



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

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ



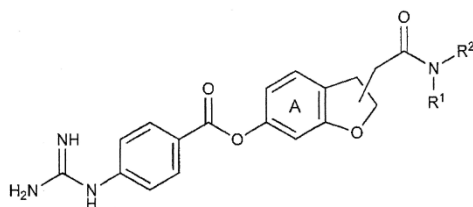
1-0027014

(51)⁷ C07D 307/81; A61K 31/343; A61P 3/00 (13) B

- (21) 1-2016-03375 (22) 12/02/2015
(86) PCT/JP2015/000639 12/02/2015 (87) WO 2015/122187 A1 20/08/2015
(30) 2014-025832 13/02/2014 JP
(45) 25/01/2021 394 (43) 25/11/2016 344A
(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045 Japan
(72) SASAKI, Minoru (JP); KAKEGAWA, Keiko (JP); KIKUCHI, Fumiaki (JP);
IKEDA, Zenichi (JP); NISHIKAWA, Yoichi (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG NGỪNG TỤ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng ngưng tụ có hoạt tính ức chế enteropeptidaza được thể hiện bởi công thức (I) dưới đây, trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong bản mô tả này, hoặc muối của nó và thuốc để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tiểu đường, v.v..



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng ngưng tụ mà có hoạt tính ức chế enteropeptidaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, đái tháo đường, v.v., và dược phẩm chứa hợp chất này.

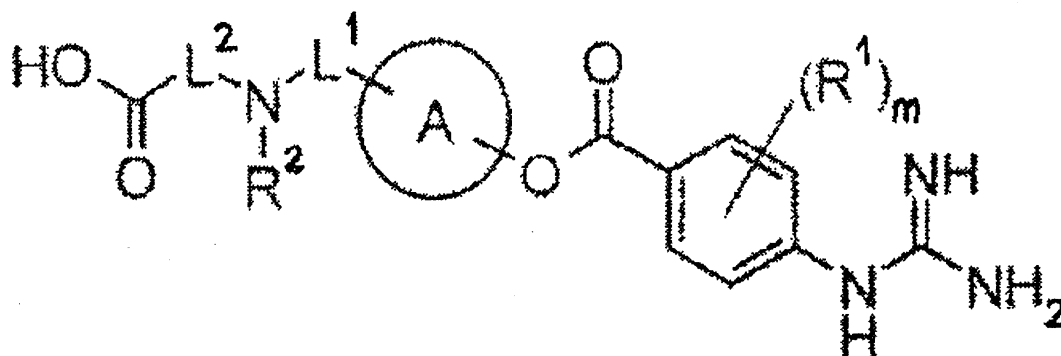
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Enteropeptidaza là một serin proteaza chuyển hóa trypsinogen mà được tiết ra từ tuyến tụy sau bữa ăn, thành trypsin. Tiếp đó, trypsin ở trạng thái được kích hoạt bởi enteropeptidaza kích hoạt tiền chất proteaza như chymotrypsinogen, procarboxypeptidaza, và proelastaza. Các dạng hoạt tính này của các proteaza phân hủy các protein thức ăn thành các đơn vị axit amin, và các axit amin tạo ra được hấp thụ từ ruột non. Như vậy, các chất ức chế enteropeptidaza có khả năng ức chế sự phân hủy và hấp thụ và hữu ích làm thuốc điều trị bệnh béo phì.

Các ví dụ về các hợp chất dị vòng bao gồm các hợp chất sau đây:

(1) Hợp chất mà có hoạt tính ức chế trypsin và là hữu ích trong điều trị và phòng ngừa các bệnh về thận và các bệnh liên quan đến trypsin, hợp chất này có công thức sau:

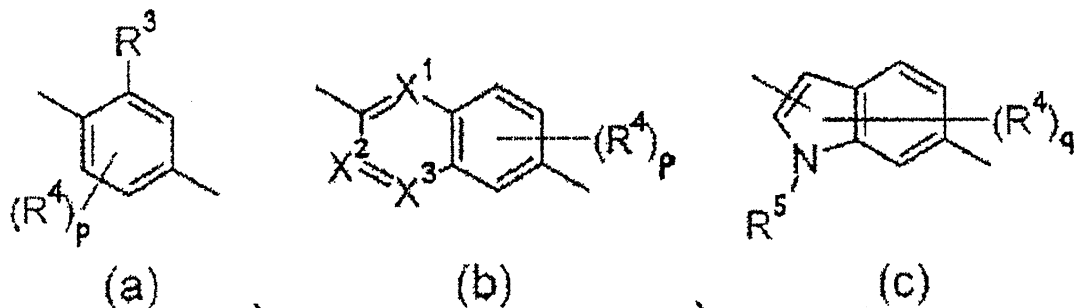
[Công thức hóa học 1]



trong đó:

vòng A là

[Công thức hóa học 2]



R^1 là H, halogen, alkyl bậc thấp, hoặc OH;

R^2 là H, xycloalkyl tùy ý được thế, aryl tùy ý được thế, vòng dị vòng thơm tùy ý được thế, vòng dị vòng không thơm tùy ý được thế, -C(O)-alkylen thấp- aryl tùy ý được thế, hoặc alkyl thấp tùy ý được thế;

L^1 là - Y^1 -alkylen thấp- Y^2 - hoặc -C(O)-N(R^6)-;

Y^1 là liên kết hoặc -C(O)-;

Y^2 là liên kết, -N(R^6)-, hoặc -C(O)-N(R^6)-;

L^2 là -(alkylen thấp tùy ý được thế bằng CO₂H hoặc tương tự)-, - Y^3 -

xyclohexandiyl- Y^4 -, hoặc - Y^3 -phenylen- Y^4 -, hoặc L^2 cùng với R^2 có thể tạo thành amino vòng tùy ý được thế;

Y^3 là alkylen thấp hoặc liên kết;

Y^4 là liên kết, alkylen thấp, hoặc -C(O)-;

R^3 là H, alkyl thấp tùy ý được thế bằng halogen, halogen, OH, -O-alkyl thấp, xycloalkyl, aryl, hoặc tương tự;

R^4 là alkyl thấp tùy ý được thế bằng halogen, halogen, OH, -O-alkyl thấp, xycloalkyl, aryl, hoặc tương tự;

mỗi R^5 và R^6 là H hoặc alkyl thấp;

mỗi X^1 , X^2 , và X^3 là CH hoặc N, miễn là ít nhất một trong số các nhóm X^1 , X^2 , và X^3 là N;

m là số nguyên trong khoảng từ 0 đến 4;

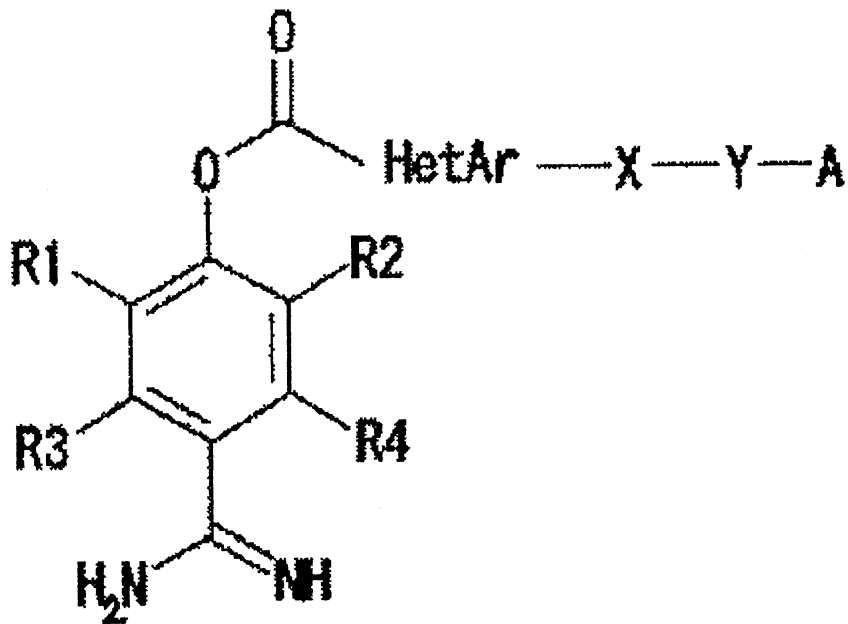
p là số nguyên trong khoảng từ 0 đến 3; và

q là số nguyên trong khoảng từ 0 đến 4

(tài liệu sáng chế 1).

(2) Hợp chất mà có hoạt tính ức chế serin proteaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tăng lipid huyết, tiểu đường, biến chứng tiểu đường, và hội chứng chuyển hóa, hợp chất này có công thức sau đây:

[Công thức hóa học 3]



trong đó:

mỗi nhóm trong số R1, R2, R3, và R4 là H hoặc tương tự;

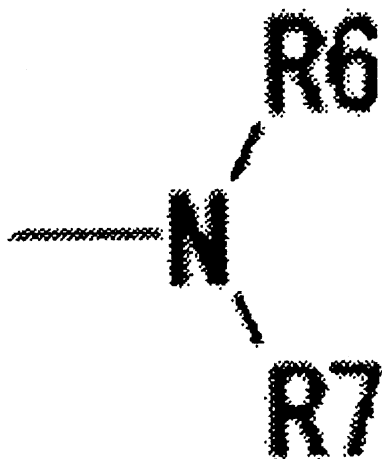
HetAr là vòng dị vòng thơm tùy ý được thế;

X là alkylene thấp tùy ý được thế hoặc tương tự;

Y là carbonyl hoặc tương tự;

A là

[Công thức hóa học 4]

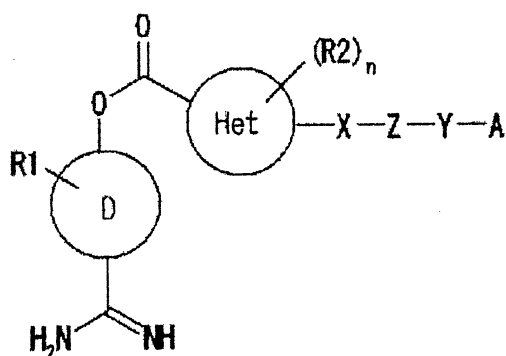


hoặc tương tự; và

mỗi nhóm trong số R6 và R7 là H, alkyl thấp tùy ý được thế, hoặc tương tự (tài liệu sáng chế 2).

(3) Hợp chất mà có hoạt tính ức chế serin proteaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tăng lipid huyết, tiểu đường, các biến chứng tiểu đường, và hội chứng chuyển hóa, hợp chất này có công thức sau đây:

[Công thức hóa học 5]



trong đó:

D là vòng benzen, vòng naphthalen, hoặc vòng pyridin;

Het là vòng dị vòng;

R1 là H hoặc tương tự;

R2 là nitro, alkyl thấp, hoặc tương tự;

X là alkylen thấp tùy ý được thế;

Z là -N(R3)- (trong đó R3 là H, alkyl thấp tùy ý được thế, xycloalkyl thấp tùy ý được thế, hoặc tương tự);

Y là liên kết đơn hoặc $-(CH_2)_p-C(R4a)(R4b)-(CH_2)_q-$ (trong đó mỗi nhóm trong số R4a và R4b là H, alkyl thấp, hoặc aralkyl, và mỗi nhóm trong số p và q là số nguyên trong khoảng từ 0 đến 5); và

A là $-CO_2R6$ (trong đó R6 là H hoặc alkyl thấp) hoặc

[Công thức hóa học 6]

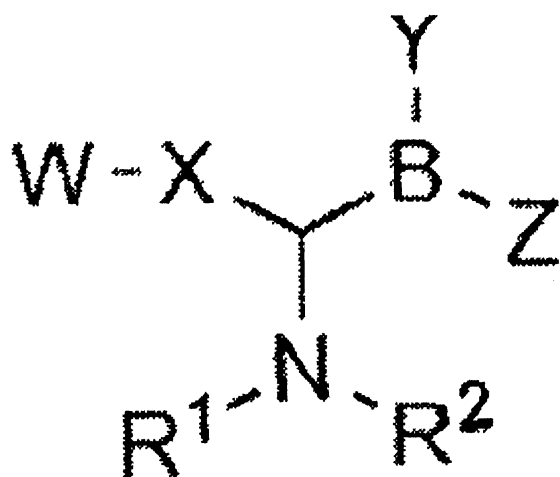


(trong đó Q là alkylen thấp tùy ý được thế, và R7 là H hoặc alkyl thấp)

(tài liệu sáng chế 3).

(4) Hợp chất mà có hoạt chất ức chế enteropeptidaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì và các bệnh liên quan đến chuyển hóa chất béo bất thường, hợp chất này có công thức sau đây:

[Công thức hóa học 7]

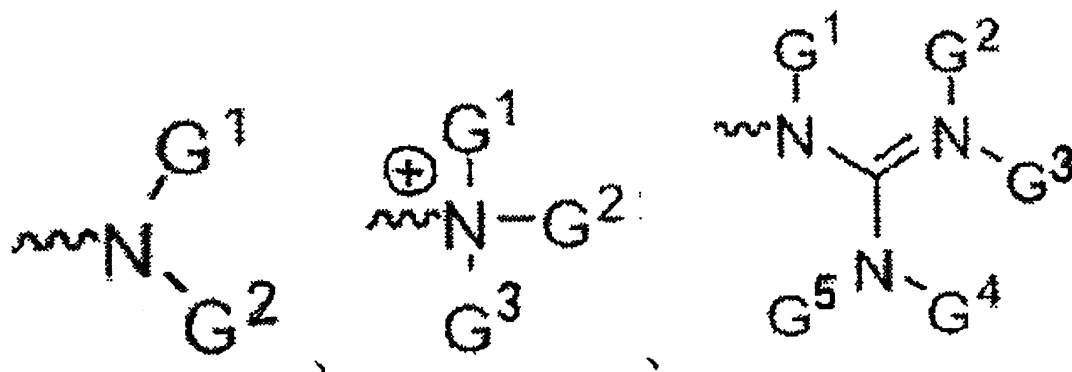


trong đó:

B là boron;

W là nhóm chức chứa nito;

[Công thức hóa học 8]



X là liên kết (CX¹X²)_p;

mỗi nhóm trong số Y và Z là OH, hoặc (trong đó R là alkyl), vòng đồng vòng, vòng dị vòng, hoặc tương tự;

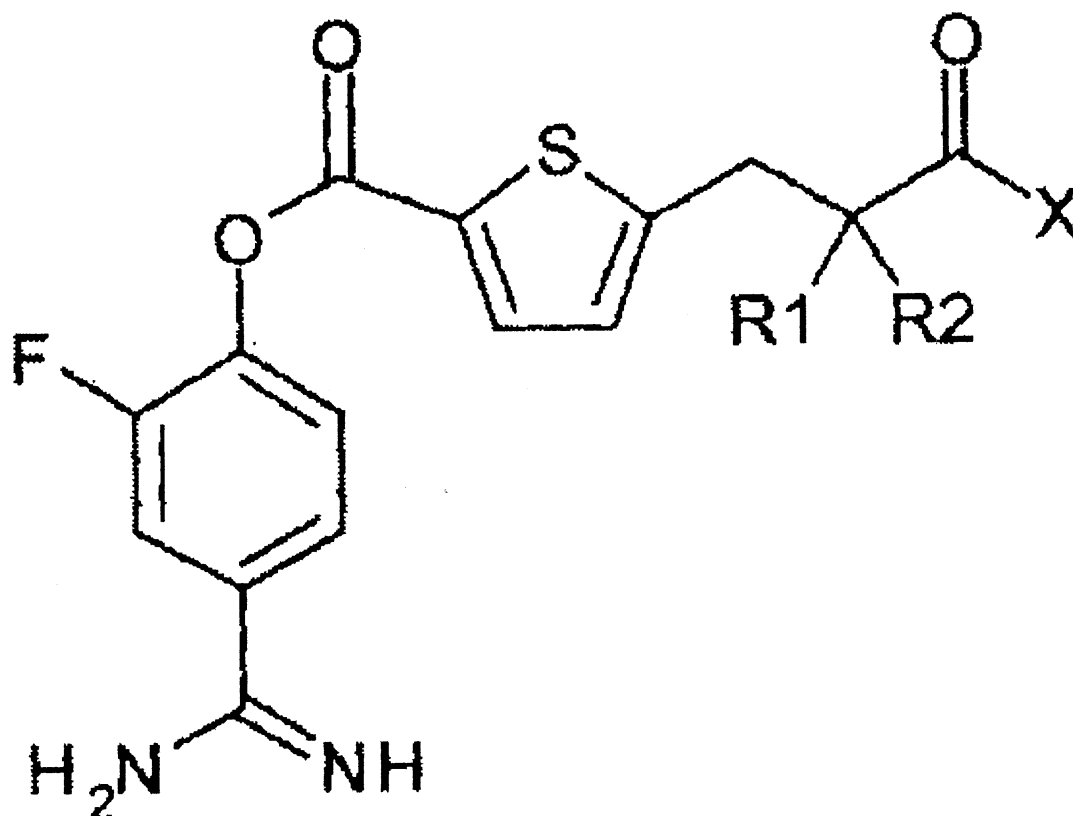
R¹ là aminoaxyl, axyl, hoặc tương tự; và

R^2 là H, alkyl, hoặc OR (trong đó R là H hoặc alkyl)

(tài liệu sáng chế 4).

