì cỡ hạt yêu cầu trong trường hợp của hệ phân tán, và bằng cách sử dụng chất hoạt động bề mặt.

Các chế phẩm này cũng có thể chứa tá dược như chất bảo quản, chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất làm phân tán. Việc ngăn chặn tác động của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách bao gồm các chất kháng khuẩn và kháng nấm khác nhau, ví dụ, paraben, clobutanol, axit phenol sorbic, và các chất tương tự. Cũng có thể mong muốn bao gồm chất đăg trưng, như đường, natri clorua, và các chất tương tự trong chế phẩm. Ngoài ra, sự hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm tiêm được có thể được thực hiện bằng cách bao gồm chất làm chậm sự hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của thuốc, mong muốn làm chậm sự hấp thụ của thuốc từ việc tiêm dưới da hoặc trong cơ. Điều này có thể được thực hiện bằng cách sử dụng huyền phù lỏng của nguyên liệu kết tinh hoặc vô định hình có độ hòa tan kém trong nước. Tốc độ hấp thụ của thuốc khi đó phụ thuộc vào tốc độ hòa tan của nó, mà, đến lượt mình, có thể tùy thuộc vào kích thước tinh thể và dạng kết tinh. Theo cách khác, sự hấp thụ chậm của thuốc được sử dụng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù thuốc trong chất dẫn thuốc dạng dầu.

Các dạng tác dụng chậm tiêm được được bào chế bằng cách tạo thành các nền được bao vi nang của hợp chất theo sáng chế trong polyme có khả năng phân hủy sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của thuốc so với polyme, và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được kiểm soát. Ví dụ về polyme có khả năng phân hủy sinh học khác bao gồm poly(orthoeste) và poly(anhydrit). Các chế phẩm tác dụng chậm tiêm được cũng được điều chế bằng cách giữ thuốc trong liposom hoặc vi nhũ tương tương thích với mô cơ thể.

Để sử dụng trong các phương pháp theo sáng chế, hoạt chất có thể được đưa ra dưới dạng chính nó hoặc dưới dạng dược phẩm chứa, ví dụ, từ 0,1 đến 99,5% (tốt hơn nữa là, từ 0,5 đến 90%) hoạt chất kết hợp với chất mang dược dụng.

Phương pháp đưa vào cũng có thể được thực hiện bằng các thiết bị có khả năng nạp lại được hoặc có khả năng phân hủy sinh học. Nhiều thiết bị polyme giải phóng chậm đã được phát triển và được thử nghiệm *in vivo* trong những năm gần đây về sự phân phối có kiểm soát của thuốc, bao gồm các thuốc sinh học dạng protein. Nhiều polyme tương thích sinh học khác nhau (bao gồm hydrogel), bao gồm cả polyme có khả năng phân hủy sinh học và không có khả năng phân hủy sinh học, có thể được sử dụng để tạo ra vật cấy để giải phóng kéo dài hợp chất ở vị trí đích cụ thể.

Mức liều lượng thực sự của hoạt chất trong dược phẩm có thể thay đổi để thu được lượng hoạt chất có hiệu quả để đạt được đáp ứng trị liệu mong muốn cho bệnh nhân cụ thể, chế phẩm, và cách thức sử dụng, mà không độc với bệnh nhân.

Mức liều lượng được chọn sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể hoặc hỗn hợp của các hợp chất được sử dụng, hoặc este, muối hoặc amit của nó, đường dùng, thời gian sử dụng, tốc độ bài tiết của (các) hợp chất cụ thể được sử dụng, khoảng thời gian điều trị, các thuốc, hợp chất và/hoặc nguyên liệu khác được sử dụng kết hợp với (các) hợp chất cụ thể được sử dụng, độ tuổi, giới tính, cân nặng, tình trạng bệnh lý, tình hình sức khỏe chung và tiền sử y tế trước đây của bệnh nhân được điều trị, và các yếu tố tương tự đã biết rõ trong lĩnh vực y tế.

Thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này có thể dễ dàng xác định và kê lượng cho hiệu quả điều trị của dược phẩm được yêu cầu. Ví dụ, thầy thuốc lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có thể bắt đầu các liều lượng của dược phẩm hoặc hợp chất ở mức thấp hơn so với mức yêu cầu để đạt được tác dụng trị liệu mong muốn và tăng dần liều lượng cho đến khi đạt được tác dụng mong muốn. Thuật ngữ “lượng cho hiệu quả điều trị” nghĩa là nồng độ hợp chất đủ để gọi ra tác dụng trị liệu mong muốn. Nhìn chung cần phải hiểu rằng lượng hiệu quả của hợp chất sẽ thay đổi theo cân nặng, giới tính, độ tuổi, và tiền sử y tế của đối tượng. Các yếu tố khác ảnh hưởng đến lượng hiệu quả có thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở, mức độ trầm trọng của tình trạng bệnh lý của bệnh nhân, rối loạn được điều trị, độ ổn định của hợp chất, và, nếu mong muốn, loại chất trị liệu khác được sử dụng với hợp chất theo sáng chế. Liều tổng cộng lớn hơn có thể được phân phối bằng nhiều lần sử dụng chất. Phương pháp xác định công hiệu và liều lượng đã được người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này biết rõ (Isselbacher *et al.* (1996) Harrison's Principles of ở bên trong Medicine 13 ed., 1814-1882, được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn).

Nhìn chung, liều hàng ngày thích hợp của hoạt chất được sử dụng trong chế phẩm và phương pháp theo sáng chế sẽ là lượng của hợp chất mà là liều thấp nhất có hiệu quả để tạo ra tác dụng trị liệu. Liều hiệu quả này nhìn chung sẽ phụ thuộc vào các yếu tố đã được mô tả trên đây.

Nếu mong muốn, liều hàng ngày hiệu quả của hoạt chất có thể được sử dụng dưới dạng một, hai, ba, bốn, năm, sáu liều phụ hoặc nhiều hơn một cách riêng rẽ ở các khoảng

thời gian thích hợp trong ngày, tùy ý, ở dạng liều đơn vị. Theo một số phương án nhất định theo sáng chế, hoạt chất có thể được sử dụng hai hoặc ba lần mỗi ngày. Theo các phương án được ưu tiên, hoạt chất sẽ được sử dụng một lần một ngày.

Bệnh nhân nhận được sự điều trị này là động vật bất kỳ có nhu cầu, bao gồm động vật linh trưởng, cụ thể là người, và các động vật có vú khác như ngựa, bò, lợn và cừu; và gia cầm và thú cưng nói chung.

Theo một số phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng một mình hoặc được sử dụng kết hợp loại chất trị liệu khác. Như được sử dụng ở đây, cụm từ “sử dụng kết hợp” chỉ dạng sử dụng bất kỳ của hai hoặc nhiều hợp chất trị liệu khác nhau sao cho hợp chất thứ hai được sử dụng trong khi hợp chất trị liệu đã được sử dụng trước đây vẫn có hiệu quả trong cơ thể (ví dụ, hai hợp chất có hiệu quả đồng thời ở bệnh nhân, mà có thể bao gồm tác dụng hiệp đồng của hai hợp chất này). Ví dụ, các hợp chất trị liệu khác nhau có thể được sử dụng trong cùng chế phẩm hoặc trong chế phẩm riêng rẽ, đồng thời hoặc lần lượt. Theo một số phương án nhất định, các hợp chất trị liệu khác nhau có thể được sử dụng cách nhau trong vòng một giờ, 12 giờ, 24 giờ, 36 giờ, 48 giờ, 72 giờ, hoặc một tuần. Do đó, cá thể nhận sự điều trị này có thể có lợi từ tác dụng kết hợp của các hợp chất trị liệu khác nhau.

Theo một số phương án nhất định, việc sử dụng kết hợp hợp chất theo sáng chế với một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung (ví dụ, một hoặc nhiều hóa chất trị liệu bổ sung) tạo ra công hiệu cải thiện so với mỗi lần sử dụng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih) hoặc một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung. Theo một số phương án nhất định này, việc sử dụng kết hợp tạo ra tác dụng cộng thêm, trong đó tác dụng cộng thêm chỉ tổng của mỗi trong số các tác dụng của việc sử dụng riêng rẽ hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều chất trị liệu bổ sung.

Sáng chế bao gồm việc sử dụng muối được dụng của hợp chất theo sáng chế trong các chế phẩm và phương pháp theo sáng chế. Thuật ngữ “muối được dụng” như được sử dụng ở đây bao gồm muối có nguồn gốc từ các axit vô cơ hoặc hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, bromhydric, sulfuric, nitric, perchloric, phosphoric, formic, axetic, lactic, maleic, fumaric, succinic, tartaric, glycolic, salicylic, xitric, metansulfonic, benzensulfonic, benzoic, malonic, trifloaxetic, tricloaxetic, naphtalen-2-sulfonic, và các axit khác. Các dạng muối được dụng có thể bao gồm các dạng trong đó tỷ lệ của các

phân tử chứa muối không phải là 1:1. Ví dụ, muối có thể chứa nhiều hơn một phân tử axit vô cơ hoặc hữu cơ của bazơ, như hai phân tử axit clohydric cho mỗi phân tử của hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih. Trong ví dụ khác, muối có thể chứa ít hơn một phân tử axit vô cơ hoặc hữu cơ của bazơ, như hai phân tử của hợp chất có công thức I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If, Ig, hoặc Ih cho mỗi phân tử của axit tartric.

Theo các phương án khác, muối được dự tính theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối alkyl, dialkyl, trialkyl hoặc tetra-alkyl amoni. Theo một số phương án nhất định, muối được dự tính theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, L-arginin, benenthamin, benzathin, betain, canxi hydroxit, cholin, deanol, dietanolamin, dietylamin, 2-(dietylamin)etanol, etanolamin, etylendiamin, N-metylglucamin, hydrabamin, 1H-imidazol, lithi, L-lysin, magie, 4-(2-hydroxyetyl)morpholin, piperazin, kali, 1-(2-hydroxyetyl)pyrolidin, natri, trietanolamin, tromethamin, và muối kẽm. Theo một số phương án nhất định, muối được dự tính theo sáng chế bao gồm, nhưng không giới hạn ở, Na, Ca, K, Mg, Zn hoặc các muối kim loại khác.

Muối cộng axit được dụng cũng có thể tồn tại dưới dạng các solvat khác nhau, như với nước, metanol, etanol, dimetylformamit, và các dung môi tương tự. Hỗn hợp của các solvat này cũng có thể được điều chế. Nguồn solvat này có thể là từ dung môi của quá trình kết tinh, có hữu trong dung môi của quá trình điều chế hoặc quá trình kết tinh, hoặc tự sinh đối với dung môi này.

Chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất làm trơn, như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất tạo màu, chất làm nhả khuôn, chất phủ, chất làm ngọt, chất tạo hương và chất tạo mùi thơm, chất bảo quản và chất chống oxy hóa cũng có thể có mặt trong chế phẩm.

