



(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)



1-0026477

(51)⁷ A61K 38/07; A61K 31/167; A61P 35/00; (13) B
A61K 38/08; A61K 31/165; A61K 38/04

(21) 1-2011-01333

(22) 21/10/2009

(86) PCT/US2009/061498 21/10/2009

(87) WO 2010/048298 A1 29/04/2010

(30) 61/196,945 21/10/2008 US

(45) 25/11/2020 392

(43) 25/01/2013 298A

(73) ONYX THERAPEUTICS, INC. (US)

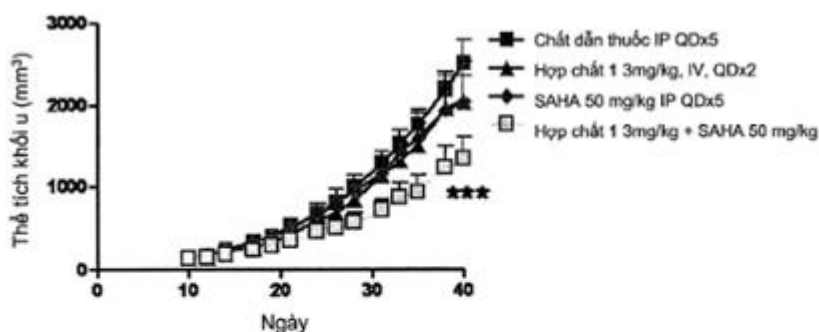
249 E. Grand Avenue, South San Francisco, CA 94080, United States of America

(72) KIRK, Christopher J. (US); DEMO, Susan D. (US); BENNETT, Mark K. (US).

(74) Công ty TNHH Sở hữu trí tuệ WINCO (WINCO CO., LTD.)

(54) CHẾ PHẨM ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH U TỬY

(57) Sáng chế đề cập đến chế phẩm điều trị chứa peptit epoxyketon hoặc muối được dùng của nó và một hoặc nhiều chất điều trị khác để điều trị bệnh ung thư và bệnh tự miễn, trong đó hiệu quả điều trị của hỗn hợp này lớn hơn hiệu quả khi mỗi chất được sử dụng một mình.



$p < 0.001$, so với nhóm đối chứng $n=9$

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hỗn hợp điều trị chứa peptit epoxyketon hoặc muối được dùng của nó và một hoặc nhiều chất điều trị khác để điều trị bệnh ung thư và bệnh tự miễn, trong đó hiệu quả điều trị của hỗn hợp này lớn hơn hiệu quả khi mỗi chất được sử dụng một mình.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ở các sinh vật có nhân điển hình, quá trình thoái biến protein chủ yếu trung gian qua con đường ubiquitin trong đó các protein là đích để phân hủy được gắn với polypeptit ubiquitin có 76 axit amin. Khi là đích, các protein không được ubiquitin hóa đóng vai trò là chất nền cho proteasom 26S, là proteaza đa xúc tác, để phân cắt các protein thành các peptit ngắn nhờ tác dụng của ba hoạt tính phân giải protein chính của nó. Trong khi có chức năng thông thường trong vòng tuần hoàn protein trong tế bào, sự thoái biến qua trung gian proteasom cũng đóng vai trò quan trọng trong nhiều quá trình như sự trình diện kháng nguyên phức hợp tương thích mô chính (major histocompatibility complex: MHC) lớp I, gây chết tế bào theo chương trình, phân chia tế bào và hoạt hóa NF- κ B.

Proteasom 20S là phức hợp proteaza đa xúc tác có dạng hình trụ và trọng lượng phân tử 700 kDa, gồm 28 cấu trúc dưới phân tử được tổ chức thành bốn vòng đóng vai trò quan trọng trong sự điều hòa quá trình sinh trưởng của tế bào, sự trình diện kháng nguyên phức hợp tương thích mô chính lớp I, gây chết tế bào theo chương trình, xử lý kháng nguyên, hoạt hóa NF- κ B, và tải nạp các dấu hiệu tiền viêm. Ở nấm men và các sinh vật có nhân điển hình khác, 7 cấu trúc dưới phân tử α khác nhau tạo thành các vòng ngoài và 7 cấu trúc dưới phân tử β chứa các vòng bên trong. Các cấu trúc dưới phân tử α đóng vai trò làm vị trí gắn kết của các phức hợp điều hòa proteasom 19S (PA700) và proteasom 11S (PA28), cũng như lớp ngăn cách vật lý đối với ngăn phân giải protein bên trong được tạo bởi hai vòng cấu trúc dưới phân tử β . Do đó, *in vivo*, proteasom được cho là tồn tại dưới dạng tiểu phần 26S (“proteasom 26S”). Các thử nghiệm *in vivo* đã cho thấy rằng sự ức chế proteasom dạng 20S có thể dễ dàng có tương quan với sự ức chế proteasom 26S. Sự phân cắt các tiền trình tự đầu tận cùng có nhóm amin của các cấu trúc dưới phân tử β trong quá trình tạo ra tiểu phần tiếp xúc

với gốc threonin có đầu tận cùng có nhóm amin, đóng vai trò là chất ái nhân xúc tác. Các cấu trúc dưới phân tử gây ra tác dụng xúc tác trong proteasom do đó có gốc ái nhân có đầu tận cùng có nhóm amin và các cấu trúc dưới phân tử này thuộc họ các hydrolaza ái nhân có đầu tận cùng N (N-terminal nucleophile: Ntn) (trong đó gốc có đầu tận cùng N ái nhân là, ví dụ Cys, Ser, Thr và các gốc ái nhân khác). Họ này bao gồm, ví dụ, penixilin G axylaza (penicillin G acylase: PGA), penixilin V axylaza (penicillin V acylase: PVA), glutamin PRPP amidotransferaza (glutamine PRPP amidotransferase: GAT) và glycosylasparaginaza của vi khuẩn. Ngoài các cấu trúc dưới phân tử β được biểu hiện khắp nơi, các động vật có xương sống cấp cao hơn cũng có ba cấu trúc dưới phân tử β cảm ứng interferon- γ (LMP7, LMP2 và MECL1), thay thế các bản sao bình thường X, Y và Z tương ứng của chúng, do đó làm thay đổi hoạt tính xúc tác của proteasom. Do việc sử dụng các chất nền peptit khác nhau, ba hoạt tính phân giải protein chính đã được xác định đối với proteasom 20S ở sinh vật có nhân điển hình: hoạt tính giống như chymotrypsin (CT-L), phân cắt sau các gốc kỵ nước lớn; hoạt tính giống như trypsin (T-L), phân cắt sau các gốc bazơ; và hoạt tính thủy phân peptidylglutamyl peptit (PGPH), phân cắt sau các gốc axit. Hai hoạt tính bổ sung ít đặc trưng cũng đã được gán cho proteasom là: hoạt tính BrAAP, phân cắt sau các axit amin có mạch nhánh; và hoạt tính SNAAP, phân cắt sau các axit amin trung tính nhỏ. Các hoạt tính phân giải protein chính của proteasom dường như được góp phần bởi các vị trí xúc tác khác nhau, do các chất ức chế, sự đột biến điểm ở các cấu trúc dưới đơn vị β và sự trao đổi các cấu trúc dưới đơn vị β cảm ứng interferon γ làm thay đổi các hoạt tính này với mức độ khác nhau.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến việc điều trị kết hợp, trong đó peptit epoxyketon hoặc muối được dùng của nó được sử dụng với một hoặc nhiều chất điều trị khác và hỗn hợp này cho thấy hiệu quả tốt hơn nhiều so với hiệu quả khi mỗi chất được sử dụng một mình (ví dụ, tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng cộng tính để chống khối u). Việc điều trị kết hợp này có thể đạt được bằng cách sử dụng liều đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ của các thành phần điều trị riêng biệt.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm việc sử dụng peptit epoxyketon với một hoặc nhiều chất điều trị khác và hỗn hợp này cho thấy hiệu quả lớn hơn nhiều so với hiệu quả khi mỗi chất được sử dụng

một mình (ví dụ, tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng cộng tính để chống khối u). Việc điều trị kết hợp này có thể đạt được bằng cách sử dụng liều đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ của các thành phần điều trị riêng biệt.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến phương pháp điều trị bệnh tự miễn bao gồm việc sử dụng peptit epoxyketon với một hoặc nhiều chất điều trị khác và hỗn hợp này cho thấy hiệu quả lớn hơn nhiều so với khi mỗi chất được sử dụng một mình (ví dụ, tác dụng hiệp đồng hoặc tác dụng cộng tính để chống khối u). Việc điều trị kết hợp này có thể đạt được bằng cách sử dụng liều đồng thời, lần lượt hoặc riêng rẽ của các thành phần điều trị riêng biệt.

Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị khác được chọn từ chất ức chế HDAC, chất kháng sinh, taxan, chất alkyl hóa chống tăng sinh/chống nguyên phân, phức chất phối trí platin, steroid, chất điều biến miễn dịch, chất ức chế topoisomeraza, chất ức chế m-TOR, và chất ức chế protein kinaza.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là đồ thị thể hiện thể tích khối u theo thời gian của chuột được điều trị bằng chất dẫn thuốc, hợp chất 1, SAHA, hoặc hợp chất 1 kết hợp với SAHA sau khi các khối u tế bào RL đạt đến kích thước khoảng 50 mm³.

Fig.2A thể hiện chế độ dùng liều của việc điều trị kết hợp bằng Doxil và hợp chất 1.

Fig.2B thể hiện kết quả của thử nghiệm về độc tính của việc điều trị kết hợp bằng Doxil và hợp chất 1, trong đó Doxil được sử dụng với liều 10 hoặc 20 mg/kg và hợp chất 1 được sử dụng với liều 5 mg/kg.

Fig.3 thể hiện kích thước khối u kết –trực tràng HT29 theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, Doxil (3 mg/kg), hợp chất 1 (5 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và Doxil.

Fig.4 thể hiện kích thước khối u tế bào phổi không nhỏ A549 theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, Doxil (3 mg/kg), hợp chất 1 (5 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và Doxil.

Fig.5A thể hiện chế độ dùng liều của việc điều trị kết hợp bằng doxetaxel và hợp chất 1.

Fig.5B thể hiện kết quả thử nghiệm về độc tính của việc điều trị kết hợp bằng doxetaxel và hợp chất 1, trong đó doxetaxel được sử dụng với liều 10 mg/kg và hợp

chất 1 được sử dụng với liều 5 mg/kg.

Fig.6 thể hiện kích thước khối u phổi tế bào không nhỏ A549 theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, hợp chất 1 (5 mg/kg), doxorubicin (5 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và doxorubicin.

Fig.7 thể hiện kích thước khối u phổi tế bào không nhỏ A549 theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, hợp chất 1 (3 mg/kg), doxorubicin (3 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và doxorubicin.

Fig.8A thể hiện chế độ dùng liều của việc điều trị kết hợp bằng SAHA và hợp chất 1.

Fig.8B thể hiện kết quả thử nghiệm về độc tính của việc điều trị kết hợp bằng vorinostat và hợp chất 1, trong đó SAHA được sử dụng với liều 50 mg/kg và hợp chất 1 được sử dụng với liều 3 hoặc 5 mg/kg.

Fig.9 thể hiện kích thước khối u lympho RL theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, hợp chất 1 (3 mg/kg), SAHA (50 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và SAHA.

Fig.10 thể hiện kích thước khối u buồng trứng ES2 theo thời gian đối với việc điều trị bằng chất dẫn thuốc, hợp chất 1 (5 mg/kg), SAHA (50 mg/kg), và hỗn hợp của hợp chất 1 và SAHA.

Fig.11 thể hiện hiệu quả của hỗn hợp của hợp chất 1 và melphalan đối với các tế bào MM1.S.

Fig.12A thể hiện kết quả sơ bộ của thử nghiệm tăng liều dùng pha Ib đối với carfilzomib kết hợp với lenalidomide và dexamethasone liều thấp ở các bệnh nhân bị bệnh đa u tủy tái phát. Trong ba nhóm đầu tiên, 17 bệnh nhân được đánh giá về mức độ đáp ứng và độc tính. Không đạt được liều dung nạp tối đa (maximum tolerated dose: MTD) và không có sự cố bất lợi nghiêm trọng độ 3 hoặc 4 liên quan đến được chất được thông báo.

Fig.12B thể hiện kết quả sơ bộ của thử nghiệm tăng liều dùng pha Ib đối với carfilzomib kết hợp với lenalidomide và dexamethasone liều thấp ở các bệnh nhân bị bệnh đa u tủy tái phát. Các đáp ứng là bền vững.

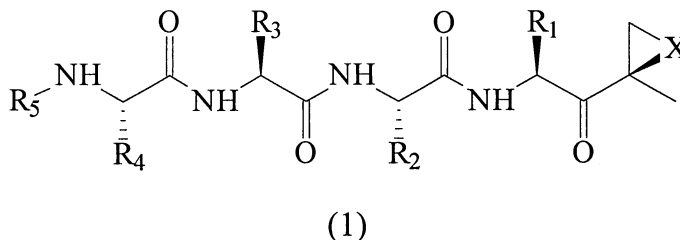
Mô tả chi tiết sáng chế

Theo một số phương án, peptit epoxyketon được chọn từ hợp chất thuộc nhóm bất kỳ trong số các nhóm từ 1 đến 7. Trong mỗi nhóm sau đây, nghĩa của các các gốc

khác nhau (ví dụ, của R^1 , v.v..) cần được hiểu là phù hợp trong một nhóm, nhưng nghĩa của một nhóm (ví dụ, nhóm 1) không áp dụng cho nhóm khác.

Nhóm 1

Theo một phương án, peptit epoxyketon có công thức (1) hoặc muối được dung của nó,



trong đó X là oxy, các nhóm R_1 , R_2 , R_3 và R_4 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh hoặc C_{1-6} hydroxy alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh hoặc aryl, C_{1-6} alkoxy alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh, và C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh được thế aryl, trong đó các nhóm này có thể còn bao gồm: liên kết amit; amin; axit carboxylic và các muối của nó; este carboxylic, bao gồm este C_{1-5} alkyl và este aryl; thiols và thioete; và R_5 là nhóm axit amin khác, hydro, axetyl, hoặc nhóm bảo vệ, như các nhóm bảo vệ đầu N đã biết trong lĩnh vực tổng hợp peptit, bao gồm *t*-butoxy cacbonyl (BOC), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmetoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl(trityl) và tricloetoxycarbonxyl (Troc) và nhóm tương tự. Việc sử dụng các nhóm bảo vệ N khác nhau, ví dụ, nhóm benzyloxy cacbonyl hoặc nhóm *t*-butyloxycarbonyl (BOC), các chất phản ứng liên kết khác nhau, ví dụ, dicyclohexylcarbodiimit, 1,3-diisopropylcarbodiimit (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit (EDC), N-hydroxyazabenzotriazol (HATU), cacbonyldiimidazol, hoặc 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (HBT), và các chất phản ứng tách khác nhau: ví dụ, axit trifloaxetic; HCl trong dioxan; quá trình hydro hóa trên Pd-C trong các dung môi hữu cơ như metanol hoặc etyl axetat; bo tris(trifloaxetat); và xyanogen bromua, và phản ứng trong dung dịch có sự tách và tinh chế các hợp chất trung gian đã biết rõ trong phương pháp tổng hợp peptit cổ điển.

Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_1 là nhóm C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án về các chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_1 là isobutyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_2 là aryl hoặc C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án về chất ức chế có

hoạt tính giống như chymotrypsin, R_2 là phenyl, phenylmetyl, hoặc 1-naphtyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_3 là aryl hoặc C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_3 là isobutyl, phenyl hoặc 1-naphtyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_4 là aryl hoặc C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh, và C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh được thế aryl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_4 là nhóm isobutyl, phenyl, 1-naphtyl, phenylmetyl, hoặc 2-phenyletyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_5 là hydro, C_{1-6} alkanoyl, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế bao gồm halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, và C_{1-5} alkyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, R_5 là hydro, axetyl, aryl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án được ưu tiên về chất ức chế có hoạt tính giống như chymotrypsin, một cách đồng thời, R_1 là isobutyl, R_2 là phenylmetyl, R_3 là isobutyl, và R_4 là 2-phenyletyl, và R_5 là axetyl. Peptit có các gốc này được gọi ở đây là peptit (b).

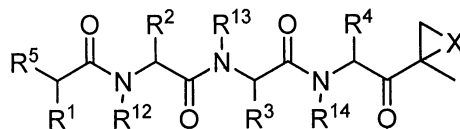
Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_1 là hydro, C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_1 là isobutyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_2 là hydro, aryl hoặc C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_2 là phenyl, phenylmetyl, hoặc 1-naphtyl. Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_3 là hydro, C_{1-6} alkylen vòng mạch nhánh hoặc không phân nhánh được liên kết với đơn vị khung chính R_3 . Theo một số phương án về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_3 là etylen được liên kết với amin của khung chính axit amin R_3 như trường hợp prolin của axit amin. Theo một số phương án tùy ý về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_4 là hydro, aryl, C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh, và C_{1-6} alkyl mạch nhánh hoặc không phân nhánh được thế aryl. Theo một số phương án tùy ý khác về các chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_4 là hydro hoặc isopropyl. Theo một số phương án tùy ý về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R_5 là hydro, C_{1-6} alkanoyl, aryl được thế hoặc không được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế, trong đó các nhóm thế bao gồm halogen,

cacbonyl, amino được thế một lần, được thế hai lần hoặc không được thế, nitro, hydroxy, aryl, và C₁₋₅ alkyl. Theo một số phương án tùy ý về chất ức chế có hoạt tính PGPH, R₅ là axetyl, N-axetyl-piperidincacbonyl, N-dimetylaminobenzyl, isooctanoic, hoặc benzoylbenzoic.

Theo một số phương án được ưu tiên về chất ức chế có hoạt tính PGPH, một cách đồng thời, R₁ là isobutyl, R₂ là phenyl, R₃ là etylen được liên kết với amin R₃ của khung chính axit amin, và R₄ là hydro, và R₅ là axetyl.

Nhóm 2

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (2) hoặc muối được dụng của nó,



(2)

trong đó mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liên kết với sự xuất hiện của nhóm Z;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₁₂alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt, hoặc là O, hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt hoặc là O;

X là O;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, và CHCO₂R¹⁰;

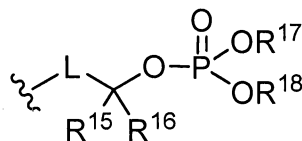
mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liên kết với sự xuất hiện của nhóm A;

mỗi nhóm R¹, R², R³, và R⁴ độc lập được chọn từ các nhóm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, và C₁₋₆aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều nhóm trong số amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của chúng), este (aryl bao gồm este C₁₋₅ alkyl và este aryl) thiol, hoặc thioete;

R^5 là nhóm $N(R^6)LQR^7$;

mỗi nhóm R^6 , R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro, OH, C_{1-6} alkyl, và nhóm có công thức (3); tốt hơn nếu R^6 được chọn từ hydro, OH, và C_{1-6} alkyl, và các nhóm R^{12} , R^{13} , và R^{14} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là hydro;



(3)

R^7 được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, R^8ZAZ-C_{1-8} alkyl-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, R^8ZAZ-C_{1-8} alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, heteroxyclylmZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_2N-C_{1-12}$ alkyl-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-12}$ alkyl-, heteroxyclylm-, carboxyclylm-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ alkyl-, và $R^{11}SO_2NH$; tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, R^8ZA-C_{1-8} alkyl-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-Z- C_{1-8} alkyl-, R^8ZA-C_{1-8} alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, heteroxyclylmZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ alkyl-, heteroxyclylm-, carboxyclylm-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ alkyl-, và $R^{11}SO_2NH$, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị; hoặc

nhóm R^6 và R^7 cùng nhau là C_{1-6} alkyl-Y- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyl-ZAZ- C_{1-6} alkyl, ZAZ- C_{1-6} alkyl-ZAZ- C_{1-6} alkyl, ZAZ- C_{1-6} alkyl-ZAZ, hoặc C_{1-6} alkyl-A để tạo thành vòng; tốt hơn nếu là C_{1-2} alkyl-Y- C_{1-2} alkyl, C_{1-2} alkyl-ZA- C_{1-2} alkyl, A- C_{1-2} alkyl-ZA- C_{1-2} alkyl, A- C_{1-3} alkyl-A, hoặc C_{1-4} alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị;

nhóm R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm R^8 và R^9 cùng nhau là C_{1-6} alkyl để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl;

R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl;

nhóm R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm R^{15} và R^{16}

cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh; và

nhóm R^{17} và R^{18} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} aralkyl, hoặc nhóm R^{17} và R^{18} cùng nhau là C_{1-6} alkyl để tạo thành vòng;

với điều kiện là khi nhóm R^6 , R^{12} , R^{13} , và R^{14} là H hoặc CH_3 , và Q không có mặt, LR^7 không là hydro, nhóm C_{1-6} alkylC=O không được thế, nhóm axit amin khác, *t*-butoxycarbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmethoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl(trityl), benzyloxycarbonyl (Cbz), tricloetoxycarbonyl (Troc); hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

với sự xuất hiện bất kỳ của trình tự ZAZ, ít nhất một thành phần của trình tự này không phải là liên kết cộng hóa trị.

