



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

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

(11)



1-0034713

(51)⁸

C07F 13/00; C07F 15/04; C07F 15/02;
C07F 1/08

(13) **B**

(21) 1-2018-00994

(22) 11/08/2016

(86) PCT/US2016/046599 11/08/2016

(87) WO 2017/027728 16/02/2017

(30) 62/203,761 11/08/2015 US

(45) 25/01/2023 418

(43) 27/08/2018 365A

(73) GALERA LABS, LLC (US)

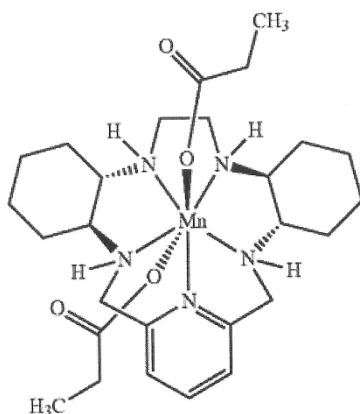
1100 Corporate Square Drive, Suite 223, Creve Coeur, Missouri 63132, United States of America

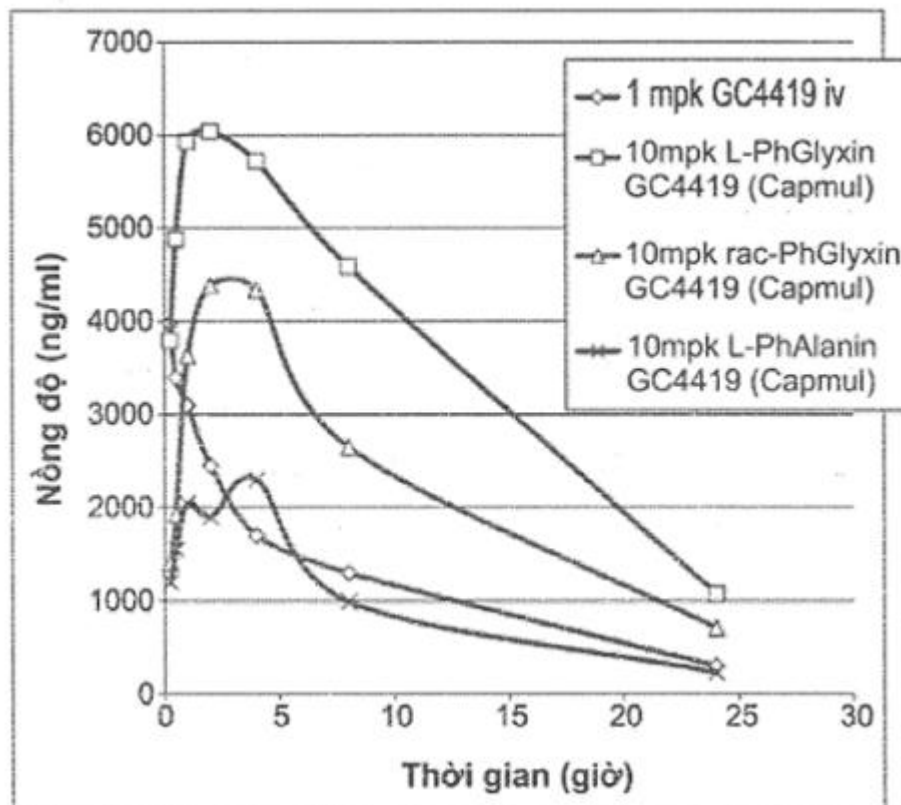
(72) KEENE, Jeffery L. (US); SCHALL, Otto F. (US); RILEY, Dennis P. (US).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHỨC CHẤT NHÂN VÒNG LỚN PENTAAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA PHỨC CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề xuất phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức dưới đây và dược phẩm chứa phức chất này.



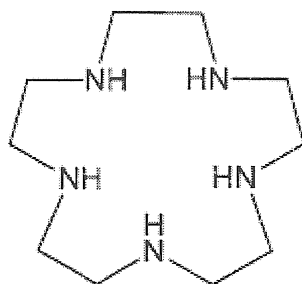


Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến phức chất nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza chứa kim loại chuyển tiếp có các đặc tính được cải thiện, bao gồm độ sinh khả dụng qua đường miệng lớn và được phẩm chứa phức chất này.

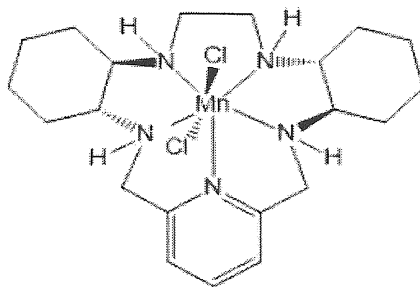
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các phức chất nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza chứa kim loại chuyển tiếp có hệ nhân vòng lớn có công thức A đã được thể hiện là có hiệu quả ở một số động vật và các mẫu tế bào của người bệnh, cũng như là có hiệu quả trong điều trị các tình trạng đau ở người bệnh.



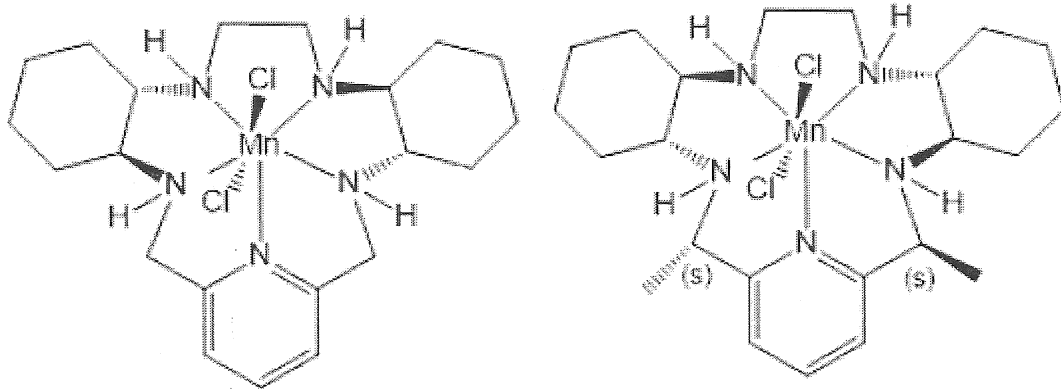
Công thức A

Ví dụ, ở mẫu động vật gặm nhấm bị bệnh viêm ruột kết, một hợp chất như vậy, GC4403, đã được báo cáo khi được sử dụng bằng cách tiêm trong màng bụng (intraperitoneal-*ip*) là làm giảm đáng kể tổn thương ở ruột kết của chuột được đưa vào mô hình thử nghiệm viêm ruột kết (Xem tài liệu Cuzzocrea et al., *Europ. J. Pharmacol.*, 432, 79-89 (2001)).



GC4403

GC4403 được sử dụng *ip* cũng đã được báo cáo là làm giảm bớt tổn thương do bức xạ cả ở mẫu chuột hamster có liên quan về mặt lâm sàng bị viêm niêm mạc miệng cấp tính do bức xạ (Murphy et al., *Clin. Can. Res.*, 14(13), 4292 (2008)), và chuột trường thành bị bức xạ toàn phần gây chết (Thompson et al., *Free Radical Res.*, 44(5), 529-40 (2010)). Tương tự, hợp chất khác như vậy, GC4419, được sử dụng *ip* đã cho thấy là làm giảm bệnh phổi do chất ức chế VEGFr gây ra ở mẫu chuột (Tuder, et al., , *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 29, 88-97 (2003)), và làm tăng hoạt tính chống khối u của các chất chống chuyển hóa và chống nguyên phân ở các mẫu chuột ung thư (ví dụ, xem công bố đơn quốc tế số WO2009/143454). Ngoài ra, hợp chất khác như vậy, GC4401, được sử dụng *ip* đã được thể hiện là tạo ra các tác dụng bảo vệ ở các mẫu động vật bị sốc nhiễm khuẩn (S. Cuzzocrea, et.al., *Crit. Care Med.*, 32(1), 157 (2004) và bị viêm tụy (S. Cuzzocrea, et.al., *Shock*, 22(3), 254-61 (2004)).



GC4419

GC4401

Các hợp chất nhất định trong số các hợp chất này cũng đã được thể hiện là có hoạt tính chống viêm và ngăn ngừa sự tổn thương do oxy hóa *in vivo* một cách hiệu quả. Ví dụ, GC4403 sử dụng qua đường *ip* đã được báo cáo là ức chế viêm ở mẫu chuột bị viêm (Salvemini, et.al., *Science*, 286, 304 (1999)), và ngăn ngừa bệnh khớp ở mẫu chuột bị viêm khớp do collagen (Salvemini et al., *Arthritis & Rheumatism*, 44(12), 2009-2021 (2001)). Ngoài ra, hợp chất này đã được báo cáo là có hoạt tính giảm đau và giảm viêm và phù ở mẫu tăng cảm đau do caragenan ở chân chuột, ví dụ xem patent Mỹ số 6,180,620.

Các hợp chất thuộc nhóm này cũng đã được thể hiện là an toàn và hiệu quả trong việc phòng ngừa và điều trị bệnh ở đối tượng người. Ví dụ, GC4419 sử dụng bằng cách truyền qua đường tĩnh mạch (intravenous-iv) đã được thể hiện là làm giảm viêm niêm

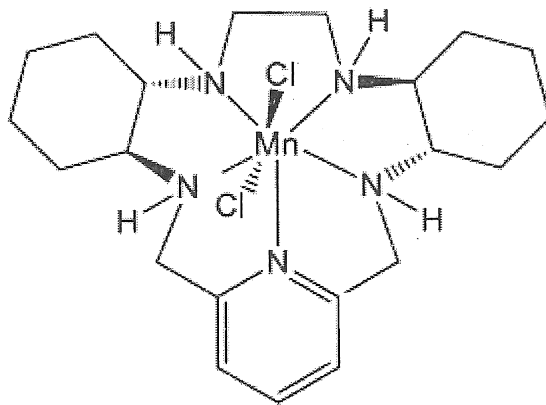
mặc miệng ở các bệnh nhân bị ung thư đầu và cổ phải trải qua liệu pháp hóa xạ trị (Anderson, C., *Phase 1 Trial of Peroxide Dismutase (SOD) Mimetic GC4419 to Reduce Chemoradiotherapy (CRT)-Induced Mucositis (OM) in Patients (pts) with Mouth or Oropharyngeal Carcinoma (OCC)*, Oral Mucositis Research Workshop, MASCC/ISOO Annual Meeting on Supportive Care in Cancer, Copenhagen, Denmark (June 25, 2015)).

Trong mỗi trong số các hợp chất chứa nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza có công thức A này, thì năm nguyên tử nitơ chứa trong nhân vòng lớn này mỗi nguyên tử tạo ra liên kết cộng hóa trị phối trí với mangan (hoặc kim loại chuyển tiếp khác được phối trí bởi vòng lớn) ở tâm của phân tử này. Ngoài ra, mangan (hoặc kim loại chuyển tiếp thích hợp khác được phối trí với vòng lớn) tạo ra liên kết cộng hóa trị phối trí với “các phối tử trực” ở các vị trí vuông góc với vòng lớn gần phẳng. Các liên kết cộng hóa trị phối trí như vậy được đặc trưng bởi cặp điện tử “tự do” có thể sử dụng trên phối tử tạo ra liên kết với kim loại chuyển tiếp thông qua việc cho và chia sẻ cặp điện tử do đó tạo ra liên kết hai điện tử giữa kim loại và nguyên tử cho của phối tử (Cotton, F.A. & G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry, Chapter 5, “Coordination Compounds”, 2nd revised edn.*, Interscience Publishers, p.139 (1966); IUPAC Gold Book, online version <http://goldbook.iupac.org/C01329.html>). Bản chất cộng hóa trị phối trí của các liên kết giữa mangan (hoặc kim loại chuyển tiếp thích hợp khác như vậy) và năm nguyên tử nitơ trong nhân vòng lớn và giữa mangan (hoặc kim loại chuyển tiếp khác như vậy) và mỗi trong số hai phối tử trực clo được chứng minh, ví dụ, bằng cấu trúc tinh thể học tia X “đơn tinh thể” của GC4403 (Fig.11) và GC4419 (Fig.12).

Các hợp chất phối trí trái ngược với các hợp chất ion, ví dụ, muối, trong đó ở trạng thái rắn các lực giữa anion và cation là các lực hút tĩnh điện coulomb hoàn toàn giữa các ion mang điện tích trái dấu. Do đó, ở các muối, cation và anion riêng biệt tạo ra lực để duy trì cấu trúc ở trạng thái rắn; ví dụ, như ion clorua và ion natri ở muối tiêu biểu như natri clorua (Cotton, F.A. & G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry, Chapter 5, “The Nature of Ionic Substances”, 2nd revised edn.*, Interscience Publishers, pp. 35-36, 45-49 (1966)).

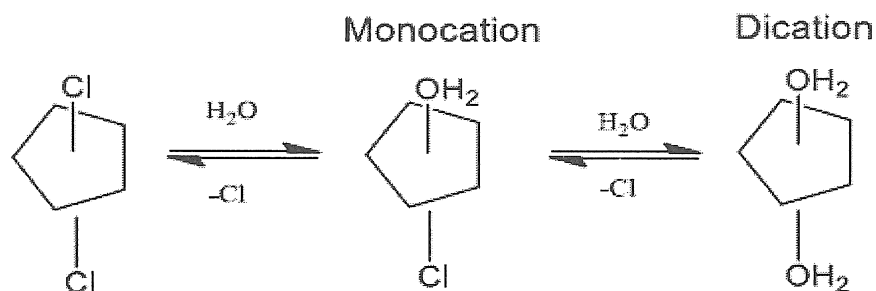
Mặc dù các phức chất nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza đã được mô tả trong tài liệu tham khảo cho một số chỉ định, nhưng các phức chất được mô tả cho đến nay đều có độ sinh khả dụng qua đường miệng hạn chế (về cơ bản có độ sinh khả dụng dưới 5% nếu được dùng ở dạng dung dịch nước, và lớn hơn một chút, mặc dù vẫn chưa đủ, nếu được

dùng ở dạng các chế phẩm trên cơ sở dầu thích hợp; xem, ví dụ, bảng 1). Nói chung, sự hấp thu được chất từ đường dạ dày ruột xảy ra thông qua sự hấp thu thụ động sao cho sự hấp thu được thuận lợi hơn nếu được chất ở dạng không ion hóa (trung tính) và ưa béo. Ví dụ, xem tài liệu, *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, p. 5-9 (1996). Không mong muốn bị giới hạn ở lý thuyết cụ thể bất kỳ, hiện tượng này hiện cũng được tin là trường hợp của nhóm các hợp chất này, như được lấy ví dụ bởi GC4419, trong đó các phối tử trực là các gốc clo tạo ra liên kết cộng hóa trị phối trí với mangan và phức chất trung tính tạo ra:



GC4419

Cũng được hiểu rằng độ hòa tan trong nước tốt có thể hỗ trợ cho tốc độ hấp thu của dược chất, cũng như là tổng độ sinh khả dụng (*Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Ninth Edition, p. 5 (1996)). GC4419 và các chất tương tự cấu trúc của nó đều tương đối dễ hòa tan trong nước, tuy nhiên có thể không còn ở dạng không được ion hóa trung tính trong nước. Đúng hơn là, nếu được hòa tan trong nước, liên kết cộng hóa trị phối trí được phân cắt và các phối tử trực chứa nước thay thế một hoặc nhiều phối tử trực clo, tạo ra phức chất monocation hoặc dication, như được minh họa trong sơ đồ 1, trong đó hợp chất cation được cho là có khả năng qua hàng rào ruột kém hơn so với phức chất trung tính.



Sơ đồ 1

WO2006/083508 A2 đề cập đến tổ hợp của các chất xúc tác tổng hợp có khối lượng phân tử thấp để phân tách superoxit, và được chất giảm đau/chống viêm không steroid để gia tăng ngưỡng đau trong tình trạng tăng cảm đau.

WO96/39396 A1 đề cập đến chất tương tự superoxit dismutaza có khối lượng phân tử thấp được sử dụng làm được chất điều trị tình trạng và rối loạn của bệnh viêm, chấn thương do thiếu máu cục bộ/tái đầy máu, đột quy, xơ vữa động mạch, và các tình trạng chấn thương hoặc tổn thương mô khác gây ra bởi tình trạng oxy hóa.

WO02/071054 A1 đề cập đến phương pháp phát hiện và định tính các phức chất kim loại. Phương pháp này bao gồm bước nạp dung dịch phức chất kim loại vào cột, rửa giải phức chất kim loại bằng pha động, pha động chứa lượng dư muối của anion phối trí trong hệ dung môi và sử dụng bộ phận phát hiện để phát hiện phức chất kim loại.

WO93/02090 A1 đề cập đến chất tương tự superoxit dismutaza có khối lượng phân tử thấp, được sử dụng làm được chất điều trị tình trạng và rối loạn của bệnh viêm, chấn thương do thiếu máu cục bộ/tái đầy máu, đột quy, xơ vữa động mạch, tăng huyết áp và các tình trạng chấn thương hoặc tổn thương mô khác gây ra bởi tình trạng oxy hóa.

WO94/15925 A1 đề cập đến chất tương tự superoxit dismutaza có khối lượng phân tử thấp, được sử dụng làm được chất điều trị tình trạng và rối loạn của bệnh viêm, chấn thương do thiếu máu cục bộ/tái đầy máu, nhồi máu cơ tim, đột quy, xơ vữa động mạch, và các tình trạng chấn thương hoặc tổn thương mô khác gây ra bởi tình trạng oxy hóa.

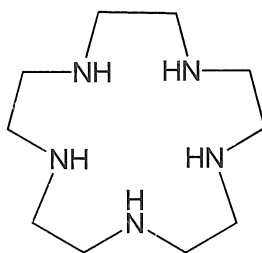
Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất phức chất nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza chứa kim loại chuyển tiếp có các đặc tính được cải thiện, bao gồm độ sinh khả dụng qua đường miệng lớn và được phẩm chứa phức chất này.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp của các phối tử nhân vòng lớn pentaaza có nhân vòng lớn 15 cạnh có công thức A mà có thể được sử dụng cho đối tượng thông qua đường miệng và các đường sử dụng khác, nhờ đó thu được lượng được chất toàn thân cao kể cả dùng qua đường miệng. Theo một phương án được ưu tiên theo sáng chế, kim loại chuyển tiếp là mangan.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp bao gồm kim loại chuyển tiếp được phối trí bởi một vòng lớn bao gồm nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza có công thức A và hai phối tử trục có công thức $-OC(O)X_1$ trong đó:

vòng lớn bao gồm nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza có công thức A và trong đó công thức A có thể được thể tiếp, trong đó:



Công thức A

mỗi phối tử trục có công thức $-OC(O)X_1$ trong đó:

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$; và

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức chất chứa mangan gồm Mn^{2+} hoặc Mn^{3+} được phối trí bởi một vòng lớn bao gồm nhân vòng lớn có 15 cạnh pentaaza có công thức A và hai phối tử trực có công thức $-OC(O)X_1$ trong đó:

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

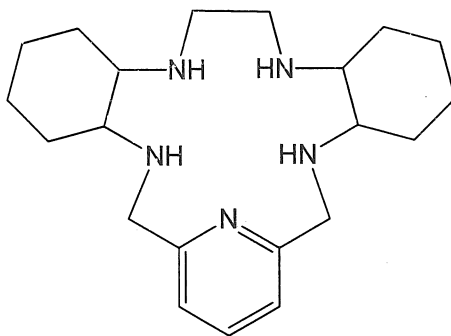
mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1-C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1-C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1-C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1-C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$; và

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp bao gồm kim loại chuyển tiếp được phối trí bởi năm nguyên tử nitơ trong vòng của một vòng lớn gồm hệ vòng ngưng tụ có công thức B (tùy ý có thể được thế tiếp như được mô tả ở đây) và hai phối tử trực có công thức $-OC(O)X_1$ trong đó:

Công thức B là như sau:



Công thức B

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1-C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1-

C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$; và

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp bao gồm Mn^{2+} hoặc Mn^{3+} được phối trí bởi một vòng lớn gồm hệ vòng ngưng tụ có công thức B (tùy ý có thể được thế tiếp) và hai phối tử trực có công thức $-OC(O)X_1$ trong đó:

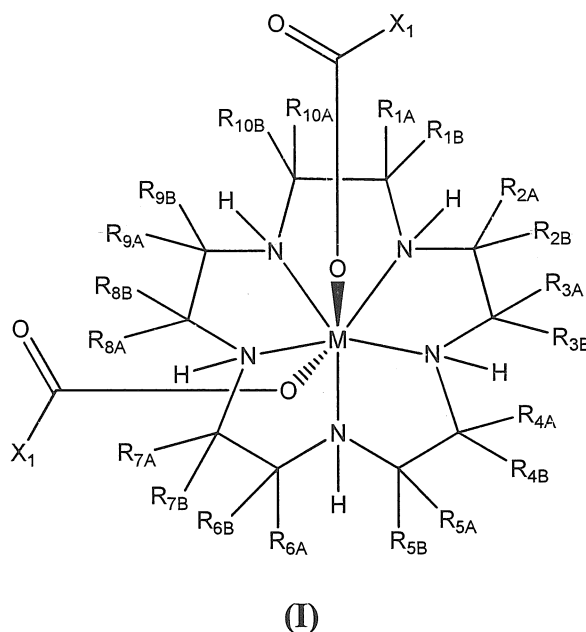
mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$; và

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp có công thức (I):



trong đó:

M là kim loại chuyển tiếp (ví dụ, Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{4+} , Fe^{6+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Cu^{1+} , Cu^{2+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , hoặc V^{5+});

R_{1A} , R_{1B} , R_{2A} , R_{2B} , R_{3A} , R_{3B} , R_{4A} , R_{4B} , R_{5A} , R_{5B} , R_{6A} , R_{6B} , R_{7A} , R_{7B} , R_{8A} , R_{8B} , R_{9A} , R_{9B} , R_{10A} , và R_{10B} độc lập là:

(i) hydro;

(ii) gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkenyl, alkenylxycloalkenyl, alkenylxycloalkyl, alkyl, alkylxycloalkenyl, alkylxycloalkyl, alkynyl, aralkyl, aryl, xycloalkenyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylxycloalkyl, xycloalkenylalkyl, heteroxyclyl, và các gốc aralkyl và các gốc gắn với α -carbon của axit amin (*tức là*, α -axit amin); hoặc

(iii) gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-OR_{11}$, $-NR_{11}R_{12}$, $-COR_{11}$, $-CO_2R_{11}$, $-CONR_{11}R_{12}$, $-SR_{11}$, $-SOR_{11}$, $-SO_2R_{11}$, $-SO_2NR_{11}R_{12}$, $-N(OR_{11})(R_{12})$, $-P(O)(OR_{11})(OR_{12})$, $-P(O)(OR_{11})(R_{12})$, $-OP(O)(OR_{11})(OR_{12})$, và các phần tử thế gắn với α -carbon của các axit amin (*tức là*, α -axit amin), trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là hydro hoặc alkyl;

(iv) mỗi trong số vòng hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế, no, no một phần, hoặc không no có 3 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng bao gồm:

(a) R_{1A} hoặc R_{1B} và R_{2A} hoặc R_{2B} ; R_{3A} hoặc R_{3B} và R_{4A} hoặc R_{4B} ; R_{5A} hoặc R_{5B} và R_{6A} hoặc R_{6B} ; R_{7A} hoặc R_{7B} và R_{8A} hoặc R_{8B} ; hoặc R_{9A} hoặc R_{9B} và R_{10A} hoặc R_{10B} , cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng;

(b) R_{10A} hoặc R_{10B} và R_{1A} hoặc R_{1B} ; R_{2A} hoặc R_{2B} và R_{3A} hoặc R_{3B} ; R_{4A} hoặc R_{4B} và R_{5A} hoặc R_{5B} ; R_{6A} hoặc R_{6B} và R_{7A} hoặc R_{7B} ; hoặc R_{8A} hoặc R_{8B} và R_{9A} hoặc R_{9B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng; hoặc

(c) R_{1A} và R_{1B} ; R_{2A} và R_{2B} ; R_{3A} và R_{3B} ; R_{4A} và R_{4B} ; R_{5A} và R_{5B} ; R_{6A} và R_{6B} ; R_{7A} và R_{7B} ; R_{8A} và R_{8B} ; R_{9A} và R_{9B} ; hoặc R_{10A} và R_{10B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng; hoặc

(v) tổ hợp của gốc bất kỳ trong số các gốc nêu trong các mục từ (i) đến (iv) trên đây;

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

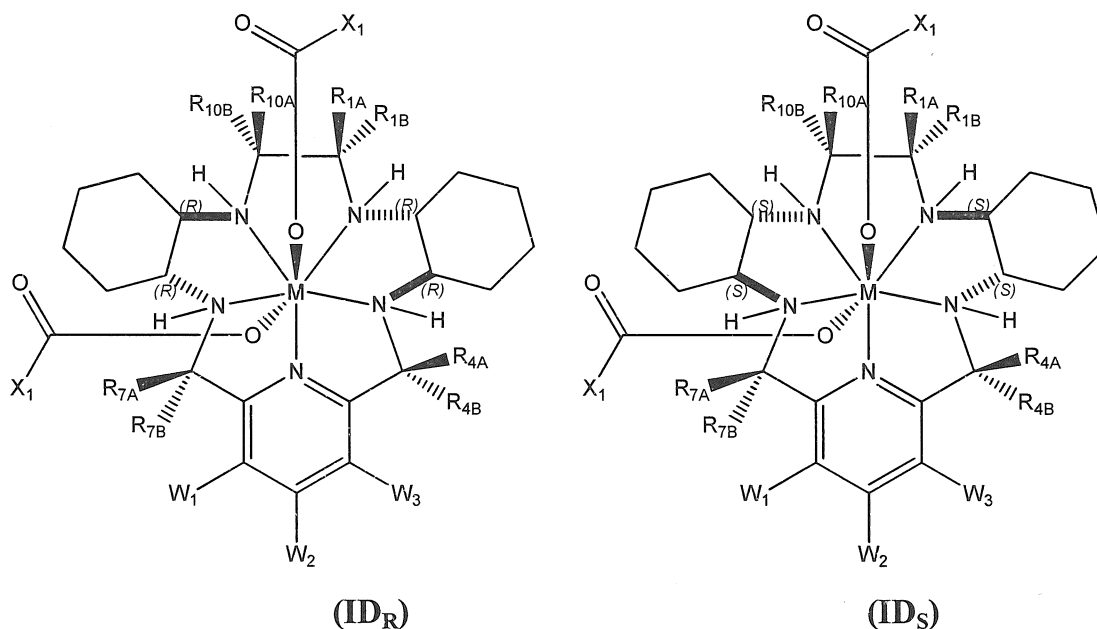
mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$; và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực - $OC(O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) tương ứng với các công thức (ID_R) hoặc (ID_S):



trong đó:

M là Mn^{+2} hoặc Mn^{+3} ;

R_{1A} , R_{1B} , R_2 , R_3 , R_{4A} , R_{4B} , R_5 , R_6 , R_{7A} , R_{7B} , R_8 , R_9 , R_{10A} , và R_{10B} độc lập là hydro, metyl, etyl, hoặc propyl;

W_1 , W_2 , và W_3 độc lập là halo hoặc hydro;

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế, metyl, etyl, hoặc propyl;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, metyl, etyl, hoặc propyl, amino, $-X_5C(O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc

không được thế hoặc C_1-C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1-C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1-C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $=O$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $=O$; và

các liên kết giữa mangan và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa mangan và các nguyên tử oxy của các phối tử trực $-OC(O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến được phẩm chứa phức chất bất kỳ trong số các phức chất nhân vòng lớn pentaaza nêu trên và tá dược được dụng thích hợp để sử dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp cho đối tượng sử dụng phức chất nhân vòng lớn pentaaza, phương pháp này bao gồm cho đối tượng là người sử dụng được phẩm chứa phức chất bất kỳ trong số các phức chất nhân vòng lớn pentaaza nêu trên.

Các mục đích và dấu hiệu khác một phần sẽ trở nên rõ ràng và được chỉ ra ở dưới đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ được lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi sử dụng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4419) bằng cách dùng trong tĩnh mạch (intravenous-*iv*) hoặc trong tá tràng (intraduodenal-*id*), trong đó các chất thử nghiệm dùng qua đường *id* được bào chế trong Capmul MCM, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.2 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ được lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4419) bằng cách dùng qua đường *iv* hoặc *id*, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường *id* được bào chế trong Peceol, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.3 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4419) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bào chế trong Labrafil M2125 CS, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.4 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4419) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bào chế trong Labrafil M2125 CS, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.5 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4401 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4401) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bào chế trong Capmul MCM, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.6 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4444 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4444) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bào chế trong Capmul MCM, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.7 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn

xuất của GC4419) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bảo chế trong Capmul MCM, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.8 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4419) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó các hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bảo chế trong Maisine 35-1, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.9 là một dãy các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4403 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm (trong huyết tương của lợn nhỏ trong đó toàn bộ các hợp chất được thể hiện là các dẫn xuất của GC4403) bằng cách dùng qua đường iv hoặc id, trong đó hợp chất thử nghiệm dùng qua đường id được bảo chế trong Capmul MCM, như được mô tả trong các ví dụ.

Fig.10 thể hiện một tập hợp con của các cấu trúc phối tử trực có độ sinh khả dụng qua đường miệng được tăng cường.

Fig.11 là cấu trúc tinh thể học tia X của GC4403 (như được mô tả trong tài liệu của Riley và các đồng tác giả, *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 59, pp.233-263 (2007)).

Fig.12 là cấu trúc tinh thể học tia X của GC4419 thu được bằng phương pháp được mô tả trong tài liệu của Riley và các đồng tác giả, *Advances in Inorganic Chemistry*, Vol. 59, pp.233-263 (2007).

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ viết tắt và định nghĩa

Các định nghĩa và các phương pháp dưới đây được đề cập nhằm hiểu rõ hơn về sáng chế và để hướng dẫn người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này thực

hiện sáng chế. Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ được hiểu theo cách dùng thông thường của người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Thuật ngữ “axyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc -COR trong đó R là alkyl, haloalkyl, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế như được mô tả ở đây, ví dụ, axetyl, trifloaxetyl, benzoyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “axyloxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc -OCOR trong đó R là alkyl, haloalkyl, aryl tùy ý được thế, hoặc heteroaryl tùy ý được thế như được mô tả ở đây, ví dụ, axetyl, trifloaxetyl, benzoyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc -OR, trong đó R là alkyl như được mô tả trên đây, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, hoặc 2-propoxy, n-, iso-, hoặc tert-butoxy, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch thẳng như gốc có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị một no mạch nhánh, như gốc có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm C₁-C₆ alkyl như metyl, etyl, propyl, 2-propyl, butyl (kể cả toàn bộ các dạng đồng phân), pentyl (kể cả toàn bộ các dạng đồng phân), và gốc tương tự.

Ngoài ra, trừ khi có quy định khác, thuật ngữ “alkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ cả “alkyl không được thế” và “alkyl được thế,” alkyl được thế được dùng để chỉ các gốc alkyl có các phần tử thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của khung hydrocarbon. Quả thực, trừ khi có quy định khác, toàn bộ các nhóm được đề cập ở đây được hiểu là bao gồm cả phương án được thế và không được thế.

Thuật ngữ “C_{x-y}” nếu được sử dụng kết hợp với gốc hóa học, như alkyl và aralkyl, được hiểu là bao gồm các nhóm mà có từ x đến y nguyên tử cacbon trong mạch. Ví dụ, thuật ngữ C_{x-y} alkyl được dùng để chỉ các nhóm hydrocarbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm các nhóm alkyl mạch thẳng và alkyl mạch nhánh có từ x đến y nguyên tử cacbon trong mạch.

Thuật ngữ “alkylen” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch thẳng, như gốc có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocarbon hóa trị hai no mạch nhánh, như gốc có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, trừ khi có quy định

khác, ví dụ, metylen, etylen, propylen, 1-metylpropylen, 2-metylpropylen, butylen, pentylen, và gốc tương tự.

Thuật ngữ “alkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một không no mạch thẳng, như gốc có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch nhánh, như gốc có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ, etenyl (vinyl), propenyl, 2-propenyl, butenyl (kể cả toàn bộ các dạng đồng phân), pentenyl (kể cả toàn bộ các dạng đồng phân), và gốc tương tự.

Thuật ngữ “alkaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc aryl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkenylxycloalkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkenyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm xycloalkenyl.

Thuật ngữ “alkenylxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc xycloalkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm alkenyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc xycloalkenyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkylxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc xycloalkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm alkyl.

Thuật ngữ “alkynyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một không no mạch thẳng, như các gốc có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, hoặc gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch nhánh, như gốc có từ ba đến sáu nguyên tử cacbon, ví dụ, etynyl, propynyl, butynyl, isobutynyl, hexynyl, và gốc tương tự.

Thuật ngữ “alkoxy” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm hydroxy.

Thuật ngữ “amino” có nghĩa là nhóm $-NR^aR^b$ trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, alkyl hoặc aryl.