(5) Hợp chất mà có hoạt tính ức chế serin proteaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tiểu đường, v.v., hợp chất này có công thức sau:

[Công thức hóa học 9]



trong đó:

mỗi nhóm trong số R^1 và R^2 là alkyl hoặc tương tự; và

X là $-OR^3$, $-NR^4R^5$, hoặc tương tự

(tài liệu sáng chế 5).

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2013/039187

Tài liệu sáng chế 2: WO2011/071048

Tài liệu sáng chế 3: WO2012/169579

Tài liệu sáng chế 4: WO2009/071601

Tài liệu sáng chế 5: WO2013/187533

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề được giải quyết bởi sáng chế

Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất dị vòng ngưng tụ mà có hoạt tính ức chế enteropeptidaza vượt trội và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tiểu đường, và được phẩm chứa hợp chất này.

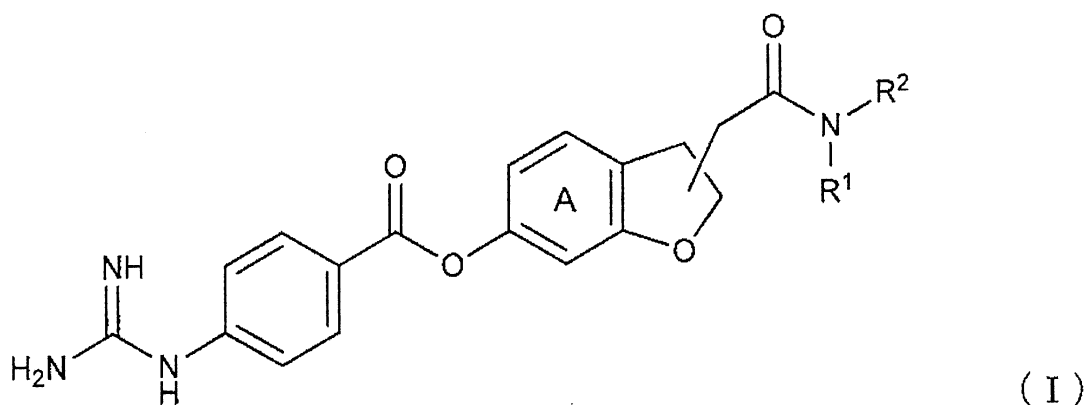
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã thực hiện các nghiên cứu sâu rộng để đạt được mục đích trên và từ đó hoàn thành sáng chế nhờ phát hiện ra rằng hợp chất có công thức (I) dưới đây có hoạt tính ức chế enteropeptidaza vượt trội.

Theo đó, sáng chế là như sau:

[1] Hợp chất có công thức (I):

[Công thức hóa học 10]



trong đó:

vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₆ alkyl;

R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng nhóm COOH; và

R² là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH và tùy ý được thế thêm bằng nhóm SO₃H,

hoặc muối của nó (sau đây đôi khi được gọi là hợp chất (I)).

[2] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó, trong đó R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng một nhóm COOH.

[3] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó, trong đó R² là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH.

[4] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó, trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₆ alkyl, R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng một nhóm COOH, và R² là nhóm C₁₋₆ alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH.

[5] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất này là axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.

[6] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất này là axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.

[7] Hợp chất theo mục [1] nêu trên, trong đó hợp chất này là axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.

[8] Dược phẩm chứa hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó.

[9] Dược phẩm theo mục [8] nêu trên, để sử dụng làm thuốc ức chế enteropeptidaza.

[10] Dược phẩm theo mục [8] nêu trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh béo phì.

[11] Dược phẩm theo mục [8] nêu trên, để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường.

[12] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh béo phì.

[13] Hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó để sử dụng trong phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường.

[14] Chế phẩm chứa hợp chất theo mục [1] nêu trên hoặc muối của nó và được chất dùng đồng thời.

Hiệu quả vượt trội của sáng chế

Hợp chất (I) có hoạt tính ức chế enteropeptidaza vượt trội và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì và/hoặc tiểu đường.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết sau đây.

Định nghĩa về mỗi phần tử thế được sử dụng trong sáng chế được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ khi có quy định khác, mỗi phần tử thế có định nghĩa sau.

Theo sáng chế, các ví dụ về "nguyên tử halogen" bao gồm flo, clo, brom và iot.

Theo sáng chế, các ví dụ về "nhóm C₁₋₆ alkyl" bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-etylbutyl.

Sau đây, mỗi ký hiệu của công thức (I) được mô tả trong phần tiếp theo.

Vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 (tốt hơn là 1) phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C₁₋₆ alkyl.

Khi số phần tử thế bằng 2 trở lên, phần tử thế tương ứng có thể giống hoặc khác nhau.

Vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 (tốt hơn là 1) phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ nguyên tử flo) và nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl), tốt hơn là vòng benzen.

R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl) được thế bằng COOH.

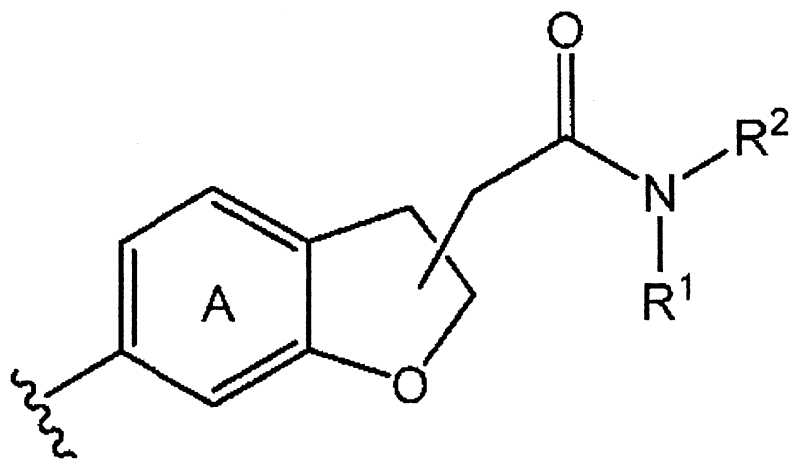
R¹ tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl) được thế bằng một nhóm COOH, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

R² là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl, propyl) được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH và tùy ý được thế tiếp bởi SO₃H.

R² tốt hơn là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl, propyl) được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH, tốt hơn nữa là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ etyl) được thế bằng hai COOH.

Trong công thức (I), cấu trúc một phần có công thức (II):

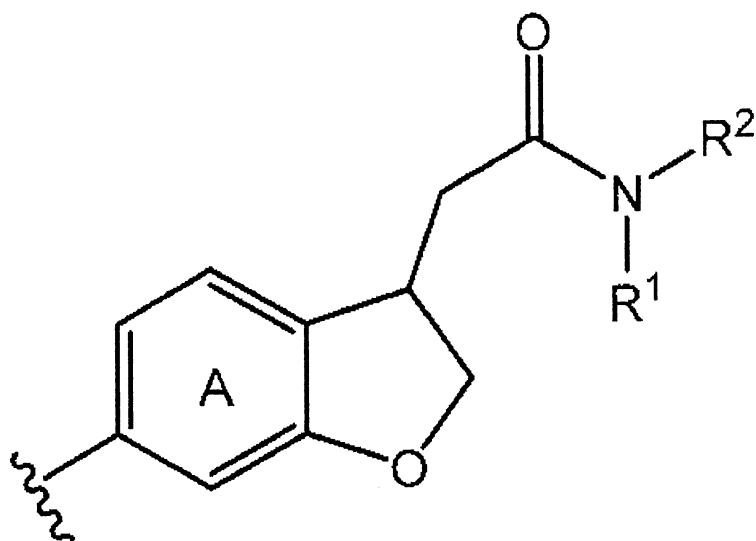
[Công thức hóa học 11]



(I I)

tốt hơn là cấu trúc có công thức (III):

[Công thức hóa học 12]



(I I I)

Các ví dụ cụ thể về hợp chất được ưu tiên (I) bao gồm các hợp chất sau:

{Hợp chất A}

hợp chất (I) trong đó:

vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 (tốt hơn là 1) phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen (ví dụ nguyên tử flo) và nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl);

R¹ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl) được thế bằng một nhóm COOH; và

R² là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ metyl, etyl, propyl) được thế bằng một hoặc hai nhóm COOH.

{Hợp chất B}

hợp chất (I) trong đó:

vòng A là vòng benzen;

R^1 là nguyên tử hydro; và

R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ etyl) được thế bằng hai COOH.

Các ví dụ về muối của hợp chất có công thức (I) bao gồm các muối kim loại, các muối amoni, các muối có các bazơ hữu cơ, các muối có các axit vô cơ, các muối có các axit hữu cơ, các muối có các axit amino kiềm hoặc axit.

Các ví dụ được ưu tiên về muối kim loại bao gồm các muối kim loại kiềm như muối natri, muối kali; các muối kim loại kiềm thổ như muối canxi, muối magiê, muối bari; muối nhôm.

Các ví dụ được ưu tiên về muối có bazơ hữu cơ bao gồm các muối có trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, 2,6-lutidin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, xyclohexylamin, dixyclohexylamin, N,N'-dibenzylethylenediamin.

Các ví dụ được ưu tiên về muối của axit vô cơ bao gồm các muối của axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric.

Các ví dụ được ưu tiên về muối của axit hữu cơ gồm các muối của axit formic, axit axetic, axit trifluoroaxetic, axit phthalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic.

Các ví dụ được ưu tiên về muối có axi amino kiềm bao gồm các muối có arginin, lysin, ornithin. Các ví dụ được ưu tiên về muối của axit amin axit bao gồm các muối của axit aspartic, axit glutamic.

Trong các muối nêu trên, muối được dụng là được ưu tiên.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng dưới dạng tiền dược chất.

Tiền dược chất của hợp chất (I) là hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) với phản ứng do enzym, axit dạ dày, v.v. trong điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, tức là, hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) nhờ quá trình oxy hóa, khử, thủy phân, v.v. bằng enzym; Hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) nhờ thủy phân v.v. do axit dạ dày.

Các ví dụ về tiền dược chất của hợp chất (I) bao gồm: hợp chất trong đó amino của hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ hợp chất trong đó amino của hợp chất (I) được eicosano hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuranyl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc tert-butyl hóa, và tương tự); hợp chất trong đó hydro của hợp chất (I) được axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ hợp chất trong đó hydroxy của hợp chất (I) được axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminometylcarbonyl hóa); hợp chất trong đó carboxy của hợp chất (I) được este hóa hoặc amit hóa (ví dụ hợp chất trong đó carboxy của hợp chất (I) là C₁₋₆ alkyl được este hóa, phenyl được este hóa, carboxymetyl được este hóa, dimethylaminometyl được este hóa, pivaloyloxymetyl được este hóa, etoxycarbonyloxyetyl được este hóa, phthalidyl được este hóa, (5-metyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl được este hóa, xyclohexyloxycarbonyletyl được este hóa hoặc được metylamit hóa và tương tự.

Trong số đó, tốt hơn là các hợp chất mà trong đó carboxy của hợp chất (I) được este hóa với C₁₋₆ alkyl như metyl, etyl, tert-butyl và tương tự được sử dụng. Các hợp chất này có thể được điều chế từ hợp chất (I) bằng phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) còn có thể là một hợp chất mà được chuyển hóa thành hợp chất (I) trong điều kiện sinh lý, như các điều kiện sinh lý được mô tả trong tài liệu IYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals), Tập 7, Design of Molecules, các trang 163-198, do HIROKAWA SHOTEN xuất bản năm 1990).

Theo sáng chế, tiền dược chất có thể tạo thành muối. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối đã được lấy làm ví dụ về muối của hợp chất có công thức (I) nêu trên.

Các phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả trong phần dưới đây.

Trong các phương pháp điều chế được đưa ra dưới đây, các chất phản ứng hoặc các vật liệu khởi đầu được sử dụng trong từng bước và mỗi hợp chất trong số các hợp chất thu được có thể tạo thành muối. Các ví dụ về muối như vậy bao gồm muối tương tự như muối của hợp chất theo sáng chế nêu trên và tương tự.

Nếu hợp chất thu được trong mỗi bước là hợp chất tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối được quan tâm bằng phương pháp đã biết. Ngược lại, nếu hợp chất thu được trong mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do hoặc dạng khác của muối được quan tâm bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được sử dụng trong phản ứng tiếp theo một cách trực tiếp ở dạng dung dịch phản ứng của nó hoặc sau khi thu được ở dạng sản phẩm thô. Ngoài ra, hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được phân tách và/hoặc được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng các phương pháp phân tách như cô, kết tinh, kết tinh lại, chưng cất, chiết dung môi, phân đoạn, sắc ký và phương pháp tương tự theo phương pháp thông thường.

Nếu các hợp chất của chất phản ứng hoặc vật liệu khởi đầu cho mỗi bước là sẵn có trên thị trường, các sản phẩm sẵn có trên thị trường này có thể được sử dụng một cách trực tiếp.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, thời gian phản ứng có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng và thông thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 10 phút đến 8 giờ, trừ khi có quy định khác.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, nhiệt độ phản ứng có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng và thông thường là từ -78°C ("C" là "độ Celsius") đến 300°C , tốt hơn là từ -78°C đến 150°C , trừ khi có quy định khác.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, áp suất có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng và thông thường là 1 atm đến 20 atm, tốt hơn là từ 1 atm đến 3 atm, trừ khi có quy định khác.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, ví dụ, thiết bị tổng hợp vi sóng như Initiator được sản xuất bởi Công ty Biotage Japan Ltd. và thiết bị tương tự có

thể được sử dụng. Nhiệt độ phản ứng có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng và thông thường là từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C , tốt hơn là từ 50°C đến 250°C , trừ khi có quy định khác. Thời gian phản ứng có thể khác nhau tùy thuộc vào chất phản ứng hoặc dung môi được sử dụng và thông thường là từ 1 phút đến 48 giờ, tốt hơn là từ 1 phút đến 8 giờ, trừ khi có quy định khác.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng với lượng nằm trong khoảng từ 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, tốt hơn là từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, tính theo cơ chất, trừ khi có quy định khác. Nếu chất phản ứng được sử dụng làm chất xúc tác, chất phản ứng được sử dụng từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, tốt hơn là 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, tính theo cơ chất. Nếu chất phản ứng cũng được coi là dung môi phản ứng thì chất phản ứng được sử dụng trong tổng lượng dung môi.

Đối với phản ứng trong mỗi bước, phản ứng được thực hiện không có dung môi hoặc sau khi hòa tan hoặc huyền phù trong dung môi phù hợp, trừ khi có quy định khác. Các ví dụ cụ thể về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong các ví dụ và phần sau đây:

các rượu: metanol, etanol, rượu tert-butyl, 2-metoxietanol, v.v.;

các ête: ête diethyl, ête diphenyl, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxietan, v.v.;

các hydrocarbon thơm: chlorobenzen, toluen, xylen, v.v.;

các hydrocarbon no: xyclohexan, hexan, v.v.;

các amit: N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon, v.v.;

các hydrocarbon halogen hóa: dichlorometan, carbon tetrachlorua, v.v.;

các nitril: axetonitril, v.v.;

các sulfoxit: dimetyl sulfoxit, v.v.;

các bazơ hữu cơ thơm: pyridin, v.v.;

axit anhydrit: axetic anhydrit, v.v.;

các axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit trifluoroaxetic, v.v.;

các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, v.v.;

các este: etyl axetat, v.v.;

các keton: axeton, metyl etyl keton, v.v.; và nước.