Ví dụ về chất chống oxy hóa được dụng bao gồm: (1) chất chống oxy hóa hòa tan trong nước, như axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfat, natri sulfat và các chất tương tự; (2) chất chống oxy hóa hòa tan trong dầu, như ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (BHT), lexithin, propyl galat, alpha-tocopherol, và các chất tương tự; và (3) chất chelat hóa kim loại, như axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (EDTA), sorbitol, axit tartric, axit phosphoric, và các chất tương tự.

Sáng chế nhìn chung bây giờ được mô tả, sáng chế sẽ được hiểu một cách rõ ràng hơn bằng cách tham khảo các ví dụ sau, các ví dụ này được bao gồm chỉ nhằm mục đích minh họa một số khía cạnh và phương án nhất định theo sáng chế và không được dự định là làm giới hạn sáng chế.

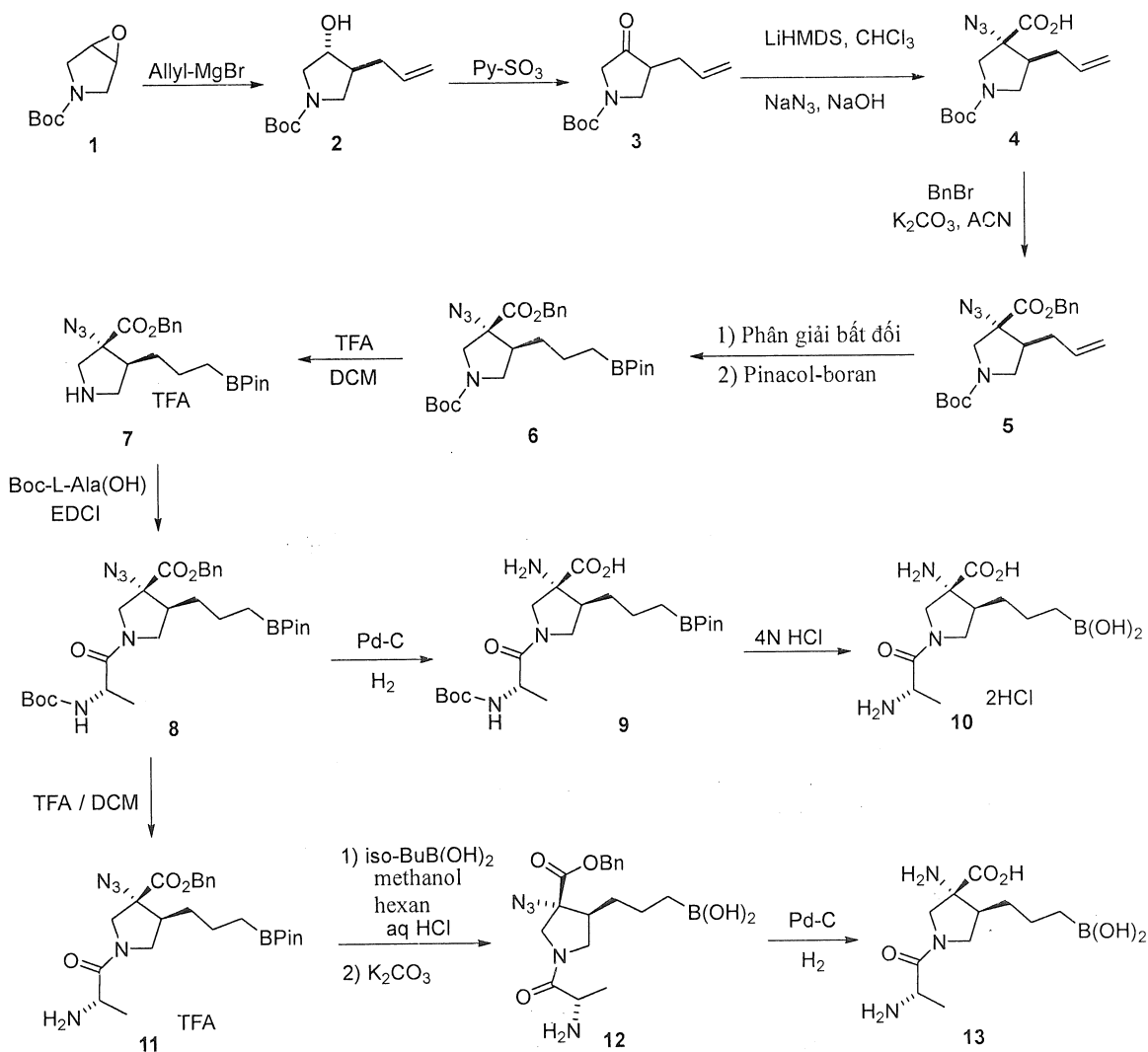
Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1: Phương pháp tổng hợp

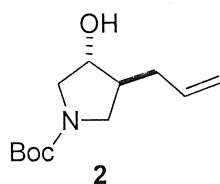
Biểu đồ dưới đây và các quy trình thử nghiệm sau đó minh họa phương pháp chung có thể được sử dụng để chuẩn bị ví dụ theo sáng chế. Biến thể ở phương pháp tốt hơn là có thể tùy thuộc vào dạng muối mong muốn. Ví dụ, nếu mong muốn muối axit clohydric, hợp chất trung gian **8** có thể được xử lý bằng khí hydro khi có mặt paladi trên cacbon để tạo thành axit amin trung gian **9**. Tiếp theo xử lý bằng axit clohydric chứa nước tạo ra chất ức chế arginaza đích **10** dưới dạng muối axit clohydric.

Nếu mong muốn bazơ tự do, hợp chất trung gian **8** có thể được sử dụng ở quy trình cải biến. Trong bản mô tả này, xử lý bằng axit trifloaxetic sau đó là axit isobutylboronic tạo ra amin trung gian **12**. Tiếp theo khử azit và khử bảo vệ este benzyl sử dụng khí hydro khi có mặt paladi trên cacbon tạo ra chất ức chế arginaza đích **13** dưới dạng bazơ tự do. Các phương pháp này được mô tả chi tiết dưới đây.

Tổng hợp muối (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-(3-boronopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua (10).



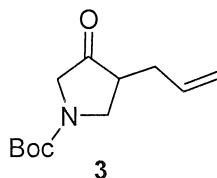
Bước 1: Tổng hợp *tert*-Butyl-trans-3-allyl-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (**2**, *racemic*):



Allyl magie bromua (1,037 mL, 713 mmol, dietyl ete 0,69M) được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý cẩn thận bằng *tert*-butyl 6-oxa-3-azabicyclo[3,1,0]hexan-3-carboxylat (60 g, 323,9 mmol) trong dietyl ete khan (324 mL, 1 M). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 min, được đập từ từ bằng no chứa nước amoni clorua (500 mL), được chiết bằng dietyl ete (2 x 400 mL), được sấy qua MgSO_4 , được lọc và cô đặc. Tinh lọc bằng sắc ký cột nhanh (20-40% etyl axetat trong heptan) tạo thành *tert*-butyl-trans-3-allyl-4-hydroxypyrolidin-1-carboxylat (**2**, 64,33 g, hiệu suất

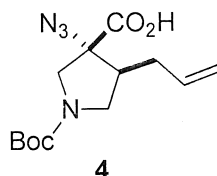
87%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,07 (1H, m), 3,57 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,26-2,10 (2H, m) và 1,45 (9H, s).

Bước 2: Tổng hợp tert-Butyl-3-allyl-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat (3, raxemic):



Trong khi trong môi trường nitơ khô, dung dịch được làm đông lạnh của *tert*-butyl-trans-3-allyl-4-hydroxypyrrolidin-1-carboxylat (**2**, 60 g, 264 mmol) và diisopropyletylamin (132,2 mL, 799,8 mmol) trong diclometan (750 mL, 0,35 M) được xử lý nhỏ giọt bằng dung dịch phức sulfua trioxit pyridin (94,95 g, 596,6 mmol) trong DMSO khan (750 mL) ở tốc độ để giữ hỗn hợp phản ứng dưới 10°C . Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được khuấy ở 3°C trong 15 min, được đập bằng nước (380 mL) và được chiết bằng etyl axetat (500 mL, sau đó 2 x 300 mL). Dung dịch hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng nước (200 mL), một lần bằng natri clorua chứa nước no (200 mL), được sấy (MgSO_4) và cô đặc. Dầu thô thu được được chưng cất ở 105°C (0,4 mm Hg) để tạo *tert*-butyl 3-allyl-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat (**3**, 58 g, hiệu suất 83%) dưới dạng dầu không màu. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,74 (1H, m), 5,09 (2H, m), 4,02 (1H, m), 3,88 (1H, d, $J = 19,4$ Hz), 3,68 (1H, d, $J = 19,4$ Hz), 3,31 (1H, dd, $J = 9,4, 8,3$ Hz), 2,65 (1H, m), 2,54 (1H, m), 2,18 (1H, m) và 1,45 (9H, s).

Bước 3: Tổng hợp trans-4-Allyl-3-azido-1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (4, raxemic)



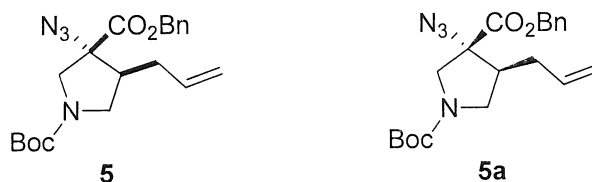
Dung dịch clorofom (26,86 mL, 333 mmol) và TMS-Cl (32,86 mL, 257,1 mmol) trong THF khan (300 mL) được làm lạnh xuống -78°C . Sau khi khuấy trong 10 min, LHMDs (1M trong THF, 249 mL, 249 mmol) được bổ sung ở tốc độ sao cho nhiệt độ được duy trì dưới -60°C (khoảng 30 min). Sau khi khuấy thêm 30 min ở -60 đến -70°C (hỗn hợp phản ứng trở nên đục) dung dịch được làm ấm đến -20°C (hỗn hợp phản ứng

trở nên rõ) và được xử lý bằng *tert*-butyl-3-allyl-4-oxopyrrolidin-1-carboxylat (**3**, 30 g, 133,2 mmol) trong DMF (90 mL) và tetrabutylamoni axetat (3,69 g, 12,24 mmol) trong DMF (90 mL) ở tốc độ sao cho nhiệt độ phản ứng ở bên trong được duy trì dưới -20°C (phản ứng trở nên đục). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng cùng với khuấy cho tới khi nguyên liệu keton ban đầu được dùng (bằng TLC), sau đó được rót vào NH_4Cl chứa nước no và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng NH_4Cl chứa nước no và NaCl chứa nước no (2 x 80 mL), được sấy qua MgSO_4 , được lọc và cô đặc.

Trong khi trong nitơ, hợp chất trung gian thô được bảo vệ bởi TMS được hòa tan trong THF khô (300 mL), được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý cẩn thận bằng axit axetic (7,5 mL, 130,9 mmol) và TBAF (1M trong THF, 133,2 mL, 133,2 mmol) nhỏ giọt. Sau khi bổ sung xong, phản ứng được khuấy thêm 10 min ở 0°C sau đó được rót vào NaHCO_3 chứa nước no và được chiết bằng EtOAc (3 x 100 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng NaCl chứa nước no, được sấy qua MgSO_4 , được lọc và cô đặc để tạo hợp chất trung gian rượu thô.