Theo một số phương án, khi R^6 là H, L là C=O, và Q không có mặt, R^7 không là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, khi R^6 là H và Q không có mặt, R^7 không là nhóm bảo vệ như các nhóm được mô tả trong tài liệu của Greene, T.W. và Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999 hoặc Kociński, P. J., "Protecting Groups", Georg Thieme Verlag, 1994.

Theo một số phương án, các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo các phương án được ưu tiên, nhóm R^2 và R^4 là C_{1-6} alkyl và nhóm R^1 và R^3 là C_{1-6} aralkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, nhóm R^2 và R^4 là isobutyl, nhóm R^1 là 2-phenyletyl, và nhóm R^3 là phenylmetyl.

Theo một số phương án, nhóm L và Q không có mặt và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo một số phương án này, R^6 là C_{1-6} alkyl và R^7 được chọn từ butyl, alyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO_2 , Q không có mặt, và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl và aryl. Theo một số phương án này, R^7 được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là C=O và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, R^8ZA-C_{1-8} alkyl-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-Z- C_{1-8} alkyl-, R^8ZA-C_{1-8} alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, heteroxyclylMZA- C_{1-8} alkyl-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}$ alkyl-, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}$ alkyl-, và $R^{11}SO_2NH-$, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và

A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt, và R^7 là H.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl, R^7 là C_{1-6} alkyl, Q không có mặt, và L là C=O. Theo một số phương án này, R^7 là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl, hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, và R^7 là C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án này, R^7 được chọn từ 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxypheyl)metyl, (4-clophenyl)metyl, và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là C=O, Q không có mặt, R^6 là C_{1-6} alkyl, và R^7 là aryl. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt hoặc là O, n bằng 0 hoặc 1, và R^7 là nhóm $-(CH_2)_n$ carboxycyl. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là C=O, Q không có mặt, Z là O, n là số nguyên từ 1 đến 8 (tốt hơn nếu bằng 1), và R^7 được chọn từ R^8ZA-C_{1-8} alkyl-, $R^{11}Z-C_{1-8}$ alkyl-, R^8ZA-C_{1-8} alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-ZAZ- C_{1-8} alkyl-, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-Z- C_{1-8} alkyl-, và heteroxycylMZA- C_{1-8} alkyl-, trong đó mỗi lần xuất hiện của A độc lập không là liên kết cộng hóa trị. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm heteroxycylMZA- C_{1-8} alkyl- trong đó heteroxycyl là nhóm oxodioxolenyl hoặc $N(R^{12})(R^{13})$ được thế hoặc không được thế, trong đó R^{12} và R^{13} cùng nhau là C_{1-6} alkyl-Y- C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-3} alkyl-Y- C_{1-3} alkyl để tạo thành vòng.

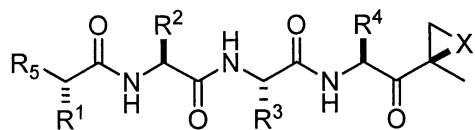
Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q không có mặt, n là số nguyên từ 1 đến 8, và R^7 được chọn từ $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_2NC_{1-8}$ alkyl-, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n$ -, và heteroxycyl-M-. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm $-C_{1-8}$ alkylN(R¹⁰)₂ hoặc $-C_{1-8}$ alkylN⁺(R¹⁰)₃, trong đó R¹⁰ là nhóm C_{1-6} alkyl. Theo một số phương án khác, R^7 là nhóm heteroxycylM-, trong đó heteroxycyl được chọn từ morpholino, piperidino, piperazino, và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là C=O, R^6 là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl, xycloalkyl-M, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo các phương án khác, L là C=O, R^6 là C_{1-6} alkyl, Q được chọn từ O và NH, và R^7 là nhóm C_{1-6} alkyl, trong đó C_{1-6} alkyl được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl. Theo các phương

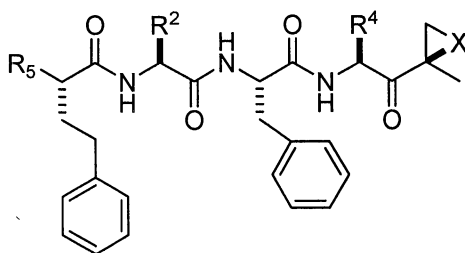
án khác, L là C=O, R⁶ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH và R⁷ là nhóm C₁₋₆aralkyl, trong đó aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là C=O, R⁶ là C₁₋₆alkyl, Q được chọn từ O và NH, và R⁷ là nhóm C₁₋₆heteroaralkyl, trong đó heteroaralkyl là nhóm (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là C=O, và nhóm R⁶ và R⁷ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZA-C₁₋₆alkyl, hoặc C₁₋₆alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là C=O, Q và Y không có mặt, và R⁶ và R⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt, và R⁶ và R⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và N-C₁₋₆alkyl, và R⁶ và R⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L là C=O, Y không có mặt, và R⁶ và R⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₃alkyl-Y-C₁₋₃alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là C=O, và R⁶ và R⁷ cùng nhau là nhóm C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là C=O và R⁶ và R⁷ cùng nhau là C₂₋₃alkyl-A.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (2) có cấu trúc hóa học lập thể sau:



Theo các phương án được ưu tiên, peptit epoxyketon có công thức (4) hoặc muối được dụng của nó,



(4)

trong đó mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O; hoặc

A tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liền kề với sự xuất hiện của nhóm Z;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₁₂alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt, hoặc được chọn từ O, hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt hoặc là O;

X là O;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, và CHCO₂R¹⁰;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O; hoặc

Z tùy ý là liên kết cộng hóa trị khi liên kết với sự xuất hiện của nhóm A;

mỗi nhóm R² và R⁴ độc lập được chọn từ các nhóm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, và C₁₋₆aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, một hoặc nhiều nhóm trong số amit, amin, axit carboxylic (hoặc muối của chúng), este (bao gồm este C₁₋₅ alkyl và este aryl), thiol, hoặc thioete;

R⁵ là nhóm N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ được chọn từ hydro, OH, và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là nhóm C₁₋₆alkyl;

R⁷ được chọn từ hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R⁸ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹¹Z-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R⁸ZAZ-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylMZA-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₁₂alkyl-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₁₂alkyl-, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, R¹¹SO₂C₁₋₈alkyl-, và R¹¹SO₂NH; tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, heteroaryl, C₁₋₆heteroaralkyl, R⁸ZAZ-C₁₋₈alkyl-, R¹¹Z-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl-, R⁸ZAZ-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylMZA-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, R¹¹SO₂C₁₋₈alkyl-, và R¹¹SO₂NH, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là liên kết cộng hóa trị; hoặc

R⁶ và R⁷ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZAZ-C₁₋₆alkyl, ZAZ-C₁₋₆alkyl-ZAZ-C₁₋₆alkyl, ZAZ-C₁₋₆alkyl-ZAZ, hoặc C₁₋₆alkyl-A, để tạo thành vòng; tốt hơn nếu là C₁₋₂alkyl-Y-C₁₋₂alkyl, C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl, A-C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl, A-C₁₋₃alkyl-A, hoặc C₁₋₄alkyl-A, trong đó mỗi lần xuất hiện của Z và A độc lập không là

liên kết cộng hóa trị;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C_{1-6} alkyl, hoặc R^8 và R^9 cùng nhau là C_{1-6} alkyl để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, tốt hơn nếu là C_{1-6} alkyl; và

R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl,

với điều kiện là khi R^6 là H hoặc CH_3 và Q không có mặt, LR^7 không là hydro, nhóm C_{1-6} alkylC=O không được thế, nhóm axit amin khác, *t*-butoxycarbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmethoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl(trityl), benzyloxycarbonyl (Cbz), trichloroethoxycarbonyl (Troc); hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

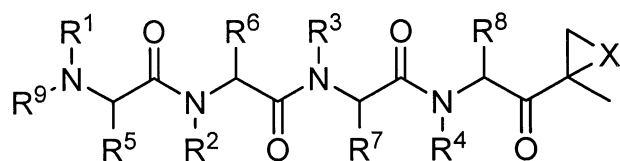
với sự xuất hiện bất kỳ của trình tự ZAZ, ít nhất một thành phần của trình này không phải là liên kết cộng hóa trị.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt, R^6 là H, và R^2 và R^4 được chọn từ C_{1-6} alkyl và C_{1-6} aralkyl. Theo các phương án được ưu tiên, R^2 và R^4 là nhóm C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^2 và R^4 là nhóm isobutyl.

Theo một số phương án, L là C=O, Q không có mặt, R^6 là H, R^2 và R^4 là nhóm isobutyl, và R^7 là nhóm heteroxycylM- trong đó nhóm dị vòng là nhóm dị vòng chứa nitơ, như piperazino (kể cả N-(alkyl thấp) piperazino), morpholino, và piperidino. Theo các phương án được ưu tiên, M là nhóm CH_2 .

Nhóm 3

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (5) hoặc muối được dụng của nó

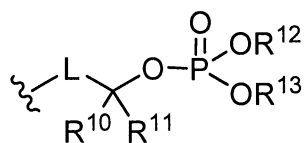


(5)

trong đó:

X là O;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (6), với điều kiện là ít nhất một trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là nhóm có công thức (6);



(6)

R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dung của nó, este carboxylic, thiol, và thioete;

R^9 là nhóm axit amin khác, hydro, C_{1-6} axyl, nhóm bảo vệ, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, và C_{1-5} alkyl;

R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, hoặc R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh;

R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} aralkyl, hoặc R^{12} và R^{13} cùng nhau là nhóm C_{1-6} alkyl để tạo thành vòng; và

L không có mặt hoặc được chọn từ $-\text{CO}_2$ hoặc $-\text{C}(=\text{S})\text{O}$.

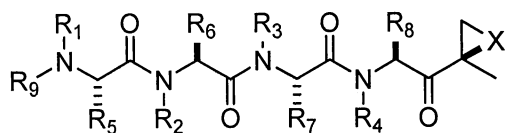
Các nhóm bảo vệ đầu N thích hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp peptit, bao gồm *t*-butoxy cacbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmetoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl (trityl) và tricloetoxycarbonyl (Troc) và nhóm tương tự. Việc sử dụng các nhóm bảo vệ N khác nhau, ví dụ, nhóm benzyloxy cacbonyl hoặc nhóm *t*-butyloxycarbonyl (Boc), các chất phản ứng liên kết khác nhau, ví dụ, dicyclohexylcarbodiimit (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimit (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit (EDC), N-hydroxyazabenzotriazol (HATU), cacbonyldiimidazol, hoặc 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (HOBT), và các điều kiện tách khác nhau: ví dụ, axit trifloaxetic (TFA), HCl trong dioxan, sự hydro hóa trên Pd-C trong các dung môi hữu cơ (như metanol hoặc etyl axetat), bo tris(trifloaxetat), và xyanogen bromua, và phản ứng trong dung dịch có sự tách và tinh chế các hợp chất trung gian là đã biết rõ trong lĩnh vực tổng hợp peptit và đều có thể áp dụng để điều chế hợp chất quan tâm.

Theo một số phương án, hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là hydro và hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 có công thức (6). Theo các phương án được ưu tiên, ba nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là hydro và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 có công thức (6). Theo một số phương án được ưu tiên, R^1 có công thức (6) và R^2 , R^3 , và R^4 là hydro.

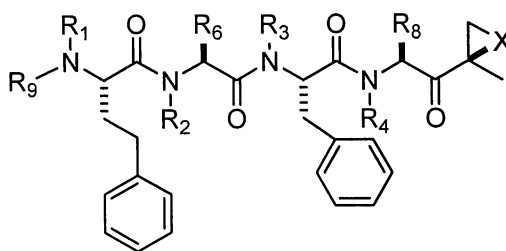
Theo một số phương án, R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo các phương án được ưu tiên, R^6 và R^8 là C_{1-6} alkyl và R^5 và R^7 là C_{1-6} aralkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^6 và R^8 là isobutyl, R^5 là 2-phenyletyl, và R^7 là phenylmetyl. Theo một số phương án, R^9 được chọn từ hydro, C_{1-6} axyl, hoặc nhóm bảo vệ. Theo các phương án được ưu tiên, R^9 là hydro hoặc axetyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^9 là axetyl.

Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^{10} là hydro và R^{11} là C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, R^{10} là hydro và R^{11} là metyl. Theo phương án được ưu tiên khác, cả R^{10} và R^{11} đều là hydro. Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} là C_{1-6} alkyl, cation kim loại, hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án được ưu tiên, R^{12} và R^{13} được chọn từ benzyl, *tert*-butyl, và cation natri. Theo các phương án được ưu tiên hơn, cả R^{12} và R^{13} đều là benzyl hoặc *tert*-butyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, ít nhất một nhóm trong số R^{12} và R^{13} là cation natri.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (5) có cấu trúc hóa học lập thể sau:



Theo các phương án được ưu tiên, peptit epoxyketon có công thức (7) hoặc muối được dụng của nó,



(7)

trong đó:

X là O;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (6), với điều kiện là ít nhất một nhóm trong số R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là nhóm có công thức (6);

R^6 và R^8 độc lập được chọn từ các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxy alkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thể, trong đó các nhóm thể có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dung của nó, este carboxylic, thiol, và thioete;

R^9 là nhóm axit amin khác, hydro, axyl, nhóm bảo vệ, aryl, hoặc heteroaryl, trong đó các nhóm thể có thể bao gồm halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, và C_{1-5} alkyl. Các nhóm bảo vệ đầu N thích hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp peptit, bao gồm *t*-butoxy cacbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmetoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl (trityl) và tricloetoxycarbonyl (Troc) và nhóm tương tự; và

Theo một số phương án, hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là hydro và hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 có công thức (6). Theo các phương án được ưu tiên, ba nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 là hydro và nhóm bất kỳ trong số các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 có công thức (6). Theo một số phương án được ưu tiên, R^1 có công thức (6) và R^2 , R^3 , và R^4 là hydro.

Theo một số phương án, R^6 và R^8 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo các phương án được ưu tiên, R^6 và R^8 là C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^6 và R^8 là isobutyl. Theo một số phương án, R^9 được chọn từ hydro, C_{1-6} axyl, hoặc nhóm bảo vệ. Theo các phương án được ưu tiên, R^9 là hydro hoặc axetyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, R^9 là axetyl.

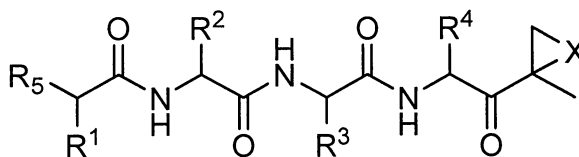
Theo một số phương án, R^{10} và R^{11} được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên, R^{10} là hydro và R^{11} là C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên khác, R^{10} là hydro và R^{11} là metyl. Theo phương án được ưu tiên khác, cả R^{10} và R^{11} đều là hydro. Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} là C_{1-6} alkyl, cation kim loại, hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án được ưu tiên, R^{12} và R^{13} được chọn từ benzyl, *tert*-butyl, và cation natri. Theo các phương án được ưu tiên hơn, cả R^{12} và R^{13} đều là benzyl hoặc *tert*-butyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, ít nhất một nhóm trong số R^{12} và R^{13} là cation natri.

Theo một số phương án, R^6 và R^8 là C_{1-6} alkyl. Theo các phương án được ưu

tiên, R^6 và R^8 là isobutyl. Theo các phương án được ưu tiên, R^9 là hydro hoặc axetyl. Theo các phương án được ưu tiên nhất, R^9 là axetyl. Theo phương án được ưu tiên, R^{10} là hydro và R^{11} là metyl. Theo phương án được ưu tiên khác, cả R^{10} và R^{11} đều là hydro. Theo một số phương án, R^{12} và R^{13} là C_{1-6} alkyl, cation kim loại, hoặc C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án được ưu tiên, R^{12} và R^{13} được chọn từ benzyl, *tert*-butyl, và cation natri. Theo các phương án được ưu tiên hơn, cả R^{12} và R^{13} đều là benzyl hoặc *tert*-butyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, ít nhất một nhóm trong số R^{12} và R^{13} là cation natri.

Nhóm 4

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (8) hoặc muối được dụng của nó,



(8)

trong đó:

mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O;

mỗi B độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O;

D không có mặt hoặc là C₁₋₈alkyl;

G được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl;

K không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu K không có mặt hoặc là C=O;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt hoặc được chọn từ O hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt;

X là O;

mỗi V độc lập không có mặt hoặc được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu V không có mặt hoặc là O;

W không có mặt hoặc độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn

nếu là O;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, và CHCO₂R¹⁰;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O;

mỗi nhóm R¹, R², R³, và R⁴ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, và R¹⁴DVKOC₁₋₃alkyl-, trong đó ít nhất một trong số R¹ và R³ là R¹⁴DVKOC₁₋₃alkyl-;

R⁵ là N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ được chọn từ hydro, OH, và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl;

R⁷ là nhóm axit amin khác, hydro, nhóm bảo vệ, aryl, hoặc heteroaryl, nhóm bất kỳ trong số các nhóm này tùy ý được thế bằng halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, C₁₋₅alkyl; hoặc R⁷ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroaralkyl, R⁸ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹¹Z-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl-, R⁸ZA-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heterocycliMZA-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₃N⁺-C₁₋₈alkyl-, heterocycliM-, carboxycycliM-, R¹¹SO₂C₁₋₈alkyl-, và R¹¹SO₂NH; hoặc

R⁶ và R⁷ cùng nhau là C₁₋₆alkyl-Y-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyl-ZA-C₁₋₆alkyl, A-C₁₋₆alkyl-ZA-C₁₋₆alkyl, A-C₁₋₆alkyl-A, hoặc C₁₋₆alkyl-A, tốt hơn nếu là C₁₋₂alkyl-Y-C₁₋₂alkyl, C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl, A-C₁₋₂alkyl-ZA-C₁₋₂alkyl, A-C₁₋₃alkyl-A, hoặc C₁₋₄alkyl-A để tạo thành vòng, tốt hơn nếu R⁶ là hydro và R⁷ là C₁₋₆alkyl;

R⁸ và R⁹ độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C₁₋₆alkyl, hoặc R⁸ và R⁹ cùng nhau là C₁₋₆alkyl để tạo thành vòng;

mỗi R¹⁰ độc lập được chọn từ hydro và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl;

mỗi R¹¹ độc lập được chọn từ hydro, OR¹⁰, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, carboxycycli, heterocycli, aryl, heteroaryl, C₁₋₆aralkyl, và C₁₋₆heteroaralkyl;

R¹⁴ được chọn từ hydro, (R¹⁵O)(R¹⁶O)P(=O)W-, R¹⁵GB-, heterocycli-, (R¹⁷)₂N-, (R¹⁷)₃N⁺-, R¹⁷SO₂GBG-, và R¹⁵GBC₁₋₈alkyl- trong đó gốc C₁₋₈alkyl tùy ý được thế bằng OH, C₁₋₈alkylW (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), aryl, heteroaryl, carboxycycli, heterocycli, và C₁₋₆aralkyl, tốt hơn nếu ít nhất một lần xuất

hiện của R^{14} không là hydro;

R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và C_{1-6} alkyl, hoặc R^{15} và R^{16} cùng nhau là C_{1-6} alkyl để tạo thành vòng; và

mỗi R^{17} độc lập được chọn từ hydro, OR^{10} , C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl;

với điều kiện là khi R_6 là H, L là $C=O$, và Q không có mặt, R^7 không là hydro, C_{1-6} alkyl, hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

D, G, V, K, và W được chọn sao cho không có liên kết nào là O-O, N-O, S-N, hoặc S-O.

