



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

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

(11)



1-0030233

(51)⁷ A61K 31/40; A61P 35/00; C07D 207/08; (13) B
C07D 207/16; C07K 5/87; C07K 5/027;
C07K 5/033; C07K 5/065; C07K 5/078;
A61K 38/06; C07D 295/185

(21) 1-2012-00942

(22) 21/03/2003

(62) 1-2004-01057

(86) PCT/US03/08888 21/03/2003

(87) WO03/082268 09/10/2003

(30) 60/366,592 22/03/2002 US

(45) 25/11/2021 404

(43) 25/07/2012 292A

(73) EISAI R&D Management Co., Ltd. (JP)

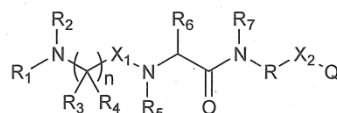
6-10 Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 112-8088, Japan

(72) KOWALCZYK James J (US); KUZNETSOV Galina (US); SCHILLER Shawn (US);
SELETSKY Boris M (US); SPYVEE Mark (GB); YANG Hu (US).

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

(54) HỢP CHẤT HEMIASTERLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA NÓ

(57)

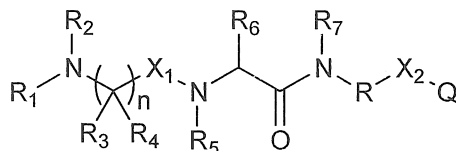


(I)

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I) và dược phẩm chứa nó dùng để điều trị bệnh ung thư, trong đó R₁-R₇, X₁, X₂, R, Q, và n là như được xác định trong phần mô tả.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập tới hợp chất có công thức (I):

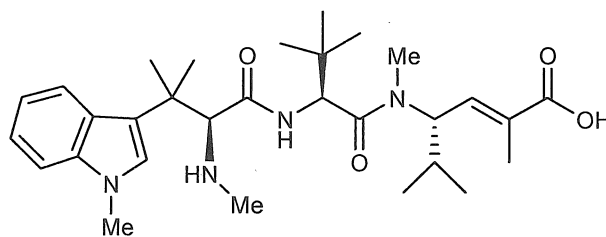


(I)

và được phẩm chứa nó, trong đó R₁-R₇, X₁, X₂, R, Q, và n là như được xác định trong phần mô tả.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hemiasterlin có công thức (1) được phân lập lần đầu tiên từ bọt biển *Hemiasterella mino* (lớp Demospongiae; bộ Hadromedidia; họ Hemiasterllidae) được thu thập ở Sodwana Bay, South Africa (Kashman et al. U.S. patent 5,661,175). Hemiasterlin đã được công bố là có hoạt tính chống ung thư đối với một vài dòng tế bào, bao gồm ung thư biểu mô phổi của người, ung thư biểu mô ruột kết của người và khối u ác tính của người.



(1)

Sau việc phân lập và công bố lần đầu về hợp chất này, các hemiasterlin bổ sung đã được phân lập, và một vài dẫn xuất hemiasterlin đã được tổng hợp và hoạt tính sinh học của chúng cũng đã được nghiên cứu. Tài liệu công bố sau đó cho thấy Hemiasterlin và một vài các chất tương tự của nó có hoạt tính chống phân bào và do đó là hữu ích để điều trị các bệnh ung thư nhất định (U.S. Patent No. 6,153,590 và WO 99/32509). Tuy nhiên, chỉ một số rất ít trong số các chất tương tự hemiasterlin đã

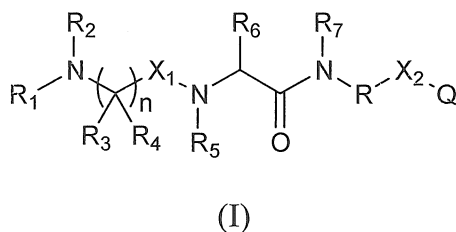
được điều chế, một nửa trong số chúng chính là các sản phẩm tự nhiên, phân lập được từ *Cymbastela* sp., hoặc thu được bằng cách cải biến các sản phẩm tự nhiên. Do đó, số lượng và dạng dẫn xuất có thể được điều chế và được đánh giá về hoạt tính sinh học là giới hạn.

Rõ ràng là, có nhu cầu phát triển các phương pháp tổng hợp nhằm đánh giá và kiểm tra tác dụng trị liệu của các dẫn xuất mới khác nhau của hemiasterlin, đặc biệt là các dẫn xuất khó có thể tạo ra được bằng cách cải biến các sản phẩm tự nhiên. Cũng được đặc biệt quan tâm là phát triển các hợp chất mới thể hiện profin trị liệu có lợi in vivo (ví dụ, tính an toàn và hiệu quả, đồng thời duy trì tính ổn định trong môi trường sinh học).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất tương tự hemiasterlin mới để đánh giá khả năng của chúng làm các tác nhân trị liệu để điều trị bệnh ung thư.

Để đạt được mục đích nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có công thức chung (I):



các phương pháp tổng hợp chúng và các dược phẩm chứa chúng để điều trị bệnh ung thư, trong đó R₁-R₇, X₁, X₂, R, Q, và n là như được xác định trong phần mô tả. Các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để phòng ngừa sự tái phát hẹp của các mạch máu do các chấn thương như tạo hình mạch và đặt stent gây ra.

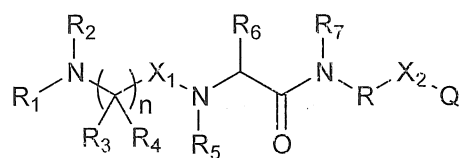
Mô tả chi tiết các phương án thực hiện ưu tiên của sáng chế

Nhằm mục đích tìm kiếm và phát hiện thêm hoạt tính sinh học của các dẫn xuất mới của hemiasterlin, và lớp peptit này nói chung, sáng chế đề xuất các hợp chất peptit mới, như được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây, có hoạt tính chống ung thư. Do đó, các hợp chất theo sáng chế, và các dược phẩm chứa nó, là hữu ích để điều

trị bệnh ung thư. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có thể được áp dụng để điều trị các bệnh và các chứng rối loạn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các bệnh ung thư tuyến tiền liệt, vú, ruột kết, bàng quang, cổ, da, tinh hoàn, thận, buồng trứng, dạ dày, não, gan, tuyến tụy hoặc ung thư thực quản, u bạch huyết, bệnh bạch cầu và u tủy. Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng để phòng ngừa sự tái phát hẹp của các mạch máu do các chấn thương như tạo hình mạch và đặt stent gây ra.

1) Mô tả chung các hợp chất theo sáng chế

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức chung (I) như được xác định một cách cụ thể sau:



(I)

trong đó n bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

mỗi X_1 và X_2 độc lập là $CR_A R_B$, $C(=O)$, hoặc $-SO_2-$; trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_A và R_B độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_1 và R_2 độc lập là hydro, $-(C=O)R_C$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_C độc lập là hydro, OH, OR_D , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_D là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

trong mỗi lần xuất hiện R_3 và R_4 độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_1 , R_2 , R_3 và R_4 có thể cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_5 , R_6 và R_7 độc lập là hydro, $-(C=O)R_E$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_E độc lập là hydro, OH, OR_F , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_5 , R_6 và R_7 cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_F là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; hoặc R_7 có thể không có mặt khi NR_7 được liên kết với R qua một liên kết đôi;

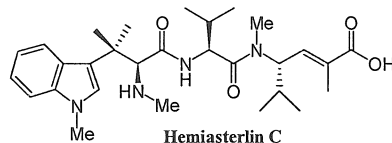
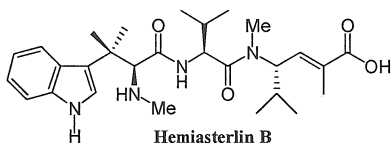
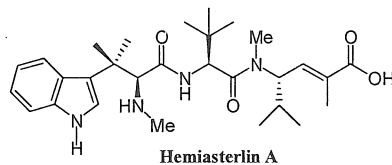
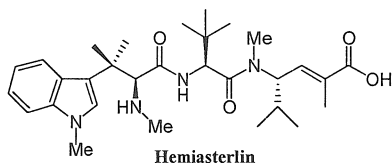
R là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; trong đó mỗi $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; và

các dẫn xuất dược dụng của chúng.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ trong phần mô tả, là các hemiasterlin không có trong tự nhiên.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và các nhóm phụ trong phần mô tả là các hợp chất không có các công thức sau:



Theo các phương án nhất định về các hợp chất nêu trên và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ nhất định trong phần mô tả, các hợp chất này

không có nhiều hơn bốn gốc axit α -amin liên tiếp, và/hoặc một hoặc nhiều nhóm dưới đây không xuất hiện một cách đồng thời như đã nêu:

(a) n bằng 1;

mỗi X_1 và X_2 là $C(=O)$;

mỗi R_1 và R_2 độc lập là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo-; và, trong đó ít nhất một trong số R_1 và R_2 là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo- và cả hai đồng thời không là Ar, Ar-béo- hoặc Ar-vòng béo-, R_1 và R_2 , cùng nhau có thể tạo ra vòng có từ ba tới bảy cạnh; trong đó Ar là phenyl, naphthyl, anthraxyl, phenanthryl, furyl, pyrolyl, thiophenyl, benzofuryl, benzothiophenyl, quinolyl, isoquinolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl hoặc pyridyl được thế hoặc không được thế;

R_3 là hydro;

R_4 là $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$ trong đó mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo-; và, trong đó ít nhất một trong số R_{4a} và R_{4b} là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo- và cả hai đồng thời không là Ar, Ar-béo- hoặc Ar-vòng béo-, R_{4a} và R_{4b} , cùng nhau có thể tạo ra vòng có từ ba tới bảy cạnh; và R_{4c} là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo- và Ar; trong đó Ar là như được xác định trên đây;

mỗi R_5 , R_6 và R_7 độc lập là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, Ar-béo-, Ar-vòng béo- và Ar;

R là nhóm được chọn từ nhóm gồm: nhóm alkyl được thế hoặc không được thế, bão hoà hoặc không bão hoà, mạch thẳng có từ một tới sáu nguyên tử cacbon; và

Q là $-OR_G$, $-SR_G$, $-NR_GR_H$, $-NHCH(R_K)CO_2H$, hoặc -

$NRCH(R_K)CO_2H$, trong đó mỗi R_G và R_H độc lập là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo hoặc dị vòng béo; R_K là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, hoặc nhóm có công thức: $-(CH_2)_tNR_{K1}R_{K2}$, trong đó $t=1-4$ và R_{K1} và R_{K2} độc lập là hydro, nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo hoặc $-C(NH)(NH_2)$;

(b) n bằng 1;

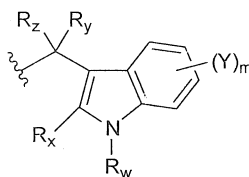
mỗi X_1 và X_2 là $C(=O)$;

R_1 là nhóm metylen hoặc $-CH=$ tùy ý được thế được liên kết với nhóm indol để tạo thành nhóm ba vòng;

R_2 là hydro, nhóm axyl hoặc alkyl tùy ý được thế, hoặc không có mặt khi R_1 là $-CH=$ như được xác định ở trên;

R_3 là hydro hoặc không có mặt khi CR_3 và CR_yR_z , là như được xác định trong phần mô tả, được liên kết bởi một liên kết đôi;

R_4 là nhóm có công thức:



trong đó mỗi R_w , R_y và R_z lập là hydro, hoặc axyl hoặc alkyl tùy ý được thế, hoặc R_z không có mặt khi CR_3 và CR_yR_z , là như được xác định trong phần mô tả, được liên kết bởi một liên kết đôi; R_x là hydro hoặc một phần tử thế tùy ý, hoặc không có mặt khi R_1 là nhóm metylen hoặc $-CH=$ tùy ý được thế như được xác định ở trên; Y là một phần tử thế tùy ý; và m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R_5 là hydro, OH hoặc nhóm axyl hoặc alkyl tùy ý được thế;

R_6 là hydro hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế;

R_7 là hydro hoặc alkyl; và

$-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm alkyl tùy ý được thế;

(c) n bằng 1;

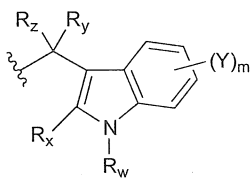
mỗi X_1 và X_2 là $C(=O)$;

R_1 là hydro, nhóm axyl hoặc alkyl tùy ý được thế, hoặc nhóm $-CH=$ hoặc metylen tùy ý được thế được liên kết với nhóm indol để tạo thành nhóm ba vòng;

R_2 là hydro, nhóm axyl hoặc alkyl tùy ý được thế, hoặc không có mặt khi R_1 là $-CH=$ như được xác định ở trên;

R_3 là hydro hoặc không có mặt khi CR_3 và CR_yR_z , là như được xác định trong phần mô tả, được liên kết bởi một liên kết đôi;

R_4 là nhóm có công thức:



trong đó mỗi R_w , R_y và R_z độc lập là hydro, hoặc axyl hoặc alkyl tùy ý được thế, hoặc R_z không có mặt khi CR_3 và CR_yR_z , là như được xác định trong phần mô tả, được liên kết bởi một liên kết đôi; trong đó R_y và R_z không đồng thời là hydro; R_x là hydro hoặc một phần tử thế tùy ý, hoặc không có mặt khi R_1 là nhóm metylen hoặc $-CH=$ tùy ý được thế như được xác định ở trên; Y là một phần tử thế tùy ý; và m bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

R_5 là hydro, OH hoặc nhóm axyl hoặc alkyl tùy ý được thế;

R_6 là hydro hoặc nhóm alkyl tùy ý được thế;

R_7 là hydro hoặc alkyl; và

$-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm alkyl tùy ý được thế hoặc $-Q'-C(O)X$, trong đó Q' là nhóm $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH_2C=C-$ hoặc phenylen tùy ý được thế, trong đó X là $-OR'$, $-SR'$ hoặc $-NR'R''$ và trong mỗi lần xuất hiện R' và R'' độc lập là hydro hoặc alkyl tùy ý được thế;

(d) n bằng 1;

X_1 là $C=O$;

R_1 là metyl;

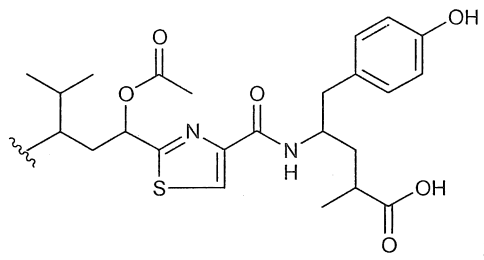
R_2 và R_3 , cùng nhau tạo ra nhóm piperidin;

mỗi R_4 và R_5 là hydro,

R_6 là $-CH(CH_3)CH_2CH_3$;

R_7 là $-CH_2OC(=O)CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2OC(=O)CH_2CH_2CH_3$ hoặc $-CH_2OC(=O)CH_2CH_3$; và

$-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm có công thức:



(e) n bằng 1;

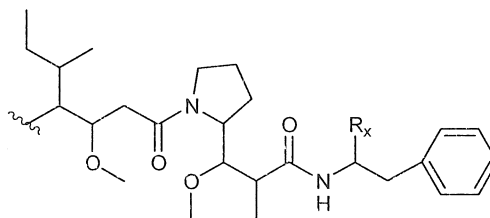
X_1 là $C=O$;

mỗi R_1 , R_2 , và R_7 là methyl;

mỗi R_3 và R_5 là hydro;

mỗi R_4 và R_6 là i-propyl; và

$-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm có công thức:



trong đó R_x là hydro hoặc 2-thiazolyl; và/hoặc

(f) n bằng 1;

X_1 là $C=O$;

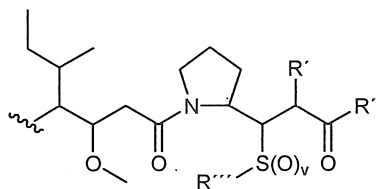
mỗi R_1 và R_2 độc lập là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

mỗi R_3 và R_5 là hydro;

mỗi R_4 và R_6 là i-propyl;

R_7 là methyl; và

$-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm có công thức:



trong đó v bằng 0, 1 hoặc 2;

R' là hydro hoặc C_{1-4} alkyl;

R'' là C₁₋₆alkylamino; hydroxy; C₃₋₇cycloalkylamino tùy ý được thế bằng phenyl hoặc benzyl; arylamino; C₁₋₄alkoxy; benzhydrazino; dị vòng tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbamoxyloxy, amino, mono- hoặc di-alkylamino, axylamino, alkoxy-carbonylamino, phenyl hoặc halogen; dị vòngamino; heterocycloalkylamino có nhóm heterocyclyc tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbamoxyloxy, amino, di-alkylamino, axylamino, alkoxy-carbonylamino hoặc halogen; cả hai aralkyloxy hoặc aralkyl tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, alkoxy-carbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, xyano, mono- hoặc di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, triflometyl, triflometoxy, alkylthio, hydroxy, alkoxy-carbonylamino, dị vòng, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino, aminosulfonyl hoặc benzyl; hoặc aralkylamino có nhóm C₁₋₄alkylen và aryl tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, alkoxy-carbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, carbamoxyloxy, xyano, mono- hoặc di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, triflometyl, triflometoxy, alkylthio, hydroxy, alkoxy-carbonylamino, dị vòng, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino hoặc benzyl; và

R''' là hydro, alkyl tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm hydroxy, alkoxy, amino, mono- hoặc di-alkylamino, carboxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, alkylcarbonyloxy, carbamoxyloxy hoặc halogen; alkenyl; alkynyl; C₃₋₇cycloalkyl; aryl tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, alkoxy-carbonyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, xyano, mono- hoặc di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, triflometyl, triflometoxy, alkylthio, hydroxy, alkoxy-carbonylamino, dị vòng, 1,3-dioxolyl, 1,4-dioxolyl, amino hoặc benzyl; aralkyl có nhóm aryl tùy ý được thế bằng từ một tới ba phần tử thế được chọn từ nhóm gồm halogen, alkoxy-carbonyl, carbamoyl, sulfamoyl, alkylcarbonyloxy, xyano, mono- hoặc di-alkylamino, alkyl, alkoxy, phenyl, phenoxy, triflometyl,

triflometoxy, alkylthio, hydroxy, alkoxy-carbonylamino, dị vòng, 1,3-đioxolyl, 1,4-đioxolyl, amino hoặc benzyl; hoặc alkyl dị vòng;

trong đó các nhóm đã nêu trong phần (f) nêu trên được xác định như sau:

alkyl được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bằng hydroxy, alkoxy, amino, mono- hoặc đi-alkylamino, axetoxy, alkylcarbonyloxy, alkoxy-carbonyl, carbamoyloxy, carbamoyl hoặc halogen;

alkenyl được dùng để chỉ mạch hydrocarbon như đã nêu trên đối với alkyl có ít nhất một liên kết đôi;

alkynyl được dùng để chỉ mạch hydrocarbon như đã nêu trên đối với alkyl có ít nhất một liên kết ba;

C₃₋₇xycloalkyl được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon vòng, đã bão hoà có từ 3 tới 7 nguyên tử cacbon tùy ý được thế bằng alkyl, phenyl, amino, hydroxy hoặc halogen;

C₁₋₄alkylen được dùng để chỉ mạch hydrocarbon mạch nhánh hoặc mạch thẳng có hoá trị hai chứa từ 1 tới 4 nguyên tử cacbon;

Aralkyl được dùng để chỉ nhóm aryl được gắn với nhóm alkylen;

Dị vòng được dùng để chỉ gốc vòng có hoá trị một, đã bão hoà, chưa bão hoà hoặc thơm có từ một tới ba nguyên tử khác loại được chọn trong số O, N và S, hoặc sự kết hợp của chúng, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử trong số benzyl, benzhydryl, alkyl, hydroxy, alkoxy, alkylcarbamoyloxy, amino, mono- hoặc đi-alkylamino, axylamino, alkoxy-carbonylamino hoặc halogen;

Amino được dùng để chỉ -NH₂ và kể cả các nhóm amino được thế tiếp bằng các nhóm alkyl thấp, hoặc các nhóm bảo vệ nitơ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này;

Xycloalkylamino được dùng để chỉ các nhóm xycloalkyl như được xác định ở trên được gắn với một cấu trúc qua một gốc amino;

Arylamino được xác định như aryl-NH-;

Aralkylamino được xác định như aralkyl-NH-;

Carbamoyl được dùng để chỉ nhóm $-C(=O)-NH_2$;

Carbamoyloxy được dùng để chỉ nhóm $-O-C(=O)-NH-$;

Alkylcarbamoyloxy được dùng để chỉ nhóm $-O-C(=O)-NH-alkyl$;

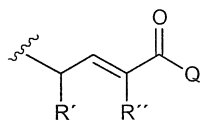
Alkylcarbonyloxy được dùng để chỉ nhóm $-O-C(=O)-alkyl$;

Aralkyloxy được dùng để chỉ nhóm $-O-aralkyl$; và

Alkylthio được dùng để chỉ nhóm alkyl-S-.

Theo các phương án nhất định khác về các hợp chất đã mô tả trong phần (a) ở trên và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ nhất định trong phần mô tả, các nhóm dưới đây không xuất hiện một cách đồng thời như đã nêu:

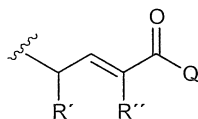
n bằng 1; mỗi X_1 và X_2 là $C(=O)$; mỗi R_1 và R_2 độc lập là hydro, metyl, etyl, propyl, n-butyl, axetyl; hoặc R_1 và R_2 , cùng nhau tạo ra nhóm được chọn từ nhóm gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl; R_3 là hydro; R_4 là $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$ trong đó mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là metyl, etyl, n-propyl hoặc n-butyl; hoặc R_{4a} và R_{4b} , cùng nhau tạo ra nhóm được chọn từ nhóm gồm β -xyclopropyl, β -xyclobutyl, β -xyclopentyl, và β -xyclohexyl; và R_{4c} là phenyl, naphthyl, antraxyl hoặc pyrolyl; mỗi R_5 và R_7 độc lập là hydro hoặc metyl; R_6 là nhóm alkyl, có từ ba tới sáu cacbon; và $-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm có công thức:



trong đó R' là metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, tert-butyl, iso-butyl, hoặc sec-butyl; R'' là hydro, metyl, etyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl hoặc sec-butyl; và Q là OH hoặc OR_G trong đó R_G nhóm alkyl có từ một tới sáu cacbon, mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Theo các phương án nhất định khác về các hợp chất đã mô tả trong phần (a) ở trên và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ nhất định trong phần mô tả, các nhóm dưới đây không xuất hiện một cách đồng thời như đã nêu:

n bằng 1; mỗi X_1 và X_2 là $C(=O)$; R_1 , mỗi R_3 và R_5 là hydro; R_2 là metyl; R_4 là $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$, R_6 là tert-butyl; và $-R-X_2-Q$ cùng nhau là nhóm có công thức:



trong đó R' là isopropyl; R'' là metyl; và Q là OH; và

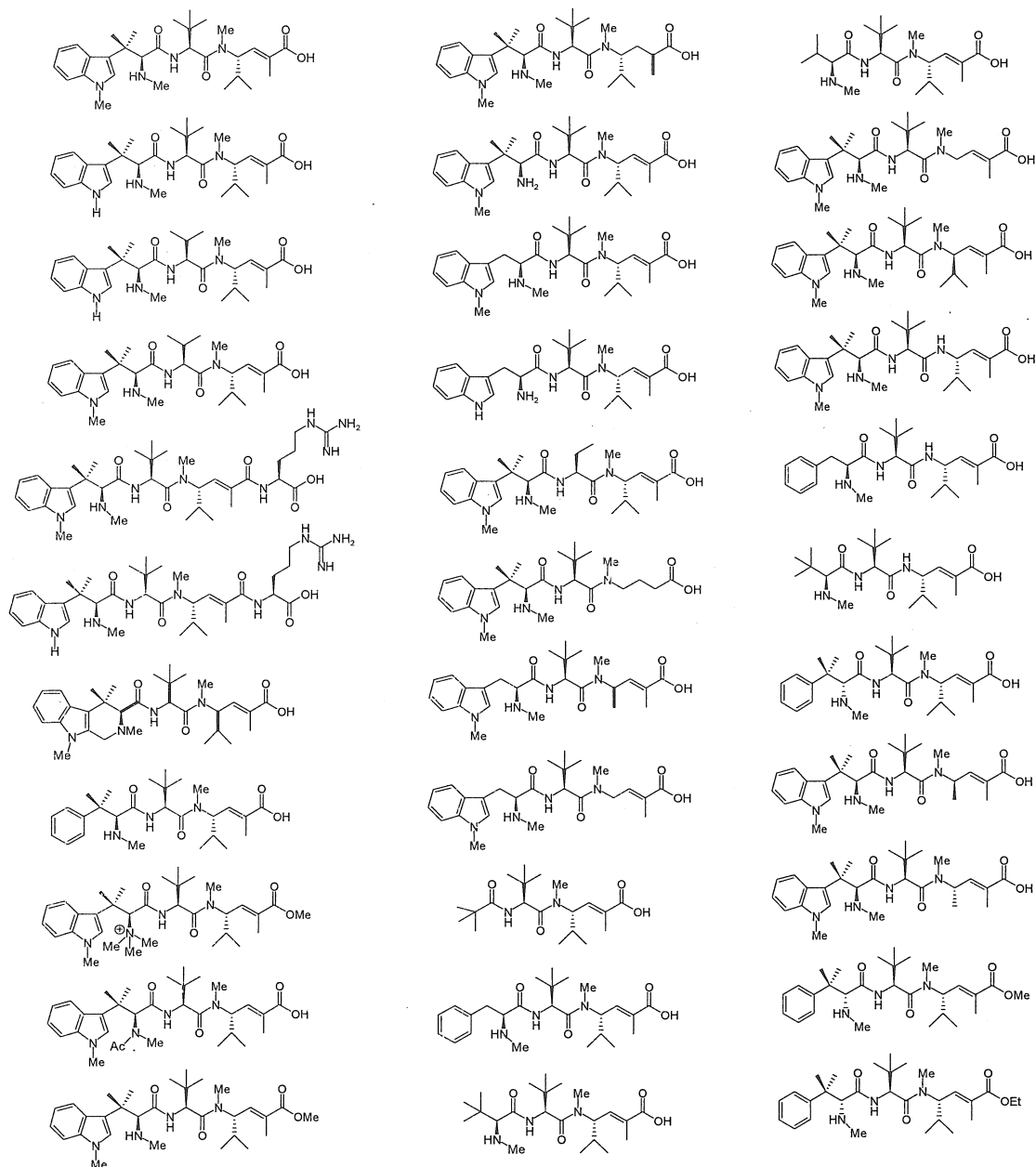
- (a) mỗi R_{4a} và R_{4b} là metyl; R_{4c} là metyl hoặc phenyl; và R_7 là hydro hoặc metyl;
- (b) mỗi R_{4a} và R_{4b} là metyl; R_{4c} là hydro; và R_7 là metyl; hoặc
- (c) mỗi R_{4a} và R_{4b} là hydro; R_{4c} là phenyl; và R_7 là metyl.

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ trong phần mô tả, không có công thức thuộc một trong số các hợp chất bất kỳ đã đề cập ở trang 8 từ dòng 28 tới trang 25 dòng 9, trang 28 từ dòng 1 tới trang 32 dòng 9 và trang 39 từ dòng 16 tới trang 80 dòng 20 của Công bố đơn Quốc tế WO 03/008378.

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ trong phần mô tả, không có công thức thuộc một trong số các hợp chất bất kỳ đã đề cập ở trang 10 từ dòng 24 tới trang 17 dòng 18, trang 17 từ dòng 26 tới trang 19 dòng 3, trang 19 từ dòng 10 tới trang 20 dòng 3, trang 20 từ dòng 17 tới trang 21 dòng 9, trang 21 các dòng 14-29, trang 22 các dòng 1-12, trang 22 các dòng 16-18, trang 22 các dòng 22-27, trang 23 từ dòng 1 tới trang 24 dòng 21, trang 24 từ dòng 26 tới trang 25 dòng 9, và trang 28 từ dòng 1 tới trang 32 dòng 9 của Công bố đơn Quốc tế WO 03/008378.

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ trong phần mô tả, không có công thức thuộc một trong số các hợp chất bất kỳ đã đề cập trong các tài liệu: Nieman J. et al., "Synthesis và Antitumotic/Cytotoxic Activity of Hemiasterlin Analogues", Journal of Natural Products, 2003, 66(2):183-199.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất có công thức (I) và các hợp chất được mô tả dưới dạng các nhóm và nhóm phụ trong phần mô tả, không có công thức thuộc một trong số các công thức bất kỳ sau:



Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất có công thức (I) được xác định như sau:

mỗi X_1 và X_2 độc lập là CHR_AR_B , SO_2 hoặc C=O ; trong đó mỗi R_A và R_B độc lập là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

mỗi R_1 và R_2 độc lập là hydro, hoặc nhóm axyl, heteroalkyl thấp hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó các nhóm alkyl, heteroalkyl, và aryl có thể được thế hoặc không được thế; hoặc

R_1 và R_2 , cùng nhau có thể tạo thành nhân vòng được thể hoặc không được thể, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà có từ 5 tới 8 nguyên tử;

trong mỗi lần xuất hiện R_3 và R_4 độc lập là hydro, hoặc nhóm - heteroalkyl(aryl) thấp, -alkyl(aryl) thấp, heteroalkyl thấp hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó các nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl(aryl), aryl và heteroaryl có thể được thể hoặc không được thể; hoặc

R_3 và R_4 , cùng nhau có thể tạo thành nhân vòng được thể hoặc không được thể, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà có từ 3 tới 8 nguyên tử;

R_3 và R_4 mang nguyên tử cacbon có thể có cấu hình S;

n bằng 1;

R_5 là hydro hoặc nhóm bảo vệ; trong đó nhóm bảo vệ có thể là nhóm bảo vệ nitơ;

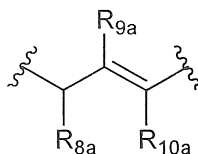
R_6 là hydro hoặc heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể; hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thể hoặc không được thể;

nguyên tử cacbon mang R_6 có thể có cấu hình S;

R_7 là hydro, hoặc heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể; hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thể hoặc không được thể; hoặc R_7 có thể không có mặt khi NR_7 được liên kết với R qua một liên kết đôi;

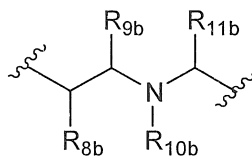
R là nhóm alkyl đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, đã được thể hoặc chưa được thể; hoặc nhóm dị béo chứa từ 1 tới 10 nguyên tử cacbon, từ 1 tới 4 nguyên tử nitơ, từ 0 tới 4 nguyên tử oxy và từ 0 tới 4 nguyên tử lưu huỳnh; nhờ vậy nhóm dị béo có thể được thể hoặc không được thể, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, hoặc đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

trong đó (i) nhóm alkyl có thể có công thức:



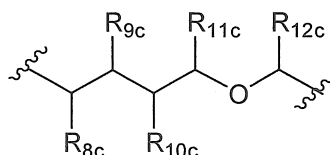
trong đó mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là không có mặt, hydro, hoặc heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, alky(aryl) hoặc heteroalkyl(aryl) vòng đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; và trong đó nguyên tử cacbon mang R_{8a} có thể có cấu hình S;

(ii) nhóm heteroalkyl có thể có công thức:



trong đó mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, hoặc nhóm axyl, heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, alky(aryl) hoặc heteroalkyl(aryl) vòng đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; trong đó mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và nR_{10b} , và nR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép; và trong đó nguyên tử cacbon mang R_{8b} có thể có cấu hình S;

(iii) hoặc nhóm heteroalkyl có thể có công thức:

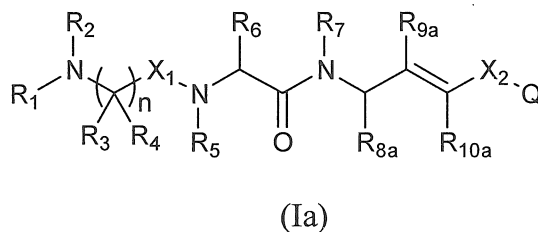


trong đó mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, hoặc heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, alky(aryl) hoặc heteroalkyl(aryl) vòng đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; trong đó mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép; và trong đó nguyên tử cacbon mang R_{8c} có thể có cấu hình S; và

Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, trong đó mỗi $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc trong đó $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng nhau có thể tạo thành nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; và

các dẫn xuất được dụng của chúng.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các nhóm hợp chất nhất định có lợi ích đặc biệt. Ví dụ, một nhóm các hợp chất có lợi ích đặc biệt gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (I) trong đó R là $-CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-$ và hợp chất có cấu trúc (Ia):

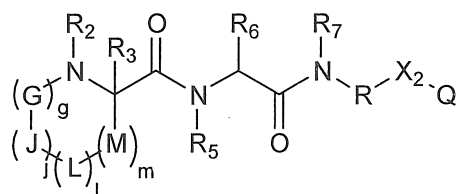


trong đó R_1 - R_7 , X_1 , X_2 , Q và n là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Nhóm các hợp chất khác có lợi ích đặc biệt, ở đây được dùng để chỉ nhóm (Ib), gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (I) trong đó X_2 là $C=O$ và R là nhóm dị béo chứa từ 1 tới 10 nguyên tử cacbon, từ 1 tới 4 nguyên tử nitơ, từ 0 tới 4 nguyên tử oxy và từ 0 tới 4 nguyên tử lưu huỳnh, trong đó nhóm dị béo có thể được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, hoặc đã bão hoà hoặc chưa bão hoà.

Nhóm các hợp chất khác có lợi ích đặc biệt gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (I) trong đó X_1 là $C=O$; n bằng 1; R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm heteroaryl hoặc dị vòng tuần hoàn; R_3 là hydro hoặc không có mặt khi nguyên tử cacbon mang R_3 được liên kết với N hoặc E qua một liên kết đôi; và hợp chất có công thức (Ic):



(Ic)

trong đó R_2 , R_5 - R_7 , R, X_2 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

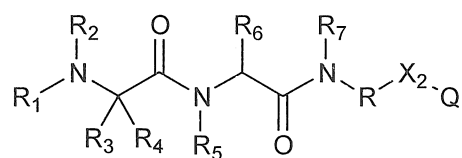
trong mỗi lần xuất hiện G, J, L và M độc lập là CHR^{iv} , $CR^{iv}R^v$, O, S, $NR^{iv}R^v$, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^{iv} và R^v độc lập là không có mặt, hydro, $-C(=O)R^{vi}$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; hoặc trong đó hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_2 , R^{iv} , R^v hoặc R^{vi} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị béo đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, được thế hoặc không được thế chứa từ 3

tới 6 nguyên tử hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^i là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi cặp N và G, G và J, J và L, L và M, M và CR_3 , và CR_3 và N độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép; và

mỗi g, j, l và m độc lập bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6, trong đó tổng của g, j, l và m nằm trong khoảng từ 3 tới 6.

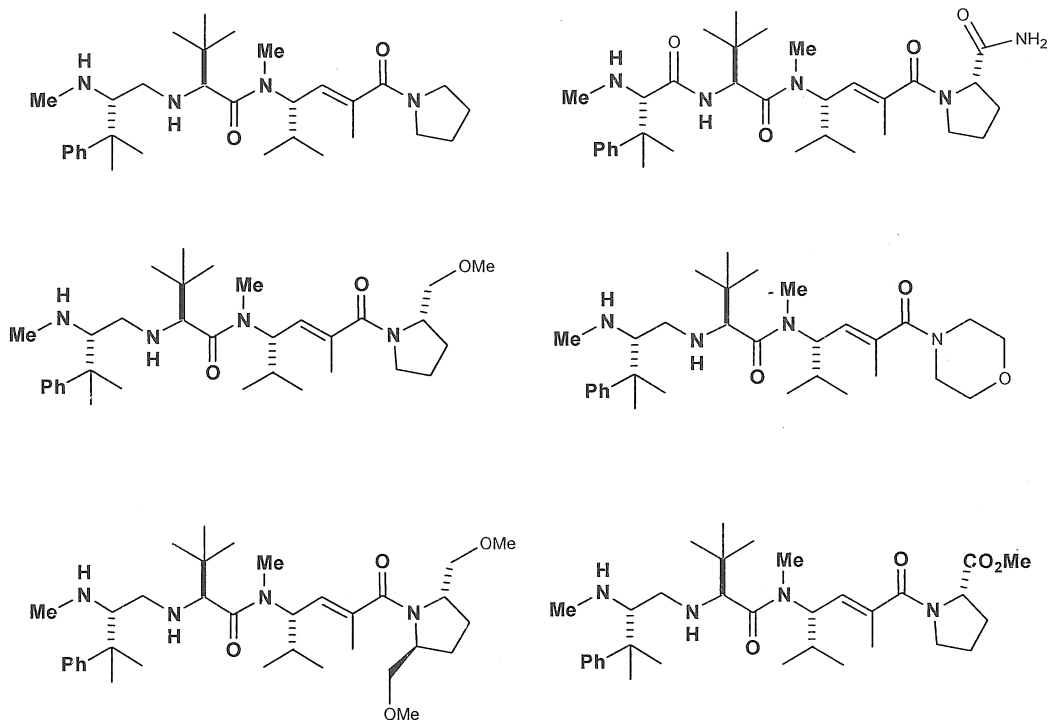
Nhóm các hợp chất khác có lợi ích đặc biệt gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (I) trong đó X_1 là $C=O$; n bằng 1; mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo; thì hợp chất này có cấu trúc (Id):



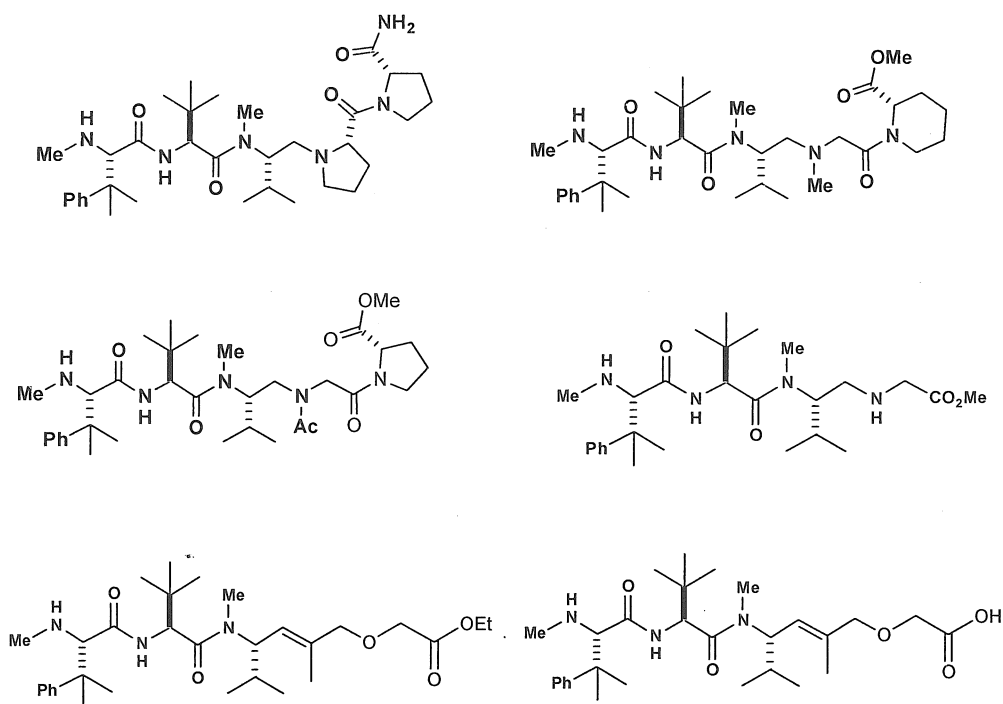
(Id)

trong đó R_1 , R_2 , R_5 - R_7 , R , X_2 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu trong bản mô tả này.

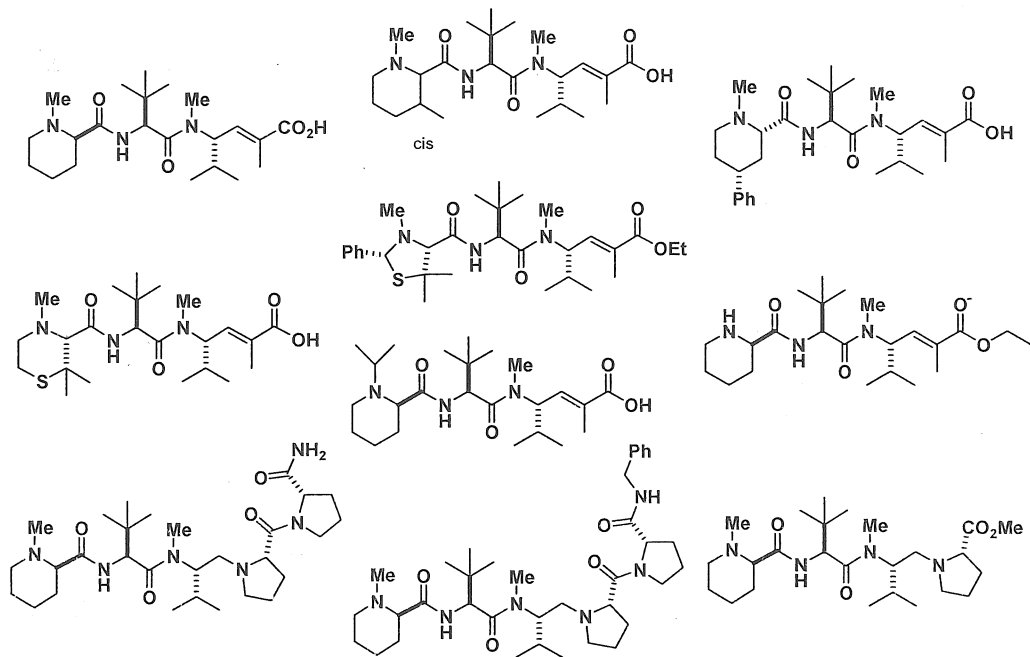
Các công thức sau minh hoạ một vài dạng hợp chất làm ví dụ của nhóm (Ia). Các hợp chất bổ sung được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.



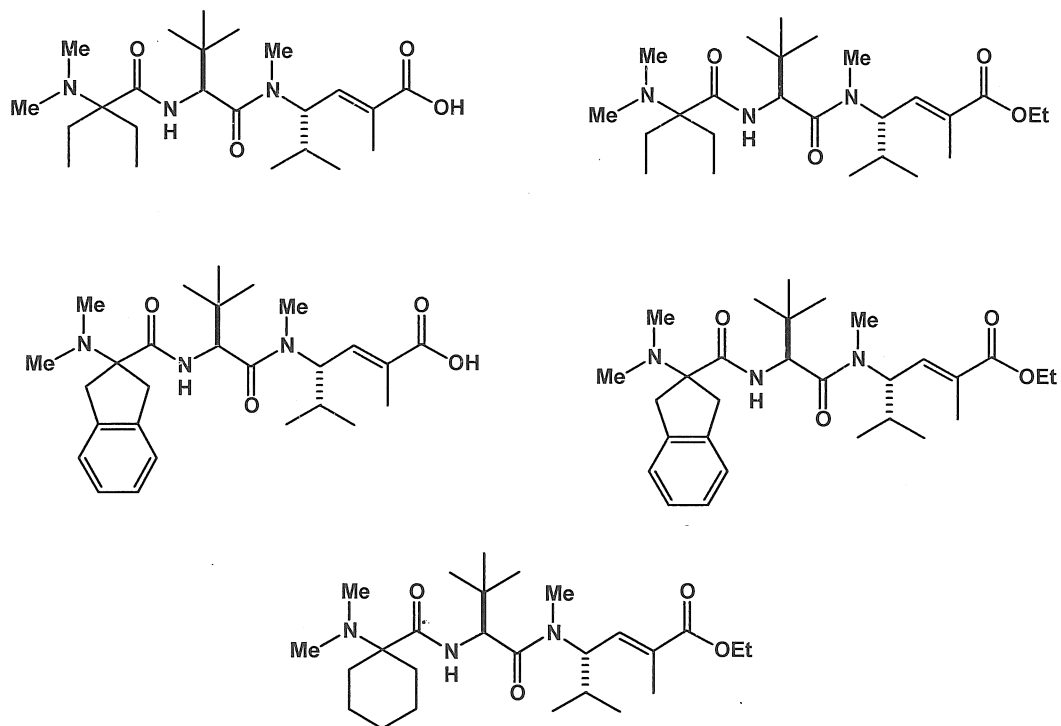
Các công thức sau minh hoạ một vài dạng hợp chất làm ví dụ của nhóm (Ib).
 Các hợp chất bổ sung được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.



Các công thức sau minh hoạ một vài dạng hợp chất làm ví dụ của nhóm (Ic).
 Các hợp chất bổ sung được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

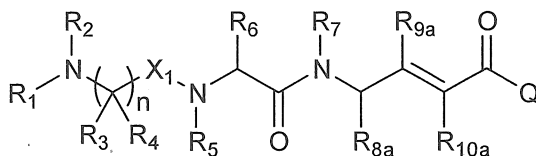


Các công thức sau minh họa một vài dạng hợp chất làm ví dụ của nhóm (Id).
 Các hợp chất bổ sung được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.



Các hợp chất khác theo sáng chế sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nhiều nhóm phụ quan trọng của mỗi nhóm nêu trên có thể được kể đến; ví dụ, một nhóm phụ quan trọng của nhóm (Ia) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ia) trong đó X_2 là $C=O$; và hợp chất này có công thức sau:

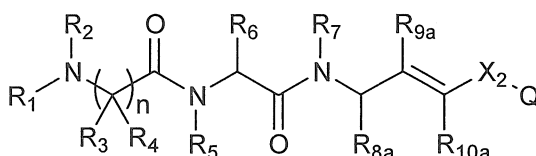


trong đó R_1 - R_7 , n và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; và

X_1 là $CR_A R_B$, SO_2 hoặc $C=O$; trong đó mỗi R_A và R_B độc lập là hydro, alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ia) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ia) trong đó X_1 là $C=O$; và hợp chất này có công thức sau:

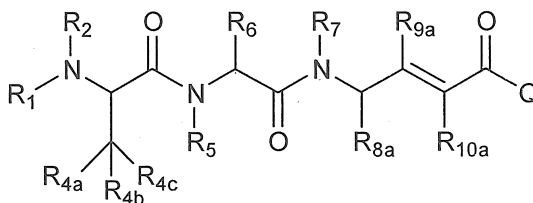


trong đó R_1 - R_7 , n và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; và

X_2 là $CR_A R_B$, SO_2 hoặc $C=O$; trong đó mỗi R_A và R_B độc lập là hydro, alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ia) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ia) trong đó mỗi X_1 và X_2 là $C=O$; n bằng 1; R_3 là hydro; R_4 là nhóm có công thức $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; và hợp chất này có công thức sau:

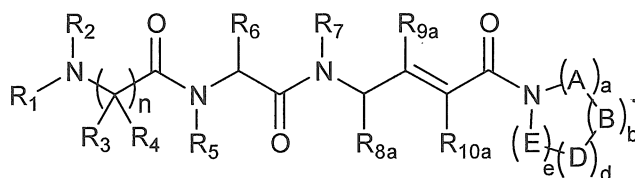


trong đó R_1 - R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây; và

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp hoặc heteroalkyl, và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ia) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ia) trong đó mỗi X_1 và X_2 là $C=O$; Q là nhóm vòng chứa nitơ tùy ý được thế; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 - R_7 và n là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành

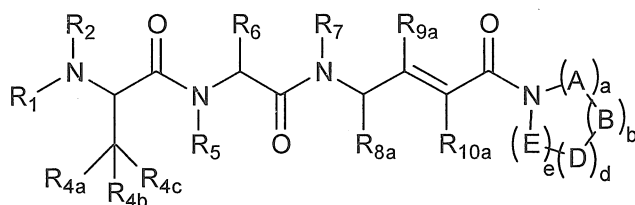
nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

trong mỗi lần xuất hiện A, B, D hoặc E độc lập là CHR^i , CR^iR^{ii} , O, S, NR^iR^{ii} , trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^i và R^{ii} độc lập là không có mặt, hydro, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{iii}$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; hoặc trong đó hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R^i , R^{ii} hoặc R^{iii} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo chứa từ 3 tới 6 nguyên tử hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^{iii} là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi cặp N và A, A và B, B và D, D và E, và E và N độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép; và

mỗi a, b, d và e độc lập bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc 7, trong đó tổng của a, b, d và e nằm trong khoảng từ 4 tới 7.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ia) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ia) trong đó mỗi X_1 và X_2 là $\text{C}=\text{O}$; Q là nhóm vòng chứa nitơ tùy ý được thế; n bằng 1; R_3 là hydro; R_4 là nhóm có công thức $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 , R_2 , R_5 - R_7 , A, B, D, E, a, b, d và e là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp hoặc heteroalkyl, và R_{4c} là nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Nhiều nhóm phụ quan trọng của mỗi nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ia) có thể được kể đến; các nhóm phụ này gồm các nhóm phụ của các nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ia) trong đó:

- i-a. R_1 và R_2 độc lập là hydro hoặc axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- ii-a. R_1 là hydro và R_2 là axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iii-a. R_1 là hydro và R_2 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iv-a. R_1 là hydro và R_2 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl;
- v-a. mỗi R_1 và R_2 là hydro;
- vi-a. nguyên tử cacbon mang R_3 và R_4 có cấu hình S;
- vii-a. R_3 là hydro và R_4 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, heteroalkyl hoặc -alkyl(aryl) hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- viii-a. R_3 là hydro và R_4 là $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$; trong đó R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- ix-a. R_3 là hydro và R_4 là $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{Ph}$; trong đó R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

- x-a. R_4 là nhóm 3-indol được thế hoặc không được thế;
- xi-a. R_3 là hydro;
- xii-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidin được thế hoặc không được thế;
- xiii-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm piperidin được thế hoặc không được thế;
- xiv-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiazolidin được thế hoặc không được thế;
- xv-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm morpholin được thế hoặc không được thế;
- xvi-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiomorpholin được thế hoặc không được thế;
- xvii-a. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm indol được thế hoặc không được thế;
- xviii-a. mỗi R_3 và R_4 độc lập là heteroalkyl, -alkyl(aryl) hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- xix-a. mỗi R_3 và R_4 độc lập là -alkyl(aryl) hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc aryl được thế hoặc không được thế;
- xx-a. mỗi R_3 và R_4 độc lập là heteroaryl, aryl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế;
- xxi-a. mỗi R_3 và R_4 độc lập là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^a$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylSR}^a$ hoặc $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$; trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không

vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế và R^c là aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

xxii-a. mỗi R_3 và R_4 độc lập là methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^a$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylSR}^a$ hoặc $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{Ph}$; trong đó R^a là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế và mỗi R_B và R_c độc lập là alkyl thấp được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, hoặc đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

xxiii-a. mỗi R_3 và R_4 là ethyl;

xxiv-a. R_3 là phenyl và R_4 là alkyl thấp;

xxv-a. R_3 là phenyl và R_4 là ethyl;

xxvi-a. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

xxvii-a. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xyclohexyl;

xxviii-a. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl(aryl) được thế hoặc không được thế;

xxix-a. R_5 là hydro;

xxx-a. R_6 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

xxxi-a. R_6 là methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl;

xxxii-a. R_6 là tert-butyl;

xxxiii-a. nguyên tử cacbon mang R_6 có cấu hình S;

xxxiv-a. R_7 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

xxxv-a. R_7 là methyl;

xxxvi-a. R là $-\text{CH}(\text{R}_{8a})\text{C}(\text{R}_{9a})=\text{C}(\text{R}_{10a})-$; và

- a) R_{8a} là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- b) R_{8a} là iso-propyl;
- c) nguyên tử cacbon mang R_{8a} có cấu hình S;
- d) R_{9a} là hydro hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- e) R_{9a} là hydro;
- f) R_{10a} là hydro hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- g) R_{10a} là methyl;

xxxvii-a. n bằng 1;

xxxviii-a. X_1 là $\text{C}=\text{O}$;

xxxix-a. X_1 là CH_2 ;

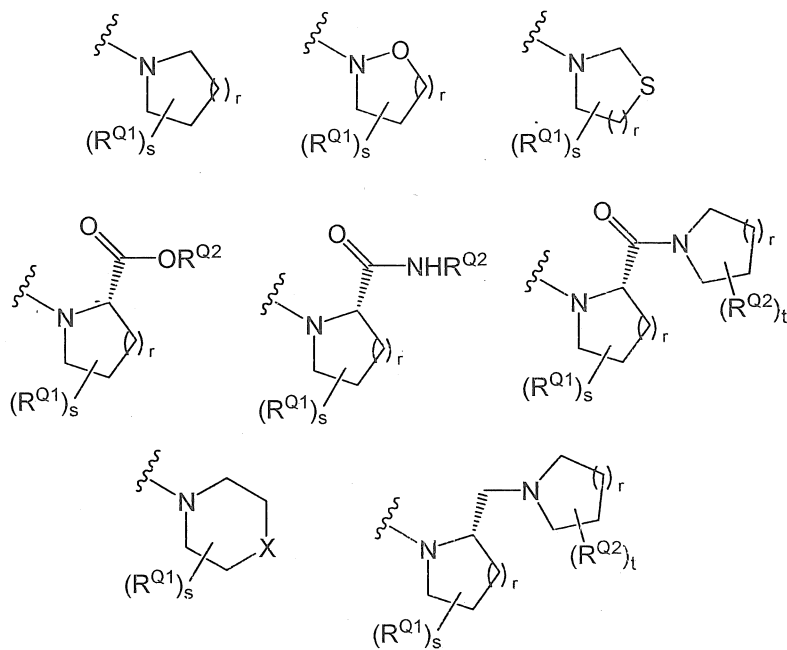
xl-a. X_1 là SO_2 ;

xli-a. X_2 là $\text{C}=\text{O}$;

xlii-a. X_2 là CH_2 ;

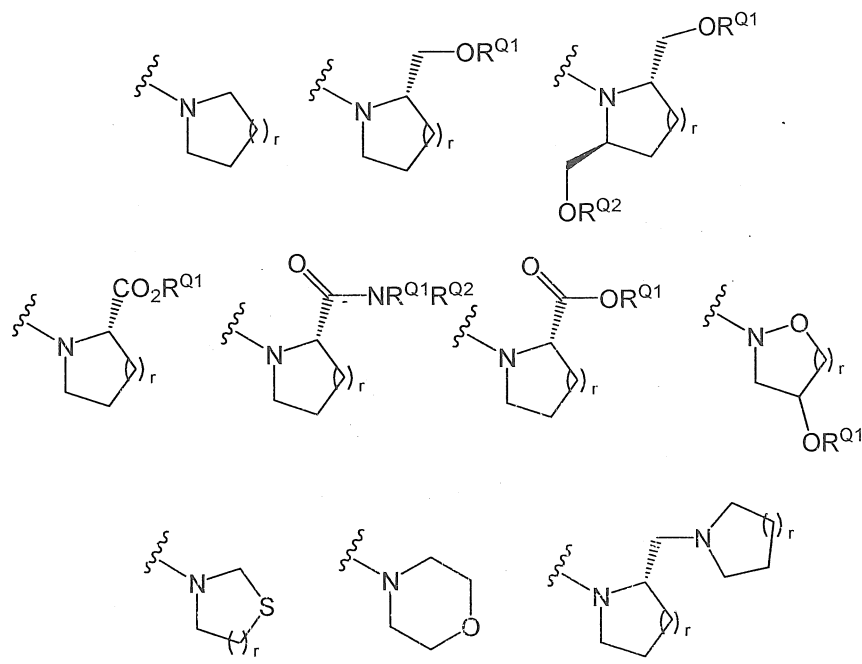
xliii-a. X_2 là SO_2 ;

xliv-a. Q là OR^Q , SR^Q , $\text{NR}^Q\text{R}^{Q'}$, N_3 , $=\text{N}-\text{OH}$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



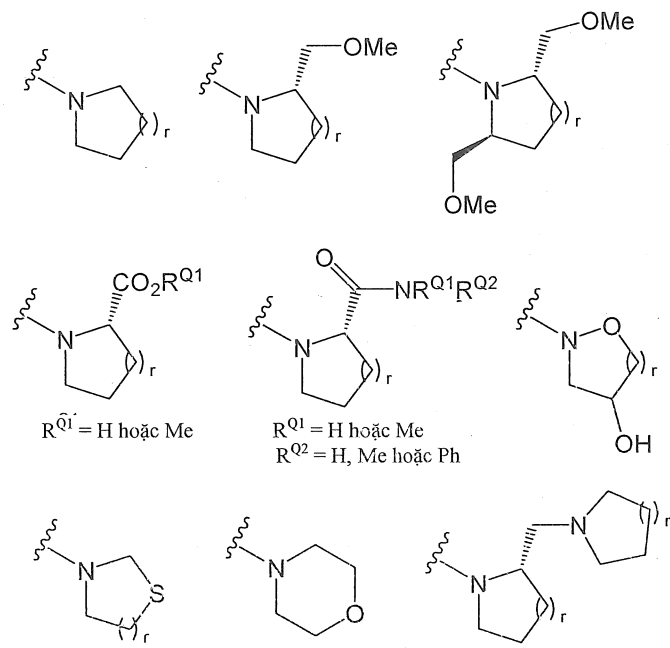
trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; X là O, S, hoặc NR^K ; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^JCOR^J$, $-NR^JCO_2R^J$, $-CONR^JR^J$, $-CO(NOR^J)R^J$, nhóm heteroaryl, aryl hoặc béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, hoặc $-Z_1R^J$; trong đó h bằng 1 hoặc 2; và Z_1 độc lập là $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^J và R^K độc lập là hydro, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, và trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^L và R^M độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và R^Q và $R^{Q'}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^Q và $R^{Q'}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và

xliv-a. Q là OR^Q , SR^Q , $NR^QR^{Q'}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



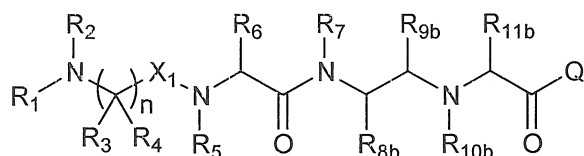
trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^{Q1} và R^{Q2} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế; và R^Q và $R^{Q'}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^Q và $R^{Q'}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và/hoặc

xliv-a. Q là OR^Q , SR^Q , $NR^Q R^{Q'}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế.