Thuật ngữ “aralkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “aryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một có từ 6 đến 10 nguyên tử trong vòng ví dụ, phenyl hoặc naphthyl.

Thuật ngữ “vòng” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một no vòng cacbon có từ ba đến mười nguyên tử cacbon.

Thuật ngữ “xycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một no mạch vòng có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, hoặc xyclohexyl, và gốc tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm xycloalkyl, ví dụ, xyclopropylmetyl, xyclobutylmetyl, xyclopentyletyl, hoặc xyclohexyletyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkylxycloalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc xycloalkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm xycloalkyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocacbon hóa trị một không no đơn mạch vòng có từ ba đến mười nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, hoặc xyclohexenyl, và gốc tương tự.

Thuật ngữ “xycloalkenylalkyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm xycloalkenyl, ví dụ, xyclopropenylmetyl, xyclobutenylmetyl, xyclopentenyletyl, hoặc xyclohexenyletyl, và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “lớp bao tan trong ruột” chứa một hoặc nhiều polyme tan trong ruột và nhiều hơn một tá được được dụng bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở chất giải phóng kéo dài như copolyme etyl acrylat- axit metacrylic, etyl xenluloza.

Thuật ngữ “ete” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm alkoxy.

Thuật ngữ “halo” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, bromo, hoặc iot, tốt hơn là flo hoặc clo.

Thuật ngữ “dị vòng” hoặc “heteroxyclyl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ nhóm một vòng hóa trị một no hoặc không no có từ 4 đến 8 nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc hai nguyên tử trong vòng là nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc $S(O)_n$, trong đó n là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2, nguyên tử trong vòng còn lại là C. Vòng heteroxyclyl tùy ý được ngưng tụ với (một) vòng aryl hoặc heteroaryl như được mô tả ở đây miễn là các vòng aryl và heteroaryl là vòng đơn. Vòng heteroxyclyl được ngưng tụ với vòng aryl hoặc heteroaryl một vòng cũng được dùng để chỉ trong đơn này là “heteroxyclyl hai vòng”. Ngoài ra, một hoặc hai nguyên tử cacbon vòng trong vòng heteroxyclyl có thể tùy ý được thế bằng nhóm $-CO-$. Cụ thể hơn là thuật ngữ heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidino, piperidino, homopiperidino, 2-oxopyrrolidinyl, 2-oxopiperidinyl, morpholino, piperazino, tetrahydropyranyl, thiomorpholino, và nhóm tương tự. Nếu vòng heteroxyclyl là vòng không no thì vòng này có thể chứa một hoặc hai liên kết đôi trong vòng miễn là vòng này không phải là vòng thơm. Nếu nhóm heteroxyclyl là vòng no và không được ngưng tụ với aryl hoặc heteroaryl như nêu trên, thì nhóm này cũng được dùng để chỉ ở đây là heteroxyclyl một vòng no.

Thuật ngữ “heteroaryl” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc thơm một vòng hoặc hai vòng hóa trị một có từ 5 đến 10 nguyên tử trong vòng trong đó một hoặc nhiều, tốt hơn là một, hai, hoặc ba nguyên tử trong vòng là các nguyên tử khác loại được chọn từ N, O, hoặc S, nguyên tử trong vòng còn lại là carbon. Các gốc ví dụ tiêu biểu bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolyl, pyrazolyl, thienyl, thiazolyl, imidazolyl, furanyl, indolyl, isoindolyl, oxazolyl, isoxazolyl, benzothiazolyl, benzoxazolyl, benzimidazolyl, quinoliny, isoquinoliny, pyridiny, pyrimidiny, pyraziny, pyridaziny, triazolyl, tetrazolyl, và gốc tương tự. “Nitro” có nghĩa là $-NO_2$.

Thuật ngữ “lưu huỳnh hữu cơ” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một nhóm $-SR$, trong đó R là hydro, alkyl hoặc aryl.

Thuật ngữ “alkyl được thế,” “vòng được thế,” “phenyl được thế,” “aryl được thế,” “dị vòng được thế,” và “dị vòng chứa nitơ được thế” có nghĩa là alkyl, vòng, aryl, phenyl, dị vòng hoặc dị vòng chứa nitơ, tương ứng, tùy ý được thế bằng một, hai, hoặc ba phần tử

thế, như các phần tử thế độc lập được chọn từ alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, halo, hydroxy, hydroxyalkyl, hoặc lưu huỳnh hữu cơ.

Thuật ngữ “thioete” được sử dụng trong bản mô tả để chỉ gốc hóa trị một thu được từ gốc alkyl bằng cách thay thế một hoặc nhiều nguyên tử hydro bằng nhóm -SR, trong đó R là alkyl.

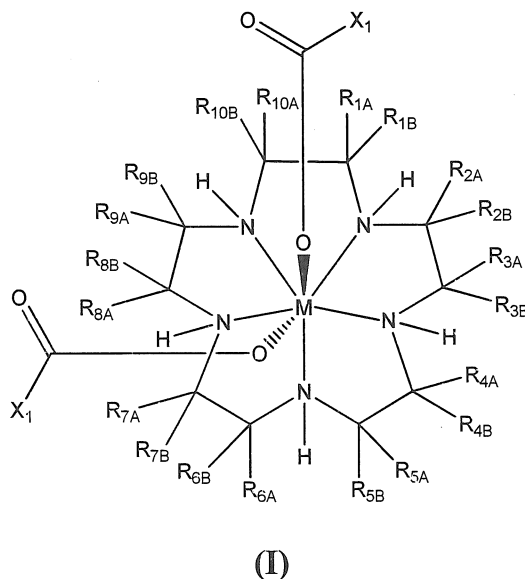
Như được sử dụng ở đây, (i) hợp chất được đề cập ở đây và trong các hình vẽ dưới dạng hợp chất 401, 4401 hoặc GC4401 được dùng để chỉ cùng một hợp chất, (ii) hợp chất được đề cập ở đây và trong các hình vẽ dưới dạng hợp chất 403, 4403 hoặc GC4403 được dùng để chỉ cùng một hợp chất, (iii) hợp chất được đề cập ở đây và trong các hình vẽ dưới dạng hợp chất 419, 4419 hoặc GC4419 được dùng để chỉ cùng một hợp chất, và (iv) hợp chất được đề cập ở đây và trong các hình vẽ dưới dạng hợp chất 444, 4444 hoặc GC4444 được dùng để chỉ cùng một hợp chất.

Sáng chế đề cập đến phức chất kim loại chuyển tiếp mới của các nhân vòng lớn pentaaza cũng có các phối tử trực, mà có khả năng, trong hệ tuần hoàn, chuyển hóa thành loại giống như các phức chất phối tử trực bis-clo tương tự chuyển hóa trong hệ tuần hoàn. Do đó, hợp chất hoặc các phức chất được mô tả ở đây có hiệu quả điều trị tương tự với các chất tương tự bis-clo của chúng nhưng linh hoạt nhiều hơn đáng kể về các đường dùng. Được bộc lộ khác, hợp chất theo sáng chế có độ sinh khả dụng qua đường miệng cao hơn so với các chất tương tự bis-clo của chúng và, theo một số phương án, hợp chất này còn có các đặc tính có lợi khác được chọn từ một hoặc nhiều đặc tính bao gồm khả năng thấm qua ruột tốt hơn, độ hòa tan trong các chế phẩm liều dựa trên nước và/hoặc dầu, dễ sản xuất, và/hoặc độ ổn định.

Do đó, sáng chế đề cập đến phức chất có 15 cạnh của các nhân vòng lớn pentaaza và Mn(II) (hoặc kim loại chuyển tiếp khác) trong đó các phối tử nhân vòng không lớn (tức là, phối tử trực) được liên kết cộng hóa trị với mangan(II) (hoặc kim loại chuyển tiếp khác) được chọn từ một nhóm các gốc mà tạo ra phức chất có tính linh hoạt tốt hơn về đường dùng, bao gồm dùng qua đường miệng, so với, ví dụ, phức chất bis-clo đã biết. Theo các phương án nhất định, ví dụ, phức chất được mô tả ở đây có khả năng hấp thu qua thành ruột tăng, nhưng vẫn có khả năng mất (các) các phối tử trực để trao đổi nước để tạo ra các loại tương tự với các loại thu được với các phức chất bis-clo trong hệ tuần hoàn được minh họa trong sơ đồ 1 trên đây. Theo các phương án này và/hoặc các phương

án khác, ví dụ, phức chất này cũng có thể có độ hòa tan trong các dung môi dựa trên dầu hoặc nước (hoặc dung môi khác) tốt hơn so với các phức chất bis-clo.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến phức chất kim loại phối trí có công thức (I):



trong đó:

M là kim loại chuyển tiếp (ví dụ, Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{4+} , Fe^{6+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Cu^{1+} , Cu^{2+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , hoặc V^{5+});

R_{1A} , R_{1B} , R_{2A} , R_{2B} , R_{3A} , R_{3B} , R_{4A} , R_{4B} , R_{5A} , R_{5B} , R_{6A} , R_{6B} , R_{7A} , R_{7B} , R_{8A} , R_{8B} , R_{9A} , R_{9B} , R_{10A} , và R_{10B} độc lập là:

(i) hydro;

(ii) gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm alkenyl, alkenylxycloalkenyl, alkenylxycloalkyl, alkyl, alkylxycloalkenyl, alkylxycloalkyl, alkynyl, aralkyl, aryl, xycloalkenyl, xycloalkyl, xycloalkylalkyl, xycloalkylxycloalkyl, xycloalkenylalkyl, heteroxyclyl, và các gốc aralkyl và các gốc gắn với α -carbon của các axit amin (tức là, α -axit amin); hoặc

(iii) gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{COR}_{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{CONR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{SOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{N}(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$, và các phần tử thế gắn với α -carbon của các axit amin (tức là, α -axit amins), trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là hydro hoặc alkyl;

(iv) mỗi trong số vòng hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế, no, no một phần, hoặc không no có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng bao gồm:

(a) R_{1A} hoặc R_{1B} và R_{2A} hoặc R_{2B} ; R_{3A} hoặc R_{3B} và R_{4A} hoặc R_{4B} ; R_{5A} hoặc R_{5B} và R_{6A} hoặc R_{6B} ; R_{7A} hoặc R_{7B} và R_{8A} hoặc R_{8B} ; hoặc R_{9A} hoặc R_{9B} và R_{10A} hoặc R_{10B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng;

(b) R_{10A} hoặc R_{10B} và R_{1A} hoặc R_{1B} ; R_{2A} hoặc R_{2B} và R_{3A} hoặc R_{3B} ; R_{4A} hoặc R_{4B} và R_{5A} hoặc R_{5B} ; R_{6A} hoặc R_{6B} và R_{7A} hoặc R_{7B} ; hoặc R_{8A} hoặc R_{8B} và R_{9A} hoặc R_{9B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng; hoặc

(c) R_{1A} và R_{1B} ; R_{2A} và R_{2B} ; R_{3A} và R_{3B} ; R_{4A} và R_{4B} ; R_{5A} và R_{5B} ; R_{6A} và R_{6B} ; R_{7A} và R_{7B} ; R_{8A} và R_{8B} ; R_{9A} và R_{9B} ; hoặc R_{10A} và R_{10B} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tương ứng; hoặc

(v) tổ hợp của gốc bất kỳ trong số các gốc nêu trong mục (i) đến (iv) trên đây;

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(=O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $(=O)$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $(=O)$; và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực $-OC(=O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

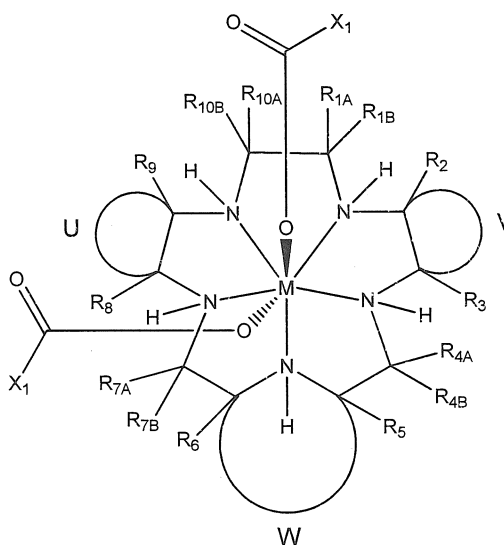
Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dược phẩm và các chế phẩm liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng được mô tả ở đây) và tá dược dược dụng. Theo một phương án, dược phẩm được bào chế để sử dụng qua đường miệng. Theo một phương án khác, dược phẩm được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa. Theo một phương án khác, dược phẩm được bào

chế để sử dụng khu trú. Dược phẩm và các chế phẩm liều đơn vị theo khía cạnh thứ hai này được bàn luận ở phần mô tả chi tiết dưới đây.

Các phương án

Phương án (IA)

Trong phương án (IA), phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) có công thức (IA):



(IA)

trong đó:

M là kim loại chuyển tiếp (ví dụ, Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{4+} , Fe^{6+} , Ni^{2+} , Ni^{3+} , Cu^{1+} , Cu^{2+} , V^{2+} , V^{3+} , V^{4+} , hoặc V^{5+});

R_{1A} , R_{1B} , R_2 , R_3 , R_{4A} , R_{4B} , R_5 , R_6 , R_{7A} , R_{7B} , R_8 , R_9 , R_{10A} , và R_{10B} độc lập là hydro, hydrocarbonyl, hydrocarbonyl được thế, heterocyclyl, gốc mạch bên axit amin, hoặc gốc độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-\text{OR}_{11}$, $-\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{COR}_{11}$, $-\text{CO}_2\text{R}_{11}$,

$-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$, $-\text{SR}_{11}$, $-\text{SOR}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$, $-\text{SO}_2\text{NR}_{11}\text{R}_{12}$,

$-\text{N}(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$,

$-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{R}_{12})$, và $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}_{11})(\text{OR}_{12})$, trong đó R_{11} và R_{12} độc lập là hydro hoặc alkyl;

U, cùng với nguyên tử cacbon liền kề của vòng lớn, tạo ra vòng hoặc dị vòng ngưng tụ được thế hoặc không được thế, no, no một phần hoặc không no có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng;

V, cùng với nguyên tử cacbon liền kề của vòng lớn, tạo ra vòng hoặc dị vòng ngưng tụ được thể hoặc không được thể, no, no một phần hoặc không no có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng;

W, cùng với nguyên tử nitơ của vòng lớn và nguyên tử cacbon của vòng lớn mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng ngưng tụ chứa nitơ thơm hoặc vòng béo, được thể hoặc không được thể, no, no một phần hoặc không no có từ 2 đến 20 nguyên tử cacbon trong vòng, miễn là nếu W là dị vòng thơm ngưng tụ thì nguyên tử hydro gắn với nguyên tử nitơ mà đều là một phần của dị vòng và vòng lớn và R_5 và R_6 gắn với nguyên tử cacbon mà đều là một phần của dị vòng và vòng lớn là không có mặt; trong đó:

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thể hoặc không được thể hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thể hoặc không được thể hoặc alkyl;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, alkyl, amino, $-X_5C(=O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thể hoặc không được thể hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thể hoặc không được thể hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $(=O)$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $(=O)$; và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực - $OC(=O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Trong phương án (IA), trong một nhóm các hợp chất, U và V, cùng với nguyên tử cacbon liền kề của vòng lớn, tạo ra vòng hoặc dị vòng ngưng tụ được thể hoặc không được thể, no có 6 nguyên tử trong vòng và R_2 , R_3 , R_8 , và R_9 là hydro, và W, cùng với nguyên tử nitơ của vòng lớn và nguyên tử cacbon của vòng lớn mà chúng gắn vào, tạo ra dị vòng ngưng tụ chứa nitơ thơm hoặc vòng béo, được thể hoặc không được thể, no, no một phần hoặc không no có 6 nguyên tử trong vòng, miễn là khi W là dị vòng thơm ngưng tụ thì nguyên tử hydro gắn với nguyên tử nitơ mà đều là một phần của dị vòng và vòng lớn và R_5 và R_6 gắn với nguyên tử cacbon mà đều là một phần của dị vòng và vòng lớn là không có mặt.

Trong phương án (IA), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất M là Mn^{2+} , Mn^{3+} , Mn^{4+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Fe^{4+} , hoặc Fe^{6+} .

Trong phương án (IA), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là phenyl. Trong phương án (IA), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ và mỗi X_2 , X_3 , và X_4 , ở dạng kết hợp, tương ứng với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH ₂	H
4	Ph	=O (X_3 và X_4 kết hợp)	
5	Ph	CH ₃	H
6	CH ₃	H	H
7	CH ₃	OH	H
8	CH ₃	NH ₂	H
9	CH ₃	=O (X_3 và X_4 kết hợp)	

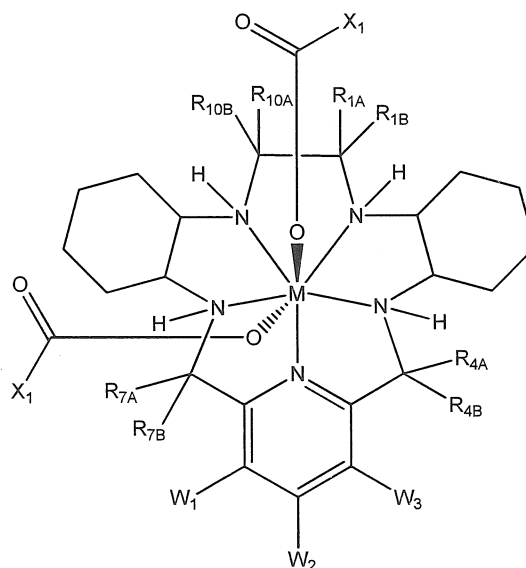
Hơn nữa, trong phương án (IA), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$, và X_3 là $-X_5C(=O)R_{13}$, sao cho các tổ hợp của X_2 , X_3 và X_4 bao gồm tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	NHC(=O) R_{13}	H
2	Ph	OC(=O) R_{13}	H
3	CH ₃	NHC(=O) R_{13}	H
4	CH ₃	OC(=O) R_{13}	H

trong đó R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl.

Phương án (IB)

Trong phương án (IB), phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) có công thức (IB):



(IB)

trong đó:

M là Fe^{+2} , Fe^{+3} , Mn^{+2} , hoặc Mn^{+3} ;

R_{1A} , R_{1B} , R_2 , R_3 , R_{4A} , R_{4B} , R_5 , R_6 , R_{7A} , R_{7B} , R_8 , R_9 , R_{10A} , và R_{10B} là như được nêu trong phương án (IA) trên đây;

W_1 , W_2 , và W_3 độc lập là halo, hydro, alkyl được thế hoặc không được thế, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, alkaryl, axyl, axyoxy, alkoxy, ete, thioete, hoặc nitro;

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-\text{C}(-\text{X}_2)(-\text{X}_3)(-\text{X}_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế, metyl, etyl, hoặc propyl;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, metyl, etyl, propyl, amino, $-\text{X}_5\text{C}(=\text{O})\text{R}_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-\text{OR}_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $(=\text{O})$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $(=\text{O})$; và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực - $\text{OC}(=\text{O})\text{X}_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Trong phương án (IB), nếu một hoặc nhiều phần tử thế trong số W_1 , W_2 , và W_3 là alkyl được thế, alkenyl, alkynyl, aryl, aralkyl, hoặc alkaryl, thì các các phần tử thế này có thể chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon (tốt hơn là từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon) và có thể

là mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc mạch vòng, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của các gốc được thế được thế bằng phần tử thế khác như, ví dụ, -OH, -OR, -C(=O)OH,

-C(=O)NH₂, -NH₂, -NHR, -NRR, -SH, -SR, -SO₂R, -SO₂H, -SOR, heteroxyclo, và/hoặc halo (bao gồm F, Cl, Br và I), trong số các phần tử thế khác, trong đó mỗi trường hợp của R có thể là alkyl được thế hoặc không được thế, aryl được thế hoặc không được thế, hoặc aralkyl được thế hoặc không được thế.

Trong phương án (IB), và các nhóm được chứa trong đó trong một nhóm các hợp chất M là Mn⁺² hoặc Mn⁺³. Trong phương án (IB), và các nhóm được chứa trong đó trong một nhóm các hợp chất khác M là Fe⁺² hoặc Fe⁺³.

Trong phương án (IB), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X₁ là phenyl. Trong phương án (IB), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X₁ là -C(-X₂)(-X₃)(-X₄) và mỗi X₂, X₃, và X₄, ở dạng kết hợp, tương ứng với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp được nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X ₂	X ₃	X ₄
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH ₂	H
4	Ph	=O (X ₃ và X ₄ kết hợp)	
5	Ph	CH ₃	H
6	CH ₃	H	H
7	CH ₃	OH	H
8	CH ₃	NH ₂	H
9	CH ₃	=O (X ₃ và X ₄ kết hợp)	

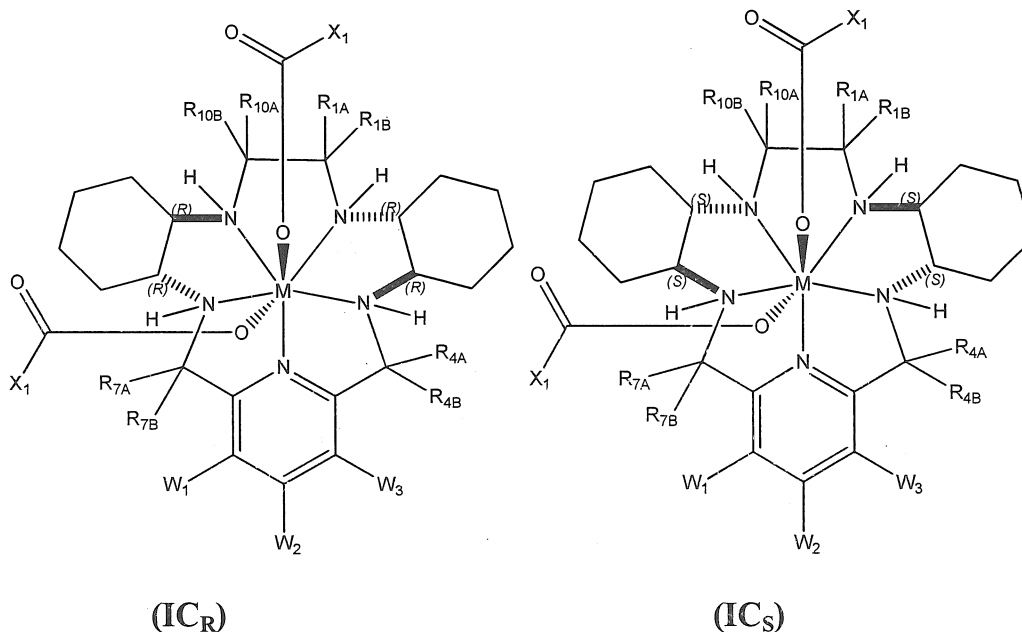
Hơn nữa, trong phương án (IB), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X₁ là C(-X₂)(-X₃)(-X₄), và X₃ là -X₅C(O)R₁₃, sao cho các tổ hợp của X₂, X₃ và X₄ bao gồm tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp được nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X ₂	X ₃	X ₄
1	Ph	NHC(=O)R ₁₃	H
2	Ph	OC(=O)R ₁₃	H
3	CH ₃	NHC(=O)R ₁₃	H
4	CH ₃	OC(=O)R ₁₃	H

trong đó R₁₃ là C₁-C₁₈ alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-C₁₈ aralkyl, hoặc -OR₁₄, trong đó R₁₄ là C₁-C₁₈ alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-C₁₈ aralkyl.

Phương án (IC)

Trong phương án (IC), phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) có công thức (IC_R) hoặc (IC_S):



trong đó:

M là Fe⁺², Fe⁺³, Mn⁺², hoặc Mn⁺³;

R_{1A}, R_{1B}, R₂, R₃, R_{4A}, R_{4B}, R₅, R₆, R_{7A}, R_{7B}, R₈, R₉, R_{10A}, và R_{10B} độc lập là hydro hoặc alkyl được thế hoặc không được thế;

W₁, W₂, và W₃ độc lập là halo hoặc hydro;

mỗi X₁ độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc -C(-X₂)(-X₃)(-X₄);

mỗi X₂ độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế, metyl, etyl, hoặc propyl;

mỗi X₃ độc lập là hydro, hydroxyl, metyl, etyl, propyl, amino, -X₅C(=O)R₁₃, trong đó X₅ là NH hoặc O, và R₁₃ là C₁-C₁₈ alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-C₁₈ aralkyl, hoặc -OR₁₄, trong đó R₁₄ là C₁-C₁₈ alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-C₁₈ aralkyl, hoặc cùng với X₄ là (=O);

mỗi X₄ độc lập là hydro hoặc cùng với X₃ là (=O); và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực - OC(O)X₁ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Trong phương án (IC), trong một nhóm các hợp chất M là Mn^{2+} . Trong phương án (IC), trong một nhóm các hợp chất khác M là Mn^{3+} .

Trong phương án (IC), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là phenyl. Trong phương án (IC), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ và mỗi X_2 , X_3 , và X_4 , ở dạng kết hợp, tương ứng với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH_2	H
4	Ph	$=O$ (X_3 và X_4 kết hợp)	
5	Ph	CH_3	H
6	CH_3	H	H
7	CH_3	OH	H
8	CH_3	NH_2	H
9	CH_3	$=O$ (X_3 và X_4 kết hợp)	

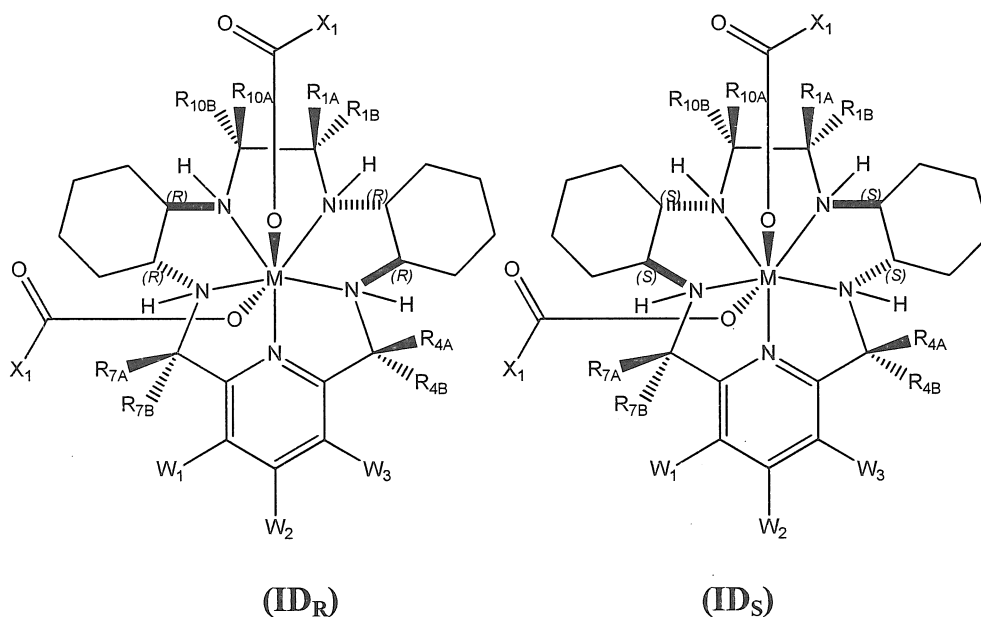
Hơn nữa, trong phương án (IC), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$, và X_3 là $-X_5C(O)R_{13}$, sao cho các tổ hợp của X_2 , X_3 và X_4 bao gồm tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	$NHC(=O)R_{13}$	H
2	Ph	$OC(=O)R_{13}$	H
3	CH_3	$NHC(=O)R_{13}$	H
4	CH_3	$OC(=O)R_{13}$	H

trong đó R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl.

Phương án (ID)

Trong phương án (ID), phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) có công thức (ID_R) hoặc (ID_S):



trong đó:

M là Mn^{+2} hoặc Mn^{+3} ;

R_{1A} , R_{1B} , R_2 , R_3 , R_{4A} , R_{4B} , R_5 , R_6 , R_{7A} , R_{7B} , R_8 , R_9 , R_{10A} , và R_{10B} độc lập là hydro, metyl, etyl, hoặc propyl;

W_1 , W_2 , và W_3 độc lập là halo hoặc hydro;

mỗi X_1 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$;

mỗi X_2 độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế, metyl, etyl, hoặc propyl;

mỗi X_3 độc lập là hydro, hydroxyl, metyl, etyl, propyl, amino, $-X_5C(=O)R_{13}$, trong đó X_5 là NH hoặc O, và R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $(=O)$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $(=O)$; và

các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M (Mn^{+2} hoặc Mn^{+3}) và các nguyên tử nito trong vòng lớn và các liên kết giữa kim loại chuyển tiếp M và các nguyên tử oxy của các phối tử trực $-OC(=O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Trong phương án (ID), trong một nhóm các hợp chất M là Mn^{2+} . Trong phương án (ID), trong một nhóm các hợp chất khác M là Mn^{3+} .

Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất mỗi R_{1A} , R_{1B} , R_{4A} , R_{4B} , R_{7A} , R_{7B} , R_{10A} , và R_{10B} là hydro. Trong phương án (ID), và

các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất mỗi R_{1B} , R_{4A} , R_{4B} , R_{7A} , R_{7B} , R_{10A} , và R_{10B} là hydro và R_{1A} là methyl. Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất mỗi R_{1A} , R_{4A} , R_{4B} , R_{7A} , R_{7B} , R_{10A} , và R_{10B} là hydro và R_{1B} là methyl. Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất mỗi R_{1A} , R_{1B} , R_{4B} , R_{7A} , R_{10A} , và R_{10B} là hydro và mỗi R_{4A} và R_{7B} là methyl. Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất mỗi R_{1A} , R_{1B} , R_{4A} , R_{7B} , R_{10A} , và R_{10B} là hydro và mỗi R_{4B} và R_{7A} là methyl.

Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là phenyl. Trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ và mỗi X_2 , X_3 , và X_4 , trong tổ hợp, tương ứng với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH ₂	H
4	Ph	=O (X_3 và X_4 kết hợp)	
5	Ph	CH ₃	H
6	CH ₃	H	H
7	CH ₃	OH	H
8	CH ₃	NH ₂	H
9	CH ₃	=O (X_3 và X_4 kết hợp)	

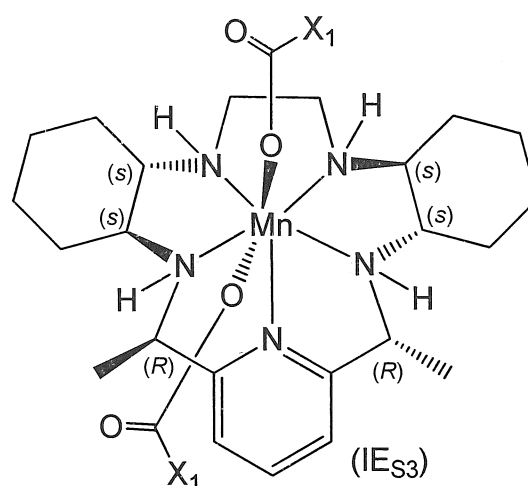
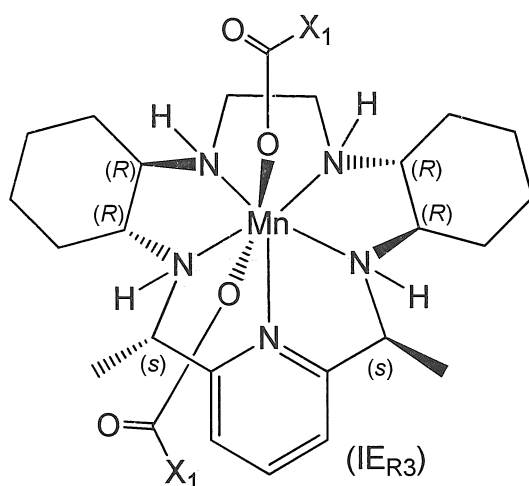
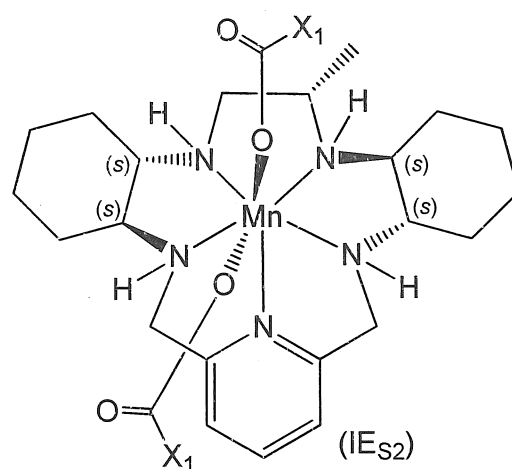
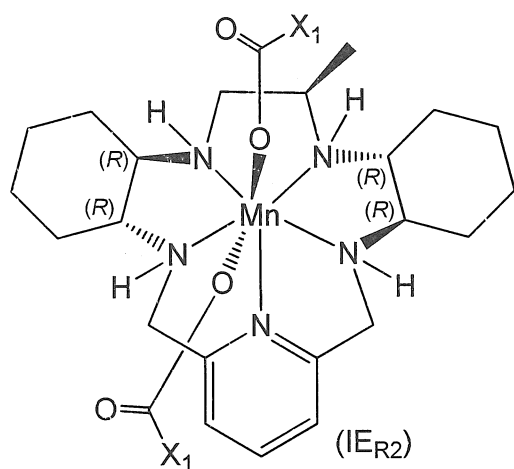
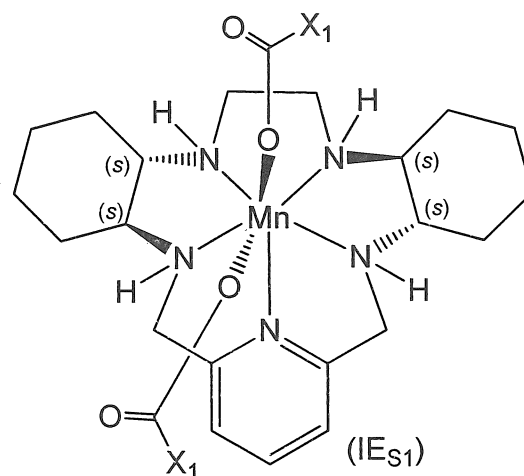
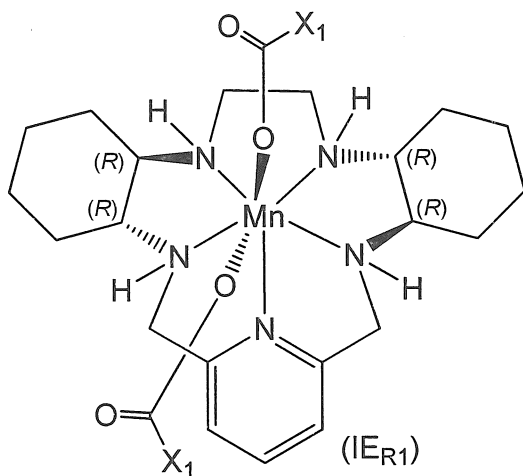
Hơn nữa, trong phương án (ID), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$, và X_3 là $-X_5C(O)R_{13}$, sao cho các tổ hợp của X_2 , X_3 và X_4 bao gồm tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	NHC(=O) R_{13}	H
2	Ph	OC(=O) R_{13}	H
3	CH ₃	NHC(=O) R_{13}	H
4	CH ₃	OC(=O) R_{13}	H

trong đó R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl.