Các nhóm bảo vệ đầu N thích hợp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp peptit, bao gồm *t*-butoxy cacbonyl (Boc), benzoyl (Bz), fluoren-9-ylmetoxycarbonyl (Fmoc), triphenylmetyl (trityl) và tricloetoxycarbonyl (Troc) và nhóm tương tự. Việc sử dụng các nhóm bảo vệ N khác nhau, ví dụ, nhóm benzyloxy cacbonyl hoặc nhóm *t*-butyloxycarbonyl (Boc), các chất phản ứng liên kết khác nhau, ví dụ, dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1,3-diisopropylcarbodiimide (DIC), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC), N-hydroxyazabenzotriazol (HATU), cacbonyldiimidazol, hoặc 1-hydroxybenzotriazol monohydrat (HOBT), và các điều kiện tách khác nhau: ví dụ, axit trifloaxetic (TFA), HCl trong dioxan, sự hydro hóa trên Pd/C trong các dung môi hữu cơ (ví dụ metanol hoặc etyl axetat), bo tris(trifloaxetat), và xyanogen bromua, và phản ứng trong dung dịch có sự tách và tinh chế các hợp chất trung gian là đã biết rõ trong lĩnh vực tổng hợp peptit, và đều có thể áp dụng để điều chế hợp chất quan tâm.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, và $R^{14}DVKOC_{1-3}$ alkyl- trong đó ít nhất một nhóm trong số R^1 và R^3 là $R^{14}DVKOC_{1-3}$ alkyl-. Theo các phương án được ưu tiên, một nhóm trong số R^1 và R^3 là C_{1-6} aralkyl và nhóm còn lại là $R^{14}DVKOC_{1-3}$ alkyl-, và R^2 và R^4 độc lập là nhóm C_{1-6} alkyl. Theo phương án được ưu tiên nhất, một nhóm trong số R^1 và R^3 là 2-phenyletyl hoặc phenylmetyl và nhóm còn lại là $R^{14}DVKOCH_2$ - hoặc $R^{14}DVKO(CH_3)CH$ -, và cả hai nhóm R^2 và R^4 đều là isobutyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{17} độc lập được chọn từ hydro, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R^7 được chọn từ hydro, nhóm axit amin khác, C_{1-6} axyl, nhóm bảo vệ, aryl, heteroaryl, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, C_{1-6} aralkyl, và C_{1-6} heteroaralkyl. Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl và R^7 được chọn từ butyl, alyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO_2 , Q không có mặt, và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl và aryl. Theo một số phương án, R^7 được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là $C=O$ và R^7 được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkenyl, C_{1-6} alkynyl, aryl, C_{1-6} aralkyl, heteroaryl, C_{1-6} heteroaralkyl, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{11}Z-C_{1-8}alkyl$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, heteroxycylMZA-C₁₋₈alkyl-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$, heteroxycylM-, carboxycylM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}alkyl-$, và $R^{11}SO_2NH-$. Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 là H.

Theo một số phương án, R^6 là C_{1-6} alkyl, R^7 là C_{1-6} alkyl, Q không có mặt, và L là $C=O$. Theo một số phương án, R^7 là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifloetyl, hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 là nhóm C_{1-6} aralkyl. Theo một số phương án này, R^7 được chọn từ 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxyphephenyl)metyl, (4-clophenyl)metyl, và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt, R^6 là C_{1-6} alkyl, và R^7 là aryl. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt hoặc O, và R^7 là nhóm $-(CH_2)_n$ carboxycyl. Theo một số phương án, R^7 là nhóm xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là $C=O$, Q không có mặt, Z là O, và R^7 được chọn từ $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{11}Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$,

$(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl$, và heteroxyclylMZAZ- $C_{1-8}alkyl-$. Theo một số phương án, R^7 là nhóm heteroxyclylMZAZ- $C_{1-8}alkyl-$ trong đó heteroxyclyl là nhóm oxodioxolenyl hoặc $N(R^{12})(R^{13})$ được thế hoặc không được thế, trong đó R^{12} và R^{13} cùng nhau là nhóm $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là nhóm $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 được chọn từ $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{10})_2NC_{1-8}alkyl$, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$, và heteroxyclyl-M-. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm $-C_{1-8}alkylN(R^{10})_2$ hoặc $-C_{1-8}alkylN^+(R^{10})_3$, trong đó R^{10} là nhóm $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án khác, R^7 là nhóm heteroxyclylM-, trong đó heteroxyclyl được chọn từ morpholino, piperidino, piperazino, và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là $C=O$, R^6 là nhóm $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và R^7 được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, xycloalkyl-M, $C_{1-6}araalkyl$, và $C_{1-6}heteroaraalkyl$. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH, và R^7 là $C_{1-6}alkyl$, trong đó $C_{1-6}alkyl$ được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và R^7 là $C_{1-6}aralkyl$, trong đó aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH, và R^7 là $C_{1-6}heteroaralkyl$, trong đó heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là $C=O$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZA-C_{1-6}alkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q và Y không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và $N-C_{1-6}alkyl$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Y không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{2-3}alkyl-A$.

Theo một số phương án, R^{14} là $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$. Theo một số phương án, D, V, K, và W không có mặt. Theo các phương án khác, V và K không có mặt, D là $C_{1-8}alkyl$, và W là O. Theo các phương án khác nữa, D là $C_{1-8}alkyl$, K là $C=O$, và V và

W là O.

Theo một số phương án, R^{14} là $R^{15}GB-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, G là O, D là $C_{1-8}alkyl$, V là O, và K là $C=O$.

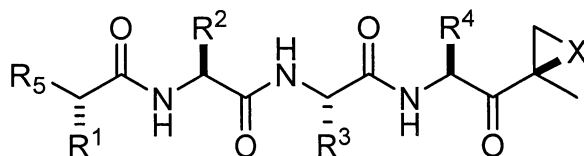
Theo một số phương án, R^{14} là heteroxyclyl-. Theo các phương án được ưu tiên này, D là $C_{1-8}alkyl$. Theo một số phương án này, V là O, K là $C=O$, và heteroxyclyl là oxodioxolenyl. Theo các phương án khác này, V không có mặt, K không có mặt hoặc là $C=O$, và heteroxyclyl là $N(R^{18})(R^{19})$, trong đó R^{18} và R^{19} cùng nhau là J-T-J, J-WB-J, hoặc B-J-T-J, T không có mặt hoặc được chọn từ O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, $CHCO_2R^{15}$, $C=O$, CF_2 , và CHF, và J không có mặt hoặc là $C_{1-3}alkyl$.

Theo một số phương án, R^{14} là $(R^{17})_2N-$ hoặc $(R^{17})_3N^+-$, và tốt hơn nếu V không có mặt. Theo các phương án được ưu tiên, D là $C_{1-8}alkyl$ và K không có mặt hoặc là $C=O$. Theo một số phương án trong đó V không có mặt và R^{14} là $(R^{17})_2N-$, D không có mặt, K không có mặt hoặc là $C=O$, tốt hơn nếu K là $C=O$.

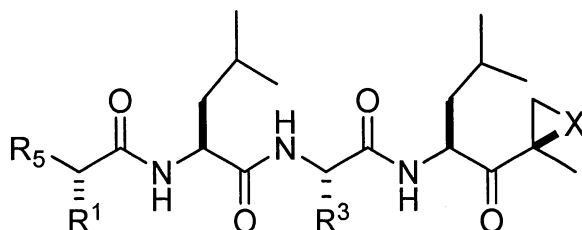
Theo một số phương án, R^{14} là $R^{17}SO_2GBG-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, D, V, và K không có mặt, và G là NH hoặc $NC_{1-6}alkyl$.

Theo một số phương án, R^{14} là $R^{15}GBC_{1-8}alkyl-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, G là O, và gốc $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế bằng OH, $C_{1-8}alkyl$ (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), $C_{1-8}alkylW$, aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heteroxyclyl, và $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án, gốc $C_{1-8}alkyl$ là C_1alkyl không được thế, được thế một lần hoặc hai lần.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (8) có cấu trúc hóa học lập thể sau:



Theo một số phương án được ưu tiên, peptit epoxyketon có công thức (9) hoặc muối được dụng của nó,



(9)

trong đó

mỗi A độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O;

mỗi B độc lập được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu là C=O;

D không có mặt hoặc là C₁₋₈alkyl;

G được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl;

K không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu K không có mặt hoặc là C=O;

L không có mặt hoặc được chọn từ C=O, C=S, và SO₂, tốt hơn nếu L không có mặt hoặc là C=O;

M không có mặt hoặc là C₁₋₈alkyl;

Q không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu Q không có mặt hoặc được chọn từ O hoặc NH, tốt nhất nếu Q không có mặt hoặc là O;

X là O;

mỗi V độc lập không có mặt hoặc được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu V không có mặt hoặc là O;

W không có mặt hoặc độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O;

Y không có mặt hoặc được chọn từ O, NH, N-C₁₋₆alkyl, S, SO, SO₂, CHOR¹⁰, và CHCO₂R¹⁰;

mỗi Z độc lập được chọn từ O, S, NH, và N-C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là O;

mỗi nhóm R¹ và R³ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, C₁₋₆aralkyl, và R¹⁴DVKOC₁₋₃alkyl-, trong đó ít nhất một nhóm trong số R¹ và R³ là R¹⁴DVKOC₁₋₃alkyl-;

R⁵ là N(R⁶)LQR⁷;

R⁶ được chọn từ hydro, OH, và C₁₋₆alkyl, tốt hơn nếu là C₁₋₆alkyl;

R⁷ là nhóm axit amin khác, hydro, nhóm bảo vệ, aryl, hoặc heteroaryl, nhóm bất kỳ trong số chúng tùy ý được thế bằng halogen, cacbonyl, nitro, hydroxy, aryl, C₁₋₅alkyl; hoặc R⁷ được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkenyl, C₁₋₆alkynyl, C₁₋₆aralkyl, C₁₋₆heteroaralkyl, R⁸ZA-C₁₋₈alkyl-, R¹¹Z-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-Z-C₁₋₈alkyl-, R⁸ZA-C₁₋₈alkyl-ZAZ-C₁₋₈alkyl-, heteroxyclylMZAZ-C₁₋₈alkyl-, (R⁸O)(R⁹O)P(=O)O-C₁₋₈alkyl-, (R¹⁰)₂N-C₁₋₈alkyl-,

$(R^{10})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$, heteroxyclylM-, carboxyclylM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}alkyl-$, và $R^{11}SO_2NH$; hoặc

R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZA-C_{1-6}alkyl$, $A-C_{1-6}alkyl-ZA-C_{1-6}alkyl$, $A-C_{1-6}alkyl-A$, hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, tốt hơn nếu là $C_{1-2}alkyl-Y-C_{1-2}alkyl$, $C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$, $A-C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$, $A-C_{1-3}alkyl-A$, hoặc $C_{1-4}alkyl-A$, để tạo thành vòng;

R^8 và R^9 độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và $C_{1-6}alkyl$, hoặc R^8 và R^9 cùng nhau là $C_{1-6}alkyl$, để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{10} độc lập được chọn từ hydro và $C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là $C_{1-6}alkyl$; và

mỗi nhóm R^{11} độc lập được chọn từ hydro, OR^{10} , $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$;

R^{14} được chọn từ hydro, $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W-$, $R^{15}GB-$, heteroxyclyl-, $(R^{17})_2N-$, $(R^{17})_3N^+-$, $R^{17}SO_2GBG-$, và $R^{15}GBC_{1-8}alkyl-$ trong đó gốc $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế bằng OH, $C_{1-8}alkylW$ (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), aryl, heteroaryl, carboxyclyl, heteroxyclyl, và $C_{1-6}aralkyl$, tốt hơn nếu ít nhất một lần xuất hiện của R^{14} không là hydro;

R^{15} và R^{16} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$, tốt hơn nếu được chọn từ hydro, cation kim loại, và $C_{1-6}alkyl$, hoặc R^{15} và R^{16} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl$, để tạo thành vòng;

mỗi nhóm R^{17} độc lập được chọn từ hydro, OR^{10} , $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxyclyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$;

với điều kiện là khi R_6 là H, L là C=O, và Q không có mặt, R^7 không là hydro, $C_{1-6}alkyl$, hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế; và

D, G, V, K, và W được chọn sao cho không có liên kết nào là O-O, N-O, S-N, hoặc S-O.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^1 và R^3 độc lập được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}hydroxyalkyl$, $C_{1-6}alkoxyalkyl$, aryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $R^{14}DVKOC_{1-3}alkyl-$ trong đó ít nhất một nhóm trong số R^1 và R^3 là $R^{14}DVKOC_{1-3}alkyl-$. Theo các phương án được ưu

tiên, một nhóm trong số R^1 và R^3 là $C_{1-6}aralkyl$ và nhóm còn lại là $R^{14}DVKOC_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên nhất, một nhóm trong số R^1 và R^3 là 2-phenyletyl hoặc phenylmetyl và nhóm còn lại là $R^{14}DVKCH_2-$ hoặc $R^{14}DVKOC(CH_3)CH-$.

Theo một số phương án, mỗi R^{11} độc lập được chọn từ hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$.

Theo một số phương án, mỗi R^{17} độc lập được chọn từ hydro, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, carboxycyl, heteroxycyl, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$.

Theo một số phương án, L và Q không có mặt và R^7 được chọn từ hydro, nhóm axit amin khác, $C_{1-6}axyl$, nhóm bảo vệ, aryl, heteroaryl, $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, $C_{1-6}aralkyl$, và $C_{1-6}heteroaralkyl$. Theo một số phương án này, R^6 là $C_{1-6}alkyl$ và R^7 được chọn từ butyl, alyl, propargyl, phenylmetyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, và 4-pyridyl.

Theo các phương án khác, L là SO_2 , Q không có mặt, và R^7 được chọn từ $C_{1-6}alkyl$ và aryl. Theo một số phương án này, R^7 được chọn từ metyl và phenyl.

Theo một số phương án, L là $C=O$ và R^7 được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkenyl$, $C_{1-6}alkynyl$, aryl, $C_{1-6}aralkyl$, heteroaryl, $C_{1-6}heteroaralkyl$, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{11}Z-C_{1-8}alkyl$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, heteroxycylMZA-C₁₋₈alkyl-, $(R^{10})_2N-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{10})_3N^+-C_{1-8}alkyl-$, heteroxycylM-, carboxycylM-, $R^{11}SO_2C_{1-8}alkyl-$, và $R^{11}SO_2NH-$. Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 là H.

Theo một số phương án, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, R^7 là $C_{1-6}alkyl$, Q không có mặt, và L là $C=O$. Theo một số phương án này, R^7 là etyl, isopropyl, 2,2,2-trifluoroetyl, hoặc 2-(metylsulfonyl)etyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 là $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án này, R^7 được chọn từ 2-phenyletyl, phenylmetyl, (4-metoxyphe-nyl)metyl, (4-clophenyl)metyl, và (4-flophenyl)metyl.

Theo các phương án khác, L là $C=O$, Q không có mặt, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, và R^7 là aryl. Theo một số phương án này, R^7 là phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, L là $C=O$, Q không có mặt hoặc O, và R^7 là nhóm

$-(CH_2)_n$ carboxycyl. Theo một số phương án này, R^7 là xyclopropyl hoặc xyclohexyl.

Theo một số phương án, L và A là $C=O$, Q không có mặt, Z là O, và R^7 được chọn từ $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-$, $R^{11}Z-C_{1-8}alkyl-$, $R^8ZA-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-ZAZ-C_{1-8}alkyl-$, $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-Z-C_{1-8}alkyl$, và heteroxycylM $ZAZ-C_{1-8}alkyl-$. Theo một số phương án này, R^7 là heteroxycylM $ZAZ-C_{1-8}alkyl-$ trong đó heteroxycyl là nhóm oxodioxolenyl hoặc $N(R^{12})(R^{13})$ được thế hoặc không được thế, trong đó R^{12} và R^{13} cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, tốt hơn nếu là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$, để tạo thành vòng.

Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q không có mặt, và R^7 được chọn từ các nhóm $(R^8O)(R^9O)P(=O)O-C_{1-8}alkyl-$, $(R^{10})_2NC_{1-8}alkyl$, $(R^{10})_3N^+(CH_2)_n-$, và heteroxycyl-M-. Theo một số phương án này, R^7 là nhóm $-C_{1-8}alkylN(R^{10})_2$ hoặc $-C_{1-8}alkylN^+(R^{10})_3$, trong đó R^{10} là $C_{1-6}alkyl$. Theo một số phương án khác, R^7 là heteroxycylM-, trong đó heteroxycyl được chọn từ morpholino, piperidino, piperazino, và pyrrolidino.

Theo một số phương án, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và R^7 được chọn từ $C_{1-6}alkyl$, xycloalkyl-M, $C_{1-6}araalkyl$, và $C_{1-6}heteroaraalkyl$. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH, và R^7 là $C_{1-6}alkyl$, trong đó $C_{1-6}alkyl$ được chọn từ metyl, etyl, và isopropyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH và R^7 là $C_{1-6}aralkyl$, trong đó aralkyl là phenylmetyl. Theo các phương án khác, L là $C=O$, R^6 là $C_{1-6}alkyl$, Q được chọn từ O và NH, và R^7 là $C_{1-6}heteroaralkyl$, trong đó heteroaralkyl là (4-pyridyl)metyl.

Theo một số phương án, L không có mặt hoặc là $C=O$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-6}alkyl-Y-C_{1-6}alkyl$, $C_{1-6}alkyl-ZA-C_{1-6}alkyl$, hoặc $C_{1-6}alkyl-A$, để tạo thành vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, L là $C=O$, Q và Y không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và Q không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Q không có mặt, Y được chọn từ NH và $N-C_{1-6}alkyl$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L là $C=O$, Y không có mặt, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-3}alkyl-Y-C_{1-3}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$, và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{1-2}alkyl-ZA-C_{1-2}alkyl$. Theo phương án được ưu tiên khác, L và A là $C=O$ và R^6 và R^7 cùng nhau là $C_{2-3}alkyl-A$.

Theo một số phương án, R^{14} là $(R^{15}O)(R^{16}O)P(=O)W^-$. Theo một số phương án này, D, V, K, và W không có mặt. Theo các phương án khác, V và K không có mặt, D là $C_{1-8}alkyl$, và W là O. Theo các phương án khác nữa, D là $C_{1-8}alkyl$, K là $C=O$, và V và W là O.

Theo một số phương án, R^{14} là $R^{15}GB^-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, G là O, D là $C_{1-8}alkyl$, V là O, và K là $C=O$.

Theo một số phương án, R^{14} là heterocyclyl-. Theo các phương án được ưu tiên này, D là $C_{1-8}alkyl$. Theo một số phương án này, V là O, K là $C=O$, và heterocyclyl là oxodioxolenyl. Theo các phương án khác này, V không có mặt, K không có mặt hoặc là $C=O$, và heterocyclyl là $N(R^{18})(R^{19})$, trong đó R^{18} và R^{19} cùng nhau là J-T-J, J-WB-J, hoặc B-J-T-J, T không có mặt hoặc được chọn từ O, NR^{17} , S, SO, SO_2 , $CHOR^{17}$, $CHCO_2R^{15}$, $C=O$, CF_2 , và CHF, và J không có mặt hoặc là $C_{1-3}alkyl$.

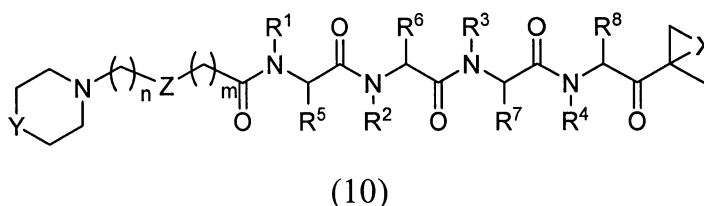
Theo một số phương án, R^{14} là $(R^{17})_2N^-$ hoặc $(R^{17})_3N^+$, và tốt hơn nếu V không có mặt. Theo các phương án được ưu tiên, D là $C_{1-8}alkyl$ và K không có mặt hoặc là $C=O$. Theo một số phương án trong đó V không có mặt và R^{14} là $(R^{17})_2N^-$, D không có mặt, K không có mặt hoặc là $C=O$, tốt hơn nếu K là $C=O$.

Theo một số phương án, R^{14} là $R^{17}SO_2GBG^-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, D, V, và K không có mặt, và G là NH hoặc $NC_{1-6}alkyl$.

Theo một số phương án, R^{14} là $R^{15}GBC_{1-8}alkyl^-$. Theo các phương án được ưu tiên, B là $C=O$, G là O, và gốc $C_{1-8}alkyl$ tùy ý được thế bằng OH, $C_{1-8}alkyl$ (tùy ý được thế bằng halogen, tốt hơn nếu là flo), $C_{1-8}alkylW$, aryl, heteroaryl, carboxycyclyl, heterocyclyl, và $C_{1-6}aralkyl$. Theo một số phương án, gốc $C_{1-8}alkyl$ là C_1alkyl không được thế, được thế một lần hoặc hai lần.

Nhóm 5

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (10) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó

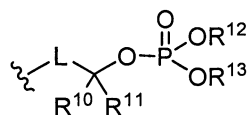
L không có mặt hoặc được chọn từ $-CO_2$ hoặc $-C(=S)O$;

X là O;

Y là NH, N-alkyl, O, hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là N-alkyl, O, hoặc $C(R^9)_2$;

Z là O hoặc $C(R^9)_2$, tốt hơn nếu là $C(R^9)_2$;

các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (11), tốt hơn nếu các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro;



(11)

mỗi nhóm R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , và R^9 độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thể, trong đó các nhóm thể có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxylic, thiol, và thioete, tốt hơn nếu R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là hydro, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl và mỗi nhóm R^9 là H;

nhóm R^{10} và R^{11} độc lập được chọn từ hydro và C_{1-6} alkyl, hoặc nhóm R^{10} và R^{11} cùng nhau tạo thành vòng cacbon hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh;

nhóm R^{12} và R^{13} độc lập được chọn từ hydro, cation kim loại, C_{1-6} alkyl, và C_{1-6} aralkyl, hoặc nhóm R^{12} và R^{13} cùng nhau là C_{1-6} alkyl, để tạo thành vòng;

m là số nguyên từ 0 đến 2; và

n là số nguyên từ 0 đến 2, tốt hơn nếu bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro. Theo một số phương án, R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl và nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro, cả hai nhóm R^6 và R^8 đều là isobutyl, nhóm R^5 là phenyletyl, và nhóm R^7 là phenylmetyl.