Các dung môi này có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp bao gồm hai hoặc nhiều dung môi với tỷ lệ thích hợp.

Nếu bazơ được sử dụng cho phản ứng trong mỗi bước, bazơ bất kỳ trong số các bazơ sau đây hoặc các bazơ được mô tả trong các ví dụ, chẳng hạn, có thể được sử dụng:

các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magiê hydroxit, v.v.;

các muối kiềm: natri carbonat, canxi carbonat, natri bicarbonat, v.v.;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2,2,2]oxetan, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-7-undecen, imidazol, piperidin, v.v.;

các alkoxit kim loại: natri etoxit, kali tert-butoxit, v.v.;

các hydrua kim loại kiềm: natri hydrua, v.v.;

các amit kim loại: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit, v.v.; và các lithi hữu cơ: n-butyllithi, v.v..

Nếu axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng cho phản ứng trong mỗi bước, chất bất kỳ trong số các axit hoặc chất xúc tác axit sau đây hoặc các axit hoặc các chất xúc tác axit được mô tả trong các ví dụ, ví dụ, được sử dụng:

các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric, v.v.;

các axit hữu cơ: axit axetic, axit trifluoroaxetic, axit xitric, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic, v.v.; và

các axit Lewis: phức chất boron triflorua-dietyl ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm clorua khan, sắt clorua khan, v.v..

Phản ứng trong mỗi bước được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu Jikken Kagaku Koza (Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), tái bản lần thứ 5, tập 13-10 (do The Chemical Society of Japan biên tập); tài liệu Shin Jikken Kagaku Koza (New Encyclopedia of Experimental Chemistry in English), tập 14-15 (do The

Chemical Society of Japan biên tập); Reactions and Syntheses in the Organic Chemistry Laboratory, Revised, 2nd Ed. (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo Co., Ltd.); Revised Organic Name Reactions; The Reaction Mechanism và Essence (Hideo Togo, Kodansha Ltd.); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY Press); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1-14 (Elsevier B.V.); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, published by Kagaku-Dojin Publishing Company, INC); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) (1989), v.v., hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ, trừ khi có quy định khác.

Phản ứng bảo vệ hoặc loại bỏ nhóm bảo vệ của nhóm chức trong mỗi bước được thực hiện theo phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp được mô tả trong tài liệu "Protective Groups in Organic Synthesis", tái bản lần thứ 4 (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts), Wiley-Interscience (2007); "Protecting Groups 3rd Ed." (P.J. Kocienski), Thieme Medical Publishers (2004), v.v., hoặc phương pháp được mô tả trong các ví dụ. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với nhóm hydroxyl hoặc nhóm phenolic hydroxyl của rượu hoặc tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại ête như ête metoxymetyl, ête benzyl, ête t-butyl dimethylsilyl, ête tetrahydropyranyl, và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại este axit carboxylic như este axit axetic và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại este axit sulfonic như este axit metansulfonic và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại este axit carbonic như t-butyl carbonat và nhóm tương tự; v.v..

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với nhóm carbonhyl của aldehyt bao gồm các nhóm bảo vệ loại axetal như dimetyl axetal và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại axetal vòng như 1,3-dioxan vòng và nhóm tương tự; v.v..

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với nhóm carbonyl của keton bao gồm các nhóm bảo vệ loại ketal như dimetyl ketal và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại ketal vòng như 1,3-dioxan vòng và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại

oxim như O-metyloxim và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại hydrazon như N,N-dimethylhydrazon và nhóm tương tự; v.v..

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với nhóm carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại este như methyl este và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như N,N-dimethylamit và nhóm tương tự; v.v..

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với thiol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ête như benzylthio ête và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại este như este axit thioaxetic, thiocarbonat, thiocarbamat, và nhóm tương tự; v.v..

Các ví dụ về các nhóm bảo vệ đối với nhóm amino hoặc vòng dị vòng thơm như imidazol, pyrrol, indol, hoặc tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như benzyl carbamat và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như axetamit và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại alkylamin như N-triphenylmetylamin và nhóm tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như metansulfonamit và nhóm tương tự; v.v..

Nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phương pháp sử dụng axit, bazơ, ánh sáng tia cực tím, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat, hoặc trialkylsilyl halogenua (ví dụ trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua), phương pháp khử, hoặc phương pháp tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng khử ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm các hydrua kim loại như lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxyl borohydrua, natri xyanoborohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H), natri borohydrua, tetrametylamonitriaxetoxyl borohydrua, và tương tự; các boran như phức chất boran-tetrahydrofuran và tương tự; kền Raney; coban Raney; hydro; axit formic; v.v.. Chất xúc tác như paladi-carbon, chất xúc tác Lindlar, hoặc tương tự có thể được sử dụng trong phương pháp để khử liên kết đôi cacbon – cacbon hoặc liên kết ba.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng oxy hóa ở mỗi bước, các ví dụ về chất oxy hóa được sử dụng bao gồm các peraxit như m-chloroperbenzoic (MCPBA), hydro peroxit, t-axit butyl hydroperoxit, và tương tự; các perchlorat

như tetrabutylamoni perchlorat và tương tự; các chlorat như natri chlorat và tương tự; các clorit như natri chlorit và tương tự; các periodat như natri periodat và tương tự; các chất phản ứng iot hóa trị cao như iodosylbenzen và tương tự; các chất phản ứng chứa mangan như mangan dioxit, kali permangan, và tương tự; các lead như lead tetraaxetat và tương tự; các chất phản ứng chứa crom như pyridin clochromat (PCC), pyridin dichromat (PDC), các thuốc thử Jones, và tương tự; các hợp chất halogen như N-bromsucinimit (NBS) và tương tự; oxi; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetraoxit; Selen dioxid; 2,3-dichloro-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ); v.v..

Trong trường hợp thực hiện phản ứng tạo vòng gốc ở mỗi bước, các ví dụ về chất khởi đầu gốc được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như azobisisobutyronitril (AIBN) và tương tự; các chất khởi đầu gốc hòa tan được trong nước như axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; trietylboron trong sự có mặt của không khí hoặc oxi; benzoyl peroxit; v.v... Các ví dụ về chất phản ứng gốc được sử dụng bao gồm tributylstannan, tris(trimethylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, samari iodua, và tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Wittig ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử Wittig bao gồm các alkyliden phosphoran. Các alkyliden phosphoran có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phản ứng của muối photphoni với bazơ mạnh.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Horner-Emmons ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các este axit phosphonoaxetic như metyl dimetylphosphonoaxetat, etyl dietylphosphonoaxetat, và tương tự; và các bazơ như các hydrua kim loại kiềm, các lithi hữu cơ và tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Friedel-Crafts ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm axit Lewis và axit clorua hoặc chất alkyl hóa (ví dụ các alkyl halogenua, các rượu, các olefin, v.v.). Ngoài ra, axit hữu cơ hoặc vô cơ có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và axit anhydrit như axetic anhydrit hoặc tương tự có thể được sử dụng thay cho axit clorua.

Trong trường hợp phản ứng thế thân hạch thơm ở mỗi bước, nucleophil (ví dụ các amin, imidazol, v.v.) và bazơ (ví dụ các muối kiềm, các bazơ hữu cơ, v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng cộng thân hạch trung gian qua carbanion, phản ứng cộng 1,4 thân hạch trung gian qua carbanion (phản ứng cộng Michael), hoặc phản ứng thế thân hạch trung gian qua carbanion ở mỗi bước, các ví dụ về bazơ được sử dụng để tạo carbanion bao gồm các lithi hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Grignard ở mỗi bước, các ví dụ về thuốc thử Grignard bao gồm các aryl magiê halogenua như phenyl magiê bromua và tương tự; và các alkyl magiê halogenua như metyl magiê bromua và tương tự. Thuốc thử Grignard có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết, ví dụ, phản ứng của alkyl halogenua hoặc aryl halogenua với magiê kim loại trong sự có mặt của ête hoặc tetrahydrofuran làm dung môi.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng trùng ngưng Knoevenagel ở mỗi bước, hợp chất metylen hoạt tính được củng cố cạnh bằng các nhóm điện tử thu hồi (ví dụ axit malonic, dietyl malonat, malononitril, v.v.) và bazơ (ví dụ các bazơ hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ) được sử dụng làm chất phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Vilsmeier-Haack ở mỗi bước, phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (ví dụ N,N-dimetylformamit, v.v.) được sử dụng làm chất phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng azit hóa của các rượu, các alkyl halogenua, hoặc các este axit sulfonic ở mỗi bước, các ví dụ về chất azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphorylazit (DPPA), trimetylsilyl azit, natri azit, và tương tự. Đối với phản ứng azit hóa của các rượu, ví dụ, phương pháp sử dụng diphenylphosphorylazit và 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilyl azit và axit Lewis, hoặc tương tự được sử dụng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng amin hóa khử ở mỗi bước, các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxo borohydrua, natri xyanoborohydrua, hydrogen, axit formic và tương tự. Nếu chất nền là hợp chất amin, các ví dụ về hợp chất carbonyl được sử dụng bao gồm paraformaldehyt cũng như các aldehyt như axetaldehyt và tương tự và các keton như xyclohexanon và tương tự. Nếu chất nền là hợp chất carbonyl, các ví dụ về các amin được sử dụng bao gồm các amin bậc một như amoni, metylamin, và tương tự; các amin bậc hai như dimetylamin và tương tự; v.v..

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Mitsunobu ở mỗi bước, các este axit azodicarboxylic (ví dụ dietyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD), v.v.) và triphenylphosphin được sử dụng làm chất phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng este hóa, phản ứng amin hóa, hoặc phản ứng tạo thành ure ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các axyl halogenua như axit clorua, axit bromua, và tương tự; axit anhydrit, các este hoạt tính và các axit carboxylic đã hoạt hóa như este axit sulfuric và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa đối với axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ carbodiimite như 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimite hydroclorua (WSCD) và tương tự; các chất ngưng tụ triazin như 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholinium clorua n-hydrat (DMT-MM) và tương tự; các chất ngưng tụ este axit carbonic như 1,1-carbonyldiimidazole (CDI) và tương tự; diphenylphosphorylazit (DPPA); muối phosphoni benzotriazol-1-yloxy-trisdimetylamin (thuốc thử BOP); 2-chloro-1-metyl-pyridin iodua (thuốc thử Mukaiyama); thionyl clorua; các halo-format alkyl thấp như etyl chloroformat và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium hexafluorophosphat (HATU); axit sulfuric; các dạng kết hợp của chúng; v.v.. Trong trường hợp sử dụng chất ngưng tụ carbodiimite, chất phụ gia như 1-hydroxybenzotriazol (HOBt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), dimetylaminopyridin (DMAP), hoặc tương tự có thể được bổ sung thêm vào phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng ghép cặp ở mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như paladi(II) axetat, tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0), dichlorobis(triphenylphosphine)paladi(II), dichlorobis(triethylphosphine)paladi(II), tris(dibenzylideneacetone)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferroxen paladi(II) chloride, và tương tự; các hợp chất nicken như tetrakis(triphenylphosphine)nicken (0) và tương tự; các hợp chất Rôđi như tris(triphenylphosphine)Rôđi(III) clorua và tương tự; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như đồng oxit, đồng (I) iodua, và tương tự; các hợp chất platin; v.v.. Bazơ có thể được bổ sung thêm vào phản ứng. Các ví dụ về bazơ như vậy bao gồm các bazơ vô cơ, các muối kiềm, và tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng thiocarbonyl hóa ở mỗi bước, thông thường, diphospho pentasunphua được sử dụng làm chất thiocarbonyl hóa. Ngoài diphospho pentasunphua, chất phản ứng có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disunphua, như 2,4-bis(4-metoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetan-2,4-disunphua (thuốc thử Lawesson's) hoặc tương tự có thể được sử dụng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Wohl-Ziegler mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimit, N-bromosuccinimit (NBS), N-chlorosuccinimit (NCS), brom, sulfuryl clorua, và tương tự. Nhiệt độ, ánh sáng hoặc chất khởi tạo gốc như benzoyl peroxit, azobisisobutyronitril, hoặc tương tự có thể được bổ sung vào phản ứng để từ đó thúc đẩy phản ứng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy ở mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm axit hydrohalic và axit halogenua của axit vô cơ, cụ thể, axit clohydric, thionyl clorua, photpho oxyclorua, hoặc tương tự đối với phản ứng clo hóa, và axit bromhydric 48% hoặc tương tự đối với phản ứng brom hóa. Phương pháp để thu được alkyl halogenua từ rượu bằng phản ứng của triphenylphosphin và carbon tetrachlorua hoặc carbon tetrabromua, v.v.. còn có thể được sử dụng. ngoài ra, phương pháp để tổng hợp

alkyl halogenua qua 2 bước phản ứng bao gồm chuyển hóa rượu thành este axit sulfonic và tiếp theo là phản ứng với lithi bromua, lithi clorua, hoặc hoặc natri iodua, có thể được sử dụng.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng Arbuzov ở mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các alkyl halogenua như etyl bromoacetat và tương tự; và các phosphit như triethylphosphit, tri(isopropyl)phosphit, và tương tự.

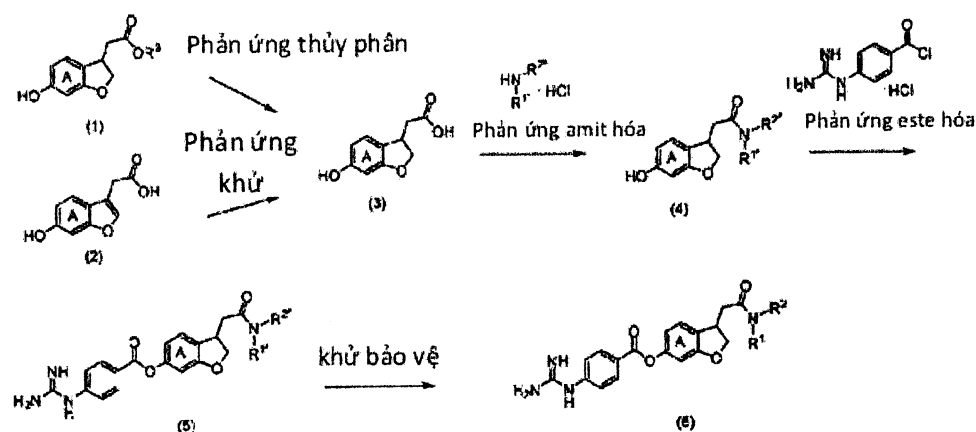
Trong trường hợp thực hiện phản ứng este hóa sulfon ở mỗi bước, các ví dụ về chất sulfon hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, metansulfonic anhydrit, p-toluensulfonic anhydrit, và tương tự.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng thủy phân ở mỗi bước, axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Đối với phản ứng thủy phân axit của este t-butyl, axit formictrietylsilan, hoặc tương tự có thể được bổ sung để bão hòa hoàn nguyên các sản phẩm phụ t-butyl cation.

Trong trường hợp thực hiện phản ứng loại nước ở mỗi bước, các ví dụ về chất loại nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, diphospho pentaoxit, photpho oxyclorua, N,N'-dixyclohexylcarbodiimide, alumina, axit polyphosphoric, và tương tự.

Trong số các hợp chất (I), hợp chất (6) có thể được điều chế bằng phương pháp nêu dưới đây từ hợp chất (1) hoặc hợp chất (2).