Phương án (IE)

Trong phương án (IE), phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) có công thức (IE_{R1}), (IE_{S1}), (IE_{R2}), (IE_{S2}), (IE_{R3}), hoặc (IE_{S3}):



trong đó:

Mn là Mn⁺² hoặc Mn⁺³;

mỗi X₁ độc lập là phenyl được thế hoặc không được thế hoặc -C(-X₂)(-X₃)(-X₄);

mỗi X₂ độc lập là hydro, hydroxyl, metyl, etyl, propyl, amino, -X₅C(=O)R₁₃, trong đó X₅ là NH hoặc O, và R₁₃ là C₁-C₁₈ alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C₁-

C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc cùng với X_4 là $(=O)$;

mỗi X_4 độc lập là hydro hoặc cùng với X_3 là $(=O)$; và

các liên kết giữa mangan và các nguyên tử nitơ trong vòng lớn và các liên kết giữa mangan và các nguyên tử oxy của các phối tử trực $-OC(=O)X_1$ là các liên kết cộng hóa trị phối trí.

Trong phương án (IE), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là phenyl. Trong phương án (IE), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $-C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$ và mỗi X_2 , X_3 , và X_4 , ở dạng kết hợp, tương ứng với tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	H	H
2	Ph	OH	H
3	Ph	NH_2	H
4	Ph	$=O$ (X_3 và X_4 kết hợp)	
5	Ph	CH_3	H
6	CH_3	H	H
7	CH_3	OH	H
8	CH_3	NH_2	H
9	CH_3	$=O$ (X_3 và X_4 kết hợp)	

Hơn nữa, trong phương án (IE), và các nhóm được chứa trong đó, trong một nhóm các hợp chất X_1 là $C(-X_2)(-X_3)(-X_4)$, và X_3 là $-X_5C(O)R_{13}$, sao cho các tổ hợp của X_2 , X_3 và X_4 bao gồm tổ hợp bất kỳ trong số các tổ hợp nêu trong bảng dưới đây:

Tổ hợp	X_2	X_3	X_4
1	Ph	$NHC(=O)R_{13}$	H
2	Ph	$OC(=O)R_{13}$	H
3	CH_3	$NHC(=O)R_{13}$	H
4	CH_3	$OC(=O)R_{13}$	H

trong đó R_{13} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl, hoặc $-OR_{14}$, trong đó R_{14} là C_1 - C_{18} alkyl, aryl được thế hoặc không được thế hoặc C_1 - C_{18} aralkyl.

Các chế phẩm liều đơn vị và dược phẩm

Như nêu trên, theo khía cạnh thứ hai sáng chế đề cập đến chế phẩm liều đơn vị và dược phẩm chứa các hợp chất được mô tả ở đây, thường cùng với chất mang hoặc tá dược dược dụng, và tùy ý kết hợp với một hoặc nhiều dược chất khác. Dược phẩm chứa phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các

phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ), thường được bào chế ở dạng liều được phẩm, tùy ý kết hợp với chất mang, chất phụ gia hoặc tá dược được dụng. Theo một phương án, ví dụ, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) và chất mang hoặc tá dược được dụng. Các chế phẩm liều đơn vị và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng, ví dụ, để điều trị các bệnh tim mạch khác nhau, bệnh mạch máu não, bệnh ngoài da, bệnh xơ hóa, bệnh đường dạ dày ruột, bệnh miễn nhiễm, bệnh viêm, bệnh chuyển hóa, bệnh thần kinh, bệnh liên quan đến mắt, bệnh phổi, bệnh truyền nhiễm, tổn thương mô, và tổ hợp của chúng. Các bệnh và tình trạng bệnh cụ thể bao gồm chứng xơ hóa, bệnh và tình trạng bệnh viêm (bao gồm, ví dụ, bệnh viêm ruột, bệnh viêm khớp dạng thấp, bệnh hen, COPD, bệnh viêm tụy, và bệnh tương tự), bệnh viêm da, bệnh vẩy nến, và bệnh tương tự, cũng như là để bảo vệ mô chống lại sự tổn thương do điều trị bệnh ung thư gây ra hoặc sự phơi nhiễm khác với sự bức xạ, như được bàn luận chi tiết dưới đây.

Chế phẩm chứa hợp chất này có thể ở dạng rắn, bán rắn, bột được đông khô, hoặc các dạng liều lỏng như, ví dụ, dạng phun mù, viên nang, kem, nhũ tương, bọt, gel/keo đông, dạng tiêm, thuốc xức, thuốc mỡ, bột nhào, bột, xà phòng, dung dịch, dạng xịt, thuốc đạn, hỗn dịch, chế phẩm giải phóng kéo dài, viên nén, cồn thuốc, miếng dán da, và dạng tương tự, tốt hơn là ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng đơn giản các liều chính xác. Nếu được bào chế ở dạng liều cố định, sản phẩm chế phẩm hoặc dược phẩm như vậy tốt hơn là sử dụng các hợp chất trong khoảng liều nhất định. Do đó, theo một số phương án, tùy thuộc vào phương thức dùng dự định, chế phẩm có thể ở dạng rắn, bán rắn hoặc dạng liều lỏng, như, ví dụ, dạng tiêm, viên nén, viên tròn, viên nang giải phóng theo thời gian, cồn ngọt, cồn thuốc, nhũ tương, siro, dạng lỏng, hỗn dịch, hoặc dạng tương tự, đôi khi ở dạng liều đơn vị và phù hợp các phương pháp bào chế thông thường. Mặt khác, theo một số phương án, dạng liều này cũng có thể được sử dụng qua đường tĩnh mạch (cả dạng liều dùng một lần và dạng truyền), trong màng bụng, dưới da, khu trú, hoặc trong bắp, hoặc các đường dùng khác được mô tả ở đây, tất cả các dạng dùng này là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực dược học.

Theo một phương án cụ thể, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc

các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) ở dạng liều dùng qua đường miệng như được mô tả ở đây. Theo một phương án cụ thể khác, sáng chế đề cập đến chế phẩm dạng liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) ở dạng liều dùng ngoài đường tiêu hóa như được mô tả ở đây.

Đối với cả chế phẩm dạng liều dùng qua đường miệng và không dùng qua đường miệng, (các) hợp chất được mô tả trên đây (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) có thể được phân tán trong chất mang được dùng trước khi cho động vật có vú sử dụng. Chất mang, cũng được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này là tá dược, chất dẫn, chất hỗ trợ, chất phụ gia, hoặc chất pha loãng, thường là chất trợ về mặt dược học, tạo ra sự đồng nhất hoặc hình thức thích hợp cho chế phẩm, và không làm giảm hiệu quả của hợp chất. Chất mang này thường được coi là “dược dụng hoặc dược lý” nếu nó không tạo ra phản ứng bất lợi không chấp nhận được, phản ứng dị ứng hoặc phản ứng bất lợi khác khi được sử dụng cho động vật có vú, đặc biệt là người.

Việc lựa chọn chất mang dược dụng cũng sẽ, một phần tùy thuộc vào vai trò của đường dùng. Nói chung, chế phẩm được mô tả ở đây có thể được bào chế theo đường dùng bất kỳ miễn là có hệ tuần hoàn máu qua đường dùng đó và phù hợp với các đường dùng thành phần thông thường (ví dụ, hợp chất). Ví dụ, đường dùng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong bắp, trong mắt, trong bao, trong cột sống, trong màng bụng, hoặc trong xương ức), dùng khu trú (trong mũi, qua da, trong khoang miệng, trong mắt), trong bàng quang, nội tử mạc, trong ruột, trong phổi, trong bạch huyết, trong khoang, trong âm đạo, trong trực tràng, qua niệu đạo, trong da, trong mắt, trong tai, gian vú, tại chỗ, trong khí quản, trong thương tổn, dưới da, nội soi, qua niêm mạc, dưới lưỡi và dùng trong đường ruột. Theo một phương án đặc biệt được ưu tiên, hợp chất (hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm dạng liều đơn vị chứa hợp chất) (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc các chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được bào chế để sử dụng qua đường miệng.

Chất mang được dùng để sử dụng kết hợp với các hợp chất và các chế phẩm theo sáng chế là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này và được chọn dựa vào một số yếu tố: (các) hợp chất và (các) chất cụ thể được sử dụng, và nồng độ của nó/của chúng, độ ổn định và độ sinh khả dụng dự định; độ an toàn; đối tượng, độ tuổi, khổ người và tình trạng chung; và đường dùng.

Các thành phần thích hợp (ví dụ, chất mang và/hoặc tá dược) được sử dụng để bào chế các dạng liều rắn hoặc bán rắn như viên nén, viên nang gelatin, hoặc gel/hỗn dịch có thể bao gồm, ví dụ, chất pha loãng (như nước, glyxerit, hoặc hỗn hợp của chúng, dầu ngô, dầu ôliu, dầu hướng dương, dầu rum, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza, natri, sacarin, glucoza và/hoặc glyxin); chất làm trơn (như silic oxit, talcum, muối canxi hoặc magie của nó, natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và/hoặc polyetylen glycol); chất kết dính (như magie nhôm silicat, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, magie cacbonat, đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, chất làm ngọt lấy từ ngô, gồm tự nhiên và tổng hợp như acacia, tragacan hoặc natri alginat, xáp và/hoặc polyvinylpyrrolidon); chất gây rã (như tinh bột, aga, metyl xenluloza, bentonit, gồm xanthan, hoặc hỗn hợp sủi; chất hấp thu, chất màu, chất điều vị và/hoặc chất làm ngọt; và hỗn hợp của chúng. Phương pháp bào chế các dạng liều rắn và bán rắn sử dụng được chất và các thành phần khác đã biết rõ trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, chế phẩm ở dạng lỏng, bán rắn hoặc dạng bột nhão có thể được nạp vào viên nang gelatin cứng hoặc viên nang gelatin mềm bằng thiết bị nạp thích hợp. Theo cách khác, chế phẩm này cũng có thể được ép đùn, được xịt, được tạo hạt hoặc được phủ lên trên cơ chất để tạo thành bột, cốm hoặc hạt mà có thể được bao nang tiếp hoặc được dập viên có hoặc không bổ sung chất hóa rắn hoặc chất kết dính thích hợp. Phương pháp này cũng cho phép tạo ra “hỗn hợp được ngưng tụ,” “dung dịch rắn” hoặc “hỗn hợp eutectic.” Các phương pháp này và phương pháp khác để bào chế chế phẩm dùng qua đường miệng có thể được tìm thấy trong tài liệu, ví dụ, “Remington: The Science and Practice of Pharmacy,” 20th ed. Ed. A.R. Gennaro, 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

Các thành phần thích hợp (ví dụ, chất mang và/hoặc tá dược) được sử dụng để bào chế các dạng liều lỏng, ví dụ, bao gồm các dung môi phân cực, không chứa nước được dùng như dầu, rượu, amit, este, ete, keton, hydrocacbon và hỗn hợp của chúng, cũng như là nước, dung dịch nước muối (ví dụ, U.S.P. và dung dịch đẳng trương natri clorua), dung

dịch dextroza (ví dụ, D5W), dung dịch điện phân, hoặc dung dịch được đựng chứa nước khác bất kỳ. Theo các phương án được ưu tiên nhất định, dược phẩm này ở dạng dung dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) và dung dịch nước muối (ví dụ, dung dịch nước muối thông thường, tức là, dung dịch vô trùng chứa 0,9% trọng lượng/thể tích NaCl trong nước). Theo các phương án này và các phương án khác, ví dụ, tốt hơn là dung dịch nước muối là dung dịch nước muối được đệm sinh lý (tức là, dung dịch nước muối được đệm). Chất đệm có thể có khả năng đệm thích hợp đến độ pH bằng khoảng pH 7-8,5, hoặc khoảng pH 7,8, hoặc nằm trong khoảng pH 7,3-8. Tốt hơn là, chất đệm này là trơ về mặt hóa học và được đựng và chấp nhận được về mặt sinh lý. Các dung dịch đệm được lấy làm ví dụ bao gồm dung dịch đệm dựa trên phosphat, dung dịch đệm dựa trên cacbonat, dung dịch đệm dựa trên tris, dung dịch đệm dựa trên axit amin (ví dụ, arginin, lysin, và các axit amin tự nhiên khác), và dung dịch đệm dựa trên xitrat. Dung dịch đệm cacbonat (như natri hoặc canxi cacbonat hoặc dung dịch đệm bicarbonat) có thể đặc biệt hữu dụng trong một số phương án do dễ dàng cung cấp, khả năng đệm mạnh, và khả năng tương thích. Một chất đệm đặc biệt được ưu tiên là natri bicarbonat. Theo một phương án được ưu tiên, ví dụ, chất mang được đựng bao gồm dung dịch nước muối được đệm; tốt hơn là theo phương án này, dung dịch nước muối được đệm là dung dịch nước muối được đệm bicarbonat.

Theo một phương án cụ thể, chế phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng chứa hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) còn chứa thêm ít nhất một trong số chất hoạt động bề mặt thân dầu.

Các chất hoạt động bề mặt ưa chất béo và/hoặc dầu thích hợp nhất định bao gồm mono-, di- và/hoặc tri-glyxerit của các axit béo, như Imwitor 988 (glyxeryl mono-/di-caprylat), Imwitor 742 (glyxeryl mono-di-caprylat/caprat), Imwitor 308 (glyxeryl mono-caprylat), Imwitor 191 (glyxeryl mono-stearat), Softigen 701 (glyxeryl mono-/di-ricinoleat), Capmul MCM (glyxeryl caprylat/caprat), Capmul MCM(L) (dạng lỏng của Capmul MCM), Capmul GMO (glyxeryl mono-oleat), Capmul GDL (glyxeryl dilaurat), Maisine (glyxeryl mono-linoleat), Peceol (glyxeryl mono-oleat), Myverol 18-92

(monoglyxerit được chưng cất từ dầu hướng dương) và Myverol 18-06 (monoglyxerit được chưng cất từ dầu đậu nành được hydro hóa), Precirol ATO 5 (glyxeryl palmitostearat), Gelucire 39/01 (glyxerit bán tổng hợp, tức là, C12-18 mono-, di- và tri-glyxerit) và Miglyol 812 N (hỗn hợp chứa các triglyxerit của axit caprylic/capric); các este axetic, succinic, lactic, xitric và/hoặc tartaric của monoglyxerit và/hoặc diglyxerit của axit béo, ví dụ, Myvacet 9-45 (monoglyxerit được axetyl hóa chưng cất), Miglyol 829 (caprylic/capric diglyxeryl succinat), Myverol SMG (mono/di-monoglyxerit được succinyl hóa), Imwitor 370 (glyxeryl stearat xitrat), Imwitor 375 (glyxeryl monostearat/xitrat/lactat) và Crodatem T22 (este diaxetyl tartaric của monoglyxerit); propylen glycol mono- và/hoặc di-este của axit béo, ví dụ, Lauroglycol (propylen glycol monolaurat), Mirpyl (propylen glycol monomyristat), Captex 200 (propylen glycol dicaprylat/dicaprat), Miglyol 840 (propylen glycol dicaprylat/dicaprat) và Neobee M-20 (propylen glycol dicaprylat/dicaprat); este polyglyxerol của axit béo như Plurol oleique (polyglyxeryl oleat), Caprol ET (axit béo kết hợp polyglyxeryl) và Drewpol 10.10.10 (polyglyxeryl oleat); dầu thầu dầu được etoxylat hóa có hàm lượng etoxylat thấp (HLB<10) như Etocas 5 (5 mol etylen oxit được phản ứng với 1 mol dầu thầu dầu) và Sandoxylat 5 (5 mol etylen oxit phản ứng với 1 mol dầu thầu dầu; axit và este etoxylat được tạo ra bằng phản ứng giữa etylen oxit với axit béo hoặc este glyxerol của axit béo (HLB<10) như Crodet 04 (axit polyoxyetylen (4) lauric), Cithrol 2MS (axit polyoxyetylen (2) stearic), Marlosol 183 (axit polyoxyetylen (3) stearic) và Marlowetg 12DO (glyxeryl 12 EO dioleat); este sorbitan của axit béo, ví dụ, Span 20 (sorbitan monolaurat), Crill 1 (sorbitan monolaurat) và Crill 4 (sorbitan mono-oleat); các sản phẩm chuyển hóa este của triglyxerit từ dầu thực vật tự nhiên hoặc được hydro hóa và polyalkylen polyol (HLB<10), ví dụ, Labrafil M1944CS (dầu hạt mơ được polyoxyetyl hóa), Labrafil M2125CS (dầu ngô được polyoxyetyl hóa) và Gelucire 37/06 (dầu dừa hydro hóa được polyoxyetyl hóa); rượu etyoxylat (HLB<10), ví dụ, Volpo N3 (oleyl ete được polyoxyetyl hóa (3)), Brij 93 (oleyl ete được polyoxyetyl hóa (2)), Marlowet LA4 (lauryl ete được polyoxyetyl hóa (4)); và pluronic, ví dụ, co-polyme của polyoxyetylen-polyoxypropylen và co-polyme khối (HLB<10) ví dụ, Synperonic PE L42 (HLB=8) và Synperonic PE L61 (HLB=3).

Theo một phương án cụ thể khác, chế phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng chứa hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số

các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) còn chứa dầu tiêu hóa được (tức là, dầu có khả năng trải qua quá trình loại este hoặc thủy phân khi có mặt lipaza từ tuyến tụy *in vivo* trong các điều kiện sinh lý thông thường). Dầu tiêu hóa được có thể là các trieste glyxerol của axit béo có mạch trung bình (C_7 - C_{13}) hoặc mạch dài (C_{14} - C_{22}) với rượu mono-, di- hoặc polyhydric có trọng lượng phân tử thấp (lên đến C_6). Các ví dụ thích hợp về dầu tiêu hóa được bao gồm, ví dụ, dầu thực vật (ví dụ, dầu đậu nành, dầu hạt rum, dầu ngô, dầu ôliu, dầu thầu dầu, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu cọ, dầu hạt nho, dầu lý chua đen, dầu hoa anh thảo, dầu hạt nho, dầu mầm lúa mì, dầu vừng, dầu bơ, dầu quả hạnh, dầu lưu ly, dầu bạc hà và dầu hạt mơ) và dầu động vật (ví dụ, dầu gan cá, dầu cá mập và dầu chồn). Theo các phương án nhất định, dầu tiêu hóa được là dầu thực vật, ví dụ, dầu đậu nành, dầu hạt rum, dầu ngô, dầu ôliu, dầu thầu dầu, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu hạt hướng dương, dầu dừa, dầu cọ, dầu hạt nho, dầu hoa anh thảo, dầu hạt nho, dầu mầm lúa mì, dầu vừng, dầu bơ, dầu quả hạnh, dầu lưu ly, dầu bạc hà, dầu hạt mơ, và hỗn hợp của chúng.

Nếu các dược phẩm tiêm được sử dụng, tốt hơn là các dược phẩm này là vô trùng. Các dược phẩm tiêm có thể được làm vô trùng, ví dụ, bằng cách lọc qua màng lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách sử dụng chất làm vô trùng ở dạng các chế phẩm rắn vô trùng mà có thể được hòa tan hoặc được phân tán trong nước vô trùng hoặc môi trường tiêm vô trùng khác ngay trước khi dùng. Các chế phẩm có thể được tạo ra, được bào chế, được bảo quản hoặc được vận chuyển trong đồ chứa bất kỳ thích hợp để duy trì độ vô trùng. Đồ chứa này có thể đi kèm phương tiện để phân phối chế phẩm chứa nước như, ví dụ, nắp có thể xuyên qua hoặc có thể gỡ bỏ. Các chế phẩm có thể được phân phối, ví dụ, bằng cách rút ra bằng bơm tiêm hoặc bằng cách đổ chế phẩm trực tiếp vào thiết bị (ví dụ, bơm tiêm, túi truyền tĩnh mạch (IV), hoặc thiết bị) để sử dụng cho bệnh nhân. Các phương tiện khác để cung cấp, bào chế, bảo quản, vận chuyển, và phân phối dược phẩm vô trùng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Các chất mang và tá dược được dụng để sử dụng trong dược phẩm và dạng liều được mô tả ở đây là đã biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, và được đề cập trong tài liệu *The Chemotherapy Source Book* (Williams & Wilkens Publishing), *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, (American

Pharmaceutical Association, Washington, D.C., và The Pharmaceutical Society of Great Britain, London, England, 1968), Modern Pharmaceutics, (G. Banker *et al.*, eds., 3d ed.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1995), The Pharmacological Basis of Therapeutics, (Goodman & Gilman, McGraw Hill Publishing), Pharmaceutical Dosage Forms, (H. Lieberman *et al.*, eds.) (Marcel Dekker, Inc., New York, New York, 1980), Remington's Pharmaceutical Sciences (A. Gennaro, ed., 19th ed.) (Mack Publishing, Easton, PA, 1995), The United States Pharmacopeia 24, The National Formulary 19, (National Publishing, Philadelphia, PA, 2000), và A.J. Spiegel *et al.*, Use of Nonaqueous Solvents in Parenteral Products, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 52, No. 10, pp. 917-927 (1963).

Theo các phương án nhất định, dược phẩm được sử dụng cho đối tượng theo các phương pháp được mô tả ở đây về cơ bản chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) và chất mang được dùng. Theo các phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất, chất mang được dùng, và một hoặc nhiều dược chất hoặc hợp chất khác. Theo các phương án này, dược phẩm được mô tả ở đây là các sản phẩm mà thu được nhờ trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một hoạt chất và bao gồm cả hỗn hợp cố định và không cố định của các hoạt chất. Hỗn hợp cố định là hỗn hợp trong đó các hoạt chất, *ví dụ*, hợp chất và dược chất khác hoặc hợp chất được mô tả ở đây, được sử dụng cho bệnh nhân đồng thời ở dạng đơn chất hoặc đơn liều. Các hỗn hợp không cố định là các hỗn hợp trong đó các hoạt chất, *ví dụ*, hợp chất và dược chất khác hoặc hợp chất, được sử dụng cho đối tượng ở dạng chất riêng rẽ đồng thời hoặc liên tiếp mà không bị giới hạn khoảng thời gian xen kẽ cụ thể, trong đó việc sử dụng như vậy thu được mức hữu hiệu từ hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Cách dùng này cũng áp dụng cho liệu pháp côctai, *ví dụ*, sử dụng ba hoặc nhiều hơn ba hoạt chất.

Cũng được bao gồm là các đồng chế phẩm của hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất nêu trong bảng I của phần ví dụ) và một hoặc nhiều dược chất hoặc hợp chất khác có thể sử dụng các kỹ thuật bào chế thông thường đối với các thành phần này một cách riêng rẽ hoặc các cách bào chế khác, dẫn đến sự tương thích và hiệu quả khi kết hợp các thành phần khác nhau này.

Theo một phương án, hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế (bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm như nêu trong bảng I của phần ví dụ) được bào chế để sử dụng qua đường miệng và chế phẩm chứa thành phần hoặc lớp giải phóng tan trong ruột. Ví dụ, dạng liều dùng qua đường miệng có thể là viên nén bao tan trong ruột, viên nén hoặc viên nang đa hạt hoặc đa lớp; gelatin, gelatin mềm hoặc dạng tương đương của chúng; vinyl hoặc polyvinyl axetat phtalat hoặc dạng tương đương của chúng; ACRYL-EZETM, SURETERICTM, NUTRATERIC II[®], PHTHALAVIN[®] (Colorcon, Inc. Harleysville, Pa.); hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC), HPMC loại độ nhớt cao, hoặc HPMC loại độ nhớt siêu cao; polyvinylpyrrolidon (PVP) hoặc PVP-K90; xenluloza, xenluloza vi tinh thể (MCC), metylxenluloza, hydroxy metylxenluloza, hydroxy propyl metylxenluloza (HPMC), hoặc etyl xenluloza; copolyme của etyl acrylat, poly(met)acrylat, ví dụ copolyme B của axit metacrylic, metyl methacrylat và/hoặc este của axit metacrylic với các nhóm amoni bậc bốn; EUDRAGIT[®] RL POTM; EUDRAGIT[®] RL 100TM (Evonik Industries AG, Essen, Đức).

Theo một phương án khác, hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế (bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được bào chế để sử dụng qua đường miệng và chế phẩm chứa chất bao hoặc mặt khác chứa xenluloza axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza phtalat, polyvinyl axetat phtalat, hydroxypropyl metylxenluloza axetat succinat, xenluloza axetat trimellitrat, hydroxypropyl metylxenluloza succinat, xenluloza axetat succinat, xenluloza axetat hexahydrophthalat, xenluloza propionat phtalat, xenluloza axetat maleat, xenluloza axetat butyrat, xenluloza axetat propionat, copolyme của axit metylmetacrylic và metyl metacrylat, copolyme của metyl acrylat, metylmetacrylat và axit metacrylic, copolyme của metylvinyl ete và maleic anhydrit, copolyme etyl metacrylat-metylmetacrylat-clotrimetylmoni etyl acrylat, như tự nhiên, zein, senlac, copal colophonium hoặc copolyme acrylic, hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Theo các phương án khác, hợp chất và/hoặc chế phẩm theo sáng chế (bao gồm hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được bào chế để sử dụng qua đường miệng và chứa chất bao giải phóng kéo dài, và tùy ý chất bao

giải phóng kéo dài này bao gồm sáp được kết hợp với glyxeryl monostearat, axit stearic, axit palmitic, glyxeryl monopalmitat, rượu xetyl, senlac, zein, etylxenluloza, nhựa acrylic, xenluloza axetat hoặc chất đàn hồi silicon hoặc tổ hợp hoặc hỗn hợp bất kỳ của chúng.

Phương pháp và chỉ định

Như nêu trên, theo khía cạnh thứ ba các hợp chất được mô tả có liên quan đến công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) có thể được sử dụng để điều trị tổn thương mô và/hoặc nhiều bệnh và tình trạng bệnh. Điều trị bệnh và tình trạng bệnh (kể cả mô bị tổn thương) như được mô tả ở đây có thể thường không chỉ có liên quan đến việc ức chế bệnh ở bệnh nhân mà có trải qua hoặc có biểu hiện bệnh hoặc triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh (tức là, làm ngừng sự phát triển thêm của bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh), mà còn cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh ở bệnh nhân mà có trải qua hoặc có biểu hiện bệnh hoặc triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh (tức là, làm đảo ngược tình trạng bệnh và/hoặc triệu chứng bệnh). Điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh ở người bệnh như được mô tả ở đây, *ví dụ*, tổn thương mô do sử dụng liệu pháp bức xạ hoặc liệu pháp hóa học, hoặc phơi nhiễm với sự bức xạ, cũng có nghĩa là ức chế hoặc phòng ngừa tổn thương này ở bệnh nhân mà không nhất thiết có trải qua hoặc có biểu hiện bệnh hoặc triệu chứng của bệnh hoặc tình trạng bệnh này.

Các phương pháp theo sáng chế có thể được sử dụng thuận lợi để điều trị (ví dụ, ức chế, cải thiện, hoặc làm giảm nhẹ) nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh ở nhiều đối tượng (tức là, bệnh nhân). Đối tượng này có thể là, ví dụ, động vật có vú như bò, chim, chó, ngựa, mèo, cừu, lợn, hoặc động vật linh trưởng (kể cả người và động vật linh trưởng không phải người). Đối tượng cũng có thể bao gồm động vật có vú quan trọng do bị gây nguy hiểm, hoặc quan trọng về mặt kinh tế, như động vật nuôi trên trang trại để tiêu thụ cho người, hoặc động vật quan trọng về mặt xã hội đối với người như động vật được nuôi làm thú cưng hoặc trong vườn thú. Ví dụ về các động vật này bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: mèo, chó, lợn, động vật nhai lại hoặc động vật có móng guốc như gia súc, thú nuôi có sừng, cừu, hươu cao cổ, nai, dê, bò rừng, lạc đà hoặc ngựa. Theo một phương án, đối tượng này là lò, chim, chó, ngựa, mèo, cừu, lợn, hoặc động vật linh trưởng không phải người. Theo một phương án được ưu tiên, đối tượng này là đối tượng người.

Điều trị tổn thương mô

Theo một phương án của khía cạnh thứ ba của sáng chế, phương pháp được mô tả ở đây để điều trị tổn thương mô do điều trị bệnh ung thư (ví dụ, liệu pháp bức xạ hoặc liệu pháp hóa học) được áp dụng cho đối tượng cần điều trị. Theo một phương án khác, phương pháp được mô tả ở đây để điều trị người bệnh bị tổn thương mô do phơi nhiễm với sự bức xạ. Do đó, theo các phương án khác chẳng hạn, phơi nhiễm với sự bức xạ theo nhiều phương án có thể là phơi nhiễm với sự bức xạ một cách tình cờ, phơi nhiễm với sự bức xạ không có chủ ý, hoặc phơi nhiễm với sự bức xạ một cách có chủ ý. Như nêu trên, điều trị tổn thương mô như được mô tả ở đây có thể bao gồm cả ức chế (tức là, phòng bệnh) và cải thiện tổn thương mô bất kỳ mà có thể đạt được khi xuất hiện hoặc khi hoạt động. Nói chung, phương pháp này bao gồm cho đối tượng này sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ).

Điều trị tổn thương mô do điều trị bệnh ung thư hoặc phơi nhiễm với sự bức xạ khác theo các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ). Nói chung, khoảng lượng hữu hiệu để điều trị có thể được sử dụng, tùy thuộc vào hợp chất được chọn chẳng hạn và độ an toàn và hiệu quả của nó, loại, vị trí và mức độ nặng của tổn thương mô, trong số các yếu tố khác.

Nói chung, theo các khía cạnh về thời gian của việc sử dụng hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) có thể tùy thuộc vào ví dụ, hợp chất cụ thể, liệu pháp xạ trị, hoặc liệu pháp hóa học được chọn, hoặc loại, bản chất, và/hoặc thời gian phơi nhiễm với sự bức xạ. Các khía cạnh cần xem xét khác có thể bao gồm bệnh hoặc rối loạn được điều trị và mức độ nặng của bệnh hoặc rối loạn; hoạt tính của hợp chất cụ thể sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của đối tượng; thời gian sử dụng, đường dùng, và

tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; dược chất được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự. Theo các phương án khác, ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng trước, trong, và/hoặc sau khi sử dụng liệu pháp điều trị bệnh ung thư (ví dụ, liệu pháp bức xạ hoặc liệu pháp hóa trị). Bằng cách ví dụ khác, theo nhiều phương án khác hợp chất này có thể được sử dụng trước, trong khi, và/hoặc sau khi phơi nhiễm với sự bức xạ.