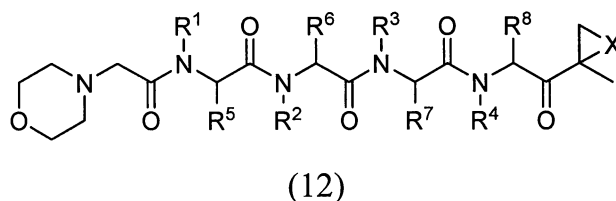
Theo một số phương án, R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thể,

trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, alkyl, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxylic, thiol, và thioete. Theo một số phương án, ít nhất một nhóm trong số R^5 và R^7 là C_{1-6} aralkyl được thế bằng alkyl, tốt hơn nữa nếu được thế bằng perhaloalkyl. Theo một số phương án, R^7 là nhóm C_{1-6} aralkyl được thế bằng triflometyl.

Theo một số phương án, Y được chọn từ N-alkyl, O, và CH_2 . Theo một số phương án, Z là CH_2 , và m và n đều bằng 0. Theo một số phương án khác, Z là CH_2 , m bằng 0, và n bằng 2 hoặc 3. Theo các phương án khác nữa, Z là O, m bằng 1, và n bằng 2.

Nhóm 6

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (12) hoặc muối được dụng của nó,



trong đó X là O;

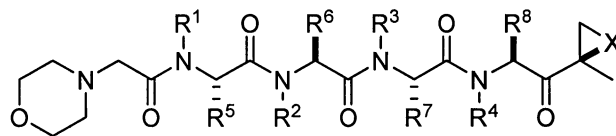
các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (11), tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro; và

các nhóm R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxylic, thiol, và thioete, tốt hơn nếu các nhóm R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl và các nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl.

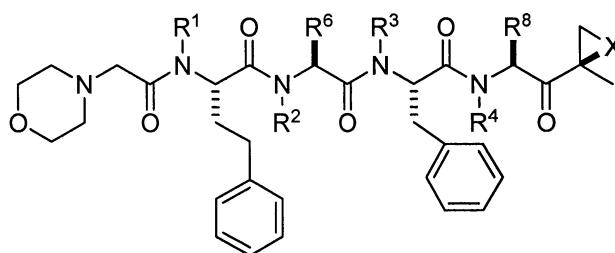
Theo một số phương án, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro. Theo một số phương án, các nhóm R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl và các nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro, cả hai nhóm R^6 và R^8 đều là isobutyl, nhóm R^5 là phenyletyl, và nhóm R^7 là phenylmethyl.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (12) có cấu trúc hóa học lập thể sau:



Theo một số phương án được ưu tiên, peptit epoxyketon có công thức (13) hoặc muối được dụng của nó,



(13)

trong đó:

X là O;

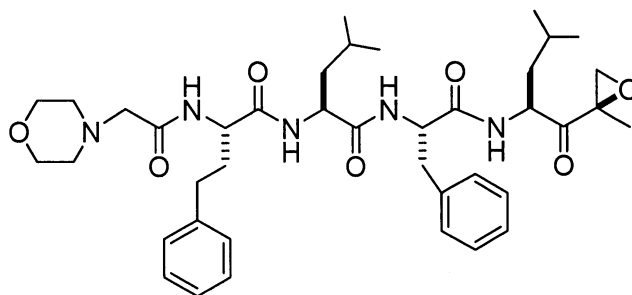
các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (11), tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro; và

R^6 và R^8 độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dụng của nó, este carboxylic, thiol, và thioete, tốt hơn nếu các nhóm R^6 và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án, các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro. Theo một số phương án, nhóm R^6 và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro, và cả hai nhóm R^6 và R^8 đều là isobutyl.

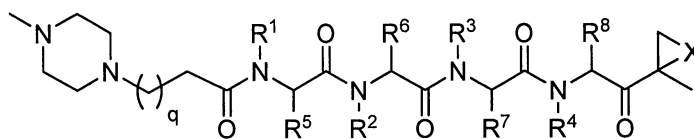
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (13) có công thức sau đây:



Hợp chất 1

Nhóm 7

Theo một số phương án, peptit epoxyketon có công thức (14) hoặc muối được dựng của nó



(14)

trong đó

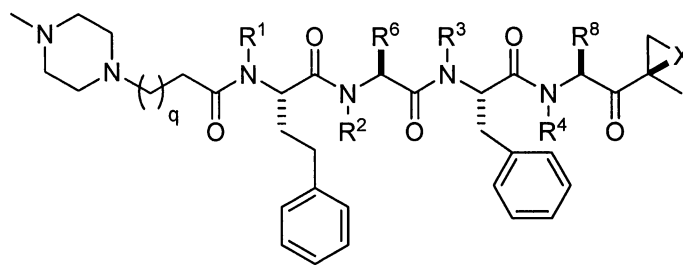
X là O;

R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức II, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu tất cả các nhóm R^1 , R^2 , R^3 , và R^4 đều là hydro;

R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, C_{1-6} alkoxyalkyl, aryl, và C_{1-6} aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dựng của nó, este carboxylic, thiol, và thioete, tốt hơn nếu các nhóm R^5 , R^6 , R^7 , và R^8 độc lập được chọn từ C_{1-6} alkyl, C_{1-6} hydroxyalkyl, và C_{1-6} aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R^6 và R^8 độc lập là C_{1-6} alkyl, và nhóm R^5 và R^7 độc lập là C_{1-6} aralkyl; và

q là số nguyên từ 0 đến 3.

Theo một số phương án được ưu tiên, peptit epoxyketon có công thức (15) hoặc muối được dựng của nó,



(15)

trong đó:

X là O;

các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ độc lập được chọn từ hydro và nhóm có công thức (15), tốt hơn nếu tất cả các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ đều giống nhau, tốt hơn nữa nếu tất cả các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ đều là hydro;

R⁶ và R⁸ độc lập được chọn từ hydro và các nhóm C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, C₁₋₆alkoxyalkyl, aryl, và C₁₋₆aralkyl tùy ý được thế, trong đó các nhóm thế có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, amit, amin, axit carboxylic hoặc muối được dung của nó, este carboxylic, thiol, và thioete, tốt hơn nếu các nhóm R⁶ và R⁸ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, và C₁₋₆aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R⁶ và R⁸ độc lập là C₁₋₆alkyl; và

q là số nguyên từ 0 đến 3.

Theo một số phương án, tất cả các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ đều giống nhau, tốt hơn nếu tất cả các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ đều là hydro. Theo một số phương án này, R⁶ và R⁸ độc lập được chọn từ C₁₋₆alkyl, C₁₋₆hydroxyalkyl, và C₁₋₆aralkyl, tốt hơn nữa nếu các nhóm R⁶ và R⁸ độc lập là C₁₋₆alkyl.

Theo một số phương án được ưu tiên, tất cả các nhóm R¹, R², R³, và R⁴ đều là hydro, và cả hai nhóm R⁶ và R⁸ đều là isobutyl.

Thuật ngữ “C_{x-y}alkyl” dùng để chỉ các nhóm hydrocacbon no được thế hoặc không được thế, bao gồm các nhóm alkyl có mạch thẳng và mạch nhánh, chứa từ x đến y nguyên tử cacbon trong mạch, kể cả các nhóm haloalkyl như triflometyl và 2,2,2-trifloetyl, v.v.. C₀alkyl dùng để chỉ hydro khi nhóm này ở vị trí tận cùng và là liên kết nếu ở trong. Thuật ngữ “C_{2-y}alkenyl” và “C_{2-y}alkynyl” dùng để chỉ các nhóm béo không no được thế hoặc không được thế có chiều dài và khả năng thế tương tự với các nhóm alkyl đã mô tả trên đây, nhưng chúng chứa ít nhất một liên kết đôi hoặc ba tương ứng.

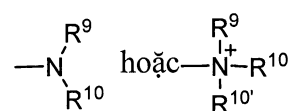
Thuật ngữ “alkoxy” dùng để chỉ nhóm alkyl được liên kết với oxy. Các nhóm

alkoxy làm đại diện bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, tert-butoxy và nhóm tương tự. Thuật ngữ “ete” là hai hydrocacbon được liên kết cộng hóa trị bởi oxy. Do đó, nhóm thế của alkyl làm cho alkyl là ete hoặc giống với alkoxy.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkoxyalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm alkoxy để tạo ra ete.

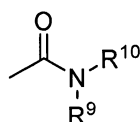
Thuật ngữ “C₁₋₆aralkyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm aryl.

Thuật ngữ “amin” và “amino” là đã biết trong lĩnh vực này và dùng để chỉ cả amin no và chưa no và các muối của chúng, ví dụ gốc có thể được thể hiện bởi công thức chung:



trong đó mỗi nhóm R⁹, R¹⁰ và R^{10'} độc lập là hydro, alkyl, alkenyl, -(CH₂)_m-R⁸ hoặc nhóm R⁹ và R¹⁰ cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử trong cấu trúc vòng; nhóm R⁸ là aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxyclyl hoặc polyxyclyl; và m bằng 0 hoặc là số nguyên từ 1 đến 8. Theo các phương án được ưu tiên, chỉ một nhóm R⁹ hoặc R¹⁰ có thể là cacbonyl, ví dụ nhóm R⁹, R¹⁰ và nitơ cùng nhau không tạo thành imit. Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên hơn, mỗi nhóm R⁹ và R¹⁰ (và tùy ý là R^{10'}) độc lập là hydro, alkyl, alkenyl hoặc -(CH₂)_m-R⁸. Theo một số phương án, nhóm amino là bazơ, có nghĩa là dạng proton hóa có giá trị pK_a ≥ 7,00.

Thuật ngữ “amit” và “amido” là đã biết trong lĩnh vực này dưới dạng nhóm cacbonyl được thế amino và bao gồm gốc có thể được thể hiện bởi công thức chung:



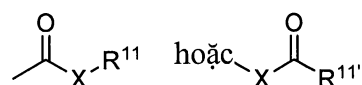
trong đó nhóm R⁹, R¹⁰ là như đã xác định trên đây. Các phương án được ưu tiên của amit sẽ không bao gồm imit có thể không bền.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây bao gồm các nhóm thơm có một vòng được thế hoặc không được thế có 5, 6 và 7 cạnh, trong đó mỗi nguyên tử của vòng đều là cacbon. Thuật ngữ “aryl” còn bao gồm hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng, trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất

một trong số các vòng là vòng thơm, ví dụ các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm aryl bao gồm benzen, naphtalen, phenanthren, phenol, anilin và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “vòng cacbon” và “carboxyclyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng không thơm được thế hoặc không được thế, trong đó mỗi nguyên tử của vòng đều là cacbon. Thuật ngữ “vòng cacbon” và “carboxyclyl” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng, trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng cacbon, ví dụ, các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl.

Thuật ngữ “cacbonyl” là đã biết trong lĩnh vực này và bao gồm các gốc như có thể được thể hiện bằng công thức chung:



trong đó X là liên kết hoặc là oxy hoặc lưu huỳnh, và nhóm R^{11} là hydro, alkyl, alkenyl, $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$ hoặc muối được dùng, $\text{R}^{11'}$ là hydro, alkyl, alkenyl hoặc $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^8$, trong đó m và R^8 là như đã xác định trên đây. Khi X là oxy và nhóm R^{11} hoặc $\text{R}^{11'}$ không là hydro, công thức này là “este”. Khi X là oxy và R^{11} là hydro, công thức này là “axit carboxylic”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “enzym” có thể là toàn bộ hoặc một phần phân tử protein bất kỳ thực hiện phản ứng hóa học theo kiểu xúc tác. Các enzym này có thể là enzym nguyên chất, enzym dung hợp, tiền enzym, apoenzym, enzym biến tính, enzym farnesyl hóa, enzym ubiquitin hóa, enzym axyl béo, enzym gerangeranyl hóa, enzym liên kết GPI, enzym liên kết lipit, enzym prenyl hóa, enzym tự nhiên hoặc enzym đột biến được tạo ra bằng phương pháp nhân tạo, enzym cải biến ở mạch bên hoặc mạch chính, enzym có trình tự dẫn đầu, và enzym tạo phức với chất không là protein, như proteoglycan, proteoliposom. Enzym có thể được tạo ra bằng cách bất kỳ, bao gồm phương pháp biểu hiện tự nhiên, biểu hiện có gen khởi đầu, tạo dòng, tổng hợp peptit dựa trên chất rắn và dung dịch khác nhau, và phương pháp tương tự mà chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết.

Thuật ngữ “ C_{1-6} heteroaralkyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nhóm heteroaryl.

Thuật ngữ “heteroaryl” bao gồm các cấu trúc vòng thơm có từ 5 đến 7 cạnh, được thế hoặc không được thế, tốt hơn nếu là vòng có từ 5 đến 6 cạnh, cấu trúc vòng của nó có từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Thuật ngữ “heteroaryl” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng, trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một trong số các vòng là vòng dị thơm, ví dụ các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm heteroaryl bao gồm, ví dụ pyrol, furan, thiophen, imidazol, oxazol, thiazol, triazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyridazin và pyrimidin và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “nguyên tử khác loại” như được sử dụng ở đây có nghĩa là nguyên tử của thành phần bất kỳ không phải là cacbon hoặc hydro. Các nguyên tử được ưu tiên là nitơ, oxy, phospho và lưu huỳnh.

Thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” dùng để chỉ các cấu trúc vòng không thơm có từ 3 đến 10 cạnh, được thế hoặc không được thế, tốt hơn nếu các vòng có từ 3 đến 7 cạnh, cấu trúc vòng của nó có từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Các thuật ngữ “heteroxyclyl” hoặc “nhóm dị vòng” còn bao gồm các hệ vòng đa vòng có hai hoặc nhiều vòng có vòng trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, trong đó ít nhất một vòng là dị vòng, ví dụ về các vòng có vòng khác có thể là xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl. Các nhóm heteroxyclyl bao gồm, ví dụ tetrahydrofuran, piperidin, piperazin, pyrrolidin, morpholin, lacton, lactam và nhóm tương tự.

Thuật ngữ “C₁₋₆heteroxycloalkyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm heteroxyclyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆hydroxyalkyl” dùng để chỉ nhóm C₁₋₆alkyl được thế bằng nhóm hydroxy.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất ức chế ” dùng để chỉ hợp chất có tác dụng khóa hoặc làm giảm hoạt tính của enzym (ví dụ, ức chế sự phân giải protein của cơ chất peptit sinh huỳnh quang chuẩn). Chất ức chế có thể có tác dụng ức chế cạnh tranh hoặc không cạnh tranh. Chất ức chế có thể có thể gắn thuận nghịch hoặc không thuận nghịch, và do đó thuật ngữ này bao gồm các hợp chất là cơ chất tự sát của enzym. Chất ức chế có thể làm thay đổi một hoặc nhiều vị trí ở trên hoặc gần vị trí hoạt tính của enzym, hoặc nó có thể gây ra sự thay đổi hình dạng ở một nơi khác của

enzym.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “peptit” không chỉ bao gồm liên kết amit chuẩn với các nhóm thế α chuẩn, mà còn bao gồm các chất tương tự peptit thường được sử dụng, các liên kết được cải biến khác, các mạch bên không có trong tự nhiên, và các cải biến mạch bên như được mô tả chi tiết dưới đây.

Thuật ngữ “polyxyclyl” hoặc “đa vòng” dùng để chỉ hai hoặc nhiều vòng (ví dụ, xycloalkyl, xycloalkenyl, xycloalkynyl, aryl, heteroaryl, và/hoặc heteroxyclyl) trong đó hai hoặc nhiều cacbon là chung cho hai vòng liền kề, ví dụ các vòng là “vòng ngưng tụ”. Mỗi vòng của vòng đa vòng có thể được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “phòng bệnh” là đã biết trong lĩnh vực này, và khi được sử dụng liên quan đến một tình trạng, như tái phát cục bộ (ví dụ, tình trạng đau), bệnh như bệnh ung thư, phức hợp hội chứng như bệnh suy tim hoặc tình trạng bệnh bất kỳ khác, là đã biết rõ trong lĩnh vực này, và bao gồm việc sử dụng được phẩm có tác dụng làm giảm tần suất triệu chứng, hoặc làm chậm sự khởi phát triệu chứng của tình trạng bệnh ở đối tượng so với đối tượng không sử dụng được phẩm này. Do đó, việc phòng bệnh ung thư bao gồm, ví dụ, việc làm giảm số khối u ung thư có thể phát hiện được trong nhóm bệnh nhân được điều trị dự phòng so với nhóm đối chứng không được điều trị, và/hoặc làm chậm sự xuất hiện các khối u ung thư có thể phát hiện được ở nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị, ví dụ, ở mức có ý nghĩa về mặt thống kê và/hoặc lâm sàng. Việc ngăn ngừa tình trạng nhiễm trùng bao gồm, ví dụ, làm giảm số lần chẩn đoán bị nhiễm trùng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị, và/hoặc làm chậm sự khởi phát triệu chứng của tình trạng nhiễm trùng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị. Việc ngăn ngừa tình trạng đau bao gồm, ví dụ, làm giảm mức độ đau, hoặc theo cách khác làm chậm cảm nhận đau của đối tượng trong nhóm được điều trị so với nhóm đối chứng không được điều trị.

Thuật ngữ “tiền dược chất” bao gồm hợp chất mà trong điều kiện sinh lý được chuyển hóa thành chất có hoạt tính điều trị. Phương pháp thông thường để điều chế tiền dược chất là đưa các gốc được chọn vào, các gốc này được thủy phân trong điều kiện sinh lý để tạo ra phân tử cần thiết. Theo các phương án khác, tiền dược chất được chuyển hóa nhờ hoạt tính enzym của động vật chủ.

Thuật ngữ “điều trị chữa bệnh hoặc phòng bệnh” là đã biết trong lĩnh vực này

và bao gồm việc cho vật chủ sử dụng một hoặc nhiều dược phẩm. Nếu dược phẩm được sử dụng trước khi có biểu hiện lâm sàng của tình trạng không mong muốn (ví dụ, bệnh hoặc tình trạng không mong muốn khác của động vật chủ) thì việc điều trị là điều trị phòng bệnh (tức là nó bảo vệ vật chủ chống lại sự phát triển của tình trạng không mong muốn), trong khi nếu dược phẩm được sử dụng sau khi đã biểu hiện tình trạng không mong muốn thì việc điều trị là điều trị chữa bệnh (tức là việc điều trị nhằm loại bỏ, cải thiện hoặc ổn định tình trạng không mong muốn hiện có hoặc tác dụng phụ của nó).

Thuật ngữ “proteasom” như được sử dụng ở đây dùng để chỉ proteasom miễn dịch và proteasom cơ định.

Thuật ngữ “được thế” dùng để chỉ gốc có các nhóm thế thay thế hydro trên một hoặc nhiều cacbon của khung chính. Cần hiểu rằng thuật ngữ “sự thay thế” hoặc “được thế bằng” có điều kiện tuyệt đối cần thiết là sự thay thế này phải theo hóa trị cho phép của nguyên tử được thế và nhóm thế và sự thay thế này làm cho hợp chất bền, ví dụ không gây ra sự chuyển hóa tự động như bằng cách sắp xếp lại, tạo vòng, loại bỏ, v.v.. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “được thế” được hiểu là bao gồm tất cả các nhóm thế chấp nhận được của hợp chất hữu cơ. Theo nghĩa rộng, các nhóm thế chấp nhận được bao gồm các nhóm thế thơm và không thơm, không có vòng và có vòng, mạch nhánh và không phân nhánh, vòng cacbon và dị vòng của các hợp chất hữu cơ. Các nhóm thế chấp nhận được có thể là một hoặc nhiều hợp chất hữu cơ thích hợp, giống nhau hoặc khác nhau. Theo mục đích của sáng chế này, các nguyên tử khác loại như nitro có thể có các nhóm thế hydro và/hoặc các nhóm thế chấp nhận được bất kỳ của hợp chất hữu cơ đã mô tả ở đây thỏa mãn hóa trị của các nguyên tử khác loại. Các nhóm thế có thể bao gồm, ví dụ, halogen, hydroxyl, cacbonyl (ví dụ như carboxyl, alkoxycarbonyl, formyl hoặc axyl), thiocarbonyl (ví dụ thioeste, thioaxetat hoặc thioformat), alkoxyl, phosphoryl, phosphat, phosphonat, phosphinat, amin, amido, amidin, imin, xyano, nitro, azido, sulfhydryl, alkylthio, sulfat, sulfonat, sulfamoyl, sulfonamido, sulfonyl, heteroxyclyl, aralkyl hoặc gốc thơm hoặc dị thơm. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng chính các gốc được thế trên mạch hydrocacbon có thể được thế, khi thích hợp.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị” của hợp chất đối với phương pháp điều trị cho đối tượng dùng để chỉ lượng (các) hợp chất trong chế phẩm mà khi

được sử dụng làm một phần chế độ liều mong muốn (cho động vật có vú, tốt hơn nếu là người) sẽ làm giảm triệu chứng, cải thiện tình trạng hoặc làm chậm sự khởi phát tình trạng bệnh theo các tiêu chuẩn chấp nhận được về mặt lâm sàng đối với rối loạn hoặc tình trạng bệnh cần được điều trị hoặc mục đích mỹ phẩm, ví dụ với tỷ lệ lợi ích/nguy cơ hợp lý có thể áp dụng cho việc điều trị bệnh bất kỳ.