Một nhóm phụ quan trọng của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó R là $-\text{C}(\text{R}_{8b})\text{C}(\text{R}_{9b})\text{N}(\text{R}_{10b})\text{C}(\text{R}_{11b})-$; và hợp chất này có công thức sau:



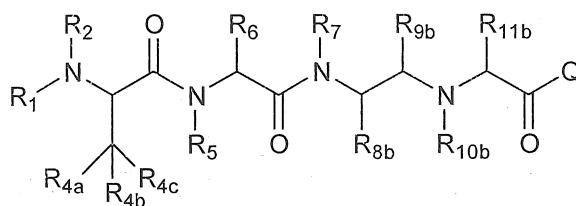
trong đó R_1 - R_7 , n , X_1 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(\text{C}=\text{O})\text{R}_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc

heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và NR_{10b} , NR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó X_1 là $C=O$; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; n bằng 1; R_3 là hydro; R_4 là nhóm có công thức $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; và hợp chất này có công thức sau:



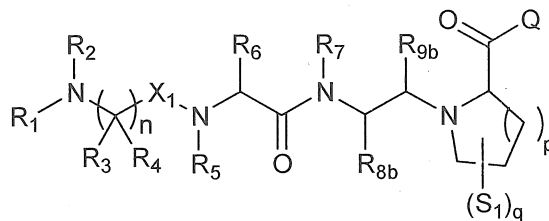
trong đó R_1 - R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây; và

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và NR_{10b} , NR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhóm heteroaryl hoặc heteroalkyl vòng được thế hoặc không được thế; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 - R_7 , n và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

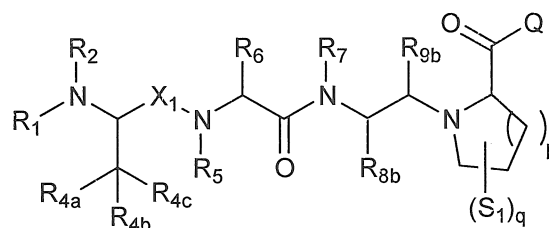
q bằng từ 0 tới 12;

trong mỗi lần xuất hiện S_1 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc hai nhóm S_1 liền kề bất kỳ, cùng nhau có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} và R_{9b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó R_{8b} và R_{9b} , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_8 , và CR_{8b} và CR_{9b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó n bằng 1; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhóm heteroaryl hoặc heteroalkyl vòng được thể hoặc không được thể; R_4 là nhóm có công thức $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 - R_7 , X_1 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6;

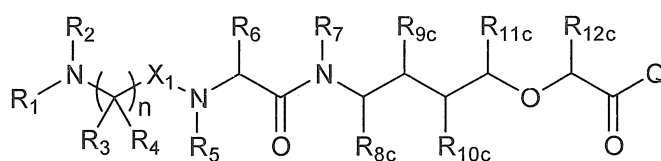
trong mỗi lần xuất hiện S_1 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc hai nhóm S_1 liền kề bất kỳ, cùng nhau có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp hoặc heteroalkyl; và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} và R_{9b} độc lập là hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó R_{8b} và R_{9b} , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , và CR_{8b} và CR_{9b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$; và hợp chất này có công thức sau:

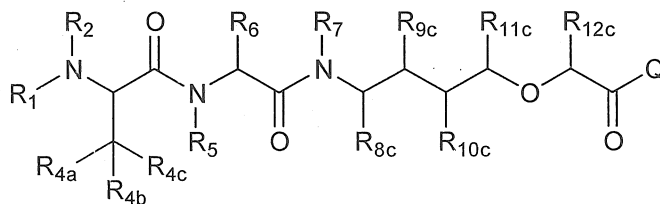


trong đó R_1 - R_7 , n , X_1 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , và CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ib) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ib) trong đó X_1 là $C=O$; n bằng 1; R_3 là hydro; R_4 là nhóm có công thức $-CR_{4a}R_{4b}R_{4c}$; R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, hoặc alkyl thấp hoặc heteroalkyl; và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , và CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Nhiều nhóm phụ quan trọng của mỗi nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ib) có thể được kể đến; các nhóm phụ này gồm các nhóm phụ của các nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ib) trong đó:

- i-b. R_1 và R_2 độc lập là hydro hoặc axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

- ii-b. R_1 là hydro và R_2 là axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iii-b. R_1 là hydro và R_2 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iv-b. R_1 là hydro và R_2 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl;
- v-b. mỗi R_1 và R_2 là hydro;
- vi-b. nguyên tử cacbon mang R_3 và R_4 có cấu hình S;
- vii-b. R_3 là hydro và R_4 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, heteroalkyl hoặc -alkyl(aryl) hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- viii-b. R_3 là hydro và R_4 là $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{R}_{4c}$; trong đó R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà và R_{4c} là aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- ix-b. R_3 là hydro và R_4 là $-\text{CR}_{4a}\text{R}_{4b}\text{Ph}$; trong đó R_{4a} và R_{4b} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- x-b. R_4 là nhóm 3-indol được thế hoặc không được thế;
- xi-b. R_3 là hydro;
- xii-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidin được thế hoặc không được thế;

- xiii-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm piperidin được thể hoặc không được thể;
- xiv-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiazolidin được thể hoặc không được thể;
- xv-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm morpholin được thể hoặc không được thể;
- xvi-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiomorpholin được thể hoặc không được thể;
- xvii-b. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm indol được thể hoặc không được thể;
- xviii-b. mỗi R_3 và R_4 độc lập là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể, heteroalkyl hoặc -alkyl(aryl) hoặc aryl hoặc heteroaryl được thể hoặc không được thể;
- xix-b. mỗi R_3 và R_4 độc lập là -alkyl(aryl) hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể, hoặc aryl được thể hoặc không được thể;
- xx-b. mỗi R_3 và R_4 độc lập là heteroaryl, aryl hoặc alkyl thấp được thể hoặc không được thể;
- xxi-b. mỗi R_3 và R_4 độc lập là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^a$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylSR}^a$ hoặc $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$; trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể và R^c là aryl hoặc heteroaryl được thể hoặc không được thể;
- xxii-b. mỗi R_3 và R_4 độc lập là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, -

CH(Et)₂, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, -C₁₋₆alkylOR^a, -C₁₋₆alkylSR^a hoặc -CR^bR^cPh; trong đó R^a là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế và mỗi R_B và R_C độc lập là alkyl thấp được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, hoặc đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;

xxiii-b. mỗi R₃ và R₄ là etyl;

xxiv-b. R₃ là phenyl và R₄ là alkyl thấp;

xxv-b. R₃ là phenyl và R₄ là etyl;

xxvi-b. R₃ và R₄, cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl được thế hoặc không được thế;

xxvii-b. R₃ và R₄, cùng nhau tạo ra nhóm xyclohexyl;

xxviii-b. R₃ và R₄, cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl(aryl) được thế hoặc không được thế;

xxix-b. R₅ là hydro;

xxx-b. R₆ là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

xxxi-b. R₆ là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl;

xxxii-b. R₆ là tert-butyl;

xxxiii-b. nguyên tử cacbon mang R₆ có cấu hình S;

xxxiv-b. R₇ là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

xxxv-b. R₇ là metyl;

xxxvi-b. R là -C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})CR_{11b}- và

- a) R_{8b} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- b) R_{8b} là iso-propyl;
- c) nguyên tử cacbon mang R_{8b} có cấu hình S;
- d) R_{9b} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- e) R_{10b} là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế hoặc axyl;
- f) R_{10b} là hydro, metyl hoặc axetyl;
- g) R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân pyrrolidin được thế hoặc không được thế; hoặc
- h) R_{9b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân thiazol được thế hoặc không được thế;

xxxvii-b. R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})CR_{11c}OCR_{12c}-$ và

- a) R_{8c} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- b) R_{8c} là iso-propyl;
- c) nguyên tử cacbon mang R_{8c} có cấu hình S;
- d) mỗi R_{9c} và R_{10c} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- e) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi;
- f) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{9c} là hydro; hoặc

g) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{10c} là methyl;

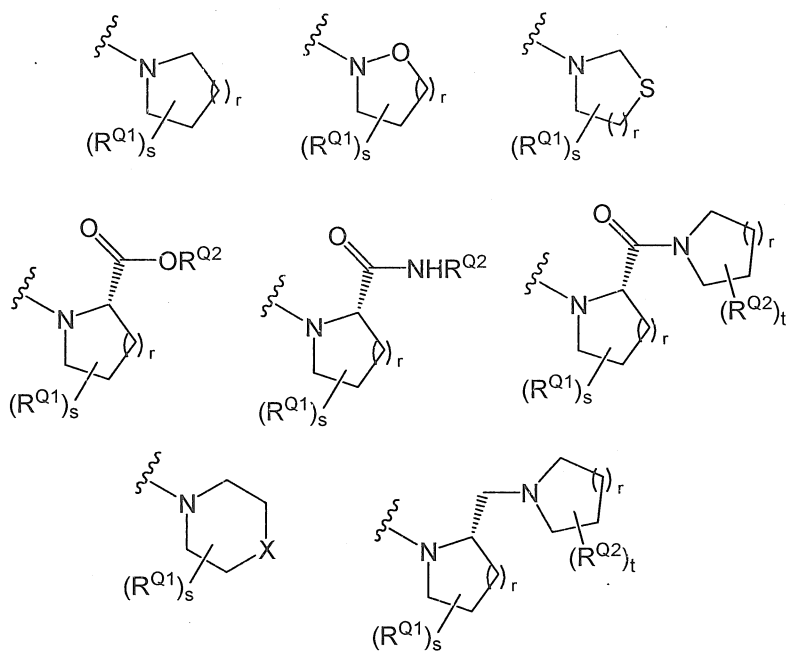
xxxviii-b. n bằng 1;

xxxix-b. X_1 là $C=O$;

xl-b. X_1 là CH_2 ;

xli-b. X_1 là SO_2 ;

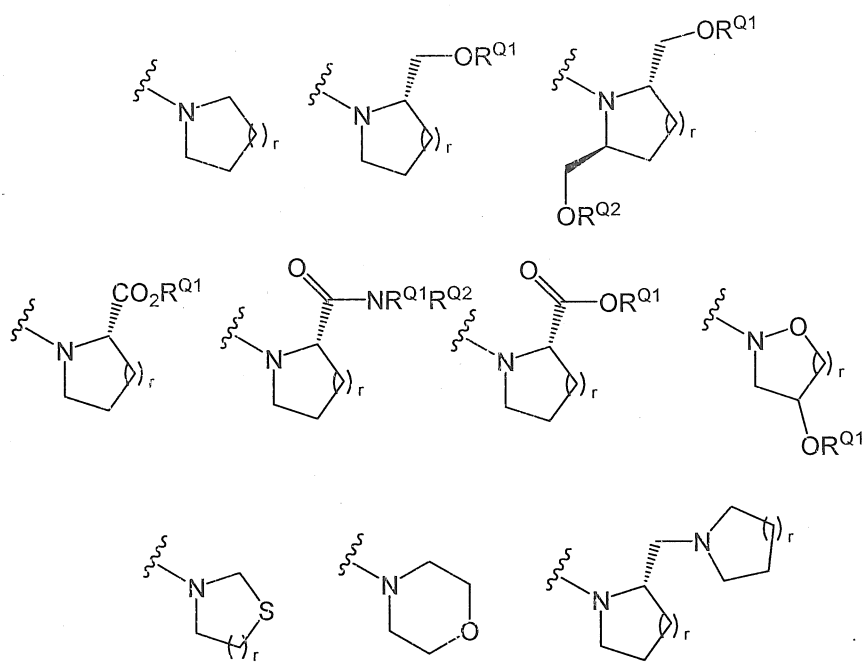
xlii-b. Q là OR^Q , SR^Q , $NR^Q R^{Q'}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; X là O, S, hoặc NR^K ; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, halogen, $-CN$, $-S(O)_h R^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2 R^J$, $-NR^J COR^J$, $-NR^J CO_2 R^J$, $-CONR^J R^J$, $-CO(NOR^J) R^J$, nhóm heteroaryl, aryl hoặc béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, hoặc $-Z_1 R^J$; trong đó h bằng 1 hoặc 2; và Z_1 độc lập là $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^J và R^K độc lập là hydro, COR^L , $COOR^L$, $CONR^L R^M$, $-NR^L R^M$, $-S(O)_2 R^L$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, và trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^L và R^M độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng

béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

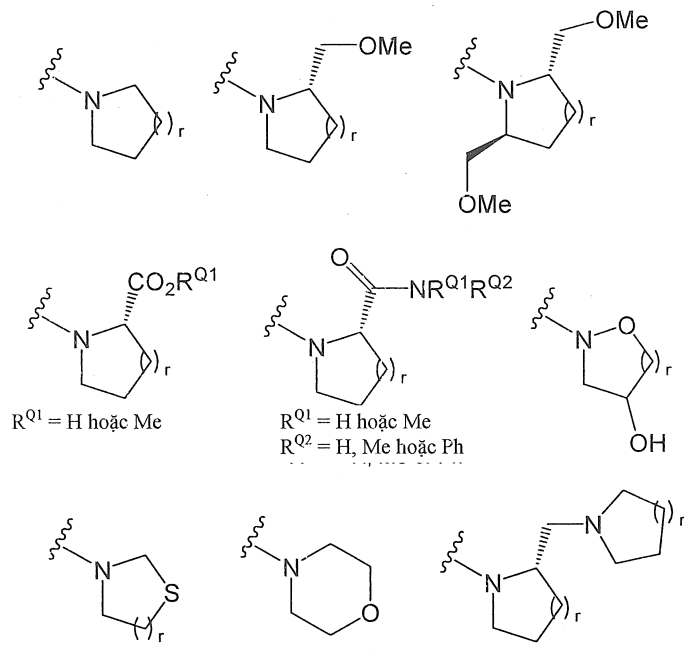
xliii-b. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^{Q1} và R^{Q2} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$,

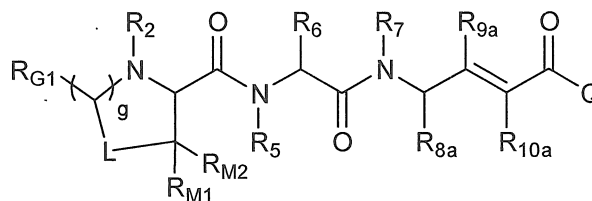
cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và/hoặc

xliv-b. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế.

Một nhóm phụ quan trọng của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-\text{CH}(R_{8a})\text{C}(R_{9a})=\text{C}(R_{10a})-$; j bằng 0; mỗi l và m bằng 1; R_3 là hydro; G là CR_{G1} ; M là $\text{CR}_{M1}\text{R}_{M2}$, và hợp chất này có công thức:



trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

g bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

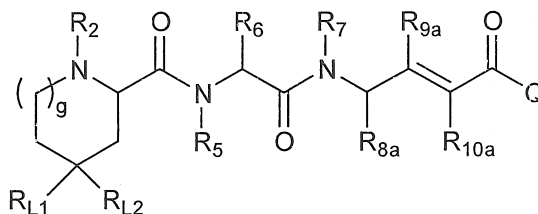
mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

L là $CR_{L1}R_{L2}$, S, O hoặc NR_{L3} , trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_{L1} , R_{L2} và R_{L3} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

trong mỗi lần xuất hiện mỗi R_{G1} , R_{M1} và R_{M2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

trong đó hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} hoặc R_{M2} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc hetero-vòng béo được thế hoặc không được thế chứa từ 3 tới 6 nguyên tử hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; mỗi G, J và M là CH_2 ; mỗi j, l và m bằng 1; R là $-CH(R_{8a})C(R_{9a})=C(R_{10a})-$; R_3 là hydro; và hợp chất này có công thức:



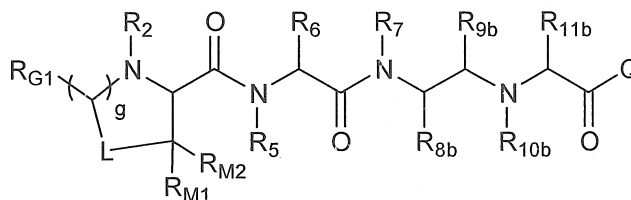
trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

g bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số R_7 , R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} có thể tạo thành nhóm alkyl, heteroalkyl, -alkyl(aryl), -heteroalkyl(aryl), -alkyl(heteroaryl) hoặc -heteroalkyl(heteroaryl) vòng, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; j bằng 0; mỗi l và m bằng 1; R_3 là hydro; G là CHR_{G1} , M là $CR_{M1}R_{M2}$, và hợp chất này có công thức:



trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

g bằng 1, 2 hoặc 3;

L là $CR_{L1}R_{L2}$, S, O hoặc NR_{L3} , trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_{L1} , R_{L2} và R_{L3} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

trong mỗi lần xuất hiện R_{G1} , R_{M1} và R_{M2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

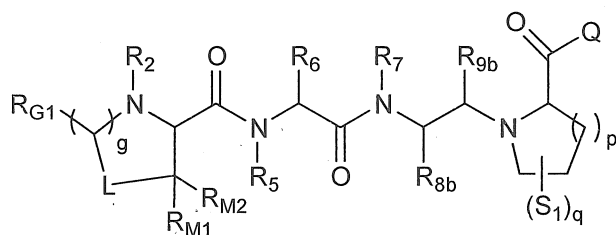
hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} hoặc R_{M2} có thể cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc hetero-vòng béo được thế hoặc không được thế chứa từ 3 tới 6 nguyên tử hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và NR_{10b} , NR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; j bằng 0;

mỗi l và m bằng 1; R_3 là hydro; G là CHR_{G1} , M là $CR_{M1}R_{M2}$; R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhóm heteroalkyl vòng; và hợp chất này có công thức:



trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

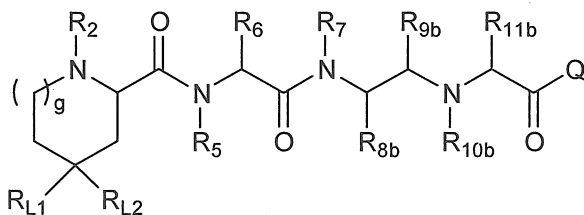
q bằng từ 0 tới 12;

trong mỗi lần xuất hiện S_1 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc hai nhóm S_1 liền kề bất kỳ, cùng nhau có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} và R_{9b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó R_{8b} và R_{9b} , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , và CR_{8b} và CR_{9b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; mỗi G, J và M là CH_2 ; mỗi j, l và m bằng 1; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; R_3 là hydro; và hợp chất này có công thức:



trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

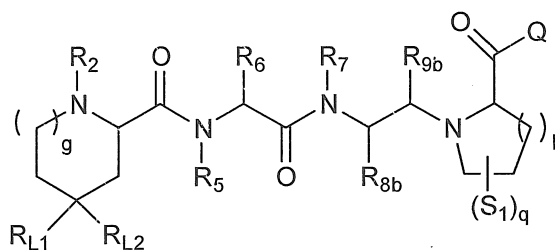
g bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và NR_{10b} , NR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; mỗi G , J và M là CH_2 ; mỗi j , l và m bằng 1; R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; R_3 là hydro; R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhóm heteroalkyl vòng; và hợp chất này có công thức:



trong đó R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

q bằng từ 0 tới 12;

g bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

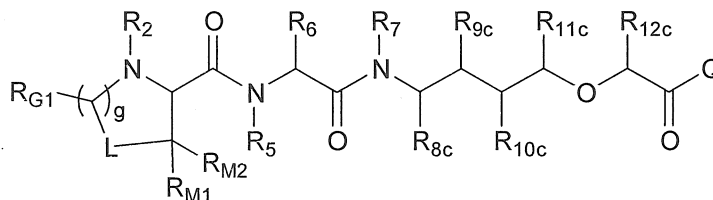
R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

trong mỗi lần xuất hiện S_1 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc hai nhóm S_1 liền kề bất kỳ, cùng nhau có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} và R_{9b} độc lập là hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó R_{8b} và R_{9b} , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8b} , và CR_{8b} và CR_{9b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$; j bằng 0; mỗi l và m bằng 1; R_3 là hydro; G là CHR_{G1} , M là $CR_{M1}R_{M2}$; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

g bằng 1, 2 hoặc 3;

L là $CR_{L1}R_{L2}$, S, O hoặc NR_{L3} , trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_{L1} , R_{L2} và R_{L3} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

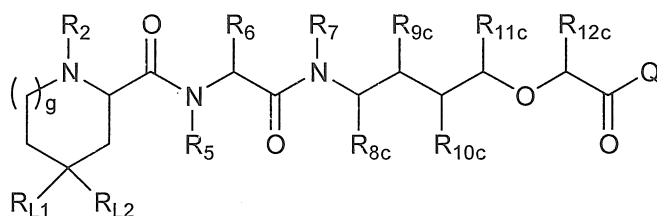
trong mỗi lần xuất hiện R_{G1} , R_{M1} và R_{M2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

hai nhóm liền kề bất kỳ trong số R_{L1} , R_{L2} , R_{L3} , R_{G1} , R_{M1} hoặc R_{M2} có thể cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc hetero-vòng béo được thế hoặc không được thế chứa từ 3 tới 6 nguyên tử hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , và CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Ic) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Ic) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$; mỗi G, J và M là CH_2 ; mỗi j, l và m bằng 1; R_3 là hydro; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

g bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8c} , R_{9c} ,

R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , và CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Nhiều nhóm phụ quan trọng của mỗi nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ic) có thể được kể đến; các nhóm phụ này gồm các nhóm phụ của các nhóm phụ nêu trên của nhóm (Ic) trong đó:

- i-c. R_2 là hydro, nhóm axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- ii-c. R_2 là axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iii-c. R_2 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iv-c. R_2 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, -
 $CH(CH_3)CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, - $CH_2CH(CH_3)_2$, -
 $CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, - $CH(CH_3)_2CH_2CH_3$, - $CH(CH_3)$ xyclobutyl, -
 $CH(Et)_2$, - $CH(CH_3)_2C=CH$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc
xyclopropyl;
- v-c. R_2 là hydro;
- vi-c. R_2 là hydro, metyl hoặc benzyl;
- vii-c. R_2 là metyl;
- viii-c. R_2 là axyl, trong đó nhóm axyl nhóm bảo vệ nitơ;
- ix-c. R_3 là hydro;
- x-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm pyrrolidin được thế hoặc không được thế;

- xi-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm piperidin được thể hoặc không được thể;
- xii-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiazolidin được thể hoặc không được thể;
- xiii-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm morpholin được thể hoặc không được thể;
- xiv-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm thiomorpholin được thể hoặc không được thể;
- xv-c. R_1 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm indol được thể hoặc không được thể;
- xvi-c. R_5 là hydro;
- xvii-c. R_6 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể;
- xviii-c. R_6 là methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl hoặc cyclopropyl;
- xix-c. R_6 là tert-butyl;
- xx-c. nguyên tử cacbon mang R_6 có cấu hình S;
- xxi-c. R_7 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể;
- xxii-c. R_7 là methyl;
- xxiii-c. R là $-\text{CH}(\text{R}_{8a})\text{C}(\text{R}_{9a})=\text{C}(\text{R}_{10a})-$; và
 - a) R_{8a} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thể hoặc không được thể;
 - b) R_{8a} là iso-propyl;
 - c) nguyên tử cacbon mang R_{8a} có cấu hình S;

- d) R_{9a} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- e) R_{9a} là hydro;
- f) R_{10a} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc
- g) R_{10a} là metyl;

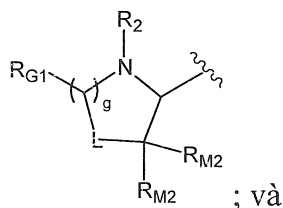
xxiv-c. R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})CR_{11b}-$ và

- a) R_{8b} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- b) R_{8b} là iso-propyl;
- c) nguyên tử cacbon mang R_{8b} có cấu hình S;
- d) R_{9b} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- e) R_{10b} là hydro, hoặc nhóm axyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- f) R_{10b} là hydro, metyl hoặc axetyl;
- g) R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân pyrrolidin được thế hoặc không được thế; hoặc
- h) R_{9b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân thiazol được thế hoặc không được thế;

xxxv-d. R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})CR_{11c}OCR_{12c}-$ và

- a) R_{8c} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- b) R_{8c} là iso-propyl;
- c) nguyên tử cacbon mang R_{8c} có cấu hình S;
- d) mỗi R_{9c} và R_{10c} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- e) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi;
- f) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{9c} là hydro; hoặc
- g) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{10c} là methyl;

xxv-c. $-C(R_3)(R_4)N(R_1)(R_2)$ cùng nhau là nhóm có công thức:



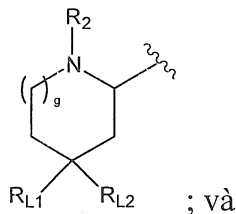
- a) R_2 là hydro, nhóm axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- b) R_2 là methyl, ethyl hoặc propyl;
- c) R_{G1} là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế hoặc không được thế;
- d) R_{G1} là hydro, methyl hoặc phenyl;
- e) R_{G1} và các phần tử thế trên L, cùng nhau tạo ra nhóm phenyl được thế hoặc không được thế;

f) mỗi R_{M1} và R_{M2} độc lập là hydro, hydroxyl, nhóm alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; nhóm phenyl được thế hoặc không được thế, hoặc R_{M2} không có mặt khi R_{M1} và các phần tử thế trên L, cùng nhau tạo ra nhóm aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

g) g bằng 1 hoặc 2; hoặc

h) L là CH_2 , S hoặc O;

xxvi-c. $-C(R_3)(R_4)N(R_1)(R_2)$ cùng nhau là nhóm có công thức:



a) R_2 là hydro, nhóm axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

b) R_2 là metyl;

c) mỗi R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế hoặc phenyl được thế hoặc không được thế;

d) mỗi R_{L1} và R_{L2} là hydro;

e) mỗi R_{L1} và R_{L2} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc

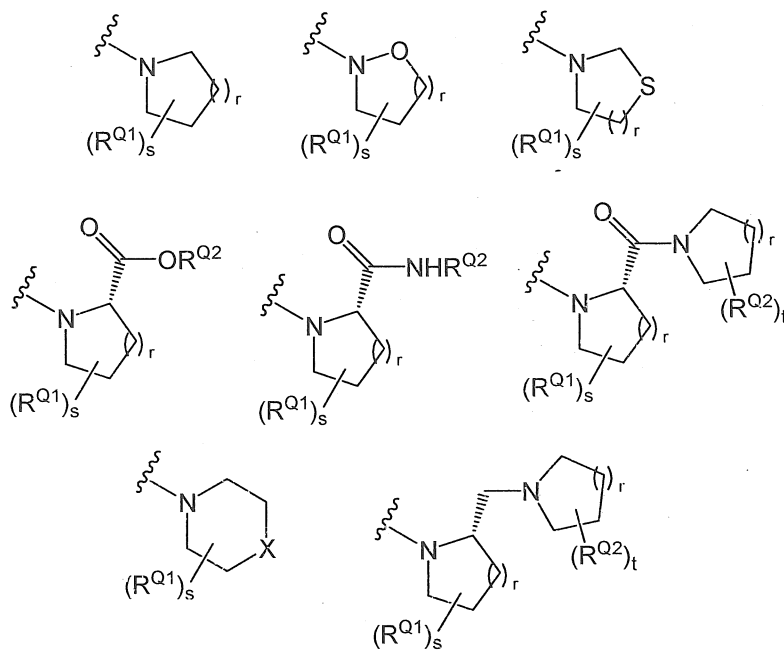
f) g bằng 1 hoặc 2;

xxvii-c. X_2 là $C=O$;

xxviii-c. X_2 là CH_2 ;

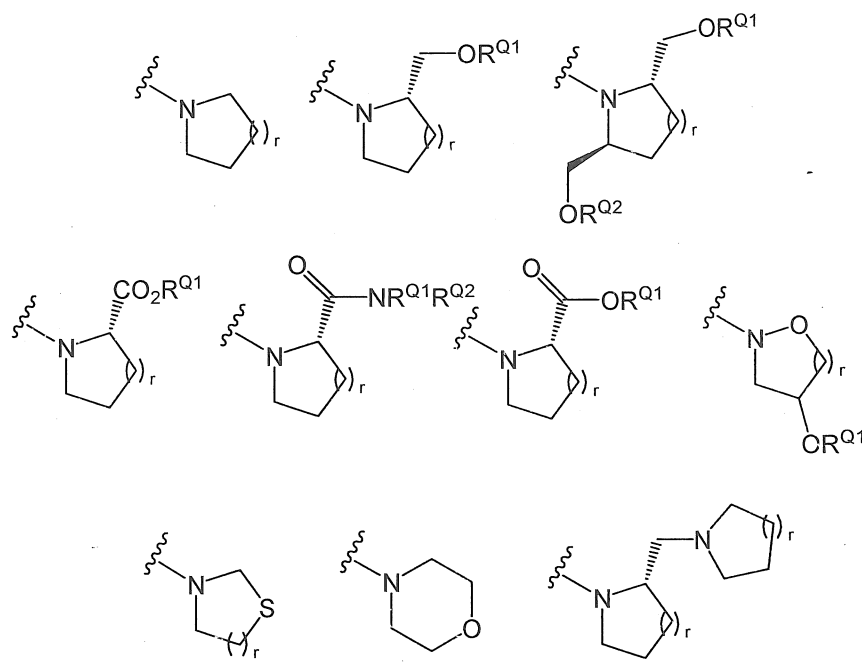
xxix-c. X_2 là SO_2 ;

xxx-c. Q là OR^Q , SR^Q , $NR^Q R^{Q'}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



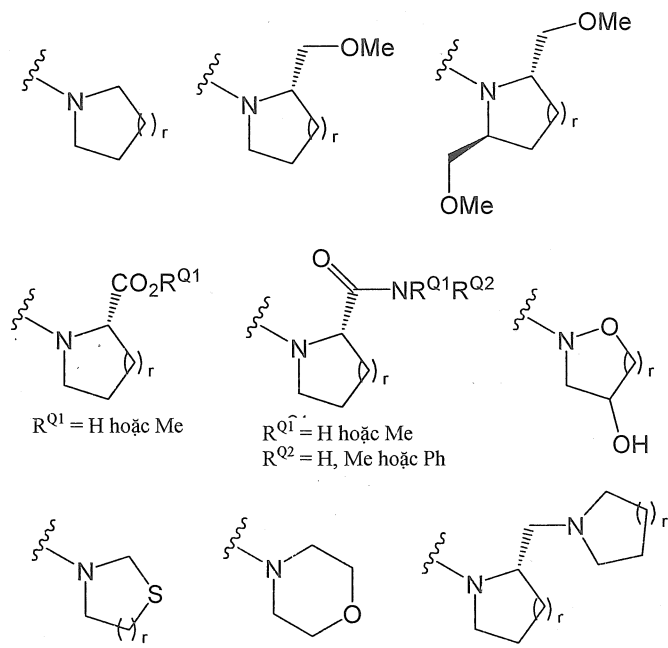
trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; X là O, S, hoặc NR^K ; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, halogen, $-CN$, $-S(O)_h R^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2 R^J$, $-NR^J COR^J$, $-NR^J CO_2 R^J$, $-CONR^J R^J$, $-CO(NOR^J) R^J$, nhóm heteroaryl, aryl hoặc béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, hoặc $-Z_1 R^J$; trong đó h bằng 1 hoặc 2; và Z_1 độc lập là $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^J và R^K độc lập là hydro, COR^L , $COOR^L$, $CONR^L R^M$, $-NR^L R^M$, $-S(O)_2 R^L$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, và trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^L và R^M độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và R^Q và $R^{Q'}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^Q và $R^{Q'}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

xxxi-c. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



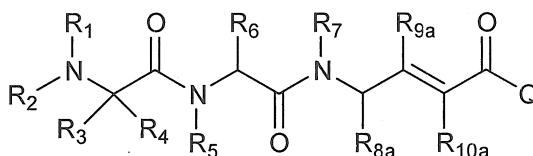
trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^{Q1} và R^{Q2} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và/hoặc

xxxii-c. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; và $\text{R}^{\text{Q'}}$ và $\text{R}^{\text{Q''}}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $\text{R}^{\text{Q'}}$ và $\text{R}^{\text{Q''}}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế.

Một nhóm phụ quan trọng của nhóm (Id) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Id) trong đó R là $-\text{CH}(\text{R}_{8a})\text{C}(\text{R}_{9a})=\text{C}(\text{R}_{10a})-$; X_2 là $\text{C}=\text{O}$; và hợp chất này có công thức sau:

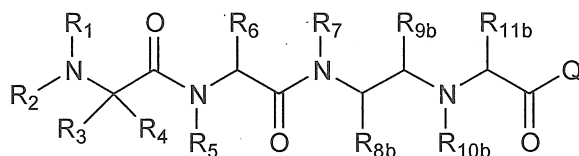


trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo; $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_5$ - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây; và

mỗi $\text{R}_{8a}, \text{R}_{9a}$ và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và trong đó hai nhóm bất kỳ trong số $\text{R}_7, \text{R}_{8a}, \text{R}_{9a}$ và R_{10a} có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng

béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Id) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Id) trong đó R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; X_2 là $C=O$; và hợp chất này có công thức sau:

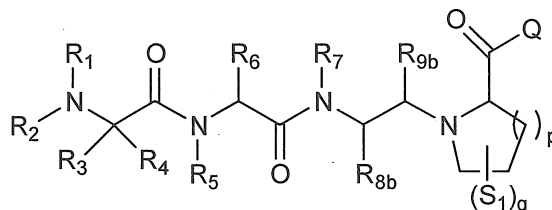


trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo; R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8b} , R_{9b} , R_{10b} và R_{11b} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

NR_7 và CR_{8b} , CR_{8b} và CR_{9b} , CR_{9b} và NR_{10b} , NR_{10b} và CR_{11b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Id) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Id) trong đó R là $-C(R_{8b})C(R_{9b})N(R_{10b})C(R_{11b})-$; X_2 là $C=O$; R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhóm heteroalkyl vòng; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo,

(aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo; R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

p bằng 1, 2, 3 hoặc 4;

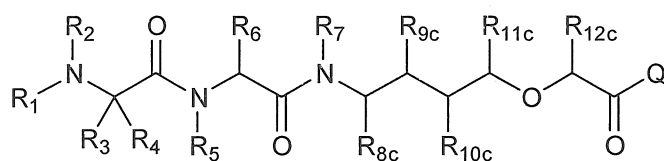
q bằng từ 0 tới 12;

trong mỗi lần xuất hiện S_1 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc hai nhóm S_1 liền kề bất kỳ, cùng nhau có thể tạo thành nhóm vòng béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{8b} và R_{9b} độc lập là hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó R_{8b} và R_{9b} , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

NR_7 và CR_{8c} , và CR_{8b} và CR_{9b} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Một nhóm phụ quan trọng khác của nhóm (Id) gồm các hợp chất có cấu trúc của công thức (Id) trong đó X_2 là $C=O$; R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})C(R_{11c})OC(R_{12c})-$; và hợp chất này có công thức sau:



trong đó mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị béo; R_1 , R_2 , R_5 - R_7 và Q là như được xác định trong các nhóm chính và nhóm phụ nêu ở đây;

mỗi R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} độc lập là không có mặt, hydro, $-(C=O)R_L$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_L độc lập là hydro, OH, OR_M , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_{8c} , R_{9c} , R_{10c} , R_{11c} và R_{12c} cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo hoặc dị vòng béo, hoặc nhóm aryl

hoặc heteroaryl; trong đó R_M là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

mỗi cặp NR_7 và CR_{8c} , CR_{8c} và CR_{9c} , CR_{9c} và CR_{10c} , và CR_{10c} và CR_{11c} độc lập được liên kết bởi một liên kết đơn hoặc đôi khi hoá trị cho phép.

Nhiều nhóm phụ quan trọng của mỗi nhóm phụ nêu trên của nhóm (Id) có thể được kể đến; các nhóm phụ này gồm các nhóm phụ của các nhóm phụ nêu trên của nhóm (Id) trong đó:

- i-d. R_1 và R_2 độc lập là hydro hoặc axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- ii-d. R_1 là hydro và R_2 là axyl, -alkyl(aryl), heteroalkyl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iii-d. R_1 là hydro và R_2 là alkyl thấp được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- iv-d. R_1 là hydro và R_2 là methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CH}$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl;
- v-d. mỗi R_1 và R_2 là hydro;
- vi-d. R_1 và R_2 độc lập là hydro hoặc methyl;
- vii-d. mỗi R_1 và R_2 methyl;
- viii-d. mỗi R_3 và R_4 độc lập là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, heteroalkyl hoặc -alkyl(aryl) hoặc aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

- ix-d. mỗi R_3 và R_4 độc lập là -alkyl(aryl) hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc aryl được thế hoặc không được thế;
- x-d. mỗi R_3 và R_4 độc lập là heteroaryl, aryl hoặc alkyl thấp được thế hoặc không được thế;
- xi-d. mỗi R_3 và R_4 độc lập là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^a$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylSR}^a$ hoặc $-\text{CR}^a\text{R}^b\text{R}^c$; trong đó R^a và R^b độc lập là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế và R^c là aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;
- xii-d. mỗi R_3 và R_4 độc lập là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{xyclobutyl}$, $-\text{CH}(\text{Et})_2$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl, xyclopropyl, phenyl, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylOR}^a$, $-\text{C}_{1-6}\text{alkylSR}^a$ hoặc $-\text{CR}^b\text{R}^c\text{Ph}$; trong đó R^a là hydro, alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế và mỗi R^b và R^c độc lập là alkyl thấp được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, hoặc đã bão hoà hoặc chưa bão hoà;
- xiii-d. mỗi R_3 và R_4 là etyl;
- xiv-d. R_3 là phenyl và R_4 là alkyl thấp;
- xv-d. R_3 là phenyl và R_4 là etyl;
- xvi-d. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl được thế hoặc không được thế;
- xvii-d. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xyclohexyl;

xviii-d. R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm xycloalkyl(aryl) được thế hoặc không được thế;

xix-d. R_5 là hydro;

xx-d. R_6 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

xxi-d. R_6 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, i-propyl, - $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, cyclohexyl, cyclopentyl, cyclobutyl hoặc cyclopropyl;

xxii-d. R_6 là tert-butyl;

xxiii-d. nguyên tử cacbon mang R_6 có cấu hình S;

xxiv-d. R_7 là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

xxv-d. R_7 là metyl;

xxvi-d. R là $-\text{CH}(\text{R}_{8a})\text{C}(\text{R}_{9a})=\text{C}(\text{R}_{10a})-$; và

i) R_{8a} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

j) R_{8a} là iso-propyl;

k) nguyên tử cacbon mang R_{8a} có cấu hình S;

l) R_{9a} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;

m) R_{9a} là hydro;

n) R_{10a} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế; hoặc

o) R_{10a} là metyl;

xxvii-d. R là $-\text{C}(\text{R}_{8b})\text{C}(\text{R}_{9b})\text{N}(\text{R}_{10b})\text{CR}_{11b}-$ và

- p) R_{8b} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- q) R_{8b} là iso-propyl;
- r) nguyên tử cacbon mang R_{8b} có cấu hình S;
- s) R_{9b} là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- t) R_{10b} là hydro, hoặc nhóm axyl hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- u) R_{10b} là hydro, metyl hoặc axetyl;
- v) R_{10b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân pyrrolidin được thế hoặc không được thế; hoặc
- w) R_{9b} và R_{11b} , cùng nhau tạo ra nhân thiazol được thế hoặc không được thế;

xxviii-d. R là $-C(R_{8c})C(R_{9c})C(R_{10c})CR_{11c}OCR_{12c}-$ và

- h) R_{8c} là alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- i) R_{8c} là iso-propyl;
- j) nguyên tử cacbon mang R_{8c} có cấu hình S;
- k) mỗi R_{9c} và R_{10c} độc lập là hydro hoặc alkyl thấp đã bão hoà hoặc chưa bão hoà, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế;
- l) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi;
- m) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{9c} là hydro; hoặc

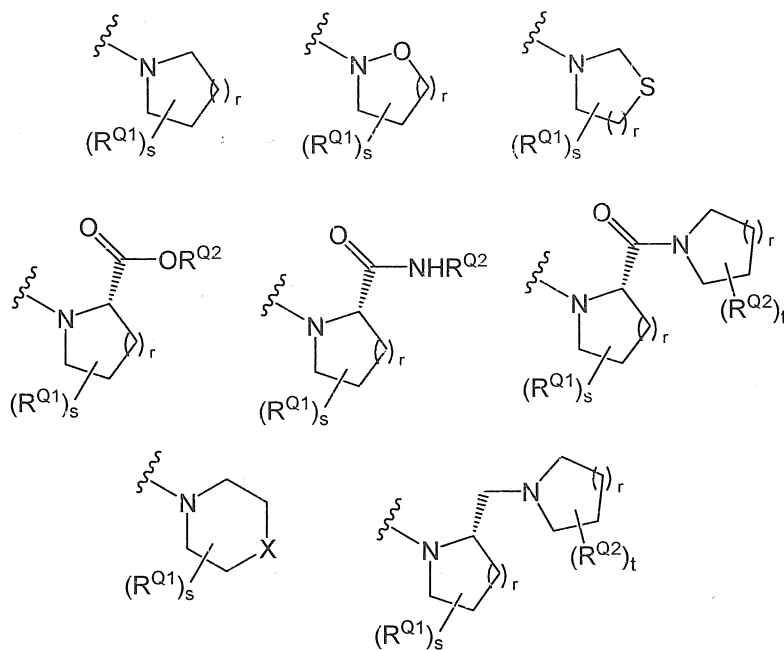
n) CR_{9c} và CR_{10c} được liên kết qua một liên kết đôi và R_{10c} là methyl;

xxix-d. X_2 là $C=O$;

xxx-d. X_2 là CH_2 ;

xxxi-d. X_2 là SO_2 ;

xxxii-d. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:

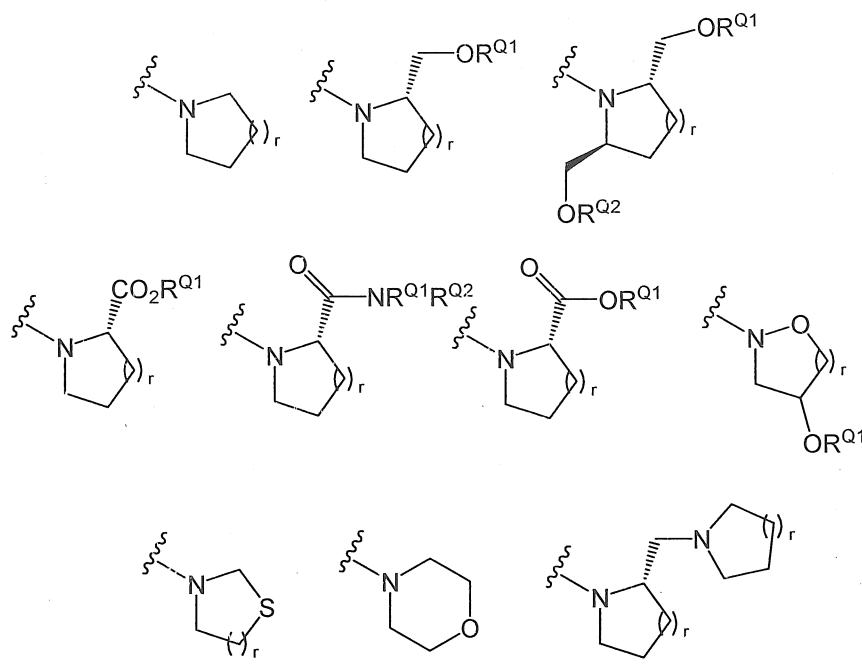


trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; X là O, S, hoặc NR^K ; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, halogen, $-CN$, $-S(O)_hR^J$, $-NO_2$, $-COR^J$, $-CO_2R^J$, $-NR^JCOR^J$, $-NR^JCO_2R^J$, $-CONR^JR^J$, -

$CO(NOR^J)R^J$, nhóm heteroaryl, aryl hoặc béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, hoặc $-Z_1R^J$; trong đó h bằng 1 hoặc 2; và Z_1 độc lập là $-O-$, $-S-$, NR^K , $-C(O)-$, trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^J và R^K độc lập là hydro, COR^L , $COOR^L$, $CONR^LR^M$, $-NR^LR^M$, $-S(O)_2R^L$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, và trong đó trong mỗi lần xuất hiện R^L và R^M độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là

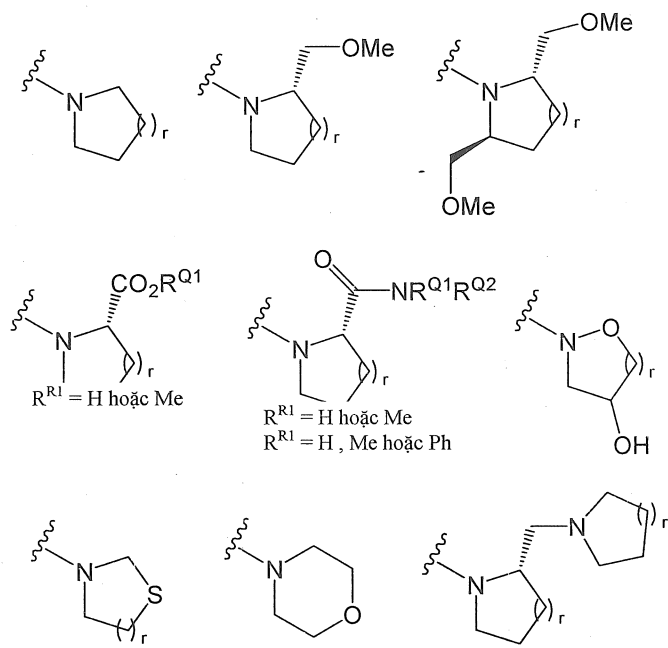
hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế;

xxxiii-d. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; s và t độc lập là một số nguyên nằm trong khoảng từ 0 tới 8; trong mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc R^{Q1} và R^{Q2} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế; và/hoặc

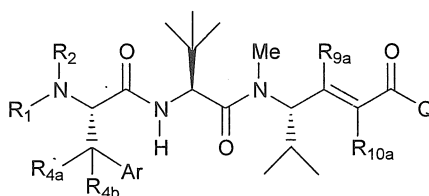
xxxiv-d. Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, $=N-OH$, hoặc nhóm được chọn từ nhóm có công thức:



trong đó trong mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2; và $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được thế hoặc không được thế, hoặc nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế; hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm heteroaryl, aryl hoặc dị vòng được thế hoặc không được thế.

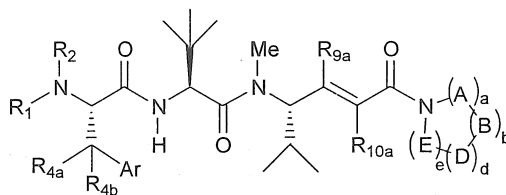
Cần phải nhận thấy rằng trong số các hợp chất khác nhau, các hợp chất có ích lợi đặc biệt sẽ nằm trong một hoặc nhiều nhóm phụ nêu trên. Một số nhóm phụ này được minh họa bằng các bộ hợp chất sau:

I) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó R_1 - R_2 , R_{4a} , R_{4b} , R_{9a} - R_{10a} và Q là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và Ar là nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế.

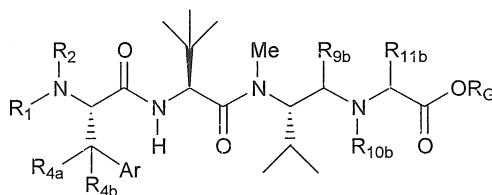
II) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó A, B, D, E, a, b, d, e, R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b}, và R_{9a}-R_{10a} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và Ar là nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế.

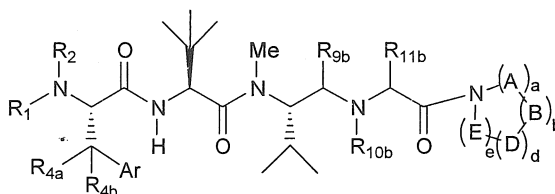
Cũng cần phải nhận thấy rằng đối với mỗi nhóm phụ I-II đã nêu trên, có nhiều nhóm phụ khác nhau có lợi ích đặc biệt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm từ i-a. tới xlv-a. đã nêu trên và các nhóm, các nhóm phụ và các dạng hợp chất nêu trên và trong các ví dụ nêu trong phần mô tả.

III) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



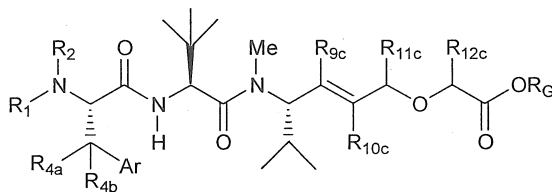
trong đó R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b}, R_{9b}-R_{11b} và R_G là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và Ar là nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế.

IV) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó A, B, D, E, a, b, d, e, R₁-R₂, R_{4a}, R_{4b}, và R_{9b}-R_{11b} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và Ar là nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế.

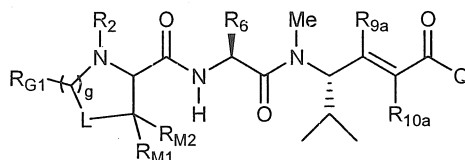
V) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó R_1 - R_2 , R_{4a} , R_{4b} , R_{9c} - R_{12c} và R_G là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và Ar là nhóm heteroaryl hoặc aryl được thế hoặc không được thế.

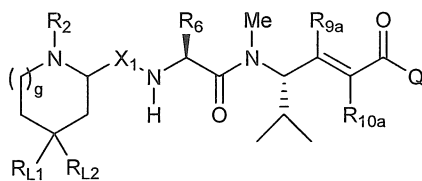
Cũng cần phải nhận thấy rằng đối với mỗi nhóm phụ III-V đã nêu trên, có nhiều nhóm phụ khác nhau có lợi ích đặc biệt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm từ i-b. tới xlii-b. đã nêu trên và các nhóm, các nhóm phụ và các dạng của các hợp chất nêu trên và trong các ví dụ nêu trong phần mô tả.

VI) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



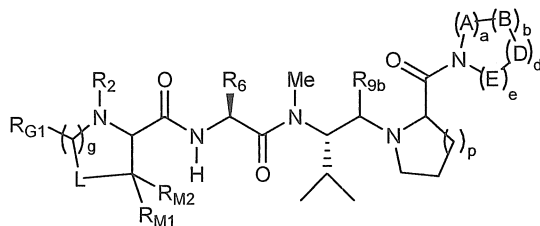
trong đó L, R_{9a} - R_{10a} , R_{G1} , R_{M1} và R_{M2} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; g bằng 1 hoặc 2; Q là $OR^{Q'}$, trong đó $R^{Q'}$ là hydro hoặc alkyl thấp; và R_2 và R_6 độc lập là alkyl thấp được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

VII) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



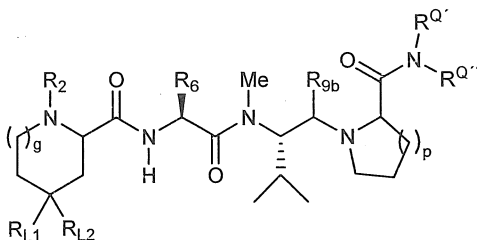
trong đó g, R_{9a} - R_{10a} , R_{L1} và R_{L2} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; X_1 là CH_2 hoặc $C=O$; R_2 và R_6 độc lập là alkyl thấp được thế hoặc không được thế mạch thẳng hoặc mạch nhánh; và Q là $OR^{Q'}$ hoặc $NR^{Q'}R^{Q''}$ trong đó $R^{Q'}$ là hydro hoặc alkyl thấp, hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo ra nhóm dị vòng được thế hoặc không được thế, theo đó mỗi nhóm alkyl nêu trên có thể được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng.

VIII) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó A, B, D, E, L, a, b, d, e, p, R_{9b}, R_{G1}, R_{M1} và R_{M2} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; g bằng 1 hoặc 2; và R₂ và R₆ độc lập là alkyl thấp được thể hoặc không được thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

IX) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):

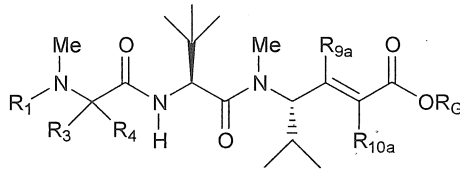


trong đó p, R_{9b}, R_{L1}, R_{L2}, R^{Q'} và R^{Q''} là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và R₂ và R₆ độc lập là alkyl thấp được thể hoặc không được thể mạch thẳng hoặc mạch nhánh.

Cũng cần phải nhận thấy rằng đối với mỗi nhóm phụ VI-IX đã nêu trên, có nhiều nhóm phụ khác nhau có lợi ích đặc biệt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm từ i-c. tới xxxii-c. nêu trên và các nhóm, các nhóm phụ và các dạng của các hợp chất nêu trên và trong các ví dụ nêu trong phần mô tả. Theo các phương án nhất định, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₂ là metyl, iso-propyl, sec-butyl hoặc -CH(CH₃)CH(CH₃)₂. Theo các phương án nhất định, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₆ là tert-butyl hoặc iso-propyl. Theo các phương án nhất định, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₂ là metyl, iso-propyl, sec-butyl hoặc -CH(CH₃)CH(CH₃)₂, và R₆ là tert-butyl hoặc iso-propyl. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₂ là metyl và R₆ là tert-butyl. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₂ là iso-propyl và R₆ là tert-butyl. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R₂ là sec-butyl và R₆ là tert-butyl hoặc

iso-propyl. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, đối với các hợp chất thuộc các nhóm phụ VI-IX nêu trên, R_2 là $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, và R_6 là tert-butyl.

X) Các hợp chất có công thức (và các dẫn xuất được dụng của chúng):



trong đó R_1 , R_{9a} , R_{10a} và R_6 là như được xác định trên đây và trong các nhóm phụ nêu ở đây; và mỗi R_3 và R_4 độc lập là nhóm alkyl, heteroalkyl, heteroalkyl(aryl) hoặc alkyl(aryl), hoặc R_3 và R_4 , cùng nhau tạo ra nhóm heteroalkyl hoặc alkyl vòng.

Cũng cần phải nhận thấy rằng đối với nhóm phụ X đã nêu trên, có nhiều nhóm phụ khác nhau có lợi ích đặc biệt, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm từ i-d. tới xxxii-d. đã nêu trên và các nhóm, các nhóm phụ và các dạng của các hợp chất nêu trên và trong các ví dụ nêu trong phần mô tả.

Một số trong số các hợp chất nêu trên có thể bao gồm một hoặc nhiều tâm không đối xứng, và do đó có thể tồn tại ở các dạng đồng phân khác nhau, như các chất đồng phân lập thể và/hoặc chất đồng phân không đối quang chẳng hạn. Cần phải hiểu rằng sáng chế bao gồm mọi chất đồng phân có thể có như chất đồng phân hình học, chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể và tautome trên cơ sở nguyên tử cacbon không đối xứng, có thể có công thức của các hợp chất theo sáng chế, và các hỗn hợp của các chất đồng phân này, và không chỉ giới hạn ở dạng hoá học lập thể riêng đã được chỉ ra đối với các hợp chất được nêu trong bản mô tả này. Cũng cần phải nhận thấy rằng dạng hoá học lập thể chính xác của một số hợp chất được đề cập trong các ví dụ nêu trong phần mô tả là không xác định, và khi một dạng hoá học lập thể được ký hiệu cho các hợp chất này thì chỉ có tính chất thử nghiệm và để chỉ rằng tập hợp chất đồng phân không đối quang tồn tại đối với các hợp chất này và/hoặc để chỉ rằng chất đồng phân không đối quang này được tách ra ở dạng tinh khiết. Do đó, các hợp chất theo sáng chế và các dược phẩm chứa nó có thể ở dạng các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang hoặc chất đồng phân hình học riêng, hoặc có thể ở dạng hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là các hợp chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Theo

các phương án nhất định khác, hỗn hợp của các chất đồng phân lập thể hoặc chất đồng phân không đối quang được đề xuất.

Ngoài ra, các hợp chất nhất định, như được mô tả ở đây có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi có thể tồn tại ở cả dạng chất đồng phân Z lẫn chất đồng phân E, trừ khi có quy định khác. Sáng chế này cũng bao gồm các hợp chất dưới dạng các chất đồng phân riêng hầu như không có các chất đồng phân khác và theo một phương án khác, dưới dạng hỗn hợp của các chất đồng phân khác nhau, như các hỗn hợp triệt quang raxemic của các chất đồng phân lập thể. Sáng chế này cũng bao gồm các tautome của các hợp chất đặc biệt như đã nêu trên. Ngoài các hợp chất nêu trên, sáng chế này cũng bao gồm các dẫn xuất được dụng của các hợp chất này và các dược phẩm gồm một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều tá dược hoặc phụ gia được dụng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách kết tinh hợp chất có công thức (I) dưới các điều kiện khác nhau và có thể tồn tại dưới dạng một mình hoặc hỗn hợp của các đa hình của hợp chất có công thức chung (I) cấu thành một phương án của sáng chế. Ví dụ, các đa hình khác nhau có thể được đồng nhất và/hoặc điều chế bằng cách sử dụng các dung môi khác nhau, hoặc các hỗn hợp dung môi khác nhau để tái kết tinh; bằng cách thực hiện quá trình kết tinh ở các nhiệt độ khác nhau; hoặc bằng cách sử dụng cách thức làm lạnh thay đổi, làm lạnh từ rất nhanh tới rất chậm trong khi kết tinh. Các đa hình cũng có thể được tạo ra bằng cách nung nóng hoặc làm nóng chảy hợp chất, tiếp theo làm lạnh từ từ hoặc nhanh. Sự có mặt của các đa hình có thể được xác định bằng phép quang phổ NMR trên mẫu rắn, phép quang phổ IR, phép đo nhiệt lượng quét vi sai, phép đo nhiễu xạ tia X trên bột và/hoặc các kỹ thuật khác. Do đó, sáng chế bao gồm các hợp chất theo sáng chế, các dẫn xuất của chúng, các dạng tautome của chúng, các chất đồng phân lập thể của chúng, các đa hình của chúng, các muối được dụng của chúng, các solvat được dụng của chúng và các dược phẩm chứa chúng.

2) Các hợp chất và các thuật ngữ

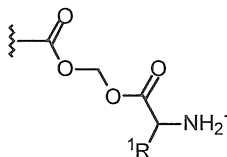
Như nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất mới có phổ đặc tính sinh học rộng. Các hợp chất theo sáng chế có các hiệu lực sinh học mỹ mãn để điều trị các

bệnh hoặc các chứng rối loạn khác nhau như các chứng rối loạn tăng sinh, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh ung thư. Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng để phòng ngừa sự tái phát hẹp của các mạch máu do các chấn thương như tạo hình mạch và đặt stent gây ra.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đã nêu cụ thể trên đây và được mô tả trong phần mô tả, và được minh họa một phần bởi các nhóm khác nhau, các nhóm phụ và các dạng nêu trong bản mô tả này.

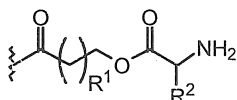
Ngoài ra, sáng chế đề xuất các dẫn xuất được dụng của các hợp chất theo sáng chế, và các phương pháp điều trị bệnh bằng cách sử dụng các hợp chất này, các được phẩm chứa nó, hoặc hỗn hợp của chúng với một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Thuật ngữ “dẫn xuất được dụng”, được dùng ở đây để chỉ muối, este được dụng bất kỳ, hoặc muối của este này, của hợp chất này, hoặc sản phẩm cộng khác bất kỳ hoặc dẫn xuất mà sau khi cho bệnh nhân dùng, có thể tạo ra (trực tiếp hoặc gián tiếp) một hợp chất khác với hợp chất đã được mô tả trong phần mô tả, hoặc một sản phẩm chuyển hoá của gốc của nó. Do đó, các dẫn xuất được dụng cũng bao gồm các tiền được chất khác. Tiền được chất là một dẫn xuất của một hợp chất, thường là có hoạt tính dược lý thấp đáng kể, nó chứa một nhóm bổ sung dễ bị loại bỏ in vivo để tạo ra phân tử gốc ở dạng có hoạt tính dược lý. Một ví dụ về tiền được chất là este bị phân giải in vivo để thu được hợp chất mong muốn. Các tiền được chất của các hợp chất khác nhau, và các nguyên liệu và các phương pháp tạo dẫn xuất các hợp chất gốc để tạo ra các tiền được chất, là đã biết và có thể thích ứng với sáng chế này. Các được phẩm và các dẫn xuất được dụng nhất định làm ví dụ sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây.

Nhiều gốc của tiền được chất thích hợp, và các công bố về việc lựa chọn, tổng hợp và sử dụng chúng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ về các gốc của các tiền được chất có lợi, không kể những loại khác bao gồm các tiền được chất có thể được gắn vào các nhóm chức chứa amin bậc một hoặc bậc hai. Ví dụ về các gốc của các tiền được chất như vậy bao gồm các gốc có công thức:



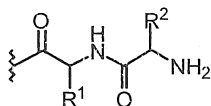
R^1 = tất cả các axit amin tự nhiên, tổng hợp

Để tổng hợp các gốc tiền dược chất này, xem: Orchart, R. T. et. al., *J. Org. Chem.* **1997**, *43*, 3641-3652.



R^1 = C_1 - C_4 alkyl, xycloalkyl, oxyalkyl, aminoalkyl, v.v
 R^2 = tất cả các axit amin tự nhiên, tổng hợp

Để tổng hợp các gốc tiền dược chất này, xem:
 Zhou, X-X. et. al., PCT WO 99/51613.



R^1 , R^2 = tất cả các axit amin tự nhiên, tổng hợp

Để tổng hợp các gốc tiền dược chất này, xem:
 Tra, A. et. al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3641-3652.

Các ví dụ khác về các gốc của tiền dược chất có lợi gồm các gốc của tiền dược chất có thể được gắn với các nhóm chức chứa hydroxyl. Các gốc của tiền dược chất như vậy là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, và sẽ dễ dàng được xác định bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Sáng chế bao gồm dạng tiền dược chất bất kỳ của các hợp chất được nêu trong phần mô tả.

Các hợp chất nhất định theo sáng chế, và các thuật ngữ về các nhóm chức cụ thể cũng được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây. Nhằm các mục đích của sáng chế này, các nguyên tố hoá học được thống nhất theo tài liệu: Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed., các nhóm ngoài ở giữa và các nhóm chức cụ thể có đặc điểm chung là được mô tả trong phần mô tả. Ngoài ra, các nguyên tắc chung về hoá học hữu cơ, cũng như các nhóm chức cụ thể và hoạt tính phản ứng, được mô tả trong tài liệu: “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999. Ngoài ra, điều sẽ được người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này đánh giá cao là các phương pháp tổng hợp, như được mô tả ở đây, sử dụng các nhóm bảo vệ khác nhau nằm trong một phạm vi rộng. Thuật ngữ “nhóm bảo vệ”, được dùng ở đây, để chỉ một nhóm chức cụ thể, như O, S, hoặc N, được phong bế nhất thời để sao cho phản ứng có thể được tiến hành một cách chọn lọc ở một vị trí dễ phản ứng khác trong một hợp chất

đa chức. Theo các phương án được ưu tiên, nhóm bảo vệ phản ứng một cách chọn lọc với với hiệu suất cao để tạo ra một chất đã được bảo vệ bền vững với các phản ứng được mong muốn; nhóm bảo vệ phải được tách ra một cách chọn lọc với hiệu suất cao bằng các chất phản ứng dễ kiểm, tốt hơn là không độc không tấn công các nhóm chức còn lại; nhóm bảo vệ tạo thành chất dẫn xuất dễ tách (tốt hơn là không tạo ra các sản phẩm không đối xứng mới); và nhóm bảo vệ có độ chức bổ sung tối thiểu để tránh các vị trí khác của phản ứng. Như được mô tả một cách chi tiết ở đây, các nhóm bảo vệ oxy, lưu huỳnh, nitơ và cacbon có thể được áp dụng. Theo các phương án nhất định, như được mô tả một cách chi tiết ở đây, làm ví dụ là các nhóm bảo vệ oxy được áp dụng. Các nhóm bảo vệ oxy này gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các metyl ete, metyl ete được thế (một vài ví dụ có thể được kể đến như MOM (metoxymetyl ete), MTM (methylthiometyl ete), BOM (benzyloxymetyl ete), PMBM (p-metoxybenzyloxymetyl ete)), etyl ete được thế, benzyl ete được thế, silyl ete (một vài ví dụ có thể được kể đến như TMS (trimetylsilyl ete), TES (trietylsilyl ete), TIPS (triisopropylsilyl ete), TBDMS (t-butylđimetylsilyl ete), tribenzyl silyl ete, TBDPS (t-butylđiphenyl silyl ete)), este (một vài ví dụ có thể được kể đến như format, axetat, benzoat (Bz), trifloroaxetat, đicloroaxetat), cacbonat, axetal vòng và ketal. Theo các phương án nhất định làm ví dụ khác, các nhóm bảo vệ nitơ được áp dụng. Các nhóm bảo vệ nitơ này gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các carbamat (một vài ví dụ có thể được kể đến gồm các carbamat metyl, etyl và etyl được thế (như Troc)) amit, chất dẫn xuất imit vòng, N-alkyl và n-aryl amin, các chất dẫn xuất imin, và chất dẫn xuất enamín. Có các nhóm bảo vệ nhất định làm ví dụ khác được mô tả một cách chi tiết ở đây, tuy nhiên, điều sẽ được đánh giá cao là sáng chế này không chỉ giới hạn ở, các nhóm bảo vệ này; đúng hơn là, một phạm vi rộng của các nhóm bảo vệ tương đương bổ sung có thể dễ dàng xác định được bằng cách áp dụng các tiêu chuẩn nêu trên và được áp dụng theo sáng chế này. Ngoài ra, một phạm vi rộng các nhóm bảo vệ đã được mô tả trong tài liệu: "Protective Groups in Organic Synthesis" Third Ed. Greene, T.W. and Wuts, P.G., Eds., John Wiley & Sons, New York: 1999.

Cần phải nhận thấy rằng các hợp chất, như được mô tả ở đây, có thể được thế bằng nhiều phân tử thế hoặc nhóm chức bất kỳ. Nói chung, thuật ngữ "được thế" được dùng trong bất cứ trường hợp nào hoặc là liền với thuật ngữ "tùy ý" hoặc

không, và các phân tử thể nằm trong các công thức theo sáng chế, đều để chỉ sự thay thế các gốc hydro trong một cấu trúc nhất định bằng một gốc của một phân tử thể đã định. Khi có nhiều hơn một vị trí trong cấu trúc nhất định bất kỳ có thể được thế bằng nhiều phân tử thể được chọn từ một nhóm đã định, thì phân tử thể có thể là giống nhau hoặc khác nhau ở mỗi vị trí. Được dùng ở đây, thuật ngữ “được thế” nhằm nói tới bao gồm tất cả các phân tử thể có thể chấp nhận được của các hợp chất hữu cơ. Nói trong một phạm vi rộng, các phân tử thể có thể chấp nhận được gồm các phân tử thể vòng và không vòng, mạch thẳng và mạch nhánh, vòng cacbon và dị vòng, thơm và không thơm của các hợp chất hữu cơ. Nhằm mục đích của sáng chế này, nguyên tử khác loại như nitơ có thể có các phân tử thể hydro và/hoặc các phân tử thể có thể chấp nhận được bất kỳ của các hợp chất hữu cơ được mô tả trong phần mô tả miễn là thoả mãn hoá trị của nguyên tử khác loại. Ngoài ra, sáng chế này không giới hạn theo các bất kỳ về các phân tử thể có thể chấp nhận được của các hợp chất hữu cơ. Sự kết hợp của các phân tử thể và các biến thể trong phạm vi của sáng chế này là được ưu tiên sao cho dẫn đến việc tạo ra các hợp chất bền hữu ích để điều trị, như bệnh ung thư chẳng hạn. Thuật ngữ “bền”, được dùng ở đây, tốt hơn là để chỉ các hợp chất có độ bền đủ để cho phép sản xuất và duy trì tính toàn vẹn của hợp chất trong khoảng thời gian đủ để phát hiện và tốt hơn là trong khoảng thời gian đủ hữu ích để cho các mục đích được mô tả một cách chi tiết trong phần mô tả.

Thuật ngữ “béo”, được dùng ở đây, để chỉ tất cả các hydrocacbon béo cả bão hoà lẫn chưa bão hoà, cả mạch thẳng (tức là không có mạch nhánh) lẫn mạch nhánh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức. Sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là, thuật ngữ “béo” nêu ở đây gồm, nhưng không nhằm giới hạn ở, các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl. Do vậy, thuật ngữ “alkyl” được dùng ở đây để chỉ các nhóm alkyl mạch thẳng và mạch nhánh. Một quy ước tương tự được áp dụng đối với các thuật ngữ chung khác như “alkenyl”, “alkynyl” và tương tự. Ngoài ra, các thuật ngữ “alkyl”, “alkenyl”, “alkynyl” và tương tự được dùng ở đây bao gồm các nhóm cả được thế lẫn không được thế. Theo các phương án nhất định, thuật ngữ “alkyl thấp” được dùng để chỉ các nhóm alkyl (vòng, không vòng, được thế, không được thế, mạch nhánh hoặc mạch thẳng) có 1-6 nguyên tử cacbon.

Theo các phương án nhất định, các nhóm alkyl, alkenyl và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 20 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án nhất định khác, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 10 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 8 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 6 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 4 nguyên tử cacbon. Theo cách đó, các nhóm béo làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, alyl, n-butyl, sec-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, sec-pentyl, isopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, sec-hexyl và tương tự, bản thân các nhóm này có thể mang một hoặc nhiều phần tử thế. Các nhóm alkenyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như etenyl, propenyl, butenyl, 1-metyl-2-buten-1-yl, và tương tự. Các nhóm alkynyl đại diện gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 2-propynyl (propargyl), 1-propynyl và tương tự.

Thuật ngữ “vòng béo”, được dùng ở đây, để chỉ các hợp chất kết hợp các đặc tính của các hợp chất béo và hợp chất vòng và gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các hydrocacbon vòng, hoặc đa vòng béo và các hợp chất xycloalkyl có cầu, chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức. Sẽ được đánh giá cao bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này là, thuật ngữ “vòng béo” nêu ở đây gồm, nhưng không nhằm giới hạn ở các nhóm xycloalkyl, xycloalkenyl, và xycloalkynyl, chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức. Các nhóm vòng béo được lấy làm ví dụ như vậy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm như xyclopropyl, -CH₂-xyclopropyl, xyclobutyl, -CH₂-xyclobutyl, xyclopentyl, -CH₂-xyclopentyl-n, xyclohexyl, -CH₂-xyclohexyl, xyclohexenyletyl, xyclohexanyletyl, norborbyl và tương tự, bản thân các nhóm này có thể mang một hoặc nhiều phần tử thế.

Các thuật ngữ “alkoxy” (hoặc “alkyloxy”), hoặc “thioalkyl” được dùng ở đây được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên, được gắn với nhóm phân tử gốc qua nguyên tử oxy hoặc qua nguyên tử lưu huỳnh. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 20 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án nhất định khác, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 10 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác

nữa, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 8 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 6 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 4 nguyên tử cacbon béo. Các ví dụ về alkoxy, gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, tert-butoxy, neopentoxyl và n-hexoxy. Các ví dụ về thioalkyl gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, n-butylthio, và tương tự.

Thuật ngữ “alkylamino” được dùng ở đây để chỉ nhóm có công thức -NHR' trong đó R' là alkyl, là như được xác định trong phần mô tả. Thuật ngữ “aminoalkyl” được dùng ở đây để chỉ nhóm có công thức NH₂R'-, trong đó R' là alkyl, là như được xác định trong phần mô tả. Theo các phương án nhất định, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 20 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án nhất định khác, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 10 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, các nhóm alkyl, alkenyl, và alkynyl được dùng theo sáng chế chứa từ 1 tới 8 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 6 nguyên tử cacbon béo. Theo các phương án khác nữa, nhóm alkyl chứa từ 1 tới 4 nguyên tử cacbon béo. Các ví dụ về alkylamino gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metylamino, etylamino, iso-propylamino và tương tự.