[Công thức hóa học 13]

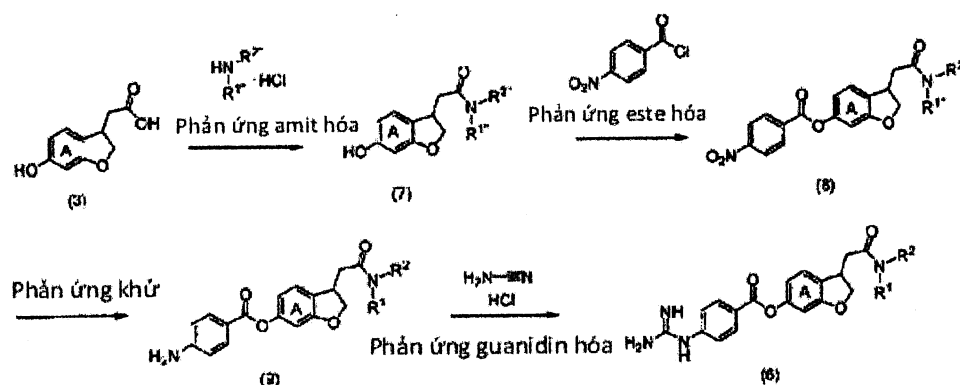


trong đó $R^{1'}$ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nhóm tert-butoxycarbonyl; $R^{2'}$ là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm tert-butoxycarbonyl; R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl; và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên,

mỗi hợp chất (1) và hợp chất (2) có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết.

Hợp chất (6) còn có thể được điều chế bằng phương pháp sau đây từ hợp chất (3).

[Công thức hóa học 14]



trong đó $R^{1''}$ là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nhóm benzyloxycarbonyl; $R^{2''}$ là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm benzyloxycarbonyl; và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Hợp chất (6) có thể được điều chế bằng phản ứng xyanamit với hợp chất (9) trong điều kiện axit.

Hợp chất (I) có thể có các chất đồng phân như các chất đồng phân quang, các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân vị trí, các chất đồng phân quay và tương tự. Trong trường hợp như vậy, tất cả các chất đồng phân này và các hỗn hợp của nó còn có thể được bổ sung vào hợp chất (I). Ví dụ, nếu hợp chất (I) có các chất đồng phân quang, các chất đồng phân quang được phân giải từ chất triệt quang còn có thể được bao gồm trong hợp chất (I). Từng chất đồng phân trong số các chất đồng phân này có thể thu được ở dạng hợp chất riêng rẽ bằng các phương pháp tổng hợp, các phương pháp phân tách (ví dụ cô, chiết dung môi, sắc ký cột, kết tinh lại, v.v.), các phương pháp phân giải quang học

(ví dụ phương pháp kết tinh phân đoạn, phương pháp cột chiral, phương pháp không đối quang, v.v.) và tương tự đã biết.

Hợp chất (I) có thể là các tinh thể. Các dạng tinh thể đơn và các hỗn hợp đa hình đều được bao gồm trong hợp chất (I). Các tinh thể có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất (I) bằng cách sử dụng phương pháp kết tinh đã biết.

Ngoài ra, hợp chất (I) có thể là tinh thể kết hợp được dung hoặc muối tinh thể kết hợp. Trong bản mô tả này, tinh thể kết hợp hoặc muối tinh thể kết hợp có nghĩa là chất tinh thể gồm hai hoặc nhiều các chất cụ thể mà là các chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt độ tan chảy, khả năng hút ẩm, độ hòa tan, tính ổn định, v.v.). Tinh thể kết hợp hoặc muối tinh thể kết hợp có thể được điều chế bằng phương pháp kết tinh kết hợp đã biết.

Theo sáng chế, điểm nóng chảy có nghĩa là điểm nóng chảy mà được đo bằng cách sử dụng, ví dụ, thiết bị đo vi điểm nóng chảy (Yanaco model MP-500D hoặc Buchi model B-545) hoặc thiết bị DSC (phân tích nhiệt quét vi sai) (SEIKO EXSTAR6000), v.v..

Thông thường, các điểm nóng chảy có thể thay đổi tùy thuộc vào thiết bị đo, các điều kiện đo, v.v. Theo sáng chế, các tinh thể có thể là các tinh thể mà có giá trị khác các điểm nóng chảy được mô tả trong bản mô tả này, miễn là giá trị này nằm trong giới hạn sai số.

Các tinh thể của sáng chế này là tuyệt vời về các đặc tính hóa lý (ví dụ điểm nóng chảy, khả năng hòa tan, độ ổn định) và các đặc tính sinh học (ví dụ sự bố trí (đặc tính hấp thụ, sự phân bố, sự chuyển hóa, sự bài tiết), sự biểu hiện tính hiệu lực) và là hữu ích làm thuốc điều trị.

Hợp chất (I) có thể là solvat (ví dụ hydrat, v.v.) hoặc có thể là phi solvat (ví dụ phi hydrat, v.v.). Tất cả các dạng này đều được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất được đánh dấu bằng các chất đồng vị (ví dụ ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I , v.v.) hoặc tương tự cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hình thức chuyển hóa đotori trong đó ^1H được chuyển hóa thành $^2\text{H}(\text{D})$ là cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) được đánh dấu hoặc được thể bằng chất đồng vị có thể được sử dụng làm, ví dụ, chất đánh dấu (chất đánh dấu PET) để sử dụng trong chụp cắt lớp phát xạ (PET), và là hữu ích trong các lĩnh vực chẩn đoán y tế và tương tự.

Hợp chất (I) (sau đây được gọi tắt là hợp chất theo sáng chế) có hoạt tính ức chế enteropeptidaza vượt trội, cụ thể, *in vivo*, và là hữu ích làm chất ức chế enteropeptidaza.

Hợp chất theo sáng chế có độc tính thấp (ví dụ độc tính cấp tính, độc tính mãn tính, độc tính đối với sinh sản, độc tính đối với tim, chất gây ung thư). Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế thành dạng phẩm riêng lẻ hoặc trong hỗn hợp với chất mang được dụng hoặc tương tự và do đó được sử dụng một cách an toàn cho động vật có vú (ví dụ chuột, chuột nhắt, chuột nhà, thỏ, mèo, chó, trâu, bò, cừu, khỉ, người).

Hợp chất theo sáng chế là hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các tình trạng bệnh hoặc các bệnh do enteropeptidaza gây ra.

Hợp chất theo sáng chế cũng hấp thụ qua đường miệng thấp và có tính ổn định chuyển hóa tuyệt vời.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh béo phì trên cơ sở béo phì triệu chứng hoặc béo phì đơn thuần, các tình trạng bệnh hoặc các bệnh liên quan đến béo phì, rối loạn ăn uống, tiểu đường (ví dụ tiểu đường typ 1, tiểu đường typ 2, tiểu đường thai nghén, tiểu đường béo phì), tăng lipit huyết (ví dụ tăng triglycerit máu, tăng cholesterol máu, LDL cholesterol trong máu cao, HDL-cholesterol trong máu thấp, tăng lipit huyết sau khi ăn), tăng huyết áp, suy tim, các biến chứng tiểu đường [ví dụ bệnh thần kinh, bệnh thận, bệnh võng mạc, bệnh cơ tim do tiểu đường, đục thủy tinh thể, biến chứng mạch máu lớn, loãng xương, hôn mê do tiểu đường, các bệnh truyền nhiễm (ví dụ nhiễm trùng đường hô hấp, nhiễm trùng đường tiết niệu, nhiễm trùng đường ruột, nhiễm khuẩn da và mô mềm, nhiễm trùng chi dưới), hoại tử tiểu đường, chứng khô miệng, giảm thính lực, rối loạn mạch máu não, rối loạn tuần hoàn máu ngoại vi], hội chứng chuyển hóa (các tình trạng bệnh có

từ 3 tình trạng trở lên được chọn từ chứng tăng triglixerit (TG) máu, HDL cholesterol (HDL-C) máu thấp, tăng huyết áp, béo phì bụng và rối loạn dung nạp glucoza), nhược cơ, trào ngược thực quản và bệnh tương tự.

Hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh béo phì hoặc thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường dựa trên hoạt tính ức chế enteropeptidaza của nó.

Các ví dụ về béo phì triệu chứng bao gồm béo phì do nội tiết (ví dụ hội chứng Cushing, suy giảm hoạt động tuyến giáp, u đảo tụy, béo phì do tiểu đường typ 2, suy tuyến cận giáp, suy tuyến sinh dục), béo phì trung tâm (ví dụ béo phì do vùng dưới đồi, hội chứng thùy trán, hội chứng Kleine-Levin), béo phì do di truyền (ví dụ hội chứng Prader-Willi, hội chứng Laurence-Moon-Biedl), béo phì do thuốc (ví dụ béo phì gây ra do các steroid, các phenothiazin, các insulin, các chất sulfonylurea (SU), các thuốc chẹn beta) và tương tự.

Các ví dụ về các tình trạng bệnh hoặc các bệnh liên quan đến béo phì bao gồm rối loạn dung nạp glucoza, tiểu đường (đặc biệt, tiểu đường typ 2, tiểu đường gây béo phì), chuyển hóa lipit bất thường (tình trạng có nghĩa giống như tình trạng tăng lipit huyết được đề cập ở trên), tăng huyết áp, suy tim, tăng axit uric máu/gút, gan nhiễm mỡ (bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu), các bệnh động mạch vành (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực), nhồi máu não (huyết khối não, cơn thiếu máu thoáng qua), các bệnh xương hoặc khớp (viêm xương khớp đầu gối, viêm xương khớp hông, thoái hóa đốt sống biến dạng/gai xương cột sống, chứng đau lưng), hội chứng ngưng thở lúc ngủ/ hội chứng Pickwick, rối loạn kinh nguyệt (rối loạn chu kỳ kinh nguyệt, mất máu bất thường trong giai đoạn kinh nguyệt và chu kỳ kinh nguyệt, mất kinh, các triệu chứng liên quan đến bất thường về kinh nguyệt), hội chứng trao đổi chất và tương tự.

Hiệp hội Tiểu đường Nhật Bản báo cáo tiêu chuẩn chẩn đoán tiểu đường vào năm 1999.

Theo báo cáo này, tiểu đường là trạng thái đáp ứng bất kỳ lượng glucoza huyết khi đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 126 mg/dl, trị số 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 200 mg/dl

trong các kiểm tra dung nạp đường miệng glucoza 75g (75g OGTT), và mức glucoza huyết bình thường (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 200mg/dl. Ngoài ra, trạng thái mà không áp dụng đối với bệnh tiểu đường nêu trên, và không phải trạng thái có “mức glucoza huyết khi đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 110 mg/dl hoặc trị số 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 140mg/dl trong kiểm tra dung nạp đường miệng glucoza 75g (75g OGTT)” (loại thông thường) được gọi là “loại ranh giới”.

Ngoài ra, tiêu chuẩn chẩn đoán tiểu đường được ADA (Hiệp hội Tiểu đường Hoa Kỳ) báo cáo năm 1997 và WHO (Tổ chức Y tế thế giới) báo cáo năm 1998.

Theo các báo cáo này, tiểu đường chỉ trạng thái đáp ứng mức glucoza huyết khi đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 126mg/dl và trị số 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 200mg/dl trong kiểm tra dung nạp đường miệng glucoza 75g.

Theo các báo cáo của ADA và WHO nêu trên, rối loạn dung nạp glucoza (IGT) chỉ trạng thái đáp ứng mức glucoza huyết khi đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 126mg/dl và trị số 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) cao hơn 140mg/dl và thấp hơn 200mg/dl trong kiểm tra dung nạp đường miệng glucoza 75g. Theo báo cáo của ADA, trạng thái bộc lộ mức glucoza huyết khi đói (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) lớn hơn 110mg/dl và thấp hơn 126mg/dl được gọi là IFG (rối loạn glucoza lúc đói). Mặt khác, theo báo cáo của WHO, trạng thái IFG (rối loạn glucoza lúc đói) bộc lộ trị số 2 giờ (nồng độ glucoza trong huyết tương tĩnh mạch) thấp hơn 140mg/dl trong kiểm tra dung nạp đường miệng glucoza 75g được gọi là IFG (rối loạn glucoza lúc đói).

Hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị bệnh tiểu đường, tiểu đường loại ranh giới, rối loạn dung nạp glucoza, IFG (rối loạn glucoza lúc đói) và IFG (rối loạn glucoza huyết lúc đói) được xác định theo tiêu chí chẩn đoán nêu trên. Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể

ngăn ngừa sự tiến triển của loại ranh giới, rối loạn dung nạp glucoza, IFG (rối loạn glucoza lúc đói) hoặc IFG (rối loạn glucoza huyết lúc đói) thành bệnh tiểu đường.

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế tăng trọng lượng cơ thể và do đó, có thể được sử dụng làm chất ức chế tăng trọng lượng cơ thể ở động vật có vú. Động vật có vú mà được sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể là động vật có vú được mong muốn tránh tăng trọng lượng cơ thể và có thể là động vật có vú biến đổi gen có nguy cơ tăng trọng lượng cơ thể hoặc có thể là động vật có vú bị ảnh hưởng bởi bệnh liên quan đến lối sống như tiểu đường, tăng huyết áp và/hoặc tăng lipid huyết, v.v. Tăng trọng lượng cơ thể có thể bị gây ra do lượng hấp thụ chế độ ăn uống quá mức hoặc các chế độ ăn uống không cân bằng về dinh dưỡng hoặc có thể bắt nguồn từ các dược chất dùng đồng thời (ví dụ các thuốc làm mất cảm với insulin và tương tự có hoạt tính tương tự đồng vận PPAR-gamma, như troglitazon, rosiglitazon, englitazon, xiglitazon, pioglitazon và tương tự). Ngoài ra, tăng trọng lượng cơ thể có thể là tăng trọng lượng cơ thể trước khi béo phì hoặc có thể là tăng trọng lượng cơ thể ở bệnh nhân bị bệnh tiểu đường. Ở tình trạng này, bệnh tiểu đường được xác định là có BMI (chỉ số khối cơ thể: trọng lượng cơ thể (kg)/ [chiều cao (m)]²) lớn hơn 25 (theo tiêu chí của Hội nghiên cứu bệnh béo phì Nhật Bản (JASSO)) đối với người Nhật bản hoặc có chỉ số BMI lớn hơn 30 (theo tiêu chí của WHO) đối với người phương Tây.

Hợp chất theo sáng chế còn hữu ích làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa. Tỷ lệ mắc bệnh tim mạch cao đáng kể ở các bệnh nhân mắc hội chứng chuyển hóa so với những bệnh nhân có bệnh chỉ liên quan đến lối sống. Như vậy, việc dự phòng hoặc điều trị hội chứng chuyển hóa là rất quan trọng để phòng ngừa bệnh tim mạch.

Tiêu chí chẩn đoán hội chứng chuyển hóa được WHO công bố năm 1999 và NCEP công bố năm 2001. Theo tiêu chí chẩn đoán của WHO, người tăng insulin trong máu hoặc dung nạp glucoza bất thường theo nhu cầu và hai hoặc nhiều chứng béo phì nội tạng, rối loạn lipid huyết (TG cao hoặc HDL thấp) và

cao huyết áp được chẩn đoán là bị hội chứng chuyển hóa (Tổ chức Y tế thế giới: định nghĩa, chẩn đoán và phân loại bệnh tiểu đường và các biến chứng của nó. Phần I: chẩn đoán và phân loại bệnh tiểu đường, Tổ chức Y tế thế giới, Genevo, 1999). Theo tiêu chí chẩn đoán của Hội đồng hướng dẫn điều trị cho người lớn III thuộc Chương trình giáo dục Cholesterol quốc gia (hướng dẫn về bệnh tim do thiếu máu cục bộ) tại Hoa Kỳ, người có ba trở lên trong số các hội chứng béo phì nội tạng, tăng triglycerit trong máu, cholesterol HDL thấp, tăng huyết áp và dung nạp glucoza bất thường được chẩn đoán là bị hội chứng chuyển hóa (Chương trình giáo dục Cholesterol quốc gia: Tóm tắt báo cáo thứ 3 của Hội đồng chuyên gia Chương trình giáo dục Cholesterol quốc gia (NCEP) về phát hiện, đánh giá và điều trị Cholesterol trong máu cao ở người trưởng thành (Hội đồng điều trị người trưởng thành III).