Nếu muốn, liều hữu hiệu có thể được chia thành nhiều liều tùy theo các mục đích sử dụng; do đó, chế phẩm liều đơn có thể chứa các lượng như vậy hoặc ước số của chúng để tạo nên liều này.

Theo một phương án, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân trước hoặc đồng thời với liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Theo một phương án khác, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân trước, nhưng không sau, liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Cũng theo một phương án khác, hợp chất được sử dụng cho bệnh nhân ít nhất 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, 180 phút, 0,5 ngày, 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, bốn tuần, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, tám tuần, chín tuần, mười tuần, mười một tuần, mười hai tuần, hoặc lâu hơn, trước liệu pháp điều trị bệnh ung thư. Cũng theo các phương án khác, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân sau liệu pháp điều trị bệnh ung thư; do đó, ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng lên đến 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, hoặc 180 phút, 0,5 ngày, 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, bốn tuần, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, tám tuần, chín tuần, mười tuần, mười một tuần, mười hai tuần, hoặc lâu hơn, sau khi điều trị bệnh ung thư.

Theo một phương án khác, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả

ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân trước hoặc đồng thời với khi phơi nhiễm với sự bức xạ. Theo một phương án khác, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân trước, nhưng không sau khi, phơi nhiễm với sự bức xạ. Cũng theo một phương án khác, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân ít nhất 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, 180 phút, 0.5 ngày, 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, bốn tuần, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, tám tuần, chín tuần, mười tuần, mười một tuần, mười hai tuần, hoặc lâu hơn, trước khi phơi nhiễm với sự bức xạ. Cũng theo các phương án khác, ví dụ, hợp chất (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được sử dụng cho bệnh nhân sau khi phơi nhiễm với sự bức xạ; do đó, ví dụ, hợp chất có thể được sử dụng lên đến 15 phút, 30 phút, 45 phút, 60 phút, 90 phút, hoặc 180 phút, 0.5 ngày, 1 ngày, 3 ngày, 5 ngày, một tuần, hai tuần, ba tuần, bốn tuần, năm tuần, sáu tuần, bảy tuần, tám tuần, chín tuần, mười tuần, mười một tuần, mười hai tuần, hoặc lâu hơn, sau khi phơi nhiễm với sự bức xạ. Theo một phương án, ví dụ, điều trị bệnh ung thư bao gồm sử dụng liệu pháp bức xạ; ví dụ, phơi nhiễm chủ định với sự bức xạ. Theo phương án này, phương pháp này tạo ra một phương pháp hữu hiệu và an toàn để điều trị tổn thương do xạ trị và ức chế hoặc cải thiện các bệnh ung thư có liên quan đến bức xạ hoặc tổn thương mô có liên quan đến bức xạ ở bệnh nhân cần điều trị bằng cách cho bệnh nhân sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ).

Theo một phương án khác, phơi nhiễm với sự bức xạ là phơi nhiễm tình cờ hoặc không chủ định. Ví dụ, phơi nhiễm với sự bức xạ có thể do nhiều hoạt động thương mại

và không thương mại bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hoạt động trong các ngành công nghiệp như dịch vụ và năng lượng, hóa dầu/dầu/khí, hóa học/nhựa, kiểm soát sự thông hơi tự động (chế biến, hút thuốc, v.v.), sản xuất công nghiệp nặng, độc học môi trường và phục hồi môi trường, sinh dược, mỹ phẩm/nước hoa, dược học, vận tải, ứng cứu khẩn cấp và thực thi pháp luật, hoạt động trong quân đội hoặc khủng bố, và hoạt động tìm kiếm (ví dụ, tràn hoặc rò rỉ nguy hiểm). Theo một phương án, ví dụ, phơi nhiễm với sự bức xạ có thể do khai quật và/hoặc làm sạch nguyên liệu có hoạt tính phóng xạ trong không khí, nước ngầm, nước bề mặt, trầm tích và/hoặc đất.

Theo các phương án khác, nguồn bức xạ có thể là nguồn bức xạ điện từ, kể cả bức xạ bằng ánh sáng nhìn thấy hoặc ánh sáng tử ngoại, hoặc bức xạ hạt nhân, kể cả bức xạ tia alpha, beta, gamma, hoặc bức xạ vũ trụ. Các loại tổn thương có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhiều dạng tổn thương da hoặc niêm mạc khác nhau, như viêm niêm mạc miệng, viêm thực quản, và tổn thương tương tự, cũng như là mất tế bào bên trong, xơ hóa, hình thành nang, bệnh thần kinh và các loại u lành tính và ác tính khác nhau.

Điều trị bệnh và tình trạng bệnh

Theo một phương án khác của khía cạnh thứ ba theo sáng chế, phương pháp được mô tả ở đây để điều trị nhiều bệnh và tình trạng bệnh được điều biến bởi peroxit ở đối tượng cần điều trị. Như nêu trên, điều trị bệnh và tình trạng bệnh như được mô tả ở đây có thể bao gồm cả ức chế (tức là, phòng bệnh) và cải thiện bệnh hoặc tình trạng bệnh này. Nói chung, phương pháp này bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hữu hiệu để điều trị hợp chất được mô tả ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ).

Nói chung, theo các khía cạnh về thời gian của việc sử dụng hợp chất có thể tùy thuộc vào, ví dụ, hợp chất cụ thể, hoặc bệnh hoặc tình trạng bệnh được điều trị. Các khía cạnh cần xem xét khác có thể bao gồm mức độ nặng của bệnh hoặc tình trạng bệnh; hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng; chế phẩm cụ thể được sử dụng; độ tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe chung, giới tính và chế độ ăn của đối tượng; thời gian sử dụng, đường dùng, tốc độ bài tiết của hợp chất cụ thể được sử dụng; thời gian điều trị; các dược chất

được sử dụng kết hợp hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được sử dụng; và các yếu tố tương tự.

Nếu muốn, liều hữu hiệu có thể được chia thành nhiều liều tùy theo các mục đích dùng; do đó, chế phẩm liều đơn có thể chứa các lượng này hoặc ước số của chúng để tạo nên liều.

Đường dùng

Nói chung, hợp chất được mô tả ở đây (hoặc dược phẩm chứa hợp chất) (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ)) có thể được sử dụng cho đối tượng (ví dụ, người và các động vật có vú khác) được làm thích ứng để sử dụng qua đường miệng; ngạc nhiên là, hợp chất theo sáng chế có độ sinh khả dụng lớn hơn đáng kể khi dùng qua đường miệng so với các chất tương tự khác, ví dụ các chất tương tự bis-clo của chúng. Do đó, thuận lợi là, hợp chất theo sáng chế có thể dùng qua nhiều đường dùng khác nhau, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, đường miệng, ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, dưới da, trong bắp, trong mắt, trong bao, trong cột sống, trong màng bụng, hoặc trong xương ức), dùng khu trú (trong mũi, qua da, trong khoang miệng, trong mắt), trong bàng quang, nội tủy mạc, trong ruột, trong phổi, trong bạch huyết, trong khoang, trong âm đạo, trong trực tràng, qua niệu đạo, trong da, trong mắt, trong tai, gian vú, tại chỗ, trong khí quản, trong thương tổn, dưới da, nội soi, qua niêm mạc, dưới lưỡi và dùng trong ruột. Theo một phương án, hợp chất được đưa vào cơ thể bệnh nhân bằng cách dùng qua đường miệng. Theo một phương án khác, hợp chất được đưa vào cơ thể bệnh nhân bằng cách tiêm, bao gồm tiêm tĩnh mạch, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm trong màng bụng, tiêm trong động mạch, và tiêm trong da. Theo cách khác hoặc ngoài ra, hợp chất được mô tả ở đây (hoặc dược phẩm chứa hợp chất) được mô tả ở đây có thể được sử dụng cho đối tượng bằng cách dùng khu trú (như bằng miếng dán (ví dụ, miếng dán qua da), thuốc bột, thuốc xức, thuốc mỡ hoặc thuốc nhỏ giọt được dùng lên da), trong khoang miệng, hoặc dùng bằng cách xông hít, ở dạng thuốc xịt miệng hoặc mũi. Hợp chất được mô tả ở đây (hoặc dược phẩm chứa hợp chất) cũng có thể được sử dụng cho người và các động vật có vú khác trong trực tràng hoặc trong âm đạo. Theo một phương án, hợp chất (hoặc dược phẩm hoặc chế phẩm dạng liều đơn vị chứa hợp chất) được sử dụng cho đối tượng qua đường miệng. Theo một phương án khác, hợp chất (hoặc

được phẩm hoặc chế phẩm dạng liều đơn vị chứa hợp chất) được sử dụng cho đối tượng ngoài đường tiêu hóa. Nói chung cần hiểu rằng dùng ngoài đường tiêu hóa được dùng để chỉ các cách dùng bao gồm dùng trong tĩnh mạch, trong bắp, trong màng bụng, dưới da và trong khớp.

Theo một số phương án, dùng qua đường miệng là phương pháp dùng được ưu tiên đối với các hợp chất theo sáng chế (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ)).

Dược chất khác

Như nêu trên, phương pháp và dược phẩm được mô tả trên đây chứa hợp chất có thể bao gồm thêm sử dụng một hoặc nhiều dược chất hoặc hoạt chất. Trong khi hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng ở dạng dược chất duy nhất, thì chúng cũng có thể được sử dụng kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc các chất khác. Nếu được sử dụng ở dạng kết hợp, chất điều trị có thể được bào chế dưới dạng các chế phẩm riêng biệt được sử dụng cùng lúc hoặc sử dụng liên tiếp ở các thời điểm khác nhau (ví dụ, một hoặc vài giờ hoặc ngày sau đó), hoặc các chất điều trị có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm đơn. Do đó, sáng chế được dự định là bao gồm cả việc sử dụng mỗi chất theo cách liên tiếp trong phác đồ mà sẽ đem lại các tác dụng có lợi khi kết hợp dược chất, và cũng được dự định là bao gồm cả việc đồng sử dụng các chất này theo cách về cơ bản là đồng thời, như trong một viên nang có tỷ lệ các hoạt chất này cố định hoặc trong nhiều viên nang riêng biệt cho mỗi chất.

Kit/vật phẩm sản xuất

Để sử dụng trong các ứng dụng điều trị được mô tả ở đây, kit và vật phẩm sản xuất cũng được mô tả. Kit này có thể bao gồm chất mang, bao gói, hoặc đồ chứa tức là được chia thành ngăn để nhận một hoặc nhiều đồ chứa như lọ, ống, và đồ chứa tương tự, mỗi trong số (các) đồ chứa này chứa một trong số các thành phần riêng biệt được sử dụng trong phương pháp được mô tả ở đây (như, ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng được mô tả ở đây), chất mang dược dụng, hoặc hoạt chất hoặc dược chất khác, một mình hoặc kết hợp). Các đồ chứa thích hợp bao

gồm, ví dụ, chai, lọ, bơm tiêm, và ống thử nghiệm. Các đồ chứa này có thể được làm từ nhiều loại nguyên liệu khác nhau như thủy tinh hoặc nhựa.

Các chế phẩm chứa một hoặc nhiều hợp chất được đề cập ở đây (ví dụ, hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ) được bào chế trong chất mang tương thích về mặt dược học cũng có thể được bào chế, được đựng trong đồ chứa thích hợp, và được dán nhãn để điều trị tình trạng bệnh được chỉ định.

Theo một phương án, vật phẩm sản xuất bao gồm nguyên liệu bao gói và được chứa trong nguyên liệu bao gói này là chế phẩm dùng qua đường miệng để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh để bảo vệ mô khỏi sự tổn thương do phơi nhiễm với liệu pháp điều trị bệnh ung thư hoặc ở bệnh nhân cần điều trị, chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ). Theo phương án này, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm dạng liều đơn vị như được mô tả ở đây, và nguyên liệu bao gói bao gồm nhãn hoặc hướng dẫn sử dụng liều qua đường miệng cho bệnh nhân. Ví dụ, chế phẩm dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nén, viên tròn, viên nang, hoặc gel hoặc dạng hỗn dịch và được chứa trong lọ hoặc đồ chứa thích hợp.

Theo một phương án khác, vật phẩm sản xuất bao gồm nguyên liệu bao gói và được chứa trong nguyên liệu bao gói này là chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh để bảo vệ mô khỏi sự tổn thương do phơi nhiễm với liệu pháp điều trị bệnh ung thư hoặc ở bệnh nhân cần điều trị, chứa hợp chất có công thức (I) (hoặc phương án bất kỳ trong số các phương án của chúng hoặc các hợp chất khác được mô tả ở đây, như hợp chất và/hoặc chế phẩm bất kỳ trong số các hợp chất và/hoặc chế phẩm nêu trong bảng I của phần ví dụ). Theo phương án này, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm chế phẩm dạng liều đơn vị như được mô tả ở đây, và nguyên liệu bao gói bao gồm nhãn hoặc hướng dẫn sử dụng liều ngoài đường tiêu hóa cho bệnh nhân. Ví dụ, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể ở dạng dung dịch và được đựng trong lọ hoặc đồ chứa thích hợp.

Sáng chế được mô tả chi tiết, trong đó các cải biến và các thay đổi có thể được tiến hành mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế được xác định trong yêu cầu bảo hộ đi kèm. Hơn nữa, cần hiểu rằng toàn bộ các ví dụ trong phần mô tả sáng chế được đề cập là các ví dụ không làm giới hạn.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ không giới hạn dưới đây được đề cập để minh họa thêm sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này cần hiểu rằng các kỹ thuật được mô tả trong các ví dụ này là theo các phương pháp tiêu biểu, các tác giả sáng chế đã nhận thấy chức năng tốt khi thực hiện sáng chế, và do đó có thể được coi là đóng góp cho các ví dụ về các phương thức thực hiện sáng chế. Tuy nhiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên phần mô tả của sáng chế có thể hiểu rằng nhiều thay đổi có thể được tiến hành trong các phương án cụ thể được mô tả và vẫn thu được kết quả giống hoặc tương tự mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Ví dụ 1:

Giới thiệu

Các hợp chất được sàng lọc độ sinh khả dụng qua đường miệng bằng cách tiêm các tiền dược chất được bào chế trực tiếp vào trong tá tràng (dùng trong tá tràng hoặc *id*) của các đối tượng thử nghiệm là lợn nhỏ, do đó tránh được môi trường axit của dạ dày và nhờ đó loại trừ được các kết quả về độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng sai lệch tiềm ẩn có thể nảy sinh khi thay đổi dược chất thử nghiệm trong môi trường axit của dạ dày.

Lợn nhỏ Gottingen được chọn làm loài mẫu thử nghiệm để đánh giá độ sinh khả dụng qua đường miệng vì 1) đã biết rõ rằng lợn nhỏ (và lợn nói chung) có sự tương tự sinh lý và dược học của ruột người, cụ thể là về mức hấp thu dược chất¹ và 2) các nghiên cứu trước đó trên lợn nhỏ Gottingen sử dụng GC4403 (chất đồng phân đối ảnh của GC4419) đã cho thấy rằng độ sinh khả dụng qua đường miệng phù hợp với thử nghiệm lâm sàng trong các nghiên cứu trên người.

Các nghiên cứu được tiến hành tại Xenometrics LLC (Stillwell, KS) và độ sinh khả dụng *id* được xác định bằng cách sử dụng các phức chất dẫn xuất phối tử trục khác nhau của GC4419, GC4444, GC4403 và GC4401. Trong mỗi trường hợp các hợp chất

gốc (GC4419, GC4403, GC4444, và GC4401) với các phối tử trực clo của chúng được sử dụng bằng đường trong tĩnh mạch (*iv*) làm đối chứng để tính toán độ sinh khả dụng 100% như được đo bằng $AUC_{0 \rightarrow 24 \text{ giờ}}$ (diện tích dưới đường cong từ 0 đến 24 giờ (ng-hr/mL)). Tính toán % độ sinh khả dụng qua đường miệng của chế phẩm chứa hợp chất được sử dụng *id* cần tính toán $AUC_{0 \rightarrow 24 \text{ giờ}}$ thông qua đường dùng này so với $AUC_{0 \rightarrow 24 \text{ giờ}}$ thông qua đường dùng *iv*. Công thức dưới đây được sử dụng để tính toán % độ sinh khả dụng qua đường miệng thông qua mức hấp thu phức chất của dược chất thử nghiệm ở ruột:

$$\% \text{ Độ sinh khả dụng qua đường miệng} = AUC_{0 \rightarrow 24 \text{ giờ}} (id) \times (1/\text{liều (mg/kg)}) \div AUC_{0 \rightarrow 24 \text{ giờ}} (iv)^*$$

*Trong đó liều *iv* là 1mg dược chất thử nghiệm mỗi kilogram thể trọng của lợn nhỏ, và liều được sử dụng *id* là 10mg dược chất thử nghiệm mỗi kg thể trọng của lợn nhỏ.

Toàn bộ các cơ sở của Xenometrics được công nhận hoàn toàn bởi hiệp hội đánh giá và cấp phép cho động vật thí nghiệm (Association for Assessment & Accreditation of Laboratory Animal-AAALAC). Toàn bộ các thử nghiệm và quy trình chăm sóc động vật được tiến hành theo hướng dẫn nghiêm ngặt được thiết lập và được quy định bởi ủy ban sử dụng và chăm sóc động vật của Xenometric.

Các phương pháp

Các con lợn nhỏ đực Gottingen (4-5 tháng tuổi, 9-12kg thể trọng) được mua từ Marshall BioResources và được nhốt ở Xenometrics. Sau ít nhất 14 ngày thích nghi với môi trường, mỗi con được đặt ống thông tá tràng (*id*) nhờ phẫu thuật bụng bằng cách gây mê thích hợp. Đầu xa được ngoại hiện bằng ống nối ngoài có thể tiếp cận tái sử dụng được (xem phần mô tả chi tiết phẫu thuật dưới đây). Trong giai đoạn phục hồi ít nhất hai tuần, hàng ngày các con lợn nhỏ được cho làm quen với các quy trình thử nghiệm, *tức là*, dùng liều *id* và lấy máu. Đối với mỗi thử nghiệm, mỗi con lợn nhỏ nhận một dược chất thử nghiệm được hòa tan hoặc được tạo hỗn dịch trong chất dẫn tá dược. Các con lợn nhỏ không cần giới hạn liều dùng. Tất cả các thử nghiệm dùng liều được tiến hành trên các con lợn bị bỏ đói. Thức ăn được thu hồi khỏi lợn 16 giờ trước khi dùng liều. Lợn nhỏ được cho tiếp cận với nước tùy thích. Các con lợn nhỏ đã dùng liều được cho tiếp cận với thức ăn 6 giờ sau khi dùng liều. Hợp chất thử nghiệm được sử dụng ở liều 10mg/kg được chất gốc trong 0,1mL/kg chất dẫn (ví dụ, 1,5mL trên 15kg lợn nhỏ) ở dạng tiêm một lần

(~ 1 phút) thông qua ống thông *id*. Lượng thực tế của dược chất thử nghiệm được sử dụng khác nhau tùy theo trọng lượng chế phẩm của tiền dược chất. Một thể tích tương đương của chất dẫn tá dược được sử dụng để làm sạch ống thông sau khi sử dụng dược chất thử nghiệm. Khoảng 6 giờ sau đó, dầu ngô được sử dụng để làm sạch ống thông. Sau gần 24 giờ sau khi dùng liều, ống thông được làm sạch bằng dung dịch nước muối vô trùng và được bịt kín. Ở các thời điểm sau đó 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 24 và 48 giờ sau khi tiêm, các mẫu máu có dung tích 2mL được lấy bằng cách chích tĩnh mạch sọ (ống lấy máu chân không chứa natri heparin có dung tích 4mL, kim tiêm 20g 1,5”) sau khi lau bề mặt da bằng etanol. Lợn nhỏ được đặt trong băng đeo ở vị trí nằm nghiêng mà không gây mê để lấy các mẫu máu. Lợn nhỏ chưa từng được sử dụng quá một lần mỗi 7 ngày thử nghiệm. Các mẫu máu được giữ trên đá cho đến khi được xử lý để lấy huyết tương. Các mẫu máu được ly tâm ở tốc độ 1200xg trong mười phút ở nhiệt độ 4°C và các mẫu huyết tương được chuyển sang các ống cây có 96 lỗ, được bịt kín và được bảo quản ở nhiệt độ -20°C cho đến khi được vận chuyển trên đá khô đến phòng thí nghiệm phân tích được sử dụng để đo nồng độ dược chất trong huyết tương. Nồng độ của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) được đo trong huyết tương bằng cách sử dụng phương pháp HPLC/MS/MS đã được công nhận mà tuyến tính ở nồng độ nằm trong khoảng từ 50ng/mL đến 20.000ng/mL.

Quy trình phẫu thuật Xenometrics để đặt ống thông tá tràng có cổng ở lợn: Chuẩn bị hệ thử nghiệm để phẫu thuật.

Chuẩn bị động vật

Các con lợn được để đói qua đêm trước khi phẫu thuật và được điều trị sơ bộ và được cảm ứng bệnh theo biểu đồ liều dùng và được phẩm đi kèm. Ống khí quản được đặt vào và duy trì gây mê chung bằng isofluran được phân phối trong oxy thông qua bình bay hơi chính xác và mạch gây mê tái hô hấp. LRS (dung dịch Lactat-Ringer - Lactate-Ringers solution) với lượng gần 100mL mỗi giờ được đưa vào qua ống thông ngoại vi trong quá trình phẫu thuật. Quá trình phẫu thuật được tiến hành trong một phòng phẫu thuật đã chọn và các kỹ thuật vô trùng được tuân thủ trong suốt quá trình phẫu thuật.

Đặt cổng tiếp cận mạch (VAP)

Vùng trên của ngực phải được cạo và được làm sạch bằng dung dịch và dung dịch làm sạch chlorhexidin.

Thủ thuật mở bụng bằng một đường rạch ở giữa được tiến hành với tá tràng được tách ra và được đặt ống thông theo mô tả nêu dưới đây và được ngoại hiện ở vị trí dọc ngực. Sau đó, ống thông ngoại hiện được gắn với cổng tiếp cận riêng (VAP) và được cấy dưới da bằng cách khâu không hấp thụ thích hợp. Đường rạch cổng được khâu thích hợp đảm bảo việc loại bỏ không gian chết và da được khâu bằng cách khâu hấp thụ. Lớp màng bụng và lớp cơ của thủ thuật mở bụng sẽ được khâu hấp thụ với cỡ thích hợp theo kiểu ngắt quãng. Các mô dưới da sẽ được khâu hấp thụ. Da được khâu bằng cách khâu dưới biểu bì hấp thụ.

Đặt cổng tiếp cận mạch (VAP) trong tá tràng

Một vùng trên mặt bụng được cạo và được làm sạch bằng dung dịch và dung dịch làm sạch chlorhexidin.

Ống thông có van xả khí với đĩa Dacron có đường kính 5mm được gắn vào ở vị trí cách 1cm so với đầu (Access Technologies, Chicago IL) được sử dụng để đặt vào tá tràng. Ống thông có van xả khí được rửa trước khi đặt để đảm bảo van xả khí thông và hoạt động thích hợp. Tá tràng được bố trí và vị trí để đặt ống được tách ra (tức là, cách chỗ uốn cong tá tràng phía đầu là 5-8cm). Ở vị trí này, kim khâu mũi túi Prolene 4-0 được đặt lên bề mặt niêm mạc và ruột được xuyên bằng kim 18g ở giữa đường khâu mũi túi. Sau đó kim được bỏ ra và được thay thế bằng ống nổi nhú ra 16g để mở rộng thêm vị trí luồn này. Ống nổi nhú ra sau đó được bỏ ra và đầu van xả khí được đặt vào góc khuyết ruột cho đến khi đĩa Dacron được rửa với bề mặt niêm mạc. Đầu này được giữ chặt bằng cách khâu mũi túi và buộc vào một chỗ. Đĩa này được giữ chặt một chỗ sử dụng 7-8 mũi khâu 4-0 Prolene cách quãng lên bề mặt niêm mạc. Một vòng nhỏ được tạo ra và thân ống thông (cách đĩa xấp xỉ 5-6cm) được giữ chặt vào niêm mạc bằng cách sử dụng kỹ thuật tạo đường khâu Weitzel.

Lưu ý: Kỹ thuật tạo đường khâu Weitzel được thực hiện bằng cách đặt thân ống thông dọc ruột với phía đầu hướng về phía chỗ cong tá tràng. 4-6 mũi khâu 5-0 Prolene riêng biệt được khâu cách nhau gần 0,5cm để tạo thành “đường khâu.” Đường khâu này được tạo ra bằng cách khâu mỗi mũi khâu vào bề mặt niêm mạc bên ngoài ống thông và sau đó khâu đầu tự do với bề mặt niêm mạc trên mặt còn lại của ống thông nhằm đảm bảo rằng việc khâu còn lại trên đầu của ống thông. Nếu các mũi khâu riêng rẽ được kéo chặt chúng sẽ kéo niêm mạc qua ống thông tạo thành “đường khâu.”

Sau khi hoàn tất kỹ thuật tạo đường khâu Weitzel tiến hành rạch ngắn (2-3mm) trên màng bụng dưới xương sườn gần 1cm ở phía bên phải của con vật và ống thông được ngoại hiện với vị trí cổng bằng cách sử dụng một dùi chọc. Tiến hành rạch trên phía bên lưng phần ngực phải và một túi được tạo để chấp nhận cổng. Sau đó ống thông được dịch chuyển vào túi bằng một dùi chọc và được gắn vào cổng sau đó. Cổng được giữ chặt vào hệ cơ bên dưới bằng mũi khâu sợi đơn không hấp thụ được định cỡ thích hợp và cơ, băng, và da được làm sát lại nhau theo cách thích hợp. Cổng được rửa bằng dung dịch nước muối. Bụng được khâu bằng mũi khâu sợi đơn không hấp thụ thích hợp theo kiểu khâu cách quãng. Băng được làm kín riêng bằng mũi khâu không hấp thụ thích hợp theo kiểu khâu thích hợp. Da được khâu theo cách thích hợp bằng cách khâu hoặc kẹp thích hợp. Trong quá trình hồi phục sau gây mê các con vật được kiểm tra sự trở lại chức năng sinh lý bình thường.

Các vị trí rạch được kiểm tra hằng ngày trong tối thiểu 14 ngày. Các kháng sinh được sử dụng nếu cần. Các con vật không được để lông trong tối thiểu 14 ngày sau phẫu thuật.

Duy trì hệ thống

Các cổng được tiếp cận bằng cách sử dụng kỹ thuật vô trùng. Phần lông trên cổng được cạo nếu cần. Ít nhất ba lần rửa sạch khác nhau bằng dung dịch và dung dịch rửa chlorhexidin được sử dụng trước khi tiếp cận cổng thông qua kim tiêm được chỉ định Huber. Cổng tá tràng được rửa bằng dung dịch rửa thích hợp như dung dịch nước muối hoặc nước vô trùng sau khi dùng liều.

Thử nghiệm

Bào chế các chế phẩm dùng liều

Các dầu được sử dụng để bào chế các dung dịch dùng liều được sử dụng như được cấp từ các nguồn trên thị trường. Capmul MCM (NF) là một hỗn hợp gồm mono/diglycerit của axit caprylic/capric và được cung cấp bởi ABITEC Corporation, Janesville, WI. Miglyol 812 N là một hỗn hợp của triglycerit axit caprylic/capric và được cung cấp bởi Cremer Oleo Division, Eatontown, NJ. Labrafil M 2125 CS (NF) được xác định về mặt hóa học là linoleoyl polyoxyl-6 glycerit NF và được cung cấp bởi Gattefosse, SAINT-PRIEST Cedex, Pháp. Peceol được xác định về mặt hóa học là monoglycerit, glyceryl monooleat NF, và được cung cấp bởi Gattefosse, SAINT-PRIEST Cedex, Pháp.

Maisine 35-1 được xác định về mặt hóa học là monoglyxerit glyxeryl monolinoleat (NF) và được cung cấp bởi Gattefosse, SAINT-PRIEST Cedex, Pháp. Labrasol (NF) được xác định về mặt hóa học là caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit NF và được cung cấp bởi Gattefosse, SAINT-PRIEST Cedex, Pháp. Labrafil M 1944 CS được xác định về mặt hóa học là oleoyl polyoxyl-6 glyxerit (NF), và sẵn có từ Gattefosse, SAINT-PRIEST Cedex, Pháp. Các dung dịch dùng liều đều được bào chế bằng cách sử dụng cân phân tích bốn vị trí bằng cách cân tất cả các thành phần của mỗi chế phẩm sao cho 10% trọng lượng của mỗi chế phẩm chứa được chất thử nghiệm và 90% trọng lượng dầu được sử dụng cho chế phẩm đó.

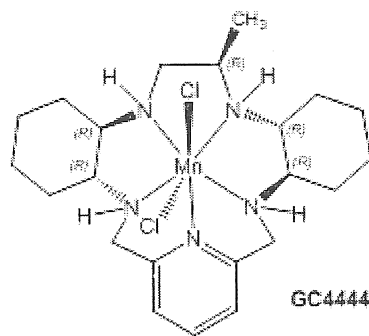
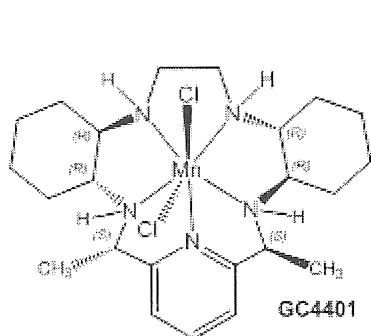
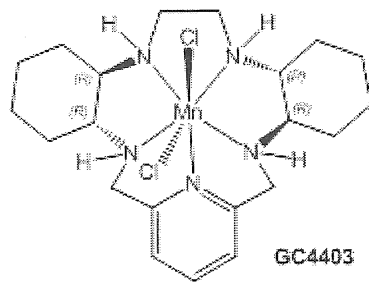
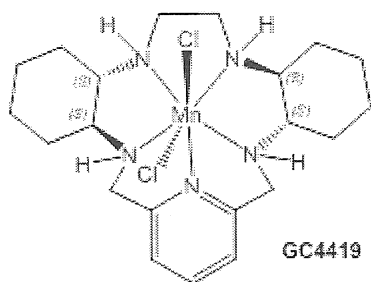
Phương pháp phân tích sinh học

Phương pháp phân tích sinh học được sử dụng để định lượng cấu trúc phối tử nhân vòng lớn Mn(II) gốc trong huyết tương sử dụng HPLC và phát hiện bằng MS/MS và kiểm tra sự có mặt của phức chất monocation [monoformatoMn(vòng lớn pentaaza)]⁺. Toàn bộ các lần đo mẫu phân tích sinh học được tiến hành tại ABC Laboratories sử dụng phương pháp phân tích sinh học của Galera được kiểm nhận tại ABC là phương pháp ABC số 81201-MI-02, phương pháp này tương tự với phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 8,444,856 của Slomczynska và các đồng tác giả, tài liệu này được đưa vào đây bằng cách viện dẫn toàn bộ.

Các quy trình tổng hợp

Toàn bộ các chất phản ứng được dùng để tổng hợp các hợp chất được mô tả ở đây được mua từ Sigma-Aldrich và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác. Toàn bộ các phân tích nguyên tố được thực hiện và được báo cáo bởi Galbraith Laboratories, Inc. in Knoxville, TN.

Các phức chất diclo có nhân vòng lớn pentaaza Mn(II) gốc, như GC4419, GC4401, GC4444, và GC4403 (các cấu trúc được thể hiện dưới đây) được tổng hợp bằng cách sử dụng các quy trình tham khảo. Đối với GC4403, R,R-diaminoxyclohexan không đối xứng được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu,² trong khi đó đối với GC4419, chất đồng phân đối ảnh kiểu ảnh qua gương của GC4403, S,S-diaminoxyclohexan không đối xứng được sử dụng thay thế.^{3,4} Phần còn lại của quy trình tổng hợp GC4419 có thể giống ở mọi khía cạnh so với phương pháp được công bố để tổng hợp GC4403.² Quy trình tổng hợp phức chất GC4401 được bộc lộ trên đây trong tài liệu tham khảo 5.



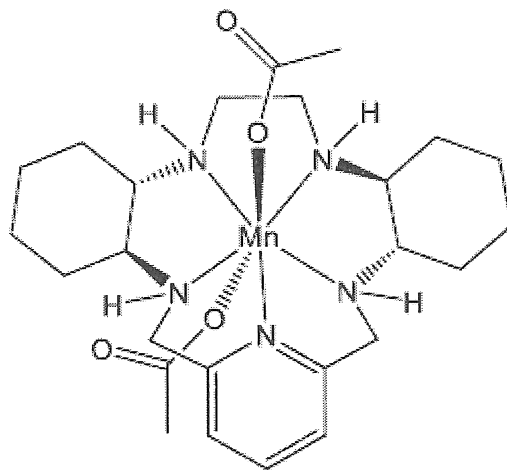
Quy trình tổng hợp GC4444 mà chứa phần tử thế 11-*R*-Metyl khác tạo ra một tâm không đối xứng thứ năm trên nguyên tử cacbon (và cũng được thu từ *R,R*-diaminoxyclohexan) được tiến hành từ tetraamin không đối xứng tương ứng mà quy trình tổng hợp nó được công bố trong tài liệu tham khảo 6 dưới dạng ví dụ 5C.