Rượu thô được hòa tan trong dioxan (200 mL), được làm lạnh xuống 0°C , và được xử lý bằng dung dịch đã làm lạnh sơ bộ (0°C) của natri azit (14,04 g, 399,5 mmol) và NaOH (15,98 g, 399,5 mmol) trong nước (200 mL) nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng thu được được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng cùng với khuấy qua đêm sau đó được đập bằng NH_4Cl chứa nước no và được chiết bằng EtOAc (500 mL). Lớp chứa nước được tách biệt và được chiết bằng EtOAc (2 x 300 mL). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và NaCl chứa nước no, được sấy qua MgSO_4 , được lọc và cô đặc để tạo thành *trans*-4-allyl-3-azido-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic thô (**4**, thô 45g) được sử dụng mà không cần tinh lọc thêm. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 5,80 (1H, m), 5,06 (2H, m), 4,05 (1H, dd, $J = 9,9, 4,9$ Hz), 3,59 (2H, m), 3,22 (1H, dd, $J = 11,6, 4,4$ Hz), 3,08 (1H, dd, $J = 11,0, 5,2$ Hz), 2,24-2,04 (2H, m), 1,65 (1H, br s, OH) và 1,45 (9H, s).

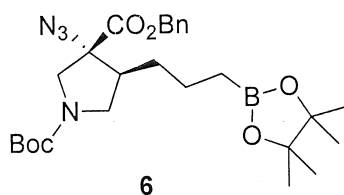
Bước 4: Tổng hợp trans-3-Benzyl-1-(tert-butyl)-4-allyl-3-azidopyrrolidin-1,3-dicarboxylat



Dung dịch *trans*-4-allyl-3-azido-1-(*tert*-butoxycarbonyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic thô (**4**, 39,5 g, 133 mmol – lượng được tính có hiệu suất 100% từ các bước trước) và K_2CO_3 (92,04 g, 666 mmol) trong axetonitril (317 mL) được làm lạnh xuống $0^\circ C$ và được xử lý bằng benzyl bromua (17,52 mL, 146,5 mmol). Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng dung dịch được cô đặc, hòa tan trong EtOAc (600 mL), được rửa bằng NaCl chứa nước no, được sấy qua $MgSO_4$, được lọc và cô đặc. Tinh lọc qua sắc ký silicagel (từ 10 đến 30% EtOAc trong hexan) tạo thành *trans*-3-benzyl-1-(*tert*-butyl)-4-allyl-3-azidopyrrolidin-1,3-dicarboxylat dưới dạng chất lỏng màu vàng (**5**, 40 g, hiệu suất 78%).

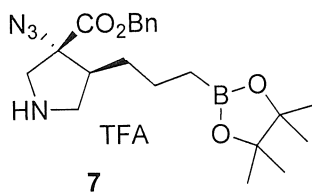
Sản phẩm được tách biệt thành các chất đồng phân đối ảnh của nó sử dụng cột Chiral Technologies Chiralpak ADH với rượu isopropyl và hexan (2:98) dưới dạng dung môi rửa giải hấp. Phân tích các chất đồng phân đối ảnh đã tách biệt sử dụng cột phân tích Chiralpak ADH (4,6 x 250 mm) với cùng dung môi rửa giải hấp và tốc độ dòng 1,0 mL / min và phát hiện UV (210 nm) tạo thành chất đồng phân đối ảnh mong muốn (3-benzyl-1-(*tert*-butyl) (3*R*,4*S*)-4-allyl-3-azidopyrrolidin-1,3-dicarboxylat, **5a**) có thời gian lưu 13,5 min và chất đồng phân đối ảnh không mong muốn (3-benzyl-1-(*tert*-butyl) (3*S*,4*R*)-4-allyl-3-azidopyrrolidin-1,3-dicarboxylat, **5b**) ở 10,3 min, mỗi chất đồng phân đối ảnh có lượng dư khoảng 98%. 1H -NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ_H : 7,37 (5H, s), 5,62 (1H, m), 5,25 (2H, m), 5,00 (2H, m), 3,88 (1H, dd, $J = 37,2, 12,0$ Hz), 3,58 (1H, ddd, $J = 37,2, 11,0, 7,0$ Hz), 3,42 (1H, dd, $J = 21,4, 12,0$ Hz), 3,28 (1H, ddd, $J = 28,3, 11,0, 5,4$ Hz), 2,41 (1H, m), 2,11 (1H, m), 1,80 (1H, m) và 1,44 (9H, s).

*Bước 5: Tổng hợp (3*R*,4*S*)-3-Benzyl 1-*tert*-butyl 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-1,3-dicarboxylat (**6**)*



Dung dịch được khuấy của 3-benzyl-1-(*tert*-butyl) (3R,4S)-4-allyl-3-azidopyrrolidin-1,3-dicarboxylat (**5a**, 16,4 g, 42,4 mmol) trong metylen clorua khan (130 mL), trong môi trường nitơ, được xử lý bằng bis(1,5-xyclooctadien)diiridi(I) diclorua (0,75 g, 1,12 mmol) và 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (0,894g, 2,24 mmol) và phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm lạnh xuống -25°C. 4,4,5,5-tetrametyl[1,3,2]dioxaborolan (9,83 mL, 67,75 mmol) được bổ sung nhỏ giọt và sau đó phản ứng được cho làm ấm từ từ đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 20 giờ. Nước (60 mL) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 10 phút, và sau đó metylen clorua được loại bỏ trong áp suất đã giảm. Pha chứa nước còn lại được chiết bằng etyl axetat (3 x 100 mL). Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được sấy qua magie sulfat khan, được lọc và cô đặc *trong chân không*. Chất rắn dư được cho đi qua tấm silica gel ngắn, rửa giải bằng 15% đến 30% etyl axetat trong hexan, để tạo thành (3R,4S)-3-benzyl 1-*tert*-butyl 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-1,3-dicarboxylat (**6**, 12,5 g, 57%). ¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ_H : 7,35 (5H, m), 5,23 (2H, m), 3,85 (1H, dd, J = 39,3, 11,8 Hz), 3,60 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 24,3, 11,8 Hz), 3,25 (1H, ddd, J = 40, 10,6, 6,6 Hz), 2,33 (1H, m), 1,43 (9H, s), 1,39-1,26 (3H, m), 1,21 (12H, s), 1,07 (1H, m) và 0,68 (2H, m).

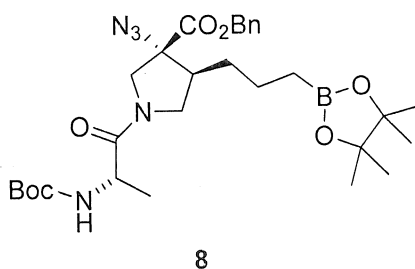
Bước 6: Tổng hợp muối (3R,4S)-3-Benzyl-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat, axit trifloaxetic (7).



Dung dịch (3R,4S)-3-benzyl 1-*tert*-butyl 3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-1,3-dicarboxylat (**6**, 10,2 g, 19,8 mmol) được hòa tan trong metylen clorua khan (160 mL), được làm lạnh xuống 0°C và được xử lý bằng axit trifloaxetic (40 mL). Hỗn hợp phản ứng sau đó được cho làm ấm, khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 hr và sau đó được cô đặc trong áp suất đã giảm để tạo thành dầu nhớt. Dầu thu được được tạo đẳng phí bằng toluen khô (3 x 100 mL) để loại bỏ axit trifloaxetic dư và sau đó được sấy trong chân không cao để tạo thành muối (3R,4S)-3-benzyl-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat, axit trifloaxetic (**7**) dưới dạng dầu rất nhớt (10,56 g), mà từ từ chuyển thành thủy tinh.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 9,7 (1H, br m (exch), NH), 7,55 (1H, br s (exch), NH), 7,38 (5H, m), 5,31 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 5,26 (1H, d, $J = 11,7$ Hz), 3,77 (1H, d, $J = 12,5$ Hz), 3,65 (1H, dd, $J = 11,8, 7,8$ Hz), 3,32 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 3,18 (1H, m), 2,54 (1H, m), 1,45-1,26 (3H, m), 1,22 (12H, s), 1,02 (1H, m) và 0,63 (2H, t, $J = 7,4$ Hz).

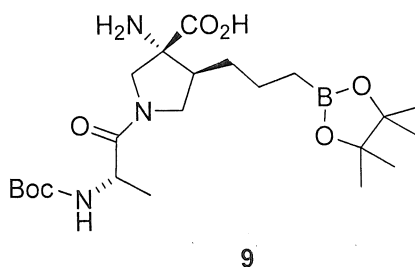
Bước 7: Tổng hợp (3R,4S)-3-Benzyl-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanyoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat (8)



Dung dịch đã khuấy của muối (3R,4S)-3-benzyl-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat, axit trifloaxetic (7, 10,56 g, 19,8 mmol) trong metylen clorua khan (150 mL) được bổ sung DMAP (50 mg, xúc tác) và HOBt (50 mg, xúc tác) và N-(tert-butoxycarbonyl)-L-alanin (5,62 g, 29,7 mmol). Phản ứng được làm lạnh xuống 0°C trong môi trường nitơ khô và sau đó được xử lý bằng EDCI (5,69 g, 29,7 mmol) và triethylamin (8,3 mL, 59,4 mmol). Phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 hr và sau đó được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ này. Phản ứng được rót vào nước (100 mL), được khuấy trong 20 mins và sau đó các pha được tách biệt. Pha chứa nước được chiết bằng 3 x 50 mL metylen clorua. Pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước, axit clohydric 1N và nước muối, sau đó được sấy qua magie sulfat khan, được lọc và cô đặc trong chân không. Dầu dư được cho đi qua tấm silicagel, rửa giải bằng 5% đến 50% etyl axetat trong hexan, để tạo thành (3R,4S)-3-benzyl-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanyoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat (8) dưới dạng dầu không màu (9,50 g, 82%), được quan sát dưới dạng hỗn hợp 1:1 của các đồng phân quay bằng NMR ở nhiệt độ phòng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ_{H} : 7,56 (5H, m), 5,40 (0,5H, d, $J = 8,0$ Hz, NH) và 5,34 (0,5H, d, $J = 8,0$ Hz, NH), 5,29 - 5,19 (2H, m), 4,39 (0,5H, dq, $J = 7,2, 7,0$ Hz) và 4,30 (0,5H, dq, $J = 7,2, 7,0$ Hz), 4,06 (0,5H, d, $J = 13,0$ Hz) và 3,89 (0,5H, d, $J = 11,1$ Hz),

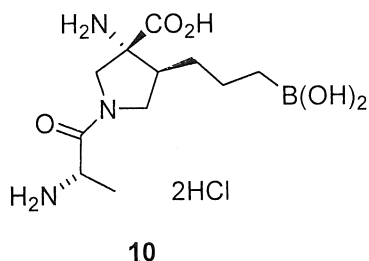
3,81 (0,5H, dd, $J = 12,0, 7,3$ Hz) và 3,69 (0,5H, $J = 10,0, 7,0$ Hz), 3,61 (0,5H, d, $J = 11,1$ Hz) và 3,47 (0,5H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,54 (0,5H, dd, $J = 10,0, 6,0$ Hz) và 3,33 (0,5H, dd, $J = 12,0, 6,3$ Hz), 2,41 (1H, m), 1,43 (4,5H, s) và 1,42 (4,5H, s), 1,40-1,28 (3H, m), 1,31 (1,5H, d, $J = 6,8$ Hz) và 1,20 (1,5H, $J = 6,8$ Hz), 1,22 (12H, s), 1,04 (1H, m) và 0,67 (2H, m).