Tạp chí của Hiệp hội Y khoa Hoa Kỳ, tập 285, 2486-2497, 2001).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị, ví dụ, loãng xương, chứng suy mòn (ví dụ suy mòn do ung thư, suy mòn lao, suy mòn do tiểu đường, suy mòn liên quan đến bệnh máu, suy mòn liên quan đến bệnh nội tiết, suy mòn liên quan đến bệnh truyền nhiễm hoặc suy mòn do hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải), gan nhiễm mỡ, hội chứng buồng trứng đa nang, bệnh thận (ví dụ bệnh thận tiểu đường, viêm cầu thận, xơ cứng tiểu cầu thận, hội chứng thận hư, xơ cứng mạch thận do cao huyết áp, bệnh thận giai đoạn cuối), bệnh loạn dưỡng cơ, nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, rối loạn mạch máu não (ví dụ nhồi máu não, đột quỵ), bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, rối loạn lo âu, mất trí nhớ, hội chứng kháng insulin, hội chứng X, tăng insulin máu, chứng dị cam do tăng insulin máu, tiêu chảy mãn tính hoặc cấp tính, bệnh viêm (ví dụ viêm khớp dạng thấp mãn tính, viêm đốt sống dạng thấp, viêm khớp biến dạng, chứng đau lưng, bệnh gút, viêm sau chấn thương hoặc sau hoạt động, phòng rộp, đau dây thần kinh, viêm thanh quản hầu, viêm bọt đá, viêm gan (bao gồm viêm gan nhiễm mỡ không do rượu), viêm phổi, viêm tụy, viêm ruột non, bệnh viêm ruột (bao gồm bệnh viêm ruột kết), viêm ruột kết mạn loét, tổn thương niêm mạc dạ dày (bao gồm tổn thương niêm mạc

dạ dày gây ra do dùng aspirin)), tổn thương niêm mạc ruột non, kém hấp thu, rối loạn chức năng tinh hoàn, hội chứng béo phì nội tạng và thiếu cơ.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng làm thuốc phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh ung thư khác nhau (đặc biệt là ung thư vú (ví dụ ung thư biểu bì trong ống dẫn sữa xâm lấn, ung thư biểu bì trong ống dẫn sữa không xâm lấn, ung thư vú dạng viêm, v.v.), ung thư tuyến tiền liệt (ví dụ ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc hormone, ung thư tuyến tiền liệt không phụ thuộc hormone, v.v.), ung thư tuyến tụy (ví dụ ung thư ống tụy, v.v.), ung thư dạ dày (ví dụ ung thư tuyến giáp nhú, ung thư biểu mô tuyến nhày, ung thư biểu mô tuyến vảy, v.v.), ung thư phổi (ví dụ ung thư phổi tế bào không nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư biểu mô ác tính, v.v.), ung thư ruột kết (ví dụ u mô đệm đường tiêu hóa, v.v.), ung thư trực tràng (ví dụ ung thư trực kết tràng gia đình, ung thư đại trực tràng di truyền không đa polyp, u mô đệm đường tiêu hóa, v.v.), ung thư ruột non (ví dụ u lympho không Hodgkin, u mô đệm đường tiêu hóa, v.v.), ung thư thực quản, ung thư tá tràng, ung thư lưỡi, ung thư thanh quản (ví dụ ung thư vòm họng, ung thư hầu họng, ung thư hạ hầu, v.v.), ung thư tuyến nước bọt, khối u não (ví dụ u não tế bào hình sao, u sao bào lông, u não tế bào hình sao lan tỏa, u sao bào mắt biệt hóa, v.v.), u thần kinh đệm, ung thư gan (ví dụ ung thư gan nguyên phát, ung thư gan, ung thư ống mật ngoài gan, v.v.), ung thư thận (ví dụ ung thư tế bào thận, ung thư tế bào ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, v.v.), ung thư ống mật, ung thư nội mạc tử cung, ung thư cổ tử cung, ung thư buồng trứng (ví dụ ung thư biểu mô buồng trứng, ung thư tế bào mầm extragonadal, u tế bào mầm buồng trứng, u buồng trứng có tiềm năng ác tính thấp, v.v.), ung thư bàng quang, ung thư niệu đạo, ung thư da (ví dụ u ác tính nội nhãn (mắt), ung thư biểu mô tế bào Merkel, v.v.), u mạch máu gan, u lympho ác tính, khối u ác tính, ung thư tuyến giáp (ví dụ ung thư tuyến giáp thể vảy, v.v.), ung thư tuyến cận giáp, ung thư xoang mũi, ung thư xoang, u xương (ví dụ, sarcoma xương, u Ewing, sarcoma tử cung, sarcoma mô mềm, v.v.), u xơ mạch, sarcoma võng mạc, ung thư dương vật, ung thư tinh hoàn, u rắn nhĩ (ví dụ u Wilms', u thận trẻ em, v.v.), sarcoma Kaposi, sarcoma Kaposi do AIDS,

u xoang hàm trên, u mô bào xơ, sarcoma cơ trơn, ung thư mô liên kết, bệnh bạch cầu (ví dụ bạch cầu dòng tủy ác tính, bạch cầu nguyên bào cấp tính, v.v.), v.v.).

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng để phòng ngừa hoặc ức chế thứ cấp sự tiến triển của các bệnh khác nhau nêu trên (ví dụ các biến cố tim mạch như nhồi máu cơ tim và tương tự).

Dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế có thể thu được sử dụng hợp chất theo sáng chế riêng lẻ hoặc trong hỗn hợp với chất mang dược dụng theo phương pháp đã biết (ví dụ phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản, v.v.) làm phương pháp để điều chế chế phẩm dược, và được sử dụng an toàn bằng đường miệng hoặc đường ngoài ruột (ví dụ tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm dưới da, vào cơ quan, khoang mũi, tiêm trong da, bằng cách nhỏ mắt, qua não, qua trực tràng, qua âm đạo, qua màng bụng, vào bên trong khối u, vào gần khối u, và tương tự, và sử dụng trực tiếp vào thương tổn) cho động vật có vú, ví dụ, các viên nén (bao gồm các viên nén bao đường, các viên nén bao phim, các viên nén ngậm dưới lưỡi, các viên nén rã trong miệng, viên nén ngậm, và tương tự), các thuốc viên, các thuốc bột, các thuốc hạt, các viên nang (bao gồm viên nang mềm, viên vi nang), viên ngậm dẹt, các siro, các chất lỏng, các dạng nhũ tương, các dạng huyền phù, các chế phẩm được kiểm soát giải phóng (ví dụ các chế phẩm giải phóng nhanh, các chế phẩm giải phóng chậm, các viên vi nang giải phóng chậm), các dạng xịt, các phim (ví dụ các phim phân rã đường miệng, các phim đắp dùng cho niêm mạc miệng), các dạng tiêm (ví dụ tiêm dưới da, tiêm tĩnh mạch, tiêm bắp, tiêm phúc mạc), tiêm truyền, các chế phẩm dùng cho da, các thuốc mỡ, các thuốc nước, các miếng dán, các viên đạn (ví dụ thuốc đạn đặt hậu môn, thuốc đạn đặt âm đạo), các viên bột, các chế phẩm dùng đường mũi, các chế phẩm dùng cho phổi (hít), thuốc nhỏ mắt, và tương tự.

Trong khi bào chế chế phẩm đường uống, có thể áp dụng bao nếu cần thiết với mục đích tạo hương vị, đặc tính ruột hoặc độ bền.

Các ví dụ về lớp bao được sử dụng để bao bao gồm lớp bao đường, lớp bao phim, lớp bao phim ruột và lớp bao phim giải phóng chậm.

Surcoza được sử dụng làm lớp bao đường. Ngoài ra, một hoặc nhiều loại được chọn từ bột tan, canxi carbonat kết tủa, gelatin, gôm arabic, pullulan, sáp carnauba và tương tự có thể được sử dụng kết hợp.

Các ví dụ về lớp bao phim chứa nước bao gồm các polime xenluloza như như hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropylmetyl xenluloza, hydroxyetyl xenluloza, xenluloza metylhydroxyetyl xenluloza v.v.; các polime tổng hợp như polyvinylaxetal diethylaminoaxetat, aminoalkyl metacrylat copolyme E [Eudragit E (tên thương mại)], polyvinylpyrrolidon v.v.; và các polysacarit như pullulan v.v..

Các ví dụ về lớp bao phim ruột bao gồm các xenluloza polime như hydroxypropylmetyl xenluloza phthalat, hydroxypropylmetyl xenluloza axetat succinat, carboxymetyletyl xenluloza, xenluloza axetat phthalat v.v.; các polime acrylic như copolyme axit methacrylic L [Eudragit L (tên thương mại)], copolyme axit methacrylic LD [Eudragit L-30D55 (tên thương mại)], copolyme axit methacrylic S [Eudragit S (tên thương mại)] v.v.; và các chất trong tự nhiên như sen lắc, v.v..

Các ví dụ về lớp bao phim giải phóng chậm bao gồm các polime xenluloza như etyl xenluloza v.v.; và các polime acrylic như copolyme aminoalkyl methacrylat RS [Eudragit RS (tên thương mại)], huyền phù copolyme etyl acrylate-metyl methacrylat [Eudragit NE (tên thương mại)] v.v..

Các lớp bao nêu trên có thể được sử dụng sau khi trộn lẫn hai hoặc nhiều loại ở các tỷ lệ phù hợp. Để bao, ví dụ chất chắn ánh sáng như oxit titan, oxit đồng đỏ và tương tự có thể được sử dụng.

Hàm lượng của hợp chất theo sáng chế trong chế phẩm được là khoảng từ 0,01 đến khoảng 100% khối lượng của toàn chế phẩm. Liều lượng khác nhau tùy thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, triệu chứng và yếu tố tương tự. Ví dụ, nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng đường miệng cho bệnh nhân bị tiểu đường (trọng lượng cơ thể: khoảng 60kg), liều hàng ngày là khoảng từ 0,01 đến khoảng 30mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn là từ 0,1 đến khoảng 20mg/kg trọng lượng cơ thể, tốt hơn nữa là từ khoảng 1 đến 20mg/kg

trọng lượng cơ thể, thành phần hoạt tính [Hợp chất theo sáng chế]. Liều này có thể được sử dụng một lần hoặc chia nhiều lần một ngày (ví dụ 1 đến 3 lần một ngày)

Các ví dụ về chất mang được dùng được đề cập ở trên bao gồm các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau mà thường được sử dụng làm các chất điều chế. Các ví dụ bao gồm: các tác dược, các chất bôi trơn, các chất gắn kết, và các chất phân rã đối với các chế phẩm rắn; các dung môi, các chất hòa tan, các chất huyền phù, các chất đẳng trương, các chất đệm, và các chất làm êm dịu đối với các chế phẩm lỏng; và tương tự. Ngoài ra, nếu cần thiết, các chất phụ gia thông thường như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất tạo màu, chất làm ngọt, chất hấp thụ, chất làm ướt và tương tự còn có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh, axit silixic khan sáng và tương tự.

Các ví dụ về chất làm trơn bao gồm magiê stearat, canxi stearat, bột tan, keo silica và tương tự.

Các ví dụ về chất gắn kết bao gồm xenluloza kết tinh, sucroza, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metylxenluloza, carboxymetylxenluloza natri và tương tự.

Các ví dụ về chất tan rã bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza, canxi carboxymetylxenluloza, natri tinh bột carboxymetyl, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước tiêm, rượu, propylen glycol, Macrogol, dầu mè, dầu ngô, dầu oliu và tương tự.

Các ví dụ về chất hòa tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexithin, benzalkon clorua, benzethonclorua, glyxerin monostearat và tương tự; các

polime ưa nước như rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, natri carboxymetylxenluloza, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-mannitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm: các dung dịch đệm như các phosphat, các axetat, các carbonat, các xitrat và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất làm êm dịu bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các este axit parahydroxybenzoic, chlorobutanol, rượu benzyl, rượu phenetyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxy hóa bao gồm các sulfit, axit ascorbic, alpha-tocopherol và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo màu bao gồm các chất màu nhựa than thực phẩm tan được trong nước (ví dụ các chất màu thực phẩm như màu đỏ thực phẩm số 2 và số 3, màu vàng thực phẩm số 4 và số 4, màu xanh thực phẩm số 1 và số 2, và tương tự), các chất màu lắ tan được trong nước (ví dụ các muối nhôm của chất màu nhựa than thực phẩm tan được trong nước nêu trên), các chất màu tự nhiên (ví dụ beta-caroten, chlorophyll, oxit đồng đỏ) và tương tự.

Các ví dụ về chất làm ngọt bao gồm natri đường tinh, dikali glyxyrrhizinat, aspartam, stevia và tương tự.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với thuốc khác ngoài hợp chất theo sáng chế.

Các ví dụ về dược chất (sau đây được gọi là thuốc dùng đồng thời) mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm các thuốc chống béo phì, các thuốc điều trị tiểu đường, các thuốc điều trị các biến chứng tiểu đường, các thuốc điều trị cao mỡ máu, các thuốc điều trị miễn dịch, các thuốc chống tăng huyết áp, các thuốc lợi tiểu, các thuốc hóa trị liệu, các thuốc trị liệu miễn dịch, các thuốc kháng viêm, các thuốc chống huyết khối, các thuốc điều trị loãng xương, các vitamin, các thuốc chống trầm cảm, các thuốc cải thiện

chức năng cương dương, thuốc điều trị đái rắt hoặc tiểu không tự chủ, thuốc điều trị khó tiểu và tương tự. Các ví dụ cụ thể bao gồm các thuốc sau đây.

Các ví dụ về thuốc chống béo phì bao gồm các chất ức chế hấp thu monoamin (ví dụ phentermin, sibutramin, mazindol, fluoxetine, tesofensin), các chất đồng vận thụ thể serotonin 2C (ví dụ lorcaserin), các chất đối kháng thụ thể serotonin 6, chất điều biến thụ thể histamin H3, chất điều biến GABA (ví dụ topiramate), chất đối kháng peptid thần kinh Y (ví dụ velneperit), các chất đối kháng thụ thể cannabinoit (ví dụ rimonabant, taranabant), các chất đối kháng ghrelin, các chất đối kháng thụ thể ghrelin, các chất ức chế enzym ghreaxyl hóa, các chất đối kháng thụ thể opioit (ví dụ GSK-1521498), các chất đối kháng thụ thể orexin, các chất đồng vận thụ thể melanocortin 4, các chất ức chế 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase (ví dụ AZD-4017), các chất ức chế lipase tụy (ví dụ orlistat, xetilistat), các chất đồng vận beta 3 (ví dụ N-5984), các chất ức chế diacylglycerol acyltransferase 1 (DGAT1), các chất ức chế acetyl-CoA carboxylase (ACC), các chất ức chế enzym stearoyl-CoA được khử bão hòa, các chất ức chế vi lập thể triglycerit vận chuyển protein (ví dụ R-256918), các chất ức chế chất đồng vận chuyển Na-glucose (ví dụ JNJ-28431754, remogliflozin), các chất ức chế NF kappa (ví dụ HE-3286), các chất đồng vận PPAR (ví dụ GFT-505, DRF-11605), các chất ức chế phosphotyrosin phosphatase (ví dụ natri vanadat, Trodusquemine), các chất đồng vận GPR119 (ví dụ PSN821, MBX-2982, APD597), các chất hoạt hóa glucokinase (ví dụ AZD-1656), leptin, các chất dẫn xuất leptin (ví dụ metreleptin), CNTF (yếu tố dinh dưỡng tế bào thần kinh), BDNF (yếu tố dinh dưỡng thần kinh xuất phát từ não), các chất đồng vận cholecystokinin, các chế phẩm peptide-1 giống glucagon (GLP-1) (ví dụ các chế phẩm GLP-1 động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm GLP-1 người được tổng hợp gen bằng cách sử dụng *Escherichia coli* hoặc men; các phân đoạn hoặc các chất dẫn xuất của GLP-1 (ví dụ exenatide, liraglutide)), các chế phẩm amylin (ví dụ pramlintide, AC-2307), các chất đồng vận peptid thần kinh Y (ví dụ PYY3-36, các chất dẫn xuất PYY3-36, obineltide, TM-30339, TM-30335), các chế phẩm oxyntomodulin: các chế phẩm FGF21 (ví dụ các chế

phẩm FGF21 động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm FGF21 người được tổng hợp gen bằng cách sử dụng *Escherichia. coli* hoặc men; các phân đoạn hoặc các chất dẫn xuất FGF21), các chất gây chán ăn (ví dụ P-57) và tương tự.