Quy trình tổng hợp các dẫn xuất phối tử quanh trục

Các phức chất diclo có nhân vòng lớn pentaza Mn(II) gốc này (GC4419, GC4403, GC4444 và GC4401) cũng được sử dụng làm các tiền nguyên liệu ban đầu dùng để tổng hợp các dẫn xuất gắn kết với phối tử trục khác sử dụng sơ đồ tổng hợp chung trong đó muối của anion với lượng dư lớn được sử dụng để thay thế phối tử clo nhờ đó tạo ra hợp chất mới.

Ví dụ 2:

Tổng hợp Mangan(II)bis-axetato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, [bis-Axetato (GC4419)]. GC4701

**Bis-Axetato(GC4419)** $C_{25}H_{41}MnN_5O_4$

MW 530,57

GC4701

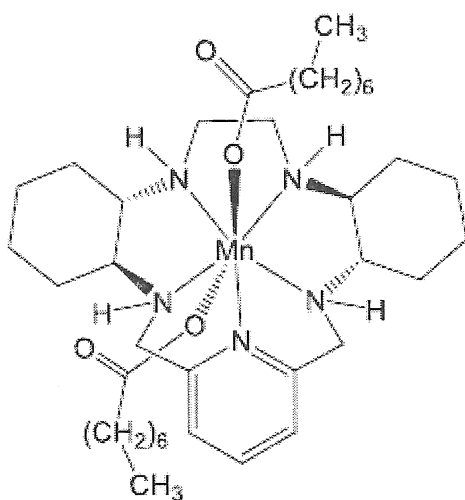
Sử dụng bình nón có dung tích 500-mL, 100mL nước khử ion (deionized-DI) được bổ sung vào 5,3g GC4419; hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút, sau đó nghiền bằng sóng âm trong 5 phút. Huyền phù màu nâu nhạt thu được được lọc qua phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ (khoảng 0,3g nguyên liệu rắn được giữ lại trong phễu). Dung dịch trong thu được được bổ sung vào dung dịch natri axetat (xấp xỉ 429 mmol, 21 đương lượng trong 100mL nước DI) làm một phần của dòng. Không chất rắn nào được tách ra và dung dịch màu hơi vàng được khuấy thêm 5 phút nữa. Dung dịch này được chuyển sang phễu tách và được chiết (3 lần mỗi lần 50ml) bằng diclometan. Lớp hữu cơ được tách, được kết hợp và được chuyển trở lại vào phễu tách. Dung dịch diclometan được chiết lại (2 lần, mỗi lần 50mL) bằng dung dịch nước natri axetat (32 g/100mL). Lớp diclometan được làm khô trên $MgSO_4$ (khoảng 10g) trong 30 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ , và dung dịch được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay. Chất rắn có dầu màu vàng thu được từ việc làm khô dung dịch được bổ sung metanol (50mL). Sau đó dung dịch này lại được làm khô trên thiết bị bay hơi quay để thu được bột/thủy tinh màu vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ phòng trong hai ngày.

Hợp chất dòn hơi vàng tách ra (4,11g, hiệu suất 75% dựa trên GC4419) được phân tích bằng HPLC và có độ tinh khiết bằng 99,7% và phân tích nguyên tố đã cho thấy lượng clo dư là 0,98% trọng lượng. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc bis-

(axetato) kỳ vọng $C_{25}H_{41}MnN_5O_4 \cdot 2H_2O$. Theo tính toán: C, 53,00% ; H, 8,01%; N, 12,36%, và Mn, 9,70%, Theo thử nghiệm: C, 53,10% ; H, 8,34% ; Mn, 9,86%, N, 12,56%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen), 0,98% trọng lượng.

Ví dụ 3:

Tổng hợp Mangan(II)bis-octanoato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, [bis-Octanoato(GC4419)]. GC4710



[Bis-Octanoato(GC4419)]

$C_{37}H_{65}MnN_5O_4$
MW 698,90

GC4710

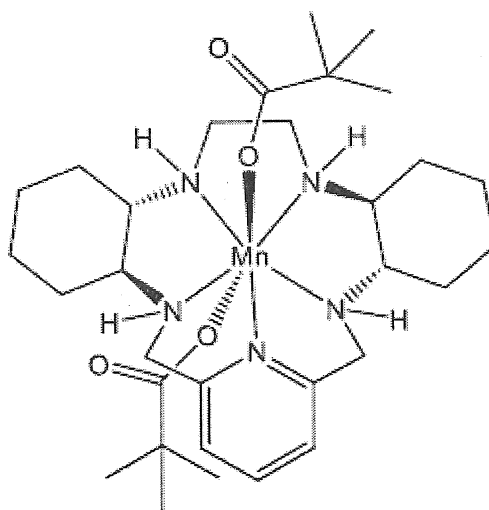
Sử dụng bình nón có dung tích 500ml, 200mL nước DI được bổ sung vào 10,2g GC4419, khuấy mạnh trong 15-20 phút, sau đó nghiền bằng sóng âm trong 5 phút. Huyền phù màu nâu thu được được lọc qua đệm xelit có kích thước 45 x 20mm (được rửa trước bằng nước DI) trên phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 25-50μ. Dung dịch trong thu được được bổ sung vào 250mL dung dịch natri octanoat (75g, *khoảng* 450mmol, 11 đương lượng) ở dạng dòng chậm trong 5 phút. Không chất rắn nào được tách và dung dịch có màu nâu được khuấy thêm 5 phút nữa. Dung dịch này được chuyển sang phễu tách và được chiết (2 lần mỗi lần 100mL) bằng DCM. Các lớp hữu cơ được tách, được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ (10g), được lọc, và được làm cho

khô trong điều kiện áp suất giảm. MeOH (75mL) được sử dụng để đồng bay hơi DCM dư để thu được gồm màu nâu-vàng nhạt. Gôm này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong 19 giờ. Chất rắn màu vàng nhạt được tách ra với hiệu suất 73% (10,8g) dựa trên GC4419 ban đầu. Chất rắn này được phân tích nguyên tố (Galbraith Labs) và cũng được phân tích bằng HPLC sử dụng phương pháp sắc ký được mô tả trong tài liệu tham khảo 4.

HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5% (0,14% monoamin GC4520). Phân tích nguyên tố là phù hợp với cấu trúc như hemihydrat $C_{25}H_{41}MnN_5O_4 \cdot 0,5 H_2O$, FW 734,93 (*anhyd*). Theo tính toán: C, 63,05% ; H, 9,39%; N, 9,94%, và Mn, 7,79%, Theo thử nghiệm: C, 63,21% ; H, 9,80% ; Mn, 7,97%, N, 9,63%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen), <150 ppm.

Ví dụ 4:

Tổng hợp Mangan(II)bis-pivaloato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10] tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, [bis-Pivaloato(GC4419)]. GC4709



[Bis-Pivaloato(GC4419)]

$C_{31}H_{53}MnN_5O_4$

MW 614,73

GC4709

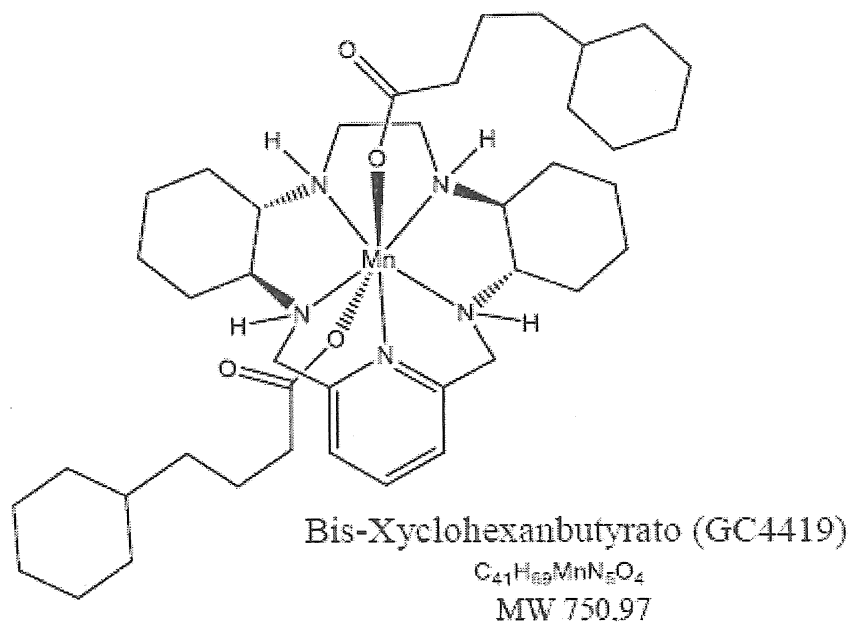
Muối natri pivaloat (6,4g) được bổ sung vào bình nón có dung tích 125mL và được hòa tan (được làm ấm đến *khoảng* 40°C) trong 50mL EtOH tuyệt đối (dung dịch

gần như là không màu). Một khi dung dịch natri pivaloat được làm nguội trở lại đến nhiệt độ phòng, dung dịch chứa 5,3g GC4419, được hòa tan trong 30mL EtOH tuyệt đối (dung dịch có màu nâu), được bổ sung. Kết tủa NaCl được quan sát thấy ngay sau khi trộn. Huyền phù có màu nâu, nhẹ được khuấy trong 1 giờ, ở nhiệt độ phòng và trong điều kiện khí Ar, sau đó được đặt vào trong tủ lạnh (2-8°C) qua đêm. Huyền phù có màu nâu nhạt thu được được lọc sử dụng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ đã cân bì (khoảng 1,1g muối natri clorua ở dạng rắn còn lại trong phễu) và dung môi được loại ra khỏi dịch lọc bằng thiết bị bay hơi quay. Lượng ẩm còn lại từ thiết bị bay hơi quay được làm khô thêm trong chân không trong 15 phút. IPA (100mL) được bổ sung và hỗn hợp được xoáy trong 1 giờ sau đó được đặt trong tủ lạnh qua đêm. Ngày tiếp theo, sau khi lọc, 1,28g chất rắn trắng được tách và được loại bỏ. Dịch lọc có màu nâu-vàng trong được làm thành chất rắn ẩm bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay.

Diclometan (100mL) được bổ sung vào chất rắn ẩm này. Hỗn hợp này được chuyển thành huyền phù giống gel và được trộn bằng cách khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C. Huyền phù này được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ đã cân bì và 1,7g chất rắn màu trắng khác được tách và được loại bỏ. Dung môi của dịch lọc được loại bằng cách sử dụng thiết bị bay hơi quay để thu được siro màu nâu. MeOH (75mL) được bổ sung vào siro màu nâu và sau khi loại dung môi bằng thiết bị bay hơi quay thu được chất bán rắn màu nâu. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không trong 72 giờ để thu được GC4709 ở dạng chất rắn màu nâu mà được phân tích nguyên tố. HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%. Phân tích nguyên tố là phù hợp với cấu trúc $C_{31}H_{53}MnN_5O_4 \cdot 0,5 H_2O$, FW 614,73 (*anhyd*). Theo tính toán: C, 59,69% ; H, 8,73%; N, 11,23%, và Mn, 8,81%. Theo thử nghiệm: C, 59,87% ; H, 8,44% ; Mn, 8,45%, N, 10,88%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen), *khoảng* 0,08% (784 ppm).

Ví dụ 5:

Tổng hợp Mangan(II)bis-Xyclohexanebutyrato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a, 14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a- Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10] tetraazaxyclo-heptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, [bis-Xyclohexanebutyrato(GC4419)]. GC4707.

**GC4707**

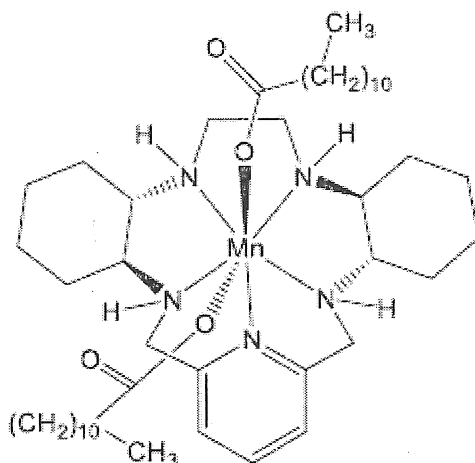
Natri xyclohexanebutyrat (5,77g) được bổ sung vào bình nón có dung tích 125mL và sau đó tiến hành hòa tan nó trong 50mL EtOH tuyệt đối trong 15 phút nhờ khuấy. Hỗn hợp này được chuyển thành dạng giống gel và 50mL EtOH khác (tuyệt đối), tổng cộng 100mL, được bổ sung. Dung môi thêm này không làm cho dung dịch trong sau khi làm ấm/nghiền bằng sóng âm (khoảng 40°C). MeOH (10mL) được bổ sung và sau 15 phút khuấy/nghiền bằng sóng âm thu được dung dịch trong. Dung dịch này được bổ sung trong một phần vào dung dịch chứa 3,6g GC4419 được hòa tan trong 15mL EtOH tuyệt đối (dung dịch có màu nâu). Một huyền phù nguyên chất được tạo ra ngay lập tức. Huyền phù này được khuấy trong 15 phút và sau đó được đặt trong tủ lạnh trong 1 giờ. Ở thời điểm này huyền phù được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-15 μ và dịch lọc trong có màu nâu vàng nhạt được làm bay hơi đến khô trên thiết bị bay hơi quay. Chất rắn thu được được làm khô trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm. Sáng hôm sau, chất rắn màu nâu vàng nhạt được khuấy trong 100mL diclometan ("DCM") để hòa tan sản phẩm mong muốn mà vẫn để lại một lượng dư muối natri xyclohexanebutyrat. Huyền phù đặc này được khuấy trong 3 giờ trước khi lọc (bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-15 μ và rửa trong phễu bằng DCM hai lần mỗi lần 30mL). Dịch lọc màu vàng thu được được làm bay hơi bằng thiết bị bay hơi quay và sau đó bổ sung 100mL MeOH. Dung dịch màu vàng thu được lại được bay hơi bằng thiết bị bay hơi quay và cặn còn lại trong chân không ở nhiệt độ phòng qua

đêm. Ngày tiếp theo, chất rắn màu nâu vàng nhạt được tách. Nguyên liệu này được phá vỡ thêm và được làm khô trong chân không qua đêm, và sau đó nghiền bằng cối/chày bằng đá mã não.

Chất rắn màu nâu tách ra (5,4g, hiệu suất 96% dựa trên GC4419) được phân tích bằng HPLC và có độ tinh khiết bằng 99,6%. Phân tích nguyên tố phù hợp với [bis-(Xyclohexanebutyrato)GC4419]: $C_{41}H_{69}MnN_5O_4$, FW 750,97 (anhyd). Theo tính toán: C, 65,58%; H, 9,26%; N, 9,33%, và Mn 7,32%, Theo thử nghiệm: C, 65,29%; H, 8,83% ; Mn, 6,95%, N, 9,42%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen) bằng 0,22 % trọng lượng.

Ví dụ 6:

Tổng hợp Mangan(II)bis-dodecanoato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- $\kappa N5$, $\kappa N13$, $\kappa N18$, $\kappa N21$, $\kappa N22$]-, [bis-Dodecanoato(GC4419)]. GC4708.



[Bis-Dodecanoato(GC4419)]

$C_{45}H_{81}MnN_5O_4$

MW 811,11

GC4708

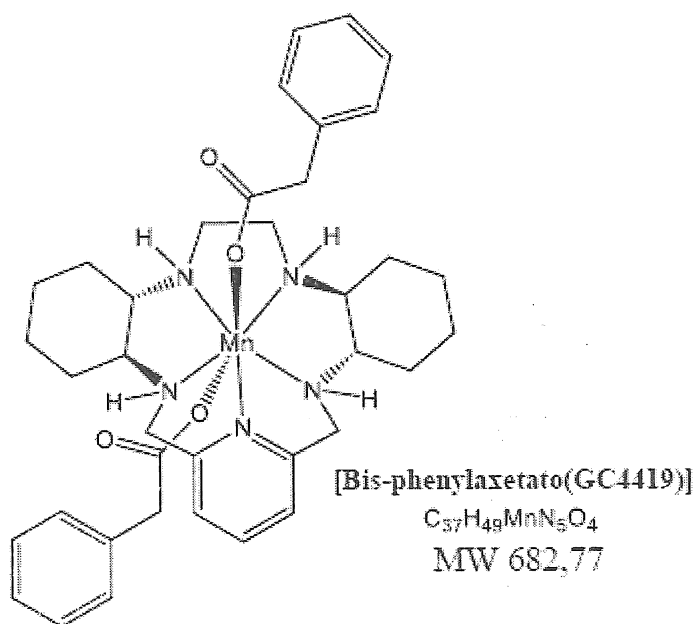
Natri dodecanoat (6,17g) được bổ sung vào 300mL EtOH tuyệt đối trong bình nón có dung tích 500mL. Huyền phù màu trắng thu được được khuấy (ở tốc độ 300 vòng/phút) trong khi làm ấm (khoảng 50°C) trên đĩa nóng. Sau 15 phút huyền phù thực ra được làm dày lên một chút. 100mL khác của EtOH tuyệt đối được bổ sung và huyền phù đặc thu được được nghiền bằng sóng âm trong 10 phút. Sau đó, 15mL nước DI được bổ

sung (làm cho huyền phù có khoảng 96% EtOH) có khuấy và hỗn hợp này được chuyển thành dung dịch trong trong một phút. 3,6g GC4419 đã hòa tan trong 30mL EtOH tuyệt đối được bổ sung vào dung dịch này. Dung dịch thu được là đục và có màu nâu vàng nhạt, và được khuấy trong 2 giờ và sau đó đặt vào thiết bị bay hơi quay. Gần một nửa dung môi được loại bỏ, với nguyên liệu rắn thu được từ dung dịch khi thể tích. Ở thời điểm này cả chất rắn và dung môi được chuyển vào phễu lọc có kích thước lỗ lọc 25-50 μ , cùng với việc rửa bình bằng EtOH (50mL), và được lọc. Sau đó, dịch lọc có màu nâu nhạt được đặt lại vào thiết bị bay hơi quay. Sau khi làm bay hơi thêm, thu được chất rắn có màu nâu nhạt, mà được đặt trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm. Ngày tiếp theo, *khoảng* 4,7g chất rắn có màu nâu nhạt được tách ra. DCM (100mL) được bổ sung và huyền phù được khuấy trong 1 giờ, sau khi lọc thu được dịch lọc màu vàng nhạt. Khi loại DCM bằng thiết bị bay hơi quay, bột màu nâu nhạt thu được được làm khô tiếp trong chân không ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ.

Chất rắn giòn màu nâu (2,9g, hiệu suất 44%) được phân tích bằng HPLC và có độ tinh khiết bằng 96,8%.

Ví dụ 7:

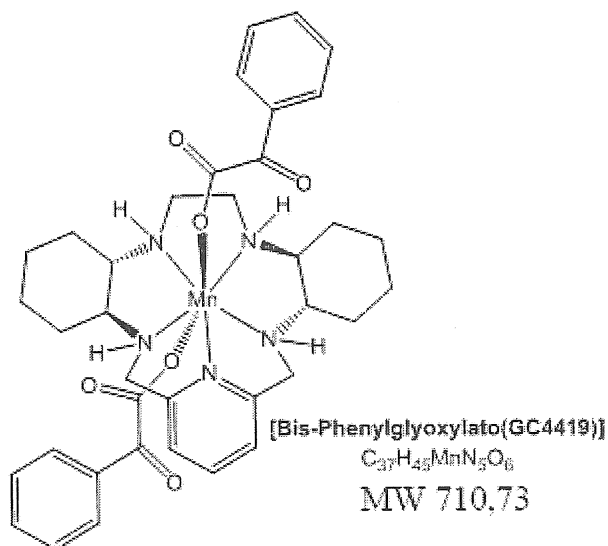
Tổng hợp Mangan(II)bis-phenylaxetato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10] tetraazaxyclo-heptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, [bis-Phenylaxetato(GC4419)]. GC4718.

**GC4718**

Axit phenylaxetic (47,3g) được hòa tan một phần trong nước DI (1L), và được chuẩn độ đến pH 7,6 bằng NaOH rắn, sau đó thêm nhỏ giọt 0,5M dung dịch NaOH trong nước để thu được pH bằng khoảng 8,5. Thể tích cuối cùng của dung dịch natri phenylaxetat là khoảng 1L. GC4419 được bổ sung dưới dạng chất rắn (3,5g) vào 400mL dung dịch phenylaxetat có khuấy, nhờ vậy một số chất rắn được tạo ra. DCM (50mL) được bổ sung và lớp chứa nước được chiết. Việc chiết này được lặp lại thêm hai lần nữa và toàn bộ ba dịch chiết diclometan được gom lại (khoảng 150mL) và được chiết lại bằng dung dịch phenylaxetat còn lại (4 lần mỗi lần 150mL). Dung dịch DCM màu vàng nhạt được làm khô trên $MgSO_4$ trong 30 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ , và được làm khô trong thiết bị bay hơi quay. Bọt thu được được hòa tan trong 50mL MeOH và lại được làm khô để loại bỏ một lượng rất nhỏ DCM. Phần bọt còn lại có màu vàng được đặt trong chân không ở nhiệt độ phòng qua đêm. 4,57g (hiệu suất 93%) chất rắn bán tinh thể màu nâu-vàng nhạt được tách, được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,6%. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc bis-(phenylaxetato) kỳ vọng $C_{37}H_{49}MnN_5O_4$. Theo tính toán: C, 65,09%; H, 7,23%; N, 10,26%, và Mn, 8,05%. Theo thử nghiệm: C, 65,17%; H, 7,26%; Mn, 7,67%, N, 10,08%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen), 63 ppm.

Ví dụ 8:

Tổng hợp Mangan(II)bis-phenylglyoxalato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10] tetraazaxyclohepta-dexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-Phenylglyoxylato(GC4419)]. GC4719.



GC4719

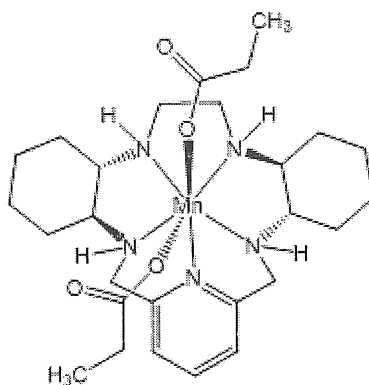
Axit phenylglyoxylic (12,4g) được bổ sung vào 200mL nước DI trong bình nón có dung tích 500mL. Sau khi khuấy trong 5 phút, dung dịch trong, không màu được tạo ra. Xử lý dung dịch này bằng 3,2g NaOH ở dạng viên và khuấy mạnh hỗn hợp. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã được hòa tan. Độ pH bằng 3,61 và được điều chỉnh đến ~8,5 - 9 bằng dung dịch nước NaOH 5% trọng lượng.

Dung dịch đục chứa 5g GC4419 trong 75mL nước DI được lọc qua phễu lọc có kích thước lỗ lọc bằng 10-20 μ và được bổ sung một phần vào *khoảng* một nửa dung dịch nước đã điều chỉnh pH (khoảng 110mL) chứa natri phenylglyoxylat. Nguyên liệu đã kết tủa màu trắng được khuấy thêm 15 phút nữa trước khi bổ sung 100mL DCM. Lớp DCM màu vàng được tạo ra ngay sau đó. Các lớp được tách và lớp DCM được chiết bằng nửa thứ hai của dung dịch natri phenylglyoxylat. Sau khi lắc mạnh và để lắng trong 10 phút, lớp DCM được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bằng thiết bị bay hơi quay. MeOH (50mL) được bổ sung vào bình bay hơi quay và dung dịch màu vàng còn được làm bay hơi quay để loại bỏ DCM dư. Chất rắn thu được được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C qua đêm.

Chất rắn bán kính thể màu vàng nhạt tách ra (7,1g, hiệu suất 96% so với GC4419) được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,3%. Phân tích nguyên tố đã cho thấy như sau: C, 62,05%; H, 6,38%; Mn, 7,73%; và N, 9,85%. Theo thử nghiệm: C, 62,50% ; H, 6,29% ; Mn, 7,73%; N, 9,85%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen bằng 55 ppm.

Ví dụ 9:

Tổng hợp Mangan(II)bis-propionato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraaza-Xycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, [bis-Propionato(GC4419)]. GC4711.



[Bis-Propionato(GC4419)]

$C_{27}H_{45}MnN_5O_4$

MW 558,63

GC4711

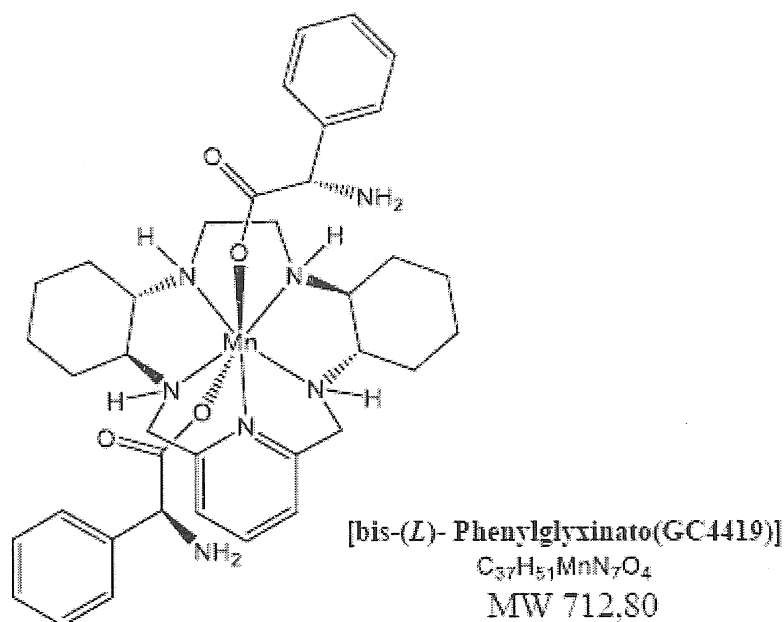
GC4419 (11,0g) được bổ sung vào bình nón có dung tích 500mL chứa 200mL nước DI. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút và làm ấm đến nhiệt độ 40°C trong 10 phút. Huyền phù màu nâu nhạt thu được được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 10-20μ để thu được dung dịch màu nâu nhạt trong. Trong một bình tách, dung dịch nước chứa 80g natri propionat trong 200mL nước DI được điều chế. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL dung dịch GC4419 và 200mL dung dịch natri propionat được kết hợp. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy trong 5 phút. Dung dịch màu nâu-vàng nhạt được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L và được chiết bằng DCM (3 lần mỗi lần 75mL). Ba lớp DCM thu được được kết hợp, và được chuyển trở lại vào phễu tách và dung dịch DCM thu được được chiết lại bằng dung dịch nước natri propionat khác (3 lần mỗi lần 70mL). Lớp DCM được làm khô trên MgSO₄ trong 15

phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm cho khô (tức là, bột) bằng thiết bị làm bay hơi quay. Metanol (100mL) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay để loại bỏ lượng DCM dư để thu được chất rắn màu nâu-vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ.

Thu được 11,45g chất rắn màu vàng tách ra tương ứng với hiệu suất 94% dựa trên GC4419. Phân tích HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,6% và phân tích nguyên tố đã cho thấy chỉ 873ppm clorua còn lại được biểu thị dưới dạng tổng lượng halogen và phù hợp với cấu trúc [bis-Propionato(GC4419)]. Theo tính toán: C, 58,05%; H, 8,12%; Mn, 9,83%; và N, 12,54%. Theo thử nghiệm: C, 57,64% ; H, 8,05% ; Mn, 9,91%; N, 12,51%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen bằng 873 ppm.

Ví dụ 10:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*L*-phenylglyxinato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a, 14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxyclo-heptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, . [bis-(*L*)-Phenylglyxinato(GC4419)]. GC4702



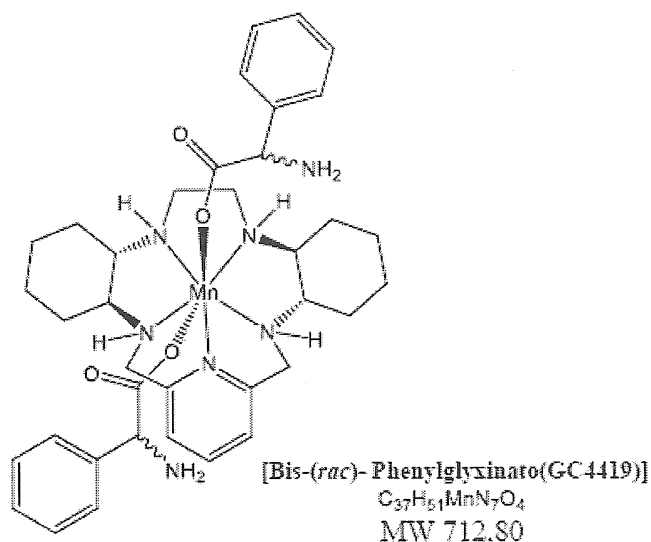
GC4702

GC4419 (1,5g) được bổ sung vào bình nón có dung tích bằng 250mL chứa 100mL nước DI có khuấy trong 15 phút. Huyền phù màu nâu nhạt thu được được lọc bằng cách

sử dụng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ . Trong một bình nón thứ hai, 31,3g *L*- phenylglyxin được hòa tan trong 400mL nước DI, được bổ sung 8,3g NaOH ở dạng viên và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan. Độ pH là 2,30 và được điều chỉnh bằng dung dịch nước NaOH 5% trọng lượng (độ pH thu được = 9,6). Trong một bình nón có dung tích bằng 250mL, dung dịch GC4419 và gần một nửa (200mL) dung dịch natri *L*-phenylglyxin, được kết hợp. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy trong 5 phút. Dung dịch màu nâu-vàng nhạt được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L và được chiết bằng DCM (3 lần, mỗi lần 50mL). Ba lớp DCM thu được được kết hợp, và được chuyển lại vào phễu tách. Dung dịch DCM thu được được chiết lại bằng dung dịch nước natri *L*-phenylglyxin còn lại (4 lần mỗi lần 50mL). Lớp DCM được làm khô trên MgSO₄ trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (50mL) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay để loại DCM dư để thu được chất rắn màu nâu-vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ. Thu được 5,42g chất rắn màu hơi vàng tách ra (hiệu suất 74%). Phân tích bằng HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%. Phân tích nguyên tố đã cho thấy 188ppm clorua dư. Phân tích nguyên tố phù hợp với cấu trúc GC4702 kỳ vọng ở dạng 1,5 hydrat: C₃₇H₅₁MnN₇O₄•1,5 H₂O, Theo tính toán: C, 60,07%; H, 7,36%; Mn, 7,43%; và N, 13,25%. Theo thử nghiệm: C, 60,20% ; H, 7,11% ; Mn, 7,72%; N, 13,30%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen 188ppm.

Ví dụ 11:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*raxemic*-phenylglyxinato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, [bis-(rac)-Phenylglyxinato(GC4419)]. GC4720

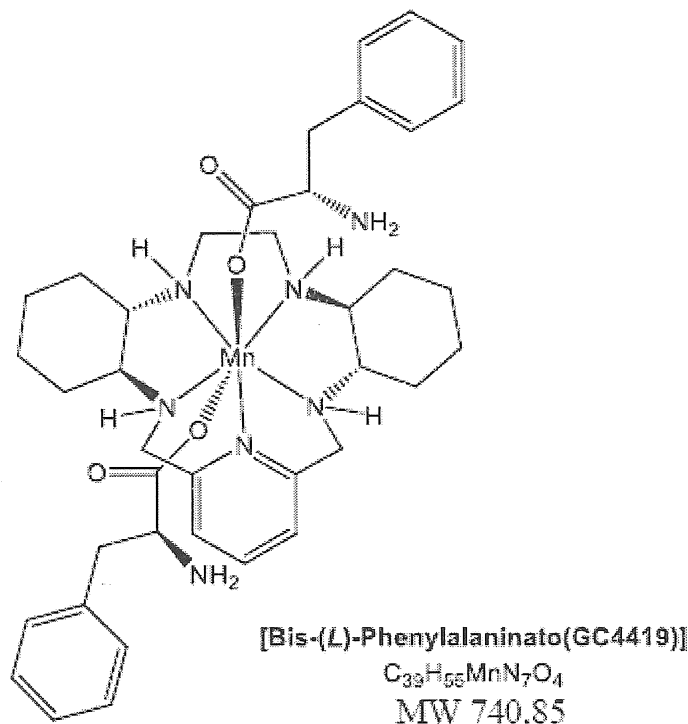


GC4720

GC4419 (10,0g) được bổ sung vào 250mL nước DI trong bình nón có dung tích 500mL và khuấy mạnh trong 15-20 phút. Huyền phù màu nâu nhạt thu được được lọc qua phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ . Một bình nón thứ hai chứa 62,7g *rac*-phenylglyxin trong 350mL nước DI, được bổ sung 16,6g NaOH (hai phần gần bằng nhau ở dạng viên) và hỗn hợp này được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan và thu được dung dịch trong. Độ pH được đo bằng 12,3, và được điều chỉnh đến 9 bằng cách bổ sung các phần nhỏ bột *raxemic*-phenylglyxin. Dung dịch GC4419 và một nửa (~200mL) dung dịch natri *raxemic*-phenylglyxinat (khoảng 105mmol) được kết hợp trong bình nón có dung tích 500mL. Dung dịch màu nâu nhạt thu được được khuấy trong 5 phút. Dung dịch được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L, và được chiết bằng 150mL DCM. Lớp hữu cơ được tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri *raxemic*-phenylglyxinat còn lại (2 lần mỗi lần 100mL). Lớp DCM được làm khô trên MgSO₄ trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (75mL) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay để loại bỏ DCM dư để thu được chất rắn màu nâu-vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 20 giờ. Nguyên liệu màu vàng tách ra (5,42g, hiệu suất 74%) được phân tích bằng HPLC cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc GC4720 kỳ vọng C₃₇H₅₁MnN₇O₄•2H₂O. Theo tính toán: C, 62,35%; H, 7,21%; N, 13,76%, và Mn, 7,71%. Theo thử nghiệm: C, 56,89%; H, 7,02%; Mn, 7,68%, N, 13,76%, và Cl (dưới dạng tổng lượng halogen), 0,20 %.