Bước 8: Tổng hợp (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanyoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (**9**).



(3R,4S)-3-benzyl-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propanyoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat (**8**, 9,48 g, 16,2 mmol) được hòa tan trong hỗn hợp 1:1 của etyl axetat và etanol (120 mL). Paladi 10% trên than (500 mg) được bổ sung và dung dịch được khử khí trong chân không và được làm sạch bằng hydro (bình hydro). Quy trình làm sạch này được lặp lại 3x và sau đó phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong 5 giờ. Phản ứng được đặt lại trong chân không để loại bỏ hydro dư và sau đó được lọc qua tấm xelit, với 4 x 30 mL etanol rửa. Dung dịch được cô đặc đến ~ 20 mL trong chân không và sau đó được lọc qua thiết bị lọc kiểu bơm tiêm 4μ để loại bỏ vết của paladi. Dung dịch được cô đặc đến khô trong chân không và được sử dụng mà không cần tinh lọc thêm. LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $C_{22}H_{40}BN_3O_7$: hy vọng 469,3, quan sát thấy 492,3 ($M+Na$)⁺, 470,3 ($M+H$)⁺, 414,2 ($M+H-Bu$)⁺, 370,3 ($M+H-Boc$)⁺, ESI-: 468,0 ($M-H$)⁻.

Bước 9: Tổng hợp muối (3R,4S)-3-Amino-1-((S)-2-aminopropanyoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua (**10**).



Huyền phù của (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)propyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (từ bước trước) trong axit clohydric 4N (50 mL) được khuấy ở 50°C trong 16 giờ và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Phản ứng được pha loãng bằng 50 mL nước thêm và sau đó được rửa 5x bằng metylen clorua. Pha chứa nước được cô đặc đến khô trong áp suất đã giảm, giữ bề nước ở hoặc dưới 50°C. Dầu thu được được hòa tan trong nước (30mL) và cô đặc. Quy trình này được lặp lại 2x với 30 mL ước số của nước thêm và sau đó được sấy trong chân không để tạo thành bột màu vàng nhạt.

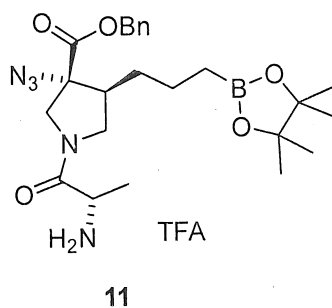
Nhựa hydroxit Dowex 550A-UPW (75 g) được rửa bằng nước, metanol (2x) và nước và sau đó được sấy hút. Lượng dư bột từ phản ứng thủy phân được hòa tan trong nước (100 mL) và được xử lý bằng nhựa Dowex đã rửa (75 g), và được khuấy trong 60 min, cho tới khi mẫu dung dịch chứa nước không còn được thử nghiệm dương tính với chất nhuộm ninhydrin. Hỗn hợp được lọc và nhựa được rửa liên tục bằng nước, metanol, metylen clorua, metanol, metylen clorua, metanol, và cuối cùng là nước và được sấy hút sơ qua.

Nhựa sau đó được khuấy bằng axit clohydric 2N (50 mL) trong 15 min và phần chứa nước được gạn vào phễu thủy tinh/bình lọc và được lưu lại. Quy trình này được lặp lại ba lần với axit clohydric 2N (3 x 50 mL), và phần khuấy nhựa cuối cùng được lọc và được rửa nhẹ nhàng bằng nước (20 mL). Phần lọc chứa nước kết hợp được cô đặc trong chân không và bột dư được hòa tan ba lần trong nước (20mL) và cô đặc để loại bỏ HCl dư.

Chất rắn có bột màu trắng nhạt sau đó được hòa tan trong 30 mL nước, làm đông lạnh ở -78°C và làm khô lạnh đến khô (36 giờ) để tạo sản phẩm, muối (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua

(10) dưới dạng muối dihydroclorua của nó, dưới dạng bột màu trắng nhạt (4,90 g, 84% qua 2 bước). Hợp chất cuối cùng thu được dưới dạng hỗn hợp 3:2 của các đồng phân quay, ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): μH : 4,16-4,04 (1,6H, m), 3,95 (0,4H, m), 3,85 (0,6H, m), 3,68 (0,4H, m), 3,47-3,35 (1,6H, m), 3,18 (0,4H, m), 2,58 (0,6H, m) và 2,47 (0,4H, m), 1,52 (1H, m), 1,38 (1,2H, d, $J = 7,3$ Hz) và 1,34 (1,8H, d, $J = 7,0$ Hz), 1,32-1,09 (3H, m) và 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_5$: hy vọng 287,2, quan sát thấy 288,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 270,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 252,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 268,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

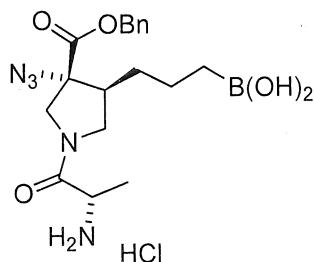
Tổng hợp (3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (13)



Bước 1: Tổng hợp muối (3R, 4S)-benzyl-1-((S)-2-aminopropanoyl)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat, TFA (11).

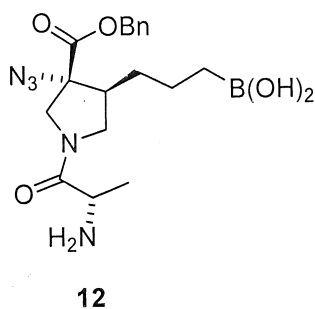
Dung dịch (3R, 4S)-benzyl-3-azido-1-((S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)propanoyl)-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat (30,04 g, 51,31 mmol) trong diclometan khan (250 mL) được làm lạnh xuống 0°C và sau đó dung dịch TFA (50 mL) trong diclometan (50 mL) được bổ sung từng giọt qua 10 phút. Dung dịch được cho làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó được khuấy ở nhiệt độ này trong 3 giờ, cho tới khi TLC thể hiện sự tiêu thụ hoàn toàn nguyên liệu ban đầu. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không* để tạo thành dầu màu vàng nhạt. Dầu này được hòa tan trong toluen (100 mL) và cô đặc. Quy trình đồng sôi được lặp lại ba lần, để tạo thành sản phẩm (11), dưới dạng muối TFA, (30,85 g) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{D}_4\text{-MeOH}$) δ : 7,39 (4H, m), 7,15 (1H, m), 5,29 (2H, dd, $J = 14, 12$ Hz), 4,25-3,20 (5H, m), 2,51 (1H, m), 1,50-1,25 (6H, bao gồm 1,47 (1,5H, d, $J = 7,0$ Hz) và 1,31 (1,5H, d, $J = 6,9$ Hz (các đồng phân quay alanin))), 1,20 (12H, s), 1,07 (1H, m) và 0,65 (2H, m). LCMS (ESI +ve): $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{BN}_5\text{O}_5$ m/z được tính 485,3, được tìm thấy 486,2 (MH^+).

Bước 2: tổng hợp muối (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-azido-4-((benxyloxy)cacbonyl)pyrrolodin-3-yl)propyl)axit boronic, hydroclorua.



Muối TFA của (3R, 4S)-benzyl-1-((S)-2-aminopropanoyl)-3-azido-4-(3-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)propyl)pyrrolidin-3-carboxylat (30,76 g, 51,31 mmol), được hòa tan trong hỗn hợp có hai pha của metanol (200 mL) và hexan (400 mL). Axit isobutylboronic (18,31 g, 179,6 mmol) và sau đó axit clohydric 2N (50,85 mL, 101,7 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Pha metanol được tách biệt và được rửa bằng hexan (5 x 100 mL) và sau đó cô đặc trong chân không để tạo thành axit boronic, dưới dạng muối hydroclorua, dưới dạng bột màu trắng nhạt. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O) δ: 7,48-7,42 (5H, m), 5,31 (2H, m), 4,22 (1H, dd, J = 13, 6,5 Hz), 3,95-3,10 (4H, m), 2,71-2,51 (1H, m), 1,40-1,25 (3H, m), 1,25 – 0,98 (4H, m bao gồm 1,20 (1,5H, d, J = 6,9 Hz) và 1,07 (1,5H, d, J = 6,9 Hz (các đồng phân quay alanin))) và 0,69 (2H, m). LCMS (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z được tính 403,2, được tìm thấy 404,2 (MH⁺).

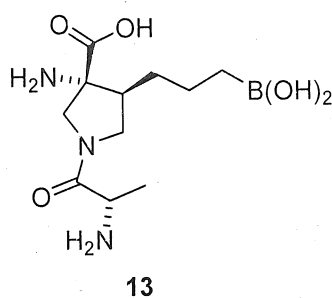
Bước 3: tổng hợp (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-azido-4-((benxyloxy)cacbonyl)pyrrolodin-3-yl)propyl)axit boronic (12).



Muối hydroclorua của (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-azido-4-((benxyloxy)cacbonyl)pyrrolodin-3-yl)propyl)axit boronic, từ bước trước, được hòa tan trong 30 mL nước và sau đó độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến pH 9 bằng cách

bổ sung cẩn thận kali cacbonat dạng rắn. Dung dịch thu được được bão hòa bằng cách bổ sung natri clorua dạng rắn và sau đó được chiết bằng diclometan (5 x 100 mL). Pha diclometan kết hợp được sấy qua magie sulfat, được lọc và cô đặc *trong chân không* để tạo thành sản phẩm (**12**), dưới dạng bazơ tự do của nó, dưới dạng chất rắn có bột màu trắng (19,4 g, 48,11 mmol, 94%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₄-MeOH) δ : 7,44 – 7,36 (5H, m), 5,31 (1H, d, J = 1,8 Hz), 5,27 (1H, d, J = 1,8 Hz), 4,05 (1H, dd, J = 12, 5 Hz), 3,80 (1H, m), 3,69-3,55 (2H, m), 3,45-3,30 (1H, m), 2,51 (1H, m), 1,40-1,05 (7H, m, bao gồm 1,22 (1,5H, d, J = 6,8 Hz) và 1,07 (1,5H, d, J = 6,8 Hz (các đồng phân quay alanin))) và 0,63 (2H, m). LCMS (ESI +ve): C₁₈H₂₆BN₅O₅ m/z được tính 403,2, được tìm thấy 404,7 (MH⁺).