Theo sáng chế, các chế phẩm insulin (ví dụ các chế phẩm insulin động vật được chiết từ tuyến tụy của bò hoặc lợn; các chế phẩm insulin người được tổng hợp gen sử dụng *Escherichia coli* hoặc men; kẽm insulin; protamin kẽm insulin; phân đoạn hoặc dẫn xuất của insulin (ví dụ INS-1), chế phẩm insulin đường miệng), các chất tăng nhạy insulin (ví dụ pioglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là, hydroclorua), rosiglitazon hoặc muối của nó (tốt hơn là, maleat), Metaglidasen, AMG-131, Balaglitazon, MBX-2044, Rivoglitazon, Aloglitazar, Chiglitazar, Lobeglitazon, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2007/013694, WO2007/018314, WO2008/093639 hoặc WO2008/099794), các chất ức chế alpha-glucosidaza (ví dụ vogliboza, acarboza, miglitol, emiglitat), các biguanit (ví dụ metformin, buformin hoặc muối của nó (ví dụ hydroclorua, fumarat, succinat)), các chất phân tiết insulin (ví dụ sulfonylurea (ví dụ tolbutamit, glibenclamit, gliclazit, chlorpropamit, tolazamit, acetohexamit, glycopyramit, glimepirit, glipizit, glybuzol), repaglinit, nateglinit, mitiglinit hoặc canxi muối hydrat của nó), các chất ức chế dipeptidyl peptidaza IV (ví dụ Alogliptin hoặc muối của nó (tốt hơn là, benzoat), Trelagliptin hoặc muối của nó (tốt hơn là, succinat), Vildagliptin, Sitagliptin, Saxagliptin, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, các chất đồng vận beta-3 (ví dụ N-5984), các chất đồng vận GPR40 (ví dụ fasiglifam, Hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2004/041266, WO2004/106276, WO2005/063729, WO2005/063725, WO2005/087710, WO2005/095338, WO2007/013689 hoặc WO2008/001931), các chất đồng vận thụ thể GLP-1 (ví dụ GLP-1, các chế phẩm GLP-1 MR, liraglutit, exenatit, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, albiglutit), các chất đồng vận amylin (ví dụ pramlintit), các chất ức chế phosphotyrosin phosphataza (ví dụ natri vanadat), các chất ức chế tân tạo

glucoza (ví dụ các chất ức chế glycogen phosphorylaza, các chất ức chế glucoza-6-phosphataza, các chất đối kháng glucagon, các chất ức chế FBPase), các chất ức chế SGLT2 (chất đồng vận chuyển natri-glucoza 2) (ví dụ Dapagliflozin, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, Remogliflozin, ASP1941), các chất ức chế SGLT1, 11 các chất ức chế beta-hydroxysteroid dehydrogenaza (ví dụ BVT-3498, INCB-13739), adiponectin hoặc chất đồng vận của nó, các chất ức chế IKK (ví dụ AS-2868), các thuốc cải thiện tính kháng leptin, các chất đồng vận thụ thể somatostatin, các chất hoạt hóa glucokinaza (ví dụ Piragliatin, AZD1656, AZD6370, TTP-355, Hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2006/112549, WO2007/028135, WO2008/047821, WO2008/050821, WO2008/136428 hoặc WO2008/156757), GIP (insulinotropic peptit phụ thuộc glucoza), chất đồng vận GPR119 (ví dụ PSN821, MBX-2982, APD597), chất tương tự FGF, FGF21 và tương tự có thể được nêu ra làm thuốc điều trị tiểu đường.

Với thuốc điều trị các biến chứng tiểu đường, các chất ức chế aldoza reductaza (ví dụ tolrestat, epalrestat, zopolrestat, fidarestat, CT-112, ranirestat (AS-3201), lidorestat), yếu tố dinh dưỡng thần kinh và các chất tăng cường của nó (ví dụ NGF, NT-3, BDNF, chất thúc đẩy sản xuất/tiết dinh dưỡng thần kinh được mô tả trong tài liệu WO01/14372 (ví dụ 4-(4-chlorophenyl)-2-(2-metyl-1-imidazolyl)-5-[3-(2-metylphenoxy)propyl]oxazol), Hợp chất được mô tả trong tài liệu WO2004/039365), các chất ức chế PKC (ví dụ ruboxistaurin mesylat), các chất ức chế AGE (ví dụ ALT946, N-phenacylthiazol bromua (ALT766), EXO-226, Pyridorin, pyridoxamin), các chất đồng vận thụ thể GABA (ví dụ gabapentin, pregabalin), các chất ức chế tái hấp thụ zarotonin và noradrenalin (ví dụ duloxetine), các chất ức chế kênh natri (ví dụ lacosamit), các chất khử oxy hoạt tính (ví dụ axit thiocetic), các chất giãn mạch não (ví dụ tiapurit, mexiletin), các chất đồng vận thụ thể somatostatin (ví dụ BIM23190), các chất ức chế điều chỉnh tín hiệu chết rụng tế bào kinaza-1 (ASK-1) và tương tự có thể được nêu ra.

Với thuốc điều trị tăng lipid huyết, các chất ức chế HMG-CoA reductaza (ví dụ pravastatin, simvastatin, lovastatin, atorvastatin, fluvastatin, rosuvastatin,

pitavastatin hoặc muối của nó (ví dụ muối natri, muối canxi)), các chất ức chế squalen synthaza (ví dụ hợp chất được mô tả trong tài liệu WO97/10224, ví dụ, axit N-[[[(3R,5S)-1-(3-axetoxy-2,2-dimethylpropyl)-7-chloro-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,3,5-tetrahydro-4,1-benzoxazepin-3-yl]axetyl]piperidin-4-axetic), các hợp chất fibrat (ví dụ bezafibrat, clofibrat, simfibrat, clinofibrat), nhựa chuyển đổi anion (ví dụ colestyramin), probucol, các thuốc axit nicotinic (ví dụ nicomol, niceritrol, niaspan), etyl icosapentat, phytosterol (ví dụ soysterol, gamma oryzanol (gamma-oryzanol)), các chất ức chế hấp thụ cholesterol (ví dụ zechia), các chất ức chế CETP (ví dụ dalcetrapib, anacetrapib), các chế phẩm axit béo omega-3 (ví dụ các este etyl axit béo omega-3 90 (các este etyl axit omega-3 90)) và tương tự có thể được nêu ra.

Các ví dụ về thuốc chống tăng huyết áp bao gồm các chất ức chế enzym chuyển angiotensin (ví dụ captopril, enalapril, delapril, v.v.), chất đối kháng angiotensin II (ví dụ candesartan xilexetil, candesartan, losartan, losartan potassium, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan, olmesartan, olmesartan medoxomil, azilsartan, azilsartan medoxomil), chất đối kháng canxi (ví dụ manidipin, nifedipin, amlodipin, efonidipin, nicardipin, amlodipin, xilnidipin, v.v.), các chất chẹn beta (ví dụ metoprolol, atenolol, propranolol, carvedilol, pindolol, v.v.), clonidin và tương tự.

Với các chất lợi tiểu, ví dụ, các chất dẫn xuất xanthin (ví dụ theobrom natri salixylat, theobrom canxi salixylat, v.v.), các chế phẩm thiazit (ví dụ ethiazit, xyclopenthiazit, trichloromethiazit, hydrochlorothiazit, hydroflumethiazit, benzyhydrochlorothiazit, penfluthiazit, poly 5 thiazit, methyclothiazit, v.v.), các chế phẩm kháng aldosteron (ví dụ spironolacton, triamteren, v.v.), các chất ức chế carbonic anhydraza (ví dụ aãetazolamit, v.v.), các chất chlorobenzensulfonamit (ví dụ chlortalidon, mefrusit, indapamit, v.v.), azosemit, isosorbit, axit etacrynic, piretanit, bumetanit, furosemit và tương tự có thể được nêu ra.

Các ví dụ về thuốc hóa trị liệu bao gồm các chất alkyl hóa (ví dụ xyclophosphamit, ifosfamit), các chất chống chuyển hóa (ví dụ metotrexat, 5-

fluorouracil), các chất kháng sinh chống ung thư (ví dụ mitomycin, adriamycin), các chất kháng ung thư dẫn xuất từ thực vật (ví dụ vincristin, vindesin, Taxol), xisplatin, carboplatin, etoposid và tương tự. Trong số các chất này, chất dẫn xuất 5-fluorouracil Furtulon hoặc Neofurtulon hoặc tương tự là được ưu tiên.

Các ví dụ về thuốc trị liệu miễn dịch bao gồm các thành phần vi trùng hoặc vi khuẩn (ví dụ chất dẫn xuất muramyl dipeptid, Picibanil), các polysaccarit có hoạt tính tăng cường miễn dịch (ví dụ lentinan, sizofiran, Krestin), các xytokin thu được bằng các phương pháp kỹ thuật di truyền (ví dụ interferon, interleukin (IL)), các yếu tố kích thích bạch cầu (ví dụ yếu tố kích thích bạch cầu hạt, erythropoietin) và tương tự. Trong số các chất này, các interleukin như IL-1, IL-2, IL-12 và tương tự là được ưu tiên.

Các ví dụ về thuốc kháng viêm bao gồm các thuốc kháng viêm không steroid như aspirin, acetaminophen, indometacin và tương tự.

Với thuốc chống huyết khối, heparin (ví dụ heparin natri, heparin canxi, enoxaparin natri, dalteparin natri), warfarin (ví dụ warfarin kali), các thuốc anti-thrombin (ví dụ argatroban, dabigatran), các chất ức chế Fxa (ví dụ rivaroxaban, apixaban, edoxaban, YM150, hợp chất được mô tả trong tài liệu WO02/06234, WO2004/048363, WO2005/030740, WO2005/058823 hoặc WO2005/113504), các chất tan khối huyết (ví dụ urokinaza, tisokinaza, alteplaza, nateplaza, monteplaza, pamiteplaza), các chất ức chế kết tập tiểu huyết cầu (ví dụ ticlopidin hydroclorua, clopidogrel, prasugrel, E5555, SHC530348, cilostazol, etyl icosapentat, beraprost natri, sarpogrelate hydroclorua) và tương tự có thể được nêu ra.

Các ví dụ về thuốc điều trị loãng xương bao gồm alfacalcidol, calcitriol, elcatonin, calcitonin salmon, estriol, ipriflavon, pamidronat dinatri, alendronat natri hydrat, incadronat dinatri, risedronat dinatri và tương tự.

Các ví dụ về vitamin bao gồm vitamin B₁, vitamin B₁₂ và tương tự.

Các ví dụ về thuốc chống sa sút trí tuệ bao gồm tacrin, donepezil, rivastigmin, galanthamin và tương tự.

Các ví dụ về thuốc cải thiện rối loạn chức năng cương dương bao gồm apomorphin, sildenafil xitrat và tương tự.

Các ví dụ về thuốc điều trị đái rắt hoặc tiểu không kiểm soát bao gồm flavoxat hydroclorua, oxybutynin hydroclorua, propiverin hydroclorua và tương tự.

Các ví dụ về thuốc điều trị tiểu khó bao gồm các chất ức chế axetylcholin esteraza (ví dụ distigmin) và tương tự.

Ngoài ra, thuốc được xác nhận có hoạt tính cải thiện chứng suy mòn ở hoặc là các mẫu động vật hoặc về phương diện lâm sàng, tức là, chất ức chế xyclooxygenaza (ví dụ indometaxin), chất dẫn xuất progesteron (ví dụ megestrol axetat), glucocorticoit (ví dụ dexametason), thuốc metoclopramit, thuốc tetrahydrocannabinol, thuốc cải thiện chuyển hóa chất béo (ví dụ axit eicosapentaenoic), hormone tăng trưởng, IGF-1, hoặc kháng thể chống lại yếu tố gây suy mòn TNF-alpha, LIF, IL-6 hoặc oncostatinM hoặc tương tự còn có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, chất ức chế glycat hóa (ví dụ ALT-711), thuốc thúc đẩy- tái sinh thần kinh (ví dụ Y-128, VX853, prosaptit), thuốc chống trầm cảm (ví dụ desipramin, amitriptylin, imipramin), thuốc chống động kinh (ví dụ lamotrigin, Trileptal, Keppra, Zonegran, Pregabalin, Harkoseride, carbamazepin), thuốc chống loạn nhịp tim (ví dụ mexiletin), phối tử thụ thể axetylcholin (ví dụ ABT-594), chất đối kháng thụ thể endothelin (ví dụ ABT-627), chất ức chế hấp thụ monoamin (ví dụ tramadol), thuốc giảm đau có chất gây mê (ví dụ morphin), chất đối vận thụ thể GABA (ví dụ gabapentin, chế phẩm MR preparation của gabapentin), chất đồng vận thụ thể alpha 2 (ví dụ clonidin), chất giảm đau cục bộ (ví dụ capsaicin), thuốc chống lo âu (ví dụ benzothiazepin), chất ức chế phosphodiesteraza (ví dụ sildenafil), chất đồng vận thụ thể dopamin (ví dụ apomorphin), midazolam, ketoconazol hoặc tương tự có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời kết hợp, lượng tương ứng của các thuốc có thể được giảm trong giới hạn an

toàn khi xem xét đến các tác dụng phụ của các thuốc. Ngoài ra, các tác dụng phụ có thể bị gây ra do thuốc dùng đồng thời có thể được ngăn ngừa hiệu quả.

Bằng cách kết hợp hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, các tác dụng vượt trội có thể đạt được, như:

- (1) có thể giảm liều của hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời khi so sánh với việc chỉ sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời;
 - (2) có thể thiết lập thời gian điều trị dài hơn bằng cách lựa chọn thuốc dùng đồng thời có cơ chế hoạt động khác so với cơ chế hoạt động của hợp chất theo sáng chế;
 - (3) có thể tạo hiệu quả điều trị duy trì bằng cách lựa chọn thuốc dùng đồng thời có cơ chế hoạt động khác so với cơ chế hoạt động của hợp chất theo sáng chế;
 - (4) có thể tạo ra tác dụng hiệp đồng nhờ sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời;
- và các tác dụng tương tự.

Trong trường hợp sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời kết hợp, thời gian sử dụng hợp chất theo sáng chế và thời gian sử dụng thuốc dùng đồng thời là không bị hạn chế, và hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời có thể được sử dụng đồng thời hoặc theo cách so le nhau cho người sử dụng. Liều lượng thuốc dùng đồng thời có thể phù hợp với liều lượng được sử dụng trong các tình huống lâm sàng và có thể được điều chỉnh một cách phù hợp phụ thuộc vào đối tượng sử dụng, đường sử dụng, bệnh, sự kết hợp và tương tự.

Các ví dụ về cách sử dụng hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời bao gồm các cách như sau: (1) sử dụng một chế phẩm thu được bằng cách xử lý đồng thời hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, (2) sử dụng đồng thời 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà được điều chế riêng biệt, bằng đường sử dụng giống nhau, (3) sử dụng 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà được điều chế riêng biệt, bằng đường sử dụng giống nhau theo cách so le, (4) sử dụng cùng lúc 2 loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà

được điều chế riêng biệt, bằng các đường sử dụng khác nhau, (5) sử dụng hai loại chế phẩm của hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà được điều chế riêng biệt, bằng các đường sử dụng khác nhau theo cách so le (ví dụ sử dụng theo thứ tự hợp chất theo sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hoặc thứ tự ngược lại) và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết trong phần sau đây bằng cách tham khảo đến các ví dụ, các ví dụ thử nghiệm và các ví dụ bào chế sau đây, mà không được hiểu là nhằm hạn chế sáng chế. Ngoài ra, sáng chế có thể được điều chỉnh mà không nằm ngoài phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ “nhiệt độ trong phòng” trong các ví dụ sau đây chỉ khoảng thông thường từ khoảng 10⁰ đến khoảng 35⁰C. Tỷ lệ được sử dụng để trộn các dung môi là tỷ lệ thể tích, trừ khi có quy định khác. % chỉ % khối lượng, trừ khi có quy định khác.