Thuật ngữ “thioete” dùng để chỉ nhóm alkyl, như đã xác định trên đây, được liên kết với gốc lưu huỳnh. Theo các phương án được ưu tiên, “thioete” được thể hiện bởi -S-alkyl. Các nhóm thioete làm đại diện bao gồm metylthio, etylthio và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “việc điều trị” bao gồm việc làm đảo ngược, làm giảm hoặc làm dừng các triệu chứng, dấu hiệu lâm sàng và bệnh lý cơ bản của bệnh theo cách làm cải thiện hoặc làm ổn định bệnh của đối tượng.

Điều trị kết hợp

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất ức chế HDAC (ví dụ, Trichostatin A, depsipeptit, apixidin, A-161906, scriptait, PXD-101, CHAP, axit butyric, depudexin, oxamflatin, phenylbutyrat, axit valproic, SAHA (Vorinostat), MS275 (N-(2-Aminophenyl)-4-[N-(pyridin-3-ylmethoxy-cacbonyl)aminometyl]benzamid), LAQ824/LBH589, CI994, và MGCD0103). Theo một số phương án, chất điều trị khác là SAHA (axit suberoylanilit hydroxamic).

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất kháng sinh (ví dụ, dactinomycin (actinomycin D), daunorubicin, doxorubicin và idarubicin). Theo một số phương án, chất điều trị khác là doxorubicin. Theo một số phương án này, chất điều trị khác là Doxil.

Theo một số phương án, chất điều trị khác là taxan (ví dụ, paclitaxel và doxorubicin).

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất alkyl hóa chống tăng sinh/chống nguyên phân như hơi cay nitơ (ví dụ, mecloetamin, ifosphamit, xyclophosphamit và chất tương tự, melphalan, và clorambuxil). Theo một số phương án này, chất điều trị khác là xyclophosphamit hoặc melphalan.

Theo một số phương án, chất điều trị khác là phức chất phối trí platin (ví dụ, xisplatin và carboplatin). Theo một số phương án, chất điều trị khác là carboplatin.

Theo một số phương án, chất điều trị khác là steroid (ví dụ, hydrocortison,

dexametason, metylprednisolon và prednisolon). Theo một số phương án, chất điều trị khác là dexametason.

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất điều biến miễn dịch (ví dụ, thalidomit, CC-4047 (Actimit), và lenalidomit (Revlimit). Theo một số phương án, chất điều trị khác là lenalidomit.

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất ức chế topoisomeraza (ví dụ, irinotecan, topotecan, camptothecin, lamellarin D, và etoposid).

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất ức chế m-TOR (ví dụ, CCI-779, AP23573 và RAD-001).

Theo một số phương án, chất điều trị khác là chất ức chế protein kinaza (ví dụ, sorafenib, imatinib, dasatinib, sunitinib, pazopanib, và nilotinib). Theo một số phương án, chất ức chế protein kinaza là sorafenib.

Việc sử dụng peptit epoxyketon có thể trước hoặc sau chất điều trị khác từ vài phút đến vài ngày. Theo một số phương án, peptit epoxyketon và chất điều trị khác có thể được sử dụng cách nhau khoảng 1 phút, 5 phút, 10 phút, 30 phút, 60 phút, 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ, 8 giờ, 10 giờ, 12 giờ, 18 giờ, 24 giờ, 36 giờ, hoặc thậm chí khoảng 48 giờ, hoặc lâu hơn. Tốt hơn, nếu việc sử dụng peptit epoxyketon và chất điều trị khác sẽ cách nhau khoảng 1 phút, 5 phút, 30 phút, hoặc thậm chí khoảng 60 phút.

Theo một số phương án, peptit epoxyketon và chất điều trị khác có thể được sử dụng theo các chế độ dùng liều khác nhau (ví dụ, peptit epoxyketon, ví dụ có thể được sử dụng một lần một ngày trong khi chất điều trị khác có thể được sử dụng chỉ ba tuần một lần) sao cho trong một số trường hợp, việc sử dụng peptit epoxyketon và chất điều trị khác sẽ cách nhau khoảng 60 phút, trong khi trong các trường hợp khác, việc sử dụng peptit epoxyketon và chất điều trị khác sẽ cách nhau khoảng vài ngày hoặc thậm chí vài tuần.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chế độ liều” là chế độ định trước của một hoặc nhiều chất điều trị để điều trị bệnh ung thư. Do đó, khi chất điều trị được sử dụng “một mình”, chế độ liều không bao gồm việc sử dụng chất điều trị khác để điều trị bệnh ung thư.

Theo một số phương án, hỗn hợp như được mô tả ở đây có thể có bản chất tác dụng hiệp đồng, nghĩa là tác dụng điều trị của hỗn hợp gồm peptit epoxyketon và (các) chất điều trị khác là cao hơn tổng các tác dụng riêng rẽ.

Theo một số phương án, hỗn hợp như được mô tả ở đây có thể có bản chất cộng tính, nghĩa là tác dụng điều trị của hỗn hợp gồm peptit epoxyketon và (các) chất điều trị khác là cao hơn tác dụng của từng chất riêng rẽ (tức là tác dụng điều trị bằng tổng các tác dụng riêng rẽ).

Các hợp chất được mô tả ở đây có thể được sử dụng ở các dạng khác nhau, tùy thuộc vào rối loạn cần điều trị và độ tuổi, tình trạng bệnh, và thể trọng của bệnh nhân, như đã biết rõ trong lĩnh vực này. Ví dụ, khi các hợp chất cần được sử dụng qua đường miệng, chúng có thể được bào chế dưới dạng viên nén, viên nang, hạt, bột, hoặc sirô; hoặc để sử dụng ngoài đường tiêu hóa, chúng có thể được bào chế dưới dạng thuốc tiêm (qua đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, hoặc đường dưới da), hoặc thuốc truyền giọt. Các dạng này có thể được bào chế bằng cách thông thường và nếu muốn, hoạt chất có thể được trộn với chất phụ gia hoặc tá dược thông thường bất kỳ, ví dụ như chất kết dính, chất gây rã, chất làm trơn, chất làm nhẹ, chất hòa tan, chất trợ tạo hỗn dịch, chất nhũ hóa, chất bao, cyclodextrin, và/hoặc chất đệm. Liều dùng sẽ thay đổi tùy thuộc vào các triệu chứng, độ tuổi và thể trọng của bệnh nhân, tính chất và mức độ nghiêm trọng của rối loạn cần được điều trị hoặc ngăn ngừa, đường sử dụng và dạng dược chất. Lượng hoạt chất có thể được kết hợp với chất mang để sản xuất dạng liều đơn sẽ thường là lượng hợp chất để tạo ra hiệu quả điều trị bệnh.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa chất ức chế proteasom gần như không tan, cyclodextrin và tùy ý, chất đệm. Dược phẩm này thường chứa lượng hữu hiệu về mặt dược của chất ức chế proteasom, ví dụ, lượng làm cải thiện hiệu quả đối với bệnh ung thư, khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Theo một số phương án, peptit epoxyketon và chất điều trị khác có thể ở cùng dạng (ví dụ, cả hai chất này có thể được sử dụng dưới dạng viên nén hoặc cả hai chất này có thể được sử dụng qua đường trong cơ) trong khi theo một số phương án khác, peptit epoxyketon và chất điều trị khác có thể ở các dạng khác nhau (ví dụ một chất có thể được sử dụng dưới dạng viên nén trong khi chất còn lại được sử dụng qua đường trong cơ).

Thời gian sử dụng chính xác và/hoặc lượng dược phẩm để sẽ tạo ra kết quả điều trị hữu hiệu nhất ở bệnh nhân nhất định sẽ tùy thuộc vào hoạt tính, đặc tính dược động học và độ sinh khả dụng của hợp chất cụ thể, điều kiện sinh lý của bệnh nhân (bao gồm độ tuổi, giới tính, loại bệnh và giai đoạn bệnh, điều kiện cơ thể chung, sự đáp ứng

với liều dùng cho trước và loại thuốc), đường sử dụng, v.v.. Tuy nhiên, các hướng dẫn nêu trên có thể được sử dụng làm cơ sở cho sự điều chỉnh chính xác việc điều trị, ví dụ, việc xác định thời gian tối ưu và/hoặc lượng sử dụng, sẽ không cần nhiều thử nghiệm thông thường bao gồm việc theo dõi đối tượng và điều chỉnh liều dùng và/hoặc thời điểm.

Thuật ngữ “dược dụng” được sử dụng ở đây dùng để chỉ các phối tử, nguyên liệu, hỗn hợp và/hoặc dạng liều dùng, trong phạm vi đánh giá y học hợp lý, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không gây độc, kích ứng, đáp ứng dị ứng quá mức hoặc các vấn đề khác hoặc sự biến chứng, tương ứng với tỷ lệ có lợi/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ “chất mang dược dụng” như được sử dụng ở đây có nghĩa là chất, hỗn hợp hoặc chất dẫn thuốc dược dụng, ví dụ như chất lỏng hoặc chất độn dạng rắn, chất pha loãng, tá dược, dung môi hoặc chất bao nang. Mỗi chất mang phải “chấp nhận được” theo nghĩa tương hợp được với các thành phần khác của chế phẩm và không gây tổn thương cho bệnh nhân. Một số ví dụ về các chất có thể được dùng làm chất mang dược dụng bao gồm: (1) đường, ví dụ lactoza, glucoza và sucroza; (2) tinh bột, ví dụ tinh bột ngô, tinh bột khoai tây và β -xyclodextrin được thể hoặc không được thể; (3) xenluloza và các dẫn xuất của nó, ví dụ natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; (4) bột tragacan; (5) mạch nha; (6) gelatin; (7) bột talc; (8) các tá dược, ví dụ bơ cacao và sáp dùng cho thuốc đạn; (9) dầu, ví dụ dầu lạc, dầu hạt bông, dầu cây rum nhuộm, dầu hạt vừng, dầu oliu, dầu ngô và dầu đậu tương; (10) glycol, ví dụ propylen glycol; (11) polyol, ví dụ glyxerin, sorbitol, manitol và polyetylen glycol; (12) este, ví dụ etyl oleat và etyl laurat; (13) aga; (14) chất đệm, ví dụ magie hydroxit và nhôm hydroxit; (15) axit alginic; (16) nước không chứa chất gây sốt; (17) muối đẳng trương; (18) dung dịch Ringer; (19) rượu etylic; (20) dung dịch đệm phosphat; và (21) các chất tương hợp được khác không độc được sử dụng trong dược phẩm. Theo một số phương án, các dược phẩm theo sáng chế không gây sốt, nghĩa là không làm tăng nhiệt độ đáng kể khi được sử dụng cho bệnh nhân.

Thuật ngữ “muối dược dụng” dùng để chỉ các muối cộng axit hữu cơ và vô cơ của (các) chất ức chế, tương đối không độc. Các muối này có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối (các) chất ức chế hoặc bằng cách cho (các) chất ức chế ở dạng bazơ tự do đã tinh chế phản ứng riêng với axit hữu cơ hoặc vô cơ thích

hợp và tách muối tạo thành. Các muối làm đại diện bao gồm: muối hydrobromua, muối hydroclorua, muối sulfat, muối bisulfat, muối phosphat, muối nitrat, muối axetat, muối valerat, muối oleat, muối palmitat, muối stearat, muối laurat, muối benzoat, muối lactat, muối phosphat, muối tosylat, muối xitrat, muối maleat, muối fumarat, muối succinat, muối tartrat, muối naphtylat, muối mesylat, muối glucoheptonat, muối lactobionat, muối laurylsulphonat và muối của axit amin và muối tương tự (Ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả, (1977) “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. 66: 1-19).

Trong các trường hợp khác, các chất ức chế hữu ích trong phương pháp theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nhóm chức có tính axit và do đó có khả năng tạo ra muối được dùng với bazơ được dùng. Thuật ngữ “muối được dùng” trong các trường hợp này dùng để chỉ các muối cộng bazơ hữu cơ và vô cơ không độc của (các) chất ức chế. Các muối này cũng có thể được điều chế tại chỗ trong quá trình tách và tinh chế cuối (các) chất ức chế hoặc bằng cách cho (các) chất ức chế đã tinh chế ở dạng axit tự do của nó phản ứng riêng với bazơ thích hợp, ví dụ hydroxit, cacbonat hoặc bicacbonat của cation kim loại được dùng, với amoniac hoặc với amin hữu cơ bậc một, bậc hai hoặc bậc ba được dùng. Các muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ làm đại diện bao gồm các muối lithi, natri, kali, canxi, magie và nhôm và muối tương tự. Các amin hữu cơ hữu dụng làm đại diện để tạo ra muối cộng bazơ bao gồm etylamin, diethylamin, etylendiamin, etanolamin, dietanolamin, piperazin và amin tương tự (ví dụ, xem tài liệu của Berge và các đồng tác giả ở trên).

Các chất thẩm ướt, chất nhũ hóa và chất làm trơn, ví dụ như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như chất tạo màu, chất giải phóng, chất bao, chất làm ngọt, chất tạo hương vị và chất tạo vị, chất bảo quản và chất oxy hóa cũng có thể có mặt trong các dược phẩm.

Ví dụ về các chất chống oxy hóa được dùng bao gồm: (1) các chất chống oxy hóa tan trong nước, ví dụ axit ascorbic, xystein hydroclorua, natri bisulfat, natri metabisulfit, natri sulfit và chất tương tự; (2) các chất chống oxy hóa tan trong dầu, ví dụ ascorbyl palmitat, hydroxyanisol được butyl hóa (butylated hydroxyanisole: BHA), hydroxytoluen được butyl hóa (butylated hydroxytoluene: BHT), lexitin, propyl galat, alpha-tocopherol và chất tương tự; và (3) chất tạo chelat kim loại, ví dụ axit xitric, axit etylendiamin tetraaxetic (ethylenediamine tetraacetic acid: EDTA), sorbitol, axit

tartaric, axit phosphoric và chất tương tự.

Các dạng trình bày thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang, viên nhộng, viên tròn, viên nén, viên hình thoi (bằng cách sử dụng chất nền tạo hương, thường là sucroza và acaxia hoặc tragacan), bột, hạt hoặc dưới dạng dung dịch hoặc hỗn định trong chất lỏng chứa nước hoặc không chứa nước hoặc dưới dạng nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc nước trong dầu hoặc dưới dạng cốm ngọt hoặc xirô hoặc dưới dạng viên kẹo ngậm (bằng cách sử dụng chất nền trơ, ví dụ gelatin và glyxerin hoặc sucroza và acaxia) và/hoặc dưới dạng nước súc miệng và dạng tương tự, mỗi dạng này chứa (các) chất ức chế với lượng định trước làm hoạt chất. Dược phẩm cũng có thể được sử dụng dưới dạng viên lớn, thuốc tễ hoặc thuốc nhào.

Ở dạng liều rắn để sử dụng qua đường miệng (viên nang, viên nén, viên tròn, viên bao đường, bột, hạt và dạng tương tự), hoạt chất được trộn với một hoặc nhiều chất mang dược dụng, ví dụ natri xitrat hoặc dicanxi phosphat, và/hoặc thành phần bất kỳ trong số các thành phần sau: (1) chất độn, ví dụ tinh bột, xyclodextrin, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và/hoặc axit silixic; (2) chất kết dính, ví dụ như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinyl pyrrolidon, sucroza, và/hoặc acaxia; (3) chất giữ ẩm, ví dụ glyxerol; (4) chất gây rã, ví dụ aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc tinh bột sắn, axit alginic, một số hợp chất silicat, và natri cacbonat; (5) dung dịch chất làm chậm, ví dụ parafin; (6) các chất làm tăng tốc độ hấp thụ, ví dụ hợp chất amoni bậc bốn; (7) chất thấm ướt, ví dụ như rượu axetylic và glyxerol monostearat; (8) các chất hấp thụ, ví dụ kaolin và đất sét bentonit; (9) các chất làm trơn, ví dụ bột talc, canxi stearat, magie stearat, polyetylen glycol dạng rắn, natri lauryl sulfat và hỗn hợp của chúng; và (10) các chất tạo màu. Trong trường hợp là viên nang, viên nén và viên tròn, dược phẩm cũng có thể chứa chất đệm. Các hỗn hợp dạng rắn của loại dạng tương tự cũng có thể được sử dụng làm chất độn trong viên nang làm bằng gelatin mềm và cứng bằng cách sử dụng các tá dược này như lactoza hoặc đường sữa, cũng như polyetylen glycol có trọng lượng phân tử cao và chất tương tự.

Viên nén có thể được bào chế bằng cách nén hoặc ép khuôn tùy ý bằng một hoặc nhiều thành phần phụ. Các viên nén dạng ép có thể được bào chế bằng cách sử dụng chất kết dính (ví dụ, gelatin hoặc hydroxypropylmetyl xenluloza), chất làm trơn, chất pha loãng trơ, chất bảo quản, chất gây rã (ví dụ, natri tinh bột glycolat hoặc natri carboxymetyl xenluloza tạo liên kết ngang), chất hoạt động bề mặt hoặc chất phân tán.

Các viên nén dạng ép khuôn có thể được bào chế bằng cách ép khuôn hỗn hợp (các) chất ức chế dạng bột được làm ẩm bằng chất pha loãng tro dạng lỏng trong máy thích hợp.

Viên nén và các dạng liều rắn khác, ví dụ viên bao đường, viên nang, viên tròn và hạt, có thể tùy ý được tạo nhân hoặc được bào chế có lớp nhân và lớp vỏ, ví dụ lớp bao tan trong ruột và các lớp bao khác đã biết rõ trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Chúng cũng có được bào chế để tạo ra tốc độ giải phóng hoạt chất chậm hoặc có kiểm soát khi sử dụng, ví dụ, hydroxypropylmetyl xenluloza với tỷ lệ thay đổi để tạo ra profin giải phóng mong muốn, các chất nền polyme khác, liposom, và/hoặc các vi cầu. Chúng có thể được tiết trùng, ví dụ bằng cách lọc qua bộ lọc giữ lại vi khuẩn hoặc bằng cách kết hợp các chất tiết trùng ở dạng dược phẩm dạng rắn tiết trùng để có thể được hòa tan trong nước tiết trùng hoặc một số môi trường tiêu được tiết trùng khác ngay trước khi sử dụng. Các dược phẩm cũng có thể tùy ý chứa các chất cản quang và có thể là hỗn hợp mà chúng giải phóng chỉ (các) hoạt chất hoặc theo cách ưu tiên, ở vị trí nhất định của đường dạ dày – ruột, tùy ý, theo cách làm chậm. Ví dụ về các chế phẩm bao có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và sáp. Hoạt chất cũng có thể ở dạng được bao vi nang, nếu thích hợp, bằng một hoặc nhiều tá dược đã mô tả trên đây.

Các dạng liều lỏng để sử dụng qua đường miệng bao gồm nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô và cồn ngọt. Ngoài thành phần hoạt tính, dạng liều lỏng có thể chứa các chất pha loãng tro thường được sử dụng trong lĩnh vực này, ví dụ như nước hoặc các dung môi khác, chất làm ổn định và chất nhũ hóa, ví dụ rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, các dầu (cụ thể là, dầu hạt bông, dầu lạc, dầu ngô, mầm, dầu oliu, dầu thầu dầu và dầu vừng), glyxerol, rượu tetrahydrofurylic, polyetylen glycol và các este sorbitan của axit béo và hỗn hợp của chúng.

Ngoài các chất pha loãng tro, dược phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể chứa các chất độn, ví dụ chất thấm ướt, chất nhũ hóa và chất tạo hỗn dịch, chất tạo ngọt, chất tạo vị, chất tạo màu, chất tạo hương và chất bảo quản.