Một số ví dụ về các phần tử thế của các nhóm béo (và các nhóm còn lại) nêu trên của các hợp chất theo sáng chế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo; vòng béo; dị béo; hetero-vòng béo; aryl; heteroaryl; alkylaryl; alkylheteroaryl; alkoxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroalkylthio; heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_x độc lập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, trong đó bất kỳ trong số các phần tử thế béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế, được tạo mạch nhánh hoặc không có mạch nhánh, vòng hoặc không vòng, và trong đó bất kỳ trong số các phần tử thế aryl hoặc heteroaryl đã nêu trên và ở đây có

thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bổ sung về các phân tử thế có thể áp dụng chung được minh họa bằng các phương án cụ thể được nêu trong phần Ví dụ được mô tả ở đây.

Nói chung, các thuật ngữ “aryl” và “heteroaryl”, được dùng ở đây để chỉ các nhóm chưa bão hòa vòng đơn hoặc vòng đôi, dị vòng, đa vòng, và đa dị vòng bền, tốt hơn là có từ 3 đến 14 nguyên tử cacbon, mỗi nhóm trong số này có thể được thế hoặc không được thế. Cũng cần phải nhận thấy rằng các nhóm aryl và heteroaryl như được xác định trong phần mô tả có thể được gắn qua nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, alkyl hoặc heteroalkyl và do đó cũng gồm các nhóm –(béo)aryl, –(dị béo)aryl, –(béo)heteroaryl, –(dị béo)heteroaryl, –(alkyl)aryl, –(heteroalkyl)aryl, –(heteroalkyl)aryl, và –(heteroalkyl)heteroaryl. Do đó, các thuật ngữ “aryl hoặc heteroaryl” và “aryl, heteroaryl, –(béo)aryl, –(dị béo)aryl, –(béo)heteroaryl, –(dị béo)heteroaryl, –(alkyl)aryl, –(heteroalkyl)aryl, –(heteroalkyl)aryl, và –(heteroalkyl)heteroaryl” được dùng ở đây là có thể đổi lẫn cho nhau. Các phân tử thế gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các phân tử thế bất kỳ trong số đã nêu trên, tức là các phân tử thế đã nêu đối với các nhóm béo bền, hoặc đối với các nhóm khác như được đề cập ở đây, dẫn tới tạo thành hợp chất bền. Theo các phương án nhất định theo sáng chế, thuật ngữ “aryl” để chỉ hệ nhân vòng cacbon vòng đơn hoặc vòng đôi có một hoặc hai nhân thơm gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl và tương tự. Theo các phương án nhất định theo sáng chế, thuật ngữ “heteroaryl”, được dùng ở đây, để chỉ gốc thơm vòng có từ năm đến mười nguyên tử vòng trong đó có một nguyên tử vòng được chọn trong số S, O và N; không, một hoặc hai nguyên tử vòng là nguyên tử khác loại bổ sung độc lập được chọn trong số S, O và N; và các nguyên tử vòng còn lại là cacbon, gốc này được gắn kết với phần còn lại của phân tử qua nguyên tử vòng bất kỳ, như pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, thiophenyl, furanyl, quinolinyl, isoquinolinyl, và tương tự.

Cần phải nhận thấy rằng các nhóm aryl và heteroaryl (gồm các nhóm aryl vòng đôi) có thể không được thế hoặc được thế, trong đó sự thế gồm việc thay thế một, hai hoặc ba nguyên tử hydro trong nó một cách độc lập bằng một hoặc nhiều

nhóm dưới đây bất kỳ gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: các nhóm béo; vòng béo; dị béo; hetero-vòng béo; aryl; heteroaryl; alkylaryl; alkylheteroaryl; alkoxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroalkylthio; heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_x độc lập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, trong đó bất kỳ trong số các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, các phần tử thể đã nêu trên và ở đây có thể được thể hoặc không được thể, được tạo nhánh hoặc không được tạo nhánh, vòng hoặc không vòng, và trong đó bất kỳ trong số các phần tử thể aryl hoặc heteroaryl đã nêu trên và ở đây có thể được thể hoặc không được thể. Các ví dụ bổ sung về các phần tử thể có thể áp dụng được nói chung được minh họa bởi các phương án riêng được thể hiện trong các Ví dụ được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “xycloalkyl”, được dùng ở đây để chỉ một cách cụ thể tới các nhóm có từ ba tới bảy, tốt hơn là từ ba tới mười nguyên tử cacbon. Các xycloalkyl thích hợp gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và tương tự, trong trường hợp chúng là các nhóm béo, dị béo hoặc vòng béo khác, thì có thể tùy ý được thể bằng các phần tử thể gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo; vòng béo; dị béo; hetero-vòng béo; aryl; heteroaryl; alkylaryl; alkylheteroaryl; alkoxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroalkylthio; heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_x độc lập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, trong đó bất kỳ trong số các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, các phần tử thể đã nêu trên và ở đây có thể được thể hoặc không được thể, được tạo nhánh hoặc không được tạo nhánh vòng hoặc không vòng, và trong đó bất kỳ trong số các phần tử thể aryl hoặc

heteroaryl đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bổ sung về các phần tử thế có thể áp dụng được nói chung được minh họa bởi các phương án riêng được thể hiện trong các Ví dụ được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “dị béo”, được dùng ở đây, để chỉ các nhóm béo trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon trên mạch chính đã được thế bằng một nguyên tử khác loại. Do đó, nhóm dị béo để chỉ mạch béo chứa một hoặc nhiều nguyên tử oxy, lưu huỳnh, nitơ, phospho hoặc silic thay chỗ cho nguyên tử cacbon chẳng hạn. Các nhóm dị béo có thể có mạch nhánh hoặc có mạch thẳng. Theo các phương án nhất định, các nhóm dị béo được thế bằng cách thay thế độc lập một hoặc nhiều nguyên tử hydro trên nó bằng một hoặc nhiều nhóm gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo; vòng béo; dị béo; hetero-vòng béo; aryl; heteroaryl; alkylaryl; alkylheteroaryl; alkoxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroalkylthio; heteroarylthio; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_x độc lập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, trong đó bất kỳ trong số các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl các phần tử thế đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế, được tạo nhánh hoặc không được tạo nhánh vòng hoặc không vòng, và trong đó bất kỳ trong số các phần tử thế aryl hoặc heteroaryl đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bổ sung về các phần tử thế có thể áp dụng được nói chung được minh họa bởi các phương án riêng được thể hiện trong các Ví dụ được mô tả ở đây.

Thuật ngữ “hetero-vòng béo”, được dùng ở đây, để chỉ các hợp chất kết hợp các đặc tính của các hợp chất dị béo và hợp chất vòng và gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, các dị vòng đơn hoặc đa nhân đã bão hòa hoặc chưa bão hòa như morpholino, pyrrolidinyl, furanyl, thiofuranyl, pyrrolyl v.v., chúng tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm chức.

Các thuật ngữ “halo” và “halogen” được dùng ở đây để chỉ nguyên tử được chọn trong số flo, clo, brom và iot.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng để chỉ nhóm alkyl, như được xác định ở trên, có một, hai hoặc ba nguyên tử halogen được gắn vào nó và điển hình là các nhóm như clorometyl, bromoetyl, triflometyl, và tương tự.

Các thuật ngữ “heteroxycloalkyl” hoặc “dị vòng”, được dùng ở đây, được dùng để chỉ nhóm đa vòng hoặc nhân có 5-, 6- hoặc 7- cạnh không thơm, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhóm vòng đôi hoặc vòng ba gồm các nhân 6 cạnh được ngưng tụ có từ một tới ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn trong số oxy, lưu huỳnh và nitơ, trong đó (i) mỗi nhân 5 cạnh có từ 0 tới 1 liên kết đôi và mỗi nhân 6 cạnh có từ 0 tới 2 liên kết đôi, (ii) nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hoá, (iii) nguyên tử khác loại nitơ có thể tùy ý được thế bốn lần, và (iv) bất kỳ trong số các nhân dị vòng trên có thể được ngưng tụ với nhân aryl hoặc heteroaryl. Các dị vòng làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrrolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, oxazolidinyl, isoxazolidinyl, morpholinyl, thiazolidinyl, isothiazolidinyl, và tetrahydrofuryl. Theo các phương án nhất định, nhóm “heteroxycloalkyl hoặc dị vòng được thế” được sử dụng và được dùng ở đây, được dùng để chỉ nhóm heteroxycloalkyl hoặc dị vòng, như được xác định ở trên, được thế bằng cách thay thế độc lập một, hai hoặc ba nguyên tử hydro trên nó bằng nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo; vòng béo; dị béo; hetero-vòng béo; aryl; heteroaryl; alkylaryl; alkylheteroaryl; alkoxy; aryloxy; heteroalkoxy; heteroaryloxy; alkylthio; arylthio; heteroalkylthio; heteroarylthio; F; Cl; Br; I; - OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x; -NR_x(CO)R_x trong đó trong mỗi lần xuất hiện R_x độc lập bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, trong đó bất kỳ trong số các nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl, heteroaryl, alkylaryl, hoặc alkylheteroaryl, các phần tử thế đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế, được tạo nhánh hoặc không được tạo nhánh vòng hoặc không vòng, và trong đó bất kỳ trong số các phần tử thế aryl hoặc heteroaryl đã nêu trên và ở đây có thể được thế hoặc không được thế. Các ví dụ bổ sung về hoặc các phần tử thế có thể

áp dụng được nói chung được minh hoạ bởi các phương án riêng được thể hiện trong các ví dụ, được mô tả ở đây.

Các thuật ngữ “béo”, “dị béo”, “alkyl”, “alkenyl”, “alkynyl”, “heteroalkyl”, “heteroalkenyl”, “heteroalkynyl”, và tương tự được dùng ở đây bao gồm các nhóm được thế và không được thế, đã bão hoà và chưa bão hoà, và mạch thẳng và mạch nhánh. Tương tự, các thuật ngữ “vòng béo”, “dị béo”, “heteroxycloalkyl”, “dị vòng”, và tương tự bao gồm các nhóm được thế và không được thế, và bão hoà và chưa bão hoà. Ngoài ra, các thuật ngữ “béo(aryl)”, “dị béo(aryl)”, “béo(heteroaryl)”, “dị béo(heteroaryl)”, “vòng béo(aryl)”, “dị béo(aryl)”, “(heteroaryl) vòng béo”, “dị béo(heteroaryl)”, “-alkyl(aryl)”, “heteroalkyl(aryl)”, “-alkyl(heteroaryl)”, “heteroalkyl(heteroaryl)”, và tương tự bao gồm các nhóm được thế và không được thế, và bão hoà và chưa bão hoà (tức là phần không thơm của nhóm) groups. Ngoài ra, các thuật ngữ “xycloalkyl”, “xycloalkenyl”, “xycloalkynyl”, “heteroxycloalkyl”, “heteroxycloalkenyl”, “heteroxycloalkynyl”, “aryl”, “heteroaryl” và tương tự bao gồm các nhóm cả được thế lẫn không được thế, trừ khi có quy định khác.

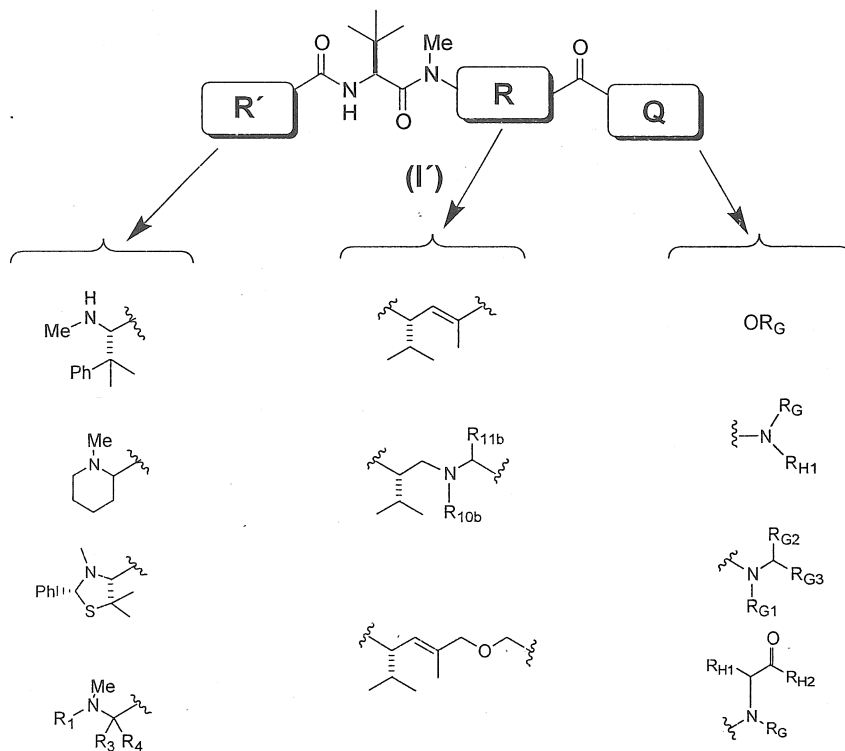
3) Phương pháp tổng hợp

Theo sáng chế, các kỹ thuật có thể áp dụng được bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra hoặc để điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc các dược phẩm chứa chúng. Ví dụ, các phương pháp tổng hợp pha dung dịch khác nhau như các phương pháp được đề cập chi tiết ở dưới có thể được sử dụng. Theo cách khác hoặc ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng bất kỳ trong số các kỹ thuật tổ hợp, tổng hợp song song và/hoặc tổng hợp pha rắn bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất các peptit mới có công thức (I) như đã nêu trên và thuộc các nhóm và nhóm phụ nhất định đã nêu ở đây. Các ví dụ về các phương pháp tổng hợp để điều chế các dạng điển hình của các hợp chất theo sáng chế được đưa ra ở dưới, như được nêu chi tiết trong các Sơ đồ 1-12, và trong các Ví dụ được nêu ở đây. Cần phải nhận thấy rằng các phương pháp như được mô tả ở đây có thể được áp dụng cho mỗi hợp chất như được đề cập ở đây và tương đương với nó.

Ngoài ra, các tác nhân phản ứng và các nguyên liệu đều đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù các sơ đồ dưới đây mô tả các hợp chất nhất định làm ví dụ, song điều sẽ được đánh giá cao là việc sử dụng các nguyên liệu theo cách khác sẽ thu được các chất tương tự khác theo sáng chế. Ví dụ, các hợp chất được mô tả ở dưới trong đó mỗi X_1 và X_2 C=O, R_5 là hydro, R_6 là tert-butyl và R_7 là methyl; tuy nhiên, điều sẽ được đánh giá cao là các nguyên liệu và/hoặc các chất trung gian theo một cách khác có thể được dùng để tạo ra các hợp chất trong đó, X_1 và X_2 có thể độc lập là C=O, CH_2 , SO_2 , và R_5 - R_7 có thể là các nhóm khác với các nhóm được mô tả ở đây, như alkyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, v.v.. Cũng cần phải nhận thấy rằng các kỹ thuật có thể áp dụng được bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế hoặc các dược phẩm chứa chúng. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thừa nhận rằng các phương pháp tổng hợp thích hợp không bị hạn chế ở các phương án đã được mô tả trong các Sơ đồ 1-12 ở dưới, và các phương pháp tổng hợp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có cấu trúc chung (I') như được thể hiện trong Sơ đồ 1, trong đó R, R' và Q là các nhóm béo, dị béo, aryl hoặc heteroaryl. Theo các phương án được ưu tiên, R, R' và Q là các nhóm như được mô tả trong các nhóm và nhóm phụ được nêu ở đây. Các ví dụ về các cấu trúc được ưu tiên đối với R, R' và Q được mô tả trong Sơ đồ 1.



Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

R_1 = H hoặc Me

R_3 = Me, Et, hoặc cùng với R_4 tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_4 = Me, Et, hoặc cùng với R_3 tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{10b} = H, Me, Ac, hoặc cùng với R_{11b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{11b} = H, hoặc cùng với R_{10b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_G = H, Me, Et, hoặc cùng với R_{H1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H1} = H, Me, Ac, hoặc cùng với R_G tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H2} = H, CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , CONHMe , CONHMe_2 , CONHBn , CH_2OMe

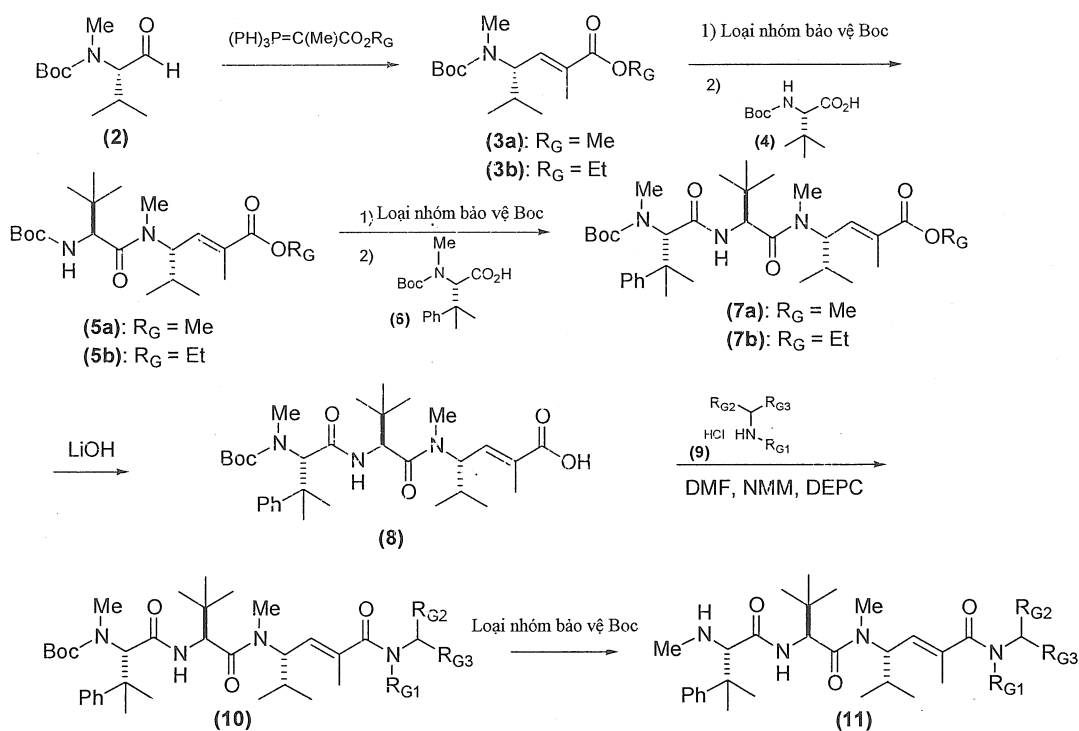
R_{G1} = H, Me, hoặc cùng với R_{G2} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{G2} = H, hoặc cùng với R_{G1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{G3} = H, CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , CONHMe , CONHMe_2 , CONHBn , CH_2OMe

Sơ đồ 1

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế thuộc nhóm (Ia) và các nhóm phụ của nó, như được mô tả ở đây. Sơ đồ 2 mô tả quy trình tổng hợp các hợp chất làm ví dụ thuộc nhóm này (các hợp chất có cấu trúc chung 11). Như được thể hiện trong Sơ đồ 2, lõi dipeptit có thể được cấu tạo từ N-Boc-N-methyl-valinal (2) và N-Boc-tert-leuxin (4) chẳng hạn. Nhóm đầu tận N-của các hợp chất theo sáng chế (R' trong Sơ đồ 1) có thể được tạo ra bởi (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (6). Như được mô tả trong Sơ đồ 2, các phương pháp tổng hợp khác nhau cho phép tạo ra các chất tương tự khác nhau, như các este carboxylic có cấu trúc chung 7, axit carboxylic 8 hoặc các amit có cấu trúc chung 11 chẳng hạn. Cần phải nhận thấy rằng các phương pháp tổng hợp khác đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để điều chế các dẫn xuất khác.



Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

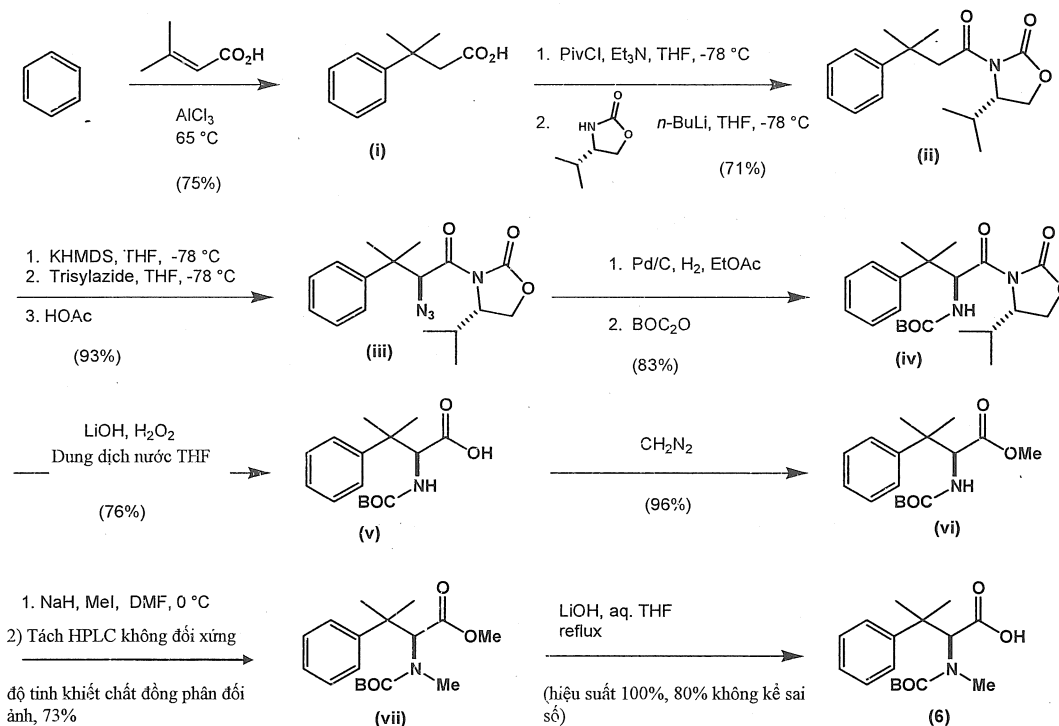
$\text{R}_{G1} = \text{H}$, Me, hoặc cùng với R_{G2} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

$\text{R}_{G2} = \text{H}$, hoặc cùng với R_{G1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

$\text{R}_{G3} = \text{H}$, CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , CONHMe , CONHMe_2 , CONHBn , CH_2OMe

Sơ đồ 2

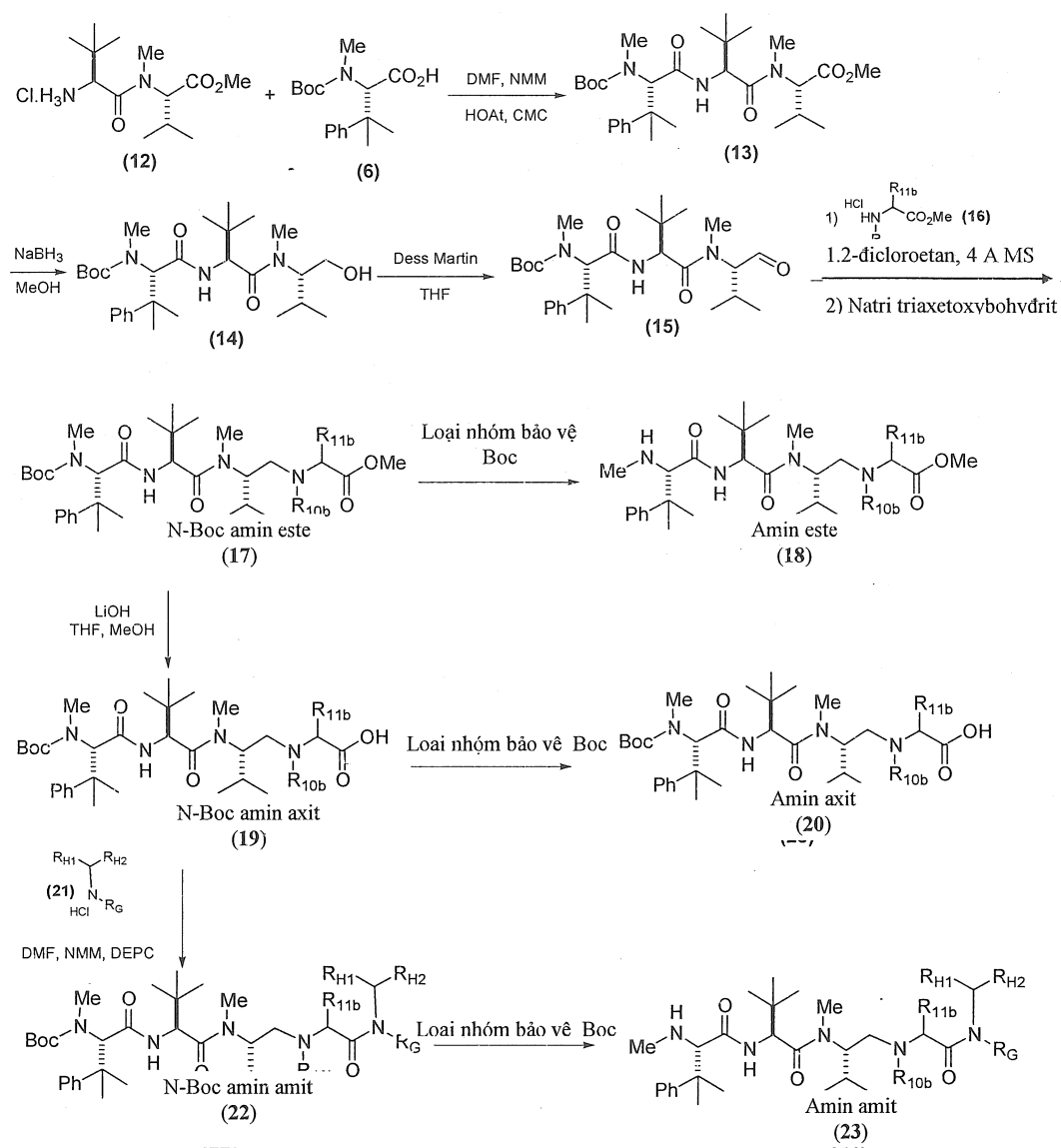
Một phương án tổng hợp làm ví dụ để điều chế chất trung gian 6 được mô tả trong Sơ đồ 3. Phương pháp này tạo ra (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (6) với tổng hiệu suất là 20%.



Sơ đồ 3

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế thuộc nhóm (Ib) và các nhóm phụ của nó, như được mô tả ở đây. Các Sơ đồ 4-6 mô tả quy trình tổng hợp các dạng điển hình của các hợp chất thuộc nhóm này (ví dụ, các amin este, amin axit, amin amit và n-axetyl amin amit lần lượt có cấu trúc chung 18, 20, 23 như được thể hiện trong các Sơ đồ 4; Ngoài ra các amin este, amin axit, amin amit và n-axetyl amin amit lần lượt có cấu trúc chung 25, 26 và 27, được thể hiện trong Sơ đồ 5). Theo các phương án nhất định, R có thể là heteroalkyl chứa nitơ (xem các Sơ đồ 4 và 5) hoặc nhóm heteroalkyl chứa oxy chưa bão hòa (xem Sơ đồ 6). Mặc dù các Sơ đồ 4-6 mô tả các hợp chất gồm nhóm có đầu tận N có nguồn gốc từ (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (6), người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể hiểu rõ rằng có nhiều nhóm hữu cơ khác nhau khác với các nhóm được mô tả trong các Sơ đồ 4-6 có thể được sử dụng để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Tương tự, các Sơ đồ 4-6 đề cập tới các hợp chất trong đó Nhóm có đầu tận C có thể là các este carboxylic, axit carboxylic hoặc amit. Cần phải hiểu rằng phạm vi của sáng chế không chỉ giới hạn ở, các hợp chất này, mà còn bao gồm các dẫn xuất và các chất

tương tự của các hợp chất này, hoặc các hợp chất được tạo ra từ các nguyên liệu khác nhau.



Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

R_{10b} = H, Me, hoặc cùng với R_{11b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

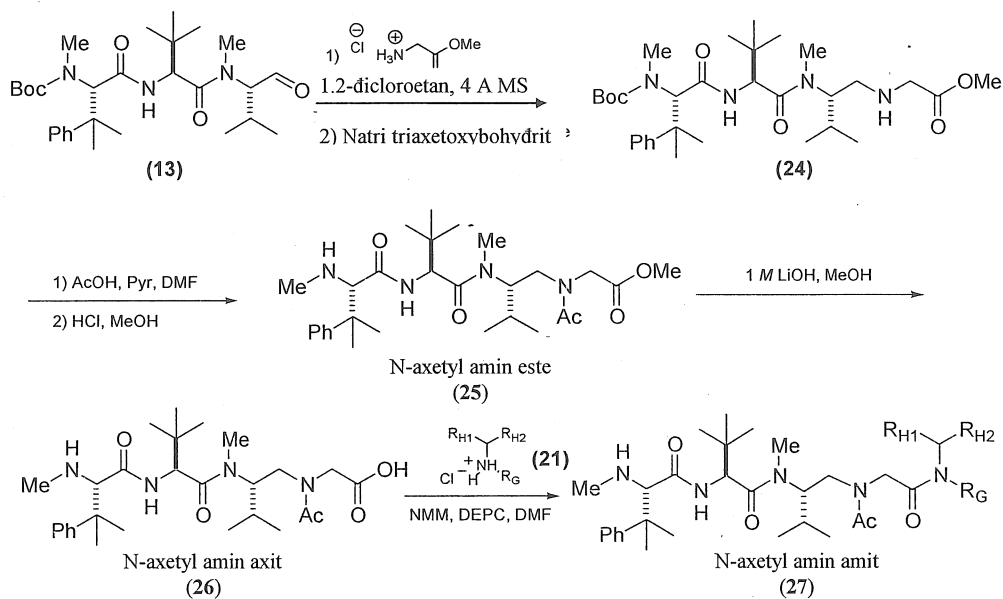
R_{11b} = H, hoặc cùng với R_{10b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_G = H, Me, hoặc cùng với R_{H1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H1} = H, hoặc cùng với R_G tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H2} = H, CO_2H , CO_2Me , CONH_2 , CONHMe , CONHMe_2 , CONHBn , CH_2OMe

Sơ đồ 4



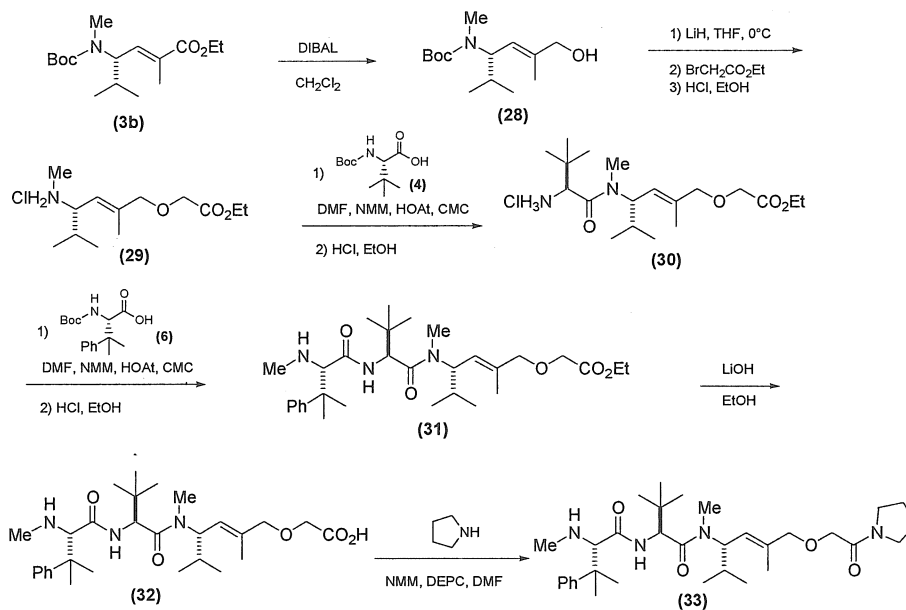
Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

R_{G} = cùng với R_{H1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H1} = cùng với R_{G} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

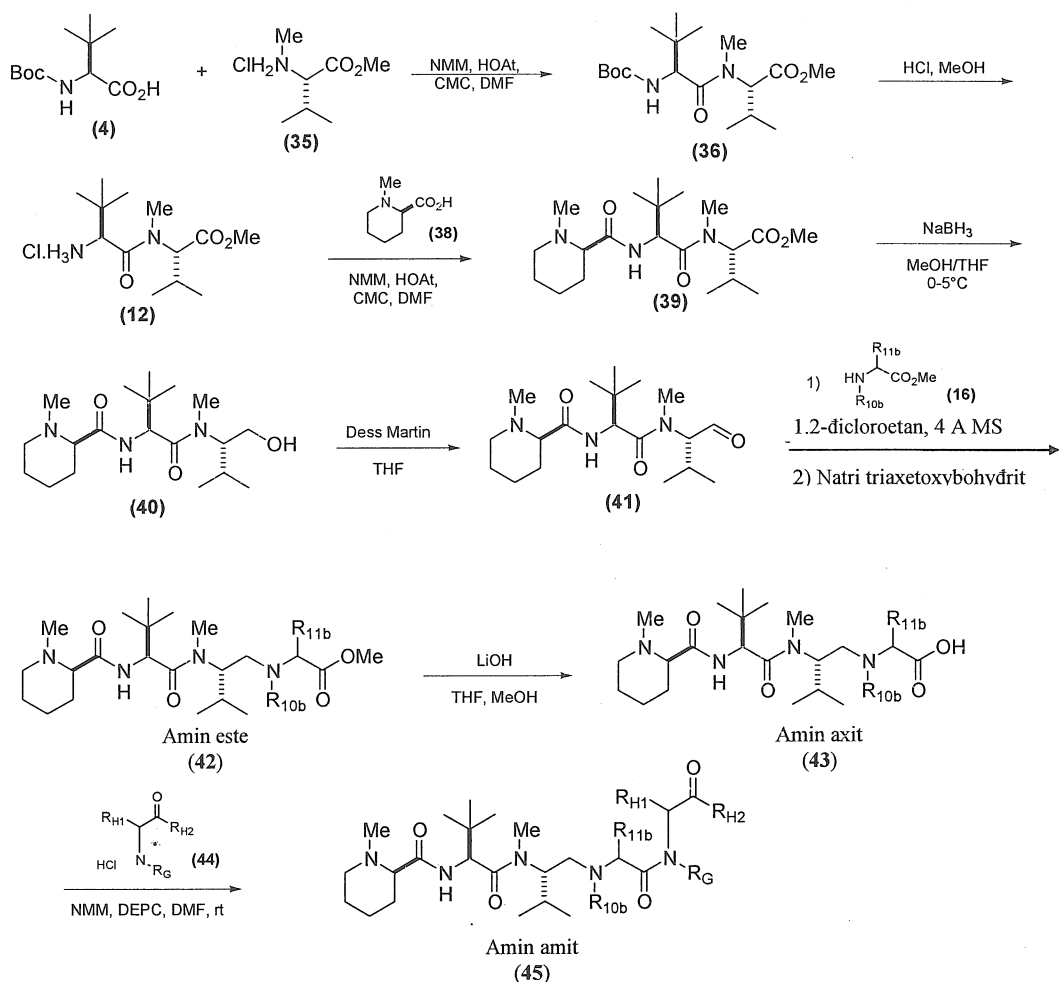
R_{H2} = CO_2Me , CONH_2

Sơ đồ 5



Sơ đồ 6

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế thuộc nhóm (Ic) và các nhóm phụ của nó, như được mô tả ở đây. Các Sơ đồ 7-10 mô tả quy trình tổng hợp các dạng điển hình của các hợp chất thuộc nhóm này (như các Amin este, amin axit và amin amit lần lượt có cấu trúc chung 42, 43 và 45, như được thể hiện trong Sơ đồ 7). Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế gồm nhóm có đầu tận N dị vòng chứa nitơ. Ví dụ, nhóm dị vòng này có thể là vòng piperidin (các Sơ đồ 7, 8 và 9) hoặc nhân thiazolidin (Sơ đồ 10). Các ví dụ về các nhóm thích hợp khác được mô tả trong phần Ví dụ ở đây, hoặc sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Như được mô tả ở trên, R có thể là heteroalkyl chứa nitơ (Sơ đồ 7) hoặc nhóm alkyl chưa bão hoà (các Sơ đồ 8, 9 và 10).



Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

$\text{R}_{10b} = \text{H, Me, hoặc cùng với } \text{R}_{11b} \text{ tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh}$

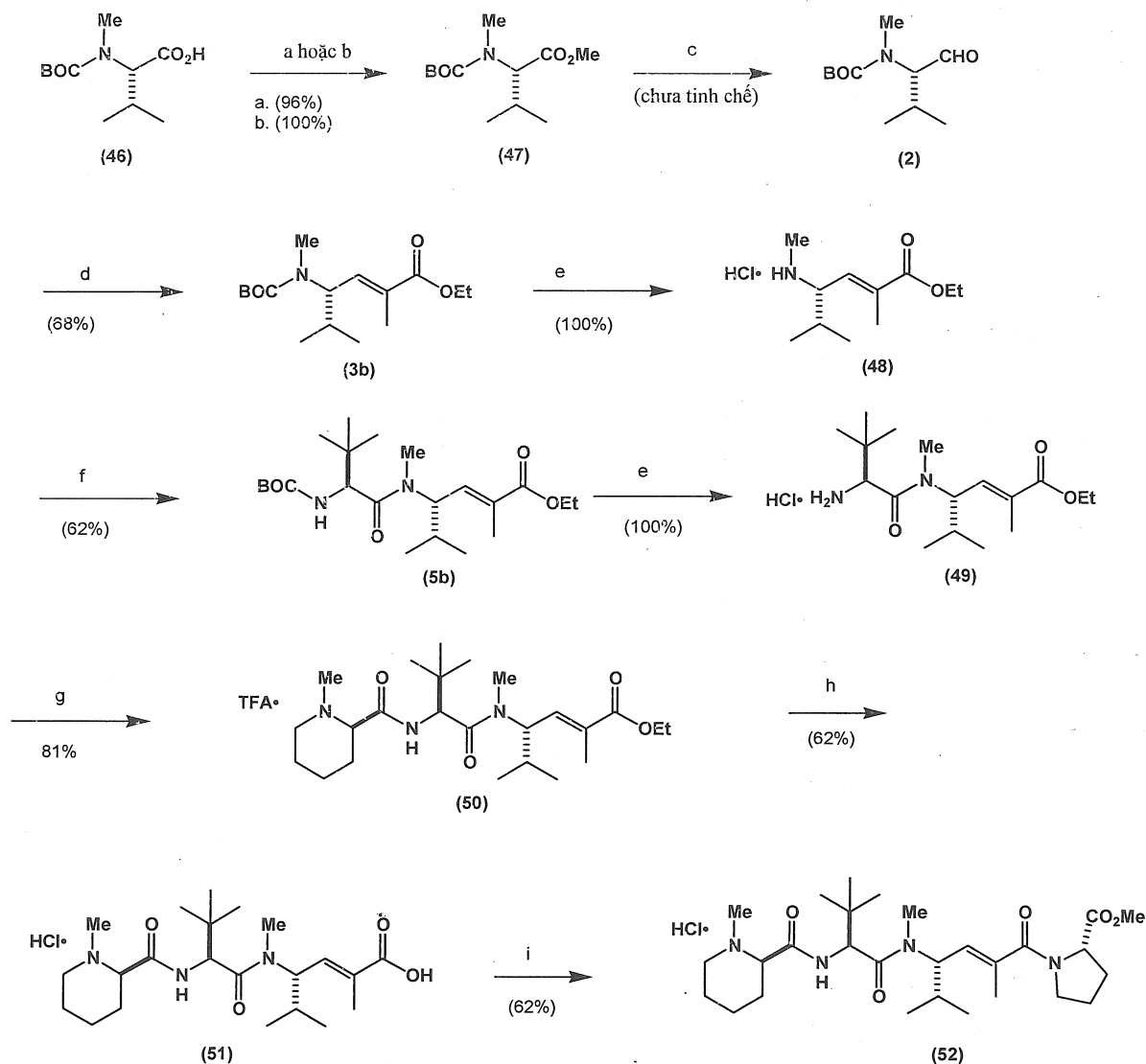
$R_{11b} = H$, hoặc cùng với R_{10b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

$R_G = H, Me, OMe$, hoặc cùng với R_{H1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

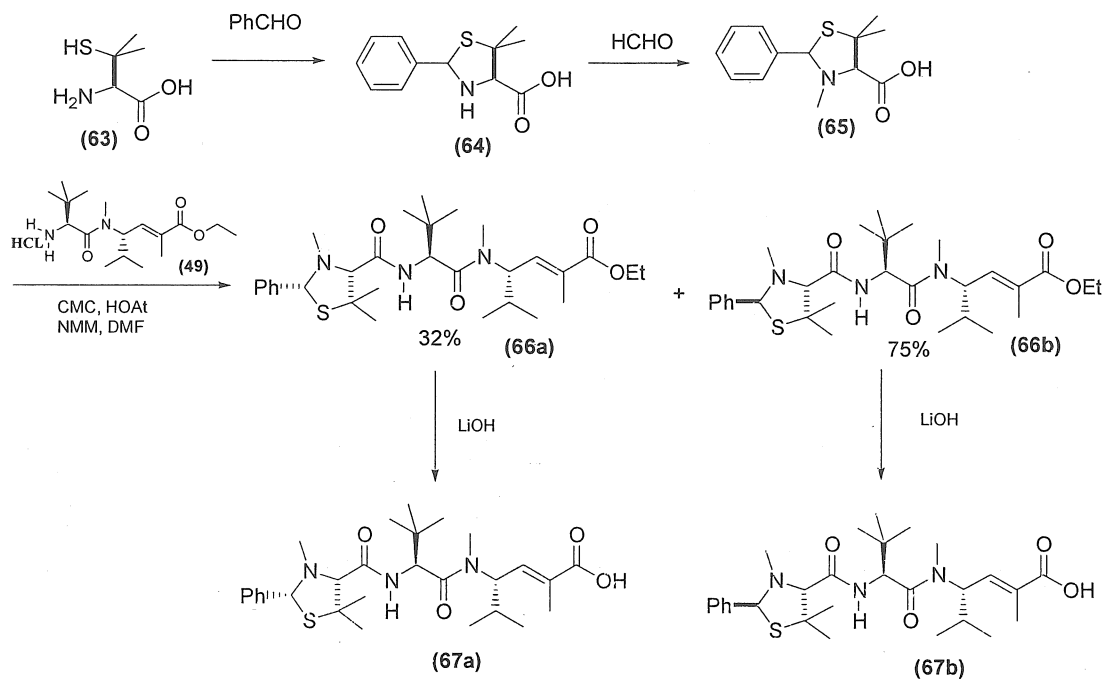
$R_{H1} = H, i\text{-Pr}$, hoặc cùng với R_G tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

$R_{H2} = OH, OMe, OBn, O\text{-}iPr, O\text{-}xyclo\text{-}Pent, O\text{-}xyclo\text{-}Hex, NH_2, NHBn, NH(2\text{-}Naphth)$

Sơ đồ 7

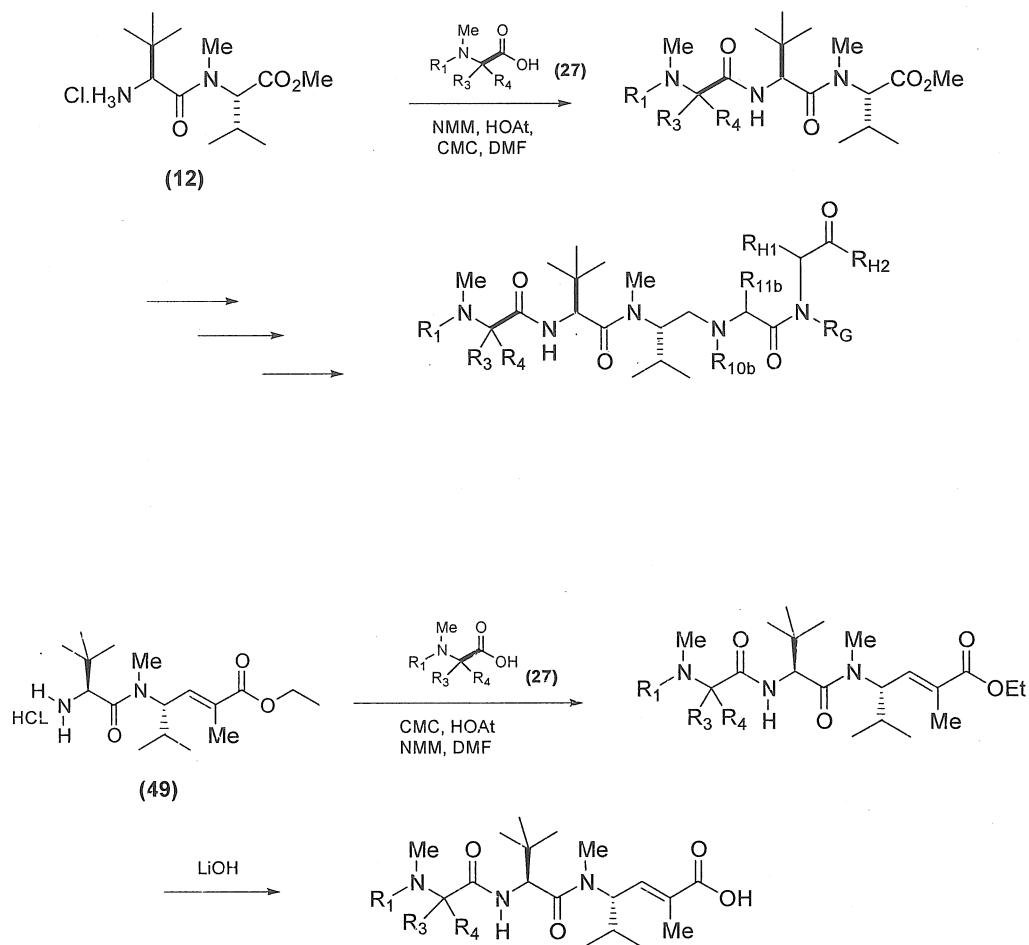


Các điều kiện: a) K_2CO_3, CH_3I, DMF ; b) TMS-diazometan, MeOH, CH_2Cl_2 ; (c) DIBAL, $PhCH_3, -78^\circ C$; (d) $Ph_3P=C(CH_3)CO_2Et, CH_2Cl_2$; (e) HCl trong 1,4-đioxan; (f) BOC-Tle-OH, CMC, HOAt, NMM, DMF; (g) axit N-metylpipericolic,



Sơ đồ 10

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế thuộc nhóm (Id) và các nhóm phụ của nó, như được mô tả ở đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể hiểu rõ rằng các nguyên liệu dị vòng làm ví dụ đã mô tả trong các Sơ đồ 7-10, được sử dụng để điều chế các hợp chất thuộc nhóm (Ic) (cụ thể là các hợp chất 38, 60 hoặc 65) có thể được thế đổi với các nhóm axit α -amin để trở thành các hợp chất thuộc nhóm (Id), như được minh họa trong Sơ đồ 11 ở dưới:



Ví dụ về các hợp chất thuộc loại này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các hợp chất, trong đó:

R_1 = H hoặc Me

R_3 = Me, Et, hoặc cùng với R_4 tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_4 = Me, Et, hoặc cùng với R_3 tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{10b} = H, Me, hoặc cùng với R_{11b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{11b} = H, hoặc cùng với R_{10b} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

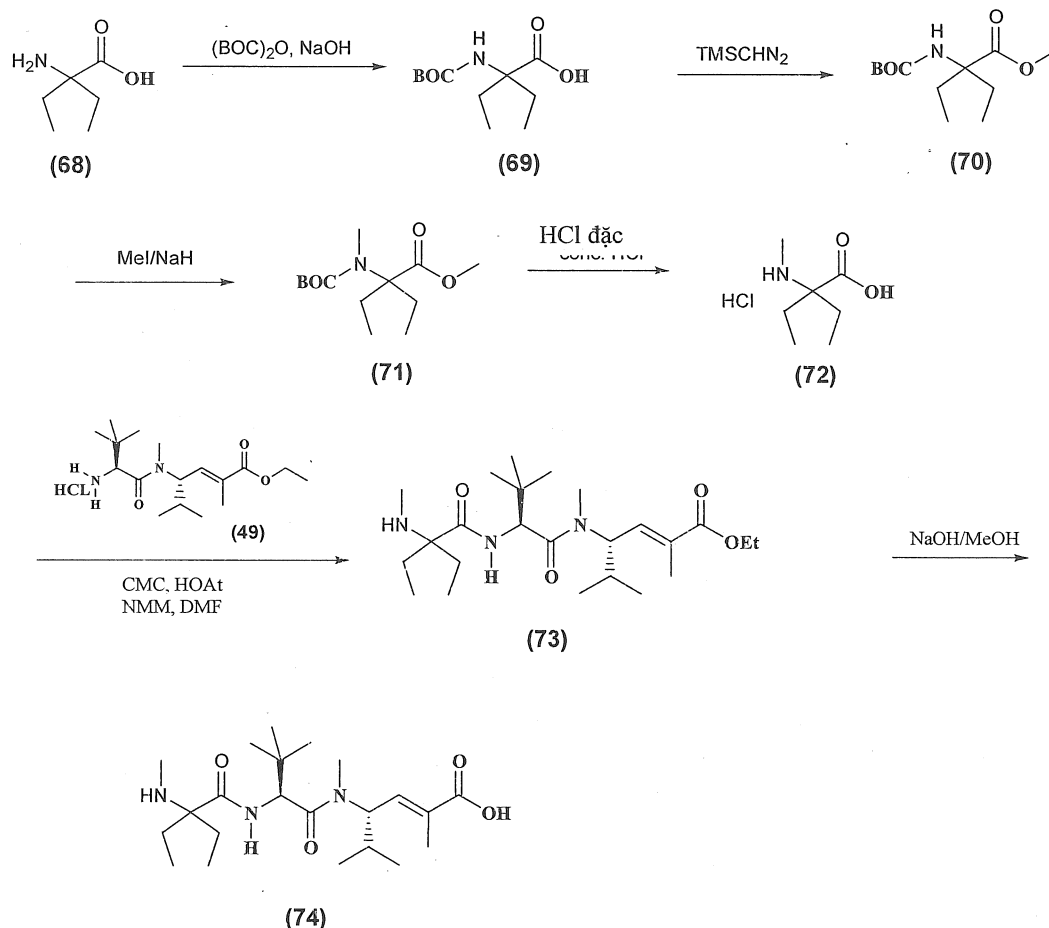
R_G = H, Me, hoặc cùng với R_{H1} tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H1} = H, hoặc cùng với R_G tạo ra vòng có từ 5 tới 6 cạnh

R_{H2} = H, CO_2H , CO_2Me , $CONH_2$, $CONHMe$, $CONHMe_2$, $CONHBn$, CH_2OMe

Sơ đồ 11

Ví dụ, phản ứng của đietylglyxin (72) muối amin HCl 49 tạo ra gem-đietyl etyl este có đầu tận N 73, hoặc axit carboxylic 74 tương ứng, sau khi thủy phân dưới các điều kiện thích hợp (Sơ đồ 12).

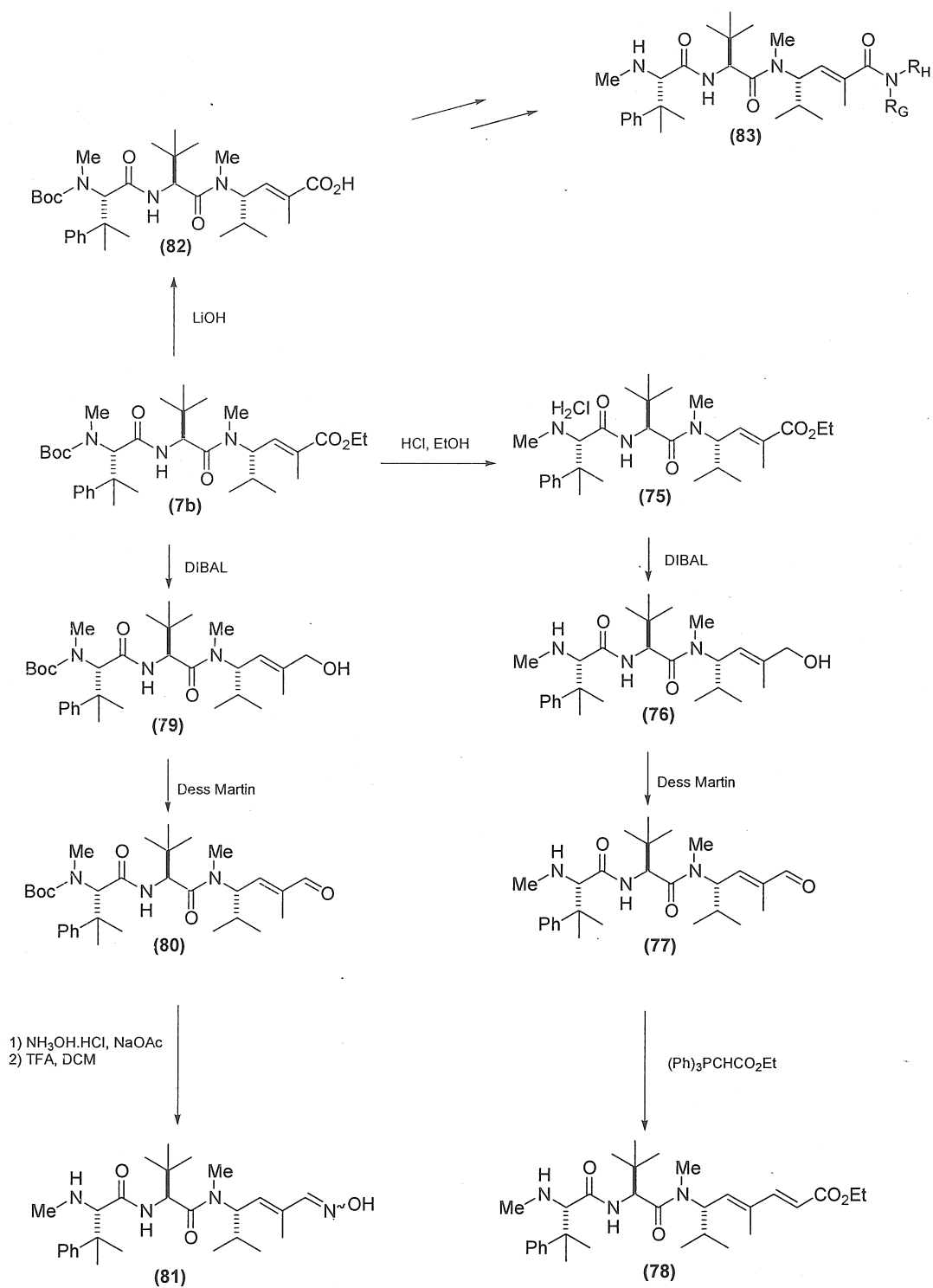


Sơ đồ 12

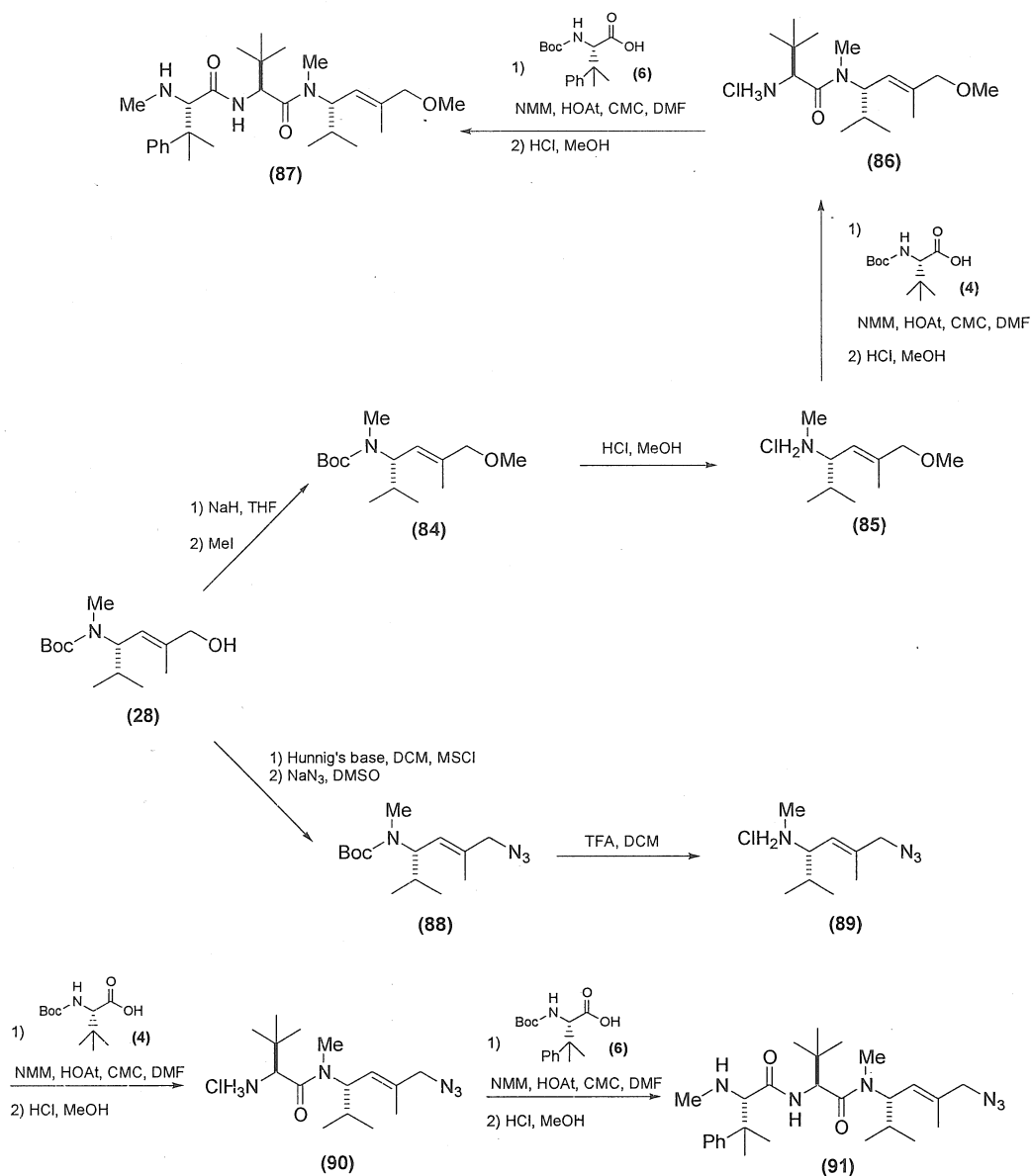
Cần phải nhận thấy rằng mỗi phản ứng đã được mô tả trong các Sơ đồ 2-12 nêu trên có thể được tiến hành bằng cách sử dụng các chất phản ứng và các điều kiện như đã mô tả để tổng hợp các dạng hợp chất khác nhau làm ví dụ đã nêu trên, hoặc chúng có thể được cải biến bằng cách sử dụng các nguyên liệu hoặc các chất phản ứng sẵn có khác. Ví dụ, các điều kiện tạo thành amit, các điều kiện este hoá, thủy phân và tạo chức nhân thơm khác nhau đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và có thể dùng được trong phương pháp theo sáng chế này. Nói chung, xem trong các tài liệu: March, *Advanced Organic Chemistry*, 5th ed., John Wiley & Sons, 2001; và “*Comprehensive Organic Transformations, a guide to functional group preparations*”, Richard C. Larock, VCH publishers, 1999.

Như đã nêu trên, điều sẽ được đánh giá cao là sáng chế này không chỉ giới hạn phạm vi ở các hợp chất đã đề cập ở đây. Các phương pháp tổng hợp hoặc các nguyên liệu khác với như đã mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều chế các hợp chất có cấu trúc chung (I). Cũng cần phải nhận thấy rằng mỗi thành phần/nguyên liệu được sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế có thể được biến đổi hoặc là trước khi tổng hợp hoặc theo cách khác là sau khi đã tạo cấu trúc peptit. Thuật ngữ "biến đổi" hoặc "làm biến đổi" được dùng ở đây để chỉ phản ứng của hợp chất theo sáng chế, là như được xác định trong phần mô tả, ở một hoặc nhiều vị trí dễ phản ứng để cải biến nhóm chức hoặc bổ sung nhóm chức. Ví dụ, khi một nhân thơm có mặt trong hợp chất theo sáng chế, thì nhân thơm này có thể được biến đổi (trước hoặc sau khi phản ứng) để bổ sung nhóm chức (như khi hydro có mặt, halogen hoặc một nhóm chức khác có thể được bổ sung chẳng hạn) hoặc để cải biến nhóm chức (như khi nhóm hydroxyl có mặt trong nhân thơm, thì nhân thơm này có thể được biến đổi bằng cách cho phản ứng với một chất phản ứng để bảo vệ nhóm hydroxyl, hoặc để chuyển hoá nó thành nhóm béo hoặc dị béo). Được mô tả chung ở dưới là các sơ đồ khác nhau minh hoạ quy trình tổng hợp các biến thể tương tự, bằng cách biến đổi các thành phần trung gian hoặc bằng cách biến đổi cấu trúc peptit.

Theo các phương án nhất định, việc điều chế các dẫn xuất biến đổi hoá học có thể đạt được bằng cách làm biến đổi nhóm có đầu tận C của các hợp chất này. Ví dụ, khi nhóm có đầu tận C là axit carboxylic, ví dụ về các biến đổi hoá học thích hợp để đạt được sự tạo dẫn xuất như vậy gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các quá trình khử aldehyt hoặc rượu tương ứng, amit hoá, phản ứng Wittig, khử carboxyl, este hoá, cộng ái nhân, chuyển hoá thành các keton, imin, hydrazon, azit, v.v.. Ví dụ về các quá trình biến đổi như vậy được mô tả trong các Sơ đồ 12 và 13. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thừa nhận rằng các biến đổi hoá học thích hợp để đạt được sự biến đổi các hợp chất theo sáng chế không chỉ giới hạn ở, các biến đổi đã mô tả trong các Sơ đồ 1-13. Đúng hơn là, các phương pháp tổng hợp thích hợp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể được sử dụng để đạt được sự biến đổi hoá học mong muốn.



Sơ đồ 12



Sơ đồ 13

4) Các ứng dụng nghiên cứu, chế phẩm và đường dùng thuốc

Theo sáng chế, các hợp chất theo sáng chế có thể được thử nghiệm trong thử nghiệm bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để nhận dạng các hợp chất có hoạt tính sinh học đã định trước. Ví dụ, thử nghiệm này có thể ở quy mô cao hoặc thấp, tế bào hoặc không tế bào in vivo hoặc in vitro, v.v.. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong các thử nghiệm để nhận dạng các hợp chất theo sáng chế có tác dụng ức chế tăng trưởng hoặc gây độc tế bào

in vitro, hoặc dẫn đến gây sự thoái biến khối u ung thư và/hoặc ức chế tăng trưởng khối u in vivo.

Các hợp chất theo sáng chế có các lợi ích cụ thể bao gồm:

- có tác dụng ức chế tăng trưởng và/hoặc gây độc tế bào trên các dòng tế bào ung thư được duy trì in vitro hoặc trong các nghiên cứu động vật bằng cách sử dụng mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư được chấp nhận về mặt kỹ thuật cao;
- tốt hơn là gây ra sự thoái biến khối u ung thư in vivo;
- có độ nhạy thấp đối với MDR;
- có độc tính thấp đối với các tế bào bình thường không phân chia; và/hoặc
- có một profin trị liệu có lợi (như tính an toàn, hiệu lực, và tính bền vững).

Như được nêu chi tiết trong phần ví dụ được nêu ở đây, trong các xét nghiệm để xác định khả năng ức chế tăng trưởng các dòng tế bào khối u in vitro của các hợp chất, các hợp chất nhất định theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 10\mu M$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 5\mu M$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 1\mu M$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 750nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 500nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 250nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 100nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 50nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 25nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 10nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 7,5nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 5nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 2,5nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 1nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 0,75nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 0,5nM$. Theo các phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 0,25nM$. Theo các

phương án khác, các hợp chất theo sáng chế có giá trị $IC_{50} = 0,1nM$. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có giá trị ức chế tăng trưởng IC_{50} trong các tế bào ung thư người được nuôi cấy nằm trong khoảng từ $0,1nM$ tới $10nM$.

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế có độ nhạy thấp đối với MDR. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số [khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào trong các tế bào dương tính đối với MDR]/[khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào trong các tế bào âm tính đối với MDR] (tức là tỷ số đề kháng) = 10. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 9. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 8. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 7. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 6. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 5. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số đề kháng = 4.

Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế có tính độc thấp đối với các tế bào bình thường không phân chia. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có độ độc tính ít hoặc không gây độc tính trong các tế bào bình thường không phân chia ở nồng độ = 1000 lần nồng độ mà ở đó chúng ức chế sự sinh trưởng tế bào ung thư. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có độ độc tính ít hoặc không gây độc tính trong các tế bào bình thường không phân chia ở các nồng độ lên tới nằm trong khoảng $1-10\mu M$.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tính bền trong huyết thanh chuột.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào thấp. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 30. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 25. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 20. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 15. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong

khoảng từ 1 tới 10. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 5. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 3.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thoái biến khối u ung thư in vivo. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thoái biến khối u ung thư in vivo trong các mô hình mô ghép khác loài khối u chuột thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 70% của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 65% của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 60% của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 55% của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 50% của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự thoái biến khối u ung thư trong các mô hình mô ghép khác loài kháng nhiều thuốc nhất định.

Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự ức chế tăng trưởng khối u in vivo. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự ức chế đáng kể sự tăng trưởng khối u trong các mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự ức chế đáng kể sự tăng trưởng khối u trong các mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư kháng nhiều thuốc thích hợp. Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế gây ra sự ức chế tăng trưởng khối u trong các động vật được điều trị ở mức 50% so với các động vật đối

chứng (tức là kích thước khối u “đã điều trị” < 50% kích thước khối u “đối chứng”; hoặc giá trị T/C < 50%) trong các mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có giá trị T/C < 70%. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có giá trị T/C < 65%. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có giá trị T/C < 60%. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có giá trị T/C < 55%.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế ức chế tăng trưởng của các tế bào ung thư ở người in vitro, có độ nhạy thấp đối với MDR (như có tỷ số đề kháng thấp chẳng hạn), có độc tính thấp đối với các tế bào bình thường không phân chia, có tình bền trong huyết thanh chuột, có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào thấp, gây ra sự thoái biến khối u ung thư in vivo, và/hoặc gây ra sự ức chế tăng trưởng khối u in vivo.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế ức chế tăng trưởng của các tế bào ung thư ở người in vitro, có độ nhạy thấp đối với MDR (như có tỷ số đề kháng thấp chẳng hạn), có độc tính thấp đối với các tế bào bình thường không phân chia, có tình bền trong huyết thanh chuột, có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào thấp, gây ra sự thoái biến khối u ung thư in vivo, và gây ra sự ức chế tăng trưởng khối u in vivo.

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có một hoặc nhiều đặc tính bất kỳ trong số dưới đây:

- (i) có giá trị ức chế tăng trưởng IC_{50} trong các tế bào ung thư người được nuôi cấy nằm trong khoảng 0,1nM-10nM;
- (ii) tốt hơn là có tỷ số đề kháng =10, tốt hơn là =9, tốt hơn là =8, tốt hơn là =7, tốt hơn là =6, tốt hơn là =5, tốt hơn nữa là =4;
- (iii) có độc tính ít hoặc không gây độc tính trong các tế bào bình thường không phân chia ở các nồng độ nằm trong khoảng lên tới 1-10 μ M;
- (iv) có tình bền trong huyết thanh chuột;
- (v) có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 30, tốt hơn là từ 1 tới 25, tốt hơn là từ 1 tới 20, tốt hơn là từ 1 tới 15, tốt hơn là từ 1 tới 10, tốt hơn là từ 1 tới 5, tốt nhất là từ 1 tới 3;
- (vi) gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 70%, tốt hơn là dưới 65%, tốt hơn là dưới 60%, tốt hơn là dưới 55%, tốt nhất là dưới 50%, của kích

thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong các mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp; và/hoặc

(vii) gây ra sự ức chế đáng kể sự tăng trưởng khối u trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp (như giá trị T/C tốt hơn là $< 70\%$, tốt hơn là $< 65\%$, tốt hơn là $< 60\%$, tốt hơn là $< 55\%$, tốt nhất là $< 50\%$).

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính sau:

(i) có giá trị ức chế tăng trưởng IC_{50} trong các tế bào ung thư người được nuôi cấy nằm trong khoảng 0,1nM-10nM;

(ii) có tỷ số đề kháng tốt hơn là =10, tốt hơn là =9, tốt hơn là =8, tốt hơn là =7, tốt hơn là =6, tốt hơn là =5, tốt hơn nữa là =4;

(iii) có độc tính ít hoặc không gây độc tính trong các tế bào bình thường không phân chia ở các nồng độ nằm trong khoảng lên tới 1-10 μ M;

(iv) có tính bền trong huyết thanh chuột;

(v) có tỷ số thuận nghịch phong bế phân bào nằm trong khoảng từ 1 tới 30, tốt hơn là từ 1 tới 25, tốt hơn là từ 1 tới 20, tốt hơn là từ 1 tới 15, tốt hơn là từ 1 tới 10, tốt hơn là từ 1 tới 5, tốt nhất là từ 1 tới 3;

(vi) gây ra sự thu nhỏ kích thước khối u xuống dưới 70%, tốt hơn là dưới 65%, tốt hơn là dưới 60%, tốt hơn là dưới 55%, tốt nhất là dưới 50%, của kích thước ở thời điểm bắt đầu dùng hợp chất trong các mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp; và

(vii) gây ra sự ức chế đáng kể sự tăng trưởng khối u trong mô hình mô ghép khác loài tế bào ung thư thích hợp (như có giá trị T/C ở mức tốt hơn là $< 70\%$, tốt hơn là $< 65\%$, tốt hơn là $< 60\%$, tốt hơn là $< 55\%$, tốt nhất là $< 50\%$).

Các ví dụ về các hợp chất có các đặc tính được mong muốn gồm ER-805913, ER-805736, ER-807102, ER-807328, ER-806925, ER-807850, ER-807904, ER-807974, ER-808368, ER-808662, ER-808824, và các muối của chúng (Xem bảng ở dưới).

Như đã nêu trên, các hợp chất theo sáng chế có hoạt tính để ức chế sự sinh trưởng tế bào khối u. Chẳng hạn, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị nhiều chứng rối loạn khác nhau, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chứng rối loạn chức năng, u nguyên bào vồng mạc, ung thư vú, ung thư cổ, ung thư ruột kết và trực tràng,

bệnh bạch cầu, ung thư phổi (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ), u mêlanin, u tuỷ, u bạch huyết không thuộc thể Hodgkin, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư dạ dày, không kể những loại khác. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các khối u rắn hoặc không rắn. Theo các phương án có lợi khác nữa, các hợp chất theo sáng chế đặc biệt hữu ích để điều trị các bệnh ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư ruột kết, ung thư phổi, bệnh bạch cầu và u bạch huyết.

Theo phương án nhất định, phương pháp theo sáng chế gồm việc dùng hợp chất hoặc dẫn xuất được dụng của nó với lượng hữu trị liệu cho đối tượng (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở người hoặc động vật) cần điều trị. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các bệnh ung thư (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, u nguyên bào xộp, u nguyên bào vồng mạc, ung thư vú, ung thư cổ, ung thư ruột kết và trực tràng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư phổi (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ), u mêlanin và/hoặc da bệnh ung thư, u tuỷ, u bạch huyết không thuộc thể Hodgkin, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư dạ dày, bàng quang bệnh ung thư, ung thư dạ con, ung thư thận, ung thư tinh hoàn, ung thư dạ dày, ung thư não, ung thư gan, hoặc ung thư thực quản).

Các dược phẩm

Như nêu trên, sáng chế đề xuất các hợp chất có các đặc tính sinh học hữu ích để điều trị bệnh ung thư. Theo các phương án nhất định, một vài hợp chất như được mô tả ở đây có tác dụng làm các chất ức chế tăng trưởng khối u và do đó hữu ích để điều trị bệnh ung thư và để ức chế tăng trưởng khối u và để tiêu diệt các tế bào ung thư. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các khối u rắn và các khối u không rắn. Theo các phương án có lợi khác nữa, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị u nguyên bào xộp, u nguyên bào vồng mạc, ung thư vú, ung thư cổ, ung thư ruột kết và trực tràng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư phổi (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ), u mêlanin, u tuỷ, u bạch huyết không thuộc thể Hodgkin, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư dạ dày, không kể những loại khác. Các hợp

chất theo sáng chế còn được sử dụng để phòng ngừa sự tái phát hẹp của các mạch máu do các chấn thương như tạo hình mạch và đặt stent.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm được tạo ra gồm một hợp chất bất kỳ được nêu ở đây (hoặc tiền dược chất, muối dược dụng của nó hoặc dẫn xuất dược dụng khác của nó), và tùy ý gồm chất mang dược dụng. Theo các phương án nhất định, các hợp chất có khả năng ức chế tăng trưởng hoặc tiêu diệt các tế bào ung thư. Theo các phương án nhất định, các dược phẩm này tùy ý còn gồm một hoặc nhiều tác nhân trị liệu bổ sung. Theo cách khác, hợp chất theo sáng chế này có thể được dùng cho bệnh nhân cần điều trị kết hợp với việc dùng một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác. Ví dụ, các tác nhân trị liệu bổ sung để dùng kết hợp hoặc gộp vào dược phẩm có hợp chất theo sáng chế có thể là một tác nhân gây độc hoặc tác nhân chống ung thư đã được phê chuẩn để điều trị bệnh ung thư, như được mô tả một cách chi tiết ở đây, hoặc nó có thể là một trong nhiều tác nhân bất kỳ đã được phê chuẩn trong tài liệu: Food and Drug Administration hiện đang được chấp nhận để điều trị chứng rối loạn hệ miễn dịch hoặc bệnh ung thư. Cũng cần phải nhận thấy rằng một vài hợp chất theo sáng chế này có thể tồn tại ở dạng tự do để điều trị, hoặc khi thích hợp, là ở dạng dẫn xuất dược dụng của nó. Theo sáng chế, dẫn xuất dược dụng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các este, các muối dược dụng, các muối của các este này, hoặc tiền dược chất hoặc các sản phẩm cộng hoặc dẫn xuất khác của hợp chất theo sáng chế mà sau khi cho bệnh nhân cần điều trị dùng sẽ có khả năng tạo ra, một cách trực tiếp hoặc gián tiếp, một hợp chất như đã mô tả ở đây, hoặc chất chuyển hoá hoặc gốc của nó.

Thuật ngữ “muối dược dụng” được dùng ở đây để chỉ các muối xét trên quan điểm chắc chắn về mặt y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và các động vật bậc thấp có độc tính ít hoặc không gây độc tính, gây kích thích, phản ứng dị ứng và tương tự, và có tỷ số có lợi/gây hại hợp lý. Các muối dược dụng của các amin, axit carboxylic, và các dạng khác của các hợp chất này, đều là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, S.M. Berge, et al. mô tả các muối dược dụng một cách chi tiết trong tài liệu: J. Pharmaceutical Sciences, 66: 1-19 (1977). Các muối này có thể được điều chế in situ trong quá trình phân lập và tinh chế cuối cùng của các hợp chất theo sáng chế, hoặc một cách riêng rẽ bằng cách cho nhóm chức bazơ tự do hoặc

axit tự do phản ứng chất phản ứng thích hợp, như được mô tả chung ở dưới. Ví dụ, một nhóm chức bazơ tự do có thể được cho phản ứng với một axit thích hợp. Ngoài ra, khi các hợp chất theo sáng chế mang một nhóm có tính axit, thì các muối được dùng thích hợp của nó có thể là các muối kim loại như các muối kim loại kiềm, như các muối natri hoặc kali chẳng hạn; và các muối kim loại kiềm thổ, như các muối canxi hoặc magie chẳng hạn. Các ví dụ về các muối cộng axit không độc, được dùng gồm các muối gồm nhóm amino được tạo ra cùng với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit phosphoric, axit sulfuric và axit perchloric hoặc cùng với các axit hữu cơ như axit axetic, axit oxalic, axit maleic, axit tartaric, axit citric, axit succinic hoặc axit malonic hoặc bằng cách sử dụng các phương pháp khác thường dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này như trao đổi ion. Các muối được dùng gồm các muối adipat, alginat, ascorbat, aspartat, benzensulfonat, benzoat, bisulfat, borat, butyrat, camphorat, camphorsulfonat, xitrat, xyclopentanpropionat, điglucolat, đodexylsulfat, etansulfonat, format, fumarat, glucoheptonat, glyxerophosphat, glucolat, harnisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroiodua, 2-hydroxy-ethnsulfonat, lactobionat, lactat, laurat, lauryl sulfat, malat, maleat, malonat, metansulfonat, 2-naphthalensulfonat, nicotinat, nitrat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenylpropionat, phosphat, picrat, pivalat, propionat, stearat, succinat, sulfat, tartrat, thioxyanat, p-toluensulfonat, trifloroaxetat, undexanoat, valerat, và tương tự. Các muối kim loại kiềm và kiềm thổ làm ví dụ gồm natri, lithi, kali, canxi, magie, và tương tự. Các muối được dùng khác gồm, khi thích hợp, các cation amoni, amoni bậc bốn và amin không độc được tạo ra bằng cách sử dụng các nhóm trái dấu như halogen, hydroxit, carboxylat, sulfat, phosphat, nitrat, alkyl thấp sulfonat và aryl sulfonat.

Ngoài ra, thuật ngữ “este được dùng” được dùng ở đây để chỉ các este thủy phân in vivo và gồm các este dễ bị phân hủy trong cơ thể người để còn lại hợp chất gốc hoặc muối của nó. Các nhóm este thích hợp làm ví dụ gồm các este có nguồn gốc từ các axit carboxylic béo được dùng, cụ thể là các axit alkanoic, alkenoic, xycloalkanoic và alkandioic, trong đó có lợi nếu mỗi nhóm alkyl hoặc alkenyl có không quá 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các este cụ thể gồm các format, axetat, propionat, butyrat, acrylat và etylsuccinat.

Ngoài ra, thuật ngữ “tiền dược chất được dụng” được dùng ở đây để chỉ các tiền dược chất được dụng của các hợp chất theo sáng chế các muối xét trên quan điểm chắc chắn về mặt y học, thích hợp để sử dụng tiếp xúc với các mô của người và các động vật bậc thấp có độc tính ít hoặc không gây độc tính, gây kích thích, phản ứng dị ứng và tương tự, và có tỷ số có lợi/gây hại hợp lý, và hiệu quả để cho việc sử dụng được mong muốn của chúng, cũng như các dạng zwitterionic của chúng, có thể có của các hợp chất theo sáng chế. Thuật ngữ “tiền dược chất” để chỉ các hợp chất dễ bị biến đổi in vivo để thu được hợp chất gốc có công thức nêu trên, như bằng cách thủy phân trong máu chẳng hạn. Sự mô tả một cách tỉ mỉ đã được đưa ra trong các tài liệu: T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, và Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Như đã nêu trên, các dược phẩm theo sáng chế còn gồm chất mang được dụng, trong đó chất mang được dụng được dùng ở đây, gồm bất kỳ và tất cả các dung môi, các chất pha loãng, hoặc các tá dược lỏng khác, các chất hỗ trợ phân tán hoặc tạo huyền phù, các chất hoạt động bề mặt, các tác nhân đẳng trương, các tác nhân làm đặc hoặc nhũ hoá, các chất bảo quản, các chất liên kết rắn, các chất bôi trơn và tương tự thích hợp với dạng liều dùng cụ thể được mong muốn. Tài liệu: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) đề cập tới các chất mang khác nhau thường được sử dụng để bào chế các dược phẩm và các kỹ thuật đã biết để điều chế chúng. Chỉ trừ các loại môi trường không tương thích các hợp chất theo sáng chế, như sẽ tạo ra hiệu quả sinh học không mong muốn hoặc sẽ có tương tác theo chiều hướng bất lợi với (các) thành phần khác bất kỳ của dược phẩm, thì việc sử dụng các dung môi thông thường bất kỳ đều được dự liệu nằm trong phạm vi của sáng chế này. Một vài ví dụ về các chất liệu có thể dùng làm các chất mang được dụng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các đường như lactoza, glucoza và sucroza; các tinh bột như tinh bột ngũ cốc và tinh bột khoai; xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat; tragacanth đã nghiền thành bột; mạch nha; gelatin; bột tan; các tá dược như mỡ thực vật lấy từ cacao và các sáp thuốc đạn; các dầu như dầu lạc, dầu hạt bông; dầu rum, dầu vừng; dầu ôliu; dầu ngũ cốc và dầu đỗ tương; các

glycol như propylen glycol; các este như etyl oleat và etyl laurat; aga; các chất đệm như magie hydroxit và nhôm hydroxit; axit alginic; nước không pyrogen; nước muối đẳng trương; dung dịch Ringer; rượu etylic, và các dung dịch đệm phosphat, cũng như các chất bôi trơn tương thích không độc như natri lauryl sulfat và magie stearat, cũng như các chất tạo màu, các tác nhân giải phóng, các tác nhân phủ, chất ngọt, các chất tạo hương vị và hương thơm, các chất bảo quản và các chất chống oxy hoá cũng có thể có mặt trong dược phẩm theo sáng chế.

Sử dụng và các chế phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế

Như được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây, nói chung, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư và các chứng rối loạn tăng sinh.

Như đã nêu trên, một vài hợp chất như được mô tả ở đây có tác dụng làm các chất ức chế tăng trưởng khối u và do đó hữu ích để điều trị bệnh ung thư và để ức chế tăng trưởng khối u và để tiêu diệt các tế bào ung thư. Sáng chế này còn đề xuất phương pháp ức chế tăng trưởng khối u và/hoặc sự di căn khối u. Phương pháp này gồm cho đối tượng (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở người hoặc động vật) cần điều trị dùng hợp chất này hoặc dẫn xuất được dùng của nó với lượng hữu hiệu trị liệu. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các khối u rắn và các khối u không rắn. Theo các phương án có lợi khác nữa, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị u nguyên bào xốp, u nguyên bào vông mạc, ung thư vú, ung thư cổ, ung thư ruột kết và trực tràng, bệnh bạch cầu, u bạch huyết, ung thư phổi (gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở ung thư phổi tế bào nhỏ), u melanin, u tuỷ, u bạch huyết không thuộc thể Hodgkin, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt và ung thư dạ dày không kể những loại khác.

Như được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây, nói chung, sáng chế đề xuất các hợp chất hữu ích để điều trị bệnh ung thư, cụ thể là các khối u rắn và không rắn. Đặc biệt là, các hợp chất nhất định theo sáng chế đã thể hiện là có khả năng ức chế tăng trưởng của các dòng tế bào khối u nhất định in vitro, như được mô tả một cách chi tiết hơn dưới đây, và là hữu ích để điều trị bệnh ung thư, gồm các khối u rắn và không rắn.

Như đã nêu trên, các hợp chất theo sáng chế còn được sử dụng để phòng ngừa sự tái phát hẹp của các mạch máu do các chấn thương như tạo hình mạch và đặt stent. Ví dụ, điều đã được dự liệu là các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu ích làm lớp bọc cho các thiết bị y tế được cấy ghép, như các mạch dẫn, sun, ống thông, vật cấy ghép nhân tạo, đinh, các vật cấy ghép điện tử như máy tạo nhịp tim chẳng hạn, và đặc biệt là đối với các stent động mạch hoặc tĩnh mạch, gồm các stent có thể bơm phồng để giãn nở được. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có thể được liên kết với dụng cụ y tế có thể cấy ghép được, hoặc theo cách khác, có thể được hấp thụ một cách thụ động lên bề mặt của vật có thể cấy ghép được. Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng nằm trong, hoặc thích ứng với để giải phóng bằng các dụng cụ phẫu thuật hoặc y tế hoặc vật cấy ghép, như các stent, chỉ khâu, ống thông đường tiết niệu, bộ phận giả, và tương tự.

Theo các phương án nhất định làm ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng làm lớp phủ stent. Stent thường có cấu trúc hình ống hở có mẫu hình (hoặc các mẫu hình) của các lỗ kéo dài từ bề mặt ngoài của stent tới lumen. Thông thường là để tạo ra các stent có các vật liệu kim loại tương thích về mặt sinh học, các mẫu hình được cắt trên bề mặt bằng thiết bị laze. Stent có thể được làm bóng bằng cách mạ điện để giảm thiểu độ nhấp nhô bề mặt do độ nhấp nhô này có thể gây ra phản ứng sinh học bất lợi. Tuy nhiên, các stent vẫn có thể kích thích các phản ứng do dị vật gây ra chứng nghẽn mạch hoặc tái phát hẹp. Để tránh các biến chứng này, các lớp phủ stent khác nhau và các được phẩm đã từng được công bố trong các tài liệu chuyên ngành được áp dụng cả để làm giảm tỷ lệ mắc phải các biến chứng này hoặc các biến chứng khác lẫn để hồi phục chức năng vốn có của mô hoặc bằng cách phân phối các hợp chất trị liệu vào lumen. Ví dụ, các thuốc có các hoạt tính chống tăng sinh và chống viêm đã được chấp nhận làm các lớp phủ stent, và đã chứng tỏ khả năng để ngăn ngừa sự tái phát hẹp (xem các tài liệu: Presbitero P. et al., “Drug eluting stents do they make the difference?”, *Minerva Cardioangiol*, 2002, 50(5):431-442; Ruygrok P.N. et al., “Rapamycin in cardiovascular medicine”, *Intern. Med. J.*, 2003, 33(3):103-109; và Marx S.O. et al., “Bench to bedside: the development of rapamycin and its application to stent restenosis”, *Circulation*, 2001, 104(8):852-855). Do đó, không cần gắn liền với lý thuyết cụ thể bất kỳ nào, Người nộp đơn đề xuất rằng các hợp chất theo sáng chế có tác dụng chống tăng sinh, có thể được sử dụng làm các

lớp phủ stent và/hoặc trong các dụng cụ phân phối thuốc trong stent bao gồm để phòng ngừa sự tái phát hẹp. Các dược phẩm và các phương pháp khác nhau liên quan đến lớp phủ stent và/hoặc phân phối thuốc trong stent cục bộ đều đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (xem các tài liệu: U.S. Patent Nos.: 6,517,889; 6,273,913; 6,258,121; 6,251,136; 6,248,127; 6,231,600; 6,203,551; 6,153,252; 6,071,305; 5,891,507; 5,837,313 và đơn patent Mỹ đã công bố No.: US2001/0027340). Ví dụ, các stent có thể được phủ các lớp kết hợp polyme-thuốc bằng cách nhúng stent trong dung dịch polyme-thuốc hoặc phun dung dịch này lên stent. Theo phương án nhất định, các vật liệu thích hợp cho vật có thể cấy ghép được gồm các vật liệu không gây độc tính và tương thích sinh học, và có thể được chọn trong số các kim loại như các hợp kim niken-titan, thép, hoặc các polyme tương thích sinh học, các hydrogel, các polyuretan, các polyetylen, các copolyme etylenevinyl axetat, v.v.. Theo các phương án nhất định, hợp chất theo sáng chế, được phủ lên trên stent để lồng vào trong động mạch hoặc tĩnh mạch sau khi tạo hình mạch có thể phòng được.

Do đó, trong một loạt các khía cạnh khác nhau, sáng chế đề xuất phương pháp ức chế sự tái phát hẹp động mạch hoặc tắc động mạch sau các chấn thương mạch gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng dược phẩm gồm hợp chất theo sáng chế kết hợp với polyme hoặc vật liệu polyme thích hợp. Trong phạm vi áp dụng của phương pháp này, đối tượng điều trị có thể là bệnh nhân tắc động mạch vành, phẫu thuật mạch, cấy ghép cơ quan hoặc giải phẫu mạch vành hoặc tạo hình động mạch khác bất kỳ, và dược phẩm có thể được dùng trực tiếp, trong tĩnh mạch, hoặc thậm chí phủ lên stent để cấy ở vị trí của chấn thương mạch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các vật cấy ghép và các thiết bị y tế hoặc phẫu thuật, bao gồm các stent và các mô ghép, được phủ hoặc theo cách khác được kết cấu để chứa và/hoặc giải phóng các hợp chất bất kỳ theo sáng chế đã nêu ở đây. Theo các phương án nhất định, các hợp chất có hoạt tính chống tăng sinh. Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất có khả năng tăng sinh tế bào cơ êm dịu. Các ví dụ điển hình về các vật cấy ghép và các thiết bị y tế và phẫu thuật theo sáng chế gồm các thiết bị tim mạch (như các ống thông tĩnh mạch có thể cấy ghép được, các cầu tĩnh mạch, các ống thông tĩnh mạch đặt ngầm, các đường hoặc các cầu tiêm truyền dùng nhiều lần, bao gồm các ống thông tiêm truyền động mạch gan, các dây điều nhịp, các máy khử rung có thể cấy ghép được); các thiết bị thần kinh/phẫu thuật

thần kinh (như các sun màng bụng tâm thất, các sun tâm nhĩ tâm thất, các thiết bị kích thích dây thần kinh, các vật ghép và các miếng vá bằng da để chống xơ hoá màng ngoài sau khi cắt bỏ lá đốt sống, các thiết bị để tiêm truyền dưới màng nhện liên tục); các thiết bị dùng cho dạ dày-ruột (các ống thông đặt trong dùng nhiều lần, các ống cấp, các sun tĩnh mạch cửa, các sun dùng cho các cổ trướng, các vật cấy ghép màng bụng để phân phối thuốc, các ống thông thẩm tách màng bụng, các lưới cấy ghép đối với các chứng thoát vị, các hỗn dịch hoặc các vật cấy ghép rắn để chống bám dính trong phẫu thuật, bao gồm các lưới); các thiết bị sinh dục-niệu (như các vật cấy ghép đặt tử cung, bao gồm các thiết bị đặt trong tử cung (IUD) và các thiết bị để chống tăng sản nội mạc tử cung, các vật cấy ghép ống dẫn trứng, bao gồm các dụng cụ triệt sản có thể tháo lắp được, các stent ống dẫn trứng, các cơ thắt nhân tạo và các vật cấy ghép quanh đường tiết niệu đối với chứng không kiềm chế được, các stent niệu quản, các ống thông đặt trong dùng thường xuyên, các dụng cụ nong bàng quang, hoặc các bao hoặc nẹp để mở thông ống dẫn tinh); các vật cấy ghép nhãn khoa (như các vật cấy ghép multino và các vật cấy ghép khác cho chứng glôcôm mạch mới, các thấu kính tiếp xúc giải phóng thuốc đối với mộng thịt, các thanh nẹp đối với trường hợp mở thông túi lệ mũi bị thất bại, các thấu kính tiếp xúc giải phóng thuốc đối với sự tạo mạch mới giác mạc, các vật cấy ghép đối với giác mạc thể chai đường, các thấu kính tiếp xúc giải phóng thuốc đối với các mảnh cấy ghép giác mạc rui ro cao); các thiết bị tai mũi họng (như các mảnh cấy ghép xương nhỏ, các thanh nẹp hình ống Eustachian hoặc các stent đối với viêm tai dính hoặc viêm tai mãn tính là một phương pháp khác của dẫn lưu cấy ghép); các vật cấy ghép phẫu thuật bằng chất dẻo (như chống co cứng sợi phản ứng lại sự cấy ghép vú chứa gel- hoặc nước muối ở dưới cơ ngực hoặc dưới tuyến vú hoặc sau khi mổ vú, hoặc cấy ghép cằm), và các cấy ghép chỉnh hình khác (như các bộ phận giả chỉnh hình gắn bằng xi măng).

Các vật cấy ghép và các thiết bị y tế hoặc phẫu thuật khác có thể được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các dược phẩm theo sáng chế bằng nhiều cách khác nhau, ví dụ như: (a) bằng cách cố định trực tiếp vào vật cấy ghép hoặc thiết bị cấy ghép hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế (như bằng cách phun lên vật cấy ghép hoặc thiết bị cấy ghép màng polyme/thuốc, hoặc bằng cách nhúng vật cấy ghép hoặc thiết bị cấy ghép vào dung dịch polyme/thuốc, hoặc bằng các phương thức tương đương hoặc không tương đương khác); (b) bằng cách phủ lên vật

cây ghép hoặc thiết bị cây ghép một chất như hydrogel sau đó chất này sẽ hấp thụ hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế; (c) bằng cách trộn lẫn sợi đã được bọc hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế (hoặc bản thân polyme được tạo thành sợi) vào vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép; (d) bằng cách lồng vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép vào ống bọc ngoài hoặc lưới có chứa hoặc được bọc hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế; (e) tạo kết cấu cho bản thân vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép có chứa hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế; hoặc (f) bằng cách làm thích ứng theo một cách khác để vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép sẽ giải phóng hợp chất theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, được phẩm này sẽ bám dính chặt vào vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép trong khi lưu giữ và ở thời điểm lồng. Cũng tốt hơn, nếu hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế không bị thoái biến trong khi lưu giữ, trước khi lồng, hoặc khi đã được làm ấm tới nhiệt độ cơ thể sau khi được lồng vào bên trong cơ thể (nếu điều này là cần thiết). Ngoài ra, sẽ tốt hơn nếu lớp phủ vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép trơn nhẵn và đều, có sự phân bố đồng nhất của hợp chất theo sáng chế, đồng thời không làm thay đổi tình trạng của stent. Theo các phương án được ưu tiên theo sáng chế, thiết bị hoặc vật cây ghép theo sáng chế có thể tạo ra sự giải phóng kéo dài, có thể định trước được, đồng nhất hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế vào mô nằm xung quanh vật cây ghép hoặc thiết bị cây ghép ngay sau khi nó được lắp đặt. Đối với các stent trong mạch, ngoài các đặc tính nêu trên, được phẩm theo sáng chế sẽ không làm cho stent tạo đông máu (gây ra sự hình thành các cục máu), hoặc gây ra sự chuyển động rối loạn đáng kể trong dòng máu (bản thân stent có thể gây ra hiện tượng này nếu như nó được bọc).

Trong trường hợp stent, các loại stent khác nhau có thể được nghiên cứu để chứa và/hoặc giải phóng các hợp chất hoặc được phẩm theo sáng chế có trong đó, bao gồm các stent thực quản, stent dạ dày-ruột, stent mạch, stent mật, stent ruột kết, stent tuyến tụy, stent niệu quản và đường tiết niệu, stent tuyến nước mắt, stent ống Eustachian, stent ống dẫn trứng và stent khí quản/phế quản (U.S. Patent No.: 6,515,016). Các stent có thể được chế tạo sẵn từ các nhà cung cấp thương mại, hoặc được chế tạo theo các kỹ thuật đã biết. Ví dụ tiêu biểu về các stent gồm các loại đã được mô tả trong các tài liệu: Patent Mỹ No. 4,768,523, với tên sáng chế "Hydrogel Adhesive"; Patent Mỹ No. 4,776,337, với tên sáng chế "Expandable Intraluminal Graft, and Method and Apparatus for Implanting and Expandable Intraluminal

Graft"; Patent Mỹ No. 5,041,126 với tên sáng chế "Endovascular Stent and Delivery System"; Patent Mỹ No. 5,052,998 với tên sáng chế "Indwelling Stent and Method of Use"; Patent Mỹ No. 5,064,435 với tên sáng chế "Self-Expanding Prosthesis Having Stable Axial Length"; Patent Mỹ No. 5,089,606, với tên sáng chế "Water-insoluble Polysaccharide Hydrogel Foam for Medical Applications"; Patent Mỹ No. 5,147,370, với tên sáng chế "Nitinol Stent for Hollow Body Conduits"; Patent Mỹ No. 5,176,626, với tên sáng chế "Indwelling Stent"; Patent Mỹ No. 5,213,580, với tên sáng chế "Biodegradable Polymeric Endoluminal Sealing Process"; và patent Mỹ No. 5,328,471, với tên sáng chế "Method and Apparatus for Treatment of Focal Disease in Hollow Tubular Organs và Other Tissue Lumens."

Như đã nêu trên, stent được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để loại trừ chứng tắc nghẽn mạch máu và ngăn ngừa sự tái phát hẹp và/hoặc làm giảm mức độ tái phát hẹp. Theo các khía cạnh khác theo sáng chế, các stent được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các dược phẩm theo sáng chế được tạo ra để làm phòng lumen của đường khí đạo của cơ thể. Đặc biệt là, stent có kết cấu gần như hình ống, và bề mặt được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế có thể được lồng vào đường khí đạo, để sao cho đường khí đạo được làm phòng. Theo các phương án nhất định, stent được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để loại trừ các chứng tắc nghẽn mật, dạ dày-ruột, thực quản, khí quản/phế quản, đường tiết niệu hoặc mạch.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các phương pháp điều trị bệnh ung thư bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức (I), như được mô tả ở đây với lượng hữu hiệu trị liệu. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế là hữu ích để điều trị các khối u rắn và không rắn. Cần phải nhận thấy rằng các hợp chất và các dược phẩm có thể được dùng theo phương pháp theo sáng chế, bằng cách sử dụng với lượng bất kỳ và theo đường dùng thuốc bất kỳ hiệu quả để điều trị bệnh ung thư. Do đó, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" được dùng ở đây, để chỉ lượng chất đủ để tiêu diệt hoặc ức chế tăng trưởng của các tế bào mô, hoặc để chỉ lượng đủ để làm giảm sự phát triển của các tế bào mô. Lượng chính xác cần thiết sẽ khác nhau với từng đối tượng, tùy thuộc vào loài, tuổi, và tình trạng chung của đối

tượng, tình trạng bệnh, chất chống ung thư cụ thể, cách thức dùng nó, và tương tự. Tốt hơn, nếu các hợp chất theo sáng chế được bào chế với liều lượng đơn vị để có thể dễ dàng dùng và tính đồng nhất của liều dùng. Thuật ngữ “dạng liều dùng đơn vị” được dùng ở đây để chỉ lượng đơn vị vật lý riêng biệt của tác nhân trị liệu thích hợp cho bệnh nhân cần điều trị. Tuy nhiên, cần hiểu rằng tổng liều dùng hàng ngày của các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế sẽ được quyết định bởi bác sĩ điều trị nằm trong phạm vi điều chỉnh của y học. Mức liều dùng hiệu quả trị liệu cụ thể đối với bệnh nhân hoặc cơ thể cụ thể bất kỳ sẽ tùy thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau bao gồm chứng bệnh cần được điều trị và tình trạng bệnh; hoạt tính của hợp chất cụ thể được dùng; dược phẩm cụ thể được dùng; tuổi, thể trọng, tình trạng sức khỏe, giới tính và chế độ ăn uống của bệnh nhân; thời gian dùng thuốc, phác đồ dùng thuốc, và mức độ thải loại hợp chất cụ thể được dùng; khoảng thời gian điều trị; các thuốc được sử dụng kết hợp với hoặc đồng thời với hợp chất cụ thể được dùng; và các yếu tố tương tự đã biết trong lĩnh vực y học (xem các tài liệu: Goodman and Gilman's, “The Pharmacological Basis of Therapeutics”, Tenth Edition, A. Gilman, J. Hardman and L. Limbird, eds., McGraw-Hill Press, 155-173, 2001).

Theo các phương án nhất định khác, sáng chế đề xuất phương pháp sử dụng các vật cấy ghép và các thiết bị y tế hoặc phẫu thuật khác theo sáng chế được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế. Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp ngăn ngừa sự tái phát hẹp, bao gồm bước lồng stent vào mạch máu đã bị nghẽn, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn được loại trừ và hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được phân phối với lượng đủ hiệu quả để ngăn ngừa sự tái phát hẹp và/hoặc làm giảm mức độ tái phát hẹp. Theo các phương án khác, sáng chế đề xuất phương pháp ngăn ngừa sự tái phát hẹp, bao gồm bước lồng stent vào mạch máu đã bị nghẽn, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn được loại trừ và hợp chất hoặc dược phẩm theo sáng chế được phân phối với lượng đủ hiệu quả để ức chế sự tăng sinh của tế bào cơ trơn.

Theo các khía cạnh khác theo sáng chế, sáng chế đề xuất các phương pháp làm phòng lumen của đường khí đạo của cơ thể, bao gồm bước lồng stent vào trong đường khí đạo, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho đường khí đạo được làm phòng. Theo các phương án nhất định, lumen của đường khí đạo của cơ thể được làm phòng để loại trừ các chứng tắc nghẽn mật, dạ dày-ruột, thực quản, khí quản/phế quản, đường tiết niệu và/hoặc mạch máu.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất phương pháp loại trừ sự tắc nghẽn mật, bao gồm bước lồng stent mật vào đường khí đạo mật, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn mật được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, sự phát triển quá mức khối u của ống mật bình thường dẫn gây ra bệnh vàng da tắc mật tiến triển nguy hiểm tới tính mạng. Nói chung, hệ mật dẫn mật từ gan vào tá tràng thường hay bị tắc nghẽn bởi (1) khối u chứa các tế bào ống mật (ung thư đường mật), (2) khối u lan toả ống mật (như khối u tuyến tụy chẳng hạn), hoặc (3) khối u ảnh hưởng tạo lực ngoài và chèn ép ống mật (như các bướu bạch huyết đã sưng to). Cả hai loại khối u mật cơ bản, cũng như các khối u khác đều dẫn đến chèn ép ống mật có thể được điều trị bằng cách sử dụng các vật cấy ghép stent và các thiết bị phẫu thuật hoặc y tế khác có thể được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) các được phủ theo sáng chế. Một ví dụ về các khối u mật cơ bản là các ung thư tuyến (còn được gọi là các khối u Klatkin khi được tìm thấy ở nhánh rẽ của ống gan bình thường). Các khối u này còn được gọi là các carcinoma mật, carcinoma ống mật chủ, hoặc ung thư tuyến của hệ mật. Các khối u lành có ảnh hưởng tới ống mật (như u tuyến của hệ mật), và trong các trường hợp hiếm gặp, các ung thư biểu mô tế bào vảy của ống mật và các ung thư tuyến của túi mật, cũng có thể dẫn đến chèn ép ống mật và do đó dẫn đến sự tắc nghẽn mật. Sự chèn ép ống mật phổ biến nhất do các khối u gan và tuyến tụy chèn ép và do đó làm tắc nghẽn các ống dẫn. Phần lớn trong số các khối u thuộc tuyến tụy xuất hiện từ các tế bào của ống dẫn tuyến tụy. Đây là một dạng bệnh ung thư có nguy cơ tử vong cao (chiếm 5% trong số các tử vong do ung thư; 26000 trường hợp mắc bệnh mới trong mỗi năm ở Mỹ) có khả năng sống trung bình là 6 tháng và tỷ lệ sống 1 năm chỉ chiếm 10%. Khi các khối u nằm ở phần đầu của tuyến tụy thì chúng thường gây ra sự

tắc nghẽn mật, và điều này làm giảm đáng kể khả năng sống của bệnh nhân. Mặc dù tất cả các dạng khối u tuyến tụy thường được gọi chung là "ung thư biểu mô của tuyến tụy" song nếu phân chia theo các dạng phụ về mô học gồm: ung thư tuyến, ung thư biểu mô dạng adenosquamous, canxinom u tuyến, và ung thư biểu mô tế bào nang. Các khối u gan, như đã nêu trên, cũng có thể dẫn đến sự chèn ép ống mật, và do đó gây ra sự tắc nghẽn ống mật.

Theo các phương án nhất định, đầu tiên stent mật được lồng vào đường khí đạo mật theo một trong vài cách: từ đầu trên bằng cách lồng đầu nhọn qua thành bụng và qua gan (mật đổ qua gan dưới da hoặc "PTC"); từ đầu dưới bằng cách đưa ống thông dò ống mật qua ống nội soi được lồng qua mồm, dạ dày, và tá tràng (mật đổ ngược nội soi hoặc "ERCP"); hoặc bằng cách rạch trực tiếp trong quá trình phẫu thuật. Theo các phương án nhất định, việc kiểm tra trước khi lồng stent, PTC, ERCP, hoặc đánh giá bằng mật trực tiếp ở thời điểm phẫu thuật được thực hiện để xác định vị trí thích hợp để lồng stent. Sau đó, dây dẫn hướng được đưa lên qua vị trí thương tổn, và trên đó ống thông phân phối được chuyển vào để cho phép lồng stent ở dạng xếp của nó. Nếu việc kiểm tra chẩn đoán là phương pháp PTC, thì dây dẫn hướng và ống thông phân phối được lồng qua thành bụng, nhưng nếu việc chẩn đoán ban đầu bằng phương pháp ERCP thì stent có thể được lồng vào qua đường miệng. Sau đó, stent có thể được định vị bằng cách kiểm soát bằng X quang, ống nội soi, hoặc quan sát trực tiếp đặc biệt là chú ý đến đoạn thu hẹp trong ống mật. Sau đó, ống thông phân phối được lấy ra để lại stent dưới dạng ống chống để giữ ống mật ở trạng thái thông. Một phép mật đồ nữa có thể được thực hiện để xác định chắc chắn rằng stent đã được định vị một cách thích hợp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để loại trừ sự tắc nghẽn thực quản, bao gồm lồng stent thực quản vào thực quản, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn thực quản được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, thực quản là một ống rộng vận chuyển thức ăn và các chất lỏng từ miệng xuống dạ dày. Bệnh ung thư thực quản hoặc sự di căn của bệnh ung thư có nguồn gốc từ các cơ quan liên kề (như ung thư dạ dày hoặc phổi chẳng hạn) dẫn đến không thể nuốt thức ăn hoặc nước bọt. Theo các phương án nhất định, việc kiểm tra trước khi lồng stent, thường là uống bari hoặc nội

soi được thực hiện để xác định vị trí thích hợp để lồng stent. Sau đó, ống thông hoặc ống nội soi được đặt vào qua mồm, và dây dẫn hướng được ấn qua chỗ chẹn. Ống thông phân phối stent được chuyển trên dây dẫn hướng dưới sự giám sát bằng X quang hoặc nội soi, và stent được đặt một cách chính xác ngang qua chỗ thu hẹp trong thực quản. Việc kiểm tra sau khi lồng stent, thường là uống barium và chụp X quang, có thể được áp dụng để xác nhận đã định vị thích hợp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp loại trừ sự tắc nghẽn ruột kết, bao gồm bước lồng stent ruột kết vào ruột kết, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn ruột kết được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, ruột kết là một ống rộng vận chuyển thức ăn đã tiêu hoá và chất thải từ ruột non xuống hậu môn. Bệnh ung thư trực tràng và/hoặc sự di căn của bệnh ung thư ruột kết có nguồn gốc từ các cơ quan liên kề (như ung thư tử cung, buồng trứng, bàng quang) dẫn đến khó có thể bài tiết phân từ ruột. Theo các phương án nhất định, việc kiểm tra trước khi lồng stent, thường là chụp bằng bari hoặc soi ruột kết được thực hiện để xác định vị trí thích hợp để lồng stent. Sau đó, ống thông hoặc ống nội soi có thể được đặt qua mồm, và dây dẫn hướng được ấn qua chỗ chẹn. Ống thông phân phối stent được chuyển trên dây dẫn hướng dưới sự giám sát bằng X quang hoặc nội soi, và stent được đặt chính xác ngang qua chỗ thu hẹp trong ruột kết hoặc trực tràng. Việc kiểm tra sau khi lồng stent, thường là chụp bằng bari và chụp X quang, có thể được áp dụng để xác nhận đã định vị thích hợp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để loại trừ sự tắc nghẽn khí quản/phế quản, bao gồm bước lồng stent khí quản/phế quản vào khí quản hoặc phế quản, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho khí quản/phế quản obstruction được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, khí quản và phế quản là các ống mang không khí từ mồm và mũi vào phổi. Sự chẹn khí quản do bệnh ung thư, sự di căn do bệnh ung thư có nguồn gốc từ các cơ quan liên kề (như bệnh ung thư phổi), hoặc xẹp khí quản hoặc phế quản do chứng nhuyễn sụn (sự suy yếu của các vòng sụn) dẫn đến khó thở. Theo các phương án nhất định, việc kiểm tra trước khi lồng stent, thường là nội soi, được thực hiện để xác định vị trí thích hợp để lồng stent. Sau đó, ống thông hoặc ống nội soi được đặt qua

miệng, và dây dẫn hướng được ấn lên qua chỗ chẹn. Sau đó, ống thông phân phối được chuyển trên dây dẫn hướng để lồng stent đã làm xẹp. Stent này được đặt dưới sự giám sát bằng X quang hoặc nội soi để nó một cách chính xác ngang qua chỗ thu hẹp. Sau đó, ống thông phân phối có thể được lấy ra để lại stent làm nhiệm vụ chống đỡ tại đó. Việc kiểm tra sau khi lồng stent, thường là soi phế quản có thể được áp dụng để xác nhận đã định vị thích hợp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để loại trừ sự tắc nghẽn đường tiết niệu, bao gồm bước lồng stent đường tiết niệu vào đường tiết niệu, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn đường tiết niệu được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, đường tiết niệu là một ống dẫn lưu từ bàng quang qua dương vật. Sự thu hẹp bởi tác động ngoại lai của đường tiết niệu do ung thư tuyến tiền liệt, do sự phình to của ung thư tuyến tiền liệt, thường rất hay xuất hiện ở đàn ông trên 60 tuổi và dẫn đến khó bài tiết. Theo các phương án nhất định, việc kiểm tra trước khi lồng stent, thường là nội soi hoặc niệu đồ được thực hiện đầu tiên để xác định vị trí thích hợp để lồng stent, stent này nằm trên cơ vòng đường tiết niệu ngoài ở đầu dưới, và sát với chỗ thắt bàng quang ở đầu trên. Sau đó, ống thông hoặc ống nội soi được đặt qua lỗ dương vật và dây dẫn hướng được ấn lên vào bàng quang. Sau đó, ống thông phân phối được chuyển trên dây dẫn hướng để lồng stent. Sau đó, ống thông phân phối được lấy ra, và stent phồng lên tại chỗ. Việc kiểm tra sau khi lồng stent, thường là nội soi hoặc niệu đồ ngược, có thể được áp dụng để xác nhận đã định vị thích hợp.

Theo các phương án nhất định, sáng chế đề xuất các phương pháp để loại trừ sự tắc nghẽn mạch, bao gồm bước lồng stent mạch vào mạch máu, stent này có kết cấu gần như hình ống, bề mặt của cấu trúc này được phủ (hoặc nếu không thì thích ứng để giải phóng) hợp chất hoặc được phủ theo sáng chế, để sao cho sự tắc nghẽn mạch được loại trừ. Nói một cách ngắn gọn, stents có thể được đặt trong các mạch máu khác nhau, cả ở động mạch lẫn tĩnh mạch, để tránh chứng thu hẹp tái phát ở vị trí có u mạch đã thương tổn, để điều trị sự thu hẹp có thể là do thất bại sau khi xử lý tạo hình mạch, và để điều trị sự thu hẹp sau khi phẫu thuật (như chứng hẹp mô ghép thẩm tách). Các vị trí thích hợp gồm, nhưng không giới hạn ở, các động mạch hồi tràng, thận và động mạch vành, các tĩnh mạch trên, và trong các mô ghép thẩm tách. Theo

các phương án nhất định, sự chụp mạch bằng tia X được thực hiện đầu tiên để khoanh vùng vị trí để đặt stent. Việc này được thực hiện bằng cách tiêm thuốc chặn bức xạ tương phản qua ống thông lồng vào động mạch hoặc tĩnh mạch sau đó tiến hành chụp X quang. Sau đó, ống thông được lồng vào dưới da hoặc bằng cách phẫu thuật vào động mạch đùi, động mạch cánh tay, tĩnh mạch đùi, hoặc tĩnh mạch cánh tay, và được ấn vào mạch máu thích hợp bằng cách dẫn nó đi qua hệ mạch máu dưới sự điều khiển bằng huỳnh quang. Sau đó, stent này có thể được đặt ngang qua chỗ hẹp của mạch. Mạch đồ sau khi lồng stent cũng có thể được áp dụng để xác nhận đã định vị thích hợp.

Ngoài ra, sau khi bào chế với một lượng chất mang được dụng thích hợp trong một liều dùng mong muốn, các dược phẩm theo sáng chế có thể được dùng cho người và các động vật khác qua các đường miệng, trực tràng, ngoài ruột, trong bể chứa, trong âm đạo, trong màng bụng, khu trú (thuốc dùng dưới các dạng bột, thuốc mỡ, hoặc thuốc giọt), trong miệng, dưới dạng thuốc xịt họng hoặc mũi, hoặc tương tự, tùy thuộc vào tình trạng bệnh cần được điều trị. Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng với liều dùng nằm trong khoảng từ 0,001mg/kg tới 50mg/kg, từ 0,01mg/kg tới 25mg/kg, hoặc từ 0,1mg/kg tới 10mg/kg thể trọng của đối tượng trong một ngày, một hoặc nhiều lần trong ngày, để đạt được hiệu quả trị liệu mong muốn. Cũng cần phải nhận thấy rằng các liều dùng nhỏ hơn 0,001mg/kg hoặc lớn hơn 50mg/kg (như nằm trong khoảng 50-100mg/kg chẳng hạn) có thể được dùng cho đối tượng điều trị. Theo các phương án nhất định, các hợp chất được dùng qua các đường miệng hoặc ngoài ruột.

Các dạng liều dùng lỏng để dùng qua đường miệng gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các nhũ tương, vi nhũ tương, dung dịch, hỗn dịch, xirô và cồn ngọt được dụng. Ngoài các hoạt chất, các dạng liều dùng lỏng có thể chứa các chất pha loãng trợ thường được dùng trong lĩnh vực kỹ thuật này như nước các dung môi khác, các chất hoà tan và các chất nhũ hoá như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, propylen glycol, 1,3-butylen glycol, đimetylformamit, dầu (cụ thể là các dầu hạt bông, lạc, ngũ cốc, mầm, ôliu, hương hải ly và vùng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và các este axit béo của sorbitan, và các hỗn hợp của chúng. Ngoài các chất pha loãng trợ, các dược

phẩm dùng qua đường miệng cũng có thể còn gồm các tá dược như các chất thấm ướt, các chất nhũ hoá và tạo lũng, các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo mùi thơm.

Các chế phẩm có thể tiêm truyền được, như các hỗn dịch trong dầu hoặc trong nước có thể tiêm truyền được tiệt trùng có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này bằng cách sử dụng các chất thấm ướt hoặc phân tán và các chất tạo lũng thích hợp. Các chế phẩm có thể tiêm truyền được tiệt trùng cũng có thể là hỗn dịch, nhũ tương hoặc dung dịch có thể tiêm truyền được tiệt trùng trong dung môi hoặc chất pha loãng có thể dùng ngoài ruột được, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi có thể dùng được có thể kể đến nước, dung dịch Ringer, U.S.P. và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, các dầu không bay hơi, tiệt trùng được dùng một cách thông thường làm dung môi hoặc môi trường tạo lũng. Nhằm mục đích này, dầu không bay hơi bất kỳ có thể được dùng gồm các mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic được sử dụng để bào chế các chế phẩm tiêm truyền.

Các chế phẩm có thể tiêm truyền được có thể được thanh trùng, như bằng cách lọc qua bộ lọc ức chế vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các chất tiệt trùng ở dạng hỗn hợp rắn tiệt trùng được có thể được hoà tan hoặc phân tán trong nước tiệt trùng hoặc môi trường có thể tiêm truyền được tiệt trùng khác trước khi sử dụng.

Nhằm kéo dài tác dụng của thuốc, thường được mong muốn nếu làm chậm sự hấp thu của thuốc sau khi tiêm truyền dưới da hoặc tĩnh mạch. Điều này có thể thực hiện được bằng cách sử dụng hỗn dịch lỏng hoặc chất liệu tinh thể hoặc vô định hình có độ tan kém trong nước. Trong trường hợp này, tốc độ hấp thu thuốc phụ thuộc vào tốc độ tan rã của nó, bản thân tốc độ này lại phụ thuộc vào kích thước tinh thể và dạng tinh thể. Theo cách khác, sự hấp thu kéo dài của dạng thuốc được dùng ngoài ruột đạt được bằng cách hoà tan hoặc tạo lũng trong chất dẫn thuốc dạng dầu. Các dạng bao gói có thể tiêm truyền được được chế tạo bằng cách tạo ra các nền vi nang của thuốc trong các polyme có thể thoái biến sinh học như polylactit-polyglycolit. Tùy thuộc vào tỷ lệ giữa thuốc và polyme và bản chất của polyme cụ thể được dùng, tốc độ giải phóng thuốc có thể được khống chế. Các ví dụ về các polyme có thể thoái biến sinh học gồm (poly(orthoeste) và poly(anhydrua). Các chế phẩm có thể tiêm truyền được

bao gói cũng có thể được bào chế bằng cách bẫy thuốc trong các liposom hoặc các vi nhũ tương thích với các mô cơ thể.

Tốt hơn, nếu các dược phẩm để dùng qua đường trực tràng hoặc âm đạo là các thuốc đạn có thể được bào chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với các chất mang hoặc tá dược không gây kích thích phù hợp như mỡ cacao, polyetylen glycol hoặc sáp ở thể rắn ở nhiệt độ môi trường nhưng ở thể lỏng ở nhiệt độ thân thể và do đó nóng chảy trong khu vực âm đạo hoặc trực tràng và giải phóng hoạt chất.

Các dạng liều dùng rắn để dùng qua đường miệng gồm các viên nang, viên nén, viên thuốc to, bột, và hạt. Trong các dạng liều dùng rắn như vậy, hoạt chất được trộn với ít nhất một chất mang, tá dược trợ như natri xitrat hoặc đicanxi phosphat và/hoặc a) các chất độn hoặc chất độn mạch như các tinh bột, lactoza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) các chất liên kết như carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidion, sucroza, và acaxia, c) các chất làm ẩm như glyxerol, d) các tác nhân tiêu hoá như aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai hoặc sắn, axit alginic, các silicat nhất định, và natri cacbonat, e) các chất hãm dung dịch như parafin, f) các chất tăng cường hấp thu như các hợp chất amoni bậc bốn, g) các chất làm ướt như rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) các chất hấp thụ như caolan và sét bentonit, và i) các chất bôi trơn như bột tan, canxi stearat, magie stearat, các polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, và các hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp các viên nang, viên nén và viên thuốc to, dạng liều dùng cũng có thể gồm các chất đệm.

Các dược phẩm rắn có dạng tương tự cũng có thể được dùng làm các chất làm đầy trong các bao nang gelatin mềm hoặc cứng bằng cách sử dụng các tá dược như vậy như lactoza hoặc sữa có đường cũng như polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và tương tự. Các dạng liều dùng rắn của các viên nén, thuốc kẹo, viên nang, viên thuốc to, và hạt có thể được bào chế có các lớp bọc và vỏ như các lớp bọc tan trong ruột và các lớp bọc khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Tuy ý, chúng có thể còn chứa các tác nhân tạo đục và cũng có thể chứa thành phần để chỉ hoặc ưu tiên giải phóng (các) hoạt chất, trong một phần nhất định của đường tiêu hoá, một cách tùy ý, là theo phương thức kéo dài. Các ví dụ về các chất kết gắn có thể được sử dụng gồm các chất polyme và sáp. Các dược phẩm rắn có dạng tương tự

cũng có thể được dùng làm các chất làm đầy trong các bao nang gelatin mềm hoặc cứng bằng cách sử dụng các tá dược như vậy như lactoza hoặc sữa có đường cũng như polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và tương tự.

Các hoạt chất cũng có thể được bào chế ở dạng bao vi nang với một hoặc nhiều tá dược như đã nêu trên. Các dạng liều dùng rắn của các viên nén, kết nang, viên nhộng, viên thuốc to, và hạt có thể được bào chế có các lớp bọc và vỏ như các lớp bọc tan trong ruột, các lớp bọc không chế giải phóng thuốc và các lớp bọc khác đã biết trong lĩnh vực bào chế thuốc. Trong các dạng liều dùng rắn như vậy, hoạt chất có thể được trộn với ít nhất một chất pha loãng trợ như sucroza, lactoza và tinh bột. Như thông thường, các dạng liều dùng như vậy cũng có thể gồm các chất bổ sung khác với chất loãng trợ, như các chất bôi trơn tạo viên nén lubricants và các chất phụ gia tạo viên nén khác như magie stearat và xenluloza vi tinh thể. Trong trường hợp các viên nang, viên nén và viên thuốc to, các dạng liều dùng cũng có thể gồm các chất đệm. Tuy ý, chúng có thể còn chứa các tác nhân tạo đục và cũng có thể chứa thành phần để chỉ hoặc ưu tiên giải phóng (các) hoạt chất, trong một phần nhất định của đường tiêu hoá, một cách tùy ý, là theo phương thức kéo dài. Các ví dụ về các chất kết dính có thể được sử dụng gồm các chất polyme và sáp.

Các dạng liều dùng để dùng cục bộ hoặc qua chân bì hợp chất theo sáng chế này gồm các thuốc mỡ, bột hồ, kem bôi, thuốc xức da, gel, bột, dung dịch, thuốc xịt, thuốc xông hoặc miếng dán. Hoạt chất được trộn lẫn dưới các điều kiện vô trùng với chất mang được dụng và các chất bảo quản cần thiết bất kỳ hoặc chất đệm nếu cần. Các chế phẩm dùng qua đường mắt, thuốc nhỏ tai, và các thuốc nhỏ mắt cũng được dự liệu nằm trong phạm vi của sáng chế. Ngoài ra, sáng chế bao gồm việc sử dụng các tấm dán qua da, có ưu điểm bổ sung là tạo ra sự phân phối có kiểm soát hợp chất vào cơ thể. Các dạng liều dùng như vậy được tạo ra bằng cách hoà tan hoặc phân tán hợp chất trong môi trường thích hợp. Các chất tăng cường hấp thu cũng có thể được sử dụng để nâng cao thông lượng của hợp chất qua da. Tốc độ này có thể được khống chế bằng cách tạo ra màng không chế tốc độ hoặc bằng cách phân tán hợp chất này trong nền polyme hoặc gel.

Điều cũng cần phải nhận thấy rằng các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế và được dùng trong các phép trị liệu kết hợp, tức là các hợp

chất và các dược phẩm có thể được bào chế cùng với hoặc được dùng đồng thời với, trước khi, hoặc sau đó, với một hoặc nhiều các chất trị liệu hoặc phương pháp trị liệu y học được mong muốn khác. Sự kết hợp các phép trị liệu cụ thể (các phép trị liệu hoặc phương pháp) để dùng trong một chế độ kết hợp sẽ phải tính đến sự tương thích của các phép trị liệu và/hoặc phương pháp được mong muốn và tác dụng trị liệu được mong muốn cần đạt được. Điều cũng cần phải nhận thấy rằng các phép trị liệu được dùng có thể đạt được tác dụng mong muốn đối với cùng một triệu chứng (ví dụ, hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với các chất chống ung thư khác), hoặc chúng có thể đạt được các tác dụng khác nhau (như không chế các tác dụng bất lợi bất kỳ). Ví dụ, các phép trị liệu khác hoặc các chất chống ung thư khác có thể được sử dụng kết hợp với các chất chống ung thư theo sáng chế gồm phẫu thuật, xạ trị liệu (một vài ví dụ như, xạ trị bằng bức xạ gamma, xạ trị bằng chùm tia neutron, xạ trị bằng chùm tia điện tử, trị liệu proton, trị liệu bằng tia phóng xạ để gần, và đồng vị phóng xạ toàn thân không kể những loại khác), trị liệu nội tiết, các biến đổi đáp lại sinh vật (các interferon, interleukin, và các yếu tố hoại tử u (TNF) không kể những loại khác), tạo thân nhiệt cao và hạ thân nhiệt lạnh, các chất làm suy giảm các tác dụng bất lợi bất kỳ (như thuốc chống nôn chẳng hạn), và các thuốc hoá trị liệu đã được chấp thuận khác gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các thuốc alkyl hoá (mechlorethamine, chlorambucil, Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide), các chất chống chuyển hoá (Methotrexate), các chất đối kháng purin và các chất đối kháng pyrimidin (6-Mercaptopurine, 5-Fluorouracil, Cytarabine, Gemcitabine), các thuốc độc dạng thoi (Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine, Paclitaxel), các podophylotoxin (Etoposide, Irinotecan, Topotecan), các kháng sinh (Doxorubicin, Bleomycin, Mitomycin), các nitrosoure (Carmustine, Lomustine), các ion vô cơ (Cisplatin, Carboplatin), các enzym (Asparaginase), và các hoocmon (Tamoxifen, Leuprolide, Flutamide, và Megestrol) và không kể những loại khác. Để xem xét một cách toàn diện hơn các phép trị liệu ung thư đã được cập nhật, hãy xem tài liệu: Merck Manual, Seventeenth Ed. 1999. Ngoài ra, có thể xem trong các trang web: National Cancer Institute (NCI) (www.nci.nih.gov) và Food and Drug Administration (FDA) liệt kê danh mục các thuốc chữa ung thư đã được FDA phê chuẩn (www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe – xem Appendix A).

Theo các phương án nhất định, các dược phẩm theo sáng chế còn gồm một hoặc nhiều hoạt chất trị liệu bổ sung (như hoá trị liệu và/hoặc tạm trị chẳng hạn). Trong các phương án theo sáng chế, thuật ngữ “tạm trị” để chỉ việc điều trị nhằm mục đích làm giảm nhẹ dấu hiệu của bệnh và/hoặc các tác dụng phụ của chế độ trị liệu, nhưng không thể trị bệnh. Ví dụ, việc điều trị tạm trị bao gồm các thuốc giảm đau, thuốc chống nôn và các thuốc chống say xe. Ngoài ra, tất cả các phương pháp hoá trị liệu, xạ trị liệu và phẫu thuật có thể được sử dụng để tạm trị (tức là để làm giảm các dấu hiệu bệnh khi không điều trị; như để làm nhỏ lại các khối u và làm giảm bớt áp lực, sự chảy máu, đau và các dấu hiệu khác của bệnh ung thư).

Các bộ kit điều trị

Theo các phương án khác, sáng chế này đề cập tới bộ kit để thực hiện một cách thông thường và hiệu quả các phương pháp theo sáng chế này. Nói chung, hộp hoặc bộ kit chứa dược phẩm gồm một hoặc nhiều lọ đựng một hoặc nhiều thành phần của các dược phẩm theo sáng chế. Các bộ kit như vậy đặc biệt thích hợp để phân phối các dạng rắn dùng qua đường miệng như các viên nén hoặc viên nang. Tốt hơn, nếu bộ kit như vậy gồm nhiều liều dùng đơn vị, và có thể còn gồm một bảng định sẵn các liều dùng phân cấp theo mục đích sử dụng của chúng. Nếu muốn, có thể có phương tiện ghi nhớ, như ở dạng số, chữ viết tắt, hoặc các ký hiệu khác hoặc có tờ phác đồ điều trị, định rõ các ngày điều trị trong thời hạn điều trị trong đó các liều dùng có thể có thể được dùng. Theo cách khác, các liều dùng thuốc trấn yên, hoặc phần bổ sung chế độ ăn chứa canxi, ở dạng tương tự hoặc khác hẳn với các liều dùng của các dược phẩm, có thể được đưa vào để tạo ra bộ kit trong đó liều dùng được đưa ra với lượng dùng hàng ngày. Một cách tùy ý, kèm theo (các) lọ đựng có thể là tờ hướng dẫn sử dụng có nội dung theo quy định bắt buộc của cơ quan có thẩm quyền đối với của nhà sản xuất, người sử dụng hoặc nhà phân phối sản phẩm thuốc, trong đó đưa ra khuyến cáo của hãng sản xuất, người sử dụng hoặc hãng phân phối đối với việc dùng thuốc ở người.

Các phương án tương đương

Các ví dụ tiêu biểu dưới đây chỉ nhằm mục đích minh hoạ sáng chế, và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Thực tế là, ngoài các phương án được mô tả ở đây, từ phần mô tả này bao gồm các ví dụ dưới đây và các tài liệu khoa học và patent đã nêu trong phần mô tả, các biến thể khác nhau của sáng chế và nhiều phương án khác của chúng sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Cũng chắc chắn là nội dung của các tài liệu được đưa ra ở đây bằng cách viện dẫn chỉ nhằm mục đích minh hoạ tình trạng kỹ thuật của sáng chế.

Các ví dụ dưới đây chứa các thông tin bổ sung quan trọng, các minh hoạ và hướng dẫn có thể được làm thích ứng với thực tế của sáng chế này trong các phương án khác nhau và các phương án tương đương của chúng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này với hiểu biết từ tài liệu chuyên ngành về hoá học peptit đã được chứng minh rõ ràng, kết hợp với các thông tin đưa ra ở đây sẽ dễ dàng biết được các phương pháp tổng hợp, các nhóm bảo vệ, và các nguyên liệu khác và các phương pháp thường được dùng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế.

Các tài liệu tham khảo khác nhau được trích dẫn cung cấp các thông tin cơ bản hữu ích để điều chế các hợp chất tương tự với các hợp chất theo sáng chế được mô tả ở đây hoặc các chất trung gian có liên quan, cũng như thông tin về các chế phẩm, việc sử dụng, và đường dùng các hợp chất như vậy có thể là có lợi.

Ngoài ra, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dựa vào các ví dụ và hướng dẫn cụ thể được đưa ra trong bản mô tả này liên quan đến các hợp chất khác nhau và các chất trung gian của chúng làm ví dụ.