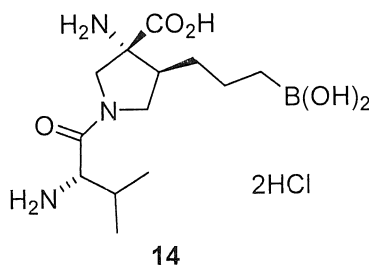
Bước 4: tổng hợp (3R, 4S)-3-amino -1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-(3-boopropyl)-pyrrolidin-3-carboxylat (13).



Azido benzyl este, (3-((3S, 4R)-1-((S)-2-aminopropanoyl)-4-azido-4-((benzyloxy)carbonyl)pyrrolidin-3-yl)propyl)axit boronic (9,70 g, 24,06 mmol) được tạo huyền phù trong hỗn hợp của nước (300 mL) và etyl axetat (30 mL) và được khuấy mạnh. Paladi 10% trên than (2,6g, 0,1 eq) được bổ sung và sau đó hỗn hợp đã khuấy được xả trong chân không yếu, và được phun xối bằng hydro. Quy trình xả/phun xối được lặp lại 3x để loại bỏ không khí và trao đổi nó với hydro và sau đó phản ứng được khuấy mạnh qua đêm ở nhiệt độ phòng trong bình hydro, ở thời gian này, phân tích LCMS của phần phân ước được lọc thể hiện sự khử hoàn toàn các nhóm azit và benzyl este. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong chân không để loại bỏ hydro và sau đó được phun xối bằng nitơ, được lọc qua tấm xelit (với 3 lần rửa nước) và sau đó dung dịch được cô đặc đến approx 50 mL *trong chân không*. Dung dịch chứa nước thu được được lọc qua thiết bị lọc 4 micron (để loại bỏ dấu Pd) và sau đó cô đặc *trong chân không* để tạo thành hợp chất tiêu đề (**13**) dưới dạng bột màu trắng (6,45 g, 93%). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D₂O) δ : 4,12 (1H, m), 4,05 (1H, m), 3,92 (1H, m), 3,60-3,22 (2H, m), 2,47-2,18

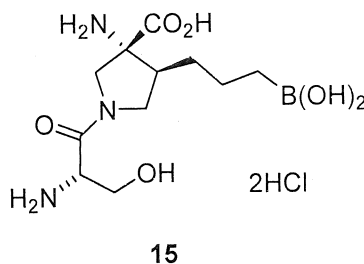
(1H, m), 1,58-1,31 (6H, m bao gồm 1,46 (3H, d, J = 6,9 Hz)), 1,24-1,19 (1H, m) và 0,79 (2H, m). LCMS (ESI +ve): $C_{11}H_{20}BN_3O_5$ m/z được tính 287,2, được tìm thấy 269,9 ($MH^+ - H_2O$), 251,9 ($MH^+ - 2H_2O$) và (ESI -ve): $C_{11}H_{20}BN_3O_5$ m/z được tính 287,2, được tìm thấy 267,7 ($M-H-H_2O$).

(3R,4S)-3-Amino-1-((S)-2-amino-3-metylbutanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua (14).



(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-metylbutanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **10**, ngoại trừ (*tert*-butoxycarbonyl)-L-valin được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng thu được dưới dạng hỗn hợp của các đồng phân quay, ở nhiệt độ phòng. 1H -NMR (D_2O , 400 MHz): δ_H : 4,10 (1H, m), 3,96-3,87 (2H, m), 3,42-3,36 (1H, m), 3,07-2,91 (1H, m), 2,55 (0,7H, m) và 2,40 (0,3H, m), 2,11 (1H, m), 1,51 (1H, m), 1,34-1,10 (3H, m), 0,92 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,87 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,65 (2H, m). LC-MS: ESI+ ($HCOOH$ 0,1% trong IPA/nước): m/z với $C_{11}H_{26}BN_3O_5$: hy vọng 315,2, quan sát thấy 326,3 ($M+H+HCOOH-H_2O$) $^+$, 298,3 ($M+H-H_2O$) $^+$, 280,3 ($M+H-2H_2O$) $^+$, ESI-: 296,2 ($M-H-H_2O$) $^-$.

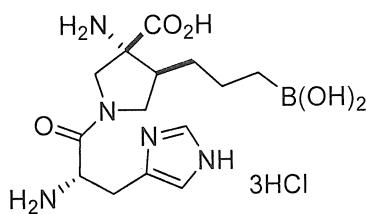
(3R,4S)-3-Amino-1-((S)-2-amino-3-hydroxypropanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua (15).



(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3-hydroxypropanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, dihydroclorua được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **10**, ngoại trừ (*S*)-3-(*tert*-butoxycarbonyl)-2,2-

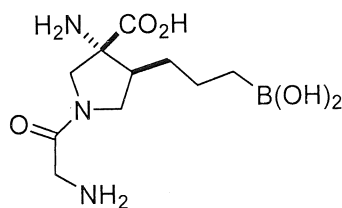
dimetyloxazolidine-4-axit carboxylic được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 2:1 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 4,21 (1H, m), 4,11 (1H, d, $J = 13,0$ Hz), 3,93 (1H, dd, $J = 11,5, 8,6$ Hz), 3,86-3,74 (2H, m), 3,47 (1H, m), 3,04-2,96 (1H, m), 2,56 (0,7H, m) và 2,44 (0,3H, m), 1,51 (1H, m), 1,29-1,12 (3H, m), 0,64 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{BN}_3\text{O}_6$: hy vọng 303,16, quan sát thấy 314,2 ($\text{M}+\text{H}+\text{HCOOH}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 286,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 268,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 284,1 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

trans-3-amino-1-((*S*)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, trihydroclorua (**16**).

**16**

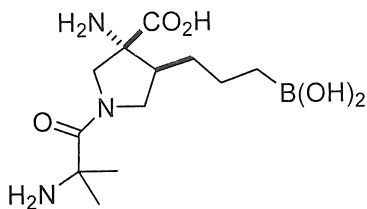
trans-3-amino-1-((*S*)-2-amino-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic, trihydroclorua được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **10**, ngoại trừ (*tert*-butoxycarbonyl)-L-histidin được sử dụng dưới dạng axit carboxylic, và raxemic **5** được sử dụng thay cho **5a**. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 8,57 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 16,9$ Hz), 4,20-3,70 (3H, m), 3,51 (1H, m), 3,37-3,24 (3H, m), 2,58 (1H, m), 1,50 (1H, m), 1,39-1,11 (3H, m) và 0,68 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{BN}_5\text{O}_5$: hy vọng 353,18, quan sát thấy 354,41 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 336,44 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 318,49 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$.

(3*R*,4*S*)-3-amino-4-(3-boopropyl)-1-glyxylpyrrolidin-3-axit carboxylic (**17**).

**17**

(3R,4S)-3-amino-4-(3-boopropyl)-1-glyxylpyrolidin-3-axit carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **13**, ngoại trừ (tert-butoxycacbonyl)glyxin được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 3:2 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 4,08-3,83 (2H, m), 3,91 (2H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,63-3,53 (1H, m), 3,40-3,22 (1H, m), 2,57-2,37 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,50-1,35 (2H, m), 1,25 (1H, m) và 0,78 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{BN}_3\text{O}_5$: hy vọng 273,15, quan sát thấy 256,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 238,2 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$; ESI-: 254,2 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

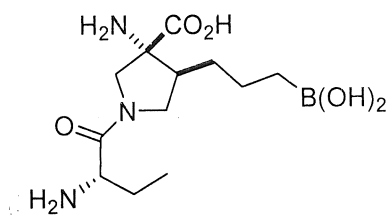
(3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metylpropanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrolidin-3-axit carboxylic (**18**).



18

(3R,4S)-3-amino-1-(2-amino-2-metylpropanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrolidin-3-axit carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **13**, ngoại trừ 2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-axit metylpropanoic được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 2,1 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 4,38-3,88 (2H, m), 3,72-3,63 (1H, m), 3,40-3,08 (1H, m), 2,75-2,52 (1H, m), 1,71 và 1,69 (4H, s và 2H, s, CMe_2 2:1 các đồng phân quay), 1,64 (1H, m), 1,55-1,41 (2H, m), 1,31 (1H, m) và 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_5$: hy vọng 301,18, quan sát thấy 284,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$, 266,0 ($\text{M}+\text{H}-2\text{H}_2\text{O}$) $^+$, ESI-: 281,8 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

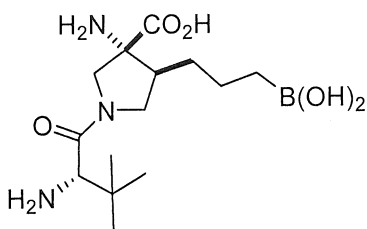
(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoyl)-4-(3-boopropyl)pyrolidin-3-axit carboxylic (**19**).



19

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-aminobutanoyl)-4-(3-biopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **13**, ngoại trừ axit (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)butanoic được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 2:1 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} : 4,07-3,87 (3H, m), 3,62-3,27 (2H, m), 2,45-2,17 (1H, m), 1,80 (2H, m), 1,58 (1H, m), 1,50-1,33 (2H, m), 1,21 (1H, m), 0,99 (3H, m) và 0,79 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{BN}_3\text{O}_5$: hy vọng 301,18, quan sát thấy 284,2 ($\text{M}+\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^+$; ESI-: 282,4 ($\text{M}-\text{H}-\text{H}_2\text{O}$) $^-$.

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl)-4-(3-biopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (**20**).

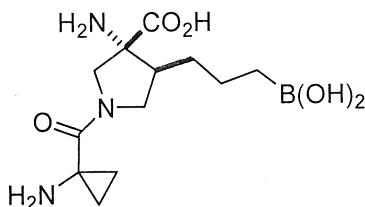


20

(3R,4S)-3-amino-1-((S)-2-amino-3,3-dimethylbutanoyl)-4-(3-biopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất **13**, ngoại trừ (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3,3-axit dimethylbutanoic được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với **7**. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 2:1 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. $^1\text{H-NMR}$ (D_2O , 400 MHz): δ_{H} 4,21-3,92 (2H, m), 3,81 [(0,67H, s) và 3,71 (0,33H, s) 2:1 các đồng phân quay CHN], 3,66-3,33 (2H, m), 2,47-2,17 (1H, m), 1,59 (1H, m), 1,51-1,35 (2H, m), 1,23 (1H, m), 1,06 và 1,04 [(6H, s) và (3H, s) tBu 2:1 các đồng phân quay] và 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z

với $C_{14}H_{28}BN_3O_5$: hy vọng 329,21, quan sát thấy 312,4 ($M+H-H_2O$)⁺, 294,4 ($M+H-2H_2O$)⁺, ESI-: 310,4 ($M-H-H_2O$)⁻.

(3R,4S)-3-amino-1-(1-aminoxyclopropan-1-cacbonyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic (21).