Ví dụ 12:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*L*-phenylalaninato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14, 15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxyclo-heptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [Bis-(*L*)-Phenylalaninato(GC4419)]. GC4704.



GC4704

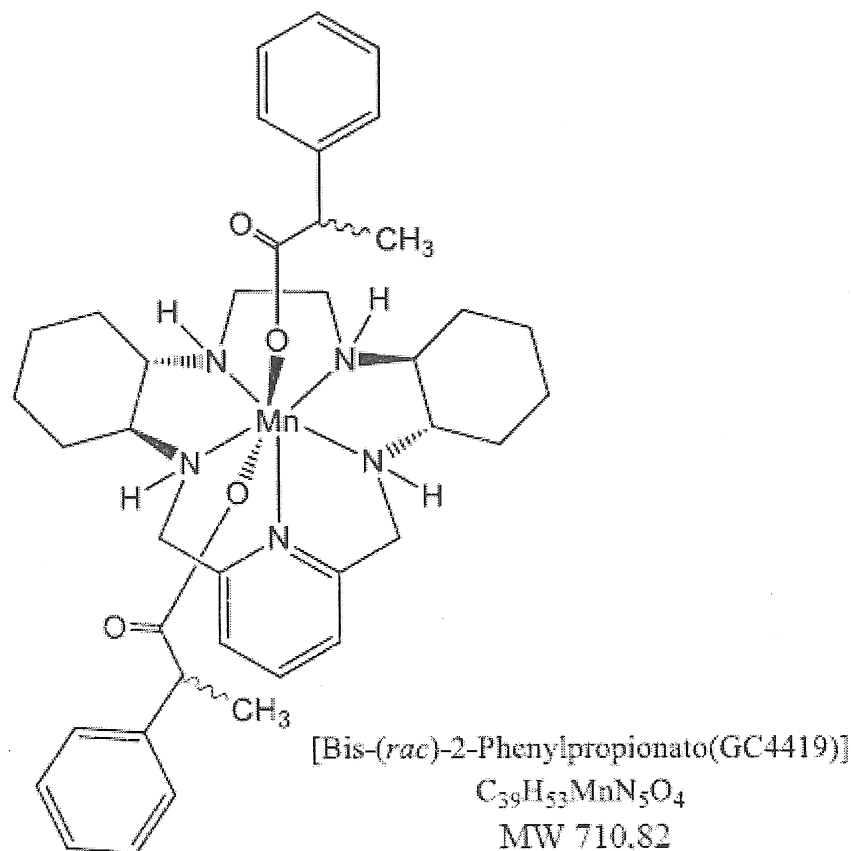
GC4419 (10,0g) được bổ sung vào 200mL nước DI trong bình nón có dung tích 500mL và khuấy mạnh. Huyền phù màu nâu nhạt thu được được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50μ. Một cách riêng rẽ, (*L*)-phenylalanin (68,39g) được bổ sung vào 200mL nước DI trong bình nón có dung tích bằng 500mL. Huyền phù phenylalanin được xử lý bằng NaOH rắn (16,6g) ở dạng viên, và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan. Độ pH là 11,1 và được điều chỉnh xuống đến độ pH = 10,24 bằng cách bổ sung *L*-phenylalanin. Dung dịch GC4419 và một nửa (khoảng 100mL) của dung dịch natri *L*-phenylalanin được kết hợp trong bình nón có dung tích 500mL có khuấy. Dung dịch màu nâu thu được được khuấy trong 5 phút sau khi bổ sung 100mL DCM. Dung dịch hai pha màu nâu-vàng nhạt được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L, lớp hữu cơ được loại và lớp nước được chiết bằng 50mL DCM khác. Các lớp hữu cơ được kết hợp, và được chuyển trở lại vào phễu tách.

Dung dịch DCM thu được được chiết lại bằng dung dịch nước natri propionat còn lại (2 lần mỗi lần *khoảng* 50mL). Lớp DCM được làm khô trên MgSO_4 trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô (tức là, *bột*) sử dụng thiết bị bay hơi quay. Metanol (50mL) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay để loại bỏ DCM dư để thu được chất rắn màu nâu-vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 40 giờ.

Bột vô định hình màu nâu-vàng tách ra (4,1g, hiệu suất 55%) được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy có độ tinh khiết bằng 99,6%. Phân tích nguyên tố phù hợp với cấu trúc kỳ vọng của phức chất GC4704 ở dạng trihydrat, $\text{C}_{39}\text{H}_{55}\text{MnN}_7\text{O}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, cho thấy các kết quả sau: C, 59,19%; H, 7,22%; Mn, 6,52%; N, 12,09%, và Cl, 0,20%.

Ví dụ 13:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*racemic*-2-phenylpropionato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- $\kappa\text{N}5$, $\kappa\text{N}13$, $\kappa\text{N}18$, $\kappa\text{N}21$, $\kappa\text{N}22$]-, . [bis-(*rac*)-2-Phenylpropionato(GC4419)]. GC4705

**GC4705**

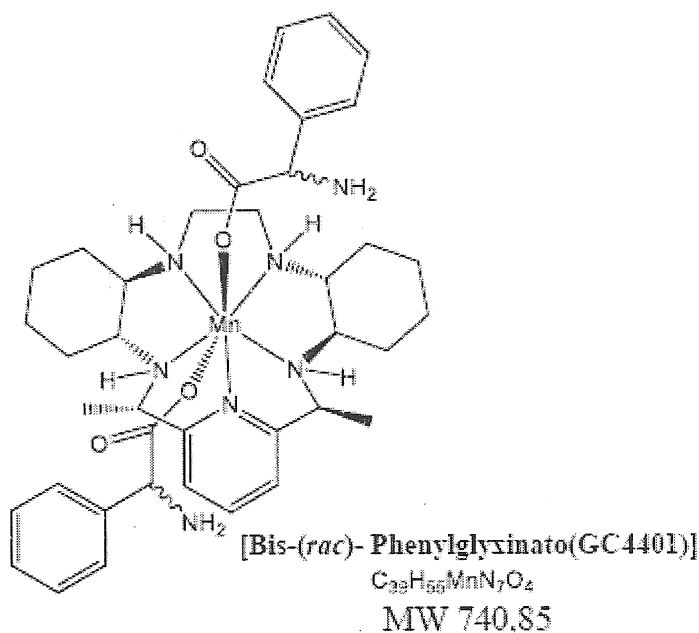
27,5g axit *racemic*-2-phenylpropionic được bổ sung vào bình nón có dung tích 500mL chứa 200mL nước DI. Sau khi khuấy trong 5 phút, thu được dung dịch phân tán. Xử lý dung dịch này bằng NaOH rắn (6,84g) ở dạng kết viên và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan. Trước khi bổ sung NaOH độ pH bằng 2,97 (dung dịch phân tán) và sau khi bổ sung điều chỉnh độ pH đến pH ~9 bằng 5% trọng lượng dung dịch nước NaOH thu được dung dịch hơi đục. Dung dịch đục chứa 10g GC4419 trong 350mL nước DI được điều chế bằng cách khuấy mạnh. Một phần 100-mL dung dịch nước đã điều chỉnh độ pH của dung dịch 2-phenylpropionat được bổ sung ở dạng dòng chậm trong một phút. Chất bán rắn màu trắng ngà kết tủa, và toàn bộ hỗn hợp được khuấy với DCM (100mL) trong 15 phút. Sau giai đoạn này, dung dịch hai pha được chuyển vào phễu tách có dung tích 500mL. DCM (10mL) được sử dụng để rửa bình nón và được bổ sung vào phễu. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước trên cùng được chiết bằng một lượng diclometan khác (50mL). Dung dịch diclometan có màu nâu được kết hợp trong phễu tách và được chiết bằng nửa thứ hai của dung dịch nước natri *rac*-phenylpropionat (2 lần, mỗi lần 50mL). Sau khi lắc mạnh và để lắng trong 10 phút mỗi lần, lớp DCM được làm khô trên $MgSO_4$ (20g) được lọc và dung môi được loại bỏ.

Metanol (75mL) được bổ sung và dung dịch tạo ra được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay để loại bỏ DCM dư. Nguyên liệu dạng gồm thu được được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 35°C qua đêm.

Chất rắn màu be nhạt tách ra (14,6g, hiệu suất 95%) được phân tích bằng HPLC, và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,7%. Phân tích nguyên tố là phù hợp với cấu trúc được kỳ vọng đối với GC4705, $C_{39}H_{53}MnN_5O_4$: C, 65,74%; H, 7,54%; Mn, 7,57%; N, 9,76%, và Cl, 60 ppm.

Ví dụ 14:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*raxemic*-phenylglyxinato[2*S*,21*S*-dimetyl(4*aR*,13*aR*,17*aR*,21*aR*)-1,2,3,4,4*a*,5,6,12,13,13*a*,14,15,16,17,17*a*,18,19,20,21,21*a*-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-(*rac*)-Phenylglyxinato(GC4401)]. GC4715.



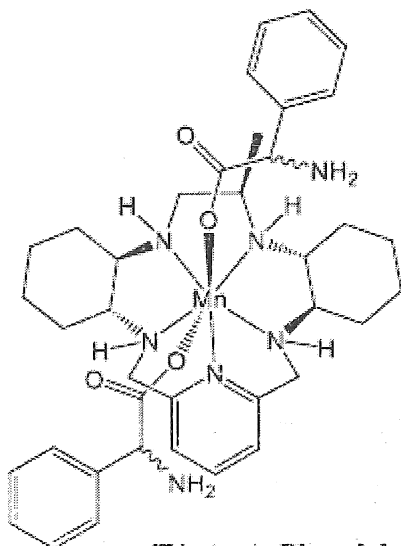
GC4715

GC4401 (5g, 9,78mmol) được bổ sung vào 50mL nước DI trong bình nón có dung tích 125mL và khuấy mạnh trong 5 phút thu được dung dịch màu vàng nhạt đục. Dung dịch này sau đó được lọc và dung dịch lọc được giữ lại. Sử dụng một bình nón thứ hai, *raxemic*-phenylglyxin (30g, 198,5mmol) được bổ sung vào 200mL nước DI để thu được dung dịch không màu. Dung dịch này được xử lý bằng 7,9g NaOH ở dạng viên và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo sau khi toàn bộ NaOH đã hòa tan và nhận

thấy là bằng 11,2. Dung dịch hơi đục được lọc (20-50 μ). Trong bình nón có dung tích bằng 250mL, dung dịch GC4401 và một nửa (100mL) dung dịch natri phenylglyxinat (khoảng 105mmol/10 đương lượng) được kết hợp trong một dòng. Không chất rắn nào được tách ra và dung dịch màu nâu-vàng thu được được khuấy thêm 15 phút nữa, sau đó chuyển vào phễu tách có dung tích 250-mL, và được chiết bằng diclometan (50mL, thời gian lắc khoảng 1-2 phút). Lớp hữu cơ được tách và được chuyển trở lại vào phễu tách. Dung dịch diclometan này được chiết lại bằng dung dịch nước natri phenylglyxinat còn lại (mỗi lần lắc 1-2 phút). Lớp diclometan được làm khô trên MgSO₄ trong 15 phút được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô (tức là, *bột*) sử dụng thiết bị bay hơi quay. Sau đó, metanol (50mL) được bổ sung vào chất rắn màu vàng và dung dịch được làm đến khô để đồng bay hơi diclometan còn lại thu được chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 24 giờ. Chất rắn màu vàng tách ra (6,5g, hiệu suất 90% dựa trên GC4401) được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc GC4715 kỳ vọng C₃₉H₅₅MnN₇O₄•H₂O. Theo tính toán: C, 63,23%; H, 7,48%; N, 13,23%, và Mn, 7,42%, Theo thử nghiệm: C, 60,68%; H, 7,31%; Mn, 7,06%, N, 12,68%, và clo (dưới dạng tổng lượng halogen), 974 ppm.

Ví dụ 15:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*racemic*-phenylglyxinato[6*R*-metyl(4*aR*,13*aR*,17*aR*,21*aR*)-1,2,3,4,4*a*,5,6,12,13,13*a*,14,15,16,17,17*a*,18,19,20,21,21*a*-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7*H*-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis(*rac*) 2-Phenylglyxinato(GC4444)]. GC4716.

[Bis-(*rac*)-Phenylglyxinato(GC4444)] $C_{38}H_{53}MnN_7O_4$

MW 726,83

GC4716

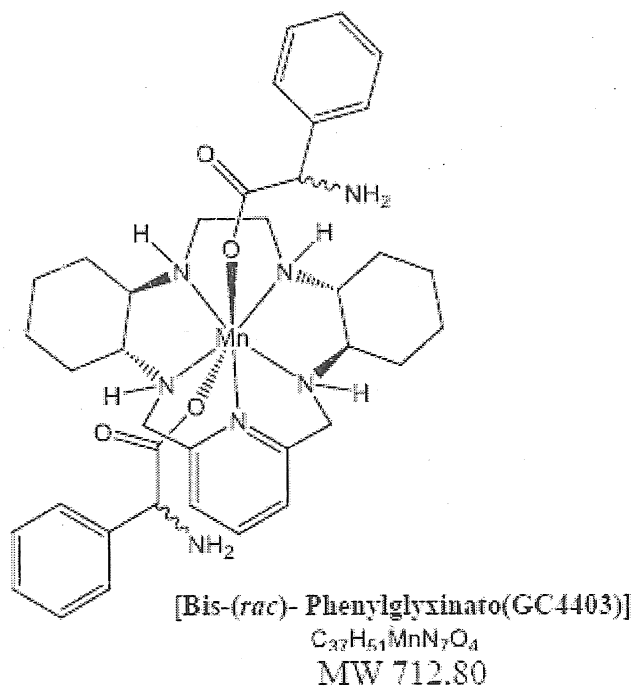
GC4444 (1g, 2mmol) được bổ sung 40mL nước DI trong bình nón có dung tích 125mL và khuấy mạnh trong 5 phút để thu được dung dịch màu vàng nhạt. Trong một bình nón có dung tích 250mL thứ hai, *racemic*-phenylglyxin (6g, 40 mmol) được bổ sung vào 100mL nước DI để thu được dung dịch không màu. Dung dịch này được xử lý bằng các viên NaOH (1,6g) và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan và được nhận thấy là bằng 12.

Trong bình nón có dung tích bằng 250mL, dung dịch GC4444 và một nửa (50mL) dung dịch natri phenylglyxinat (khoảng 20 mmol/10 đương lượng) được kết hợp. Dung dịch màu nâu-vàng thu được được khuấy mạnh với diclometan (50mL) trong 15 phút, và sau đó chuyển vào phễu tách có dung tích 250-mL. Lớp hữu cơ được tách và được chuyển trở lại vào phễu tách. Dung dịch diclometan được chiết bằng dung dịch nước natri phenylglyxinat còn lại (mỗi lần lắc 1-2 phút). Lớp diclometan được làm khô trên $MgSO_4$ trong 15 phút, được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và được làm khô trên thiết bị bay hơi quay. Metanol (25mL) được bổ sung vào chất rắn có dầu còn lại để thu được dung dịch màu nâu-vàng nhạt mà được làm khô trên thiết bị bay hơi quay để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 35°C trong 24 giờ. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc GC4716 kỳ vọng $C_{38}H_{53}MnN_7O_4 \cdot H_2O$. Theo tính toán: C, 62,80%; H, 7,35%; N, 13,49%. Theo thử nghiệm: C, 61,14%; H, 7,44%; N, 13,08.

6,5g bột màu vàng tách ra với hiệu suất bằng 90% dựa trên GC4444 ban đầu. Nguyên liệu này được phân tích bằng HPLC và thu được độ tinh khiết bằng 99%.

Ví dụ 16:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*raxemic*-phenylglyxinato[(4*aR*,13*aR*,17*aR*,21*aR*)-1,2,3,4,4*a*,5,6,12,13,13*a*,14,15,16,17,17*a*,18,19,20,21,21*a*-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-*(rac)*-2-Phenylglyxinato(GC4403)]. GC4717.



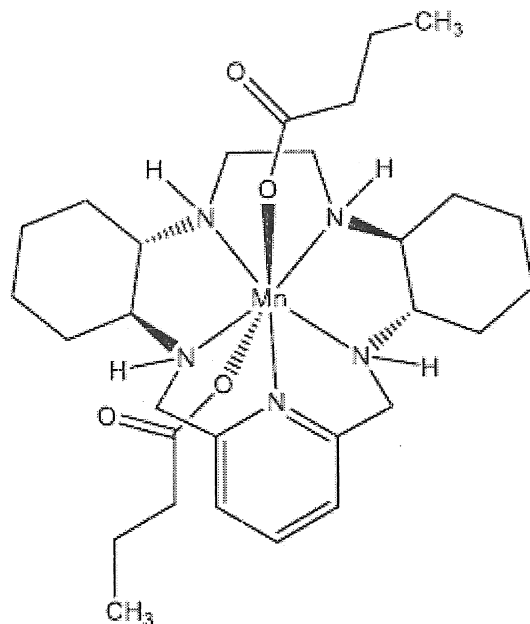
GC4717

GC4403 (3g, 6,2mmol) được bổ sung vào 75mL nước DI trong bình nón có dung tích 125mL và khuấy mạnh trong 15-20 phút để thu được dung dịch màu cam nhạt. Trong một bình nón có dung tích 250mL khác, 18,76g (124mmol) *raxemic*-phenylglyxin được bổ sung và khuấy mạnh vào 125mL nước DI. Dung dịch này được bổ sung 4,9g chất rắn NaOH. Sau khi khuấy mạnh trong 10 phút, thu được dung dịch không màu và độ pH được đo là 12. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL, dung dịch GC4403 và 75mL dung dịch natri *raxemic*-phenylglyxinat được trộn. Dung dịch màu nâu nhạt được khuấy thêm 5 phút nữa. Dung dịch được chuyển vào phễu tách có dung tích 250mL, và được chiết bằng diclometan (75mL, lắc khoảng 1-2 phút). Lớp hữu cơ được tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri *raxemic*-phenylglyxinat còn lại. Lớp diclometan được làm

khô trên MgSO_4 trong 15 phút, được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô (tức là, gôm) sử dụng thiết bị bay hơi quay. Metanol (25mL) được sử dụng để đồng bay hơi diclometan dư để thu được chất rắn màu cam nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 37°C trong 20 giờ. 5,42g nguyên liệu rắn màu vàng tách ra thu được hiệu suất bằng 100% dựa trên GC4403. Phân tích nguyên liệu này bằng HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc GC4717 được kỳ vọng $\text{C}_{37}\text{H}_{51}\text{MnN}_7\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Theo tính toán: C, 62,35%; H, 7,21%; N, 13,76%, và Mn, 7,71%. Theo thử nghiệm: C, 60,72%; H, 7,26%; Mn, 7,44%, N, 13,34%, và clo (dưới dạng tổng lượng halogen), 364 ppm.

Ví dụ 17:

Tổng hợp Mangan(II)bis-n-Butyrato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- $\kappa\text{N}5$, $\kappa\text{N}13$, $\kappa\text{N}18$, $\kappa\text{N}21$, $\kappa\text{N}22$]-, . [bis-n- Butyrato(GC4419)]. GC4713.



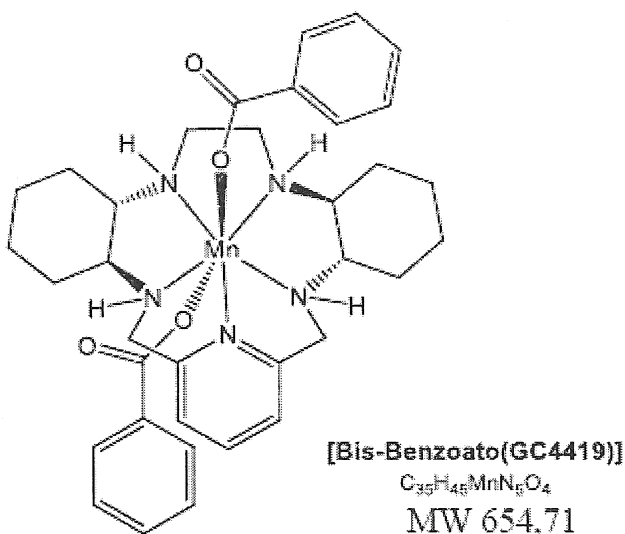
GC4713

GC4419 (5,0g, 10,34mmol) được bổ sung vào bình nón có dung tích bằng 500mL chứa 100mL nước DI. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút, sau đó được nghiền bằng sóng âm/được làm ấm (bằng súng nhiệt) trong 10 phút để thu được dung dịch đục màu nâu mà sau đó được lọc để loại bỏ một lượng nhỏ các chất không tan để thu được

dung dịch trong. Một cách riêng biệt, natri butyrat (92g, 0,835mol) được hòa tan trong 200mL nước DI trong bình nón có dung tích 500mL. Bình chứa dung dịch GC4419 được bổ sung 100mL dung dịch natri butyrat. Dung dịch màu nâu được khuấy thêm 5 phút nữa và sau đó chuyển vào phễu tách có dung tích 500-mL và được chiết bằng DCM (75mL). Lớp hữu cơ được chuyển trở lại vào phễu tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri butyrat còn lại (100mL). Lớp DCM được làm khô trên MgSO_4 trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô (tức là, *bột*) bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (50mL) được sử dụng để hòa tan chất rắn và sau đó dung dịch đó được làm khô trên thiết bị bay hơi quay thu được dầu màu vàng nhạt. Nguyên liệu này còn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 48 giờ để thu được chất rắn màu nâu (4,5g hiệu suất 76% dựa trên GC4419 ban đầu). Phân tích HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,6%. Phân tích nguyên tố này là phù hợp với cấu trúc GC4713 kỳ vọng $\text{C}_{29}\text{H}_{49}\text{MnN}_5\text{O}_4$. Theo tính toán: C, 59,37%; H, 8,42%; N, 11,94%, và Mn, 9,36%. Theo thử nghiệm: C, 59,32%; H, 8,55%; Mn, 8,80%, N, 11,94%, và clo (dưới dạng tổng lượng halogen), 546 ppm.

Ví dụ 18:

Tổng hợp Mangan(II)bis-Benzoato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- $\kappa\text{N}5$, $\kappa\text{N}13$, $\kappa\text{N}18$, $\kappa\text{N}21$, $\kappa\text{N}22$]-, . [bis-Benzoato(GC4419)]: GC4712.

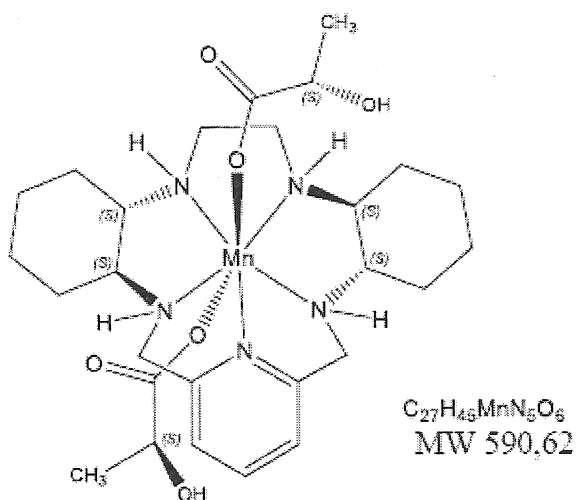


GC4712

Trong bình nón có dung tích 500mL chứa 200mL nước DI được bổ sung 10g GC4419 và khuấy mạnh. Dung dịch màu nâu nhạt, trong thu được được lọc để loại bỏ lượng nhỏ các chất không tan và sau đó dung dịch này được bổ sung vào 100mL dung dịch nước natri benzoat (66g) (khoảng 458mmol, 11 đương lượng) ở dạng dòng chậm trong 5 phút. Chất rắn màu trắng dạng keo được tách ra khi kết thúc việc bổ sung. Diclometan (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp và khuấy mạnh để hòa tan tất cả nguyên liệu rắn. Sau đó, hỗn hợp hai pha thu được được chuyển vào phễu tách. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô trên MgSO_4 (10g), được lọc, và được làm cho khô trong điều kiện áp suất giảm trên thiết bị bay hơi quay. Metanol được bổ sung vào bình chứa chất rắn dư có dầu và dung dịch này cũng được làm khô trên thiết bị bay hơi quay để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 40 giờ và thu được 7,8g (hiệu suất 57% dựa trên GC4419) chất rắn màu nâu vàng nhạt mà được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,6%. Phân tích nguyên tố phù hợp với cấu trúc GC4712 kỳ vọng đối với $\text{C}_{35}\text{H}_{45}\text{MnN}_5\text{O}_4 \cdot 0,5 \text{H}_2\text{O}$. Theo tính toán: C, 63,34%; H, 6,99%; N, 10,55%; Mn, 8,28%. Theo thử nghiệm: C, 63,07%; H, 7,38%; N, 10,54%, Mn, 8,16%, và Cl vết (211 ppm).

Ví dụ 19:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*L*-Lactato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- $\kappa\text{N}5$, $\kappa\text{N}13$, $\kappa\text{N}18$, $\kappa\text{N}21$, $\kappa\text{N}22$]-, . [bis-*L*-Lactato(GC4419)]: GC4714.



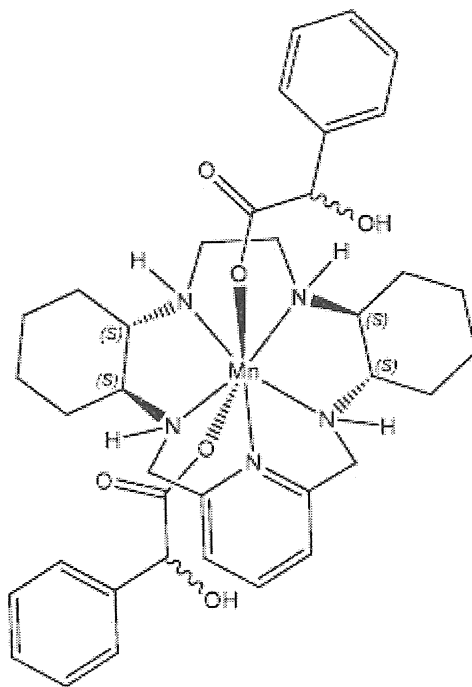
GC4714

Trong bình nón có dung tích 500mL chứa 100mL nước DI được bổ sung 5g (10,34mmol) GC4419 và khuấy mạnh. Dung dịch màu nâu nhạt, trong thu được được lọc để loại bỏ lượng nhỏ các chất không tan và sau đó dung dịch này được bổ sung 125mL dung dịch nước natri L-Lactat (23,4g) ở dạng dòng chậm trong 5 phút. Dung dịch màu nâu thu được khuấy thêm 5 phút nữa và sau đó được chuyển sang phễu tách có dung tích 500-mL và được chiết bằng DCM (75mL). Lớp hữu cơ được chuyển ngược lại vào phễu tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri (L)-lactat còn lại (125mL). Lớp diclometan được làm khô trên MgSO_4 trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và làm khô (tức là, *bột*) sử dụng thiết bị bay hơi quay để loại bỏ dung môi. Sau đó, metanol (50mL) được bổ sung vào bình và được sử dụng để đồng bay hơi DCM dư để thu được siro màu nâu bằng thiết bị bay hơi quay. Nguyên liệu này còn được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong 48 giờ để thu được chất rắn màu nâu.

Chất rắn vô định hình màu nâu tách ra được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,7%. Phân tích nguyên tố là phù hợp với cấu trúc GC4714 kỳ vọng $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{MnN}_5\text{O}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Theo tính toán: C, 53,28%; H, 7,78%; N, 11,51%; Mn, 9,03%. Theo thử nghiệm: C, 53,12%; H, 7,77%; N, 11,91%, Mn, 9,06%, và Cl (0,87%).

Ví dụ 20:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*rac*-Mandelato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, . [bis-*rac*-Mandelato(GC4419)]: GC4706.



Trọng lượng phân tử 714,77

GC4706

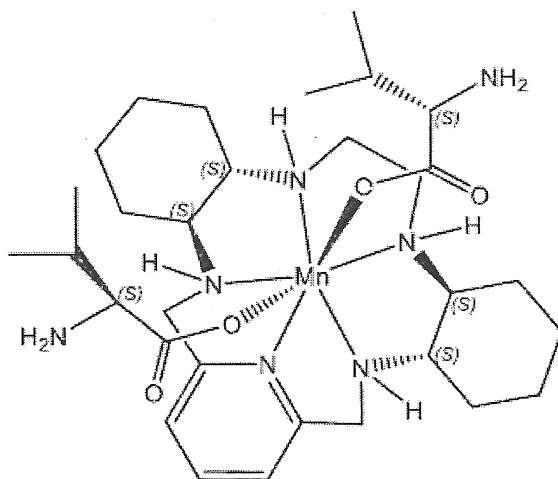
Bình nón có dung tích 500mL được bổ sung 200mL nước DI và 12,4g axit *rac*-Mandelic. Sau khi khuấy hỗn hợp này trong 5 phút, thu được dung dịch trong không màu. Dung dịch này được xử lý bằng 3,2g NaOH ở dạng kết viên và hỗn hợp được khuấy mạnh. Độ pH được đo khi toàn bộ NaOH đã hòa tan. Độ pH là 3,61 và được điều chỉnh đến độ kiềm thấp bằng cách sử dụng 5% trọng lượng dung dịch nước NaOH (pH thu được = 9,67). Dung dịch đục chứa 5g GC4419 trong 100mL nước DI được lọc (20-50 μ) và được bổ sung một phần vào ½ dung dịch nước đã điều chỉnh độ pH của muối natri. Nguyên liệu dính màu trắng kết tủa được khuấy thêm 5 phút nữa và được đặt trong tủ lạnh ở nhiệt độ 2-8°C qua đêm. Sáng hôm sau, huyền phù được chuyển vào phễu tách có dung tích 250mL và 100mL diclometan được sử dụng để rửa bình nón với huyền phù và nước rửa diclometan được kết hợp lại trong phễu tách. Lớp diclometan chuyển ngay sang màu nâu-vàng nhạt. Các lớp được tách và lớp diclometan được chiết bằng nửa thứ hai của dung dịch nước natri mandelat. Sau khi lắc mạnh và để lắng trong 10 phút, lớp diclometan được làm khô trên MgSO₄ (10g) được lọc và được loại dung môi. Metanol (50mL) được bổ sung và dung dịch màu vàng được làm bay hơi để đồng chung cất lượng diclometan còn lại nhờ thiết bị bay hơi quay. Bọt thu được được làm khô trong chân

không ở nhiệt độ 30°C qua đêm. Bột màu trắng ngà tách ra (6,7g, hiệu suất 91%) được phân tích bằng HPLC và đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5%.

Phân tích nguyên tố là phù hợp với cấu trúc GC4706 kỳ vọng và đã cho thấy các kết quả sau: C, 61,64%; H, 7,04%; Mn, 7,16%; N, 9,30%, và Cl, 66 ppm (0,0066%). Các giá trị delta (Δ) từ các nhóm được hydrat hóa 1/3: C, 0,52%; H, 0,04%; Mn, 0,07%; N, 0,08%, và Cl 0%.

Ví dụ 21:

Tổng hợp Mangan(II)bis-*L*--valinato[(4a*S*,13a*S*,17a*S*,21a*S*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazacyclo-heptadexin- κ N5, κ N13, κ N18, κ N21, κ N22]-, . [bis-(*L*)-Valinato(GC4419)]: GC4746.