Các hợp chất theo sáng chế và việc điều chế chúng có thể được hiểu rõ hơn qua các ví dụ minh hoạ một số quy trình được sử dụng hoặc để điều chế các hợp chất. Tuy nhiên, điều chắc chắn là các ví dụ này không nhằm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế. Các biến thể theo sáng chế, hiện đã biết hoặc sẽ được phát triển tiếp đều được xem là nằm trong phạm vi của sáng chế như được mô tả ở đây và trong Yêu cầu bảo hộ dưới đây.

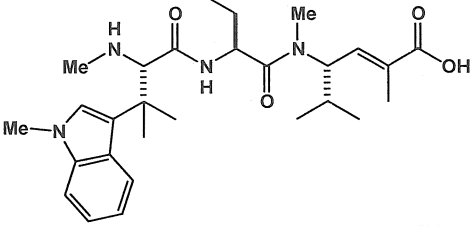
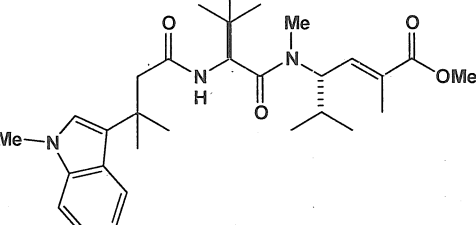
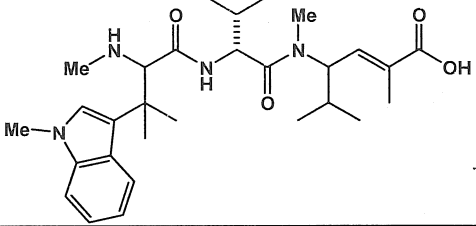
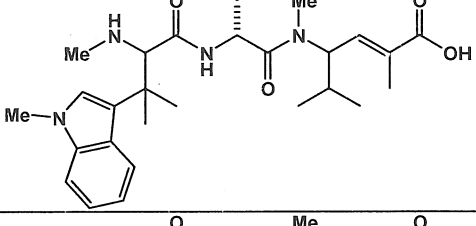
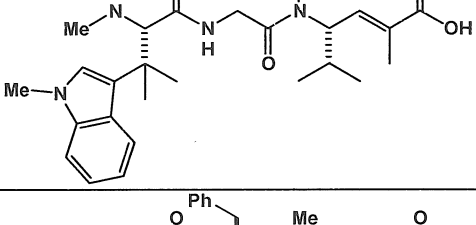
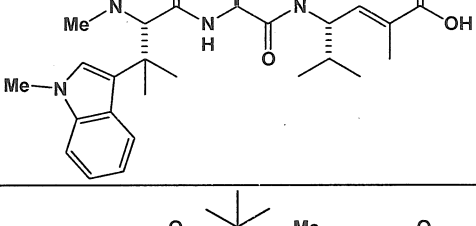
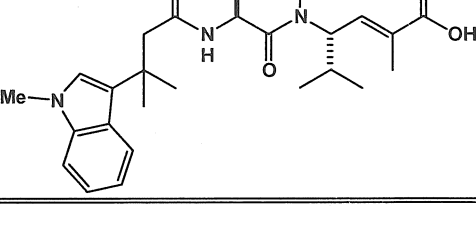
Theo sáng chế, các kỹ thuật có thể áp dụng được bất kỳ có thể được sử dụng để tạo ra hoặc điều chế các hợp chất theo sáng chế hoặc các dược phẩm chứa chúng. Ví dụ, các phương pháp tổng hợp trong pha dung dịch khác nhau như các phương pháp được mô tả một cách chi tiết ở dưới có thể được sử dụng. Theo cách khác hoặc ngoài ra, các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật tổng hợp bất kỳ, các phương pháp tổng hợp song song và/hoặc trong pha rắn đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

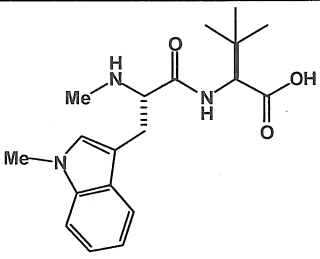
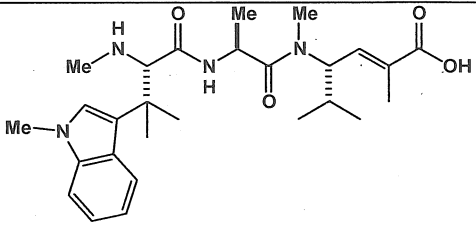
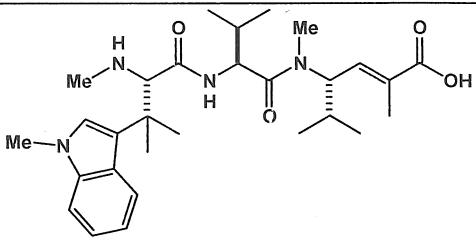
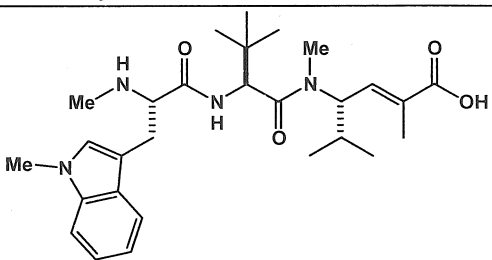
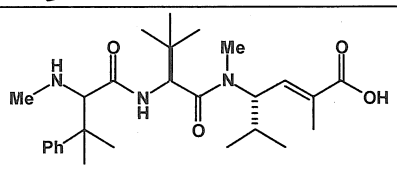
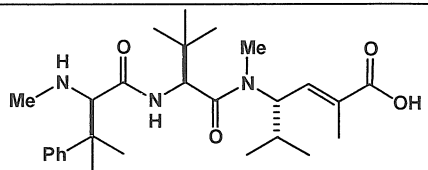
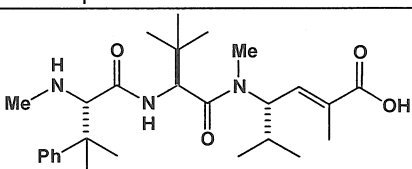
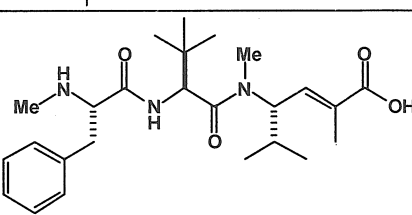
Như được mô tả dưới đây, điều chắc chắn là các hợp chất khác nhau theo sáng chế có thể được tổng hợp theo các phương pháp đã mô tả ở đây. Các nguyên liệu và các chất phản ứng được sử dụng để điều chế các hợp chất này hoặc là có sẵn từ các nhà cung cấp thương mại như hãng Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI), Bachem (Torrance, CA), Sigma (St. Louis, MO), hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này theo các quy trình đã nêu trong các tài liệu viện dẫn như: Fieser and Fieser 1991, "Reagents for Organic Synthesis", vols 1-17, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; Rodd 1989 "Chemistry of Carbon Compounds", vols. 1-5 and supps, Elsevier Science Publishers, 1989; "Organic Reactions", vols 1-40, John Wiley and Sons, New York, NY, 1991; March 2001, "Advanced Organic Chemistry", 5th ed. John Wiley and Sons, New York, NY; và Larock 1990, "Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations", 2nd ed. VCH Publishers. Các sơ đồ này chỉ để minh họa một số phương pháp có thể tổng hợp được các hợp chất theo sáng chế, và các cải biến khác nhau của các sơ đồ này có thể được tạo ra và sẽ được thừa nhận bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có quan tâm đến phần mô tả.

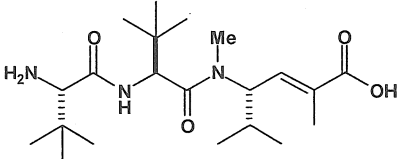
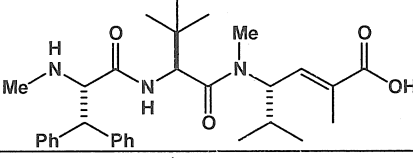
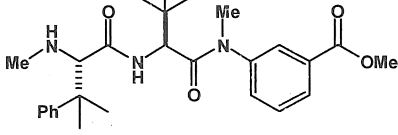
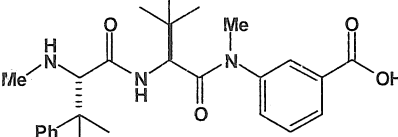
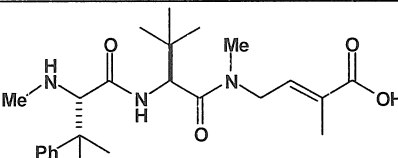
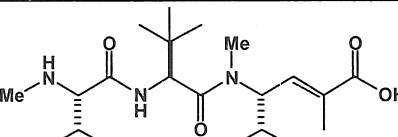
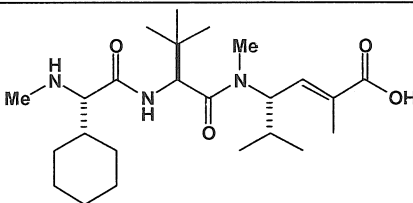
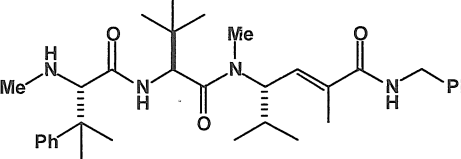
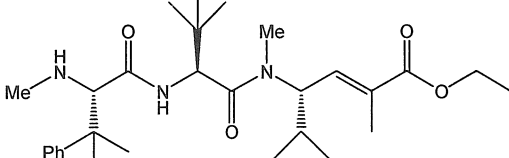
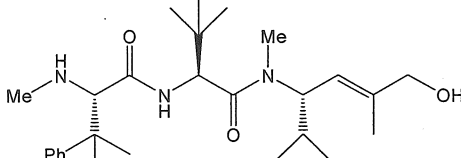
Các nguyên liệu, các chất trung gian, và các hợp chất theo sáng chế có thể được phân lập và tinh chế bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường, bao gồm lọc, chưng cất, kết tinh, sắc ký, và tương tự. Chúng có thể được xác định rõ bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường, bao gồm các hằng số vật lý và các dữ liệu quang phổ.

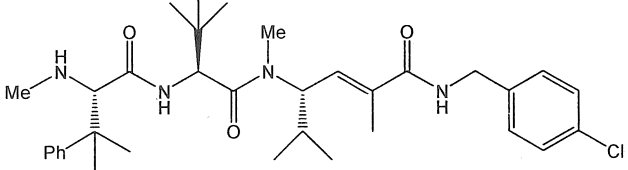
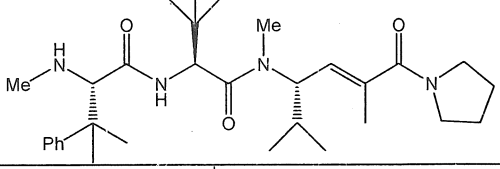
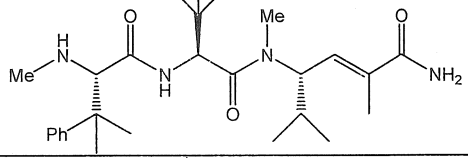
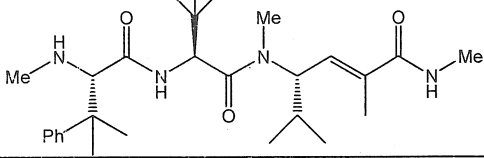
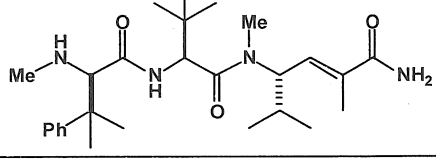
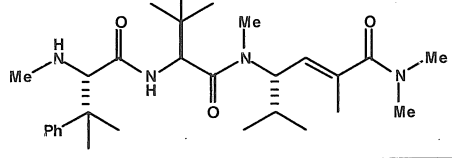
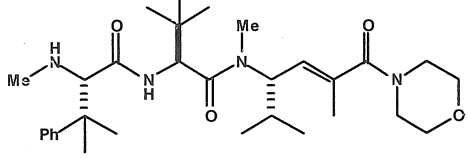
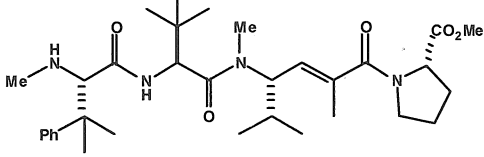
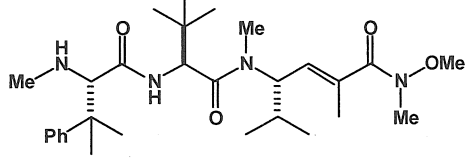
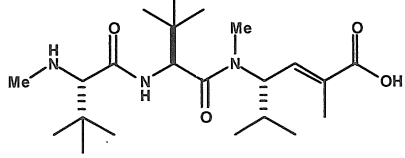
Các hợp chất theo sáng chế nhất định làm ví dụ được liệt kê ở dưới và được phân biệt bởi các số chỉ dẫn hợp chất như đã chỉ ra.

Hợp chất	Công thức
ER-803840 (HEMIASTERLIN)	
ER-803887	
ER-803888	
ER-803889	
ER-803890	
ER-803921	

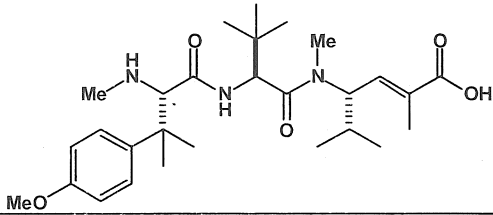
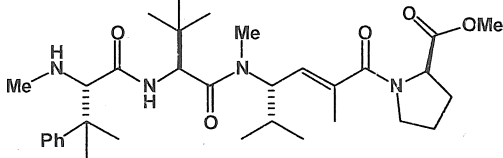
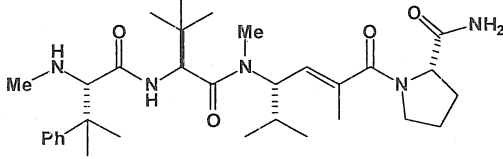
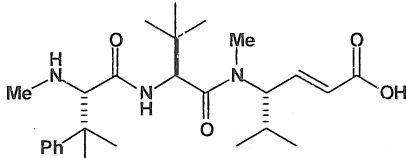
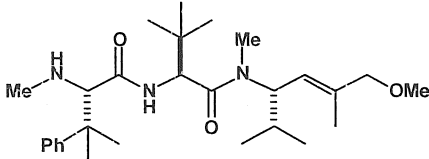
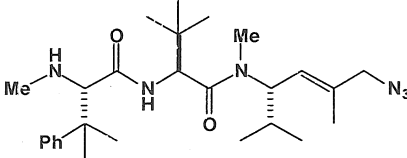
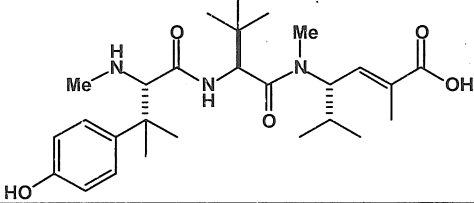
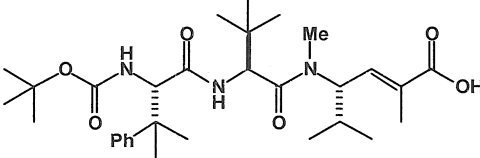
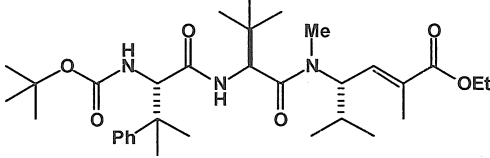
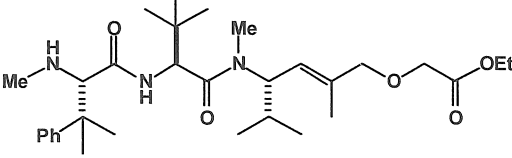
ER-803995	
ER-803996	
ER-803997 Chất đồng phân không đối quang có Rf cao hơn	
ER-803998 Chất đồng phân không đối quang có Rf thấp hơn	
ER-803999	
ER-804000	
ER-804001	

ER-804002	
ER-804332	
ER-804333	
ER-804334	
ER-804635	
ER-804636	
ER-804762	
ER-805206	

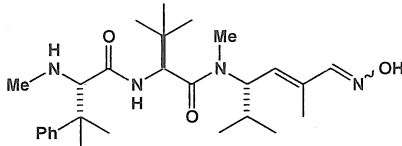
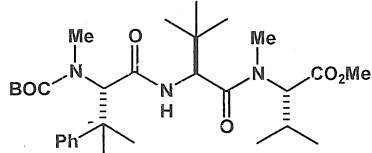
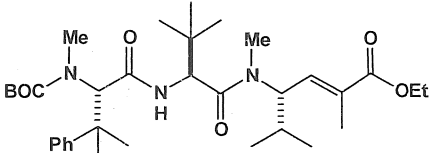
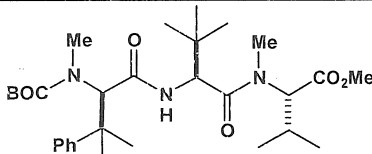
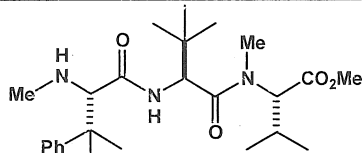
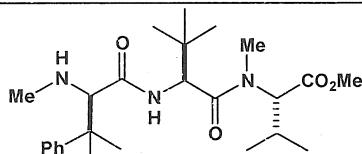
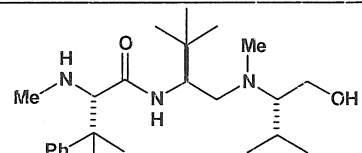
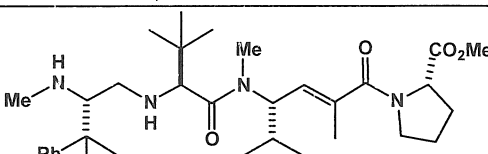
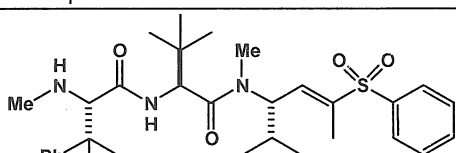
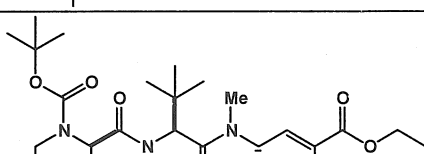
ER-805230	
ER-805231	
ER-805257	
ER-805258	
ER-805268	
ER-805316	
ER-805324	
ER-805532	
ER-805590	
ER-805594	

ER-805599	
ER-805697	
ER-805701	
ER-805711	
ER-805713	
ER-805734	
ER-805735	
ER-805736	
ER-805738	
ER-805847	

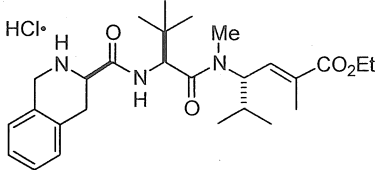
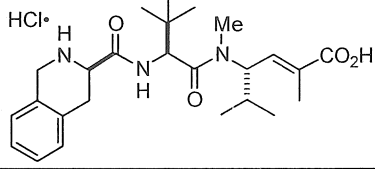
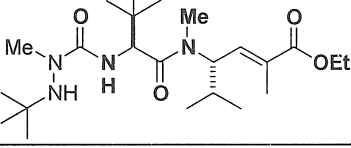
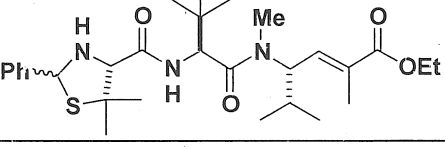
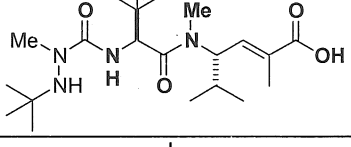
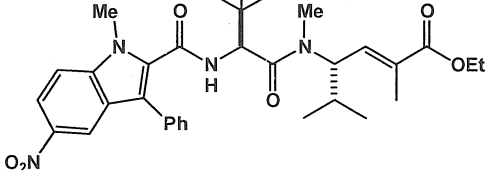
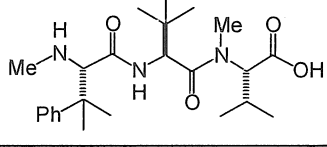
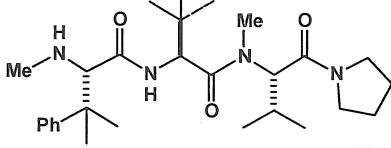
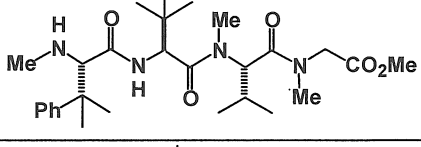
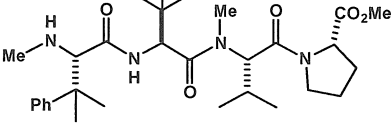
ER-805865	
ER-805876	
ER-805913	
ER-805914	
ER-805925	
ER-805938	
ER-805968	
ER-805974	
ER-806004	

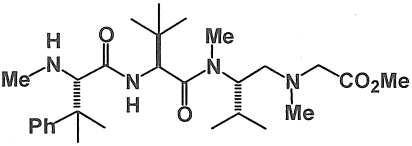
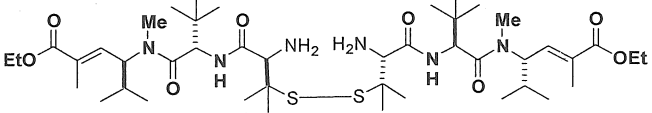
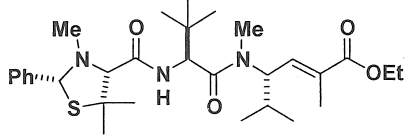
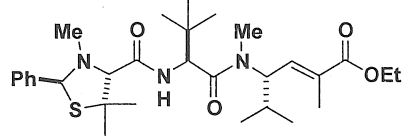
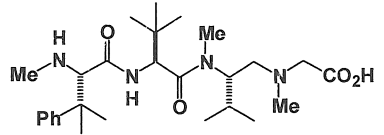
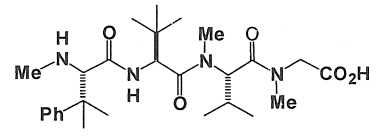
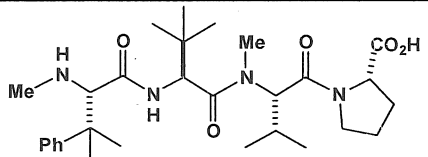
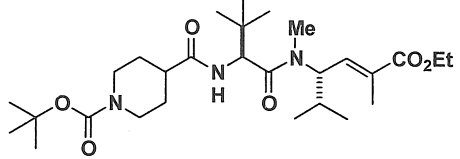
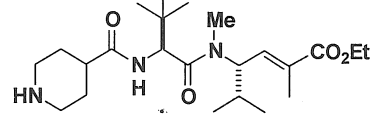
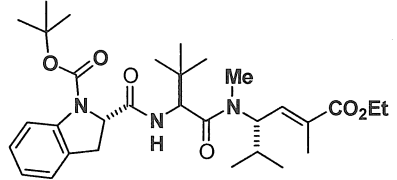
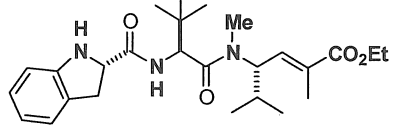
ER-806005	
ER-806021	
ER-806022	
ER-806023	
ER-806031	
ER-806032	
ER-806073	
ER-806085	
ER-806086	
ER-806105	

ER-806110	
ER-806119	
ER-806135	
ER-806147	
ER-806180	
ER-806223	
ER-806318	
ER-806356	
ER-806371	

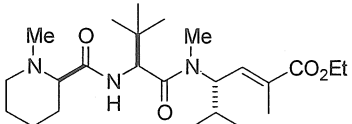
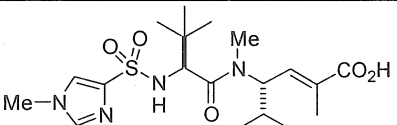
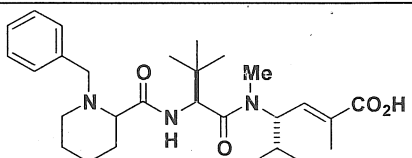
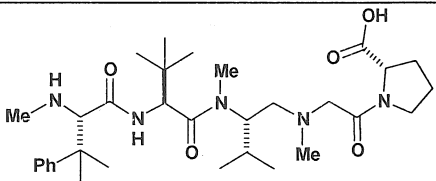
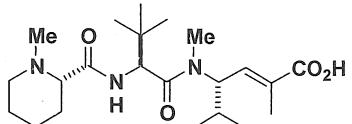
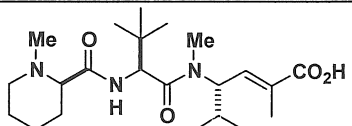
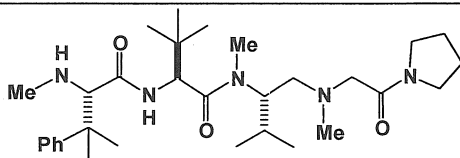
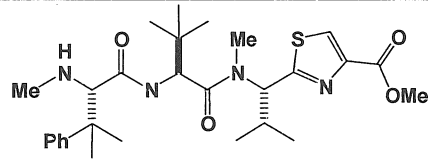
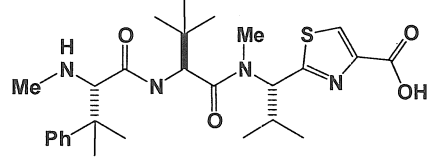
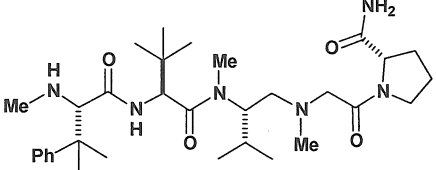
ER-806395	
ER-806396	
ER-806397	
ER-806398	
ER-806399	
ER-806400	
ER-806409	
ER-806418	
ER-806713	
ER-806717	

ER-806718	H-Cl
ER-806735	H-Cl
ER-806748	H-Cl
ER-806749	H-Cl
ER-806791	HCl
ER-806792	HCl
ER-806793	HCl
ER-806794	HCl
ER-806822	HCl
ER-806823	HCl

ER-806824	
ER-806825	
ER-806830	
ER-806831	
ER-806853	
ER-806854	
ER-806861	
ER-806862	
ER-806863	
ER-806864	

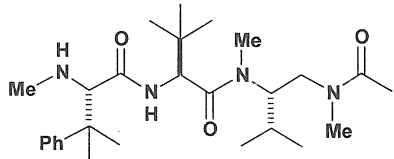
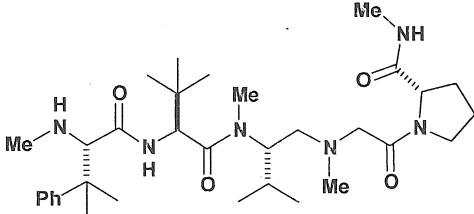
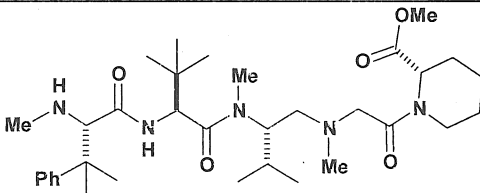
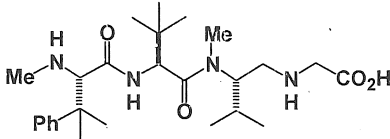
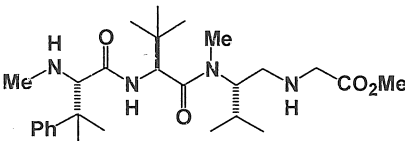
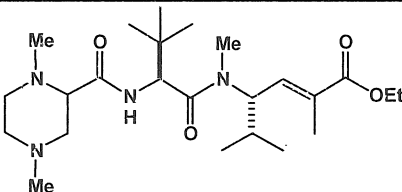
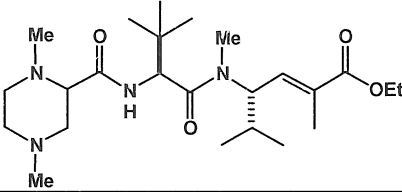
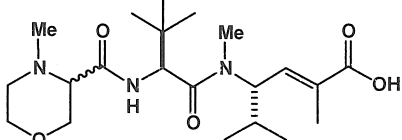
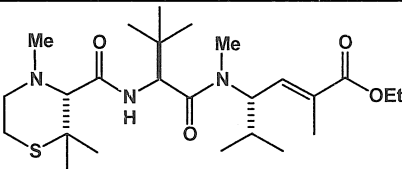
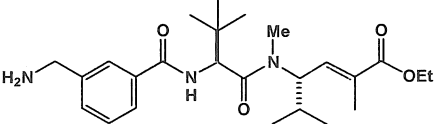
ER-806865	
ER-806866	
ER-806867	
ER-806868	
ER-806869	
ER-806870	
ER-806871	
ER-806879	
ER-806880	
ER-806881	
ER-806882	

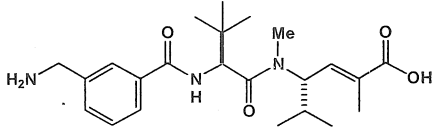
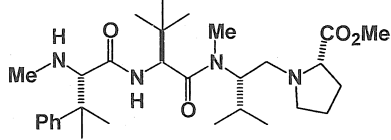
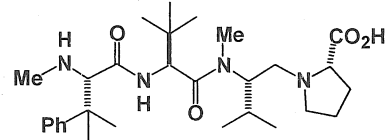
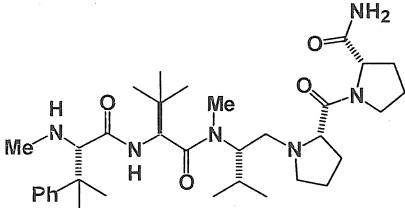
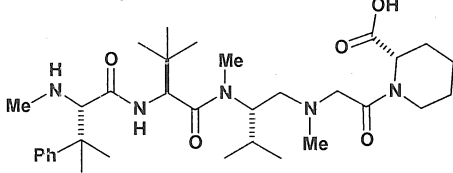
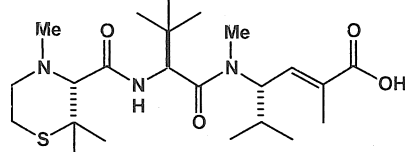
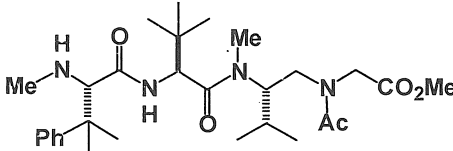
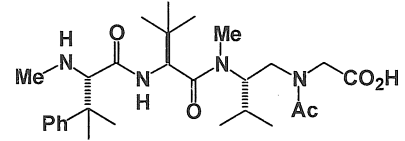
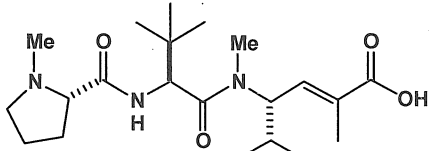
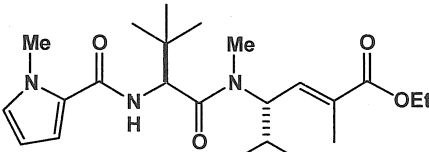
ER-806920	
ER-806921	
ER-806922	
ER-806923	
ER-806924	
ER-806925	
ER-807000	
ER-807001	
ER-807002	
ER-807077 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807078 Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-807079	
ER-807080	
ER-807081 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807096	
ER-807101	
ER-807102	
ER-807133	
ER-807134	
ER-807135	
ER-807145	

ER-807146	
ER-807147	
ER-807148	
ER-807160	
ER-807161	
ER-807180	
ER-807192	
ER-807193	
ER-807194	
ER-807195	

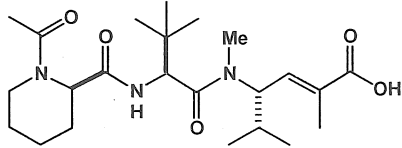
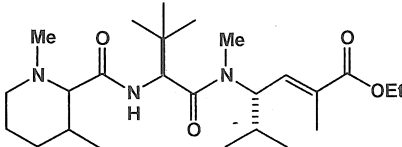
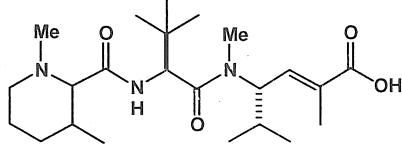
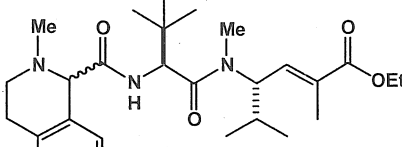
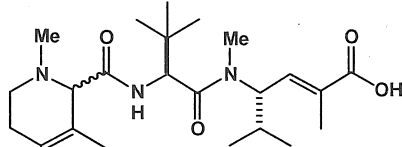
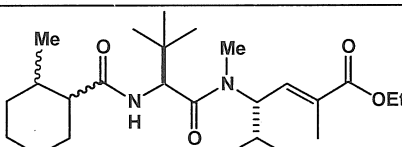
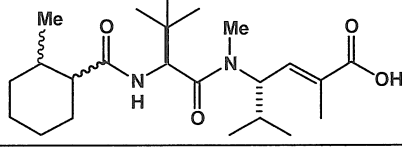
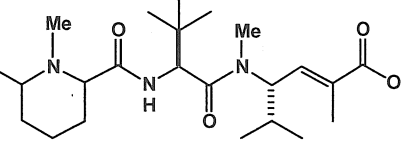
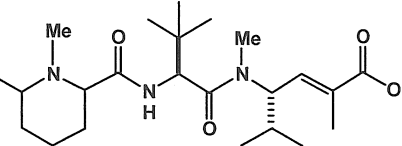
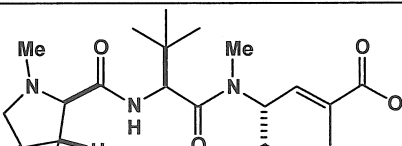
ER-807209	
ER-807210	
ER-807212	
ER-807213	
ER-807214	
ER-807215	
ER-807217	
ER-807218	
ER-807219	
ER-807222	
ER-807226	

ER-807228	
ER-807229	
ER-807230	
ER-807231	
ER-807232	
ER-807237	
ER-807238	
ER-807246	
ER-807247	
ER-807248	

ER-807249	
ER-807303	
ER-807324	
ER-807328	
ER-807329	
ER-807332	
ER-807334	
ER-807339	
ER-807341	
ER-807342	

ER-807343	
ER-807344	
ER-807345	
ER-807346	
ER-807347	
ER-807352	
ER-807353	
ER-807354	
ER-807355	
ER-807360	
ER-807361	

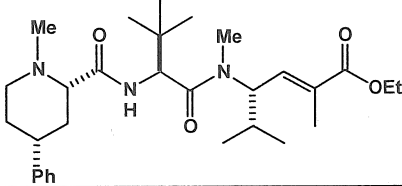
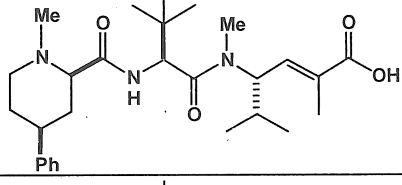
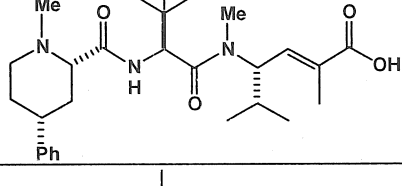
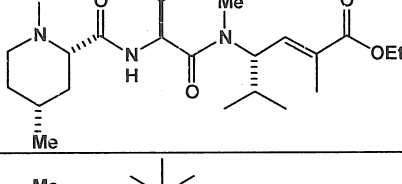
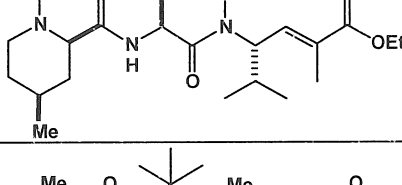
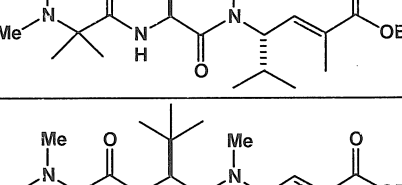
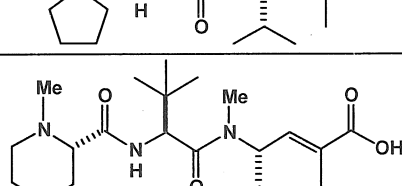
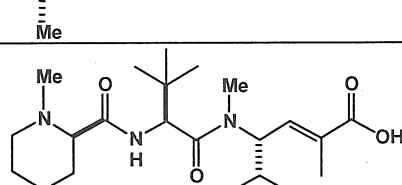
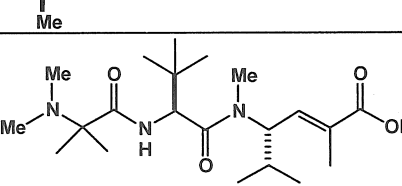
R-807362	
ER-807364	
ER-807365	
ER-807366	
ER-807370	
ER-807371	
ER-807374	
ER-807375	
ER-807393	
ER-807413	
ER-807414	

ER-807417	
ER-807418	 cis
ER-807419	 cis
ER-807420	 cis
ER-807421	
ER-807431	
ER-807461	
ER-807470 Chất đồng phân không đối quang đơn	 cis
ER-807471 Chất đồng phân không đối quang đơn	 cis
ER-807480 Chất đồng phân không đối quang đơn	

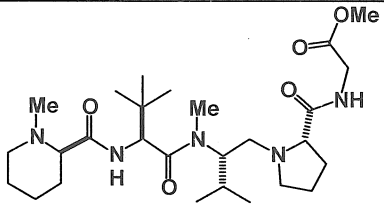
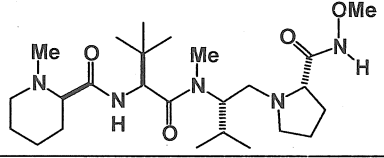
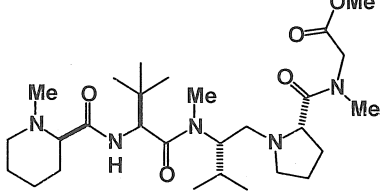
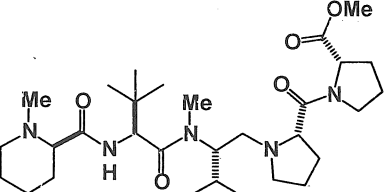
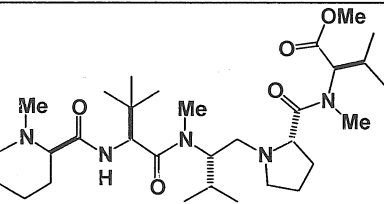
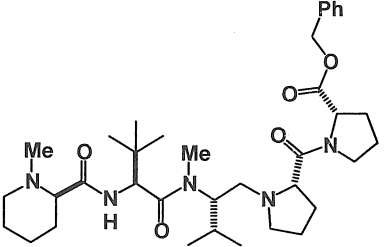
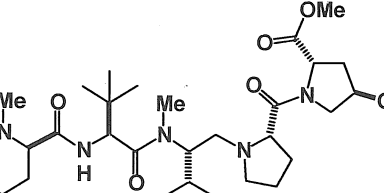
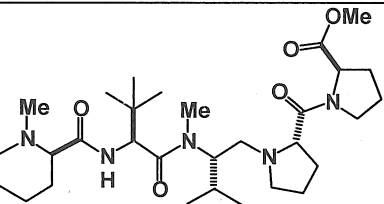
ER-807481 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807482 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807483 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807484	
ER-807487	
ER-807494	
ER-807495	
ER-807499	
ER-807500	
ER-807501	

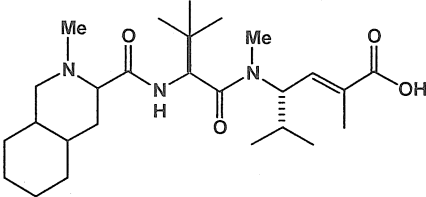
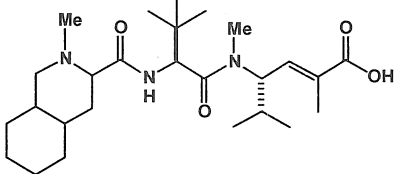
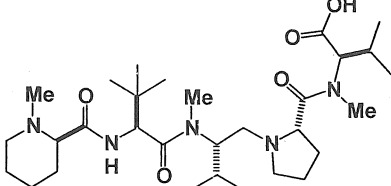
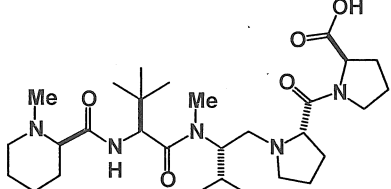
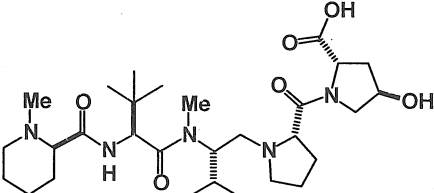
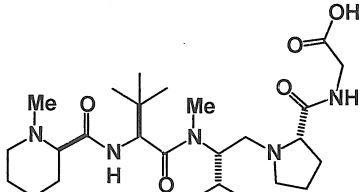
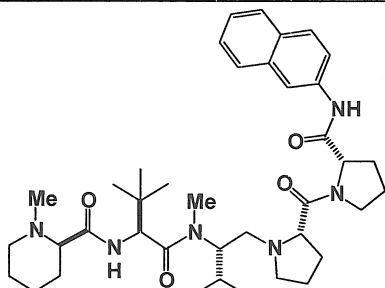
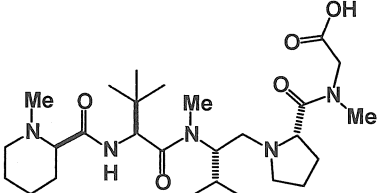
ER-807502	
ER-807503	
ER-807504	
ER-807529	
ER-807530	
ER-807533	
ER-807534	
ER-807535	
ER-807540	
ER-807541	

ER-807542	
ER-807575	
ER-807576	
ER-807577	
ER-807602	
ER-807603	
ER-807619	
ER-807620	
ER-807621	

ER-807622	
ER-807625	
ER-807626	
ER-807739	
ER-807740	
ER-807742	
ER-807743	
ER-807744	
ER-807745	
ER-807760	

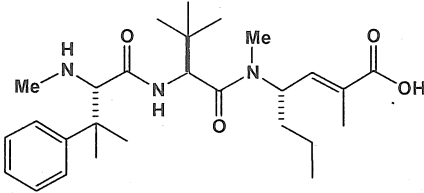
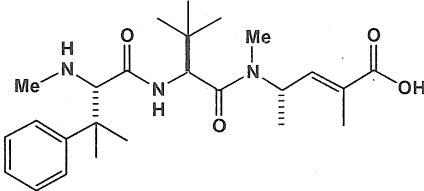
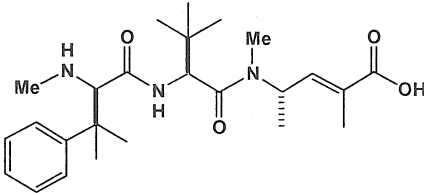
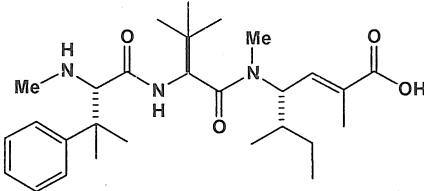
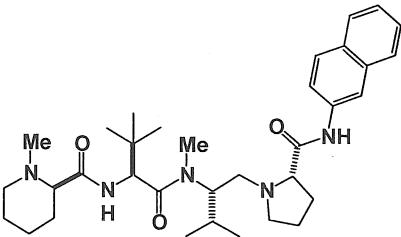
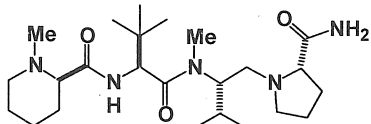
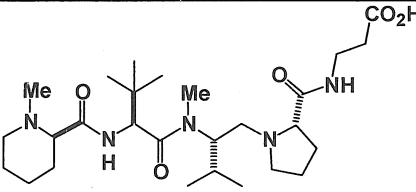
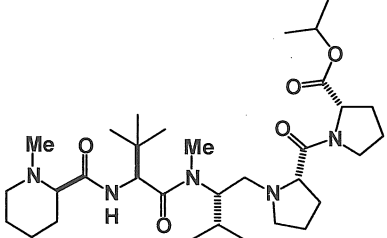
ER-807761	
ER-807796 Các phần tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-807797 Các phần tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-807798	
ER-807799 Hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang	
ER-807800	
ER-807801	
ER-807802	
ER-807803	
ER-807804	

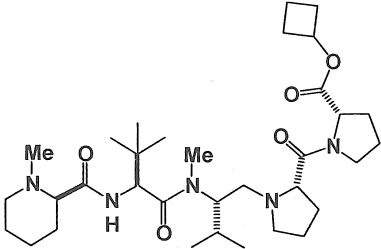
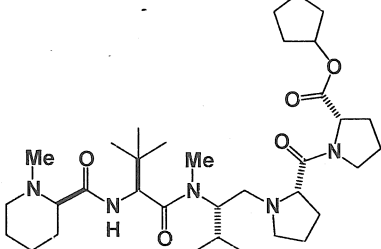
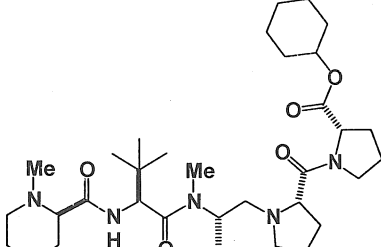
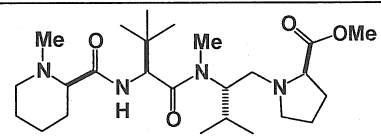
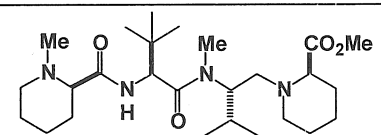
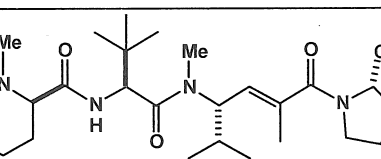
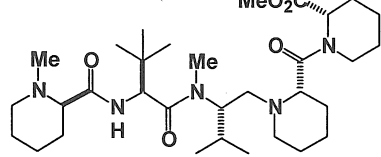
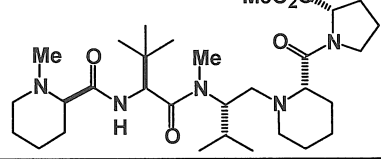
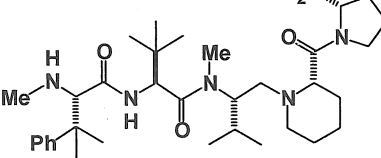
ER-807805	
ER-807806	
ER-807807	
ER-807808	
ER-807809	
ER-807810	
ER-807811	
ER-807812	

ER-807820 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807821 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-807829	
ER-807830	
ER-807831	
ER-807832	
ER-807833	
ER-807839	

ER-807840	
ER-807842	
ER-807844	
ER-807846	
ER-807850	
ER-807860	
ER-807861	
ER-807863 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-807864 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	

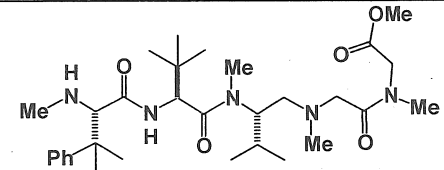
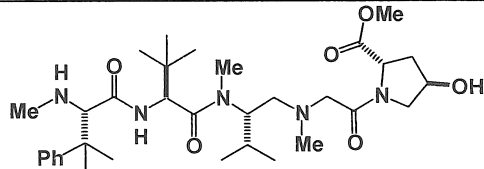
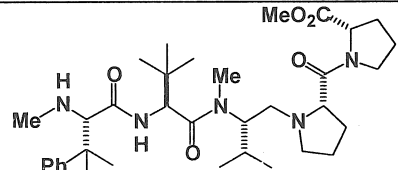
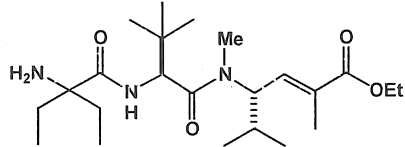
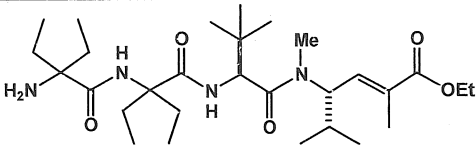
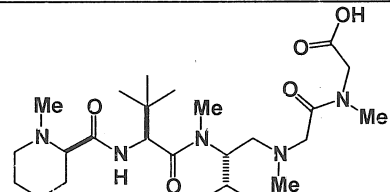
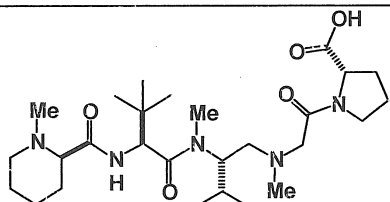
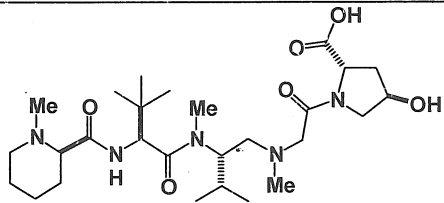
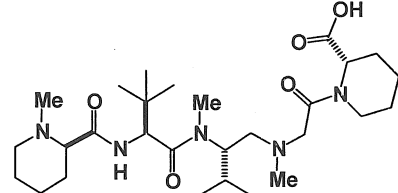
ER-807874	
ER-807875	
ER-807877 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin. Hai chất đồng phân không đối quang (4:1).	
ER-807880	
ER-807881	
ER-807882	
ER-807883	
ER-807884	
ER-807885	
ER-807886	

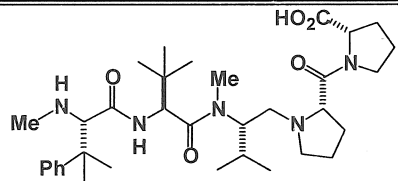
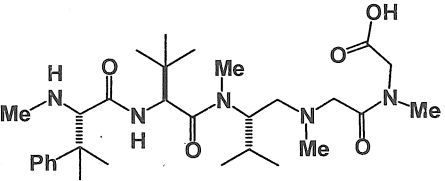
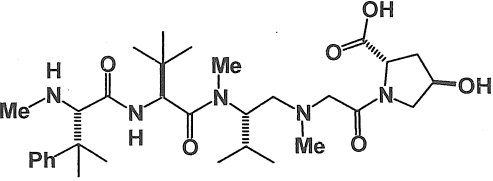
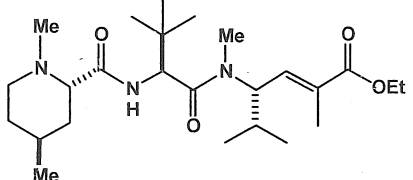
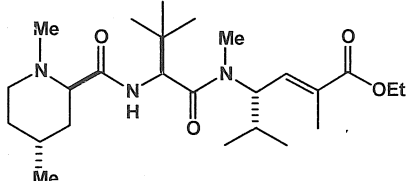
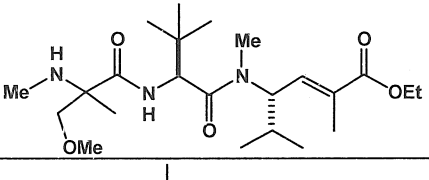
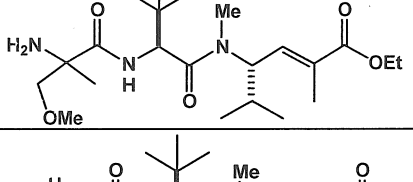
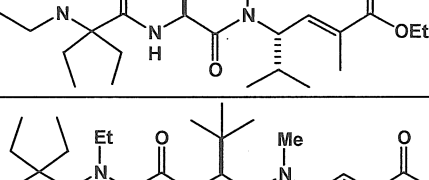
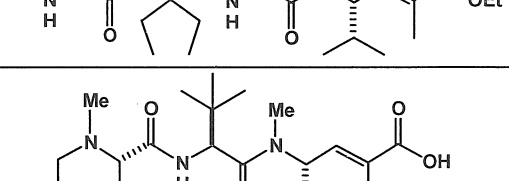
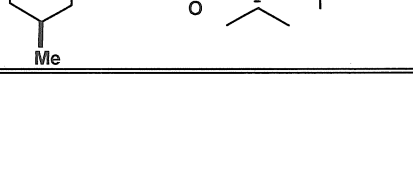
ER-807888	
ER-807889	
ER-807890	
ER-807891	
ER-807899	
ER-807900	
ER-807902	
ER-807904	

ER-807905	
ER-807906	
ER-807907	
ER-807908	
ER-807909	
ER-807911	
ER-807944	
ER-807945	
ER-807947	

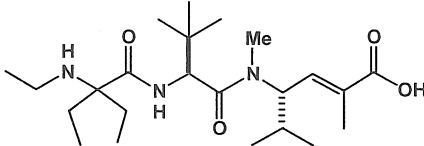
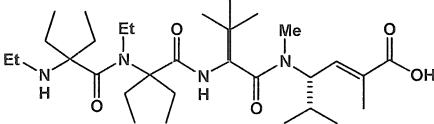
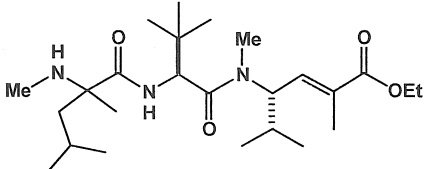
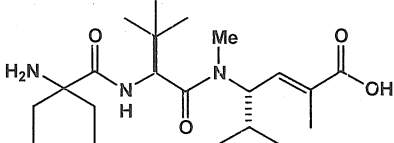
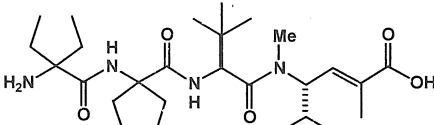
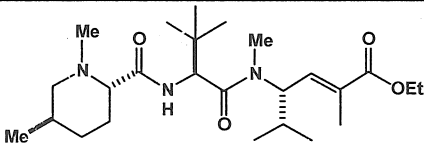
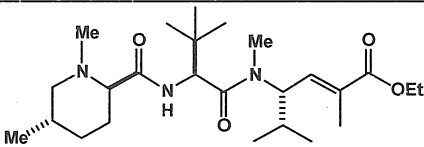
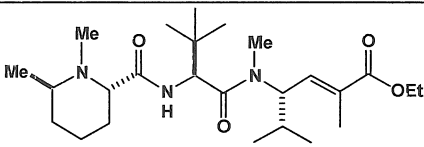
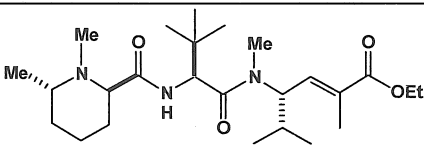
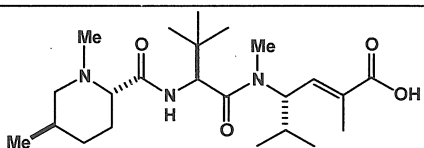
ER-807948	
ER-807949	
ER-807950	
ER-807951	
ER-807953	
ER-807954	
ER-807959 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-807960 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-807961	
ER-807963	

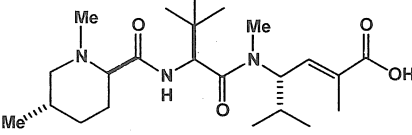
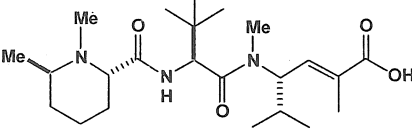
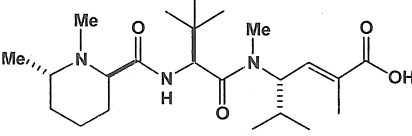
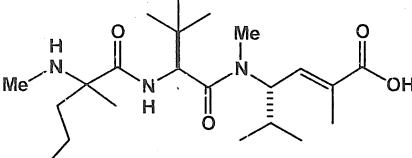
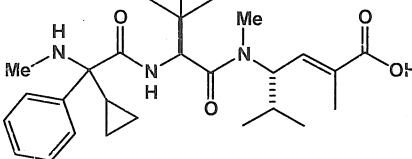
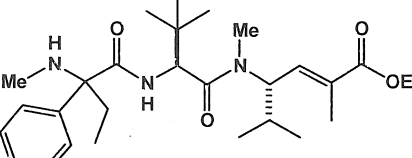
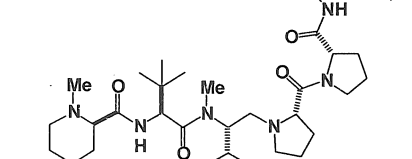
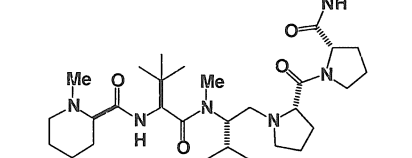
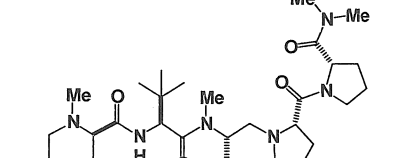
ER-807973	
ER-807974	
ER-807975	
ER-807981	
ER-807982	
ER-807983	
ER-807986	
ER-807987	
ER-807988	
ER-807989	

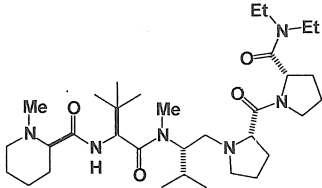
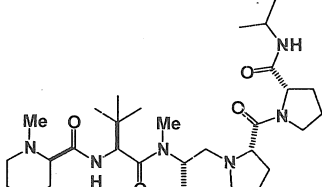
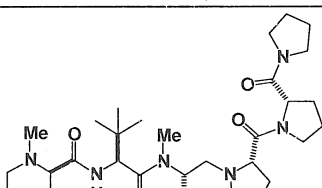
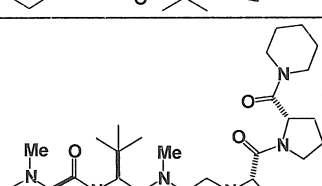
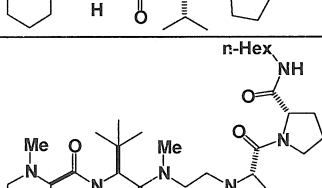
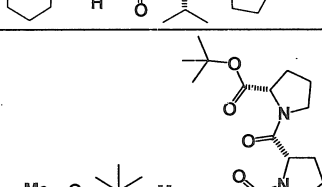
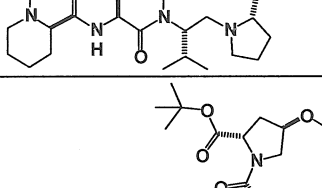
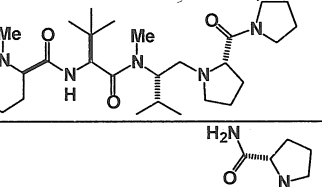
ER-807990	
ER-807991	
ER-807992	
ER-807994	
ER-807995	
ER-807996	
ER-807997	
ER-807998	
ER-807999	

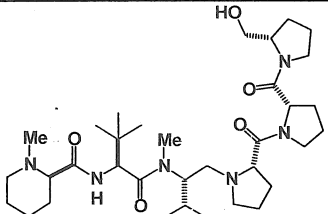
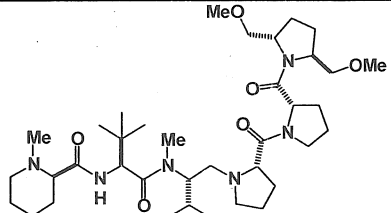
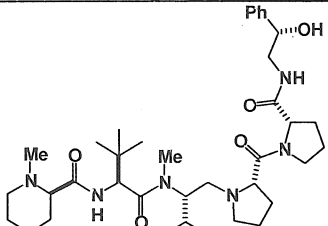
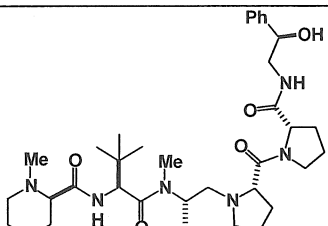
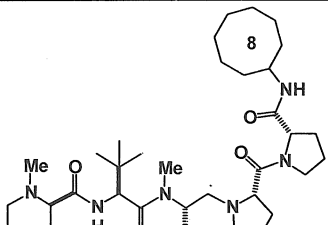
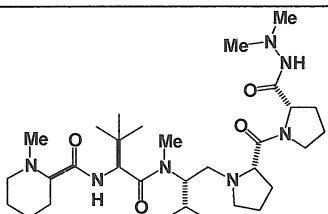
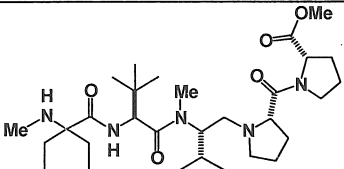
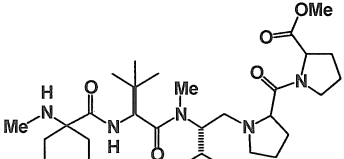
ER-808000	
ER-808001	
ER-808002	
ER-808007	
ER-808008	
ER-808010	
ER-808011	
ER-808012	
ER-808013	
ER-808029	

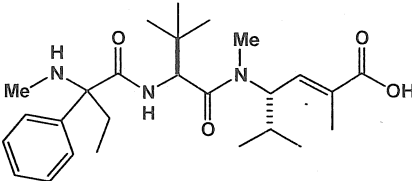
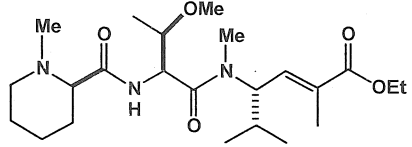
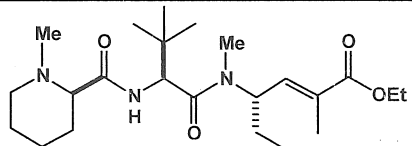
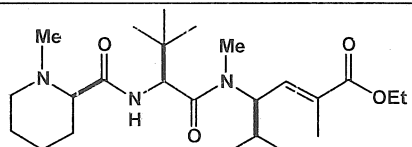
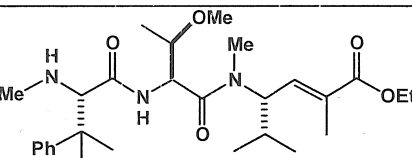
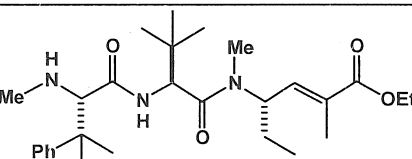
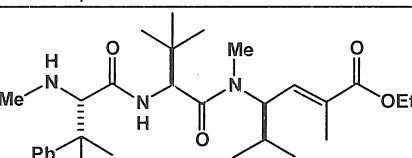
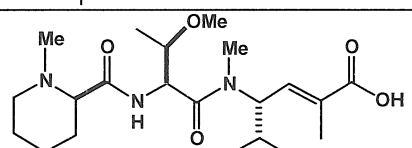
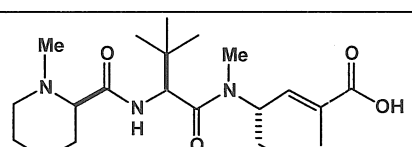
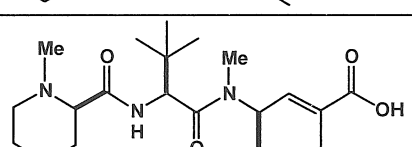
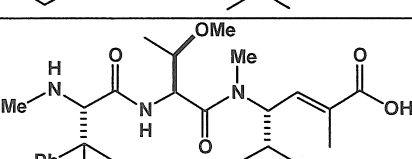
ER-808030	
ER-808031	
ER-808032	
ER-808033	
ER-808034	
ER-808035	
ER-808037	
ER-808038	
ER-808057	
ER-808058	