Thuật ngữ "NH" trong sắc ký cột gel chỉ gel silica liên kết aminopropylsilan được sử dụng. Thuật ngữ "C18" trong HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao) chỉ gel silica liên kết octadexyl được sử dụng. Tỷ lệ được sử dụng đối với các dung môi giải hấp chỉ tỷ lệ khối lượng, trừ khi có quy định khác.

Các chữ viết tắt được mô tả dưới đây được sử dụng trong các ví dụ sau đây.

mp: điểm nóng chảy

MS: phổ khối

[M+H]⁺, [M+Na]⁺, [M-H]⁻: đỉnh ion phân tử

M: nồng độ phân tử

N: thông thường

CDCl₃: chloroform được đơteri

DMSO-d₆: dimetyl sulfoxit được đơteri

¹H NMR: cộng hưởng từ hạt nhân proton

LC/MS: phối khổ sắc ký lỏng

ESI: ion hóa tia điện

APCI: ion hóa tại áp suất khí quyển

THF: tetrahydrofuran

DME: 1,2-dimethoxyetan

DMF: N,N-dimethylformamit

DMA: N,N-dimethylacetamit

NMP: 1-methyl-2-pyrrolidon

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

WSC: 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide

TFA: axit trifluoroacetic

^1H NMR được đo bằng chuyển đổi Fourier loại NMR. ACD/SpecManager (tên thương mại) hoặc tương tự được sử dụng trong phân tích. Không có đề cập nào về các đỉnh rộng của proton của nhóm hydroxyl, nhóm amino, và tương tự.

MS được đo bằng cách sử dụng LC/MS. ESI hoặc APCI được sử dụng là trị số đo (tìm được). Dữ liệu được chỉ định bằng trị số đo thực tế (tìm được). Nói chung, các đỉnh ion phân tử được quan sát. Trong trường hợp hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl, đỉnh ion phân đoạn bắt nguồn từ việc loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể được quan sát. Trong trường hợp hợp chất có nhóm hydroxyl, đỉnh ion phân đoạn bắt nguồn từ việc loại bỏ H_2O có thể được quan sát. Trong trường hợp muối, đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh ion phân đoạn của các dạng tự do thường có thể được quan sát.

Các giá trị phân tích phân tử (Anal.) được chỉ định bởi giá trị tính toán (Calcd) và giá trị đo thực tế (tìm được).

Ví dụ 1

Axit N-(((3S)-6-((4-Carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

A) Axit (S)-2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetic

Dung dịch natri hydroxit nước 2M (1081ml) được bổ sung (nhiệt độ bên trong: 10°C hoặc thấp hơn) vào dung dịch (S)-methyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetat (180g) trong metanol (360ml) ở nhiệt độ 5°C trong hơn 30 phút, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1

giờ. Axit clohydric 1M (2354ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này ở nhiệt độ 5°C, sau đó được chiết bằng etyl axetat (900ml x 2 lần). Các phần chiết được rửa bằng nước muối (140ml) và sau đó được làm khô bằng magiê sunfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (166g).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) delta 2,39-2,53 (1H, m), 2,66 (1H, dd, J = 16,4, 5,6Hz), 3,55-3,68 (1H, m), 4,14 (1H, dd, J = 9,0, 6,8Hz), 4,64 (1H, dd, J = 9,0Hz), 6,15 (1H, d, J = 2,2Hz), 6,23 (1H, dd, J = 8,0, 2,2Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,0, 0,8Hz), 9,28 (1H, brs), 12,26 (1H, brs).

B) (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

HOBt.H₂O (111g) và WSC hydroclorua (138g) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm axit (S)-2-(6-hydro-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl) axetic (127,5g), (S)-dibenzyl 2-aminosuccinat hydroclorua (253g), diisopropyletylamin (286ml), và DMF (650ml) ở 0°C, và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Axit clohydric 1M (1275ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và sau đó được rửa bằng nước để thu được hợp chất được nêu ở đề mục (308g)

MS: [M+H]⁺490,2.

C) (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

4-nitrobenzoyl clorua (110g) được bổ sung vào dung dịch chứa (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (96,6g) trong pyridin (500ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Axit clohydric 1M (1500ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat (4000ml). Phần chiết được rửa bằng axit clohydric 1M (1500ml), dung dịch amoniac nước (dung dịch hỗn hợp bao gồm dung dịch amoniac 28% (20ml) và nước (1000ml)) 2 lần, axit clohydric 1M (1500ml), và nước muối (200ml) và sau đó được làm khô bằng magiê sunfat

khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được rửa bằng ête tert-butyl metyl để thu được hợp chất nêu ở đề mục (116g).

MS: $[M+H]^+$ 639,3.

D) Axit (S)-2-(2-((S)-6-((4-aminobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)sucxinic

Paladi carbon 10% (9g) được bổ sung vào dung dịch (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)sucxinat (90g) trong THF (900ml), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường hydro. Tương tự, (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)sucxinat (90g và 88,4g) được cho phản ứng. Từng chất không hòa tan được lọc ra, và sau đó, phần lọc thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng sản phẩm thô.

MS: $[M+H]^+$ 429,2.

E) Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

Ete hydro clorua/xyclopentyl metyl 4M (12,8ml) được bổ sung vào dung dịch axit (S)-2-(2-((S)-6-((4-aminobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)sucxinic (7,31g) thu được ở dạng sản phẩm thô bằng phương pháp nêu trên, xyanamit (2,153g), và tert-butanol (150ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 4 giờ. Nước (150ml) và dung dịch nước (50ml) chứa amoni axetat (3,95g) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng giống như trên trong 30 phút. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng axetonitril/nước (theo tỷ lệ 5:1) và etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (6,81g) ở dạng sản phẩm thô.

Diaion HP-20 (tên thương mại) (1,5g) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm 500mg sản phẩm thô thu được bằng phương pháp nêu trên và axit clohydric/axetonitril 1M (25ml, 20:80) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng như trên trong 30 phút. Chất không

hòa tan được lọc ra và được rửa bằng nước/axetonitril 20% (50ml), và axetonitril trong phần lọc thu được được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được trung hòa bằng amoni axetat, và phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước và axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (420 mg) ở dạng các tinh thể thô. 2-butanon (5ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm các tinh thể thô thu được (400mg) và nước/axetic axit 10% (5ml) ở nhiệt độ 5°C, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng như trên trong 30 phút và sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng 2-butanon/nước (theo tỷ lệ 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (360 mg).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) delta 2,17-2,81 (4H, m), 3,75-3,87 (1H, m), 4,21-4,34 (2H, m), 4,71 (1H, t, J = 9,1Hz), 6,68 (2H, d, J = 2,3Hz), 7,30-7,41 (3H, m), 7,81 (4H, brs), 7,96 (1H, d, J = 7,2Hz), 8,10 (2H, d, J = 8,7Hz).

Ví dụ 2

Axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

A) (S)-di-tert-butyl 2-(2-((R)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

Dung dịch natri hydroxit nước 1M (25ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm (R)-metyl 2-(6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetat (2,55g), metanol (25ml), và THF (25ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Axit clohydric 1M (50ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này trong điều kiện làm lạnh bằng đá, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết này được rửa bằng nước và nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được chất rắn. (S)-Di-tert-butyl 2-aminosuccinat hydroclorua (5,18g), diisopropyletylamin (6,42ml), WSC hydroclorua (3,52g), và HOBt.H₂O (2,81g) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm chất rắn thu được và DMF (100ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Dung dịch

nước bão hòa chứa amoniac clorua được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng này, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng axit clohydric 1M, nước, dung dịch nước bão hòa chứa natri bicarbonat, và nước muối và sau đó được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (etyl axetat/hexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5,087g).

B) (S)-di-tert-butyl 2-(2-((R)-6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

4-guanidinobenzoyl clorua hydroclorua (3,68g) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm (S)-di-tert-butyl 2-(2-((R)-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (3,31g), pyridin (4ml), và NMP (4ml) ở nhiệt độ 50°C, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng như trên. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (NH, etyl axetat/hexan, sau đó là metanol/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,566g).

MS: $[M+H]^+$ 583,3.

C) axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic trifluoroaxetat

(S)-Di-tert-butyl 2-(2-((R)-6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (2,566g) được hòa tan trong TFA (50ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và ête diisopropyl (100ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm phần cặn và axetonitril (10ml). Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc và sau đó được rửa bằng ête axetonitril/diisopropyl (theo tỷ lệ 1:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,435g).

MS: $[M+H]^+$ 471,2.

D) Axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

Hỗn hợp bao gồm axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic trifluoroaxetat (2,897g), axetonitril (15ml), và nước (75ml) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc, sau đó được rửa bằng axetonitril/nước (1:10), và được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 60°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục (2,123g).

¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) delta 2,23-2,78 (4H, m), 3,71-3,88 (1H, m), 4,30 (2H, dd, J = 9,0, 6,6Hz), 4,69 (1H, t, J = 9,1Hz), 6,65-6,74 (2H, m), 7,26 (1H, d, J = 8,6Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,70 (4H, brs), 7,99 (1H, d, J = 6,6Hz), 8,13 (2H, d, J = 8,6Hz).

Ví dụ 3

Axit N-(((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

A) Axit 2-(6-hydroxy-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetic

paladi carbon 10% (40 mg) được bổ sung vào dung dịch 2-(6-hydroxy-4-metylbenzofuran-3-yl)axetic axit (200 mg) trong metanol (3ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ trong môi trường hydro. Chất không hòa tan được lọc ra, và sau đó, phần lọc thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (207 mg).

MS: [M-H]⁻ 207,0.

B) (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(6-hydroxy-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

(S)-di-tert-butyl 2-aminosuccinat hydroclorua (357mg), WSC hydroclorua (279mg), HOBt.H₂O (223mg), và diisopropyletylamin (0,508ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm axit 2-(6-hydroxy-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetic (202mg) và DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng như trên. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng axit clohydric 1M và nước muối và sau đó được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất

giảm. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (322mg).

MS: $[M+Na]^+$ 458,2.

C) (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat trifluoroaxetat

4-guanidinobenzoyl clorua hydroclorua (129 mg) được bổ sung thành 2 phần vào hỗn hợp bao gồm (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(6-hydroxy-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (120 mg), pyridin (0,15ml), và NMP (0,15ml) ở nhiệt độ 50⁰C, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng như trên. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha động: nước/axetonitril (hệ thống chứa TFA 0,1%)). Dung môi được chưng cất từ phân đoạn mong muốn dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (87 mg).

MS: $[M+H]^+$ 597,1.

D) Axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

Hỗn hợp bao gồm (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat trifluoroaxetat (87mg) và TFA (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha động: nước/axetonitril (hệ thống chứa TFA 0,1%)). Dung môi được chưng cất từ phân đoạn mong muốn dưới áp suất giảm. Dung dịch nước (2ml) chứa amoni axetat (18,9 mg) được bổ sung nhỏ giọt vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26,0 mg).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) delta 2,14-2,23 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,32-2,46 (3H, m), 3,67-3,79 (1H, m), 4,04-4,14 (1H, m), 4,17-4,36 (1H, m), 4,53-4,66 (1H, m), 6,55 (1H, s), 6,58 (1H, s), 7,26-7,41 (2H, m), 7,41-8,09 (5H, m), 8,09-8,21 (2H, m).

Ví dụ 10

Axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-fluoro-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

A) Axit 2-(4-fluoro-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetic

Hỗn hợp bao gồm metyl 2-(4-fluoro-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetat (254 mg), dung dịch natri hydroxit nước 1M (4,5ml), và metanol (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Axit clohydric 1M (4,5ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng nước muối và sau đó được làm khô bằng magiê sunfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (224 mg).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) delta 2,45-2,55 (1H, m), 2,71 (1H, dd, $J = 16,6, 4,0\text{Hz}$), 3,75-3,87 (1H, m), 4,27 (1H, dd, $J = 9,0, 6,3\text{Hz}$), 4,69 (1H, t, $J = 9,0\text{Hz}$), 6,00-6,06 (2H, m), 9,76 (1H, s), 12,35 (1H, brs).

B) (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(4-fluoro-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetatmit)succinat

(S)-di-tert-butyl 2-aminosuccinat hydroclorua (446mg), WSC hydroclorua (304mg), HOBt.H₂O (243mg), và diisopropyletylamin (0,553ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm axit 2-(4-fluoro-6-hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetic (224mg) và DMF (3ml) ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp thu được này được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng giống như trên. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng với nước, sau đó được chiết bằng etyl axetat. Phần chiết được rửa bằng axit clohydric 1M và nước muối và sau đó được làm khô bằng magiê sunfat khan, và dung môi được chưng cất dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (etyl axetat/hexan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (281mg).

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 462,2.

C) (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(4-fluoro-6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat

4-guanidinobenzoyl clorua hydroclorua (133 mg) được bổ sung thành 2 phần vào hỗn hợp bao gồm (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(4-fluoro-6-hydroxy-2,3-

dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (125 mg), pyridin (0,2ml), và NMP (0,2ml) ở nhiệt độ 50⁰C, và hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng như trên. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (NH, etyl axetat/hexan, sau đó là metanol/etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (136 mg).

MS: [M+H]⁺ 601,3.

D) Axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-fluoro-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic

Hỗn hợp bao gồm (2S)-di-tert-butyl 2-(2-(4-fluoro-6-((4-guanidinobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (135 mg) và TFA (1,0ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô dưới áp suất giảm, và phần cặn được tinh chế bằng HPLC (C18, pha động: nước/axetonitril (hệ thống chứa 0,1% TFA)). Dung môi được chưng cất từ các phân đoạn mong muốn dưới áp suất giảm. Dung dịch nước (3ml) chứa amoni axetat (34,7 mg) được bổ sung nhỏ giọt vào phần cặn, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phần kết tủa được thu gom bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (62,5 mg).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) delta 2,29-2,36 (1H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 2,53-2,59 (1H, m), 2,65-2,79 (1H, m), 3,95 (1H, brs), 4,17-4,30 (1H, m), 4,36-4,49 (1H, m), 4,73 (1H, q, J = 8,6Hz), 6,63 (1H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,2Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3Hz), 7,43-7,93 (4H, m), 7,94-8,04 (1H, m), 8,11 (2H, d, J = 8,2Hz).

Ví dụ 12

Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hydrat

A) Axit (S)-2-(2-((S)-6-((4-aminobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinic

Paladi cacbon 10% (8,5g, được làm ẩm bằng 50% nước theo lý thuyết) được bổ sung vào dung dịch (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)axetamit)succinat (85g) trong THF (850ml), và hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2,5 giờ trong môi trường hydro. Tương tự, (S)-dibenzyl 2-(2-((S)-6-((4-nitrobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetamid)succinat (85g) được cho phản ứng trong 4,5 giờ. Từng chất không hòa tan được lọc ra, và sau đó, phần lọc thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục ở dạng sản phẩm thô.
MS: $[M+H]^+$ 429,2.

B) Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)acetyl)-L-aspartic hydrat

Ete hydro clorua/xyclopentyl metyl 4M (200ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm axit (S)-2-(2-((S)-6-((4-aminobenzoyl)oxy)-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetamid)succinic (114g) thu được ở dạng sản phẩm thô bằng phương pháp nêu trên, xyanamid (33,6g), và tert-butanol (1100ml) ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2 giờ. Nước (1100ml) và sau đó là toluen (1100ml) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ phòng (nhiệt độ bên trong: 30°C hoặc thấp hơn), và hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Sau đó, lớp hữu cơ được đưa vào chiết bằng nước (1100ml). Dung dịch nước (500ml) chứa amoni axetat (61,5g) được bổ sung để kết hợp các lớp chứa nước ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ tương tự như trên trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước và axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (120,5g) ở dạng sản phẩm thô.