21

(3R,4S)-3-amino-1-(1-aminoxyclopropan-1-cacbonyl)-4-(3-boopropyl)pyrrolidin-3-axit carboxylic được điều chế theo cách tương tự với cách được nêu ở quy trình với hợp chất 13, ngoại trừ (S)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-2-axit xyclopropylaxetic được sử dụng dưới dạng axit carboxylic ở phản ứng với 7. Hợp chất cuối cùng được phân lập dưới dạng hỗn hợp 3:2 của các đồng phân quay ở nhiệt độ phòng. ¹H-NMR (D₂O, 400 MHz): δ_H: 4,37-3,99 (2H, m), 3,85-3,30 (2H, m), 2,54-2,38 (1H, m), 1,61 (1H, m), 1,47-1,33 (2H, m), 1,24 (1H, m), 1,09 (1H, m), 0,97 (1H, m), 0,89 (2H, m) và 0,81 (2H, m). LC-MS: ESI+ (HCOOH 0,1% trong IPA/nước): m/z với $C_{12}H_{22}BN_3O_5$: hy vọng 299,17, quan sát thấy 282,1 ($M+H-H_2O$)⁺, 264,1 ($M+H-2H_2O$)⁺, ESI-: 280,2 ($M-H-H_2O$)⁻.

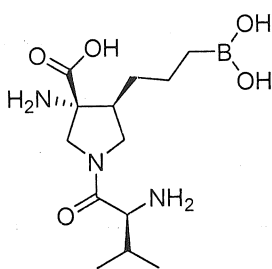
Ví dụ 2: Nghiên cứu độ sinh khả dụng qua đường miệng

Các dung dịch định liều hợp chất được điều chế ở 2,5 và 5 mg/mL trong nước. Chuột C57BL/6 cái (16-20 g) từ Charles River Laboratories (Hollister, California) được ở trong lồng trong ít nhất 3 ngày trước khi định liều. Khẩu phần ăn cho động vật gặm nhấm được chiếu xạ PicoLab 5053 được tạo ra *tùy thích* trong toàn bộ nghiên cứu. Hợp chất được cho động vật thích hợp dùng một lần bằng cách nhồi qua đường miệng ở 25 hoặc 50 mg/kg (10 mL/kg). Các mẫu máu được thu gom (3 con mỗi thời điểm) ở liều sau 30 min và 1, 2, 4, 8 hr với nghiên cứu 25 mg/kg, và ở 1 giờ với nghiên cứu 50 mg/kg. Các mẫu máu được duy trì trên đá ướt và sau đó được ly tâm trong 10 min ở máy ly tâm lạnh. Huyết tương thu được được tách biệt, được chuyển vào ống polypropylen dán nhãn và được lưu đông lạnh trong bộ tủ đông để duy trì dưới -70°C cho tới khi phân tích.

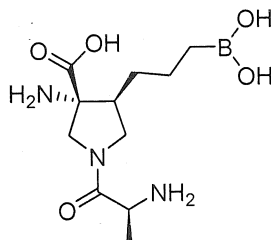
Các mẫu huyết tương được phân tích bởi hệ thống LC-MS. 50 μL mẫu huyết tương được trộn với 100 μL axetonitril/nước (80:20) với TFA 0,1% chứa 100 ng/mL ở mẫu chuẩn bên trong. Hỗn hợp được tạo xoáy và ly tâm. 30 μL dịch nổi bề mặt được chuyển vào đĩa có 96 lỗ chứa 90 μL nước với axit formic 0,1%. 20 μL dung dịch thu được được tiêm vào SCIEX QTRAP4000 LC / MS / MS được trang bị nguồn ion hóa tia điện để định lượng.

Các tham số PK qua đường miệng được tính bằng cách phân tích không ngăn dừ liệu nồng độ-thời gian sử dụng phần mềm Phoenix WinNonLin 6,3 (Pharsight, Mountain View, CA). Khu vực trong đường cong nồng độ-thời gian (AUC) được ước tính sử dụng phương pháp hình thang thẳng lên và log xuống, được tính từ thời gian định liều đến nồng độ đo được cuối cùng.

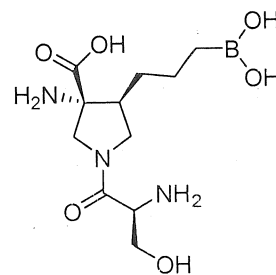
AUC cho hợp chất ví dụ được thể hiện dưới đây:



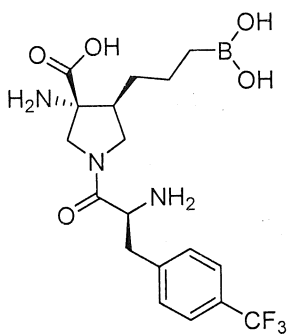
Valin
AUC = 13701



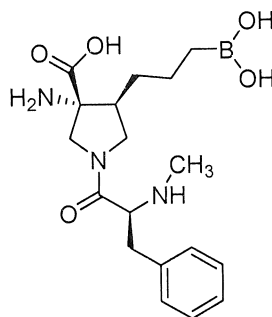
Alanin
AUC = 13727



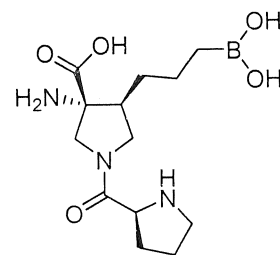
Serin
AUC = 14784



Trifluorometyl
phenylalanin
AUC = 5783



N-metyl
phenylalanin
AUC = 262

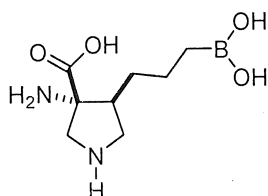


Prolin
AUC = 4930

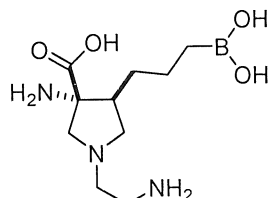
So với hợp chất có nguồn gốc từ prolin, trifluorometyl phenylalanin, và N-metylphenylalanin, việc tiếp xúc qua đường miệng với dẫn xuất alanin, valin, và serin thuận tiện hơn.

Ví dụ 3: Nghiên cứu dược động học

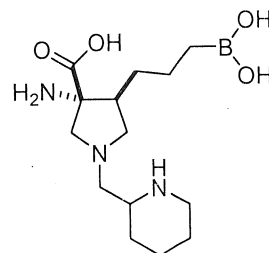
Dược động học của hợp chất theo sáng chế được nghiên cứu sau khi sử dụng liều đơn (50 mg/kg) ở thời điểm đơn (1 giờ) ở chuột. Nồng độ huyết tương được xác định như được mô tả ở ví dụ 2. Các kết quả cho hợp chất ví dụ được thể hiện dưới đây:



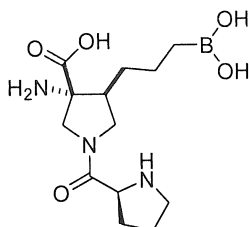
Nồng độ huyết tương = 6,43 μ M



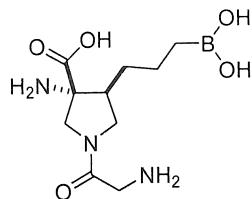
Nồng độ huyết tương = 1,63 μ M



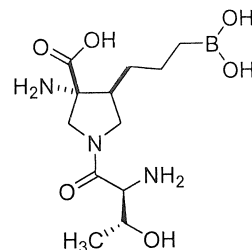
Nồng độ huyết tương = 0,34 μ M



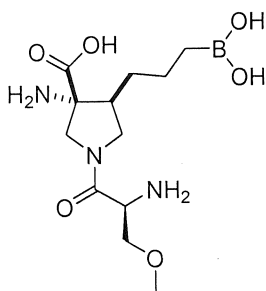
Nồng độ huyết tương = 4,98 μ M



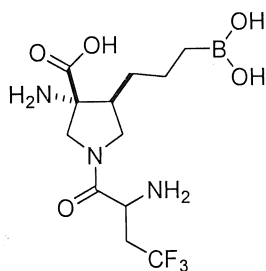
Nồng độ huyết tương = 18,07 μ M



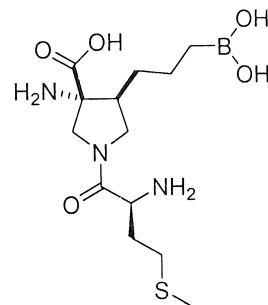
Nồng độ huyết tương = 26,50 μ M



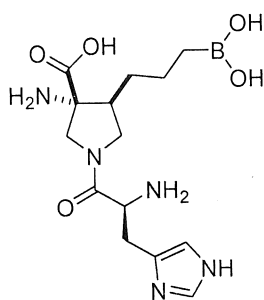
Nồng độ huyết tương = 53,90 μ M



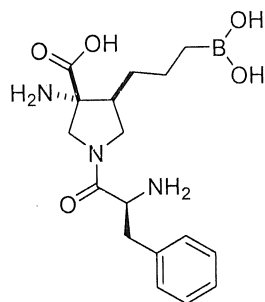
Nồng độ huyết tương = 32,80 μ M



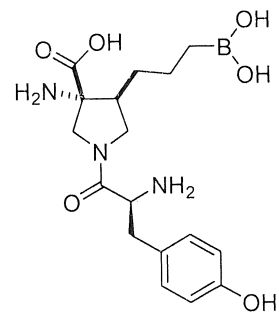
Nồng độ huyết tương = 31,95



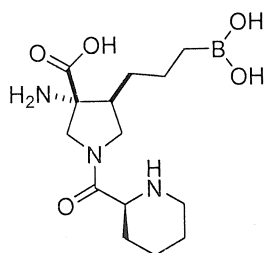
Nồng độ huyết tương = 28,67 μM



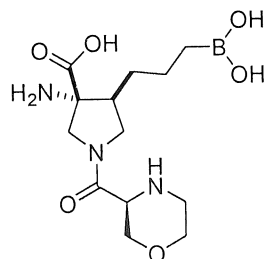
Nồng độ huyết tương = 32,13



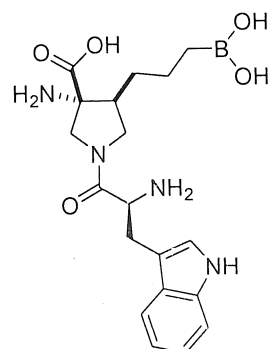
Nồng độ huyết tương = 22,27 μM



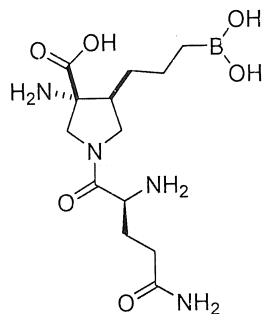
Nồng độ huyết tương = 22,33 μM



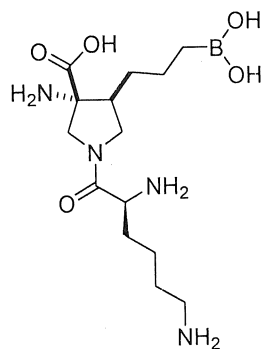
Nồng độ huyết tương = 8,96 μM



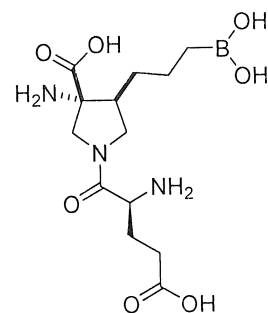
Nồng độ huyết tương = 30,33 μM



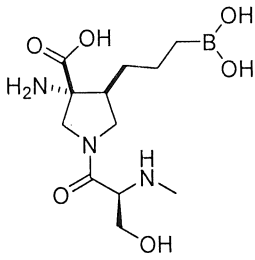
Nồng độ huyết tương = 14,43 μM



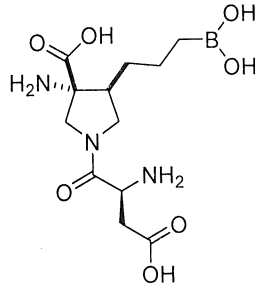
Nồng độ huyết tương = 30,83 μM



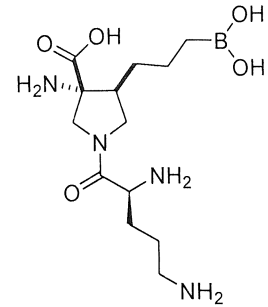
Nồng độ huyết tương = 10,24 μM



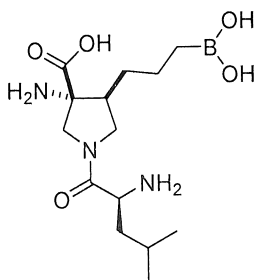
Nồng độ huyết tương = 0,74 μ M



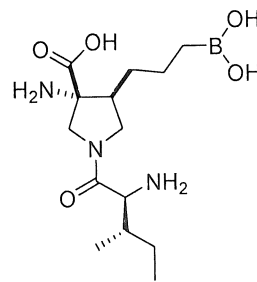
Nồng độ huyết tương = 8,24 μ M



Nồng độ huyết tương = 14,83 μ M



Nồng độ huyết tương = 65,60 μ M



Nồng độ huyết tương = 41,03 μ M

Ví dụ 4: Hoạt tính kháng u chất đơn lẻ của hợp chất 10

Nghiên cứu công hiệu ung thư biểu mô phổi Lewis

Chuột C57.B1/6 cái (n=40) được cấy dưới da 1×10^6 tế bào ung thư biểu mô phổi Lewis được tạo huyền phù trong PBS. Vào ngày sau khi cấy ghép, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm n=10 con chuột để nhận được các điều trị sau được cho dùng qua đường miệng hai lần một ngày cho tới khi nghiên cứu kết thúc: 1) Chất dẫn (nước); 2) Hợp chất 10 với lượng 50 mg/kg được phối trộn trong nước; 3) Hợp chất 10 với lượng 100 mg/kg được phối trộn trong nước; hoặc 4) Hợp chất 10 với lượng 200 mg/kg được phối trộn trong nước. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước số và thể tích khối u được tính toán theo công thức sau: thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2)/2$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. ***Giá trị $P < 0,001$, ****Giá trị $P < 0,0001$ (Thử nghiệm T hai phía). Các kết quả được thể hiện trên FIG. 1.

Nghiên cứu công hiệu ở Madison109

Chuột balb/c cái (n=20) được cấy dưới da 5×10^4 tế bào ung thư biểu mô phổi ở chuột Madison109 được tạo huyền phù trong PBS. Vào ngày sau khi cấy ghép, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm n=10 con chuột để nhận được các điều trị sau được cho dùng qua đường miệng hai lần một ngày cho tới khi nghiên cứu kết thúc: 1) Chất dẫn (nước); hoặc 2) Hợp chất 10 với lượng 100 mg/kg được phối trộn trong nước. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước số và thể tích khối u được tính toán theo công thức sau: thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. *Giá trị $P < 0,05$ (Thử nghiệm T hai phía). Các kết quả được thể hiện trên FIG. 2.

Nghiên cứu công hiệu ở B16

Chuột C57.B1/6 cái (n=20) được cấy dưới da 2×10^6 tế bào khối u melanin ở chuột B16F10 được tạo huyền phù trong PBS. Vào ngày sau khi cấy ghép, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm n=10 con chuột để nhận được các điều trị sau được cho dùng qua đường miệng hai lần một ngày cho tới khi nghiên cứu kết thúc: 1) Chất dẫn (nước); hoặc 2) Hợp chất 10 với lượng 100 mg/kg được phối trộn trong nước. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước số và thể tích khối u được tính toán theo công thức sau: thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó 'b' là đường kính nhỏ nhất và 'a' là đường kính vuông góc lớn nhất. ***Giá trị $P < 0,001$ (Thử nghiệm T hai phía). Các kết quả được thể hiện trên FIG. 3.

Ví dụ 5: Nghiên cứu liệu pháp điều trị kết hợp ở 4T1

Chuột balb/c cái (n=40) được cấy trong đệm mỡ ở vú 1×10^5 tế bào ung thư biểu mô ở vú chuột 4T1 được tạo huyền phù trong PBS. Vào ngày sau khi cấy ghép, các con chuột được chia ngẫu nhiên thành 4 nhóm mỗi nhóm n=10 con chuột để nhận được các điều trị sau: 1) Chất dẫn (nước) được cho dùng qua đường miệng hai lần một ngày cho tới khi nghiên cứu kết thúc; 2) Hợp chất 10 với lượng 100 mg/kg được phối trộn trong nước được cho dùng qua đường miệng hai lần một ngày cho tới khi nghiên cứu kết thúc; 3) Tổ hợp kháng PD-1 (dòng RMPI-14) được cho dùng IP với lượng 5 mg/kg vào ngày 3, 6, và 9 sau khi cấy cùng với kháng CTLA-4 (dòng 9H10) được cho dùng IP với lượng 5 mg/kg vào ngày 2, 5, và 8 sau khi cho dùng; hoặc 4) tổ hợp ba của hợp chất 10 cùng với kháng PD-1 cùng với kháng CTLA-4 ở chế độ tương ứng của chúng. Các khối u được đo ba lần mỗi tuần bằng thước số và thể tích khối u được tính toán theo công thức

sau: thể tích khối u (mm^3) = $(a \times b^2/2)$ trong đó ‘b’ là đường kính nhỏ nhất và ‘a’ là đường kính vuông góc lớn nhất. ***Giá trị $P < 0,001$ (Thử nghiệm T hai phía). Vào ngày 25, các con chuột được giết và phổi được vẩy lên mực Ấn Độ (25% trong PBS) sau đó được thu hoạch và cố định trong hỗn hợp etanol 100%: 10% formalin được đệm trung tính: axit axetic ở tỷ lệ 10:1:0,5. Số lượng di căn ở phổi được đếm bằng tay theo cách mù. Các kết quả được thể hiện trên FIG. 4.

Kết hợp để tham khảo

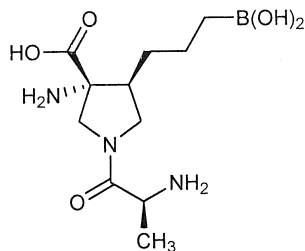
Tất cả các tài liệu công bố và patent được đề cập trong bản mô tả này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn như thể mỗi tài liệu công bố hoặc patent riêng rẽ được nêu cụ thể và riêng rẽ là được đưa vào bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp có mâu thuẫn, đơn yêu cầu cấp patent này, bao gồm các định nghĩa bất kỳ trong đó, sẽ có tính quyết định.

Các dạng tương đương

Mặc dù các phương án cụ thể của sáng chế đã được mô tả, phần mô tả trên đây chỉ nhằm mục đích minh họa và không nhằm mục đích giới hạn. Nhiều biến thể theo sáng chế sẽ trở nên rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này khi xem xét phần mô tả này và các điểm yêu cầu bảo hộ dưới đây. Phạm vi đầy đủ của sáng chế được xác định bằng cách tham chiếu đến các điểm yêu cầu bảo hộ, cùng với phạm vi đầy đủ của các dạng tương đương, và phần mô tả, cùng với các biến thể này.

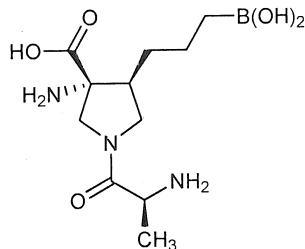
Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức cấu tạo:



hoặc muối được dụng của chúng.

2. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của chúng.
3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này còn chứa chất mang được dụng.
4. Hợp chất có công thức cấu tạo:



hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó hợp chất này là solvat.
6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này là solvat nước, solvat metanol, solvat ethanol hoặc solvat dimethylformamit.
7. Dẫn xuất este axit boronic của hợp chất theo điểm 4, trong đó gốc axit boronic của hợp chất được este hóa.
8. Dẫn xuất este axit boronic theo điểm 7, trong đó dẫn xuất este axit boronic là este xitrat hoặc este tartrat.
9. Dẫn xuất este axit carboxylic của hợp chất theo điểm 4, trong đó gốc axit carboxylic của hợp chất được este hóa.
10. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 4-6, dẫn xuất este axit boronic theo điểm 7 hoặc 8, hoặc dẫn xuất este axit carboxylic theo điểm 9.