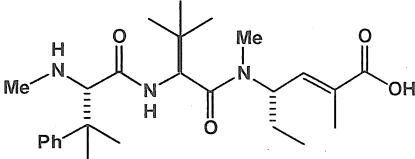
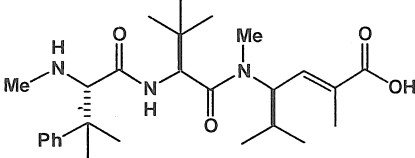
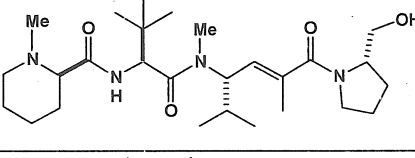
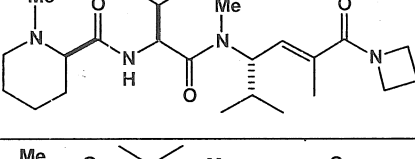
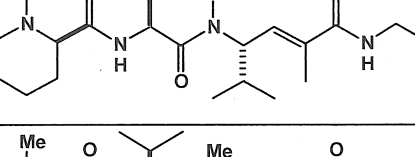
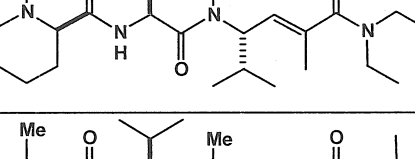
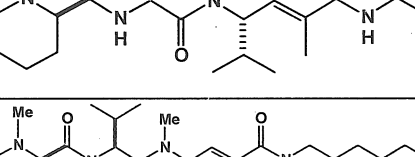
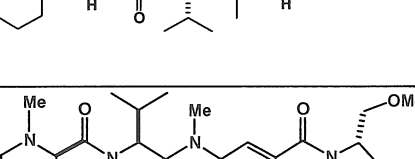
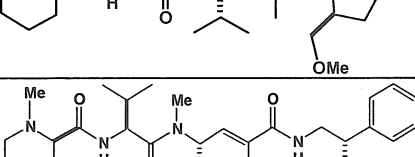
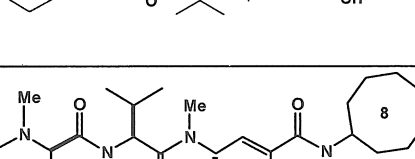
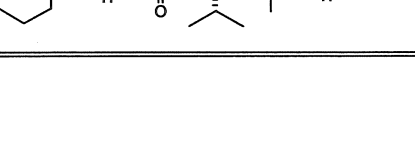
ER-808059	
ER-808060	
ER-808061	
ER-808062	
ER-808063	
ER-808065 Các phân tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn.	
ER-808066 Các phân tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808067 Các phân tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808068 Các phân tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808071 Các phân tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-808072 Các phần tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808073 Các phần tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808074 Các phần tử thể trans trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808075	
ER-808076	
ER-808077	
ER-808108	
ER-808109	
ER-808110	

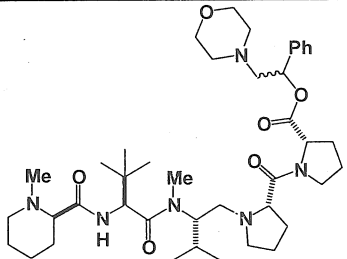
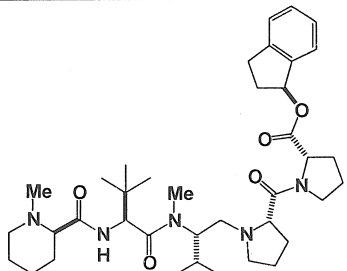
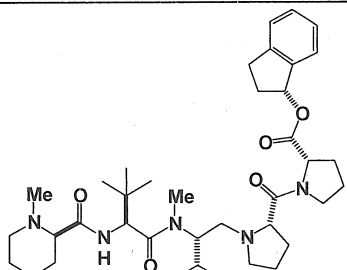
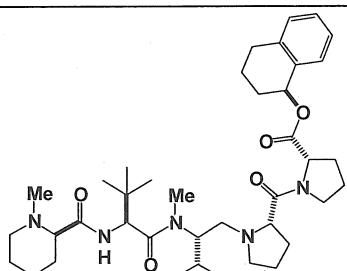
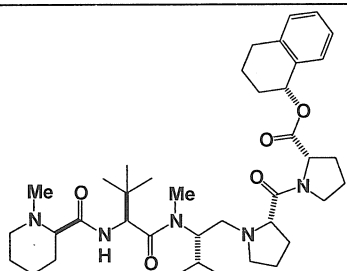
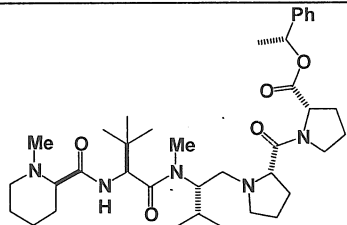
ER-808111	
ER-808112	
ER-808113	
ER-808114	
ER-808115	
ER-808116	
ER-808117	
ER-808118	

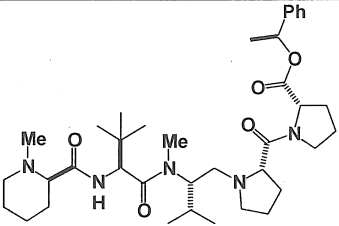
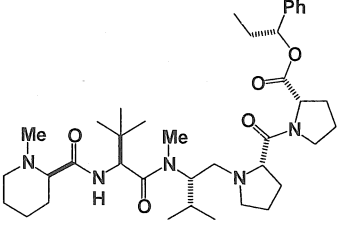
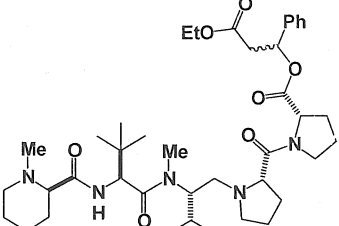
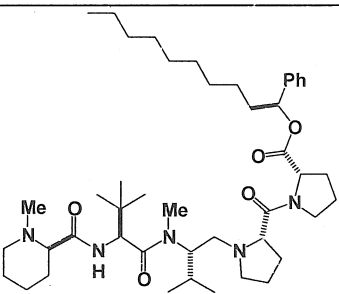
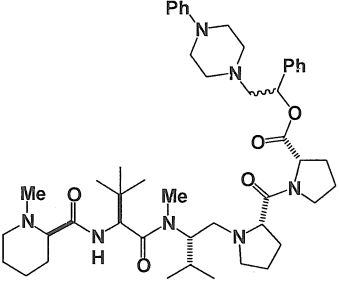
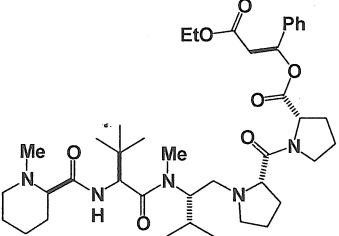
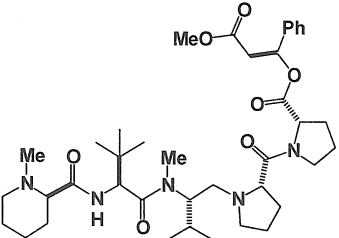
ER-808119	
ER-808120	
ER-808121	
ER-808122	
ER-808123	
ER-808124	
ER-808125	
ER-808126 Cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-808131	
ER-808139	
ER-808140	
ER-808141	
ER-808142	
ER-808143	
ER-808144	
ER-808145	
ER-808146	
ER-808147	
ER-808148	

ER-808149	
ER-808150	
ER-808161	
ER-808166	
ER-808167	
ER-808168	
ER-808169	
ER-808170	
ER-808171	
ER-808172	
ER-808173	

ER-808174	
ER-808175	
ER-808176	
ER-808177	
ER-808178	
ER-808179	
ER-808180	
ER-808181	
ER-808182	
ER-808183	
ER-808189	

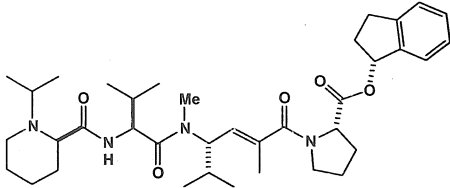
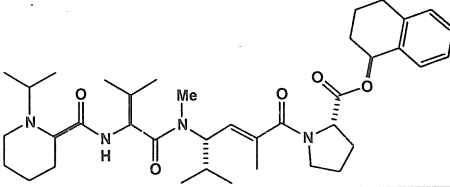
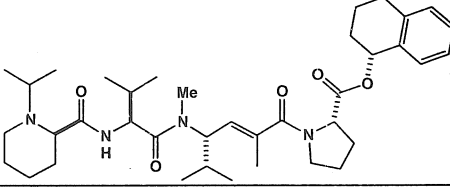
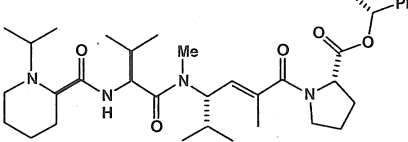
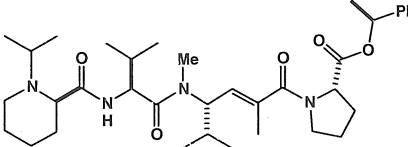
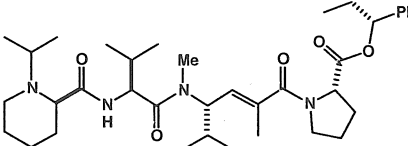
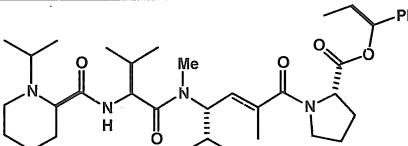
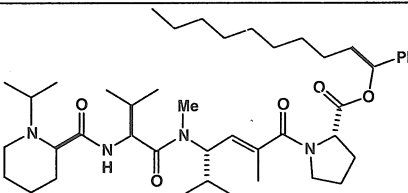
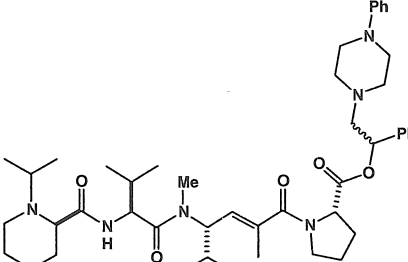
ER-808190	 Chemical structure of ER-808190: A complex molecule featuring a piperidine ring substituted with a methyl group and a carbonyl group. This is linked via an amide bond to a central chain containing a quaternary carbon with two methyl groups, another amide, and a pyrrolidine ring. The pyrrolidine ring is further substituted with a benzyl group and a side chain containing a morpholine ring and a phenyl group.
ER-808191	 Chemical structure of ER-808191: Similar to ER-808190, but the side chain on the pyrrolidine ring is replaced by a fluorenyl group.
ER-808192	 Chemical structure of ER-808192: Similar to ER-808190, but the side chain on the pyrrolidine ring is replaced by a fluorenyl group.
ER-808193	 Chemical structure of ER-808193: Similar to ER-808190, but the side chain on the pyrrolidine ring is replaced by a fluorenyl group.
ER-808194	 Chemical structure of ER-808194: Similar to ER-808190, but the side chain on the pyrrolidine ring is replaced by a fluorenyl group.
ER-808195	 Chemical structure of ER-808195: Similar to ER-808190, but the side chain on the pyrrolidine ring is replaced by a side chain containing a phenyl group.

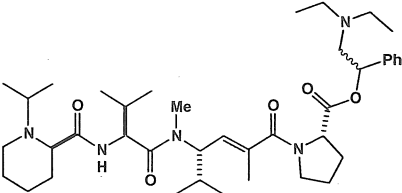
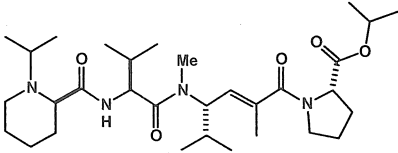
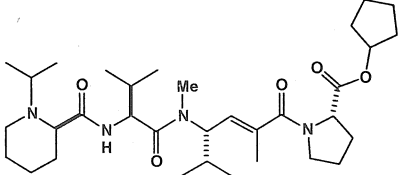
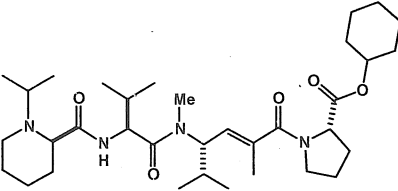
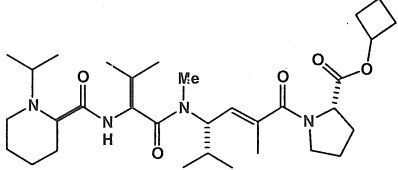
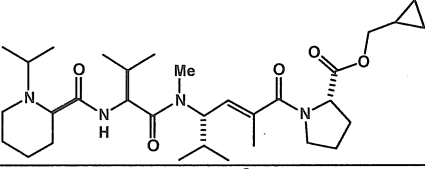
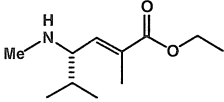
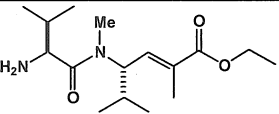
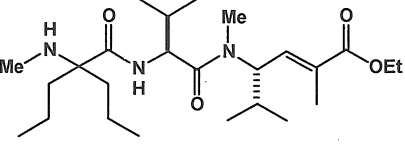
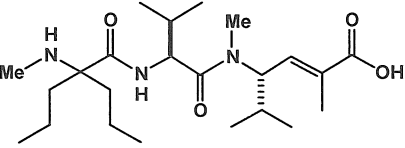
ER-808196	
ER-808197	
ER-808198	
ER-808199	
ER-808200	
ER-808201	
ER-808202	

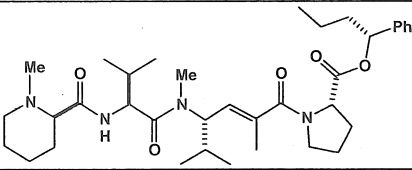
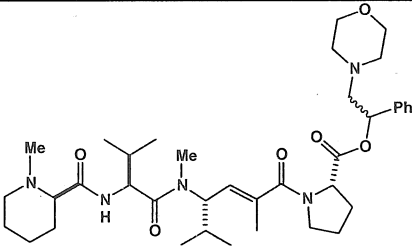
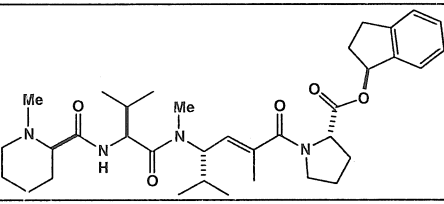
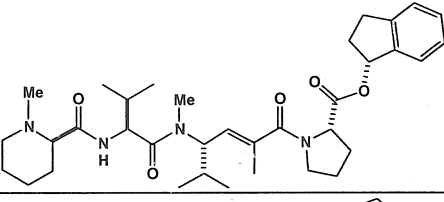
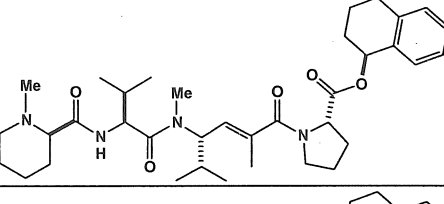
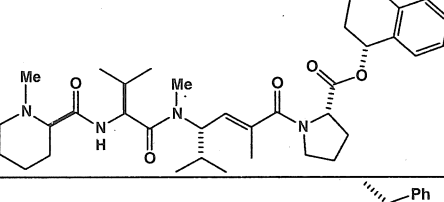
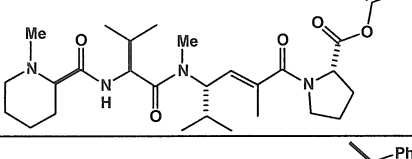
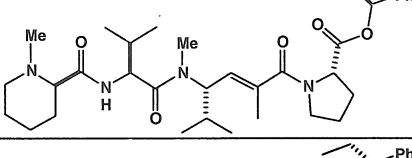
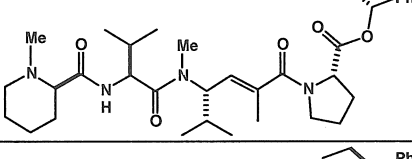
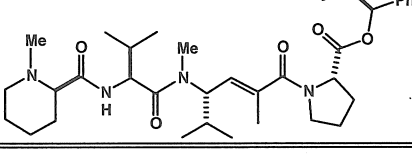
ER-808203	
ER-808204 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808205 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808206	
ER-808207	
ER-808208	
ER-808209	
ER-808210	
ER-808211	
ER-808212	

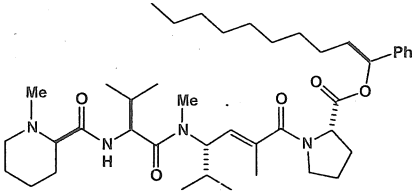
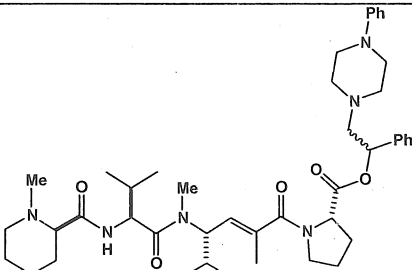
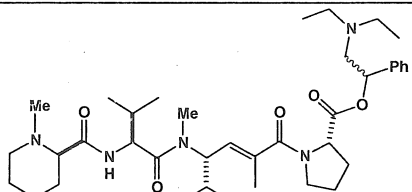
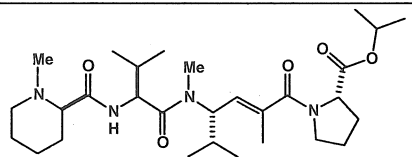
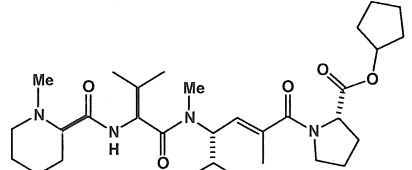
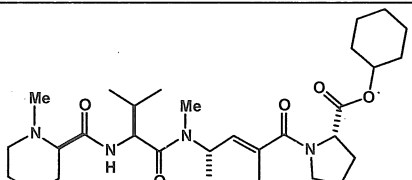
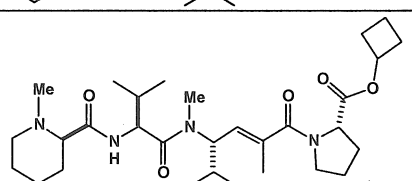
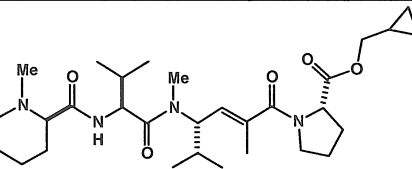
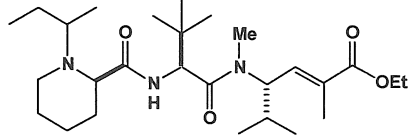
ER-808213	
ER-808214	
ER-808215	
ER-808216	
ER-808217	
ER-808218	
ER-808219	
ER-808220	
ER-808221	
ER-808222	
ER-808223	

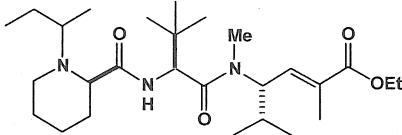
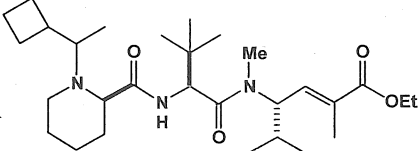
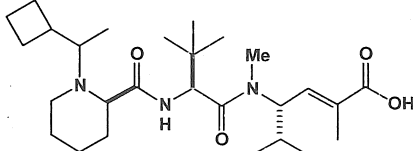
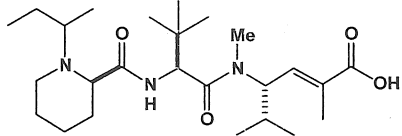
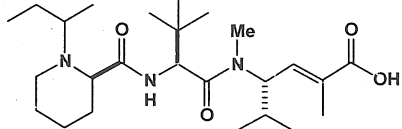
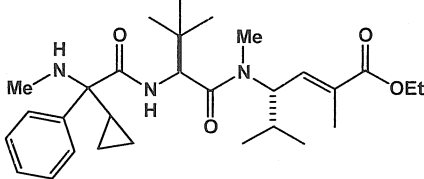
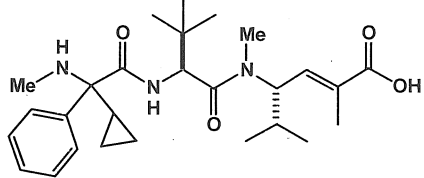
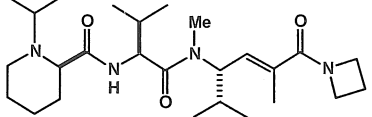
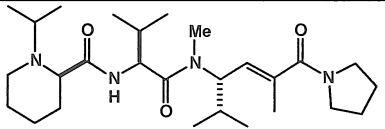
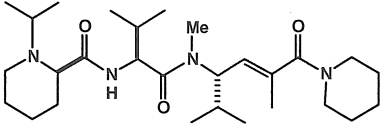
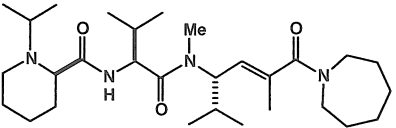
ER-808224	
ER-808225	
ER-808226	
ER-808248	
ER-808249	
ER-808251	
ER-808253	
ER-808292	
ER-808293	
ER-808294	

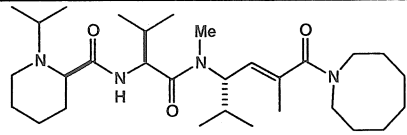
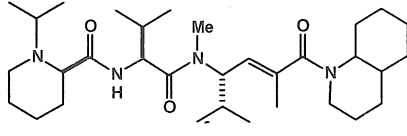
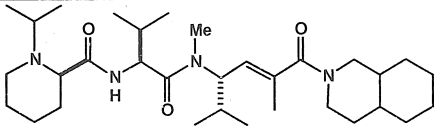
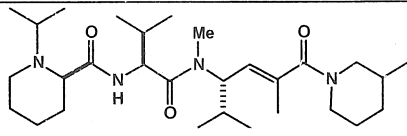
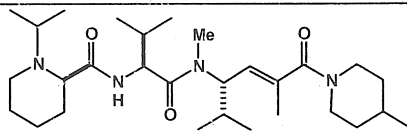
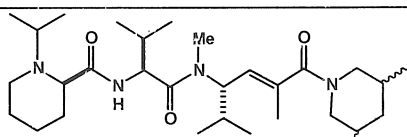
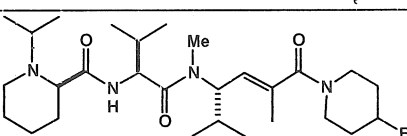
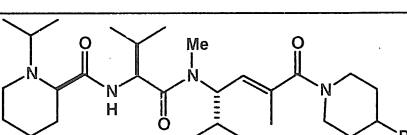
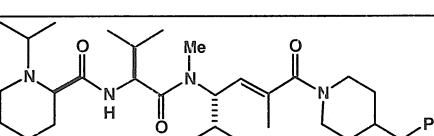
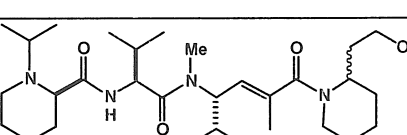
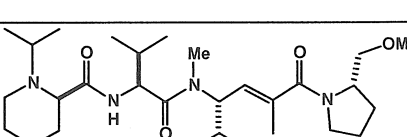
ER-808295	
ER-808296	
ER-808297	
ER-808298	
ER-808299	
ER-808300	
ER-808301-	
ER-808302	
ER-808303	

ER-808304	
ER-808305	
ER-808306	
ER-808307	
ER-808308	
ER-808309	
ER-808323	
ER-808324	
ER-808325	
ER-808326	

ER-808328	
ER-808329	
ER-808330	
ER-808331	
ER-808332	
ER-808333	
ER-808334	
ER-808335	
ER-808336	
ER-808337	

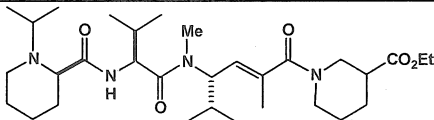
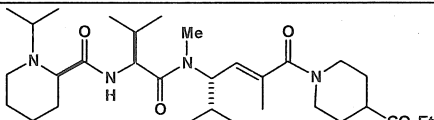
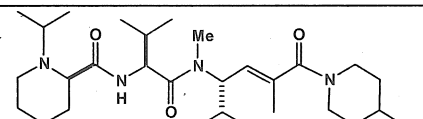
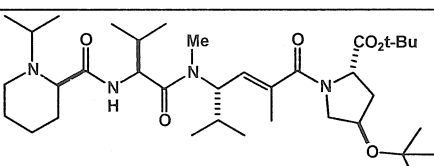
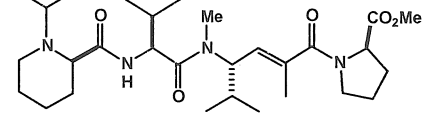
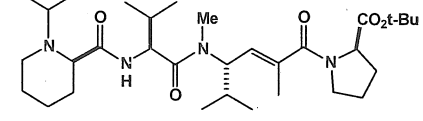
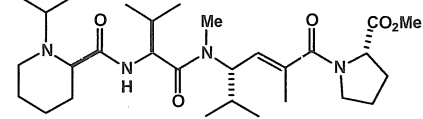
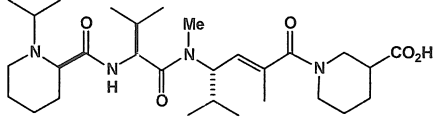
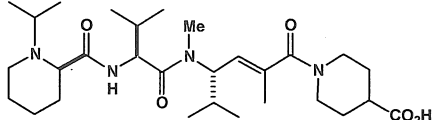
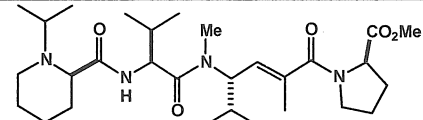
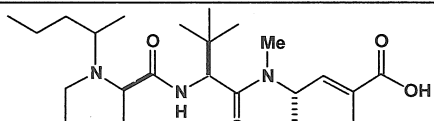
ER-808338	
ER-808339	
ER-808340	
ER-808341	
ER-808342	
ER-808343	
ER-808344	
ER-808345	
ER-808357 Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-808358 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808359 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808366 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808367	
ER-808368	
ER-808383	
ER-808384	
ER-808389	
ER-808390	
ER-808391	
ER-808392	

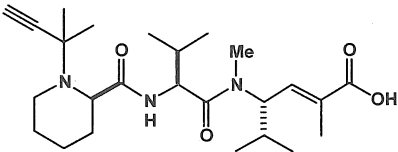
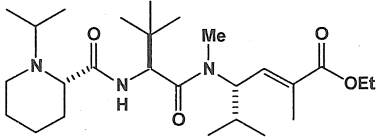
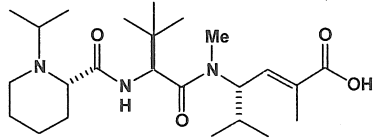
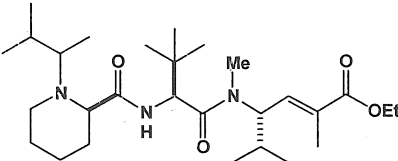
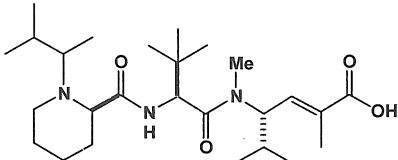
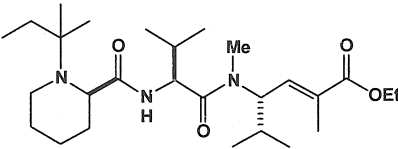
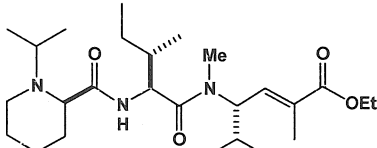
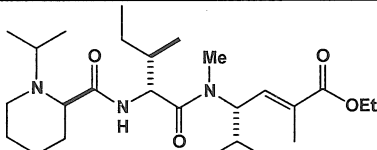
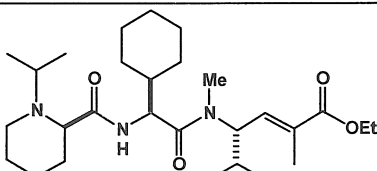
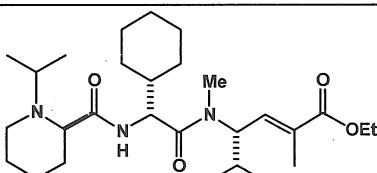
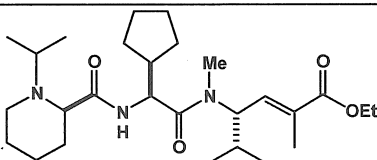
ER-808393	
ER-808394	
ER-808395	
ER-808396	
ER-808397	
ER-808398	
ER-808399	
ER-808400	
ER-808401	
ER-808402	
ER-808403	

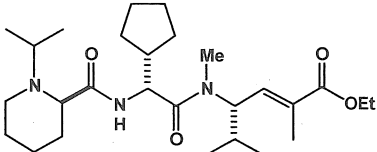
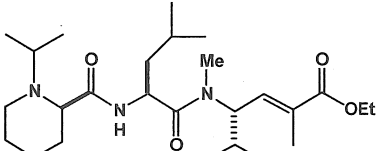
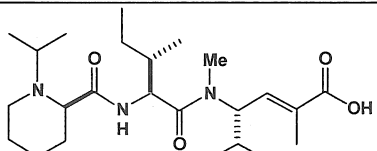
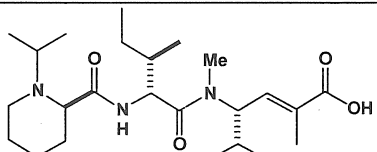
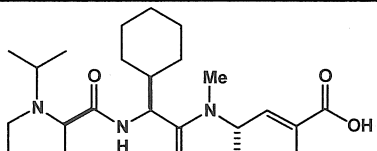
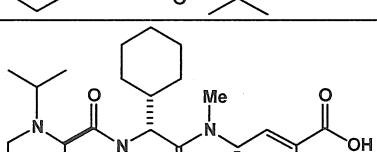
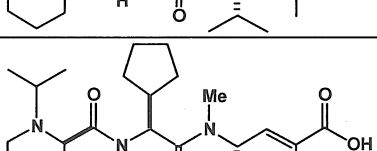
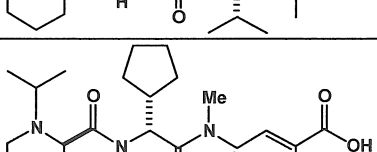
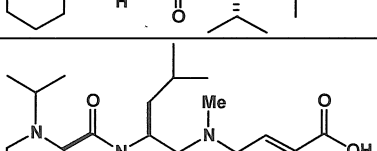
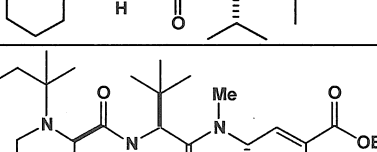
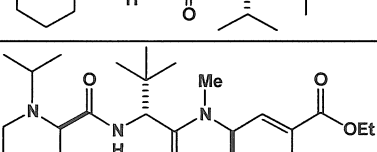
ER-808404	
ER-808433	
ER-808434	
ER-808435	
ER-808436	
ER-808437	
ER-808447 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808448 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808449 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808450 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-808451 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808452 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808453 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808454 Các phần tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808475 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808476 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808477 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808478 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808479	
ER-808480	

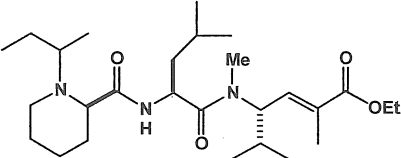
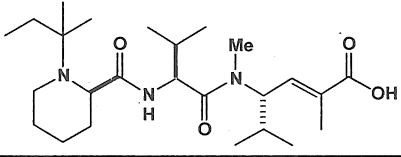
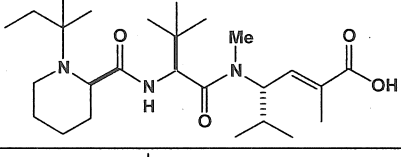
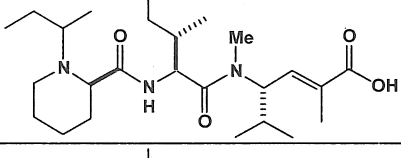
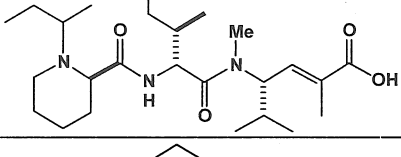
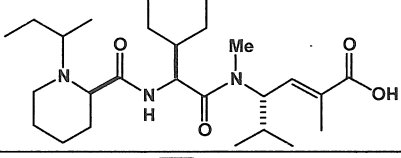
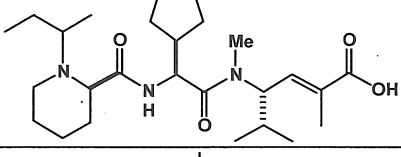
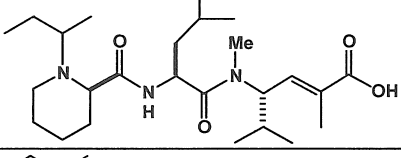
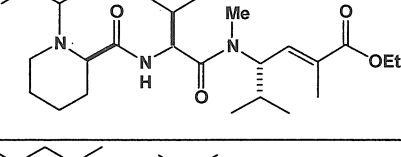
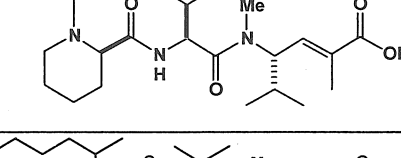
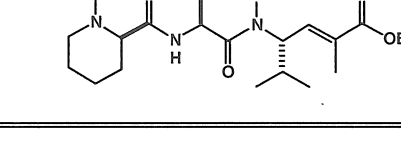
ER-808481	
ER-808482	
ER-808483	
ER-808484	
ER-808485	
ER-808486	
ER-808487	
ER-808488	
ER-808489	
ER-808490	
ER-808491 Chất đồng phân không đối quang đơn	

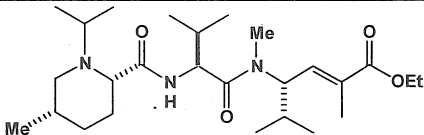
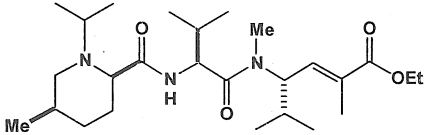
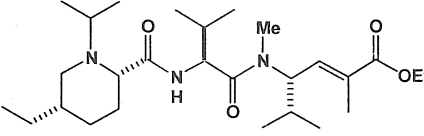
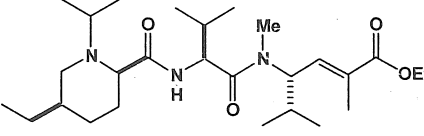
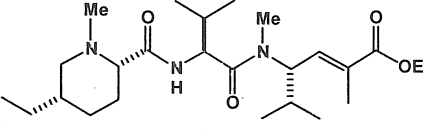
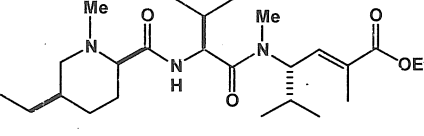
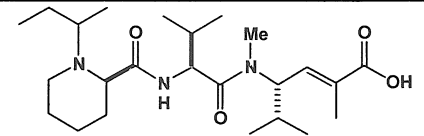
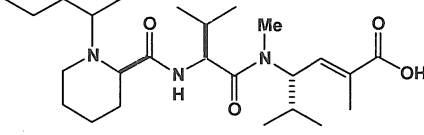
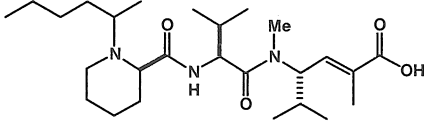
ER-808492 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808493 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808494 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808495	
ER-808552	
ER-808553	
ER-808563	
ER-808564	
ER-808565	
ER-808566	
ER-808567	

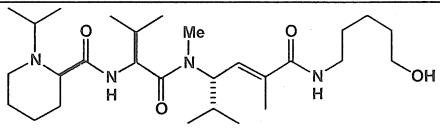
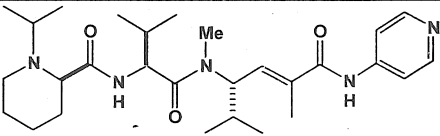
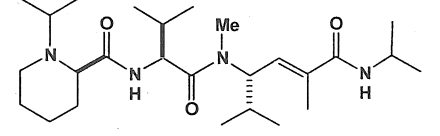
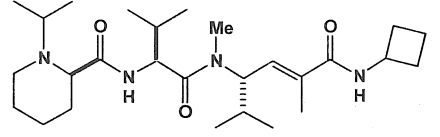
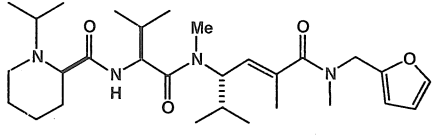
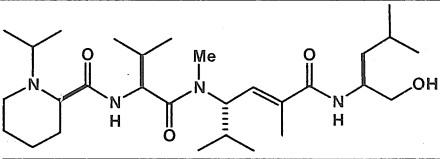
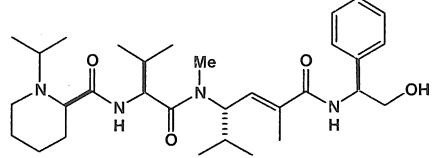
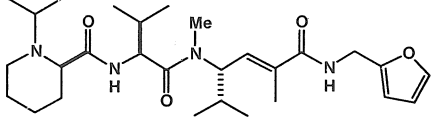
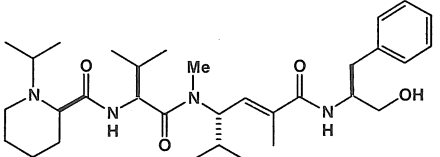
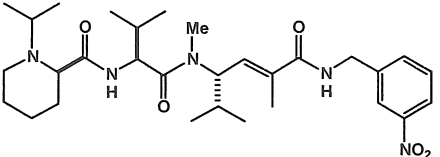
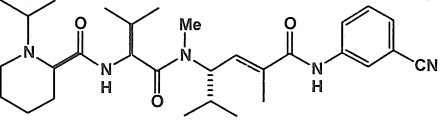
ER-808568	
ER-808609	
ER-808610	
ER-808656 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808662 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808674	
ER-808676	
ER-808677	
ER-808678	
ER-808679	
ER-808680	

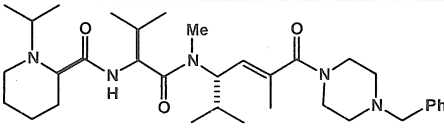
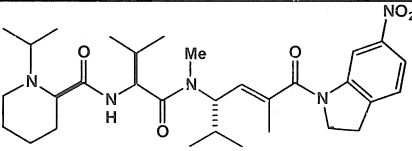
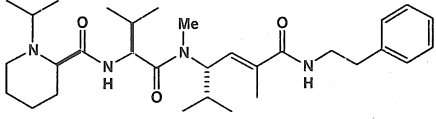
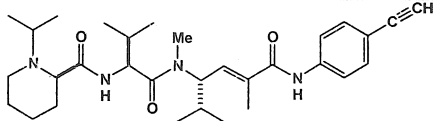
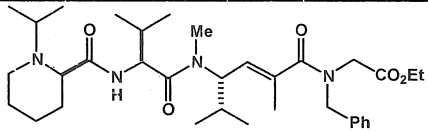
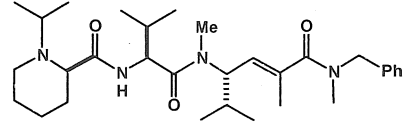
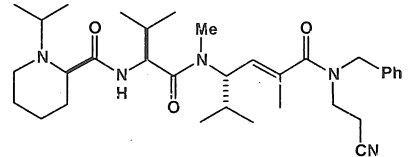
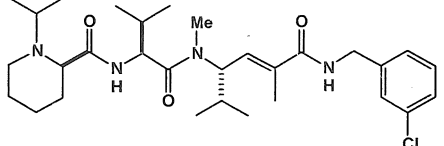
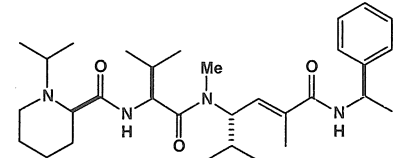
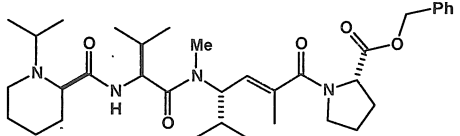
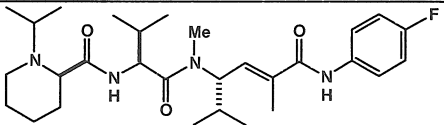
ER-808681	
ER-808682	
ER-808683	
ER-808684	
ER-808685	
ER-808686	
ER-808687	
ER-808688	
ER-808689	
ER-808690	
ER-808693	

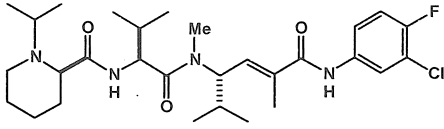
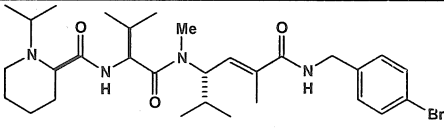
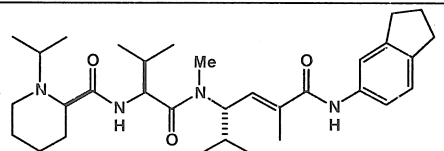
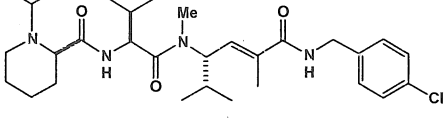
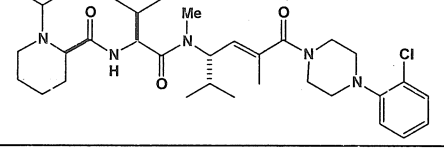
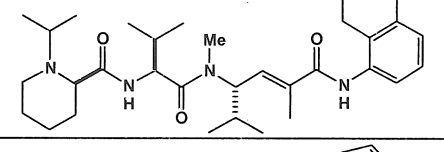
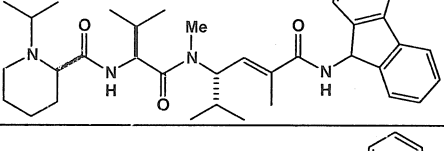
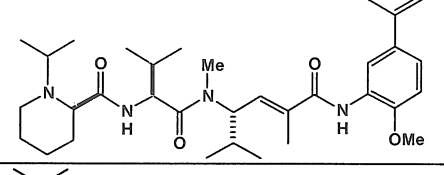
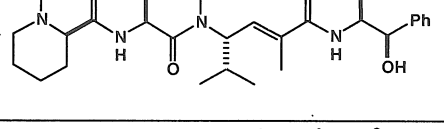
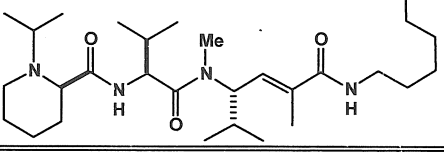
ER-808694	
ER-808695	
ER-808696	
ER-808697	
ER-808698	
ER-808699	
ER-808700	
ER-808706 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808707 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808708 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-80870 Chất đồng phân không đối quang đơn	

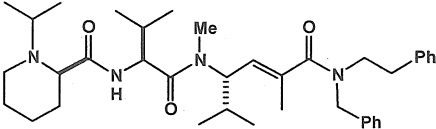
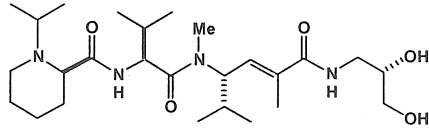
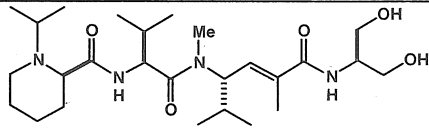
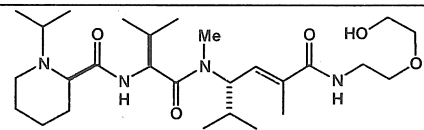
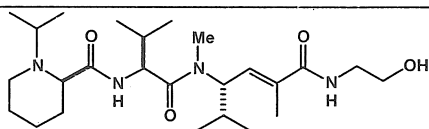
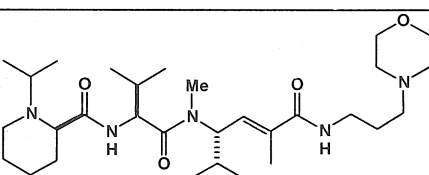
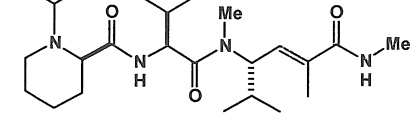
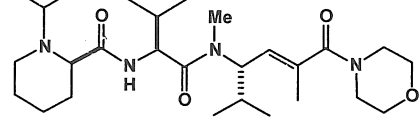
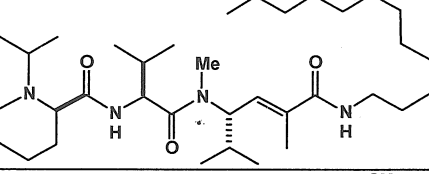
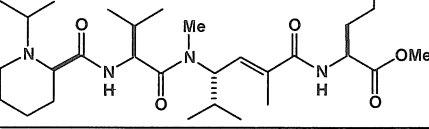
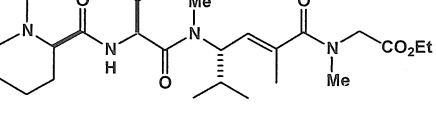
ER-808710 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808731	
ER-808732	
ER-808774 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808775 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808777 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808779 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808780 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808815 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808816 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808817 Chất đồng phân không đối quang đơn	

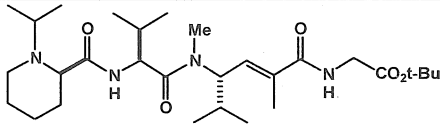
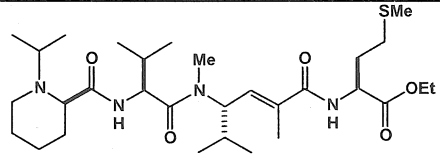
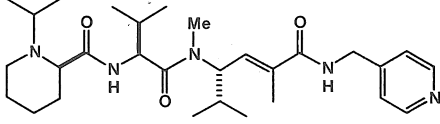
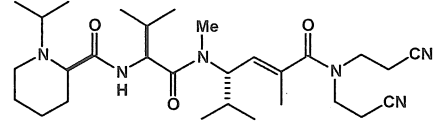
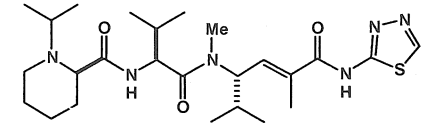
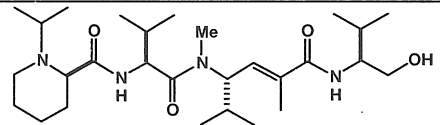
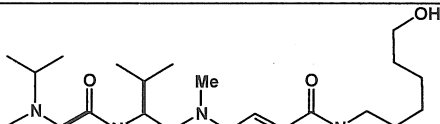
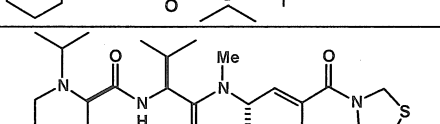
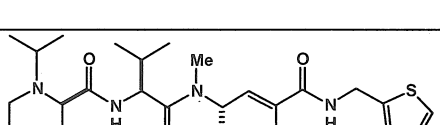
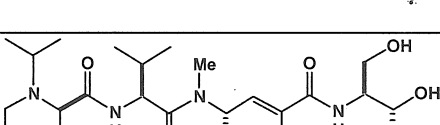
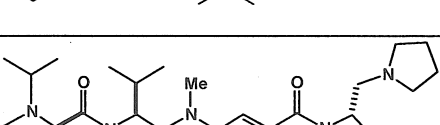
ER-808818 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808819 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808820 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808821 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808822 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808823 Các phân tử thể cis trên vòng piperidin, nhưng cấu trúc hoá học lập thể chính xác là chưa biết. Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-808824	
ER-808825	
ER-808826 Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-808865	
ER-808866	
ER-808867	
ER-808868	
ER-808869	
ER-808870	
ER-808871	
ER-808872	
ER-808873	
ER-808874	
ER-808875	

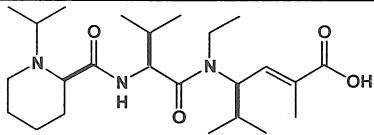
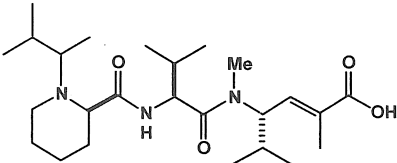
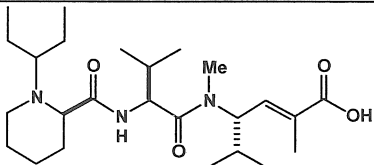
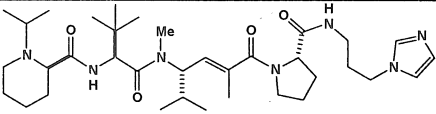
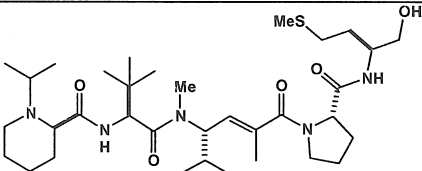
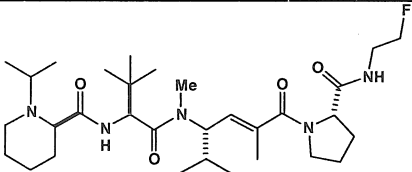
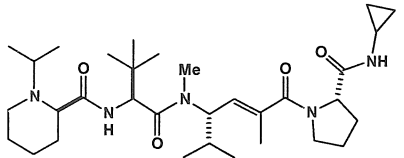
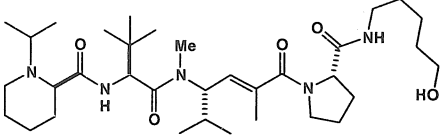
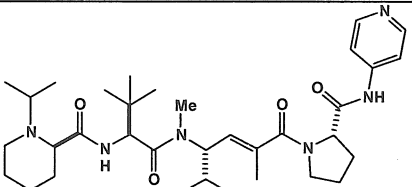
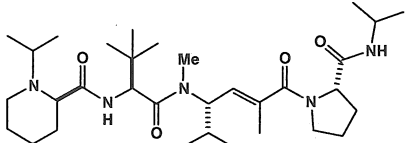
ER-808876	
ER-808877	
ER-808878	
ER-808879	
ER-808880	
ER-808881	
ER-808882	
ER-808883	
ER-808884	
ER-808885	
ER-808886	

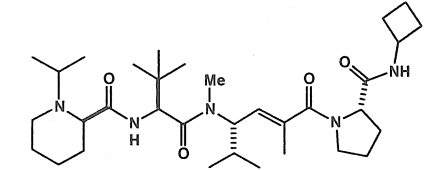
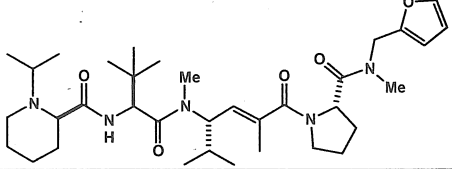
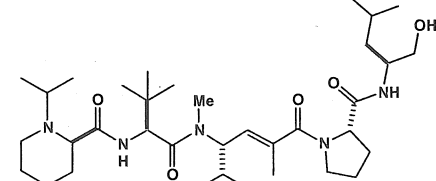
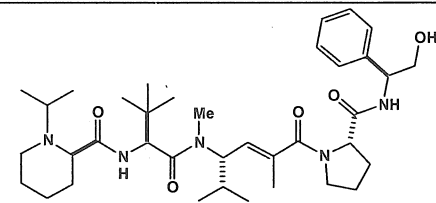
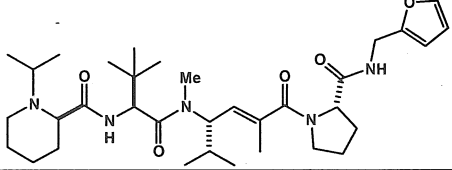
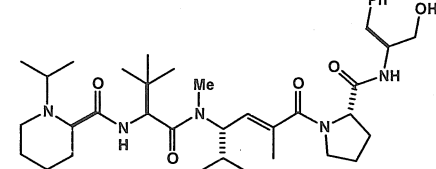
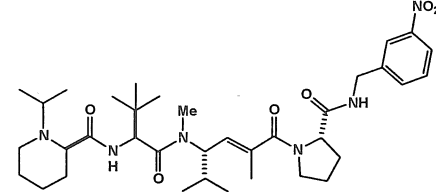
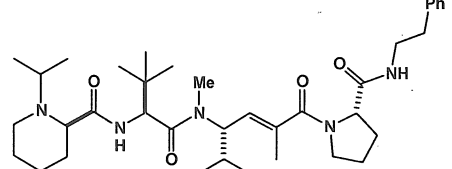
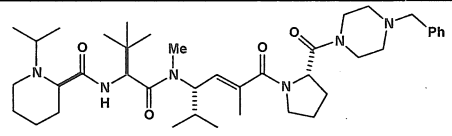
ER-808887	
ER-808888	
ER-808889	
ER-808890	
ER-808891	
ER-808892	
ER-808893	
ER-808894	
ER-808895	
ER-808896	

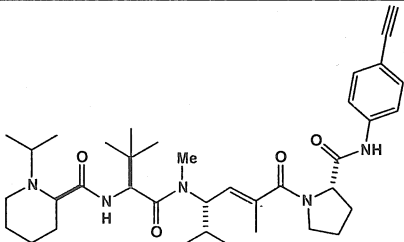
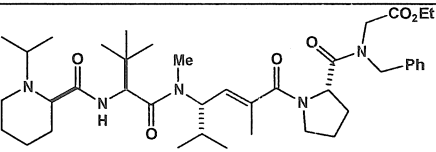
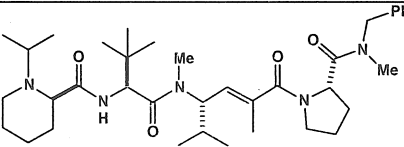
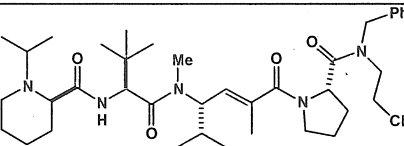
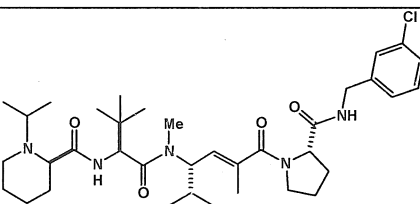
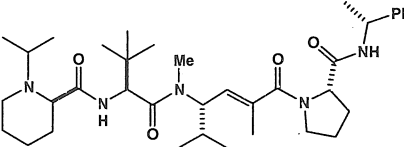
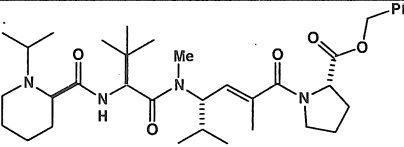
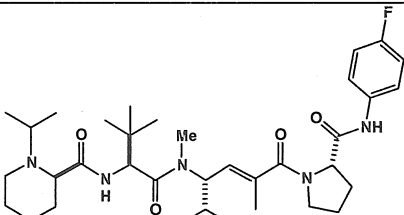
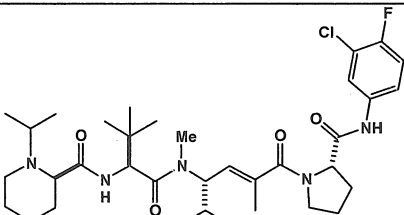
ER-808897	
ER-808898	
ER-808899	
ER-808900	
ER-808901	
ER-808902	
ER-808903	
ER-808904	
ER-808905	
ER-808906	
ER-808907	

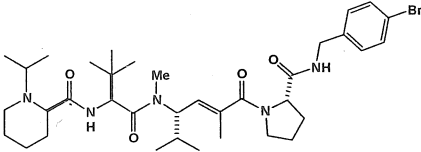
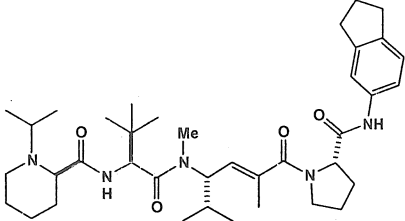
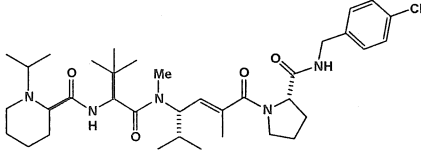
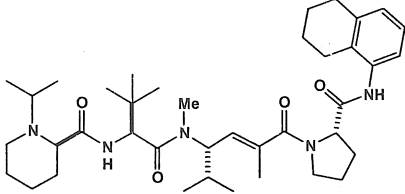
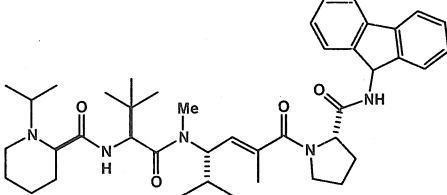
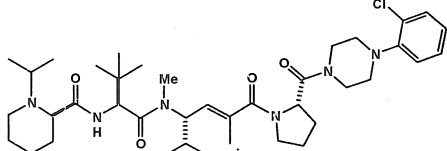
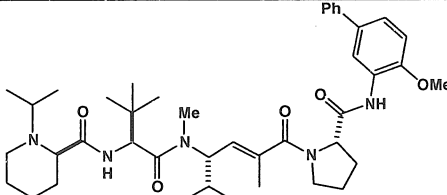
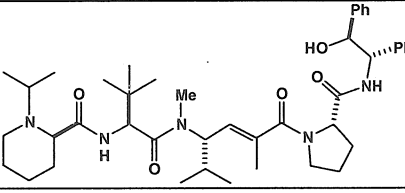
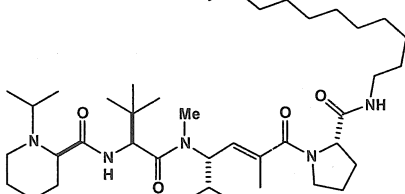
ER-808908	
ER-808909	
ER-808910	
ER-808911	
ER-808912	
ER-808913	
ER-808914	
ER-808915	
ER-808916	
ER-808917	
ER-808918	

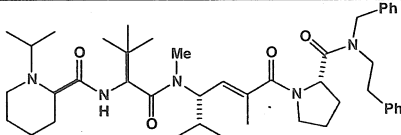
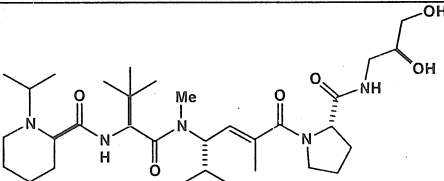
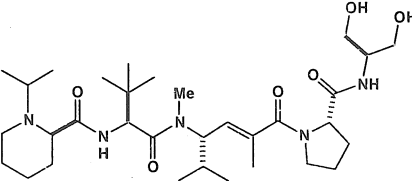
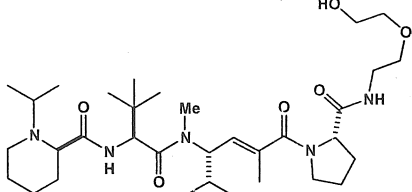
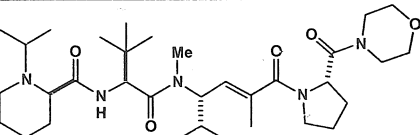
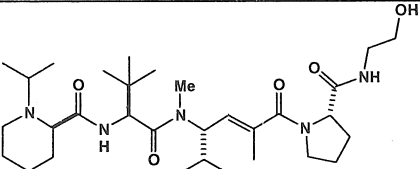
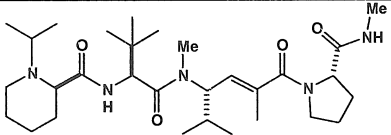
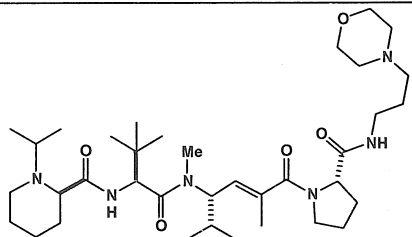
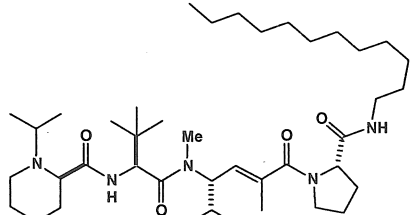
ER-808919	
ER-808920	
ER-808921	
ER-808922	
ER-808923	
ER-808987	
ER-808988	
ER-808990	
ER-809040 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809041	
ER-809043	

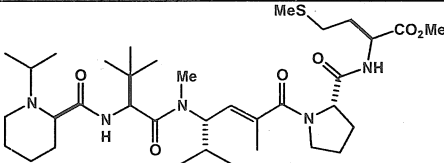
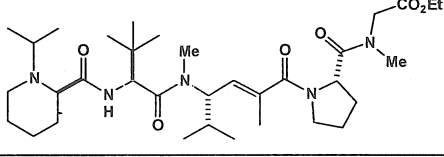
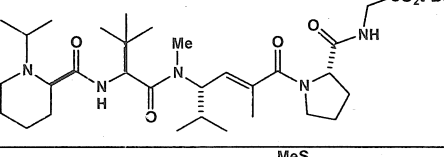
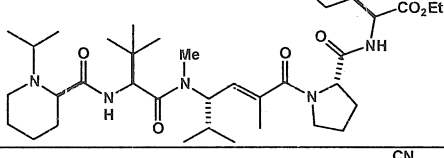
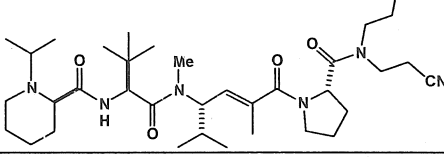
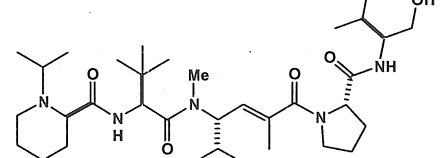
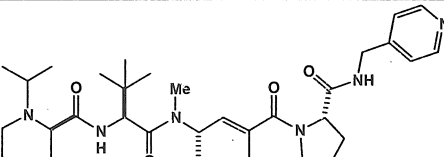
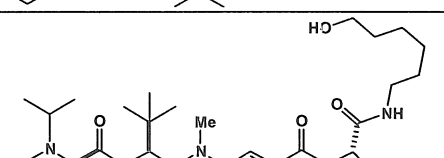
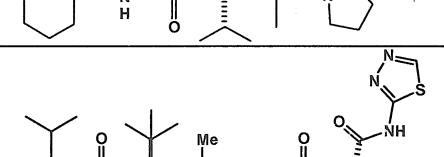
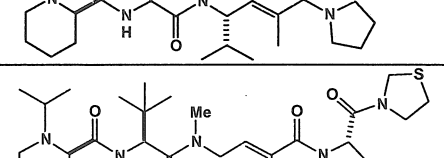
ER-809044	
ER-809045 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809046	
ER-809054	
ER-809055	
ER-809056	
ER-809057	
ER-809058	
ER-809059	
ER-809060	

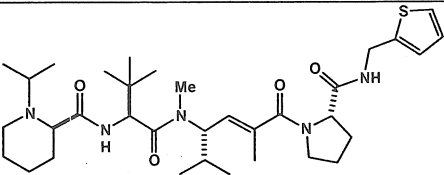
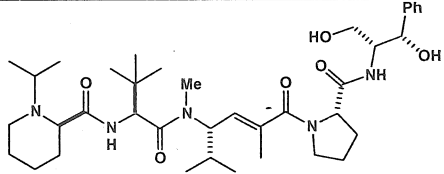
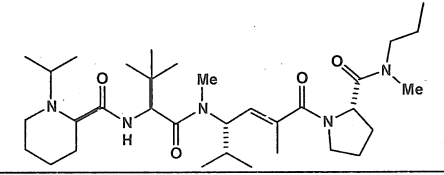
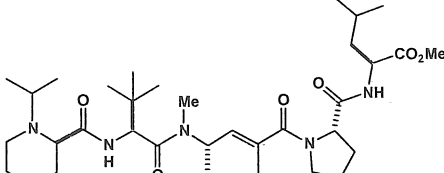
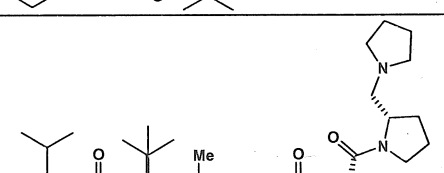
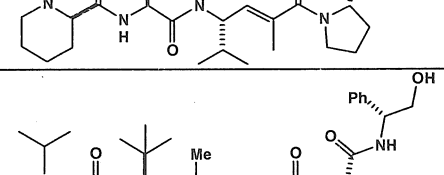
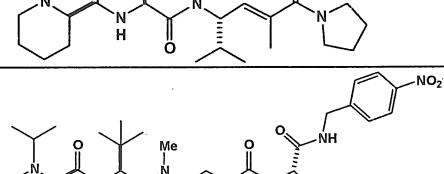
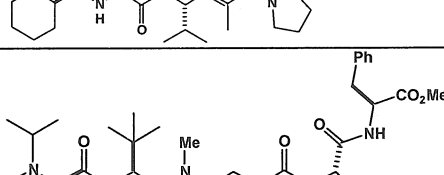
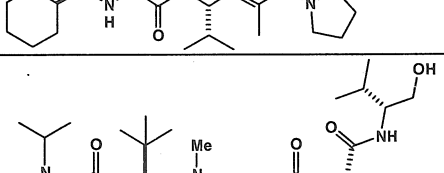
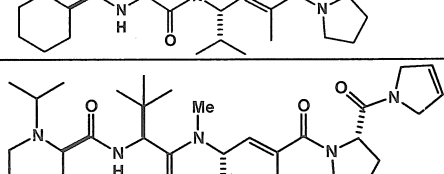
ER-809061	
ER-809062	
ER-809063	
ER-809064	
ER-809065	
ER-809066	
ER-809067	
ER-809068	
ER-809069	