Các hỗn dịch, ngoài (các) chất ức chế có hoạt tính, có thể chứa chất tạo hỗn dịch, ví dụ như rượu isostearyl được etoxy hóa, este polyoxyetylen sorbitol và sorbitan, xenluloza vi tinh thể, nhôm metahydroxit, bentonit, aga-aga và tragacan, và

hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm theo sáng chế thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa chứa một hoặc nhiều chất ức chế kết hợp với một hoặc nhiều dung dịch không chứa nước hoặc dung dịch trong nước, hệ phân tán, hỗn dịch hoặc nhũ tương tiệt trùng được dụng hoặc bột tiệt trùng có thể được hoàn nguyên thành dung dịch hoặc hệ phân tán có thể tiêm được ngay trước khi sử dụng, dược phẩm này có thể chứa các chất chống oxy hóa, dung dịch đệm, chất kìm hãm vi khuẩn, chất tan để tạo ra chế phẩm đẳng trương với máu chứa tá dược dự định hoặc chất tạo hỗn dịch hoặc chất làm đặc.

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

Các dược phẩm này cũng có thể chứa các tá dược, ví dụ chất bảo quản, chất thẩm ướt, chất nhũ hóa và chất phân tán. Việc ngăn ngừa tác dụng của vi sinh vật có thể được đảm bảo bằng cách đưa vào các chất chống vi khuẩn và chất chống nấm, ví dụ, paraben, clobutanol, phenol, axit sorbic và chất tương tự. Cũng có thể cần phải sử dụng các chất điều chỉnh độ trương, ví dụ đường, natri clorua và chất tương tự vào các dược phẩm. Ngoài ra, khả năng hấp thụ kéo dài của dạng dược phẩm có thể tiêm được có thể đạt được bằng cách đưa vào các chất làm chậm mức độ hấp thụ như nhôm monostearat và gelatin.

Trong một số trường hợp, để kéo dài tác dụng của dược chất, có thể làm chậm quá trình hấp thụ dược chất từ việc tiêm dưới da hoặc tiêm qua đường trong cơ. Ví dụ, việc làm chậm mức độ hấp thụ của dược chất được sử dụng ngoài đường tiêu hóa được thực hiện bằng cách hòa tan hoặc tạo hỗn dịch dược chất trong chất dẫn thuốc dạng dầu.

Dạng thuốc tác dụng chậm có thể tiêm được được bào chế bằng cách tạo ra chất nền vi nang của (các) chất ức chế trong polyme có thể thoái biến sinh học, ví dụ polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ của dược chất với polyme và tính chất của polyme cụ thể được sử dụng, tốc độ giải phóng dược chất có thể được kiểm soát. Ví dụ

về các polyme có thể thoái biến sinh học khác bao gồm poly(ortoeste) và poly(anhydrit). Các dạng chế phẩm tiêm được tác dụng chậm còn được bào chế bằng cách gắn được chất trong liposom hoặc vi nhũ tương tương hợp được với mô của cơ thể.

Thuật ngữ “sử dụng ngoài đường tiêu hóa” và “được sử dụng ngoài đường tiêu hóa” như được sử dụng ở đây có nghĩa là các cách sử dụng không phải là qua đường miệng và đường khu trú, mà thường là bằng cách tiêm và bao gồm, nhưng không giới hạn ở, qua đường trong tĩnh mạch, đường trong cơ, trong động mạch, nội tủy mạc, trong vỏ, trong hốc mắt, trong tim, qua chân bì, trong màng bụng, qua khí quản, dưới da, dưới biểu bì, trong khớp, dưới vỏ, dưới màng nhện, trong cột sống và trong xương ức, và truyền.

Thuật ngữ “sử dụng qua đường toàn thân”, “được sử dụng qua đường toàn thân” “sử dụng qua đường ngoại biên” và “được sử dụng qua đường ngoại biên” như được sử dụng ở đây có nghĩa là việc sử dụng phối tử, dược chất hoặc chất khác không phải qua đường trực tiếp vào hệ thần kinh trung ương, sao cho nó đi vào cơ thể của bệnh nhân, và do đó được chuyển hóa và các quá trình tương tự khác, ví dụ, sử dụng dưới da.

Việc cho bệnh nhân sử dụng các dược phẩm điều trị theo sáng sẽ tuân theo quy trình chung đối với việc sử dụng chất hóa trị liệu, có tính đến độc tính, nếu có. Dự định rằng các chu trình điều trị có thể được lặp lại, nếu cần. Cũng dự định rằng các liệu pháp chuẩn hoặc liệu pháp bổ sung điều trị bệnh ung thư, cũng như việc can thiệp bằng phẫu thuật, có thể được áp dụng kết hợp với chất arsen được mô tả.

Bất kể đường sử dụng được chọn, (các) chất ức chế, có thể được sử dụng ở dạng được hydrat hóa, và/hoặc các dược phẩm theo sáng chế được bào chế thành dạng liều được dụng bằng các phương pháp thông thường đã biết với chuyên gia trong lĩnh vực này.

Mức liều dùng thực tế của các hoạt chất trong dược phẩm theo sáng chế có thể được thay đổi để thu được lượng hoạt chất hữu hiệu sao cho đạt được đáp ứng điều trị mong muốn cho bệnh nhân cụ thể, thành phần và cách sử dụng, mà không gây độc cho bệnh nhân.

Sử dụng hợp chất

Sự thoái biến protein theo thứ tự chủ yếu là để duy trì các chức năng của tế bào

bình thường và proteasom là chất không thể thiếu đối với quá trình thoái biến protein. Proteasom kiểm soát mức protein là yếu tố quan trọng đối với sự phát triển của chu trình tế bào và gây chết tế bào theo chương trình ở các tế bào bình thường và tế bào ác tính; ví dụ, xyclin, caspas, BCL2 và nF-kB (Kumatori et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA (1990) 87:7071-7075; Almond et, al., Leukemia (2002) 16: 433-443). Do đó, không bất ngờ khi việc ức chế hoạt tính của proteasom có thể dịch thành liệu pháp để điều trị các tình trạng bệnh khác nhau, ví dụ các bệnh ác tính, bệnh không ác tính và bệnh tự miễn, tùy thuộc vào các tế bào liên quan.

Các chất hóa trị liệu là được chất được sử dụng trong việc điều trị bệnh khi việc tiêu diệt tế bào bất thường được đảm bảo, ví dụ các bệnh tự miễn, như bệnh xơ cứng rải rác và bệnh viêm khớp dạng thấp, và bệnh ung thư. Mặc dù cơ chế của mỗi loại chất hóa trị liệu có thể khác nhau nhưng chúng có chức năng nói chung là phá vỡ khả năng tăng sinh của tế bào.

Theo sáng chế, peptit epoxyketon hoặc muối được dùng của nó kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị có thể được sử dụng trong việc điều trị rất nhiều ung thư và bệnh tự miễn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bệnh ung thư” bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh lây qua đường máu và bệnh khối u dạng rắn. Các bệnh ung thư dùng để chỉ bệnh về máu, xương, các cơ quan, mô da và hệ thống mạch, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ung thư bàng quang, ung thư máu, ung thư xương, ung thư não, ung thư vú, ung thư cổ tử cung, ung thư vùng ngực, ung thư ruột kết, ung thư màng trong tử cung, ung thư thực quản, ung thư mắt, ung thư vùng đầu, ung thư thận, ung thư gan, ung thư phổi, ung thư hạch bạch huyết, ung thư miệng, ung thư vùng cổ, ung thư buồng trứng, ung thư tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư trực tràng, ung thư thận, ung thư da, ung thư dạ dày, ung thư tinh hoàn, ung thư họng và ung thư tử cung. Các bệnh ung thư cụ thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu (bệnh bạch cầu lympho cấp tính (acute lymphocytic leukemia: ALL), bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (acute myelogenous leukemia: AML), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (chronic lymphocytic leukemia: CLL), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính (chronic myelogenous leukemia: CML), bệnh bạch cầu tế bào có lông), bệnh khối u tế bào B trưởng thành (u bạch huyết lympho bào nhỏ, bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào B, bệnh u lympho tương bào (ví dụ bệnh macroglobulin-huyết Waldenström), bệnh u

lympho vùng bờ nách, bệnh u tủy tương bào, bệnh u tương bào, bệnh lắng đọng globulin miễn dịch đơn dòng, bệnh chuỗi nặng, bệnh u lympho tế bào B vùng ngoài hạch (u lympho MALT), bệnh u lympho tế bào B vùng hạch (nodal marginal zone B cell lymphoma: NMZL), bệnh u lympho nang, bệnh u lympho tế bào vỏ, bệnh u lympho tế bào B khuếch tán, bệnh u lympho tế bào B ở trung thất lớn (tuyến ức), bệnh u lympho tế bào B trong mạch máu lớn, bệnh u lympho tràn dịch nguyên phát và u lympho/bệnh bạch cầu Burkitt), bệnh u tế bào T trưởng thành và u tế bào giết tự nhiên (natural killer: NK) (bệnh bạch cầu tiền lympho tế bào T, bệnh bạch cầu lympho tế bào T dạng hạt lớn, bệnh bạch cầu tế bào NK tiến triển, bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T trưởng thành, bệnh u lympho tế bào NK/T ngoài hạch, bệnh u lympho tế bào T ở ruột non, bệnh u lympho tế bào T ở gan nách, bệnh u lympho tế bào NK mầm, bệnh u sùi dạng nấm (hội chứng Sezary), bệnh u lympho tế bào lớn thoái biến ở da tiên phát, bệnh sần dạng u lympho, bệnh u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, bệnh u lympho tế bào T ngoại vi không xác định và u lympho tế bào lớn thoái biến), bệnh u lympho Hodgkin (thể vữa xơ động mạch, tế bào hỗn hợp, giàu tế bào lympho, tế bào lympho bị cạn kiệt hoặc không cạn kiệt, tế bào lympho hạt chiếm ưu thế), bệnh u tủy (bệnh đa u tủy, bệnh tủy không đau, bệnh u tủy tiến triển chậm), bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính (chronic myeloproliferative disease: CMPD) (ví dụ, bệnh bạch cầu tạo tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu ưa bạch cầu trung tính mạn tính, bệnh bạch cầu ưa eosin mạn tính, chứng tăng hồng cầu vô căn, chứng xơ hóa tủy xương tự phát mạn tính, chứng tăng tiểu cầu chủ yếu và bệnh tăng sinh tủy xương mạn tính không xác định được), bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương (ví dụ, bệnh bạch cầu đơn nhân tủy mạn tính, bệnh bạch cầu tủy mạn tính không điển hình, bệnh bạch cầu đơn nhân ở người trẻ và bệnh loạn sản tủy/tăng sinh tủy xương không xác định được), hội chứng loạn sản tủy (Myelodysplastic syndrome: MDS) (ví dụ, chứng thiếu máu dai dẳng, chứng thiếu máu dai dẳng có nguyên bào sắt hình nhẵn, sự giảm tế bào máu dai dẳng có rối loạn đa dòng, chứng thiếu máu dai dẳng có dư nguyên bào, hội chứng loạn sản tủy không xác định được và hội chứng loạn sản tủy có liên quan đến sự bất thường nhiễm sắc thể del(5q) phân lập được), các rối loạn tăng sinh lympho liên quan đến sự suy giảm miễn dịch, bệnh u tế bào mô và tế bào đuôi gai, bệnh tế bào bón (ví dụ, bệnh u tế bào bón ở da, bệnh u tế bào bón hệ thống không đau (indolent systemic mastocytosis: ISM), bệnh u tế bào bón hệ thống có liên quan đến bệnh máu không rối

loạn dòng tế bào bón (systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast-cell-lineage disease: SM-AHNMD), bệnh u tế bào bón hệ thống tiến triển (aggressive systemic mastocytosis: ASM), bệnh bạch cầu do tế bào bón (mast cell leukemia: MCL), sacom tế bào bón (mast cell sarcoma: MCS) và bệnh u tế bào bón ở ngoài da), sacom sụn, sacom Ewing, sacom sợi, bệnh u tế bào khổng lồ ác tính, bệnh xương do u tủy, sacom xương, bệnh ung thư vú (phụ thuộc hormon, không phụ thuộc hormon), các bệnh ung thư phụ khoa (cổ tử cung, màng trong tử cung, vòi trứng, bệnh lá nuôi thời kỳ thai nghén, buồng trứng, màng bụng, tử cung, âm đạo và âm hộ), caxinom tế bào đáy (basal cell carcinoma (BCC), caxinom tế bào có vảy (squamous cell carcinoma: SCC), bệnh u melanin ác tính, sacom xơ da lồi, caxinom tế bào Merkel, sacom Kaposi, bệnh u tế bào hình sao, bệnh u tế bào hình sao sợi, bệnh u thần kinh biểu mô loạn sản phôi, bệnh u tế bào thần kinh đệm ít gai, bệnh u tế bào màng, bệnh u nguyên bào xốp đa dạng, bệnh u thần kinh đệm hỗn hợp, bệnh u tế bào hình sao ít gai, bệnh u nguyên tủy bào, bệnh u nguyên bào võng mạc, bệnh u nguyên bào thần kinh, bệnh u tế bào mầm, bệnh u quái, bệnh u trung biểu mô ác tính (bệnh u trung biểu mô màng bụng, bệnh u trung biểu mô màng ngoài tim, bệnh u trung biểu mô màng phổi), bệnh u thần kinh - nội tiết dạ dày-ruột-tụy hoặc u thần kinh nội tiết dạ dày ruột tụy (gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: GEP-NET), caxinoit, u nội tiết tụy (pancreatic endocrine tumor: PET), ung thư tuyến kết trực tràng, caxinom kết trực tràng, bệnh u thần kinh - nội tiết tiến triển, ung thư tuyến sacom cơ trơn dạng nhầy, ung thư tuyến tế bào nhẫn đóng dấu (Signet Ring cell), caxinom tế bào gan, caxinom ống mật, bệnh u nguyên bào gan, bệnh u mạch máu, bệnh u tuyến gan, chứng tăng sản khu trú thể khối (focal nodular hyperplasia) (chứng tăng sản thể nốt tái tạo, bệnh u mô thừa), caxinom phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung carcinoma: NSCLC) (caxinom phổi tế bào có vảy, ung thư tuyến, caxinom phổi tế bào lớn), caxinom phổi tế bào nhỏ, caxinom tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến tiền liệt (sự kháng hormon, không phụ thuộc androgen, phụ thuộc androgen, không nhạy với hormon) và sacom mô mềm (sacom sợi, bệnh u mô bào xơ ác tính, sacom xơ da, sacom mỡ, sacom cơ vân, sacom cơ trơn, sacom mạch, sacom hoạt dịch, bệnh u vỏ tế bào thần kinh ngoại biên ác tính/sacom xơ thần kinh, sacom xương bộ xương ngoài).

Thuật ngữ “bệnh tự miễn” như được sử dụng ở đây là bệnh hoặc rối loạn do và trực tiếp chống lại các mô của chính đối tượng. Ví dụ về các bệnh tự miễn hoặc rối

loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đáp ứng viêm như bệnh viêm da bao gồm bệnh vẩy nến và chứng viêm da (ví dụ, chứng viêm da dị ứng); bệnh cứng bì và chứng xơ cứng toàn thân; các đáp ứng liên quan đến bệnh viêm ruột (ví dụ, bệnh Crohn và bệnh viêm ruột kết loét); hội chứng suy hô hấp cấp (kể cả rối loạn suy hô hấp cấp ở người trưởng thành (adult respiratory distress syndrome: ARDS); chứng viêm da; bệnh viêm màng não; bệnh viêm não; bệnh viêm màng mạch nhỏ; bệnh viêm ruột kết; bệnh viêm thận tiểu cầu; các bệnh dị ứng như eczema và bệnh hen và các bệnh khác liên quan đến sự thâm nhiễm của tế bào T và các đáp ứng viêm mạn tính; bệnh vữa xơ động mạch; bệnh thiếu hụt kết dính bạch cầu; bệnh viêm đa khớp dạng thấp; bệnh luput ban đỏ hệ thống (systemic lupus erythematosus: SLE); bệnh đái tháo đường (ví dụ, bệnh đái tháo đường typ I hoặc bệnh đái tháo đường phụ thuộc insulin); bệnh xơ cứng rải rác; hội chứng Reynaud; bệnh viêm tuyến giáp tự miễn; bệnh viêm não - tủy dị ứng; hội chứng Sjorgen; các bệnh đái tháo đường khởi phát ở người trẻ; và các đáp ứng miễn dịch liên quan đến hiện tượng tăng nhạy cảm cấp tính và tăng nhạy cảm muộn trung gian bởi các xytokin và tế bào lympho T thường được tìm thấy ở bệnh lao, bệnh sarcoid, bệnh viêm đa cơ, bệnh u hạt và bệnh viêm mạch; bệnh thiếu máu ác tính (bệnh Addison); các bệnh liên quan đến sự xuyên mạch của bạch cầu; rối loạn viêm hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS); hội chứng tổn thương đa cơ quan; bệnh thiếu máu tan huyết (bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng cryoglobulin-huyết hoặc chứng thiếu máu có thử nghiệm Coombs dương tính); bệnh nhược cơ; các bệnh qua trung gian phức hợp kháng nguyên-kháng thể; bệnh kháng thể kháng màng nền cầu thận; hội chứng kháng phospho-lipit; bệnh viêm dây thần kinh dị ứng; bệnh Graves; hội chứng nhược cơ Lambert-Eaton; bệnh pemphigut có bọt nước; bệnh pemphigut; bệnh đa nội tiết tự miễn; bệnh Reiter; hội chứng người cứng; bệnh Behcet; bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ; bệnh viêm thận loại phức hợp miễn dịch; bệnh thận IgA; các bệnh đa thần kinh IgM; bệnh ban xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch (immune thrombocytopenic purpura: ITP) hoặc bệnh giảm lượng tiểu cầu tự miễn.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh ung thư máu được chọn từ bệnh u lympho tế bào vỏ, bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa (diffuse large B-cell lymphoma: DLBCL), u lympho hoặc bệnh bạch cầu tế bào T (ví dụ, bệnh u lympho tế bào T ở da (cutaneous T-cell lymphoma (CTCL), u lympho tế bào T ngoại biên không

ở da, u lympho liên quan đến virus ưa tế bào lympho T của người (human T-cell lymphotropic virus: HTLV), và bệnh bạch cầu/u lympho tế bào T trưởng thành (adult T-cell leukemia/lymphoma: ATLL)), bệnh bạch cầu lympho cấp tính, bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (ví dụ, bệnh bạch cầu đơn nhân cấp tính và bệnh bạch cầu tiền tủy bào cấp tính), bệnh bạch cầu lympho mạn tính (ví dụ, bệnh bạch cầu tế bào T mạn tính), bệnh bạch cầu tủy bào mạn tính, bệnh Hodgkin, bệnh u lympho không Hodgkin (ví dụ, bệnh u lympho Burkitt), bệnh u tủy, bệnh đa u tủy, và hội chứng loạn sản tủy. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh đa u tủy và bệnh u lympho.

Theo một số phương án, bệnh ung thư là bệnh khối u dạng rắn, u nguyên bào thần kinh, hoặc u melanin được chọn từ u trung biểu mô, u nguyên bào thần kinh não, u nguyên bào võng mạc, u thần kinh đệm, u nguyên bào thận (u Wilms), bệnh ung thư xương và bệnh sacom mô mềm, các bệnh ung thư vùng đầu và cổ (ví dụ, miệng, thanh quản và thực quản), các bệnh ung thư cơ quan sinh dục-niệu (ví dụ, tuyến tiền liệt, bàng quang, thận, tử cung, buồng trứng, tinh hoàn, trực tràng và ruột kết), bệnh ung thư phổi (ví dụ, caxinom tế bào nhỏ và caxinom phổi tế bào không nhỏ, kể cả caxinom tế bào có vảy và ung thư tuyến), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tụy, caxinom tế bào đáy, caxinom da di căn, caxinom tế bào có vảy (cả dạng loét và dạng nhú), bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư não, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tuyến giáp, caxinom tủy, bệnh sacom xương, bệnh sacom mô mềm, bệnh sacom Ewing, bệnh sacom tế bào lưới, và bệnh sacom Kaposi. Theo một số phương án, bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư buồng trứng (ví dụ, ung thư tuyến buồng trứng), bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ, và bệnh ung thư kết trực tràng.

Bệnh ung thư cũng bao gồm các bệnh ung thư bất kỳ được mô tả ở đây ở trẻ em. Sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều trị khối u kháng thuốc. Theo một số phương án nhất định, khối u kháng thuốc là bệnh đa u tủy.