Trọng lượng phân tử = 644,76

GC4746

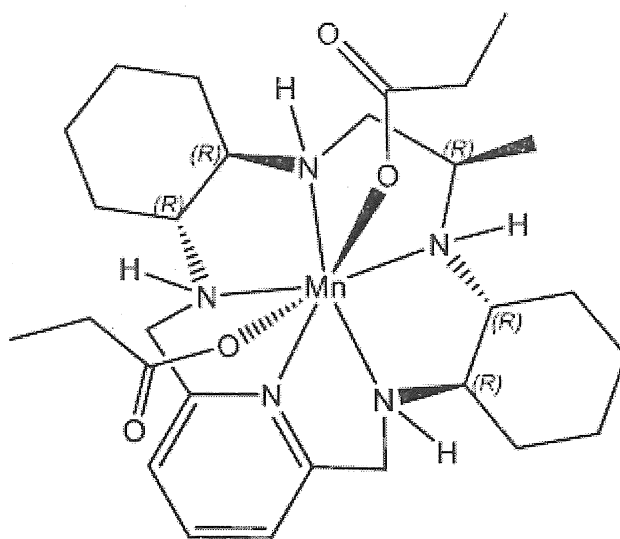
GC4419 (3,0g, 6,2mmol) được bổ sung vào bình nón có dung tích bằng 250mL chứa 100mL nước DI. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút để thu được dung dịch màu nâu nhạt. Trong một bình khác dung dịch nước chứa 58,6g L-(+)-valin (0,5mol) và NaOH (20g, 0,5mol) trong 200mL nước DI được điều chế. Độ pH của dung dịch này được ghi lại là 11,7. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL kết hợp dung dịch GC4419 và một nửa dung dịch natri valinat với nhau. Dung dịch thu được được khuấy

thêm 5 phút nữa và được chuyển vào phễu tách có dung tích 0,5-L và được chiết bằng 100mL diclometan. Lớp hữu cơ được tách, được chuyển trở lại vào phễu tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri valinat còn lại. Lớp diclometan được tách ra và dung môi được loại bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (50mL) được sử dụng để đồng bay hơi diclometan dư để thu được chất rắn màu nâu nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong 20 giờ.

Thu được 3,4g chất rắn màu xám nhạt tách ra tương ứng với hiệu suất 83% dựa trên GC4419. Phân tích HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,6% và phân tích nguyên tố đã cho thấy 0,67% clorua dư được biểu thị dưới dạng tổng lượng halogen và phù hợp với cấu trúc GC4746•0,5 H₂O. Theo tính toán: C, 56,87%; H, 8,77%; Mn, 8,39%; và N, 14,97%. Theo thử nghiệm: C, 57,22%; H, 8,70%; Mn, 7,88%; N, 14,12%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen bằng 0,67%.

Ví dụ 22:

Tổng hợp Mangan(II)bis-propionato[6*R*-Metyl(4*aR*,13*aR*,17*aR*,21*aR*)-1,2,3,4,4*a*,5,6,12,13,13*a*,14,15,16,17,17*a*,18,19,20,21,21*a*-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7*H*-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-propionato(GC4444)]: GC4747.



Trọng lượng phân tử = 572,65

C₂₈H₄₇MnN₄O₄

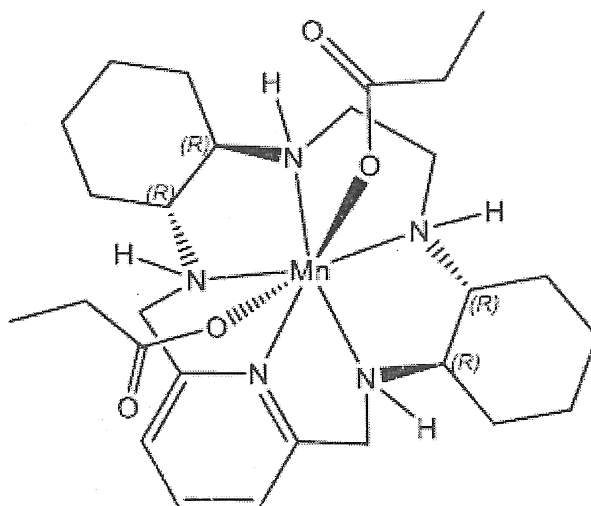
GC4747

GC4444 (1,6g, 3,2mmol) được bổ sung vào bình nón có dung tích 125mL chứa 50mL nước DI. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút để thu được dung dịch màu vàng nhạt. Trong một bình riêng dung dịch nước chứa 6,15g natri propionat trong 100mL nước DI được điều chế. Trong bình nón có dung tích bằng 250mL kết hợp các dung dịch GC4444 và natri propionat. Dung dịch thu được được khuấy trong 15 phút và được chuyển vào phễu tách có dung tích 0,25-L và được chiết bằng 50mL diclometan. Lớp hữu cơ được tách và dung môi được loại bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (25mL) được sử dụng để đồng bay hơi diclometan dư để thu được chất rắn màu nâu nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C trong 24 giờ.

Thu được 1,1g chất rắn màu nâu nhạt tách ra tương ứng với hiệu suất 60% dựa trên GC4444. Phân tích HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 99,5% và phân tích nguyên tố đã cho thấy 1,44% clorua dư được biểu thị dưới dạng tổng lượng halogen và phù hợp với cấu trúc GC4747•0,5 H₂O. Theo tính toán: C, 57,82%; H, 8,32%; Mn, 9,45%; và N, 12,04%. Theo thử nghiệm: C, 58,19%; H, 8,50%; Mn, 9,39%; N, 12,36%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen bằng 1,44%.

Ví dụ 23:

Tổng hợp Mangan(II)bis-propionato[(4a*R*,13a*R*,17a*R*,21a*R*)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[*b,h*][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-propionato(GC4403)]: GC4748.



Trọng lượng phân tử = 558,63

GC4748

GC4403 (3,0g, 6,2mmol) được bổ sung vào bình nón có dung tích bằng 250mL chứa 75mL nước DI. Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 15-20 phút để thu được dung dịch màu nâu nhạt. Trong một bình khác dung dịch nước chứa 23,8g natri propionat trong 75mL nước DI được điều chế. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL kết hợp dung dịch GC4403 và 40mL dung dịch natri propionat với nhau. Dung dịch thu được được khuấy thêm 5 phút nữa và được chuyển vào phễu tách có dung tích 0,5-L và được chiết bằng 50mL diclometan. Lớp hữu cơ được tách, được chuyển lại vào phễu tách và được chiết lại bằng dung dịch nước natri propionat còn lại (35mL). Lớp diclometan được tách và dung môi được loại bằng thiết bị bay hơi quay. Metanol (25mL) được sử dụng để đồng bay hơi diclometan dư để thu được chất rắn màu nâu nhạt. Nguyên liệu này được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C vào cuối tuần.

Thu được 2,7g chất rắn màu nâu nhạt tách ra tương ứng với hiệu suất 78% dựa trên GC4403. Phân tích HPLC đã cho thấy độ tinh khiết bằng 97,3 % (1,2% monoamin GC4520) và phân tích nguyên tố đã cho thấy 0,356% clorua dư được biểu thị dưới dạng tổng lượng halogen và phù hợp với cấu trúc GC4748. Theo tính toán: C, 58,05%; H, 8,12%; Mn, 9,83%; và N, 12,54%. Theo thử nghiệm: C, 58,00%; H, 8,45%; Mn, 9,57%; N, 12,53%, và Cl dưới dạng tổng lượng halogen bằng 0,356%.

Ví dụ 24:

Tổng hợp Mangan(II)bis-pyruvato[(4aS,13aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dbenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-pyruvato(GC4419)]: GC4749

Sử dụng bình nón có dung tích 500ml, 150mL nước DI được bổ sung vào GC4419 (FW 483,38, 5g, 10,34mmol) và khuấy mạnh trong 15-20 phút để hòa tan. Trong một bình nón thứ hai, axit pyruvic (72,83g, 0,827mol) được bổ sung vào 400mL nước DI. Trong khi khuấy huyền phù, NaOH được bổ sung (0,83 mol, 33,2g) và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được dung dịch không màu, trong. Độ pH của dung dịch này là *khoảng* 12. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL, dung dịch GC4419 và một nửa dung dịch natri pyruvat được kết hợp. Không chất rắn nào được tách và hỗn hợp màu nâu được khuấy thêm 5 phút nữa. Dung dịch màu nâu-vàng nhạt được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L và được chiết bằng DCM (100 mL, mỗi lần lắc 1-2 phút). Dung dịch nước được tạo màu tím hồng nhạt. Lớp DCM được chiết lại bằng dung dịch nước natri pyruvat còn lại. Lớp DCM được làm khô trên MgSO₄ trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50μ, và sau đó được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay. Sau đó, MeOH (50mL) có thể được sử dụng để đồng bay hơi DCM dư để thu được chất rắn. Nguyên liệu này có thể được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong ít nhất 20 giờ. Chất rắn này có thể được xác định bằng phân tích nguyên tố, MS và HPLC.

Ví dụ 25:

Tổng hợp Mangan(II)bis-L-alaninato[(4aS,13aS,17aS,21aS)-1,2,3,4,4a,5,6,12,13,13a,14,15,16,17,17a,18,19,20,21,21a-Eicosahydro-11,7-nitrilo-7H-dibenzo[b,h][1,4,7,10]tetraazaxycloheptadexin-κN5, κN13, κN18, κN21, κN22]-, . [bis-L-alaninato(GC4419)]: GC4750

Sử dụng bình nón có dung tích 500ml, 150mL nước DI được bổ sung vào GC4419 (FW 483,38, 5g, 10,34mmol) và khuấy mạnh trong 15-20 phút để hòa tan. Trong một bình nón thứ hai, L-(+)-alanin (73,7g, 0,827mol) được bổ sung vào 400mL nước DI. Trong khi khuấy huyền phù, NaOH (0,83 mol, 33,2g) được bổ sung và tiếp tục khuấy cho đến khi thu được trong không màu. pH của dung dịch này bằng 12,1. Trong bình nón có dung tích bằng 500mL, dung dịch GC4419 và một nửa dung dịch natri alaninat được kết

hợp. Không chất rắn nào được tách và hỗn hợp màu nâu được khuấy thêm 5 phút nữa. Dung dịch màu nâu-vàng nhạt được chuyển vào phễu tách có dung tích 1L và được chiết bằng DCM (100mL, mỗi lần lắc 1-2 phút). Dung dịch nước được tạo màu tím hồng nhạt. Lớp DCM được chiết lại bằng dung dịch nước natri alaninat còn lại. Lớp DCM được làm khô trên MgSO_4 trong 15 phút (có khuấy), được lọc bằng phễu lọc thủy tinh có màng xốp có kích thước lỗ lọc bằng 20-50 μ , và sau đó có thể được làm khô bằng thiết bị bay hơi quay. MeOH (50mL) có thể được sử dụng để đồng bay hơi DCM dư để thu được chất rắn. Nguyên liệu này có thể được làm khô trong chân không ở nhiệt độ 30°C trong ít nhất 20 giờ. Chất rắn này có thể được xác định bằng phân tích nguyên tố, MS và HPLC.

Kết quả

Trong bảng I dưới đây thể hiện tóm tắt số liệu về sinh khả dụng của các chế phẩm dầu nền đơn nhất tinh khiết khác nhau với các dẫn xuất phối tử trực của các phức chất nhân vòng lớn pentaaza Mn(II) khác nhau từ việc dùng liều *id* của lợn nhỏ. Trong mỗi ví dụ, nồng độ của dược chất thử nghiệm là 10% trọng lượng của toàn bộ chế phẩm.

Bảng I

Hợp chất được sử dụng (các phối tử trực)	Dầu nền	Độ sinh khả dụng của lợn nhỏ
GC4419 (Clo)	Capmul MCM	9%
GC4701 (Axetato của GC4419)	Capmul MCM	15%
GC4702 (<i>L</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Capmul MCM	43%
GC4720 (<i>rac</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Capmul MCM	33%
GC4718 (Phenylaxetato của GC4419)	Capmul MCM	32%
GC4719 (Phenylglyoxylato của GC4419)	Capmul MCM	25%
GC4704 (<i>L</i> -Phenylalaninato của GC4419)	Capmul MCM	10%
GC4746 (<i>L</i> -Valinato của GC4419)	Capmul MCM	13%
GC4705 (<i>rac</i> -2-Phenylpropionato của GC4419)	Capmul MCM	23%
GC4706 (<i>rac</i> -Mandelato của GC4419)	Capmul MCM	28%
GC4707 (Xyclohexanebutyrato của GC4419)	Capmul MCM	9%
GC4711 (Propionato của GC4419)	Capmul MCM	27%
GC4708 (Dodecanoato của GC4419)	Capmul MCM	12%
GC4709 (Pivaloato của GC4419)	Capmul MCM	17%
GC4710 (Octanoato của GC4419)	Capmul MCM	13%
GC4712 (Benzoato của GC4419)	Capmul MCM	24%
GC4714 (<i>L</i> -Lactato của GC4419)	Capmul MCM	36%
GC4401 (Clo)	Capmul MCM	15%
GC4715 (<i>rac</i> -Phenylglyxinato của GC4401)	Capmul MCM	36%
GC4403 (Clo)	Capmul MCM	9%
GC4717 (<i>rac</i> -Phenylglyxinato của GC4403)	Capmul MCM	26%
GC4748 (Propionato của GC4403)	Labrafil M2125 CS	22%
GC4444 (Clo)	Capmul MCM	14%
GC4716 (<i>rac</i> -Phenylglyxinato của GC4444)	Capmul MCM	34%
GC4747 (Propionato của GC4444)	Labrafil M2125 CS	20%
GC4419 (Clo)	Peceol	9%
GC4701 (Axetato của GC4419)	Peceol	11%
GC4702 (<i>L</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Peceol	29%
GC4705 (<i>rac</i> -2-phenylpropionato của GC4419)	Peceol	24%
GC4719 (Phenylglyoxylato của GC4419)	Peceol	28%
GC4711 (Propionato của GC4419)	Peceol	29%
GC4712 (Benzoato của GC4419)	Peceol	29%
GC4713 (Butyrato của GC4419)	Peceol	18%
GC4419 (Clo)	Miglyol 812 N	8%
GC4702 (<i>L</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Miglyol 812 N	42%
GC4720 (<i>rac</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Miglyol 812 N	32%
GC4419 (Clo)	Maisine 35-1	8%

GC4701 (Axetato của GC4419)	Maisine 35-1	8%
GC4711 (Propionato của GC4419)	Maisine 35-1	29%
GC4718 (Phenylaxetato của GC4419)	Maisine 35-1	28%
GC4719 (Phenylglyoxylato của GC4419)	Maisine 35-1	31%
GC4710 (Octanoato của GC4419)	Maisine 35-1	8%
GC4712 (Benzoato của GC4419)	Maisine 35-1	18%
GC4419 (Clo)	Labrafil M2125 CS	7%
GC4701 (Axetato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	16%
GC4711 (Propionato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	44%
GC4710 (Octanoato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	21%
GC4713 (Butyrato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	21%
GC4709 (Pivaloato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	22%
GC4702 (<i>L</i> -Phenylglyxinato của GC4419)	Labrafil M2125 CS	25%
GC4711 (Propionato của GC4419)	Labrafil M1944 CS	23%

Trong các ví dụ dưới đây được thể hiện là các đồ thị về nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza Mn(II) gốc sau khi dùng qua đường *iv* hoặc trong tá tràng (*intraduodenal-id*) các dẫn xuất thử nghiệm khác nhau theo thời gian sau khi dùng chế phẩm thử nghiệm. Các ví dụ này được chọn từ các ví dụ nêu trong bảng I (trên đây). Trong tất cả các ví dụ % độ sinh khả dụng được dựa trên sự so sánh giữa lượng được chất thử nghiệm trong huyết tương thu được từ sự so sánh các giá trị nồng độ từ việc dùng liều *id* trên cùng các con lợn được dùng liều *iv* được sử dụng để tính toán giá trị AUC của độ sinh khả dụng 100%.

Trong Fig.1 được thể hiện là các đồ thị đặc tính của các nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi sử dụng được chất thử nghiệm bằng cách dùng qua đường *iv* hoặc *id*. Lượng GC4419 trong máu sau khi dùng *iv* liều 1 mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi sử dụng *iv* chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, sử dụng trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng các chế phẩm chứa 1) dẫn xuất bis-*L*-phenylglyxin của GC4419 (GC4702), 2) dẫn xuất bis-*L*-phenylalanin của GC4419 (GC4704), và 3) dẫn xuất bis-*raxemic*-phenylglyxin của GC4419 (GC4720) dưới dạng các chế phẩm Capmul MCM của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường *iv* liều 1mg/kg của chính GC4419.

Trong Fig.2 được thể hiện là các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Peceol để sử dụng qua đường *id*. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4419) sau khi dùng qua đường *iv* là liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường *iv* chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4419, 2) dẫn xuất bis-axetato của GC4419 (GC4701), 3) dẫn xuất bis-phenylglyoxylato của GC4419 (GC4719) và 4) dẫn xuất bis-raxemic-2-phenylpropionato của GC4419 (GC4705) dưới dạng các chế phẩm Peceol của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường *iv* của chính GC4419.

Trong Fig.3 được thể hiện là các đồ thị đặc tính của các nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Labrafil M2125 CS để sử dụng qua đường *id*. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4419) sau khi sử dụng qua đường *iv* liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi sử dụng qua đường *iv* chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong hình vẽ này, việc sử dụng trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4419, 2) dẫn xuất bis-axetato của GC4419 (GC4701), và 3) dẫn xuất bis-octanoato của GC4419 (GC4710) ở dạng các chế phẩm Labrafil M2125 CS được so sánh với việc dùng liều qua đường *iv* của chính GC4419 trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.4 được thể hiện là các đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Labrafil M2125 CS để sử dụng qua đường *id*. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4419) sau khi dùng qua đường *iv* liều 1 mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường *iv* chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường

trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) dẫn xuất bis-pivaloato của GC4419 (GC4709), 2) dẫn xuất bis-propionato của GC4419 (GC4711), và 3) dẫn xuất bis-butyrate của GC4419 (GC4713) ở dạng chế phẩm Labrafil M2125 CS của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường iv của chính GC4419 trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.5 được thể hiện là đồ thị đặc tính của nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4401 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Capmul MCM để sử dụng qua đường id. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4401) sau khi dùng qua đường iv liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường iv chế phẩm chứa nước chứa GC4401 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4401 và 2) dẫn xuất bis-raxemic-phenylglyxin của GC4401 (GC4715) dưới dạng chế phẩm Capmul MCM của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường iv của chính GC4401 trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.6 được thể hiện là đồ thị đặc tính của nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4444 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Capmul MCM để sử dụng qua đường id. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4444) sau khi dùng qua đường iv liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường iv chế phẩm chứa nước chứa GC4444 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4444 và 2) dẫn xuất bis-raxemic-phenylglyxin của GC4444 (GC4716) dưới dạng chế phẩm Capmul MCM của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường iv của chính GC4444 trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.7 được thể hiện là đồ thị đặc tính của nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên

đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Capmul MCM để sử dụng qua đường id. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4419) sau khi dùng qua đường iv liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường iv chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4419, 2) dẫn xuất bis-axetato của GC4419 (GC4701), và 3) dẫn xuất bis-*raxemic*-mandelato của GC4419 (GC4706) dưới dạng chế phẩm Capmul MCM của chúng được so sánh với việc sử dụng qua đường iv của chính GC4419 trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.8 được thể hiện là đồ thị đặc tính của nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaza mangan gốc của GC4419 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ lấy từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng các dược chất thử nghiệm được bào chế trong Maisine 35-1 để sử dụng qua đường id. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4419) sau khi dùng qua đường iv liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường iv chế phẩm chứa nước chứa GC4419 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa 1) GC4419, 2) dẫn xuất bis-phenylaxetato của GC4419 (GC4718), và 3) dẫn xuất bis-axetato của GC4419 (GC4701) ở dạng chế phẩm Maisine 35-1 của chúng được so sánh với việc sử dụng chính GC4419 qua đường iv trên cùng một nhóm lợn.

Trong Fig.9 được thể hiện là đồ thị đặc tính nồng độ trong huyết tương của phức chất nhân vòng lớn pentaza mangan gốc của GC4403 (độc lập với chế phẩm của các phối tử trực) trong huyết tương của lợn nhỏ thu được từ các mẫu máu ở các thời điểm lên đến 24 giờ sau khi dùng bis-*raxemic*-phenylglyxinato-GC4403 qua đường id. Lượng dược chất gốc trong máu (trong trường hợp này là GC4403) sau khi dùng qua đường iv liều 1mg/kg thể trọng (mpk) được coi là có độ sinh khả dụng bằng 100% và nồng độ trong huyết tương sau khi dùng qua đường iv chế phẩm chứa nước chứa GC4403 cũng được thể hiện. Trong ví dụ này, việc dùng qua đường trong tá tràng liều 10mg/kg của 10% trọng lượng chế phẩm chứa dẫn xuất bis-*raxemic*-phenylglyxin của GC4403 (GC4717) ở dạng huyền phù đặc 10% trọng lượng trong Capmul MCM được so sánh với việc sử dụng chính GC4403 qua đường iv trên cùng một nhóm lợn.

Các ví dụ được viện dẫn trên đây cho thấy rằng các phối tử trực gắn kết với ion Mn(II) có thể gây ra tác dụng không dự đoán được trước đó và rất sâu đến khả năng thấm qua đường GI của các phức chất này và trở nên có sinh khả dụng qua đường miệng. Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng có tồn tại một nhóm nhỏ các phối tử có cấu trúc khá giống nhau mà có thể có khả năng hấp thu qua đường dạ dày ruột (gastrointestinal-GI) được tăng cường mạnh và do đó có độ sinh khả dụng qua đường miệng được tăng cường mạnh. Một nhóm nhỏ của các cấu trúc phối tử trực này có độ sinh khả dụng qua đường miệng được tăng cường bao gồm các cấu trúc được thể hiện trong Fig.10.

Có một số đặc điểm cấu trúc đáng chú ý mà tác động đến độ sinh khả dụng. Thứ nhất là, nhiều cấu trúc axit alkyl carboxylic được sàng lọc độ sinh khả dụng dùng qua đường miệng trong nhiều loại dầu khác nhau và đã quan sát thấy rằng các cấu trúc này không có hiệu quả như nhau trong việc tạo ra độ sinh khả dụng qua đường miệng cao. Thực tế, phối tử propionato (và phối tử lactato có liên quan - phối tử propionato với OH được thế cho H, và có thể là các phối tử khác dựa trên phối tử propionato) tạo ra độ sinh khả dụng tốt hơn nhiều so với phối tử bất kỳ trong số các phối tử carboxylato khác; như phối tử có mạch ngắn hơn một nguyên tử cacbon, axetato, hoặc các phối tử carboxylato có mạch dài hơn như butyrato hoặc octanoato. Thứ hai, có một loại duy nhất các phối tử trực mà thu được từ axit phenylaxetic; *tức là*, phối tử phenylaxetato. Các dẫn xuất này được thể hiện trong Fig.10. Toàn bộ các phức chất thu được từ loại phối tử phenylaxetato có độ sinh khả dụng cao hơn nhiều so với phức chất diclo gốc hoặc so với các phức chất alkyl carboxylato khác, bao gồm các phức chất thu được từ phối tử axetato hoặc carboxylato có trọng lượng phân tử cao hơn khác. Thứ ba, một trong số các dẫn xuất này được dựa trên axit amin, phenylglyxin. Phối tử *racemic*-phenylglyxinato làm tăng độ sinh khả dụng, trong đó tất cả các phối tử vòng lớn pentaaza khác nhau được thử nghiệm cho thấy rằng đây không chỉ là tác dụng được nhận thấy ở phức chất nhân vòng lớn pentaaza mangan gốc của GC4419, mà còn là tác dụng chung của họ phức chất Mn(II) này. Ngoài ra, dẫn xuất *L*-phenylglyxinato của GC4419, GC4702, thực tế được hấp thu tốt hơn nhiều so với các phối tử axit amin khác như *L*-phenylalaninato hoặc các phức chất *L*-valininato, hoặc phức chất *rac*-phenylglyxinato, GC4720. Ngoài ra, đặc tính làm tăng độ sinh khả dụng này có thể bị hạn chế ở các dẫn xuất phối tử phenylglyxinato (lại một dẫn xuất của axit phenylaxetic) như được chứng minh bởi độ sinh khả dụng rất kém của các phức chất thu được từ chất cùng loại *L*-Phenylalanin hoặc chất cùng loại *L*-valin, mặc dù có thể là

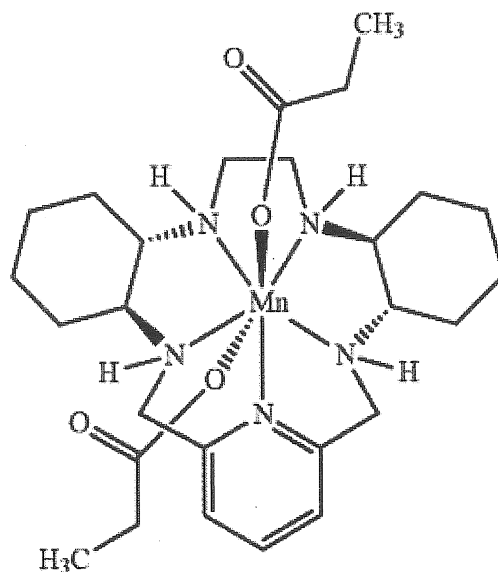
các phối tử axit amin khác, cụ thể là chất cùng loại L-alanin thuộc loại các phối tử trên cơ sở propionato được mô tả trên đây, cũng có thể đem lại độ sinh khả dụng tốt.

Tài liệu tham khảo

1. Suenderhauf, C., Parrott, N.; “*A Physiologically Based Pharmacokinetic Model of the Minipig: Data Compilation and Model Implementation*”, Pharm. Res., 30(1), 1-15 (2013).
2. Salvemini, D., Wang, Z-Q., Zweier, J.L., Samouilov, A., Macarthur, H., Misko, T.P., Currue, M.G., Cuzzocrea, S., Sikorski, J.A., Riley, D.P., “*A Nonpeptidyl Mimic of Superoxide Dismutase with Therapeutic Activity in Rats*”, Science, 286, Oct. 8, 304-6 (1999).
3. Patent Mỹ số 8,263,568.
4. Patent Mỹ số 8,444,856.
5. Aston, K., Rath, N., Naik, A., Slomczynska, U., Schall, O.F., Riley, D.P., “*Computer-Aided Design (CAD) of Mn(II) Complexes: Superoxide Dismutase Mimetics with Catalytic Activity Exceeding the Native Enzyme*”, Inorg. Chem., 40, 1779-89 (2001).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phức chất nhân vòng lớn pentaaza có công thức:



2. Dược phẩm chứa phức chất nhân vòng lớn pentaaza theo điểm 1 và tá dược được dùng thích hợp để sử dụng.

3. Dược phẩm theo điểm 2, trong đó dược phẩm này thích hợp để sử dụng qua đường miệng cho đối tượng là người.

4. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 2 và 3, trong đó dược phẩm này chứa ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân dầu và dầu.

5. Dược phẩm theo điểm 4, trong đó ít nhất một chất hoạt động bề mặt thân dầu và dầu chứa ít nhất một trong số monoglycerit và/hoặc diglycerit của axit béo, este của monoglycerit và/hoặc diglycerit của axit béo và axit axetic, succinic, lactic, xitric và/hoặc tartaric, monoeste và/hoặc dieste của axit béo và propylen glycol, este của axit béo và polyglyxerol, dầu thầu dầu được etoxylat hóa, axit và este được etoxylat hóa được tạo ra bằng phản ứng giữa etylen oxit với axit béo hoặc este glyxerol của axit béo, este sorbitan của axit béo, sản phẩm chuyển hóa este của triglycerit dầu thực vật tự nhiên hoặc được hydro hóa và polyalkylen polyol, rượu được etoxylat hóa, và co-copolyme của polyoxyetylen và polyoxypropylen.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó ít nhất một trong số chất hoạt động bề mặt thân dầu và dầu chứa ít nhất một hỗn hợp của mono/diglycerit của axit caprylic/capric, hỗn hợp của triglycerit của axit caprylic/capric, linoleoyl polyoxyl-6 glyxerit (NF), oleoyl

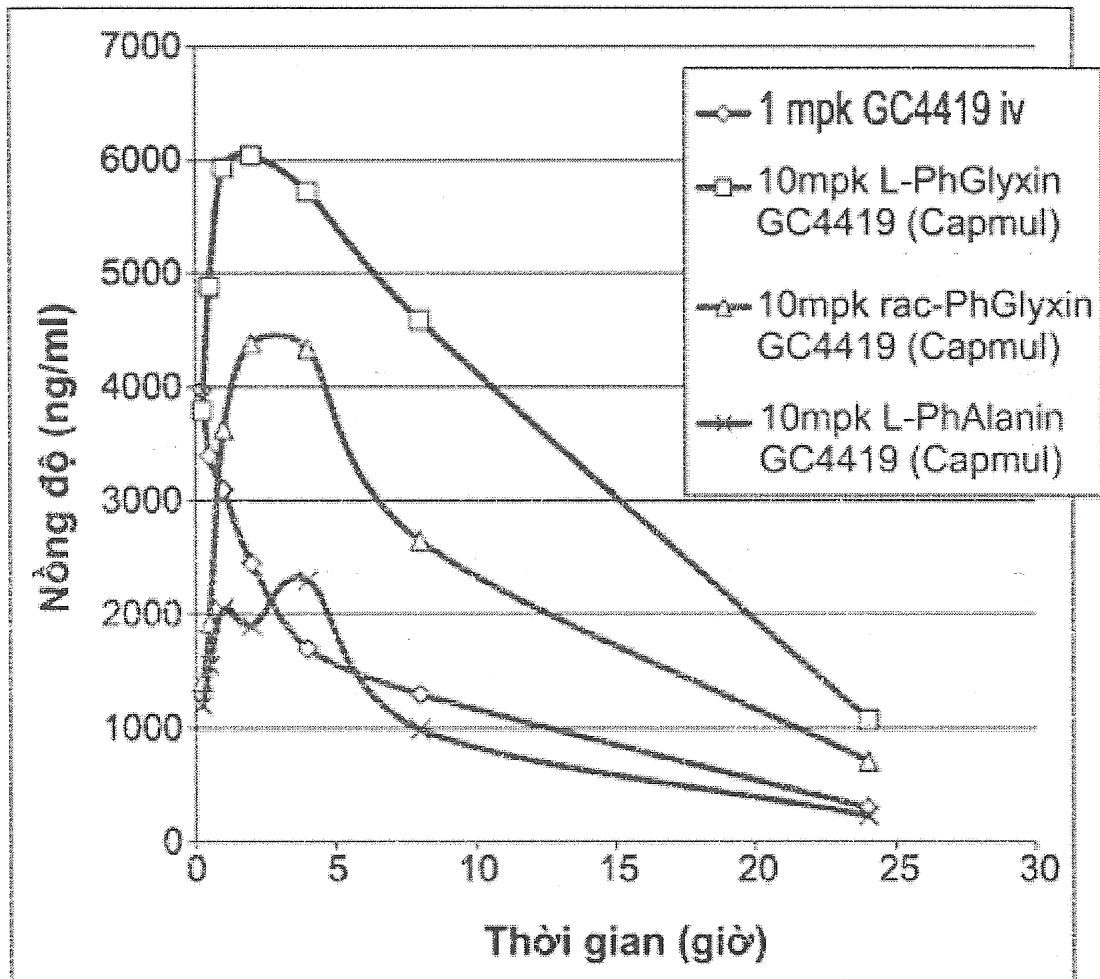
polyoxyl-6 glyxerit (NF), glyxeryl monooleat (NF), monoglyxerit glyxeryl monolinoleat (NF), và caprylocaproyl polyoxyl-8 glyxerit (NF).