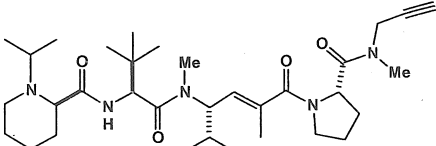
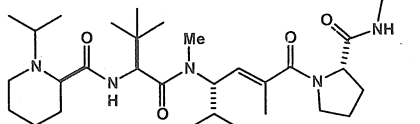
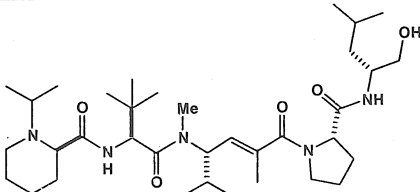
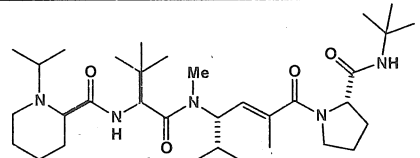
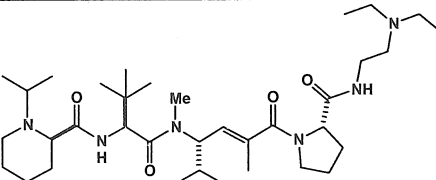
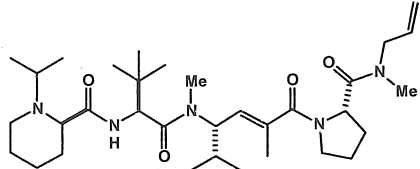
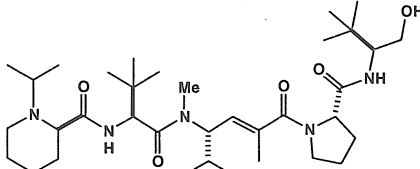
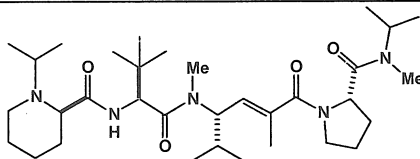
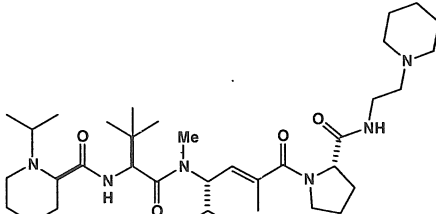
ER-809070	
ER-809071	
ER-809072	
ER-809073	
ER-809074	
ER-809075	
ER-809076	
ER-809077	
ER-809078	

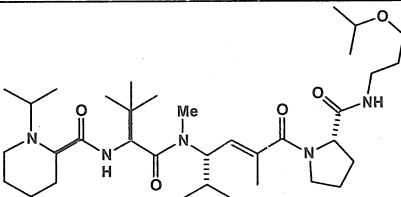
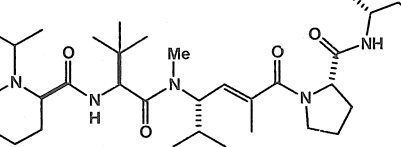
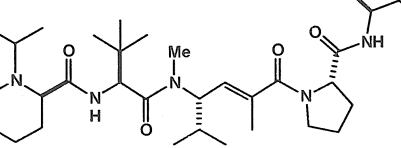
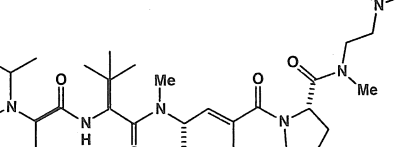
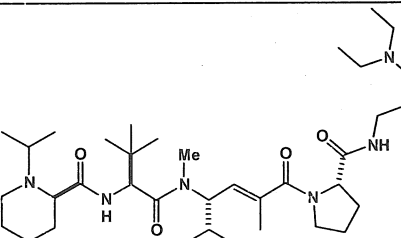
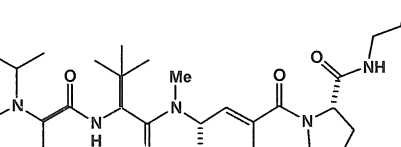
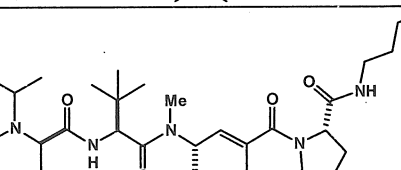
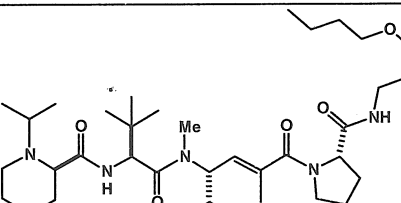
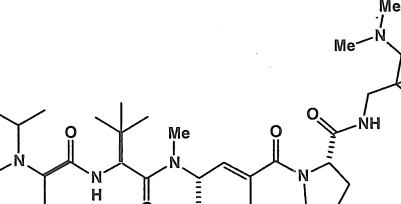
ER-809079	
ER-809080	
ER-809081	
ER-809082	
ER-809083	
ER-809084	
ER-809085	
ER-809086	
ER-809087	

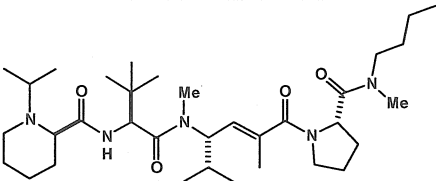
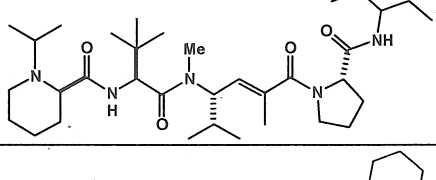
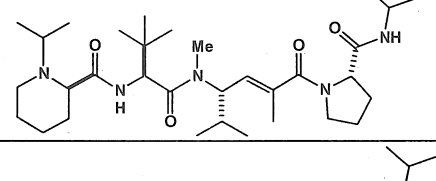
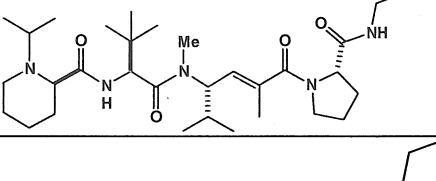
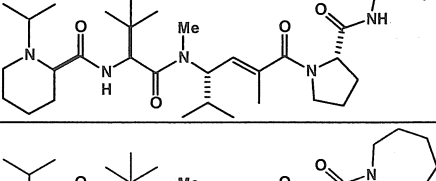
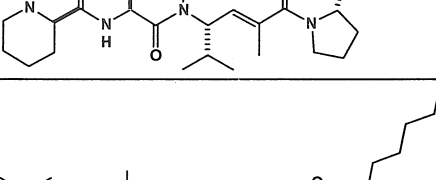
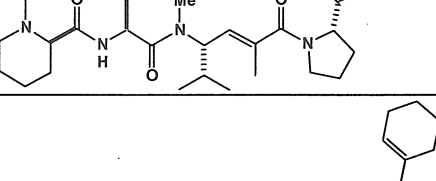
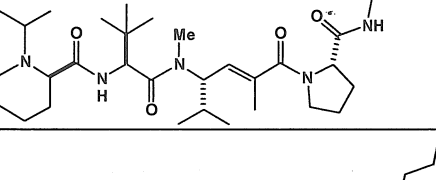
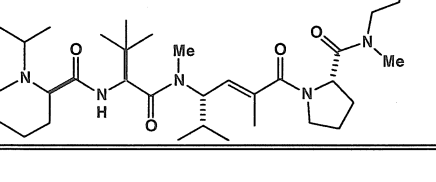
ER-809088	
ER-809089	
ER-809090	
ER-809091	
ER-809092	
ER-809093	
ER-809094	
ER-809095	
ER-809096	

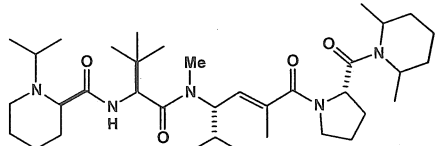
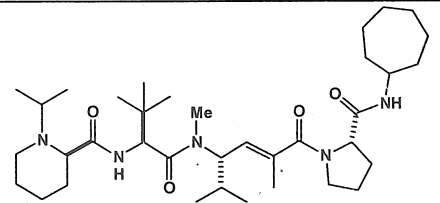
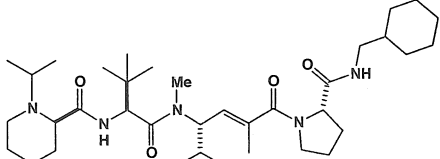
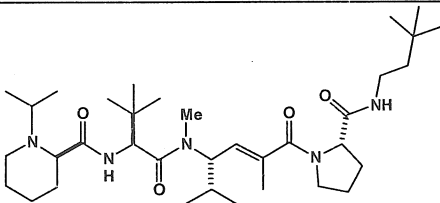
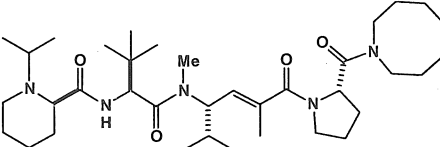
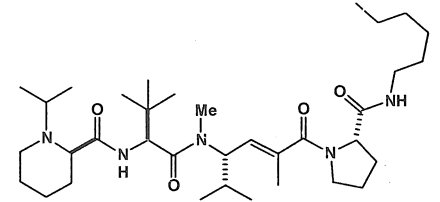
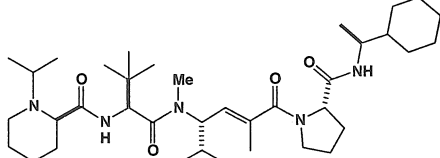
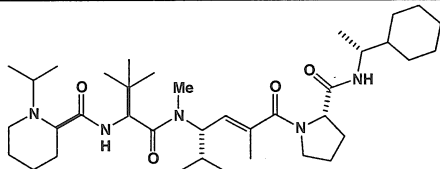
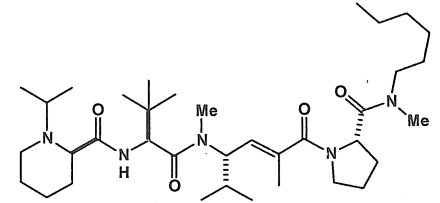
ER-809097	
ER-809098	
ER-809099	
ER-809100	
ER-809101	
ER-809102	
ER-809103	
ER-809104	
ER-809105	
ER-809106	

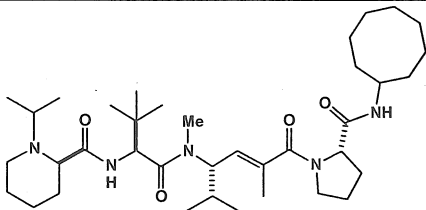
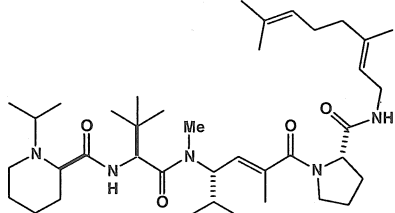
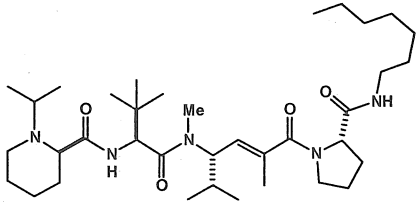
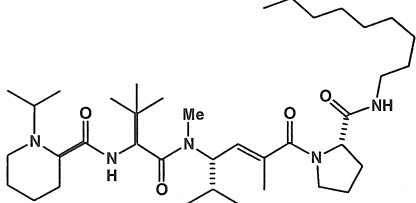
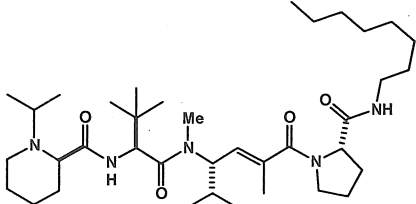
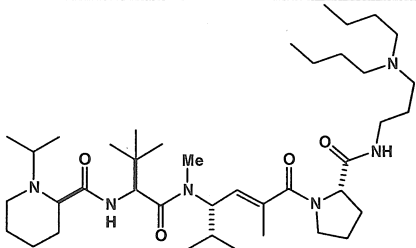
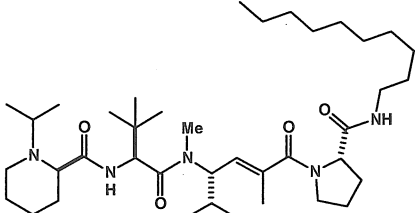
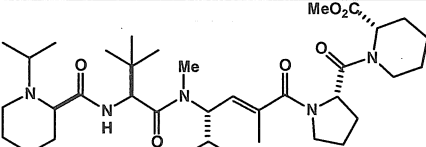
ER-809107	
ER-809108	
ER-809109	
ER-809110	
ER-809111	
ER-809112	
ER-809113	
ER-809114	
ER-809115	
ER-809116	

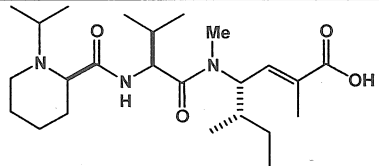
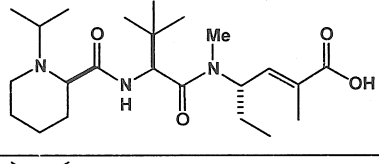
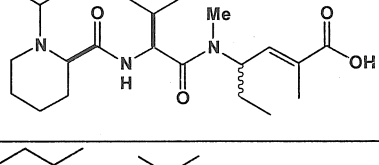
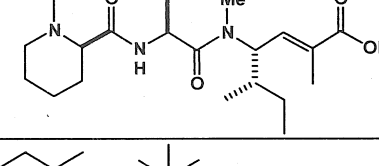
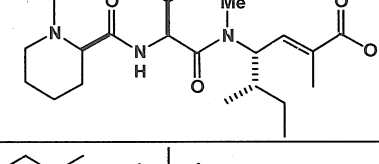
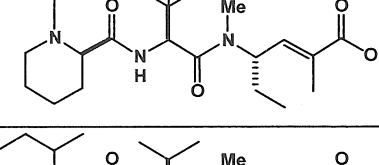
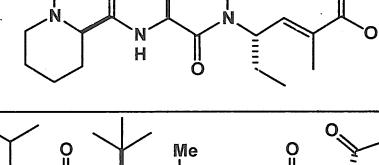
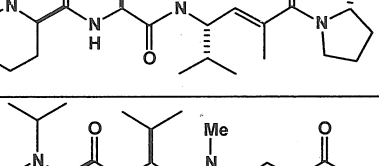
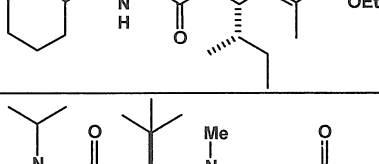
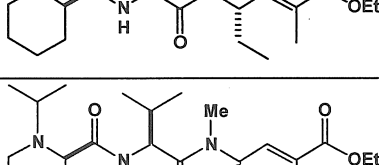
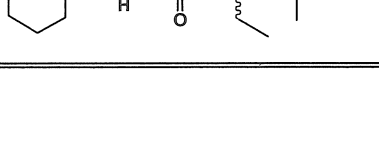
ER-809117	
ER-809118	
ER-809119	
ER-809120	
ER-809121	
ER-809122	
ER-809123	
ER-809124	
ER-809125	

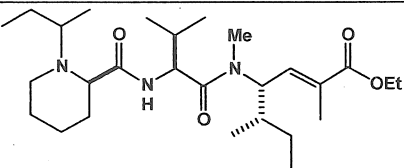
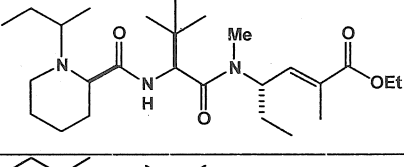
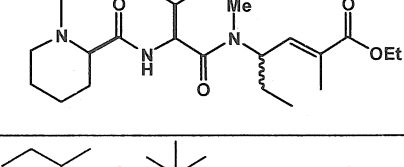
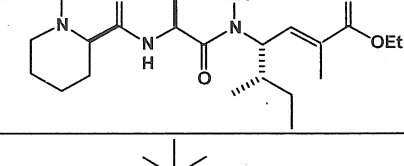
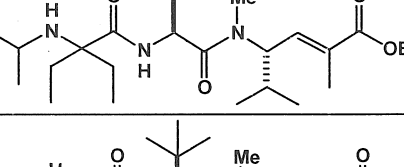
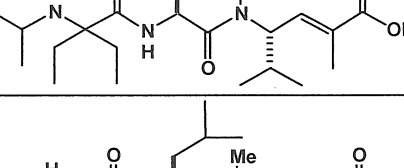
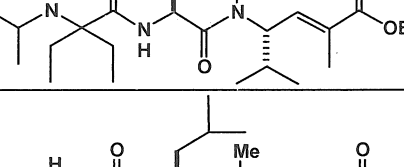
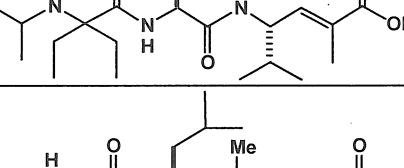
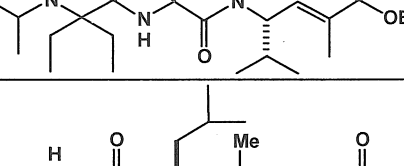
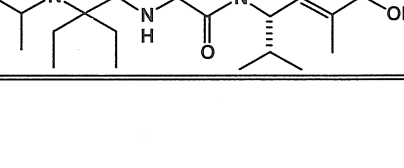
ER-809126	
ER-809127	
ER-809128	
ER-809129	
ER-809130	
ER-809131	
ER-809132	
ER-809133	
ER-809134	

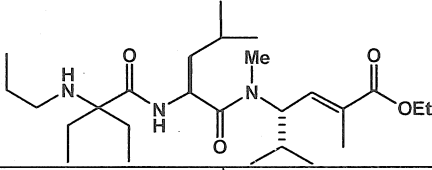
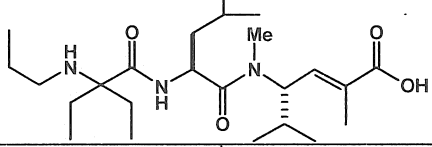
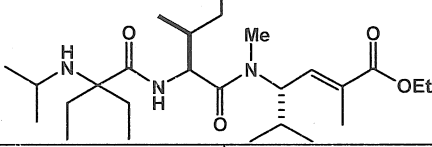
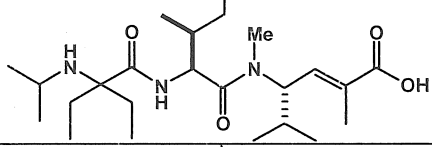
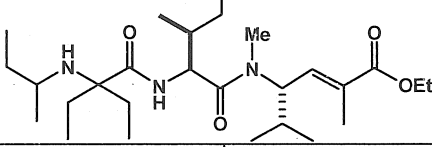
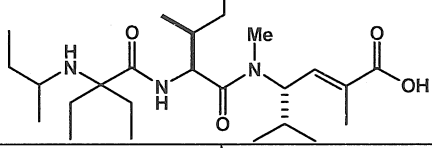
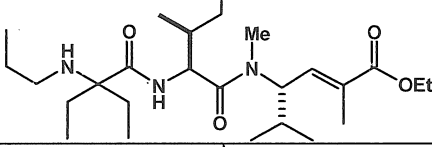
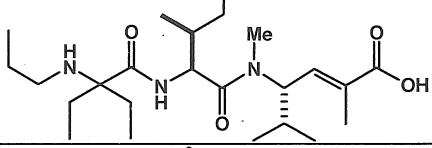
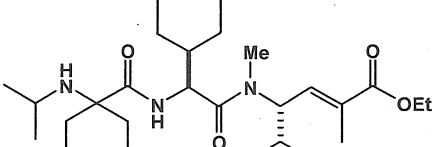
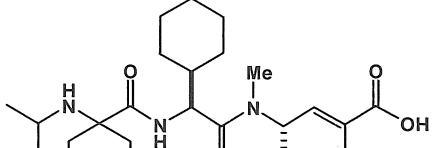
ER-809135	
ER-809136	
ER-809137	
ER-809138	
ER-809139	
ER-809140	
ER-809141	
ER-809142	
ER-809143	

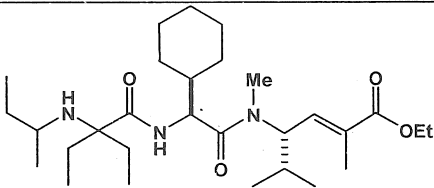
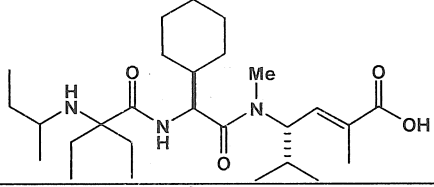
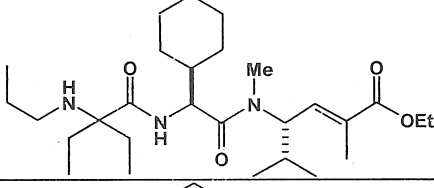
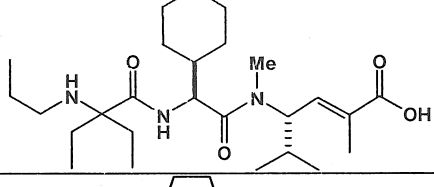
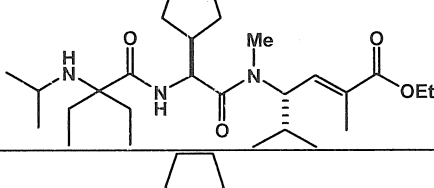
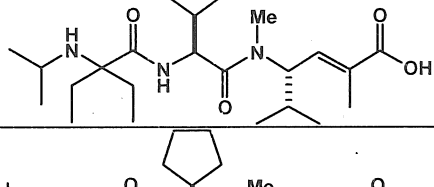
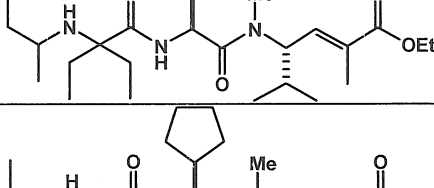
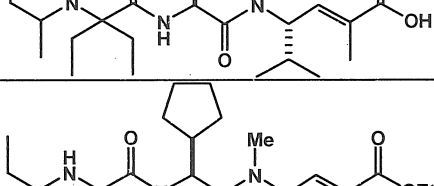
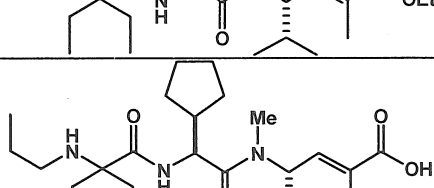
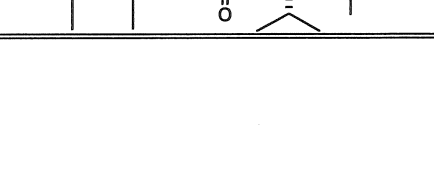
ER-809144	
ER-809145	
ER-809146	
ER-809147	
ER-809148	
ER-809149	
ER-809150	
ER-809151	
ER-809152	

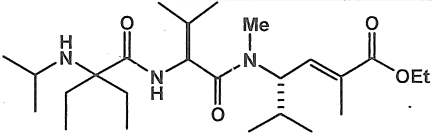
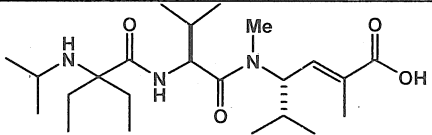
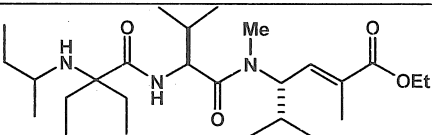
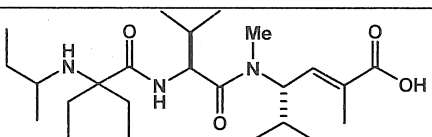
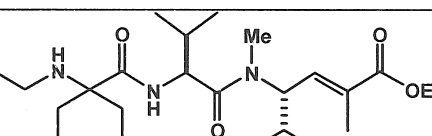
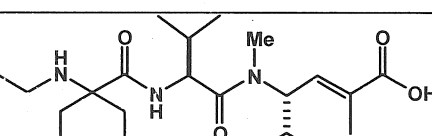
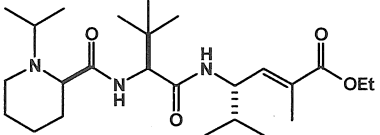
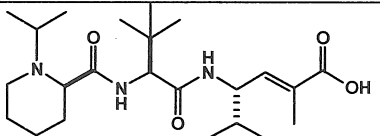
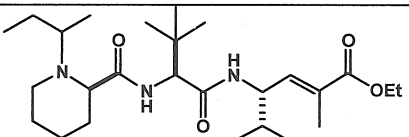
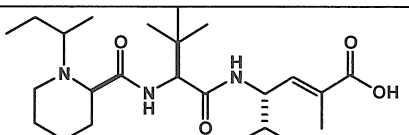
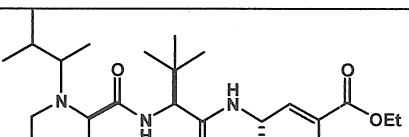
ER-809153	
ER-809154	
ER-809155	
ER-809156	
ER-809157	
ER-809158	
ER-809159	
ER-809160	

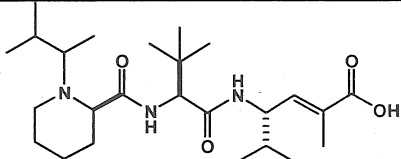
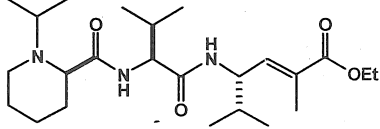
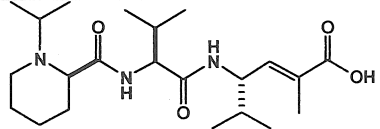
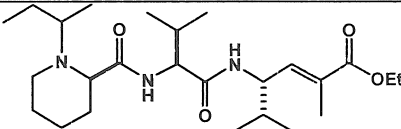
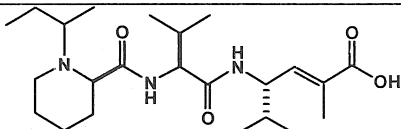
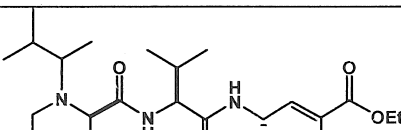
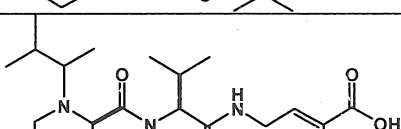
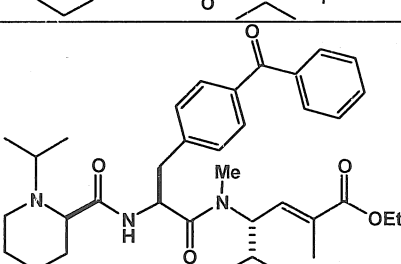
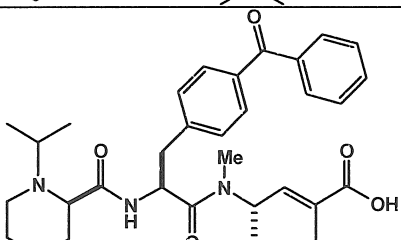
ER-809161	
ER-809162	
ER-809163	
ER-809164	
ER-809165	
ER-809166	
ER-809167	
ER-809240	
ER-809241	
ER-809242	
ER-809243	

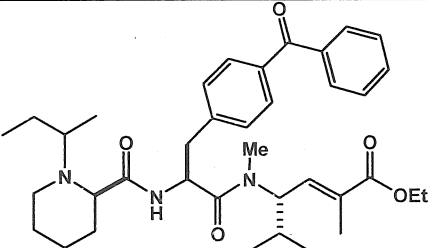
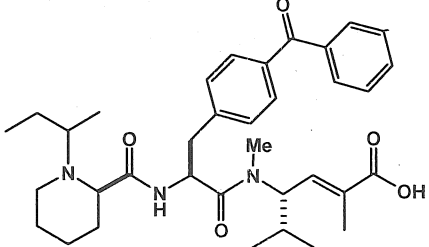
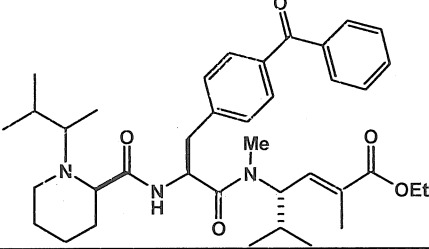
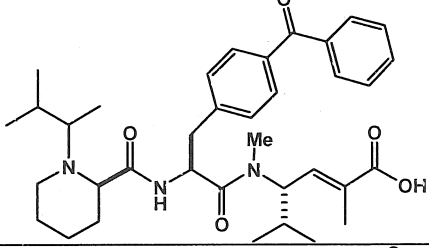
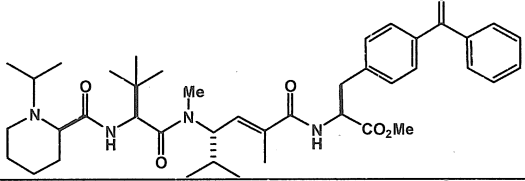
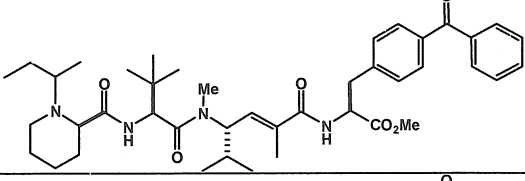
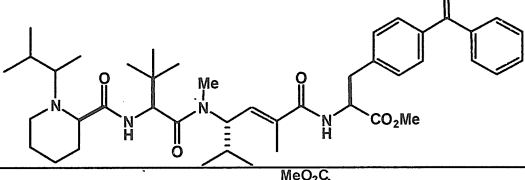
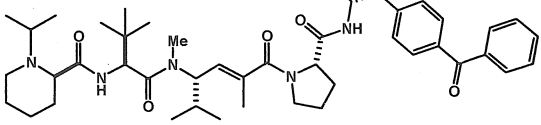
ER-809244	
ER-809245	
ER-809246	
ER-809247	
ER-809268	
ER-809269	
ER-809282	
ER-809283	
ER-809284	
ER-809285	

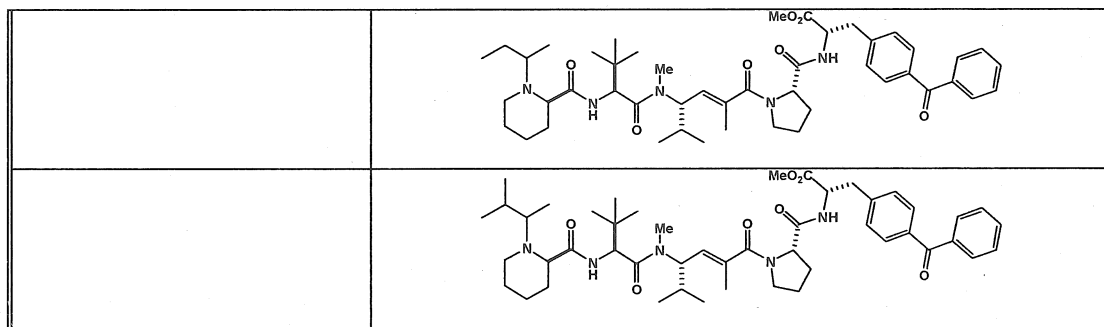
ER-809300	
ER-809301	
ER-809302	
ER-809303	
ER-809304	
ER-809305	
ER-809306	
ER-809308	
ER-809309	
ER-809310	

ER-809311	
ER-809312	
ER-809313	
ER-809314	
ER-809315	
ER-809316	
ER-809317	
ER-809318	
ER-809319	
ER-809320	

ER-809321	
ER-809322	
ER-809323	
ER-809324	
ER-809325	
ER-809326	
ER-809638	
ER-809640	
ER-809641 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809642 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809643 Chất đồng phân không đối quang đơn	

ER-809644 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809645	
ER-809646	
ER-809647 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809648 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809649 Chất đồng phân không đối quang đơn	
ER-809650 Chất đồng phân không đối quang đơn	
	
	



Quy trình phản ứng chung

Trừ khi có quy định khác, các hỗn hợp phản ứng được khuấy bằng cách sử dụng thanh khuấy được dẫn động bằng từ tính. Môi trường khí trơ được dùng để chỉ khí argon khô hoặc khí nitơ khô. Các phản ứng được giám sát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC), bằng phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton hoặc bằng cách sắc ký lỏng cao áp (HPLC), lấy mẫu theo cách thông thường một cách thích hợp của hỗn hợp phản ứng.

Dưới đây là danh mục các chữ viết tắt được sử dụng cho một số chất phản ứng hữu cơ thông dụng được dùng ở đây:

BOC hoặc BOC₂O: đi-tert-butyl dicacbonat

CMC: 1-xyclohexyl-3-(2-morpholinoetyl)carbodiimit meto-p-toluensulfonat

DCM: điclometan

DEPC: dietylxphosphoryl xyanua (dietyl xyanophosphonat)

DIBAL: điiisobutyl nhôm hydrua

DIEA: điiisopropyletylamin

DMF: N,N-đimetylformamit

DMSO: đimetylsulfoxit

Ete: đietyl ete

HBTU: O-(1-H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N,N-tetrametyluroni hexaflophosphat

HOAt: 1-hydroxy-7-azabenzotriazol

LAH: lithi nhôm hydrua

MSA: axit metan sulfonic

NMM: N-metyl morpholin

TBME: tert-butyl metyl ete

TFA: axit trifloaxetic

THF: tetrahydrofuran

TMEDA: tetrametyletylendiamin

Quy trình xử lý theo cách thông thường

Trừ khi có quy định khác, các hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng hoặc thấp hơn, sau đó được tôi, nếu cần, bằng nước hoặc dung dịch nước amoni clorua bão hoà. Các sản phẩm mong muốn được chiết bằng cách phân bố trong hai lớp nước và dung môi không trộn lẫn với nước thích hợp (như etyl axetat, điclorometan, dietyl ete). Các phần chiết chứa sản phẩm mong muốn được rửa một cách thích hợp bằng nước, tiếp đó bằng dung dịch nước muối bão hoà. Trong các trường hợp, trong đó phần chiết chứa sản phẩm đường như chứa các chất oxy hoá dư, thì phần chiết sẽ được rửa bằng dung dịch chứa 10% natri thiosulphat trong dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà, trước công đoạn rửa nêu trên. Trong các trường hợp, trong đó phần chiết chứa sản phẩm đường như chứa các axit dư, thì phần chiết được rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat bão hoà, trước công đoạn rửa đã nêu trên (trừ các trường hợp trong đó bản thân sản phẩm mong muốn có tính axit). Trong các trường hợp trong đó phần chiết chứa sản phẩm đường như có chứa các bazơ dư, thì phần chiết được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10%, trước công đoạn rửa nêu trên (trừ các trường hợp, trong đó sản phẩm mong muốn có tính kiềm). Sau khi rửa, các phần chiết chứa sản phẩm mong muốn được làm khô trên magie sulphat khan, sau đó lọc. Sau đó, các sản phẩm thô được tách ra bằng cách loại bỏ (các) dung môi bằng cách làm bay hơi kiểu quay dưới áp suất giảm, ở nhiệt độ thích hợp (thường là nhỏ hơn 45°C).

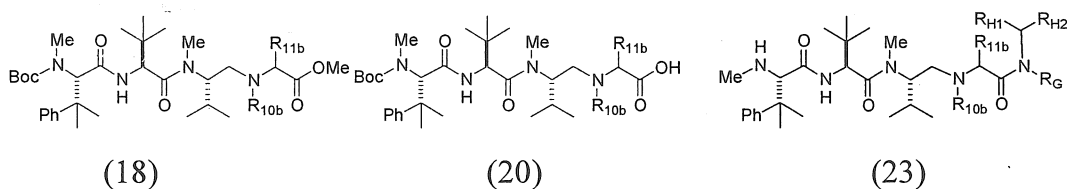
Trong các trường hợp, trong đó triphenylphosphin oxit là sản phẩm phụ chủ yếu của phản ứng, thì hỗn hợp phản ứng này được cho trực tiếp vào một lượng lớn hexan đã được khuấy kỹ. Chất kết tủa thu được chứa triphenylphosphin oxit được tách ra bằng cách lọc và phần lọc được xử lý theo cách thông thường.

Quy trình tinh chế chung:

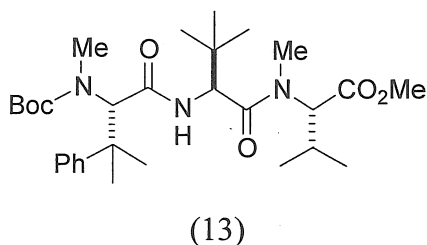
Quy trình tinh chế bằng phép sắc ký được dùng để chỉ phép sắc ký nhanh trên cột silic oxit, bằng cách sử dụng một dung môi duy nhất hoặc hỗn hợp các dung môi

làm chất rửa giải, hoặc HPLC trên cột C18. Các dung dịch rửa giải chứa sản phẩm mong muốn đã được tinh chế thích hợp được gom lại và cô đặc dưới áp suất giảm ở nhiệt độ thích hợp (thường là nhỏ hơn 45°C) tới khối lượng không đổi. Các hợp chất cuối được chuẩn bị để thử nghiệm sinh học bằng cách a) hoà tan trong dung dịch nước axetonitril 50%, lọc và phân vào các lọ nhỏ, sau đó làm đông khô lạnh dưới chân không cao; hoặc b) hoà tan trong metanol, lọc và phân vào các lọ nhỏ, sau đó cô đặc tới khan bằng cách sử dụng thiết bị bay trong hơi chân không ly tâm.

Ví dụ 1: Điều chế amin este có công thức 18, amin axit có công thức 20 và amin amit có công thức 23

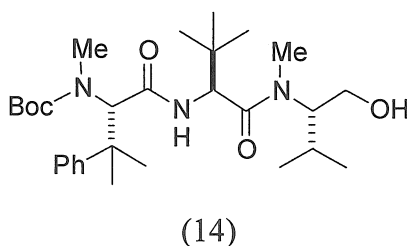


Điều chế hợp chất có công thức 13



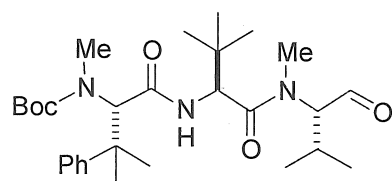
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 12 (205mg) trong DMF (3,8ml), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-neo-phenylalanin có công thức (6) (140mg), NMM (0,30ml), HOAt (0,124g) và CMC (1,16g). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất có công thức 13 (153mg, 61%).

Điều chế hợp chất có công thức 14



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 13 (153mg) trong metanol (20ml), ở 0°C, được bổ sung từng phần natri borohydrua (3,18g) cùng với lắc trong trong khoảng thời gian trên 3 ngày. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì trong khoảng 0° – 5°C. Sau khi có hiện tượng hỗn hợp phản ứng chuyển thành khối hoá rắn, THF được cho vào để trợ giúp việc khuấy. Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng sau đó làm lạnh lại xuống 0°C và xử lý theo cách thông thường để tạo ra hợp chất có công thức 14 (140mg, 96%).

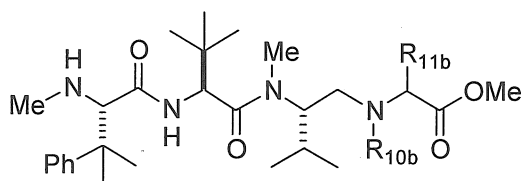
Điều chế hợp chất có công thức 15



(15)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 14 (50mg) trong THF (3ml), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung Dess Martin periodinan (204mg) trong một lần. Huyền phù thu được được khuấy mạnh trong 4,5 giờ. Xử lý dung dịch nước tạo ra hợp chất thô có công thức 15 (50mg) mà được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Quy trình chung để điều chế amin este có công thức 18

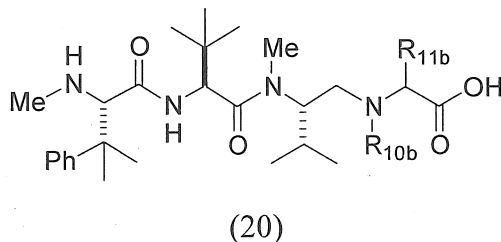


(18)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 15 (1 đương lượng) trong một thể tích thích hợp của 1,2-đicloetanol, ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung các rây phân tử cỡ 4A (đã nghiền và sấy khô) (khối lượng tương đương với khối lượng của amin hydroclorua). Amin hydroclorua có công thức (16) (10 đương lượng) đã được chọn một cách thích hợp được cho vào cùng với khuấy mạnh, tiếp đó là natri triaxetoxiborohydrua (1,5 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ thích hợp (20°-50°C) cho tới khi hợp chất có công thức 15 được tiêu thụ tới mức

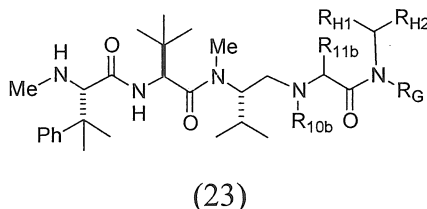
thỏa đáng. Xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra N-Boc amin este 17 tương ứng. Loại nhóm bảo vệ N-Boc dưới các điều kiện thích hợp để tạo ra amin không có đầu tận N có công thức 18 tương ứng.

Quy trình chung để điều chế amin axit có công thức 20



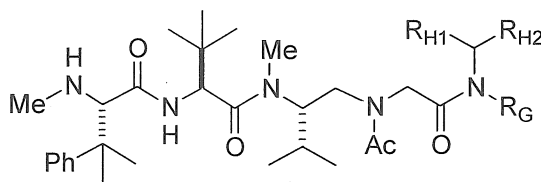
Dung dịch chứa N-Boc amin este có công thức 17 trong hỗn hợp thích hợp của THF và metanol, được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10-50 đương lượng). Khi N-Boc amin este có công thức 17 đã được thủy phân tới một mức thỏa đáng, hỗn hợp phản ứng này được đem xử lý dung dịch nước. Axit N-Boc amin có công thức 19 được tinh chế bằng cách sắc ký. Loại nhóm bảo vệ N-Boc dưới các điều kiện thích hợp để tạo ra amin không có đầu tận N có công thức 20 tương ứng.

Quy trình chung để điều chế các amin amit có công thức 23



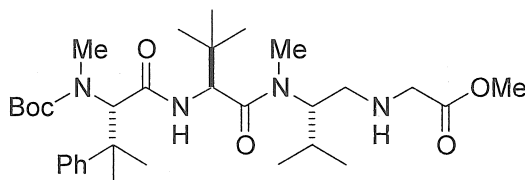
Dung dịch chứa N-Boc amin axit có công thức 19 trong DMF, ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung NMM (20 đương lượng). Amin hydroclorua (21) (20 đương lượng) được chọn một cách thích hợp được cho vào tiếp đó là DEPC (20 đương lượng). Khi N-Boc amin axit có công thức 19 được tiêu thụ tới mức thỏa đáng, N-Boc amin amit có công thức 22 được phân lập bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trực tiếp hỗn hợp phản ứng này, hoặc bằng cách xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký. Loại nhóm bảo vệ N-Boc dưới các điều kiện thích hợp để tạo ra amin không có đầu tận N có công thức 23 tương ứng

Ví dụ 2: Điều chế các N-acetyl amin amit có công thức 27



(27)

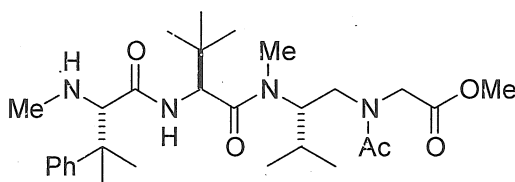
Điều chế hợp chất có công thức 24



(24)

Dung dịch chứa aldehyt 13 (50mg) trong 1,2-đicloroetan (2ml), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung các rây phân tử cỡ 4A (đã nghiền và sấy khô) (50mg). Glyxin metyl este hydroclorua (120mg) được cho vào cùng với khuấy mạnh, tiếp đó là natri triaxetoxymorohyđrua (205mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C) trong hai giờ. Xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất có công thức 24 (31mg, 46%).

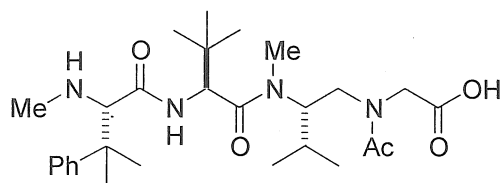
Điều chế hợp chất có công thức 25



(25)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 24 (5,5mg) trong DMF (0,4ml), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung pyridin (0,006ml) tiếp đó là anhyđrua axetic (0,004ml). Hỗn hợp phản ứng này được lắc trong ba giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó cô đặc trong chân không tới khan. Phần cặn được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong metanol (1ml) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 25 (4mg, 90%).

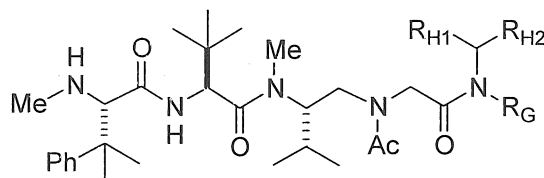
Điều chế hợp chất có công thức 26



(26)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 25 (3,35mg) trong metanol (0,2mL), được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (0,118mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Việc tinh chế bằng cách sắc ký tiếp đó xử lý bằng metanolic HCl tạo ra muối hydroclorua của hợp chất có công thức 26 (1,95mg, 61%).

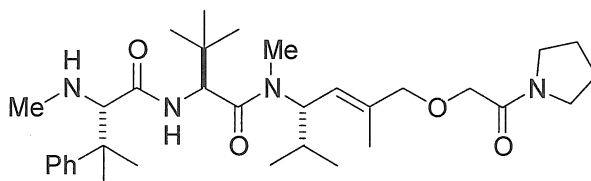
Quy trình chung để điều chế các N-axetyl amin amit 27



(27)

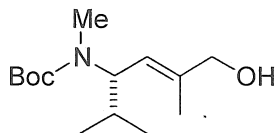
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 26 (1 đương lượng) trong DMF, ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung NMM (20 đương lượng). Amine hydroclorua đã được chọn thích hợp (21) (20 đương lượng) được cho vào tiếp đó là DEPC (20 đương lượng). Khi hợp chất có công thức 26 được tiêu thụ tới mức thỏa đáng N-axetyl amin amit (27) được phân lập bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trực tiếp hỗn hợp phản ứng này.

Ví dụ 3: Điều chế hợp chất có công thức 33



(33)

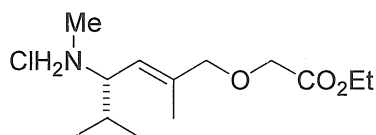
Điều chế hợp chất có công thức 28



(28)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3b (1,94g) trong DCM khô (20mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1M của DIBAL (32mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2,5 giờ, sau đó metanol (4,4mL) được cho vào nhỏ giọt, tiếp đó là dung dịch đã bão hoà của amoni clorua (8,8mL). DCM (200mL) được cho vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Việc lọc tiếp đó cô đặc trong chân không đã tạo ra chất thô 28 (1,08g, 65%).

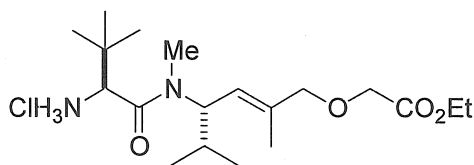
Điều chế hợp chất có công thức 29



(29)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 28 (207mg) trong THF (5mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 60% trong dầu khoáng; 160mg) thành nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 45 phút sau đó xử lý bằng ethyl bromoacetat (0,47mL). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (185mg, 67%). Hợp chất Boc trung gian (139mg) được hoà tan trong etanol (2mL) và xử lý bằng HCl đã bão hoà trong etanol (2mL). Hỗn hợp phản ứng này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó cô đặc trong chân không tới khan để tạo ra hợp chất có công thức 29 (114mg).

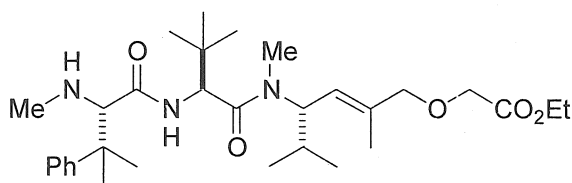
Điều chế hợp chất có công thức 30



(30)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 29 (114mg) trong DMF (1,8mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-tert-leuxin (4) (283mg), NMM (0,135mL), HOAt (56mg), và CMC (518mg). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (42mg, 22%). Hợp chất Boc trung gian (42mg) được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong ethanol (5mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Việc cô đặc trong chân không đã tạo ra hợp chất có công thức 30 (37mg).

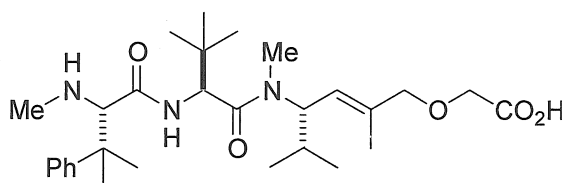
Điều chế hợp chất có công thức 31



(31)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 30 (24mg) trong DMF (0,26mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (6) (38mg), NMM (0,014mL), HOAt (8,3mg), và CMC (52mg). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (38mg, 64%). Hợp chất Boc trung gian (38mg) được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong ethanol (5mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Việc cô đặc trong chân không đã tạo ra hợp chất có công thức 31 dưới dạng muối HCl của nó.

Điều chế hợp chất có công thức 32

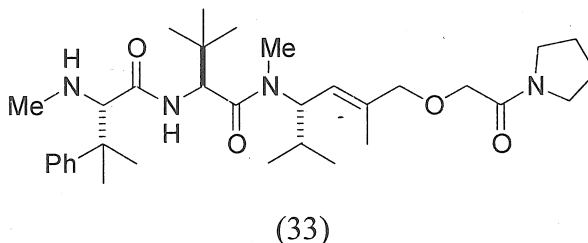


(32)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 31 (4mg) trong ethanol (2mL) được xử lý bằng dung dịch lithi hydroxit 1M (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách

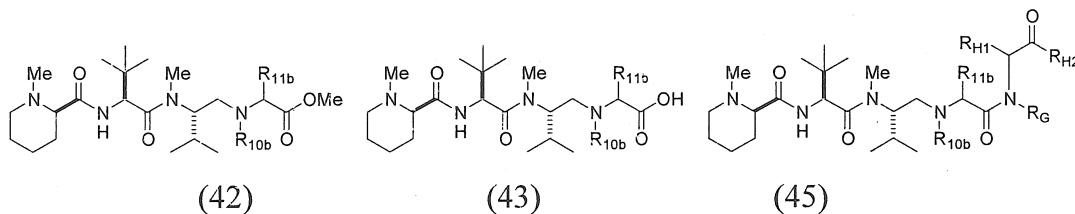
sắc ký tạo ra hợp chất có công thức 32 (2,9mg, 76%).

Điều chế hợp chất có công thức 33

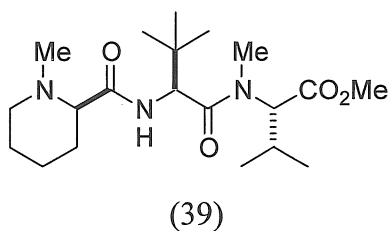


Dung dịch chứa hợp chất có công thức 32 (1,9mg) trong DMF (70 μ L), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung NMM (3,8 μ L), pyrrolidin (2,8 μ L), và DEPC (5,2 μ L). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra hợp chất có công thức 33 (1,2mg, 58%).

Ví dụ 4: Điều chế amin este có công thức 42, amin axit có công thức 43 và amin amit có công thức 45

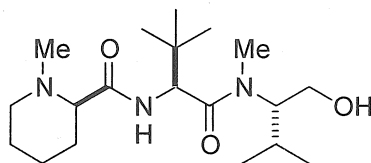


Điều chế hợp chất có công thức 39



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 12 (1,25g) trong DMF (21mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (R)-N-methylpipercolin hydroclorua (38) (0,38g), NMM (1,4mL), HOAt (0,575g), và CMC (5,37g). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Việc xử lý dung dịch nước đã tạo ra hợp chất có công thức 39 (0,511g, 63%).

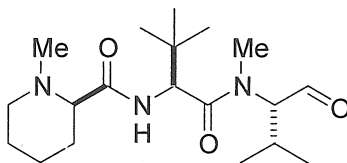
Điều chế hợp chất có công thức 40



(40)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 39 (0,8g) trong metanol (8mL), ở 0°C, được bổ sung natri borohyđrua (7,9g) thành nhiều lần trong khoảng thời gian trên 3 ngày. Nhiệt độ hỗn hợp phản ứng được duy trì nằm trong khoảng 0° – 5°C. Sau khi có hiện tượng hỗn hợp phản ứng chuyển thành khối hoá rắn, THF được cho vào để trợ giúp việc khuấy. Hỗn hợp phản ứng được để ấm tới nhiệt độ trong phòng sau đó làm lạnh lại xuống 0°C và được dập tắt bằng dung dịch natri bicacbonat bão hoà. Việc xử lý dung dịch nước đã tạo ra hợp chất có công thức 40.

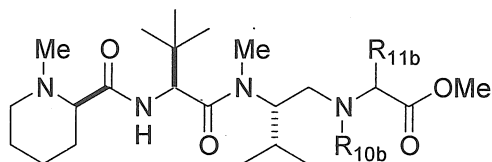
Điều chế hợp chất có công thức 41



(41)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 40 (50mg) trong THF (3mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung Dess Martin periodinane (225mg) trong một lần. Huyền phù thu được được khuấy mạnh trong 4 giờ. Xử lý dung dịch nước tạo ra hợp chất thô có công thức 41 (55mg) mà được sử dụng luôn trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Quy trình chung để điều chế amin este dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 42

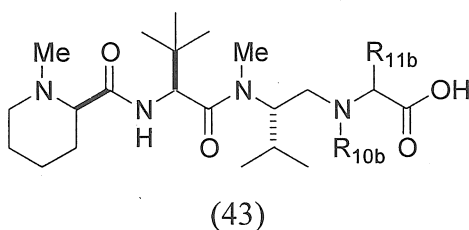


(42)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 41 (300mg) trong 1,2-đicloretoan (10mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung các rây phân tử cỡ 4A (đã nghiền và

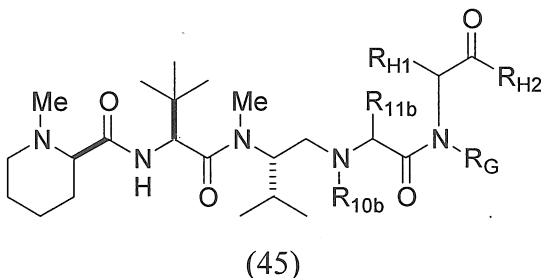
sấy khô) (1,5g). Este hydroclorua của axit amin (16) (10 đương lượng) được cho vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh trong khoảng 10 phút. Natri triaxetoxyborohydrua (290mg) được cho vào trong một lần và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng. Khi hợp chất có công thức 41 được tiêu thụ tới mức thỏa đáng, hỗn hợp phản ứng này được đem xử lý dung dịch nước. amin este dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 42 được tinh chế bằng cách sắc ký, chỉ trừ các trường hợp mà việc tinh chế này là không cần thiết.

Quy trình chung để điều chế amin axit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 43



Dung dịch amin este dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức (42) trong hỗn hợp thích hợp của THF và metanol, được bổ sung dung dịch lithi hydroxit 1M (10-50 đương lượng). Khi amin este dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 42 đã được thủy phân tới một mức thỏa đáng, hỗn hợp phản ứng này được đem xử lý dung dịch nước. Amin axit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 43 được tinh chế bằng cách sắc ký, chỉ trừ các trường hợp mà việc tinh chế này là không cần thiết.

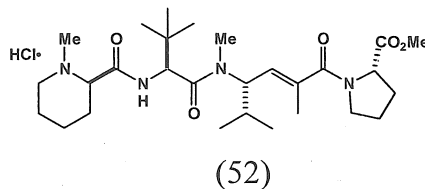
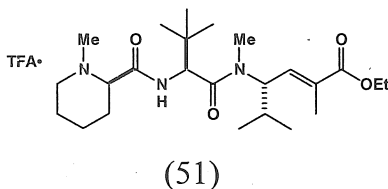
Quy trình chung để điều chế các amin amit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 45



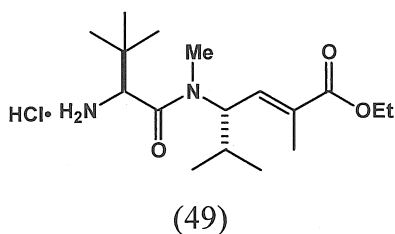
Dung dịch amin axit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 43 trong DMF, ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung NMM (20 đương lượng). Amin hydroclorua đã được chọn thích hợp (44) (20 đương lượng) được cho vào tiếp đó là DEPC (20 đương lượng). Khi amin axit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 43

được tiêu thụ tới mức thỏa đáng amin amit dị vòng chứa N có đầu tận N có công thức 45 được phân lập bằng cách tinh chế bằng cách sắc ký trực tiếp hỗn hợp phản ứng này, hoặc bằng cách xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký.

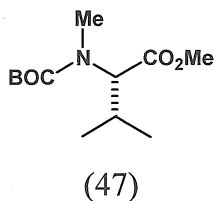
Ví dụ 5: Điều chế các Hợp chất có công thức 51 và 52



Bước 1: Điều chế hợp chất có công thức 49



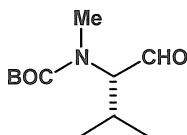
Điều chế hợp chất có công thức 47



Quy trình a.

Hợp chất có công thức 46 (1,0405g, 4,4984mmol) được hoà tan trong DMF (8,0mL). K_2CO_3 (0,6258g, 4,5279mmol) được cho vào. Metyl iodua (0,6mL, 9,6379mmol) được cho vào. Huyền phù dạng sữa này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 3 ngày. Việc xử lý dung dịch nước tiêu chuẩn đã thu được este có công thức 47 dưới dạng dầu không màu (1,0590g, 96%).

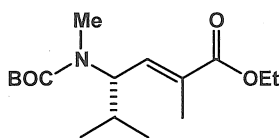
Điều chế hợp chất có công thức 2



(2)

Hợp chất có công thức 47 (0,9447g, 3,8509mmol) được hoà tan trong toluen (15mL), và dung dịch này được làm lạnh xuống -78°C dưới khí nitơ. DIBAL (6,0mL, 6,00mmol, dung dịch 1,0M trong các hexan) được cho vào qua ống bằng ống tiêm trong khoảng thời gian trên 5 phút. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ, và được dập tắt bằng MeOH (1,0mL) ở -78°C . Bể làm lạnh được bỏ ra và 5,0mL dung dịch kali natri tartrat đã bão hoà được cho vào. Hỗn hợp này được khuấy trong khoảng 1 giờ, và được lọc qua Xelit. Phần lọc được rửa bằng H_2O và nước muối, và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi để tạo ra hợp chất có công thức 2 (0,8413g, 101%) độ tinh khiết thoả đáng cho bước tiếp sau.

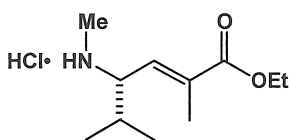
Điều chế hợp chất có công thức 3b



(3b)

Hợp chất có công thức 2 (0,8413g, 3,8509mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 (5,0mL) và (carbetoxyetyliđen)triphenylphosphoran (1,8212g, 5,0254mmol) được cho vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ qua đêm. Dung dịch này được làm bay hơi, và phần cặn được pha loãng bằng EtOAc (70mL) và rửa bằng H_2O (2 x 25mL) và nước muối (25mL), và làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và làm bay hơi để tạo ra dầu. Việc tinh chế bằng cách sắc ký nhanh trên SiO_2 (FC) tạo ra hợp chất tinh khiết có công thức 3b (0,7863g, 68%).

Điều chế hợp chất có công thức 48

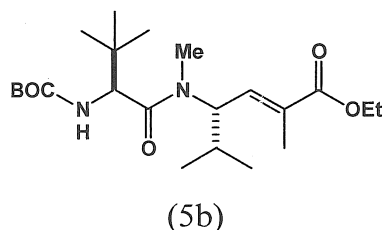


(48)

Hợp chất có công thức 3b (0,7863g, 2,6262mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 (1,0mL) và triethylsilan (0,460mL, 2,880mmol) được cho vào. Axit trifloaxetic (TFA) (2,5mL) được cho vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút (phản ứng hoàn tất theo

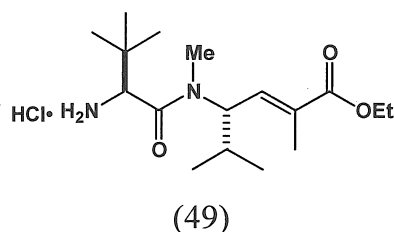
đánh giá bằng HPLC), dung dịch này được làm bay hơi để tạo ra một chất rắn (1,1307g). Chất rắn này được hoà tan trong CH_3CN (khoảng 10mL) và dung dịch HCl 5,5N (2,4mL, 13,2mmol) được cho vào. Việc bay hơi đã tạo ra muối HCl , là hợp chất có công thức 48 (0,618g, 100%).

Điều chế hợp chất có công thức 5b



Hợp chất có công thức 48 (0,390g, 1,6543mmol), L-N-Boc-t-butylglyxin (1,0106g, 4,3694mmol), CMC (1,9704g, 4,6518mmol), HOAt (0,5905g, 4,3384mmol), và NMM (0,490mL, 4,4567mmol) được hoá hợp, và DMF (4,0mL) được cho vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 25 giờ. Dung dịch này được pha loãng bằng EtOAc (70mL) và rửa bằng H_2O (2 x 25mL), chất đệm phosphat có độ pH 7,2 trong nước (25mL), H_2O (25mL), và nước muối (25mL), và làm khô trên MgSO_4 , lọc, và làm bay hơi để tạo ra một chất rắn, chất rắn này được tinh chế bằng FC để tạo ra hợp chất có công thức 5b (0,4239g, 62%).

Điều chế hợp chất có công thức 49

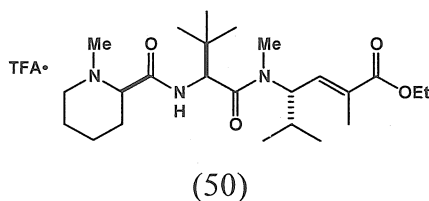


Hợp chất có công thức 5b (0,1159g, 0,2809mmol) được hoà tan trong CH_2Cl_2 (3,0mL) và triethylsilan (0,050mL, 0,3130mmol) được cho vào. Axit trifloaxetic (TFA) (2,5mL) được cho vào ở nhiệt độ trong phòng. Sau 30 phút (phản ứng hoàn tất theo đánh giá bằng HPLC), dung dịch này được làm bay hơi để tạo ra một chất rắn. Chất rắn này được hoà tan trong CH_3CN (khoảng 5mL) và dung dịch HCl 5,5N được

cho vào (0,3mL, 1,65mmol). Việc bay hơi đã tạo ra muối HCl, là hợp chất có công thức 49 (0,0662g, 100%).

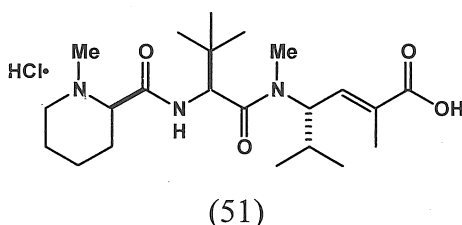
Bước 2: Điều chế hợp chất có công thức 51

Điều chế hợp chất có công thức 50



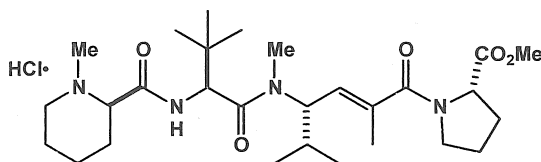
Hợp chất có công thức 49 (0,0774g, 0,2219mmol), (R)-N-methylpipercolic (0,0705g, 0,3925mmol), CMC (0,1752g, 0,4136mmol), HOAt (0,0344g, 0,2527mmol), và NMM (0,063mL, 0,5730mmol) được hoá hợp, và DMF (2,0mL) được cho vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 20 giờ. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng RP HPLC để tạo ra hợp chất có công thức 50 (0,0989g, 81%).

Điều chế hợp chất có công thức 51



Hợp chất có công thức 50 (0,0989g, 0,2086mmol) được hoà tan trong H₂O/MeOH có tỷ lệ 1:1 (14mL) ở nhiệt độ trong phòng. LiOH (0,0537g, 2,2422mmol) được cho vào. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Dung dịch này được axit hoá bằng dung dịch HCl 5,5N (0,50mL), và tinh chế bằng RP HPLC để tạo ra muối TFA của 11 (0,0978g, 90%). Hợp chất này được hoà tan trong CH₃CN (khoảng 5mL) và xử lý bằng dung dịch HCl 5,5 N (khoảng 1mL, 5,5mmol) và làm bay hơi để tạo ra muối HCl của hợp chất có công thức 51 (0,0667g, 72%).