Axetonitril/nước (760ml/3040ml) được bổ sung vào hỗn hợp bao gồm sản phẩm thô (120,5g) thu được bằng phương pháp nêu trên và axit clohydric 1M (1000ml), tiếp theo Diaion HP-20 (tên thương mại) (600g) được bổ sung vào đó ở nhiệt độ phòng, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ giống nhiệt độ trên trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng sắc ký cột (HP-20, nước/axetonitril), tiếp đó axetonitril được loại ra từ phân đoạn mong muốn bằng cách cô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 35°C, và dung dịch nước thu được được trung hòa bằng cách thêm vào amoni axetat ở nhiệt độ phòng.

Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc và được rửa bằng nước và axetonitril để thu được hợp chất nêu ở đề mục (97g) ở dạng các tinh thể thô.

Hỗn hợp bao gồm các tinh thể thô (433,2g) thu được bằng phương pháp nêu trên và nước/axit axetic (500ml/4500ml) được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Chất không hòa tan được lọc ra, sau đó 2-butanon (5000ml) được bổ sung vào phần lọc ở nhiệt độ 50°C, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc, được rửa bằng 2-butanon/nước/etanol (1000ml/200ml/100ml), sau đó được làm khô dưới áp suất giảm ở nhiệt độ 40°C để thu được các tinh thể (357,5g). Các tinh thể thu được (357,5g) được sàng và sau đó được nghiền nhỏ bằng máy nghiền siêu mịn để thu được hợp chất nêu ở đề mục (340,6g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) delta 2,29-2,37 (1H,m), 2,40-2,47 (1H, m), 2,52-2,58 (1H, m), 2,66 (1H, dd, $J=14,4, 6,6\text{Hz}$), 3,81 (1H, quin, $J=7,6\text{Hz}$), 4,21-4,32 (2H, m), 4,71 (1H, t, $J=9,2\text{Hz}$), 6,63-6,70 (2H, m), 7,32 (1H, d, $J=7,9\text{Hz}$), 7,38 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 7,68 (4H, brs), 7,94 (1H, d, $J=7,1\text{Hz}$), 8,11 (2H, d, $J=8,6\text{Hz}$). Anal. Calcd đối với $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8 \cdot 0,4\text{H}_2\text{O}$: C, 55,32; H, 4,81; N, 11,73. Tìm được: C, 55,36; H, 4,73; N, 11,69.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 471,2.

Độ tinh khiết quang học: >99% ee., >99% de.

Giải hấp ở thời gian lưu ngắn nhất dưới các điều kiện phân tích quang học sau đây:

Cột: CHIROBIOTIC R (Tên thương mại) 4,6mm ID x 250mm

Pha động: nước/axetonitril/tritylamin/axit axetic = 900/100/0,3/0,3 (v/v/v/v)

Dữ liệu không gian mạng tinh thể (d) của nhiễu xạ bột tia X được đo sử dụng nhiễu xạ kế bột tia X Ultima IV (Rigaku Corp.)

$19,36 \pm 0,5$, $6,47 \pm 0,1$, $5,67 \pm 0,1$, $5,00 \pm 0,1$, $4,90 \pm 0,1$, $4,39 \pm 0,1$, $4,26 \pm 0,1$, $4,04 \pm 0,1$, $3,97 \pm 0,1$, $3,90 \pm 0,1$, $3,70 \pm 0,1$, $3,50 \pm 0,1$ và $3,12 \pm 0,1$ Å.

Trong các ví dụ từ 4 đến 9 và 11, các hợp chất được điều chế theo các phương pháp nêu trên hoặc các phương pháp tương tự như vậy. Các hợp chất của các ví dụ được trình bày trong các bảng dưới đây. MS trong các bảng là các trị số đo thực tế.

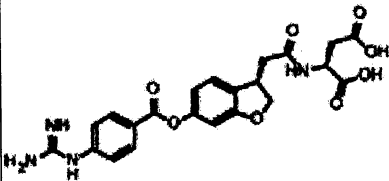
[Bảng 1-1]

Ví dụ	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
1	Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic			470,9
2	Axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic			471,1
3	Axit N-(((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic			485,1
4	Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-D-aspartic			470,8
5	Axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-D-aspartic			471,1

6	Axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-glutamic		485,0
---	--	--	-------

[Bảng 1-2]

Ví dụ	Tên IUPAC	Cấu tạo	Muối	MS
7	Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-glutamic			485,0
8	Axit 2,2'-((((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)imino)diaxetic			471,1
9	Axit 3,3'-((((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl) imino)dipropionic			499,1
10	Axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-fluoro-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic			489,1
11	Axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-7-methyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic			485,1

12	Axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hydrat		471,2
----	---	--	-------

Ví dụ thử nghiệm 1 Hoạt tính ức chế enteropeptidaza ở người

Enteropeptidaza tái tổ hợp người (#REN-260, ITSI-Biosciences, LLC) được pha loãng bằng chất đệm thử nghiệm) 50mM Trixin (pH 8,0), 0,01% (trọng lượng/thể tích) Tween 20, 10mM CaCl₂) để điều chế dung dịch enzym 24mu/ml. Tiếp theo, 5FAM-Abu-Gly-Asp-Asp-Asp-Lys-Ile-Val-Gly-Gly-Lys(CPQ2)-Lys-Lys-NH₂ (độ tinh khiết: 97,2%, CPC Scientific, Inc.) được điều chế theo phương pháp tổng hợp đã biết được pha loãng bằng chất đệm khảo nghiệm để điều chế 2,1um ("u" là "micro") dung dịch chất nền. Từng hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO để điều chế 1mM dung dịch, dung dịch này sau đó được pha loãng 100 lần bằng chất đệm thử nghiệm để điều chế dung dịch hợp chất. Dung dịch hợp chất (5ul/lỗ) và dung dịch chất nền (5ul/lỗ) được bổ sung vào đĩa đen 384 lỗ (#784076, greiner Bio-One) và được trộn lẫn. Tiếp theo, dung dịch enzym (5ul/lỗ) được bổ sung vào đĩa này và được trộn để bắt đầu phản ứng. Mật độ huỳnh quang được đo ở chiều dài bước sóng kích thích là 485nm và chiều dài bước sóng huỳnh quang là 535nm sử dụng máy đọc đĩa huỳnh quang EnVision (PerkinElmer Inc.). Ngoài ra, phản ứng tương tự như trên được thực hiện ngoại trừ hợp chất thử nghiệm không được bổ sung (nhóm không được bổ sung hợp chất thử nghiệm). Ngoài ra, phản ứng tương tự như trên được thực hiện ngoại trừ không bổ sung cả hợp chất thử nghiệm và enzym (nhóm đối chứng). Tỷ lệ ức chế được tính toán từ mật độ huỳnh quang 2 giờ sau khi bắt đầu phản ứng theo công thức sau đây:

Tỷ lệ ức chế (%) = $(1 - (\text{mật độ huỳnh quang của nhóm được bổ sung hợp chất thử nghiệm} - \text{mật độ huỳnh quang của nhóm đối chứng}) / (\text{mật độ huỳnh quang của nhóm không bổ sung hợp chất thử nghiệm} - \text{mật độ huỳnh quang của nhóm đối chứng})) \times 100$

Các kết quả được trình bày trong bảng 2.

[Bảng 2]

Hợp chất thử nghiệm (Ví dụ số)	Tỷ lệ ức chế ở 3,3um (%)
1	101
2	101
3	100
4	100
5	101
6	101
7	101
8	100
9	100
10	100
11	98

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enteropeptidaza vượt trội.

Ví dụ thử nghiệm 2: Thử nghiệm sự tăng nồng độ protein trong phân sử dụng chuột được cho ăn HFD

Huyền phù metylxenluloza 0,5% (nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm, 5 con chuột mỗi nhóm) chứa từng hợp chất thử nghiệm (10mg/kg) hoặc huyền phù metylxenluloza 0,5% (nhóm không sử dụng hợp chất thử nghiệm (chất dẫn truyền), 5 con chuột mỗi nhóm) được sử dụng bằng đường miệng cho mỗi con chuột được ăn chế độ nhiều chất béo (được ăn HFD) (chế độ ăn D12079B, chuột đực, 18 tuần tuổi), và tất cả phân được thu gom ở ngày 1 khi sử dụng. Phân khô được hòa tan trong dung dịch natri hydroxit nước 0,5N. Sau khi ly tâm ở tốc độ 12,000 vòng/phút, nồng độ protein được định lượng (phương pháp Lowry) sử dụng dịch nổi để tính toán nồng độ protein (mg/g phân) trong 1g phân. Độ lệch trung bình và tiêu chuẩn của mỗi nhóm được trình bày dưới đây.

[Bảng 3]

Hợp chất thử nghiệm	Liều lượng hợp chất (mg/kg)	Nồng độ protein trong phân (mg/g phân)
Chất dẫn truyền	0	94,9 ± 8,3
Ví dụ 1	10	177,6 ± 35,2
Ví dụ 2	10	149,8 ± 24,4

Như đã nêu trên, hợp chất theo sáng chế có hoạt tính nâng nồng độ protein trong phân nhờ hoạt tính ức chế enteropeptidaza.

Ví dụ thử nghiệm 3: Thử nghiệm hoạt tính chống béo phì sử dụng chuột DIO

Huyền phù methylxenluloza 0,5% (nhóm sử dụng hợp chất thử nghiệm, 5 hoặc 6 con chuột mỗi nhóm) chứa từng hợp chất thử nghiệm (20 hoặc 60mg/kg) hoặc huyền phù methylxenluloza 0,5% (nhóm không sử dụng hợp chất thử nghiệm (chất dẫn truyền), 6 con chuột mỗi nhóm) được sử dụng đường miệng cho chuột béo phì do chế độ ăn uống (DIO) (chế độ ăn uống D12079B, chuột đực, 46 tuần tuổi) 1 lần mỗi ngày trong 4 tuần. Trọng lượng cơ thể trung bình và độ lệch tiêu chuẩn khi bắt đầu sử dụng và sau 4 tuần tiếp tục sử dụng được trình bày dưới đây.

[Bảng 4]

Hợp chất thử nghiệm	Liều hợp chất (mg/kg)	Trọng lượng cơ thể (g)	
		Bắt đầu sử dụng	Sau khi tiếp tục sử dụng 4 tuần
Chất dẫn truyền	0	48,9±2,8	48,0±2,2
Ví dụ 1	20	48,3±2,0	43,8±1,7
Ví dụ 1	60	49,5±2,2	41,7±2,8
Ví dụ 2	20	49,6±2,6	46,0±2,8
Ví dụ 2	60	49,8±2,8	44,4±4,5

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính làm giảm trọng lượng cơ thể phụ thuộc liều và có tác dụng chống béo phì dựa trên hoạt tính ức chế enteropeptidaza.

Ví dụ thử nghiệm 3: hoạt tính giảm glucoza huyết ở mẫu động vật bị tiểu đường (sử dụng 2 tuần liên tục)

Chuột đực ob/ob (6 tuần tuổi) được sử dụng để chuẩn bị 2 nhóm, mỗi nhóm gồm 5 con. Một nhóm làm đối chứng được cho ăn thức ăn không chứa hợp chất trong 2 tuần, trong khi nhóm được nhận điều trị hợp chất còn lại được cho ăn với thức ăn chứa hợp chất với nồng độ 0,003% trong 2 tuần. Sau 2 tuần, máu được thu gom từ tĩnh mạch đuôi của mỗi con chuột, và tác dụng cải thiện

tiểu đường do hợp chất mang lại được đánh giá. Lượng glucoza huyết được đo sử dụng máy phân tích tự động Hitachi mẫu 7180 (Hitachi, Ltd.) và lượng hemoglobin được glycat hóa được đo sử dụng máy phân tích glycohemoglobin tự động Tosoh HLC -723G8 (Tosoh Corp.).

Lượng glucoza máu và hemoglobin được glycat hóa của từng nhóm sau 2 tuần sử dụng được chỉ định bằng độ lệch chuẩn $\pm$ trung bình trong bảng 5 [Bảng 5]

Nhóm thử nghiệm	Lượng glucoza huyết	Lượng hemoglobin được glycat hóa (%)
Nhóm đối chứng	386,0 $\pm$ 57,1	4,7 $\pm$ 0,3
Ví dụ 12	144,2 $\pm$ 19,5	3,5 $\pm$ 0,1

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế thể hiện có tác dụng cải thiện tiểu đường (tác dụng giảm glucoza huyết) trong thử nghiệm in vivo.

Ví dụ điều chế 1 (bào chế viên nang)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30mg
2) Bột xenluloza mịn	10mg
3) Lactoza	19mg
4) Magiê stearat	1mg
Tổng:	60mg

Các thành phần 1), 2), 3), 4) được trộn và được nhồi vào vỏ nang gelatin

Ví dụ điều chế 2 (bào chế viên nén)

1) Hợp chất của ví dụ 1	30g
2) Lactoza	50g
3) Tinh bột ngô	15g
4) Carboxymetylxenluloza canxi	44g
5) Magiê stearat	1g
Tổng 1000 viên nén	140g

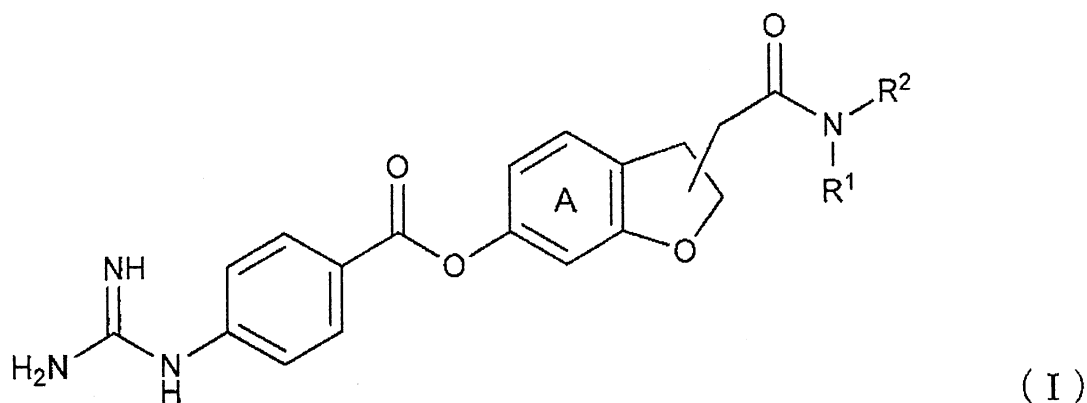
Tổng lượng của các thành phần 1), 2), và 3) và 30g thành phần 4) được nhào với nước và được tạo hạt sau khi làm khô chân không. Bột đã tạo hạt được trộn với 14g thành phần 4) và 1g thành phần 5). Hỗn hợp này được nén bằng máy tạo viên nén. Theo cách này thu được 1000 viên nén, mỗi viên chứa 30mg hợp chất của ví dụ 1.

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế enteropeptidaza và là hữu ích trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh béo phì, tiểu đường, và tương tự.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng nhóm $COOH$; và

R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm $COOH$ và tùy ý được thế thêm bằng nhóm SO_3H ,

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm $COOH$.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm $COOH$.

4. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó vòng A là vòng benzen tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C_{1-6} alkyl, R^1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một nhóm $COOH$, và R^2 là nhóm C_{1-6} alkyl được thế bằng một hoặc hai nhóm $COOH$.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit N-(((3S)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit N-(((3R)-6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.
7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là axit N-((6-((4-carbamimidamidobenzoyl)oxy)-4-metyl-2,3-dihydro-1-benzofuran-3-yl)axetyl)-L-aspartic hoặc muối của nó.
8. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó.
9. Chế phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối của nó và dược chất dùng đồng thời.

Danh mục trình tự

<110> Takeda Pharmaceutical Company Limited

<120> Hợp chất dị vòng ngưng tụ và dược phẩm chứa hợp chất này

<130> PT38-9005WO

<150> JP2014-25832

<151> 2014-02-13

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 13

<212> PRT

<213> Trình tự nhân tạo

<220>

<223> Peptit tổng hợp

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(1)

<223> Xaa ký hiệu cho Abu (axit 2-aminobutyric)

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(1)

<223> được biến đổi bằng 5FAM

<220>

<221> MOD_RES

<222> (11)..(11)

<223> được biến đổi bằng CPQ2

<400> 1

Xaa Gly Asp Asp Asp Lys Ile Val Gly Gly Lys Lys Lys

1

5

10