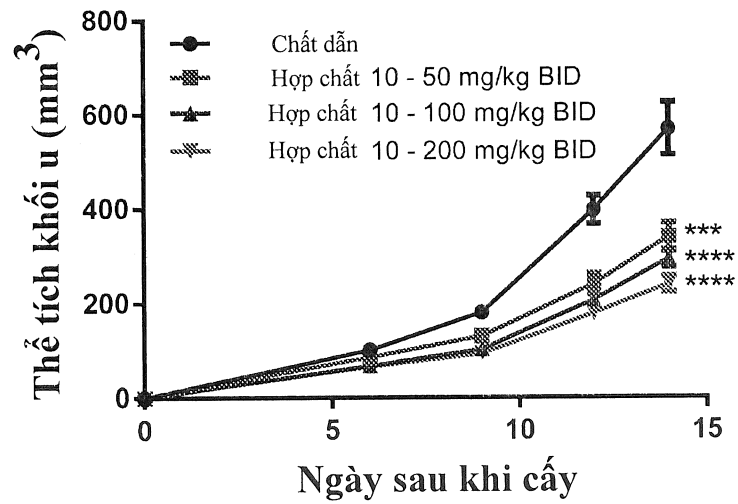
Mẫu LLC

FIG. 1

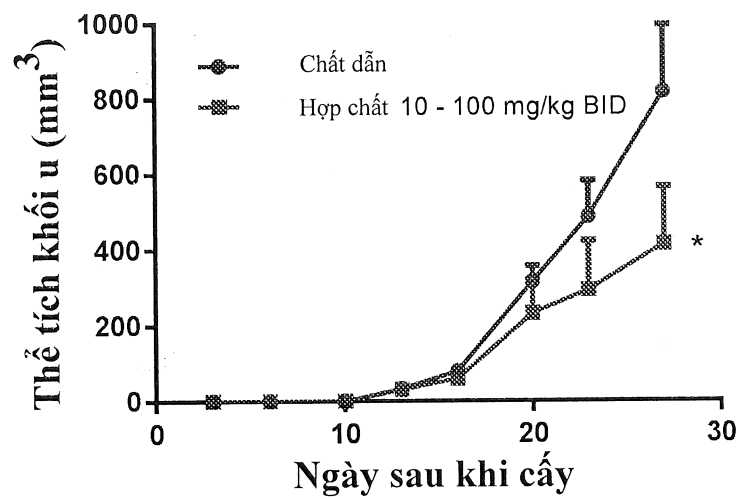
Mẫu Madison109

FIG. 2

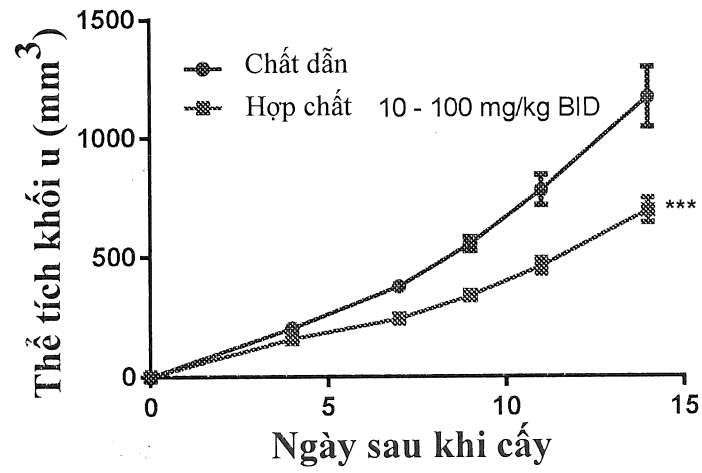
Mẫu B16.F10

FIG. 3

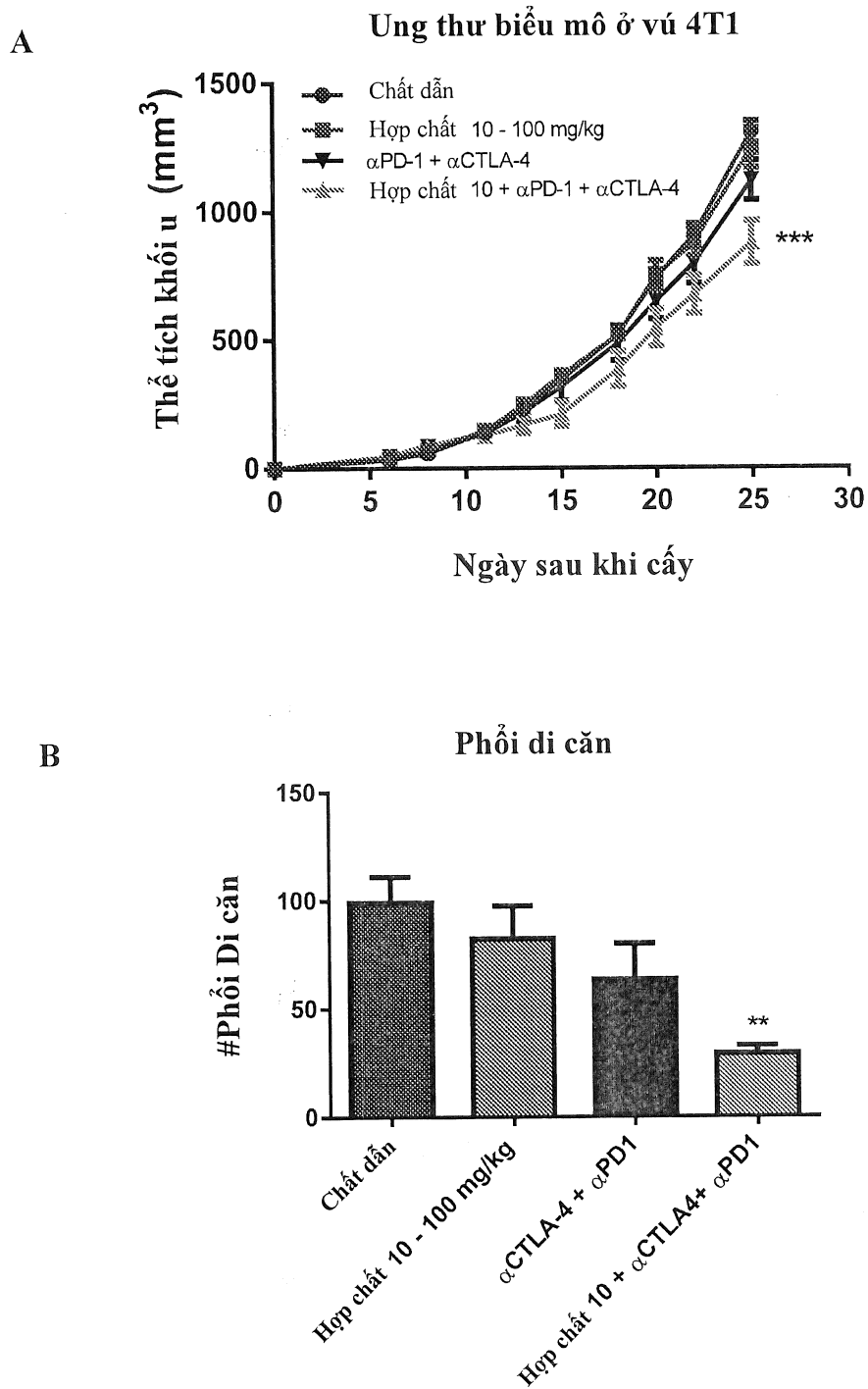


FIG. 4

**Tổ hợp chất ức chế IDO
Mẫu B16.F10**

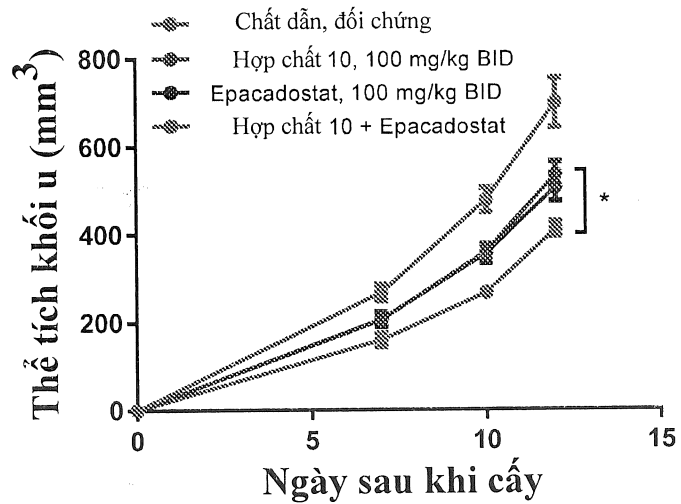


FIG. 5

**Tổ hợp gemxitabin
Mẫu CT26**

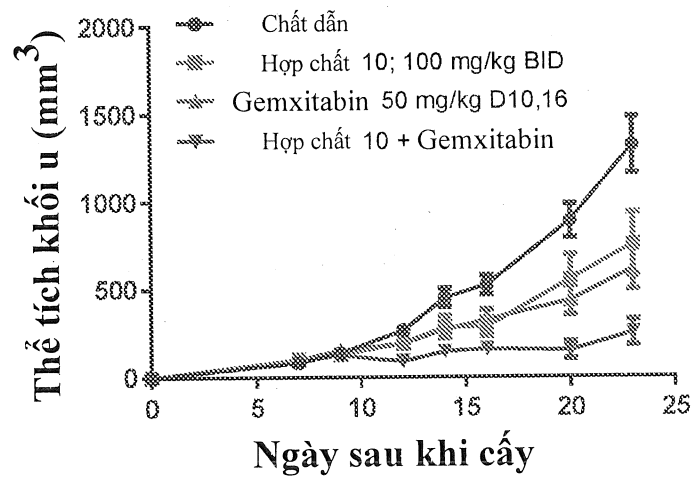


FIG. 6

5/5

Tổ hợp PD-L1 Mẫu CT26

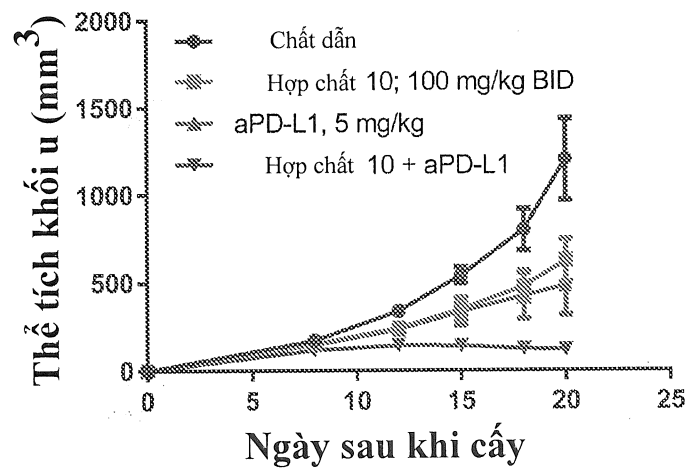


FIG. 7

Tổ hợp chiếu xạ Mẫu Madison109

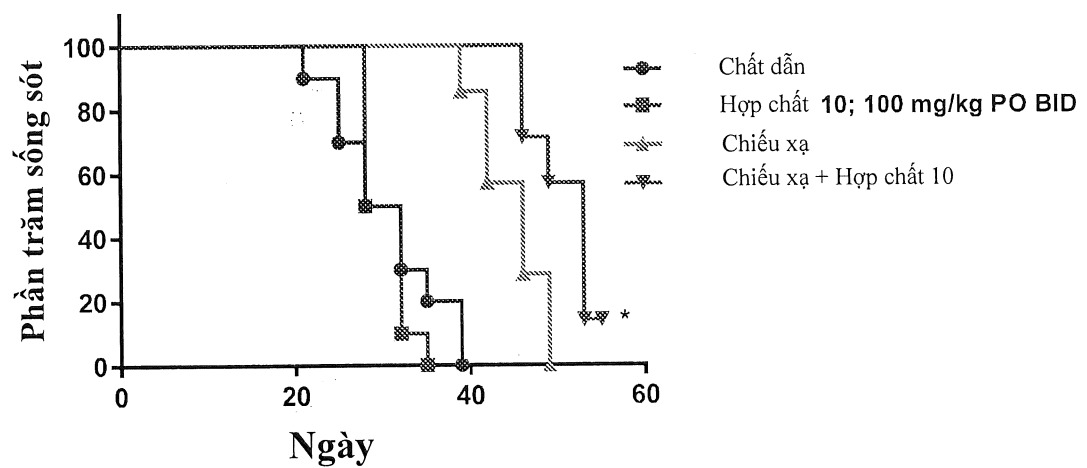


FIG. 8