Thuật ngữ “kháng thuốc” dùng để chỉ tình trạng kháng thuốc nội tại hoặc kháng thuốc mắc phải. Thuật ngữ “kháng thuốc nội tại” dùng để chỉ profin biểu hiện đặc trưng trong các tế bào ung thư chứa các gen quan trọng theo các con đường có liên quan, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sự chết tế bào theo chương trình, sự phát triển của tế bào và sự sửa chữa ADN, góp phần vào khả năng phát triển nhanh hơn của tế bào ung thư so với tế bào bình thường của chúng. Thuật ngữ “kháng thuốc mắc phải” dùng để

chỉ hiện tượng đa yếu tố xuất hiện trong quá trình tạo và phát triển khối u có thể ảnh hưởng đến sự miễn cảm của tế bào ung thư đối với thuốc. Tình trạng kháng thuốc mắc phải có thể là do một số cơ chế như, nhưng không chỉ giới hạn ở: sự thay đổi các đích tác dụng của thuốc, sự giảm mức tích tụ thuốc, thay đổi sự phân bố thuốc trong tế bào, giảm tương tác thuốc-đích, tăng đáp ứng thải độc, mất điều hòa chu trình tế bào, tăng sửa chữa ADN bị tổn thương, và giảm đáp ứng chết tế bào theo chương trình. Một số cơ chế này có thể xảy ra đồng thời và/hoặc có thể ảnh hưởng lẫn nhau. Sự hoạt hóa và/hoặc bất hoạt chúng có thể là do các sự kiện di truyền hoặc ngoại di truyền hoặc do sự có mặt của các protein sinh u của virus. Tình trạng kháng thuốc mắc phải có thể xảy ra với từng thuốc nhưng cũng có thể xảy ra ở phạm vi rộng hơn với nhiều thuốc khác nhau có cấu trúc hóa học khác nhau và cơ chế tác dụng khác nhau. Dạng kháng thuốc này được gọi là kháng đa thuốc.

Khía cạnh khác của sáng chế đề cập đến việc sử dụng các hỗn hợp chứa một hoặc nhiều chất hóa trị liệu và chất ức chế proteasom được bộc lộ ở đây để điều trị bệnh và tình trạng bệnh thoái hóa thần kinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chứng đột quỵ, sự tổn thương hệ thần kinh do thiếu máu cục bộ, sự chấn thương dây thần kinh (ví dụ, sự tổn thương não do gõ chấn, sự tổn thương tủy sống và sự tổn thương hệ thần kinh do chấn thương), bệnh xơ cứng rải rác và các bệnh thần kinh qua trung gian miễn dịch khác (ví dụ, hội chứng Guillain-Barre và các biến thể của nó, bệnh sợi trục thần kinh vận động cấp tính, bệnh đa dây thần kinh có hủy myelin do viêm cấp tính và hội chứng Fisher), bệnh phức hợp sa sút trí tuệ do HIV/AIDS, bệnh về sợi trục thần kinh, bệnh thần kinh do đái tháo đường, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh xơ cứng rải rác, bệnh viêm màng não do vi khuẩn, ký sinh trùng, nấm và virus, bệnh viêm não, bệnh sa sút trí tuệ do mạch máu, bệnh sa sút trí tuệ do nhồi máu nhiều lần, bệnh sa sút trí tuệ do thể Lewy, bệnh sa sút trí tuệ do thùy trán như bệnh Pick, các bệnh sa sút trí tuệ do nguyên nhân dưới vỏ não (ví dụ, bệnh Huntington hoặc chứng liệt trên nhân tiền triền), hội chứng teo não giữa (ví dụ, chứng mất ngôn ngữ nguyên phát), bệnh sa sút trí tuệ do chất độc của quá trình chuyển hóa (ví dụ chứng giảm chức năng tuyến giáp mạn tính hoặc tình trạng thiếu vitamin B12) và các bệnh sa sút trí tuệ do nhiễm khuẩn (ví dụ bệnh giang mai hoặc bệnh viêm màng não mạn tính).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ sau đây được thể hiện để minh họa đầy đủ hơn các phương án được ưu tiên của sáng chế. Các ví dụ này không được hiểu theo nghĩa là làm giới hạn phạm vi của sáng chế như được xác định trong phần Yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Ví dụ 1

Chuột bị suy giảm miễn dịch (BNX, Charles River Laboratories) được kích thích bằng cách sử dụng tế bào u lympho RL của người qua đường dưới da (1×10^7 /con chuột) vào sườn phải với tổng thể tích dung dịch nước muối đệm phosphat (phosphate buffered saline: PBS) là 0,1 ml. Khi khối u có kích thước khoảng 50 mm^3 (như được chỉ rõ bằng mũi tên trên Fig.1), chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị (9 con/nhóm). Hợp chất 1 được sử dụng qua đường trong tĩnh mạch (intravenously: IV) trong dung dịch sulfobutylete-betaxyclodextrin 10% (trọng lượng/thể tích) trong dung dịch đệm xitrat 10 mM trong nước có độ pH = 3,5. Việc sử dụng được thực hiện mỗi tuần vào ngày 1 và 2. SAHA được bào chế trong DMSO 100% và được sử dụng qua đường trong màng bụng (intraperitoneally: IP) mỗi tuần vào các ngày 1 – 5. *** = $P < 0,001$ (hợp chất 1 + SAHA so với chất dẫn thuốc) bằng cách so sánh ANOVA hai chiều và so sánh hậu kiểm Bonferroni.

Ví dụ 2

Dòng tế bào và chất phản ứng: dòng tế bào u lympho của người (RL), dòng tế bào phổi tế bào không nhỏ (A549) và dòng tế bào khối u ruột kết (HT-29) được mua từ Bảo tàng giống chuẩn vi sinh vật Mỹ (ATCC (Manassas, VA). Chất ức chế HDAC vorinostat được mua từ công ty Cayman Chemical (Ann Arbor, MI). Docetaxel được mua từ Sigma Chemicals (Ann Arbor, MI). Đơn thuốc doxil được mua từ hiệu thuốc địa phương.

Thử nghiệm về độc tính: chuột cái BNX 4-6 tuần tuổi được điều trị bằng các chất hóa trị liệu thuộc nhiều nhóm làm liệu pháp đơn hoặc kết hợp với carfilzomib. Thử nghiệm về độc tính trong thời gian hai tuần với liều và chế độ liều như được đề cập trong phần chú thích trên hình vẽ. Độc tính được xác định bằng mức giảm trọng lượng ba lần một tuần.

Thử nghiệm mô ghép khác loài: các khối u được tạo ra bằng cách tiêm dòng tế bào (số lần cấy chuyển < 9 và khả năng sống $> 95\%$ ở thời điểm ghép) qua đường dưới da (subcutaneous: s.c.) vào sườn phải của chuột BNX ($n = 8/9$ mỗi nhóm). Hỗn dịch tế

bào RL (0,1 ml) chứa 1×10^7 tế bào. Hỗn dịch chứa 5×10^6 tế bào (0,1 ml) được tiêm trong trường hợp các tế bào HT-29, ES2 và A549. Chuột được chia ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị và việc sử dụng liều được bắt đầu khi kích thước khối u khoảng 100 mm³. Đối với tất cả các nhóm điều trị, khối u được theo dõi ba lần hàng tuần bằng cách ghi lại đường kính vuông góc dài nhất và thể tích khối u được tính bằng cách sử dụng công thức $V \text{ (mm}^3\text{)} = (\text{chiều dài} \times \text{chiều rộng}^2)/2$.

Phân tích thống kê: để so sánh các nhóm điều trị, tiến hành phân tích ANOVA hai chiều, sau đó phân tích hậu kiểm Bonferroni bằng cách sử dụng chương trình phần mềm GraphPad Prism (phiên bản 4.01). Ý nghĩa thống kê đạt được khi $p < 0,05$.

Hợp chất 1 kết hợp với Doxil được dung nạp tốt với chế độ liều thích hợp trên lâm sàng ở liều MTD của Doxil là 10mg/kg $\rightarrow$ 7 ngày một lần (Q7D) (qua đường trong tĩnh mạch) và liều MTD của carfilzomib là 5mg/kg $\rightarrow$ một lần hàng ngày trong hai ngày (QDx2) (qua đường trong tĩnh mạch). Chế độ liều như được thể hiện trên Fig.2A là sử dụng Doxil vào ngày 1 (qua đường trong tĩnh mạch), sau một giờ sử dụng hợp chất 1 vào ngày 1, 2 (qua đường trong tĩnh mạch). Thử nghiệm về độc tính trong thời gian hai tuần được thực hiện trên chuột BNX và mức độ giảm trọng lượng được đánh giá ($n=5$) như được thể hiện trên Fig.2B, trong đó liều MTD của Doxil khi sử dụng dưới dạng đơn chất ở chuột BNX là 20 mg/kg trong khi liều MTD của Doxil khi kết hợp với hợp chất 1 (5 mg/kg) ở chế độ liều thử nghiệm là 10 mg/kg.

Tỷ lệ % giảm trọng lượng cơ thể			
	Doxil (qua đường trong tĩnh mạch) (2 tuần)		
Kết hợp	Liều dùng	Chế độ liều	Mức giảm trọng lượng (%)
Không	10 mg/kg	Q7D	10
Hợp chất 1 (5 mg/kg)	10 mg/kg	Q7D	16
Không	20 mg/kg	Q7D	15

Hợp chất 1 với liều MTD (5 mg/kg) và Doxil với liều dưới MTD (3 mg/kg) ($n=10$ /nhóm) trên mô hình mô ghép khác loài tế bào kết -trực tràng HT29 có hoạt tính kháng u gia tăng (điều trị kết hợp *** $p<0,001$ so với nhóm đối chứng hoặc nhóm chỉ điều trị bằng carfilzomib; ** $p<0,01$ so với nhóm chỉ điều trị bằng Doxil) như được thể hiện trên Fig.3 (mũi tên cho thấy thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều). Các quan sát tương tự được ghi nhận trên mô hình mô ghép khác loài bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ A549 (điều trị kết hợp *** $p<0,001$ so với nhóm đối chứng hoặc nhóm chỉ

điều trị bằng Doxil; không có ý nghĩa so với nhóm chỉ điều trị bằng carfilzomib) như được thể hiện trên Fig.4 (mũi tên thể hiện thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều).

Hợp chất 1 kết hợp với doxorubicin được dung nạp tốt với chế độ liều thích hợp trên lâm sàng ở liều MTD của doxorubicin là 10 mg/kg → 7 ngày một lần (Q7D) (qua đường trong tĩnh mạch) và liều MTD của hợp chất 1 là 5 mg/kg → một lần hằng ngày trong hai ngày (QDx2) (qua đường trong tĩnh mạch). Chế độ liều như được thể hiện trên Fig.5A là sử dụng doxorubicin vào ngày 1 (qua đường trong tĩnh mạch), sau một giờ sử dụng hợp chất 1 vào ngày 1, 2 (qua đường trong tĩnh mạch). Sau đó, thử nghiệm về độc tính trong thời gian hai tuần được thực hiện trên chuột BNX và mức giảm trọng lượng được đánh giá (n=5) trong đó liều MTD của doxorubicin khi kết hợp với carfilzomib ở chế độ liều này là 10 mg/kg.

Tỷ lệ % giảm trọng lượng cơ thể			
	Doxorubicin (qua đường trong tĩnh mạch) (2 tuần)		
Kết hợp	Liều dùng	Chế độ liều	Mức giảm trọng lượng (%)
Không	10 mg/kg	Q7D	Không
Hợp chất 1	10 mg/kg	Q7D	16

Việc kết hợp hợp chất 1 với liều MTD (5 mg/kg) và doxorubicin với liều dưới MTD (5 mg/kg) (n=10/nhóm) trên mô hình mô ghép khác loài bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ A549, (điều trị kết hợp ***p<0,001 so với nhóm đối chứng; **p<0,05 so với nhóm chỉ điều trị bằng carfilzomib, NS so với khi điều trị bằng doxorubicin) như được thể hiện trên Fig.6 (mũi tên cho thấy thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều). Việc kết hợp hợp chất 1 với liều dưới MTD (3 mg/kg) và doxorubicin với liều dưới MTD (5 mg/kg) (n=10/nhóm) trên mô hình mô ghép khác loài bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ A549, (điều trị kết hợp ***p<0,001 so với nhóm đối chứng; **p<0,01 so với nhóm điều trị bằng carfilzomib và doxorubicin) được thể hiện trên Fig.7 (mũi tên cho thấy thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều).

Hỗn hợp chứa hợp chất 1 và vorinostat được dung nạp tốt với chế độ liều thích hợp trên lâm sàng ở liều của vorinostat là 50 mg/kg → một lần hằng ngày trong 5 ngày (QDx5) (qua đường trong miệng) và liều MTD của hợp chất 1 là 5 mg/kg → một lần hằng ngày trong hai ngày (QDx2) (qua đường trong tĩnh mạch). Liều MTD của vorinostat không được xác định. Vorinostat được sử dụng vào các ngày 1-5 (qua đường trong miệng), sau một giờ sử dụng hợp chất 1 vào ngày 1 và 2 (qua đường

trong tĩnh mạch) như được thể hiện trên Fig.8A. Độc tính đối với chuột BNX khi điều trị bằng hợp chất 1 và vorinostat được xác định bằng mức giảm trọng lượng cơ thể (body weight loss: BWL) là giống nhau giữa các nhóm điều trị gợi ý rằng việc kết hợp này được dung nạp tốt ở các động vật thử nghiệm (Fig.8B).

Hiệu quả của việc kết hợp hợp chất 1 (3 mg/kg) và vorinostat (50 mg/kg) (n=8/nhóm) đối với các khối u tế bào RL được thể hiện trên Fig.9 (mũi tên cho thấy thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều). Hiệu quả của việc kết hợp hợp chất 1 (3 mg/kg) và vorinostat (50 mg/kg) (n=8/nhóm) đối với các khối u tế bào ES2; **, $P < 0,01$; và ***, $P < 0,001$ so với khi điều trị bằng liệu pháp đơn và chất dẫn thuốc được thể hiện trên Fig.10 (mũi tên cho thấy thời điểm bắt đầu giai đoạn sử dụng liều).

Việc điều trị bằng hợp chất 1 được dung nạp tốt khi kết hợp với chất ức chế histon deacetylaza (vorinostat), chất phá vỡ vi ống (doxetaxel) và antracyclin (Doxil) với chế độ liều thích hợp trên lâm sàng đối với mỗi chất riêng biệt. Việc kết hợp hợp chất 1 và vorinostat tạo ra sự giảm đáng kể mức độ phát triển khối u lympho (RL) so với nhóm đối chứng điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc bằng một chất điều trị ($p < 0,001$ so với khi điều trị bằng chất đối chứng; $p < 0,01$ so với khi điều trị bằng hợp chất 1 hoặc chỉ bằng vorinostat). Việc kết hợp hợp chất 1 và doxetaxel tạo ra sự giảm đáng kể mức độ phát triển khối u tế bào A549 so với nhóm đối chứng điều trị bằng chất dẫn thuốc hoặc chỉ bằng một chất điều trị ($p < 0,001$ so với khi điều trị bằng chất đối chứng; $p < 0,01$ so với khi chỉ điều trị bằng carfilzomib hoặc bằng doxetaxel). Các quan sát tương tự cũng được ghi nhận trên mô hình mô ghép khác loài tế bào HT-29 trong đó việc điều trị kết hợp bằng hợp chất 1 và Doxil làm giảm đáng kể kích thước khối u ($p < 0,001$ so với khi điều trị bằng chất đối chứng hoặc chỉ bằng carfilzomib; $p < 0,01$ so với khi điều trị chỉ bằng Doxil). Hợp chất 1 và Doxil với liều dưới MTD không có tác dụng kháng u hiệp đồng trên mô hình khối u dạng rắn. Tương tự, hợp chất 1 kết hợp với doxetaxel ở liều dưới MTD tạo ra tác dụng kháng u hiệp đồng trên mô hình bệnh ung thư phổi ở người. Hợp chất 1 kết hợp với vorinostat tạo ra tác dụng kháng u hiệp đồng trên mô hình u lympho. Hợp chất 1 kết hợp với vorinostat cho thấy đặc tính kháng u hữu hiệu trên mô hình bệnh ung thư buồng trứng.

Ví dụ 3

Hợp chất 1 được thử nghiệm với nồng độ 6,58 nM kết hợp với melphalan với bốn liều khác nhau là: 11,1, 7,4, 4,9 và 3,3 μM . Các tế bào MM1.S (bệnh đa u tủy,

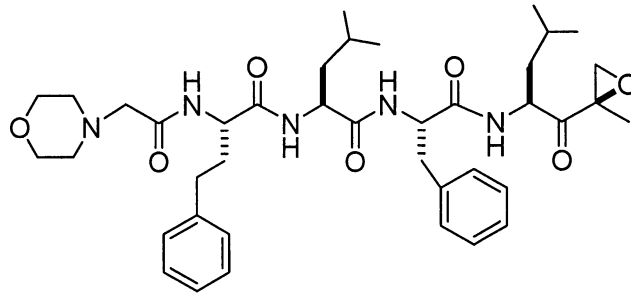
mẫn cảm với dexametason) được cấy ở mật độ 200000 tế bào/ml trong 45 μ l, sau đó được xử lý sơ bộ bằng melphalan trong 24 giờ. Tiếp đó, hợp chất 1 được thêm vào và các tế bào được ủ trong 24 giờ nữa ở nồng độ 6,58 nM. Dung dịch glo làm chuẩn độ tế bào với tỷ lệ 1:1 được thêm vào các mẫu tế bào và đọc kết quả về khả năng sống. Chỉ số kết hợp được tính bằng cách sử dụng chương trình Calcosyn trong đó giá trị $<0,9$ có nghĩa là có tác dụng hiệp đồng, giá trị nằm trong khoảng 0,9-1,0 có nghĩa là có tác dụng cộng tính và giá trị $>1,1$ có nghĩa là có tác dụng đối kháng. Các kết quả cho thấy rằng hợp chất 1 và melphalan có tác dụng hiệp đồng và tác dụng cộng tính với các nồng độ như được thể hiện trên Fig.11.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra hoặc có thể biết chắc mà không cần sử dụng nhiều thử nghiệm thông thường về các phương án tương đương với các hợp chất và phương pháp sử dụng của chúng đã được mô tả ở đây. Các phương án này được coi là vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế và phần yêu cầu bảo hộ sau đây.

Tất cả các tài liệu viện dẫn và tài liệu công bố đã nêu trên đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn.

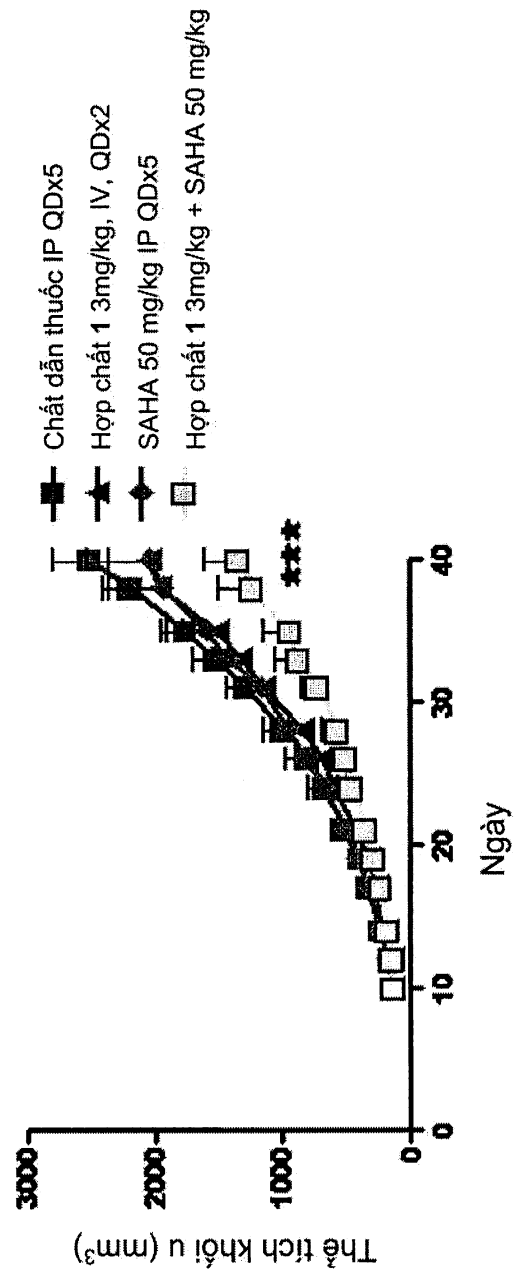
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Chế phẩm để điều trị bệnh u tủy gồm có (1) chất ức chế proteasom peptit epoxyketon có cấu trúc



hoặc muối được dụng của nó, (2) một hoặc nhiều chất điều trị khác, và (3) dexametason, và sự kết hợp của chất ức chế proteasom peptit epoxyketon, một hoặc nhiều chất điều trị khác, và dexametason thể hiện hiệu quả là lớn hơn so với hiệu quả khi mỗi chất được sử dụng một mình, trong đó chất điều trị khác là lenalidomit.