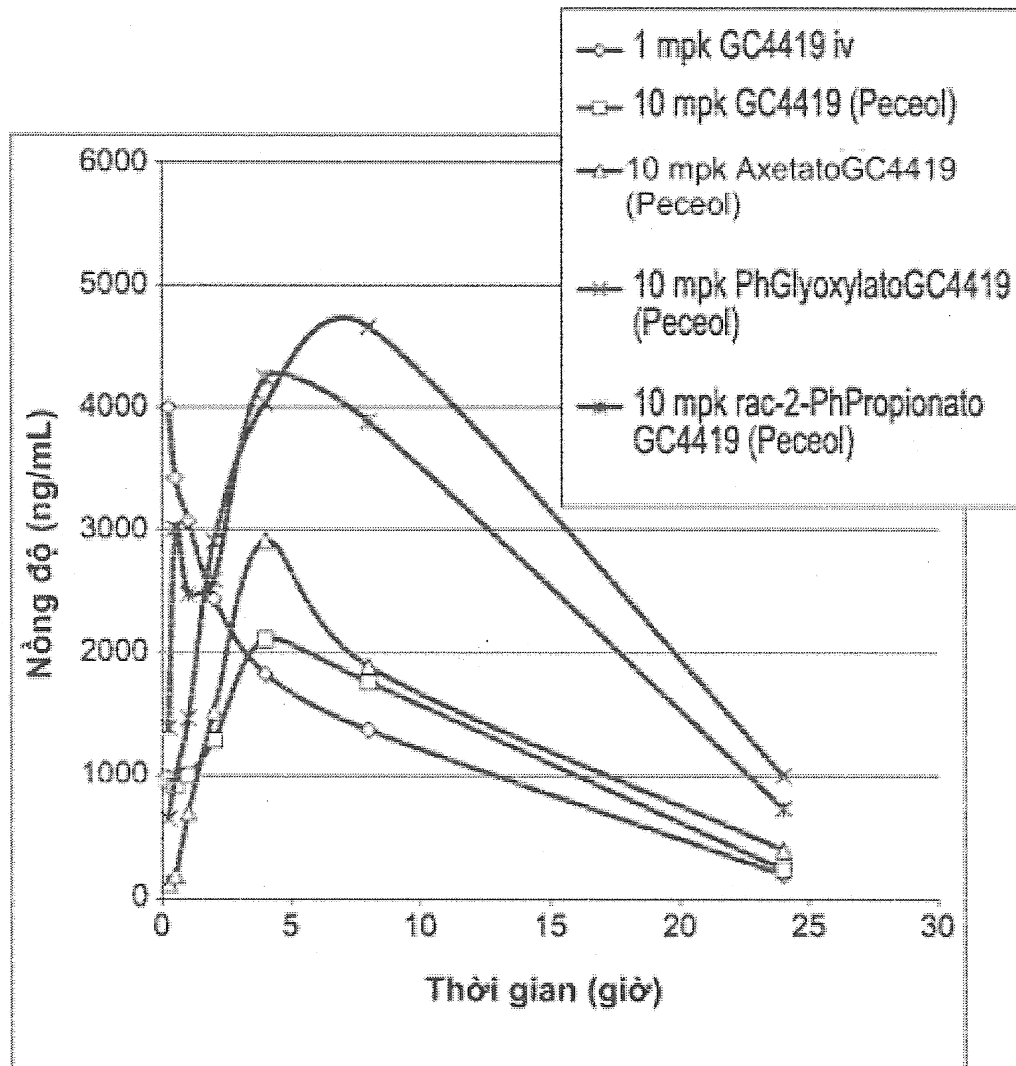
7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, trong đó dược phẩm này ở dạng bào chế rắn hoặc bán rắn.

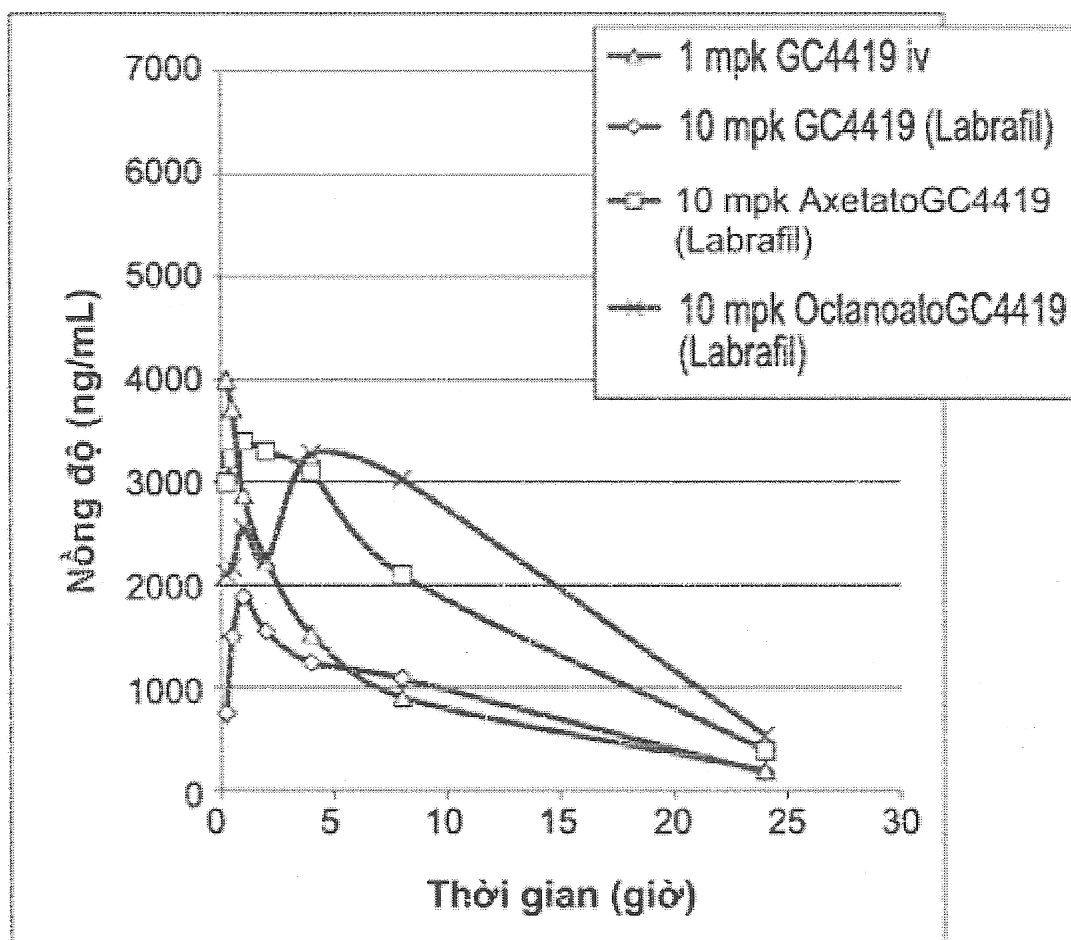
8. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 6, trong đó dược phẩm này ở dạng viên nén, viên nang gelatin, gel hoặc hỗn dịch thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

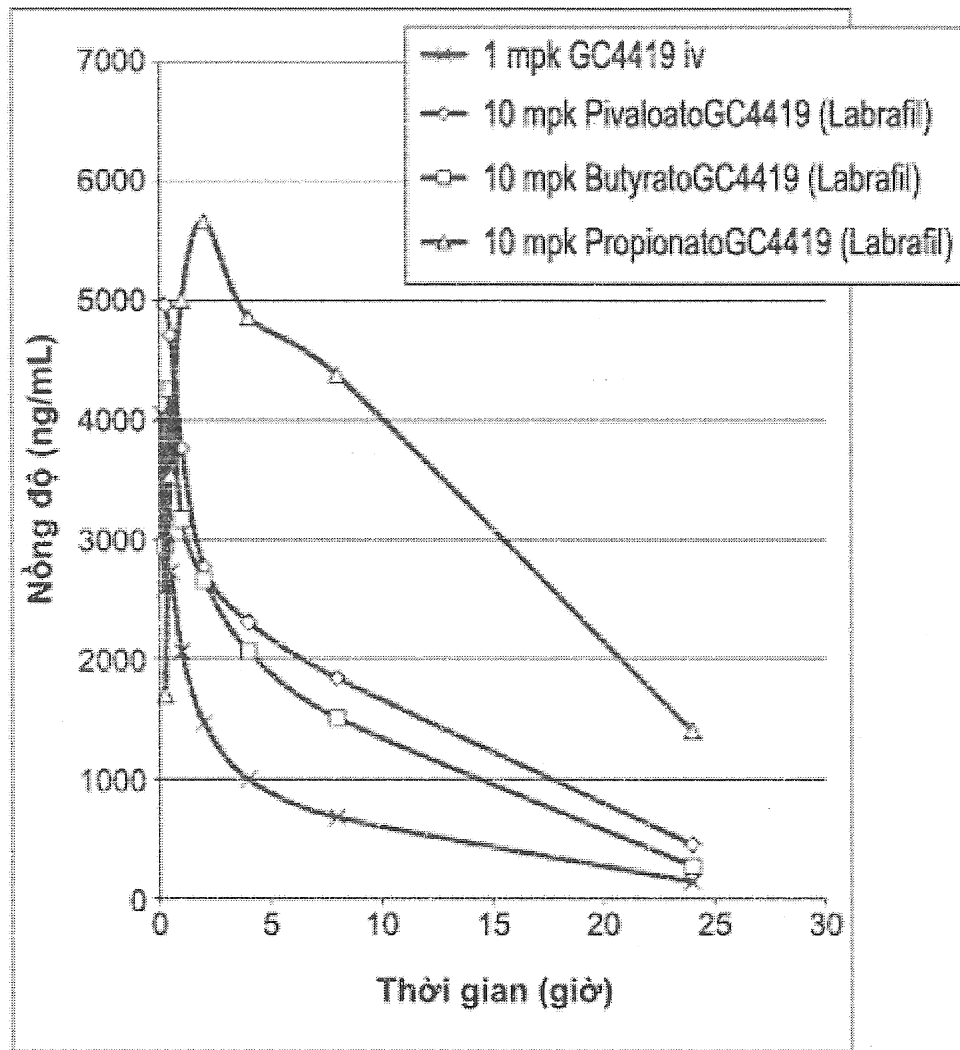
9. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 8, trong đó dược phẩm này chứa lớp bao tan trong ruột.

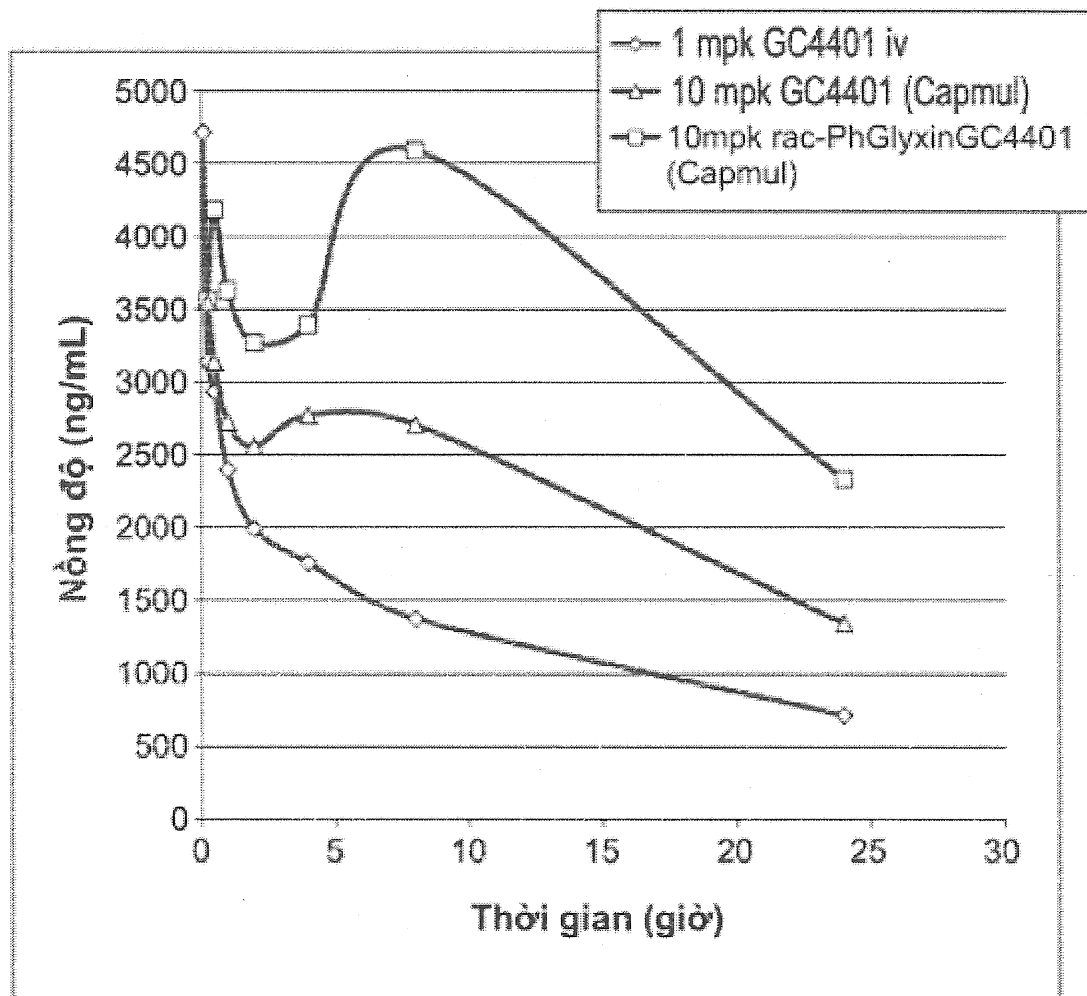
10. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 2 đến 9, trong đó dược phẩm này ở dạng sử dụng qua đường miệng chứa hydroxypropylmetylxenluloza (HPMC).

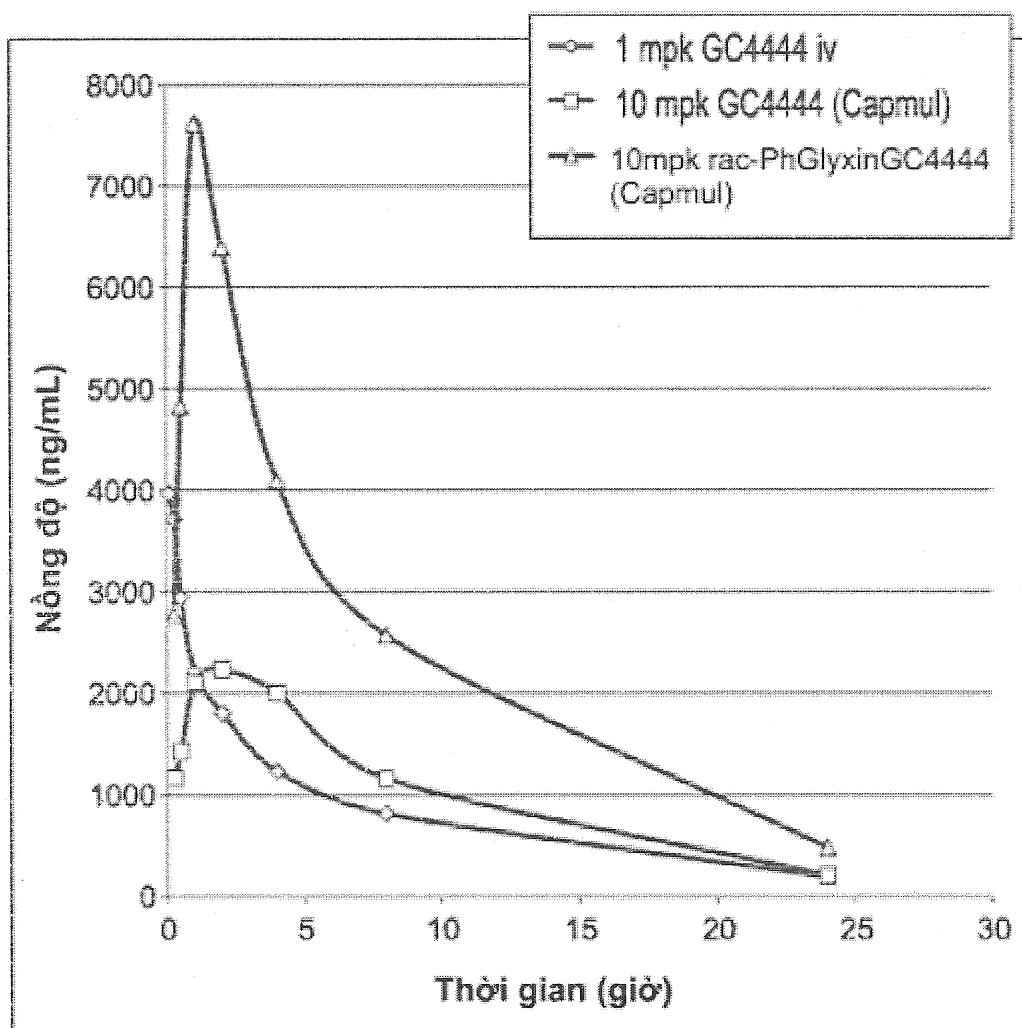
**Fig.1**

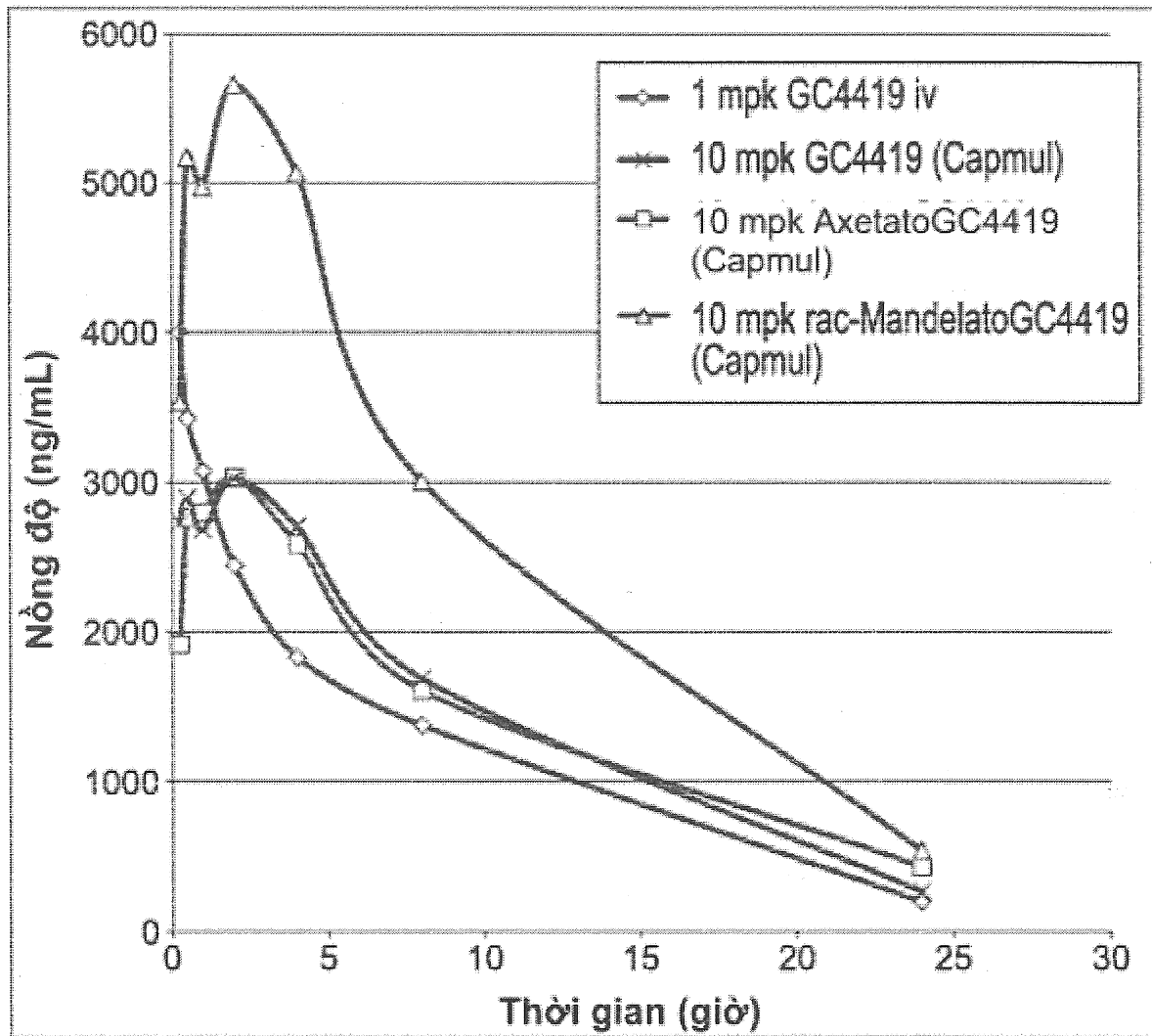
**Fig.2**

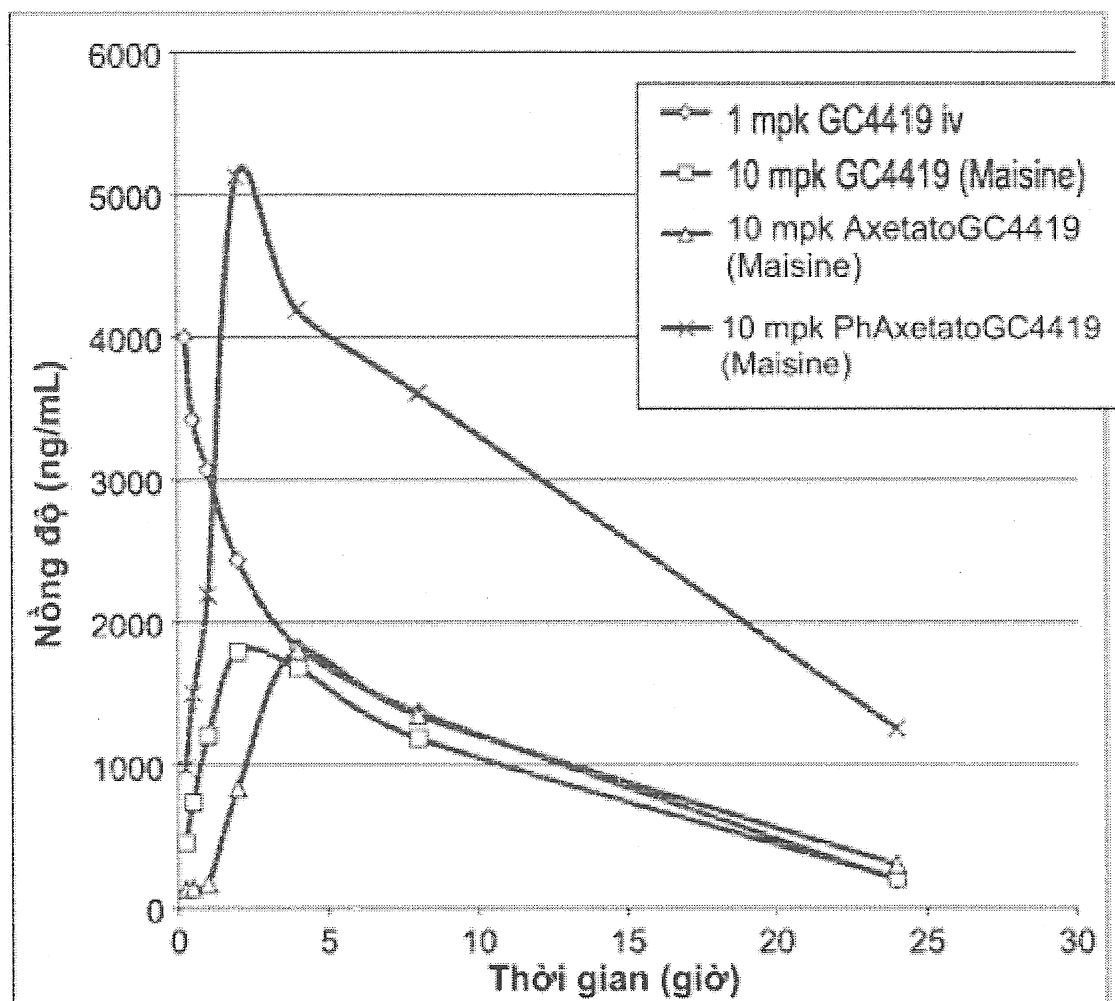
**Fig.3**

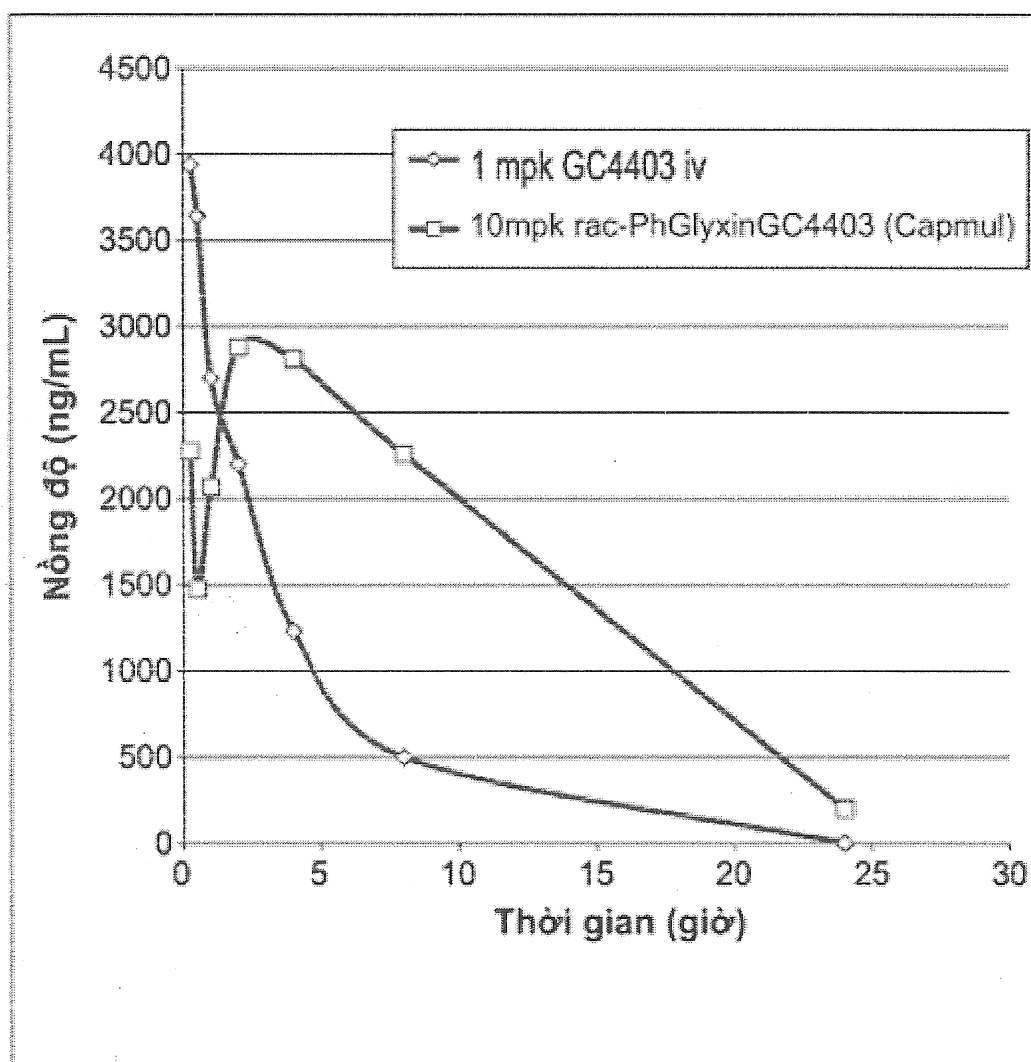
**Fig.4**

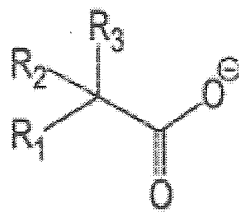
**Fig.5**

**Fig.6**

**Fig.7**

**Fig.8**

**Fig.9**



$R_1 = \text{—C}_6\text{H}_5$	$R_2 = R_3 = \text{H}$	Phenylaxetat
$R_1 = \text{—C}_6\text{H}_5$	$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$	Mandelat
$R_1 = \text{—C}_6\text{H}_5$	$R_2 = \text{NH}_2, R_3 = \text{H}$	Phenylglyxin
$R_1 = \text{—C}_6\text{H}_5$	$R_2 = R_3 = (=O)$	Phenylglyoxylat
$R_1 = \text{—C}_6\text{H}_5$	$R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$	2-Phenylpropionat
$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = R_3 = \text{H}$	Propionat
$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2 = \text{OH}, R_3 = \text{H}$	Lactat

Fig.10

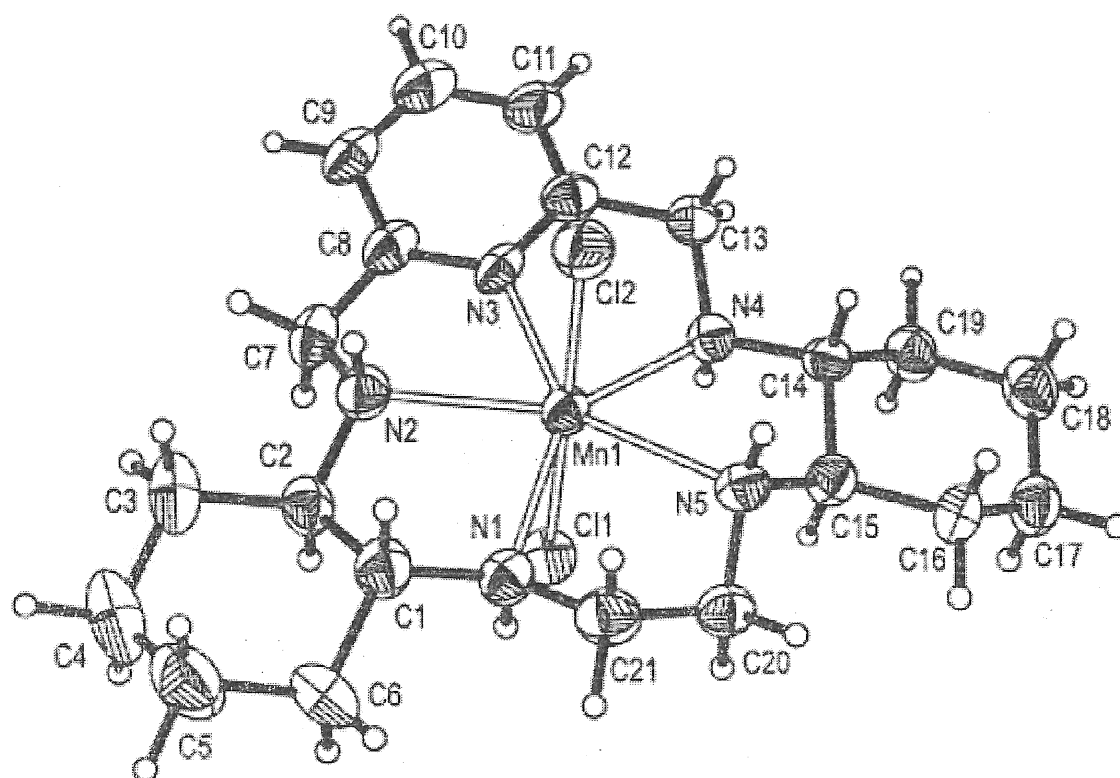
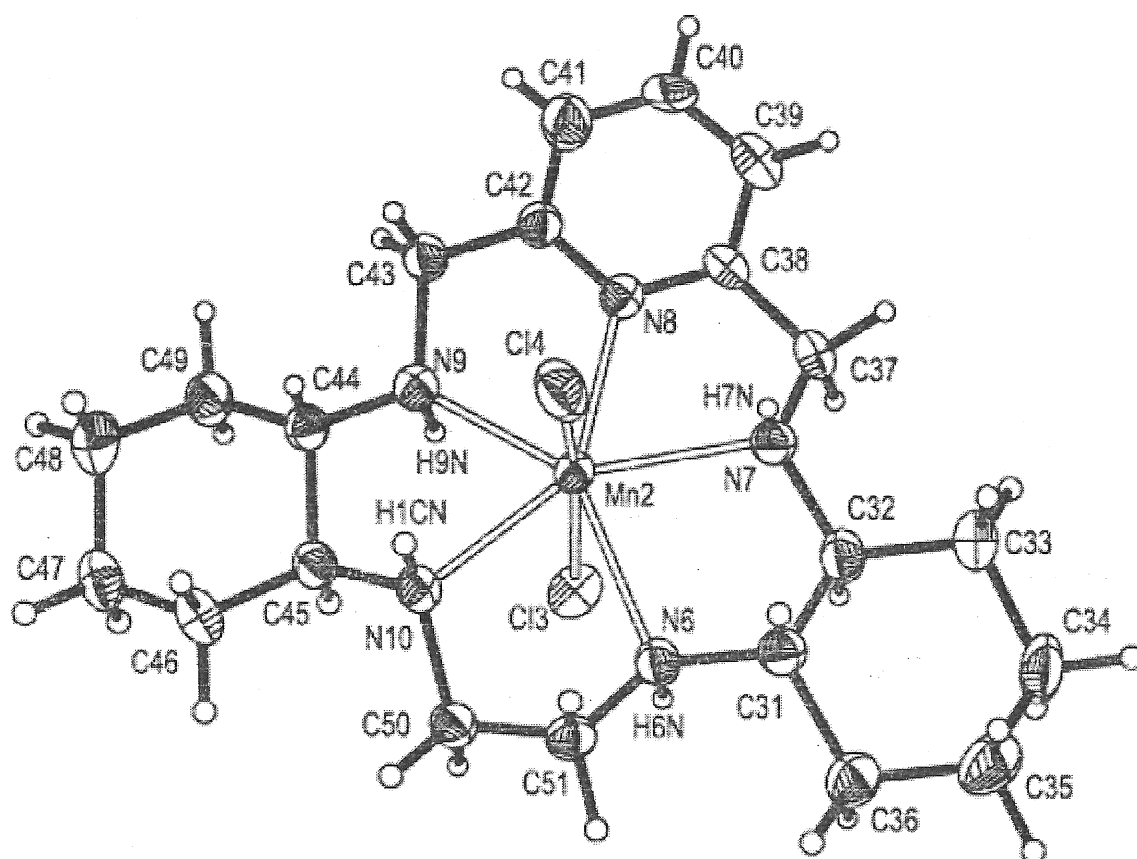


Fig.11

**Fig.12**