Fig.1



$p < 0,001$, so với nhóm đối chứng $n=9$

Fig.2

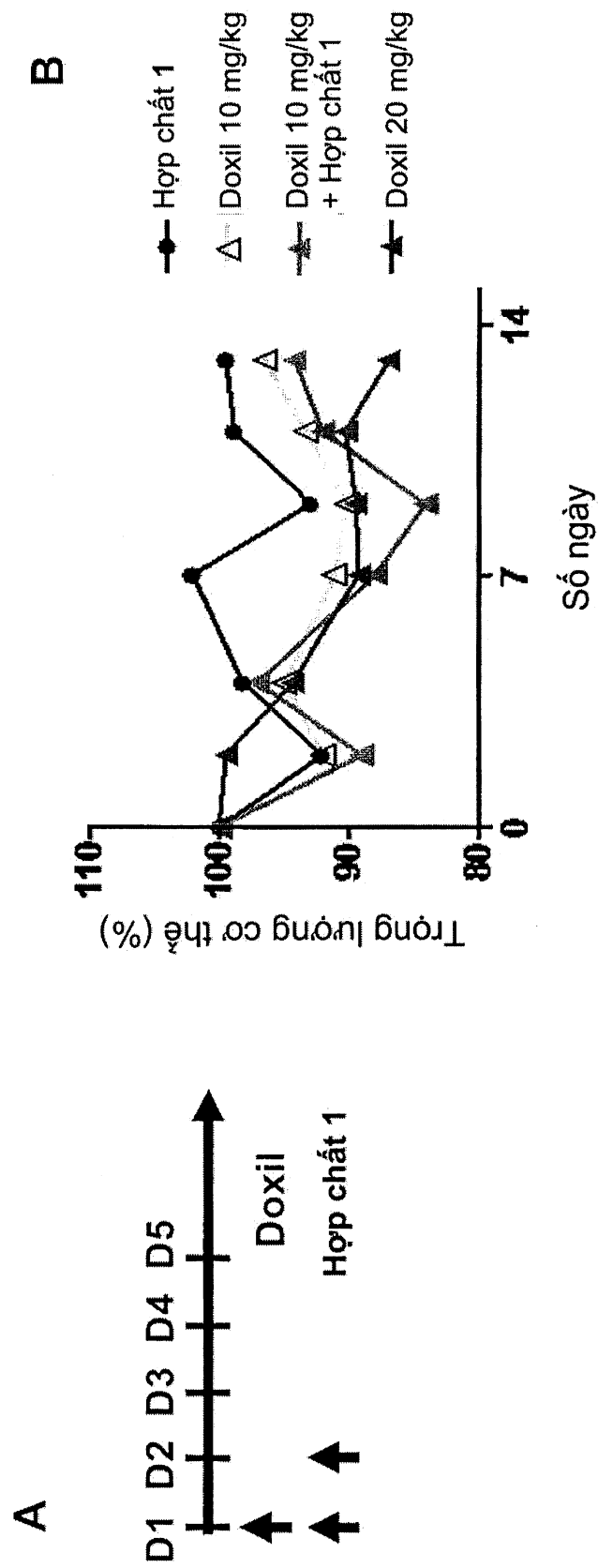


Fig.3

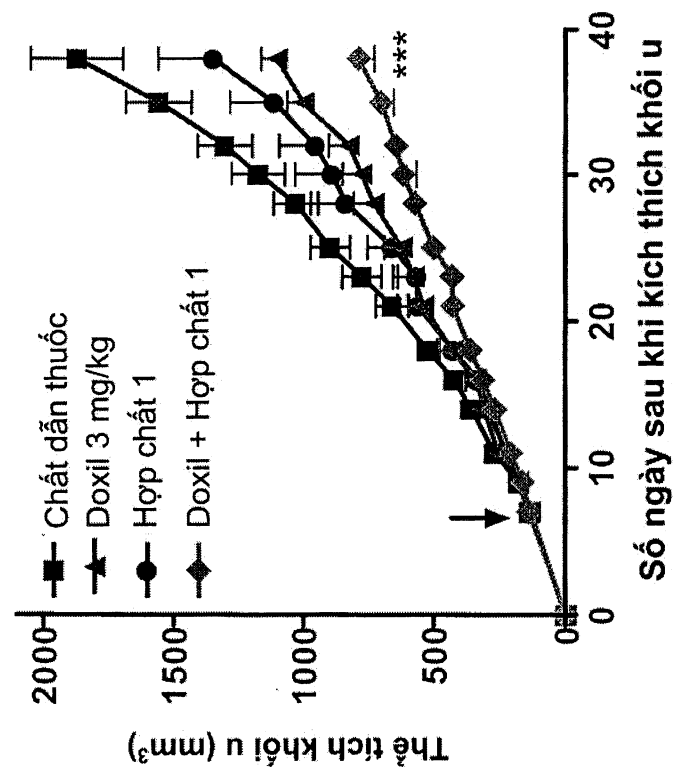


Fig.4

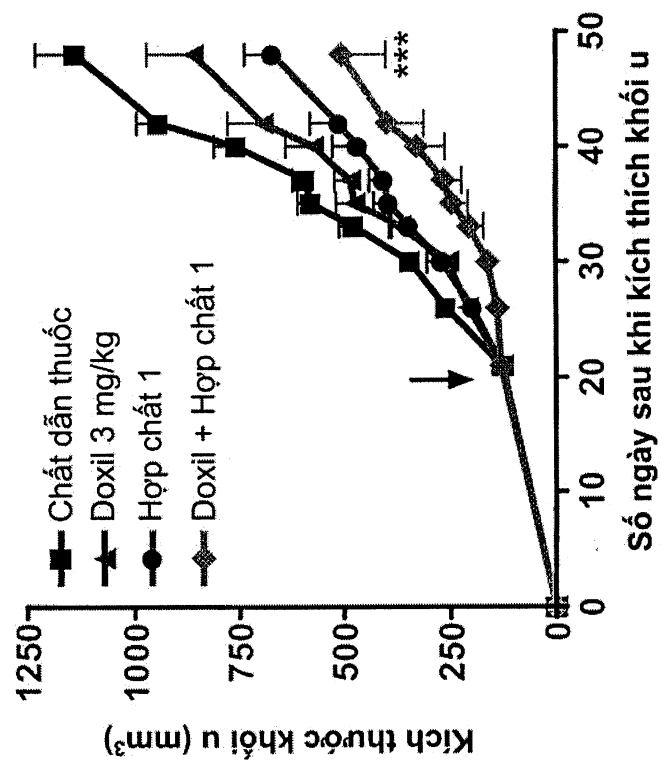


Fig.5

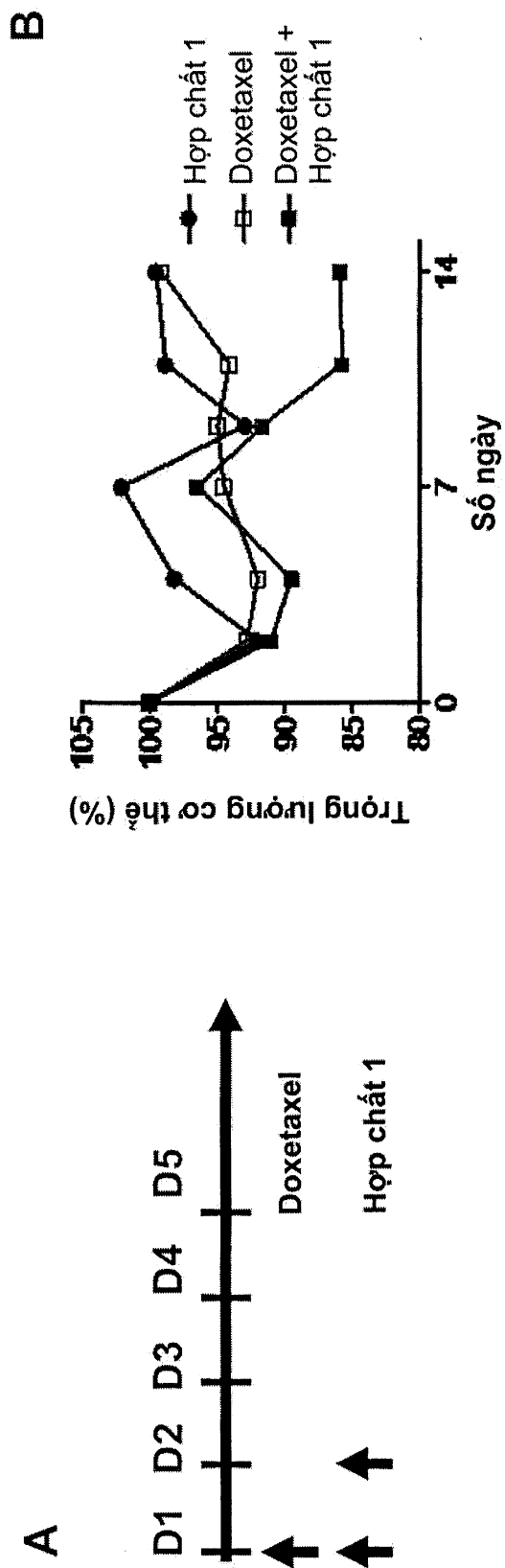


Fig.6

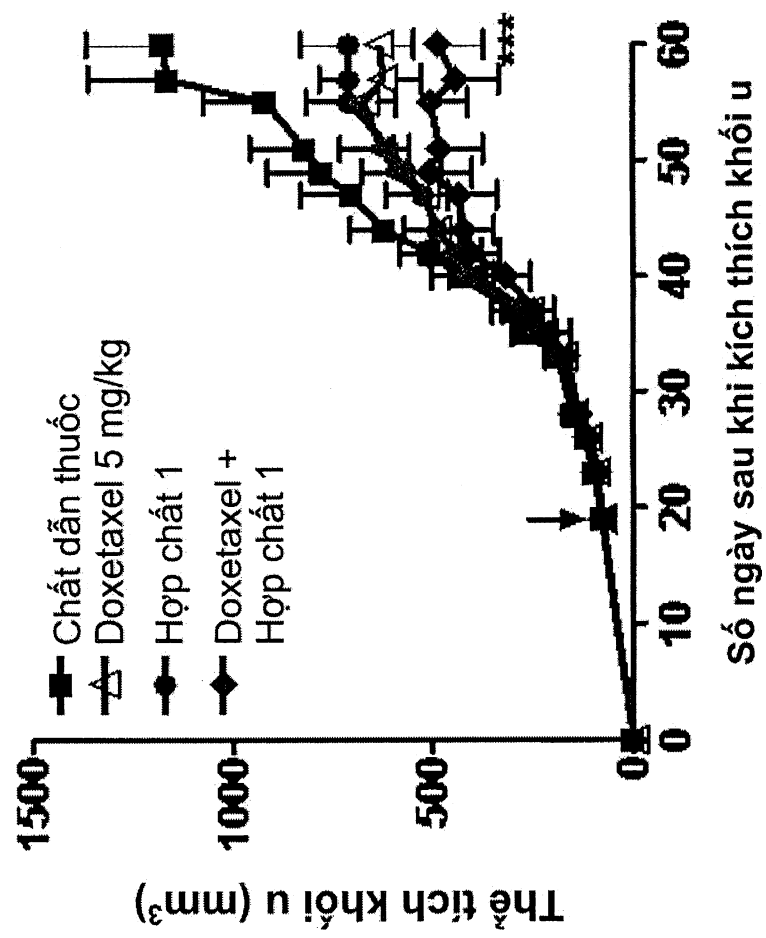


Fig.7

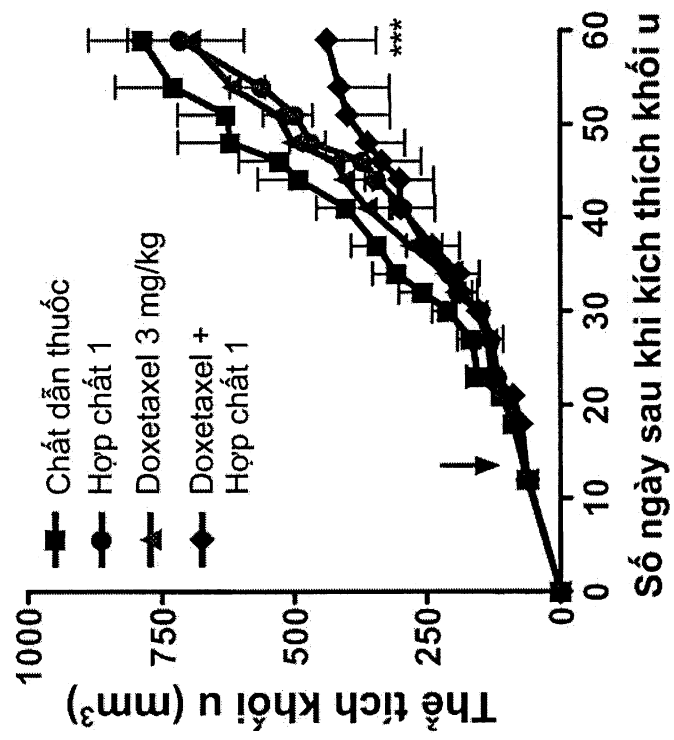


Fig.8

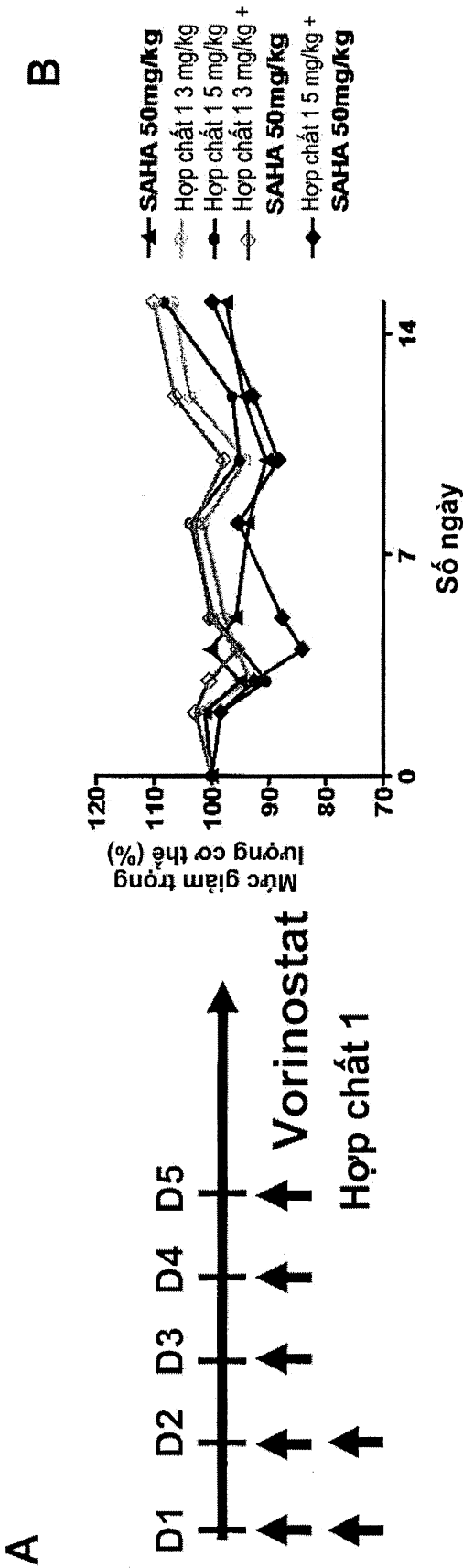


Fig.9

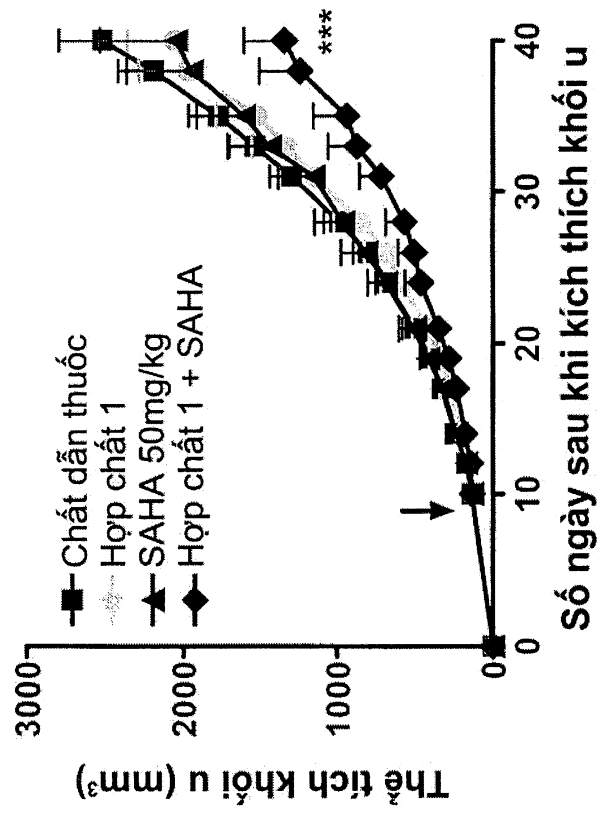


Fig.10

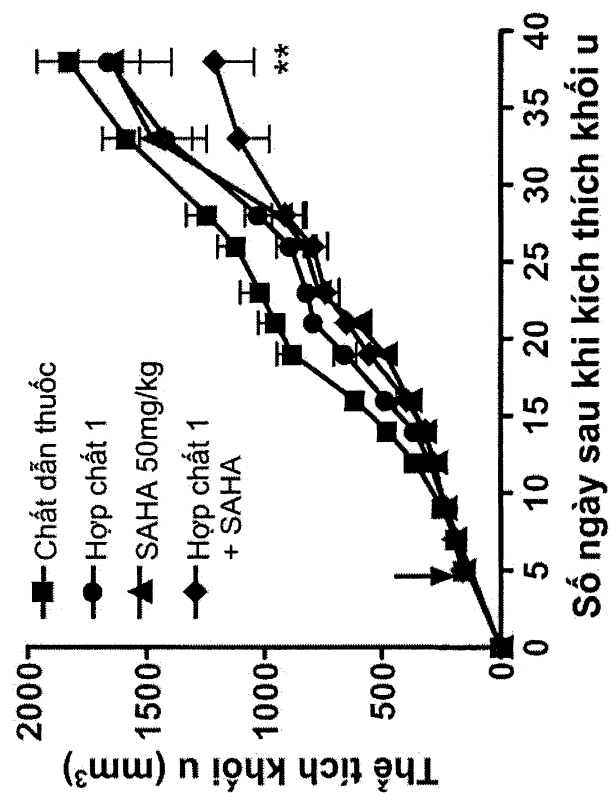


Fig.11

MM1.S- Hợp chất 1 (6,58 nM) và Melfhalan

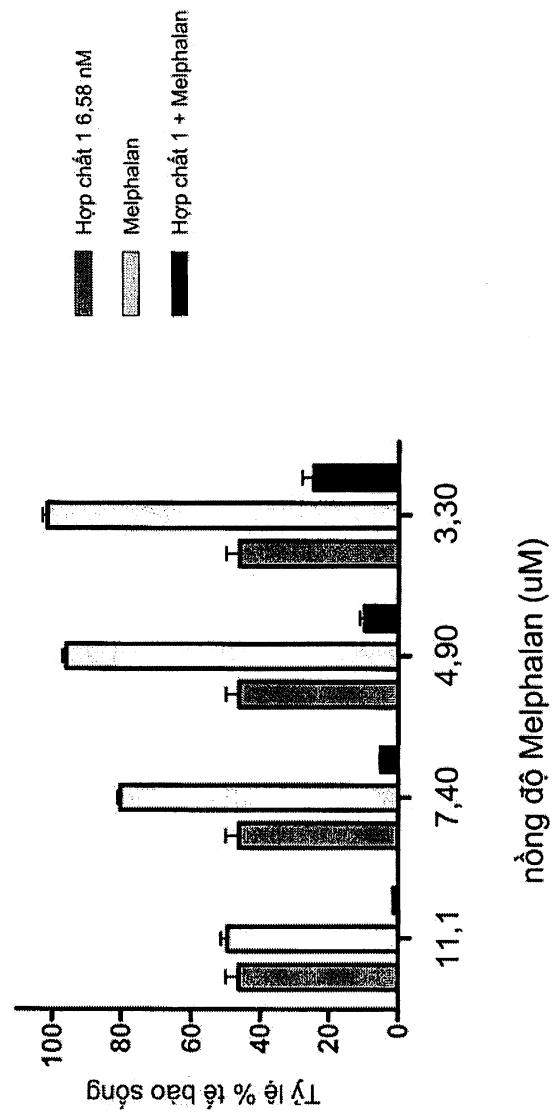


Fig.12

A.

Nhóm	CFZ / LEN (mg/m ² / mg)	N	VGPR	PR	MR	SD	PD
1	15 / 10	6	2	1		2	1
2	15 / 15	4	1	1	1	1	
3	15 / 20	7	2	3		2	

B.