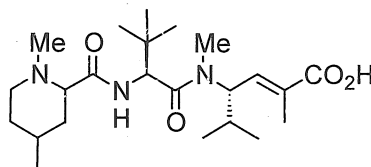
Bước 2: Điều chế hợp chất có công thức 52



(52)

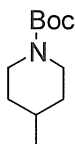
Hợp chất có công thức 51 (0,0062g, 0,0139mmol), L-prolin metyl este hydroclorua (0,0263g, 0,1588mmol) được hoà tan trong DMF (1,0mL) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ. DEPC (0,017mL, 0,1120mmol) được cho vào bằng ống tiêm. NMM (0,025 mL, 0,2274mmol) được cho vào bằng ống tiêm. Dung dịch này được khuấy qua đêm, dập tắt bằng H₂O (1,0mL), và tinh chế bằng RP HPLC để tạo ra muối TFA của hợp chất có công thức 52. Hợp chất này được hoà tan trong CH₃CN (khoảng 3mL) và xử lý bằng dung dịch HCl 5,5 N (0,10mL, 0,55mmol) và làm bay hơi để tạo ra muối HCl của hợp chất có công thức 52 (0,0078g, 100%).

Ví dụ 6: Điều chế hợp chất có công thức 62a



(62a)

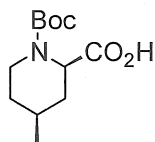
Điều chế hợp chất có công thức 54



(54)

Dung dịch 4-metylpiperidin (53) (600μL, 5,0mmol) trong MeOH (20mL) được bổ sung Et₃N (770μL, 5,5mmol) tiếp đó là Boc₂O (1,2g, 5,5mmol) ở 0°C. Sau 15 phút, hỗn hợp phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và để khuấy qua đêm. Sau đó, dung dịch phản ứng được pha loãng bằng H₂O và chiết vài lần bằng ete. Các phần chiết ete này được gộp lại, làm khô trên Mg₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức 54 (926,5mg) có biểu hiện bên ngoài là dầu không màu.

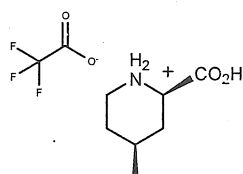
Điều chế hợp chất có công thức 55



(55)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 54 (926,5mg, 5,0mmol) trong Et₂O (10,5mL) được làm lạnh xuống -78°C và xử lý bằng TMEDA (755μL, 5,0mmol) tiếp đó là bổ sung từ từ dung dịch xyclohexan 1,3M của sec-butyllithi (4,6mL, 6,0mmol) trong khoảng thời gian trên 30 phút. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm ấm tới -20°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 30 phút, sau đó dung dịch này được làm lạnh lại xuống -78°C và được sục khí cacbon đioxit trong 15 phút. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm ấm từ từ lên 0°C và rót vào hỗn hợp hai pha gồm dung dịch HCl 1N (100mL) và EtOAc (50mL). Sau đó, dung dịch phản ứng được chiết vài lần bằng EtOAc. Các phần chiết EtOAc được gộp lại, làm khô trên Mg₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức 55 (1,07g) với hiệu suất 89% dưới dạng dầu không màu (hỗn hợp của hai chất đồng phân đối ảnh cis).

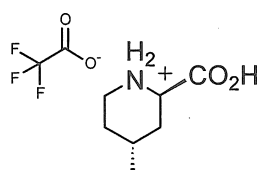
Điều chế hợp chất có công thức 59a



(59a)

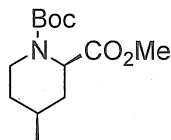
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 55 (292mg, 1,2mmol) trong CH₂Cl₂ (2,4mL) ở 0°C được bổ sung TFA (2,4mL). Sau 15 phút, dung dịch phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 59a (309mg) có biểu hiện bên ngoài là dầu màu vàng sáng.

Điều chế hợp chất có công thức 59b



(59b)

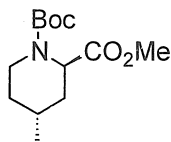
Bước 1: Điều chế hợp chất có công thức 56



(56)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 55 (780mg, 3,2mmol) trong DMF (6,4mL) được bổ sung K_2CO_3 (663mg, 4,8mmol) tiếp đó là MeI (300 μ L, 4,8mmol). Dung dịch phản ứng được để khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O và chiết vài lần bằng ete. Các phần chiết ete này được gộp lại, làm khô trên Mg_2SO_4 , lọc, và cô đặc trong chân không. Việc tinh chế phần cặn bằng cách sắc ký silicagel (dung dịch EtOAc 4% trong các hexan) đã thu được 535mg (65%) hợp chất có công thức 56 dưới dạng dầu không màu.

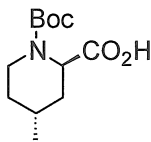
Bước 2: Điều chế hợp chất có công thức 57



(57)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 56 (463mg, 1,8mmol) trong MeOH (2,6mL) được bổ sung dung dịch 25% khối lượng của NaOMe trong MeOH (100 μ L). Dung dịch này được để khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H_2O và chiết vài lần bằng ete. Các phần chiết ete này được gộp lại, làm khô trên Mg_2SO_4 , lọc, và cô đặc trong chân không. Việc tinh chế phần cặn bằng cách sắc ký silicagel (dung dịch EtOAc 4% trong các hexan) đã thu được 363,6mg (79%) hợp chất triệt quang 57 dưới dạng dầu không màu.

Bước 3: Điều chế hợp chất có công thức 58



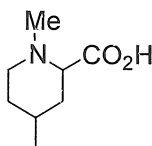
(58)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 57 (360mg, 1,4mmol) trong hỗn hợp với tỷ lệ 2:1 của H₂O (2,75mL) và EtOH (5,50mL) được bổ sung hạt KOH (786mg, 14mmol) và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi hoàn toàn theo xác định bằng TLC. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H₂O và chiết vài lần bằng ete. Các phần chiết ete này được gộp lại, làm khô trên Mg₂SO₄, lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức 58 (341mg) có biểu hiện bên ngoài là một chất rắn màu trắng.

Bước 4: Điều chế hợp chất có công thức 59b

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 58 (292mg, 1,2mmol) trong CH₂Cl₂ (2,4mL) ở 0°C được bổ sung TFA (2,4mL). Sau 15 phút, dung dịch phản ứng được làm ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 59b (309mg) có biểu hiện bên ngoài là dầu màu vàng sáng.

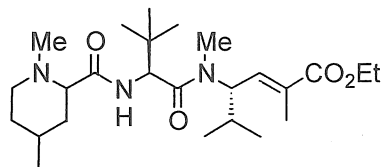
Điều chế các Hợp chất có công thức 60a và 60b



(60a và 60b)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 59a (hoặc 59b) (283mg, 1,1mmol) trong MeOH (5mL) được bổ sung Pd(OH)₂ (75mg) tiếp đó là dung dịch 37% khối lượng của formaldehyt trong H₂O (300μL). khí H₂ (nén bằng bong bóng khí) được nạp vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy dưới môi trường khí H₂ qua đêm. Sau đó, dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức 60a (hoặc 60b) (173mg) có biểu hiện bên ngoài là một chất rắn màu trắng.

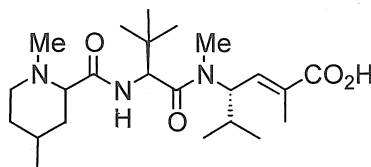
Điều chế các Hợp chất có công thức 61a và 61b



(61a và 61b)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 60a và 60b (11,0mg, 0,07mmol) trong CH_2Cl_2 (350 μL) được bổ sung HBTU (40mg, 0,11mmol) và DIEA (37 μL , 0,21mmol). Sau 5 phút, amin 49 (22,0mg, 0,07mmol) được cho vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 30 phút, lọc, và cô đặc. Việc tinh chế phân cận bằng cách sắc ký silicagel (dung dịch EtOH 2% trong CH_2Cl_2) đã thu được 15,1mg (96%) của mỗi chất đồng phân không đối quang 61a và 61b dưới dạng các dầu không màu.

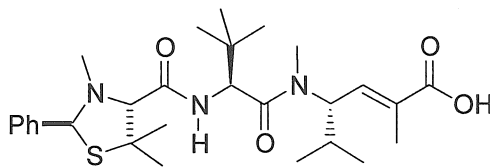
Điều chế hợp chất có công thức 62a



(62a)

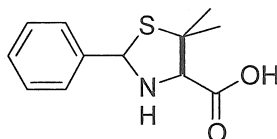
Dung dịch của chất đồng phân không đối quang 61a (9,0mg, 0,02mmol) trong hỗn hợp có tỷ lệ 2:1 của H_2O (80 μL) và EtOH (160 μL) được bổ sung $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (840mg, 0,20mmol). Dung dịch phản ứng được để khuấy qua đêm. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được axit hoá bằng dung dịch HCl 1N cho tới khi độ pH = 6,00. Sau đó, dung dịch này được chiết vài lần bằng CH_2Cl_2 . Các phần chiết CH_2Cl_2 được gộp lại, làm khô trên Mg_2SO_4 , lọc, và cô đặc để tạo ra hợp chất có công thức 62a (8,4mg) có biểu hiện bên ngoài là một chất rắn màu trắng.

Ví dụ 7: Điều chế hợp chất có công thức 67b



(67b)

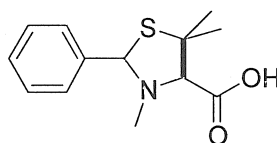
Điều chế hợp chất có công thức 64



(64)

dung dịch huyền phù của L-penixilamin (63) (300mg, 2,0mmol) trong metanol (10mL) được bổ sung benzaldehyt (233mg, 2,2mmol) tiếp đó là natri bicacbonat (336mg, 4,0mmol). Hỗn hợp này được đun nóng để hồi lưu cùng với khuấy trong 16 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nó được axit hoá tới độ pH 5 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng etyl axetat ba lần. Pha hữu cơ được cô đặc để tạo ra một chất rắn màu vàng là sản phẩm thô 64 (469mg, 99%).

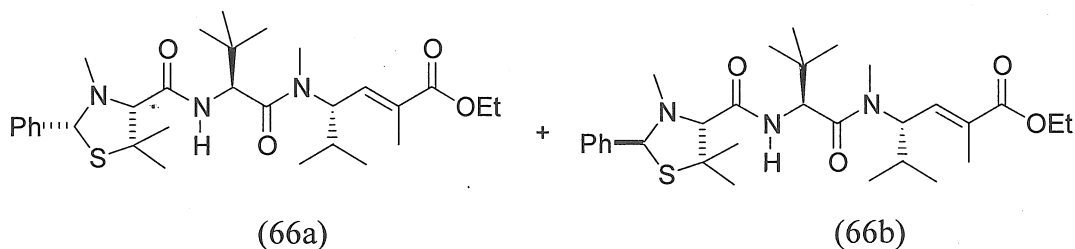
Điều chế hợp chất có công thức 65



(65)

Dung dịch của sản phẩm thô 64 (47mg, 0,2mmol) trong THF (1mL) được bổ sung dung dịch nước 37% của formaldehyt (49μl, 0,6mmol) tiếp đó là NaBH₄ (38mg, 0,6mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sau khi axit hoá tới độ pH 5 và chiết bằng etyl axetat, pha hữu cơ được làm khô và cô đặc để tạo ra sản phẩm thô 65 (67mg, >100%).

Điều chế các Hợp chất có công thức 66a và 66b



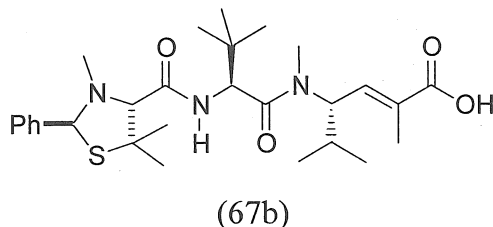
(66a)

(66b)

Hỗn hợp của 65 (29mg, 0,115mmol), muối amin HCl 49 (15mg, 0,043mmol), CMC (55mg, 0,129mmol), và HOAt (3mg, 0,022mmol) được bổ sung DMF (0,5mL) tiếp đó là NMM (6ml, 0,055mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,5mL) và metanol

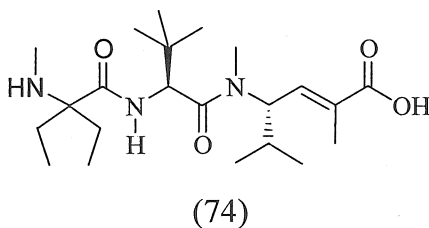
(0,5mL). Các sản phẩm 66a (32%), và 66b (75%) được tạo ra sau khi tách bằng RP HPLC (0-100% B trong 30 phút. A: 5%MeCN+0,15%TFA trong H₂O; B: 0,15%TFA trong MeCN) và đông khô nhanh.

Điều chế hợp chất có công thức 67b

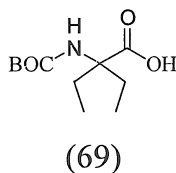


Dung dịch của 66b (4mg, 0,0073mmol) trong metanol (0,5mL) được bổ sung dung dịch nước LiOH (1M, 0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ và axit hoá bằng dung dịch HCl 1N. Sản phẩm 67b (2,79mg, 74%) được tạo ra sau khi tinh chế bằng RP HPLC và đông khô nhanh.

Ví dụ 8: Điều chế hợp chất có công thức 74

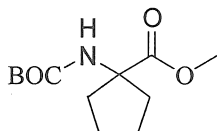


Điều chế hợp chất có công thức 69



Dung dịch diethylglyxin (68) (131mg, 1,0mmol) trong dung dịch NaOH 1N (1,5mL) được bổ sung dung dịch của đi-t-butyl-đicacbonat (436mg, 2,0mmol) trong đioxan (1,0mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ. Nó được axit hoá tới độ pH 3 bằng dung dịch HCl 1N và chiết bằng etyl axetat ba lần. Các pha hữu cơ được gộp lại, làm khô, và cô đặc để thu được sản phẩm thô 69 (135mg, 58%).

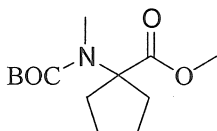
Điều chế hợp chất có công thức 70



(70)

Dung dịch của sản phẩm thô 69 (135mg, 0,58mmol) trong MeOH (0,5mL) và THF (0,5mL) được bổ sung trimetylsilyldiazometan (dung dịch 2M trong các hexan, 2,0mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Việc làm bay hơi đã tạo ra sản phẩm thô 70 (0,58mmol).

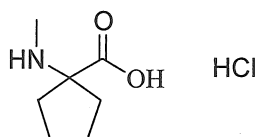
Điều chế hợp chất có công thức 71



(71)

Hỗn hợp của natri hydrua (160 mg 60%, 4mmol) trong DMF (1mL) được bổ sung dung dịch chứa hợp chất có công thức 70 (0,58mmol) trong DMF (1mL) tiếp đó là metyl iotua (188μL, 3mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Nước được cho vào để dập tắt phản ứng này. Sản phẩm 71 (118mg, 78% 2 bước) được chiết bằng etyl axetat và tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột (silic oxit, etyl axetat/các hexan).

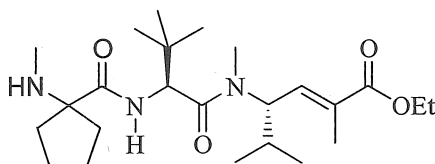
Điều chế hợp chất có công thức 72



(72)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 71 (118mg, 0,46mmol) HCl đặc (1mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Sản phẩm 72 được tạo ra sau khi làm bay hơi các chất dễ bay hơi.

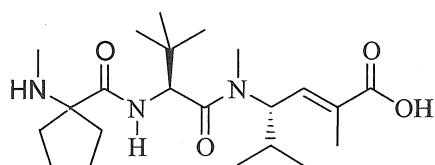
Điều chế hợp chất có công thức 73



(73)

Hỗn hợp của hợp chất có công thức 72 (30mg, 0,166mmol), muối HCl của amin 49 (39mg, 0,166mmol), CMC (141mg, 0,332mmol), và HOAt (14mg, 0,103mmol) được bổ sung DMF (1,5mL) tiếp đó là NMM (6ml, 0,128mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung nước (0,5mL) và metanol (0,5mL). Sản phẩm 73 (27mg, 34%) được tạo ra sau khi tách bằng RP HPLC (0-100%B trong 30 phút. A: 5%MeCN+0,15%TFA trong H₂O; B: 0,15%TFA trong MeCN) và đông khô nhanh.

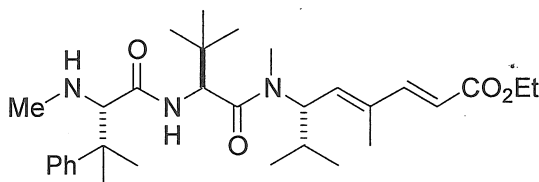
Điều chế hợp chất có công thức 74



(74)

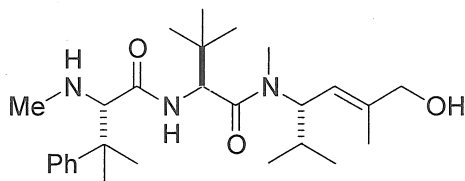
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 73 (18mg) trong metanol (0,5mL) được bổ sung dung dịch nước LiOH (1 M, 0,5mL). Hỗn hợp này được khuấy trong 16 giờ và sau đó được axit hoá bằng dung dịch HCl 1N. Sản phẩm 74 (12,3mg, 73%) được tạo ra sau khi tinh chế bằng RP HPLC và đông khô nhanh.

Ví dụ 9: Điều chế hợp chất có công thức 78



(78)

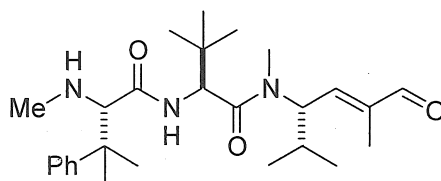
Điều chế hợp chất có công thức 76



(76)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 75 (123mg) trong DCM khô (1mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1M của DIBAL (1,6mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau đó để ấm tới 10°C sau đó làm lạnh lại xuống 0°C. Metanol (0,22mL) được cho vào nhỏ giọt, tiếp đó là dung dịch đã bão hoà của amoni clorua (0,44mL). DCM (20mL) được cho vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Việc lọc tiếp đó cô đặc trong chân không đã tạo ra hợp chất có công thức 76 (73mg, 65%).

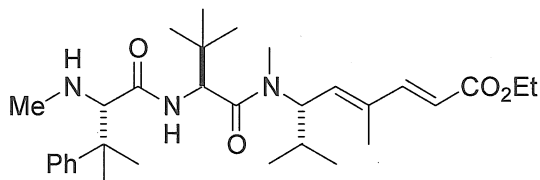
Điều chế hợp chất có công thức 77



(77)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 76 (3mg) trong axetonitril (0,6mL) được bổ sung Dess Martin periodinane (3,1mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó pha loãng bằng diethyl ete (2mL). Huyền phù thu được được lọc qua bộ lọc kiểu ống tiêm PTFE cỡ 0,25µm và cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất thô có công thức 77 (4mg).

Điều chế hợp chất có công thức 78

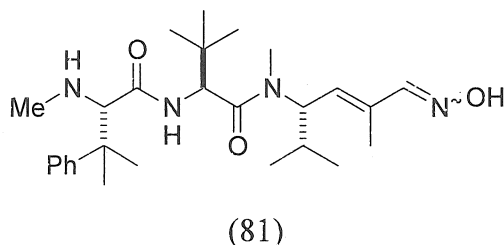


(78)

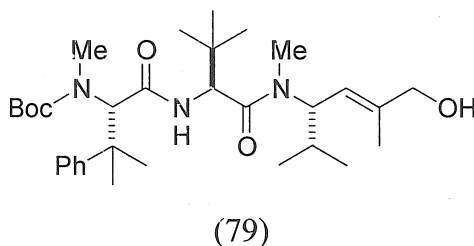
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 77 (3mg) trong DCM (0,5mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung ethyl carbetoxyethyliden triphenylphosphoran (21mg).

Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó cô đặc trong chân không tới khan. Việc tinh chế bằng cách sắc ký đã tạo ra hợp chất có công thức 78 (1,48mg, 44%).

Ví dụ 10: Điều chế hợp chất có công thức 81

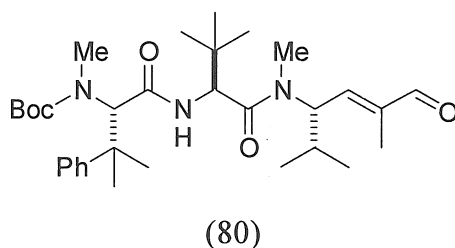


Điều chế hợp chất có công thức 79



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 7b (10mg) trong DCM khô (0,5mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung nhỏ giọt dung dịch 1M của DIBAL (0,085mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, sau đó metanol (0,012mL) được cho vào nhỏ giọt, tiếp đó là dung dịch đã bão hòa của amoni clorua (0,024mL). DCM (5mL) được cho vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Việc lọc tiếp đó cô đặc trong chân không đã tạo ra chất thô có công thức 79 (9mg, 95%).

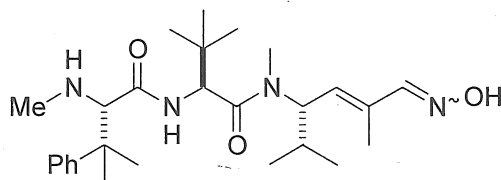
Điều chế hợp chất có công thức 80



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 79 (5mg) trong THF (0,5mL) được bổ sung natri bicacbonat (3,6mg) và Dess Martin periodinane (7,2mg). Hỗn hợp phản

ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất thô có công thức 80.

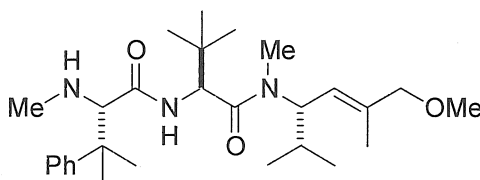
Điều chế hợp chất có công thức 81



(81)

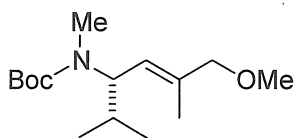
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 80 (4,8mg) trong etanol (0,5mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung hydroxylamin hydroclorua (4mg) và natri axetat (6mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 40°C trong 1,5 giờ sau đó cô đặc tới khan. Phần cặn được hoà tan trong DCM (0,2mL) và xử lý bằng TFA (0,2mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Việc cô đặc trong chân không tới khan tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất có công thức 81 (2,04mg).

Ví dụ 11: Điều chế hợp chất có công thức 87



(87)

Điều chế hợp chất có công thức 84

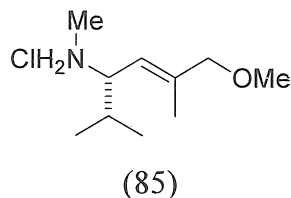


(84)

Dung dịch chứa hợp chất có công thức 28 (335mg) trong THF (10mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung natri hydrua (độ phân tán 65% trong dầu khoáng; 144mg) thành nhiều lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 30 phút sau đó xử lý bằng metyl iodua (0,405mL). Hỗn hợp phản ứng này được để ấm tới nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Việc xử lý

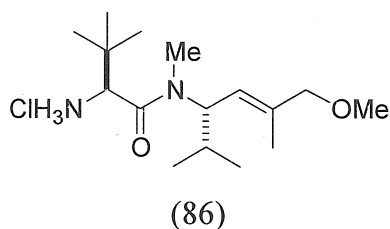
dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất có công thức 84 (254mg, 72%).

Điều chế hợp chất có công thức 85



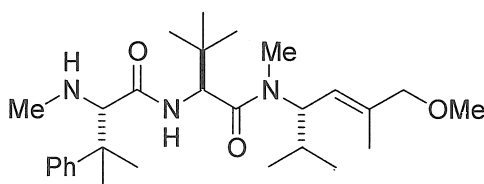
Hợp chất có công thức 84 (189mg) được xử lý bằng HCl đã bão hoà trong metanol (5mL). Hỗn hợp phản ứng này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó cô đặc trong chân không tới khan để tạo ra hợp chất có công thức 85 (145mg).

Điều chế hợp chất có công thức 86



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 85 (145mg) trong DMF (3mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-tert-leuxin (483mg), NMM (0,230mL), HOAt (95mg), và CMC (884mg). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (249mg, 93%). Hợp chất Boc trung gian (60mg) được hoà tan trong metanol (1mL) và xử lý bằng HCl đã bão hoà trong metanol (3mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Việc cô đặc trong chân không đã tạo ra hợp chất có công thức 86 (49mg).

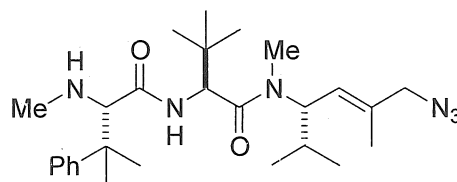
Điều chế hợp chất có công thức 87



(87)

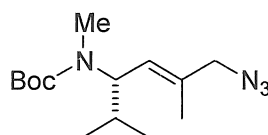
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 86 (49mg) trong DMF (0,44mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (94mg), NMM (34μL), HOAt (21mg), và CMC (130mg). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (41mg, 47%). Hợp chất Boc trung gian (5,5mg) được hoà tan trong DCM (1mL) và xử lý bằng TFA (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô đặc trong chân không tới khan. Phần cặn được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong metanol (1mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 87 (4,39mg, 89%).

Ví dụ 12: Điều chế hợp chất có công thức 91



(91)

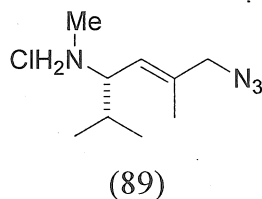
Điều chế hợp chất có công thức 88



(88)

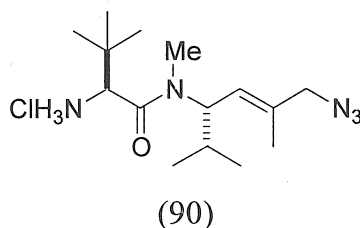
Dung dịch chứa hợp chất có công thức 28 (344mg) trong dung dịch bazơ Hunnig 0,5M trong DCM (8mL), ở 0°C dưới môi trường khí trơ, được bổ sung nhỏ giọt metan sulphonyl clorua (0,207mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ sau đó được xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký để tạo ra mesylat trung gian (444mg). Mesylat trung gian được hoà tan trong DMSO (2mL) và xử lý bằng natri azit (258mg). Hỗn hợp phản ứng này được đun nóng ở 40°C trong 6 giờ. Xử lý dung dịch nước tạo ra hợp chất có công thức 88 (306mg, 82%).

Điều chế hợp chất có công thức 89



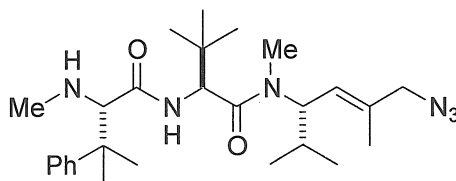
Hợp chất có công thức 88 (140mg) được hoà tan trong DCM (1mL) và xử lý bằng TFA (1mL). Hỗn hợp phản ứng này được để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó cô đặc trong chân không tới khan. Phần cặn được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong metanol (1mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng và sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 89 (109mg).

Điều chế hợp chất có công thức 90



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 89 (109mg) trong DMF (2mL), ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-tert-leuxin (347mg), NMM (0,165mL), HOAt (68mg), và CMC (635mg). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (173mg, 87%). Hợp chất Boc trung gian (51mg) được hoà tan trong metanol (1mL) và xử lý bằng HCl đã bão hoà trong metanol (3mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Việc cô đặc trong chân không đã tạo ra hợp chất có công thức 90 (43mg).

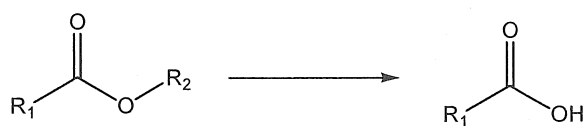
Điều chế hợp chất có công thức 91



Dung dịch chứa hợp chất có công thức 90 (42mg) trong DMF (0,37mL), ở

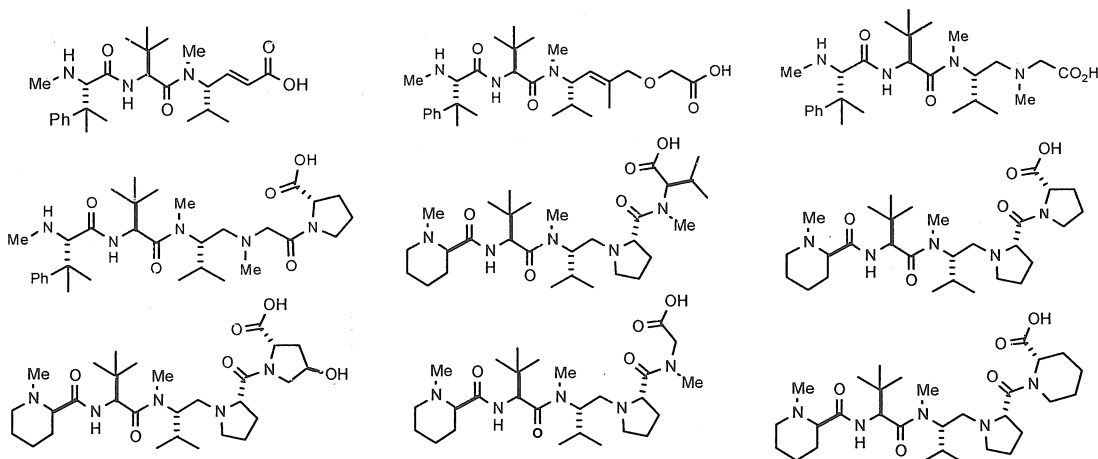
nhệt độ trong phòng, được bổ sung (S)-N-Boc-neo-phenylalanin (79mg), NMM (28 μ L), HOAt (17mg), và CMC (108mg). Hỗn hợp phản ứng này được lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Việc xử lý dung dịch nước tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất Boc trung gian (88mg). Hợp chất Boc trung gian (88mg) được hoà tan trong HCl đã bão hoà trong metanol (5mL) và để yên ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 91 (70mg, 89%).

Ví dụ 13: Quy trình chung để điều chế các hợp chất axit có đầu tận C



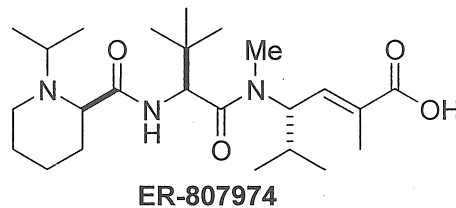
$\text{R}_2 = \text{Me}$ hoặc Et

$\text{R}_1 =$ xem các ví dụ ở dưới

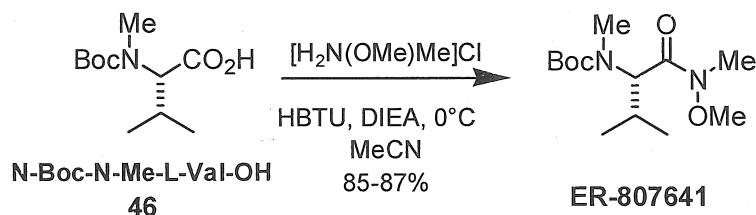


Dung dịch methyl ethyl este tương ứng (như hợp chất có công thức 7b chẳng hạn) trong hỗn hợp thích hợp của metanol và tetrahydrofuran, ở nhiệt độ trong phòng, được bổ sung dung dịch nước lithi hydroxit 1M (10-50 đương lượng). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy hoặc lắc hoặc để yên ở nhiệt độ trong phòng cho tới khi este ban đầu đã được thủy phân một cách thoả đáng. Việc xử lý theo cách thông thường tiếp đó tinh chế bằng cách sắc ký tạo ra hợp chất axit có đầu tận C mong muốn (như hợp chất có công thức 82 chẳng hạn).

Ví dụ 14: Điều chế hợp chất ER-807974

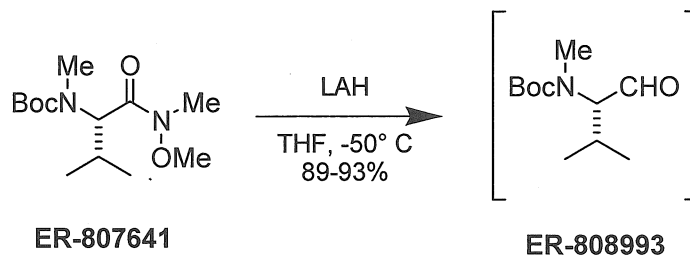


Điều chế hợp chất ER-807641



Dung dịch có khuấy của N-Boc-N-Me-L-Valin (200g, 0,86mol), N,O-demethylhydroxylamin (92,8g, 0,95mol, 1,1 đương lượng) và DIEA (316,3mL, 1,82mol, 2,1 đương lượng) trong CH₃CN (2L) ở 0°C được bổ sung HBTU (360,7g, 0,95mol, 1,1 đương lượng) thành nhiều phần. Dung dịch này được khuấy ở 0°C trong 15 phút nữa và sau đó trong 1 giờ ở 25°C. Phản ứng được giám sát bằng TLC (Hept./EtOAc 1:1) và được xem là đã hoàn thành khi không thấy còn có 46 nữa. Dung dịch này được cô đặc bằng cách bốc hơi kiểu quay và sau đó pha loãng trong TBME (1L). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng HCl (1N, 500mL), nước (250mL), NaHCO₃ (đã bão hoà, 250mL) và nước muối (250mL). Dung dịch hữu cơ được làm khô trên MgSO₄ (khoảng 120g). Dung dịch này được lọc qua đệm silicagel (khoảng 200g) và cô đặc. Amit thô ER-807641 được sử dụng luôn mà không cần tinh chế thêm.

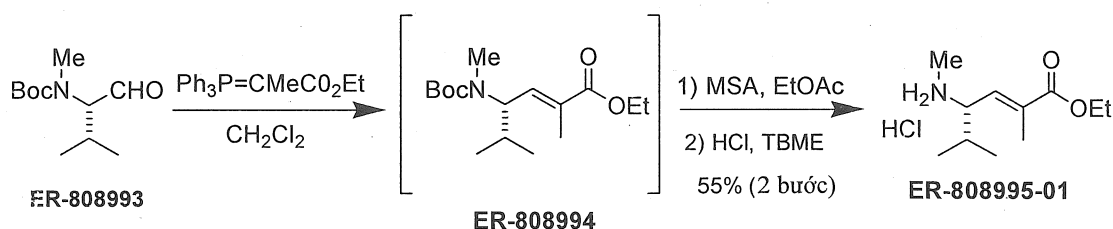
Điều chế hợp chất ER-808993



Dung dịch có khuấy của amit ER-807641 (207g, 755mmol, 1 đương lượng) trong THF khô (2070mL) ở -78°C được bổ sung dung dịch của LiAlH₄ (1,0M/THF, 754mL, 755mmol, 1,0 đương lượng). Dung dịch này được khuấy ở -78°C trong 1 giờ.

Phản ứng được dập tắt ở -78°C bằng cách bổ sung dung dịch phản ứng vào huyền phù của $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (243g) trong TBME (1,5L). Huyền phù này được để ấm lên tới khoảng 15°C và sau đó lọc qua đệm Xelit. Phần lọc được cô đặc, và aldehyt thô ER-808993 được tạo ra dưới dạng dầu trong và được sử dụng luôn mà không cần tinh chế thêm : 157,9g (97%).

Điều chế hợp chất ER-808995-01



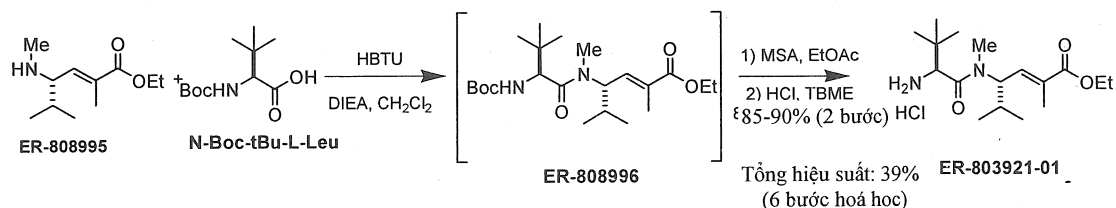
Phần A

Dung dịch có khuấy của aldehyt ER-808993 (138g, 641mmol, 1 đương lượng) trong THF khô (1,4L) ở 25°C được bổ sung $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CMeCO}_2\text{Et}$ (256g, 705,1mmol, 1,1 đương lượng). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng đã không hoàn toàn sau khoảng thời gian này. Dung dịch được đun nóng để hồi lưu trong 5 giờ, sau đó TLC đã cho thấy không còn aldehyt nữa. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và heptan (1,5L) được cho vào. Sự kết tủa của sản phẩm phụ $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ được nhận thấy. Hỗn hợp này được lọc qua đệm silicagel (200g). Phần lọc được cô đặc tới thể tích tối thiểu (khoảng 50mL), và phần cặn được hoà tan trong EtOAc (800mL).

Phần B

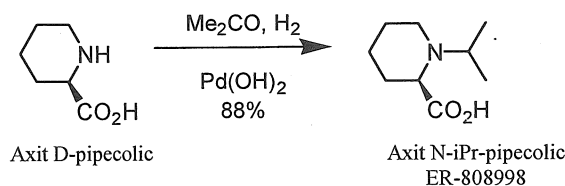
Dung dịch có khuấy của ER-808994 thô trong EtOAc (800mL) được bổ sung MSA (80mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút (cho tới khi hoàn phản ứng hoàn tất được xác định bởi TLC). Muối amino-este MSA được chiết ra khỏi dung dịch hữu cơ bằng nước (2x300mL). Lớp nước được trung hoà tới độ pH 7-8 bằng dung dịch NaHCO_3 đã bão hoà (300mL). Dung dịch thu được được chiết bằng EtOAc (2 x 400mL), rửa bằng nước muối (300mL), làm khô trên MgSO_4 , và lọc. Dung dịch EtOAc của amino-este tự do được sục HCl (khí), và muối HCl của ER-808995 đã kết tủa và được gom lại bằng cách lọc dưới N_2 .

Điều chế hợp chất ER-803921-01



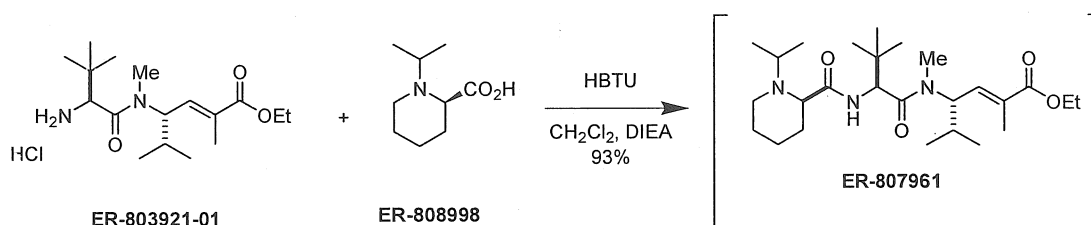
Dung dịch có khuấy của ER-808995 (61,2g, 259,6mmol, 1 đương lượng), N-Boc-tBu-Gly-OH (90,1g, 389,4 mmol, 1,5 đương lượng) và DIEA (158 mL, 906,6mmol, 3,5 đương lượng) trong DCM khô (612mL) ở 25°C được bổ sung HBTU (147,7g, 389,4 mmol, 1,5 đương lượng). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Sau khi cô đặc, phần cặn rắn được tạo huyền phù trong TBME (250mL). Hỗn hợp này được lọc qua đệm silicagel (khoảng 120g), và phân lọc được rửa bằng dung dịch gồm dung dịch nước HCl (1N, 200mL), nước (200mL) và muối NaHCO_3 (đã bão hoà, 200mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên MgSO_4 , lọc và cô đặc. N-Boc-amino-este ER-808996 được phân lập dưới dạng dầu. Chất trung gian này được hoà tan lại trong EtOAc (120mL) và MSA (75mL) được cho vào. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, ở thời điểm kết thúc này phản ứng dường như đã hoàn tất khi được xác định bằng TLC. Muối amino-este MSA được chiết bằng nước (2 x 250mL), tiếp đó là trung hoà bằng dung dịch NaOH (khoảng 50%, 300mL) tới độ pH khoảng 8-9. Amin tự do được chiết bằng TBME (2 x 30mL). Dung dịch hữu cơ đã hoá hợp này được rửa bằng nước (200mL) và nước muối (200mL). Sau khi làm khô trên MgSO_4 và lọc, HCl (khí) được sục để tạo ra muối hydroclorua của ER-803921 dưới dạng một chất rắn màu trắng được gom lại bằng cách lọc ở nhiệt độ khoảng 5°C.

Điều chế hợp chất ER-808998



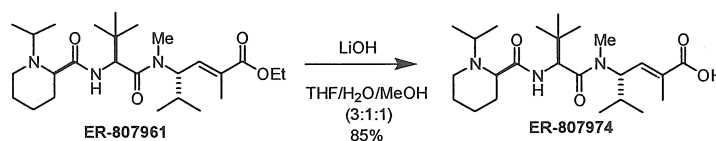
Dung dịch huyền phù có khuấy của axit D-pipecolic (100,0g, 0,77mol, 1 đương lượng) và $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20% khối lượng Pd, 10g) trong hỗn hợp MeOH/axeton (2:1 thể tích/thể tích, 1,5L) được hydro hoá (H_2 60psi (414KPa)) trong 24 giờ. Phản ứng được giám sát bằng TLC (etanol) và đường như đã hoàn thành khi không còn thấy có axit D-pipecolic nữa. Hỗn hợp này được lọc qua đệm Xelit (khoảng 50g). Phần lọc trong được cô đặc xuống còn khoảng 100mL và TBME (50mL) được cho vào. ER-808998 được lọc dưới dạng chất rắn tinh thể màu trắng với hiệu suất 88%.

Điều chế hợp chất ER-807961



Dung dịch có khuấy gồm dipeptit ER-803921 (5,0g, 16,8mmol, 1 đương lượng), axit N-iPr-pipecolic ER-808998 (3,7g, 21,8mmol, 1,3 đương lượng) và HBTU (8,3g, 21,8mmol, 1,3 đương lượng) trong 50mL DCM được bổ sung nhỏ giọt DIEA (7,3mL, 41,9mmol, 2,5 đương lượng) ở 25°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 18 giờ (qua đêm) ở thời điểm kết thúc này phản ứng dường như đã hoàn tất khi được xác định bằng TLC (heptan/EtOAc 1:1). Hỗn hợp này được cô đặc dưới chân không và TBME (50mL) được cho vào. Dầu “đặc” cần được tách ra khỏi dung dịch ete bằng cách lọc qua đệm Xelit. Phần lọc được rửa bằng dung dịch nước HCl (1M, 3 x 25mL). Các pha dung dịch nước đã hoá hợp được trung hoà bằng NH_4OH tới độ pH 8-9 với sự có mặt của EtOAc (25mL). Lớp nước được tách và chiết lại bằng TBME (25mL). Pha hữu cơ đã gộp lại được rửa bằng nước muối và làm khô trên MgSO_4 , lọc, và cô đặc để tạo ra tripeptit-amino-este ER-807961 với hiệu suất 93%.

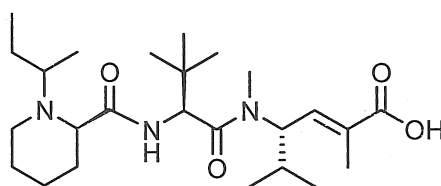
Điều chế hợp chất ER-807974



Dung dịch có khuấy của este ER-807961 (5,0g, 16,8mmol) trong THF/ H_2O có

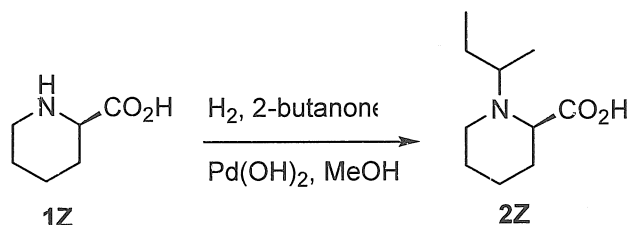
tỷ lệ 5:1 (50mL) được bổ sung LiOH (3,50g, 83,8mmol), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Phản ứng được giám sát bằng TLC (etanol) và đường như đã hoàn toàn tắt khi không thấy còn ER-807961 nữa. Huyền phù này được axit hoá bằng H₂SO₄ (khoảng 0,50mL) tới độ pH 7. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3 x 25mL). Dung dịch hữu cơ đã hoá hợp này được rửa bằng nước muối (20mL), làm khô trên MgSO₄, lọc, và cô đặc. Phần cặn được nghiền cùng với TBME: 1,8 g (83%) dầu đặc không bazơ ER-807974 được tạo ra.

Ví dụ 15: Điều chế hợp chất ER-808367



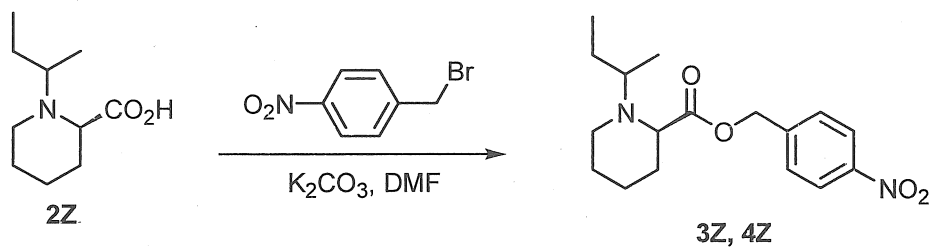
ER-808367

Điều chế hợp chất 2Z



dung dịch huyền phù của axit D-pipecolic 1Z (750mg, 5,81mmol) trong MeOH (23,2mL) và 2-butanon (11,6mL) được bổ sung Pd(OH)₂ (175mg). H₂ khí (nén bằng bong bóng khí) được nạp vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy dưới môi trường khí H₂ qua đêm. Sau đó, dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit, và cô đặc để tạo ra chất rắn màu trắng thô. Sản phẩm thô được tiến hành sắc ký nhanh (SiO₂) rửa giải bằng 100% EtOH. Quá trình này tạo ra hợp chất có công thức 2Z (721mg, chất rắn màu trắng) là hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang với hiệu suất 67%.

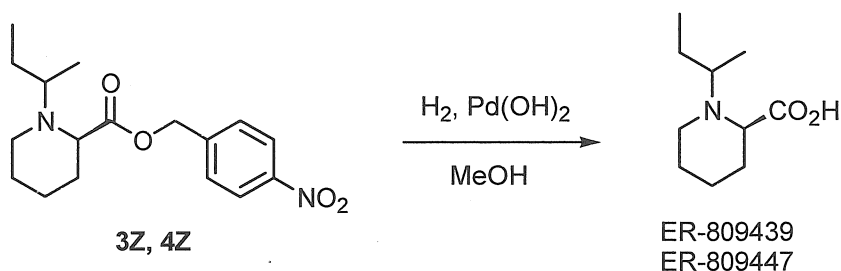
Điều chế các Hợp chất có công thức 3Z và 4Z



Tách các chất đồng phân không đối quang
bằng cách sắc ký nhanh

Dung dịch của 2Z (650mg, 3,51mmol) trong DMF (8,8mL) được bổ sung K_2CO_3 (728mg, 5,27mmol) và p-nitrobenzylbromua (1,1g, 5,27mmol). Hỗn hợp phản ứng này được để khuấy qua đêm. Dung dịch phản ứng được pha loãng bằng nước và chiết vài lần bằng diethyl ete. Các phần chiết ete này được gộp lại, rửa bằng nước và nước muối. Dung dịch này được làm khô trên $MgSO_4$, lọc, và cô đặc trong chân không. Sau đó, hỗn hợp thô của các chất đồng phân không đối quang được tách bằng cách sắc ký nhanh rửa giải bằng 8% EtOAc trong các hexan để tạo ra mỗi chất đồng phân không đối quang dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Hợp chất có công thức 3Z (360mg) được tạo ra với hiệu suất 32% với $R_f = 0,590$ (SiO_2) bằng cách sử dụng 30% EtOAc trong các hexan. Hợp chất có công thức 4Z (652mg) được tạo ra với hiệu suất 58% với $R_f = 0,482$ (SiO_2) bằng cách sử dụng 30% EtOAc trong các hexan.

Điều chế hợp chất ER-809439

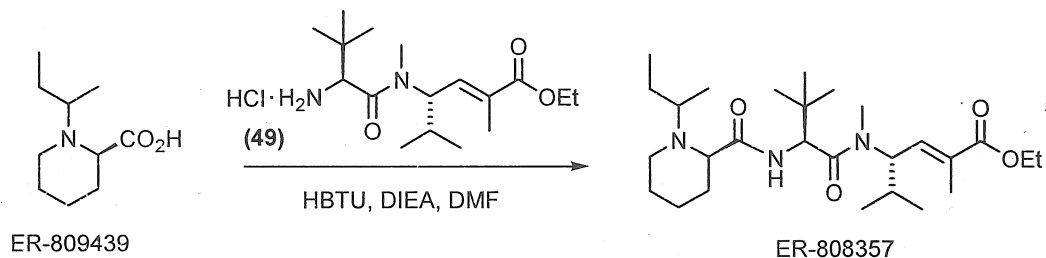


Dung dịch chứa hợp chất có công thức 3Z (320mg, 1,0mmol) trong MeOH (10mL) được bổ sung $Pd(OH)_2$ (50mg). H_2 khí (nén bằng bong bóng khí) được nạp vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy dưới môi trường khí H_2 trong 3 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit, và cô đặc để tạo ra hợp chất ER-809439 (185mg) có biểu hiện bên ngoài là một chất rắn màu trắng. Hợp chất ER-809439, $R_f = (SiO_2, 0,292, 100\% EtOH)$.

Điều chế hợp chất ER-809447

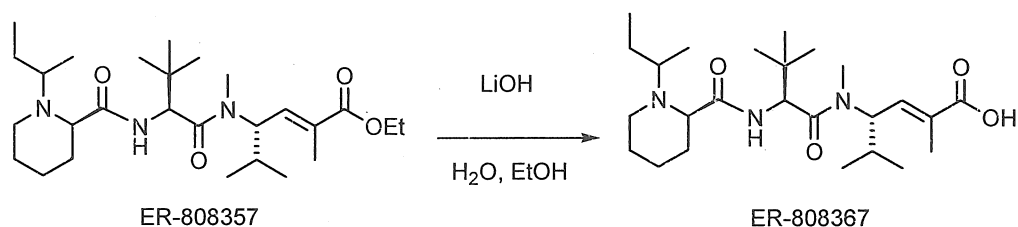
Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-809439 được sử dụng. Hợp chất ER-809447, $R_f = (\text{SiO}_2, 0,292, 100\% \text{ EtOH})$.

Điều chế hợp chất ER-808357



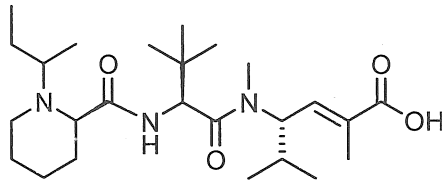
Hợp chất có công thức 49 (9,6mg, 0,031mmol), N-sec-butylpyrrolidic ER-809439 (5,2mg, 0,028mmol), HBTU (12,9mg, 0,034mmol), được hoá hợp. DMF (0,28mL) được cho vào, tiếp đó là DIEA (14,9mL, 0,084mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 20 giờ. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng RP HPLC để tạo ra muối TFA của hợp chất ER-808357 (13,6mg, 82%).

Điều chế hợp chất ER-808367



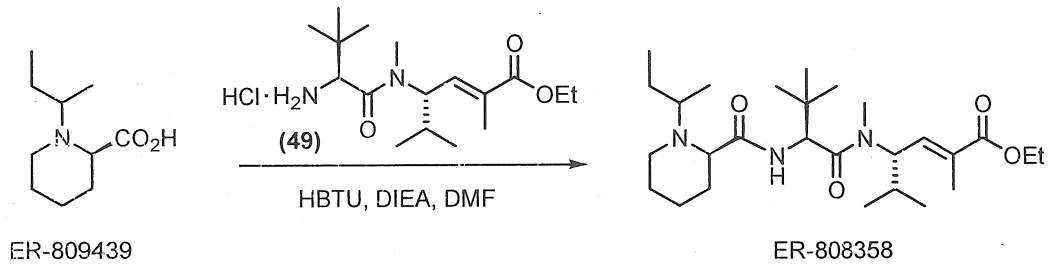
Muối TFA của hợp chất ER-808357 (10,4mg, 0,018mmol) được hoà tan trong 1:2 $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (0,072mL/0,144mL) ở nhiệt độ trong phòng. LiOH (7,5g, 0,18mmol) được cho vào. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng RP HPLC để tạo ra muối TFA của hợp chất ER-808367 (10,1mg, về mặt định lượng).

Ví dụ 16: Điều chế hợp chất ER-808368



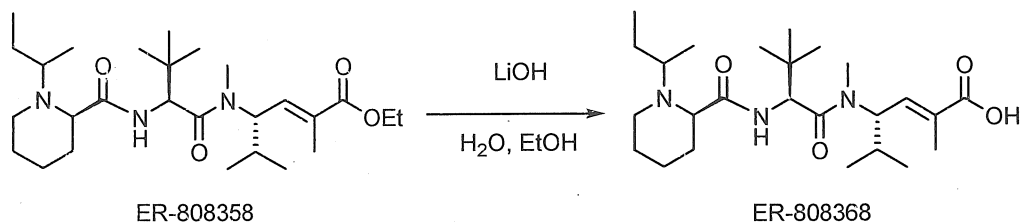
ER-808368

Điều chế hợp chất ER-808358



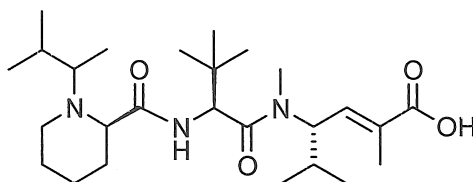
Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808357 được sử dụng.

Điều chế hợp chất ER-808368



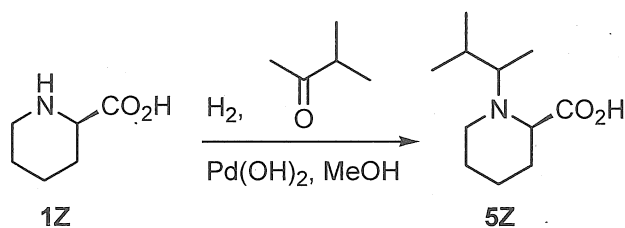
Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808367 được sử dụng.

Ví dụ 17: Điều chế hợp chất ER-808662



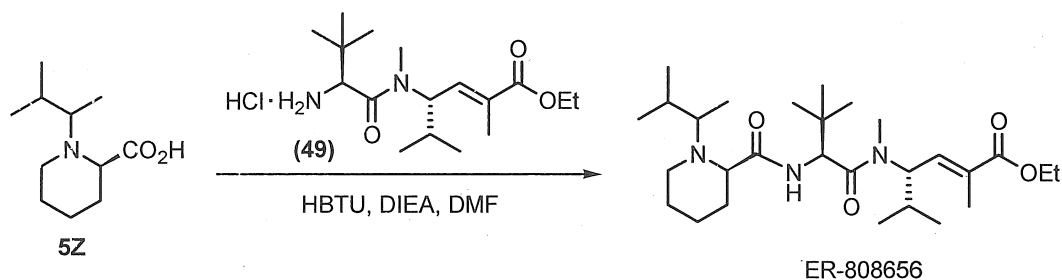
ER-808662

Điều chế hợp chất có công thức 5Z



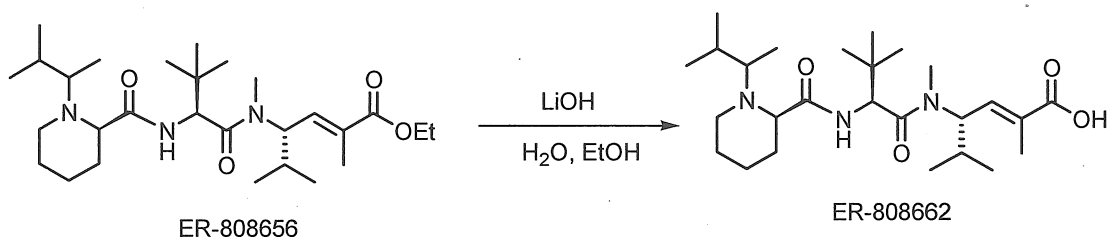
Dung dịch huyền phù của axit D-pipecolic 1Z (1,00g, 7,74mmol) trong MeOH (31mL) và 3-metyl-2-butanon (15,5mL) được bổ sung Et₃N (1,1mL) và Pd(OH)₂ (250mg). H₂ khí (nén bằng bong bóng khí) được nạp vào và hỗn hợp phản ứng được để khuấy dưới môi trường khí H₂ qua đêm. Sau đó, dung dịch phản ứng được lọc qua đệm xelit, và cô đặc để tạo ra chất rắn màu trắng thô. Sản phẩm thô được tiến hành sắc ký nhanh (SiO₂) rửa giải bằng 100% EtOH. Quá trình này tạo ra hợp chất có công thức 5Z (377,9mg, chất rắn màu trắng) dưới dạng một chất đồng phân không đối quang với hiệu suất 24,5%. R_f = (SiO₂, 0,280, 100% EtOH).

Điều chế hợp chất ER-808656



Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808357 được sử dụng.

Điều chế hợp chất ER-808662

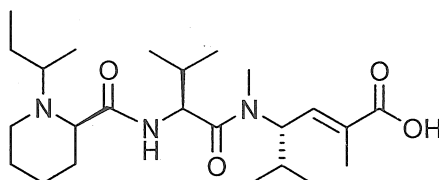


Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808367 được sử dụng.

Các hợp chất từ ER-809638 tới ER-809650 được tạo ra theo các quy trình để tạo ra ER-808368 hoặc ER-808662 với một thay đổi là: N-Boc-L-Valin được dùng

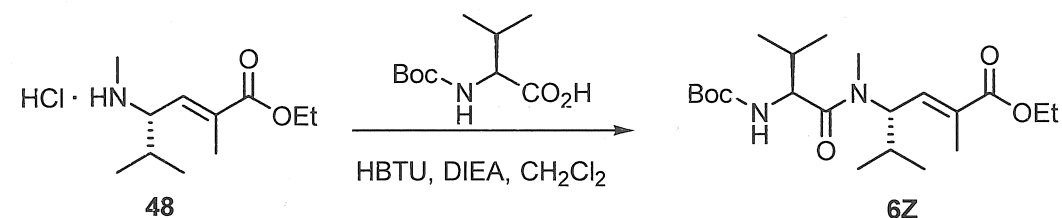
thay cho N-Boc-N-Metyl-L-Valin (46). Các hợp chất ER-808998, ER-809439 và 5Z được sử dụng khi cần.

Ví dụ 18: Điều chế hợp chất ER-808824



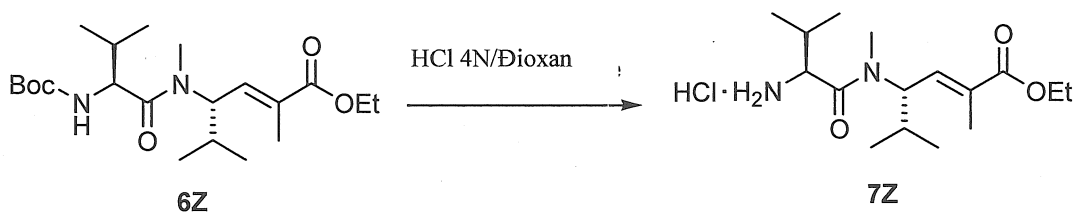
ER-808824

Điều chế hợp chất 6Z



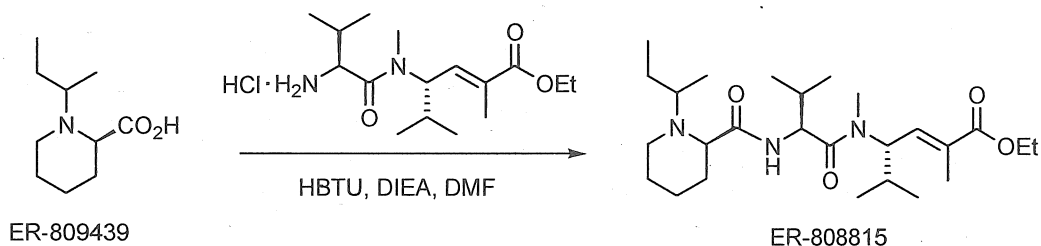
Hợp chất có công thức 48 (325,5mg, 1,38mmol), L-N-Boc-valin (300,0mg, 1,38mmol), HBTU (628,3mg, 1,66mmol), được hoá hợp. CH_2Cl_2 (7mL) được cho vào, tiếp đó là DIEA (0,72mL, 4,14mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ trong 1 giờ. Dung dịch này được cô đặc trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiO_2) rửa giải bằng 4% EtOAc trong các hexan. Quá trình này tạo ra hợp chất có công thức 6Z (476,8mg) dưới dạng dầu không màu với hiệu suất 86,7%.

Điều chế hợp chất có công thức 7Z



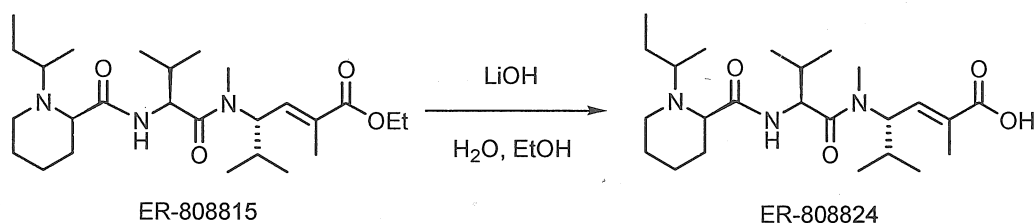
Hợp chất có công thức 6Z (450mg, 1,13mmol) được hoà tan trực tiếp trong dung dịch HCl 4N/đioxan (2,8mL). Phản ứng này được khuấy qua đêm và sau đó cô đặc trong chân không để tạo ra hợp chất có công thức 7Z (374,8mg) có biểu hiện bên ngoài là một chất rắn màu trắng.

Điều chế hợp chất ER-808815



Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808357 được sử dụng.

Điều chế hợp chất ER-808824



Quy trình tương tự được sử dụng để điều chế hợp chất ER-808367 được sử dụng.

Ví dụ 19: Thử nghiệm sinh học:

Theo các phương án nhất định, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm về hoạt tính in vitro và in vivo. Các phương pháp thử nghiệm bao gồm thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào in vitro tiêu chuẩn bằng cách sử dụng panes của các dòng tế bào ung thư ở người, U937 (số liệu lưu giữ ATCC là CRL 1593) của thử nghiệm thuận nghịch phong bế phân bào, thử nghiệm về độ bền huyết thanh chuột, thử nghiệm MDR, và thử nghiệm về độc tính. Theo các phương án nhất định khác, các hợp chất theo sáng chế được đánh giá trong các thử nghiệm ức chế tăng trưởng in vivo mô ghép khác loài khối u.

Hiệu lực In vitro được xác định trong thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào MDA-MB-435, và các hoạt chất ($\text{IC}_{50} < 20 \text{ nM}$) được đánh giá trong các thử nghiệm về độ bền huyết thanh chuột và MDR, có tính thuận nghịch. Ngoài ra, các hoạt chất được thử nghiệm trong thử nghiệm về độc tính IMR-90 và ngoài ra là

các thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào trong panen của các dòng tế bào ung thư ở người, các khối u cả rắn lẫn không rắn.

Thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào: Các tế bào ung thư ở người đã được nuôi cấy (gồm các tế bào ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, ruột kết, phổi, bệnh bạch cầu, u bạch huyết và các tế bào ung thư khác) được để trong các đĩa 96 lỗ và nuôi cấy với sự hiện diện liên tục của các hợp chất thử nghiệm trong 72 hoặc 96 giờ. Các dòng tế bào ở người được sử dụng trong thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào này, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các dòng tế bào khối u rắn và khối u không rắn sau: các tế bào ung thư ruột kết DLD-1 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-221), các tế bào ung thư tuyến tiền liệt DU 145 (số liệu lưu giữ ATCC là HTB-81), các tế bào nhỏ không thuộc thể ung thư phổi H460, các tế bào ung thư ruột kết HCT-15 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-225), các tế bào tăng bạch cầu HEL, các tế bào nấm bạch cầu HL-60 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-240), các tế bào bệnh bạch cầu K562 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-243), các tế bào u melanin LOX, các tế bào ung thư vú MDA-MB-435, các tế bào u bạch huyết U937 (số liệu lưu giữ ATCC là CRL 1593), các tế bào ung thư tuyến tụy PANC-1 (số liệu lưu giữ ATCC là CRL-1469), các tế bào ung thư ruột kết HCC-2998 (NCI-Frederick Cancer Tumor/Cell Line Repository), các tế bào ung thư ruột kết HCT 116 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-247), các tế bào ung thư ruột kết HT-29 (số liệu lưu giữ ATCC là HTB-38), các tế bào ung thư ruột kết LoVo (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-229), các tế bào ung thư ruột kết SW-480 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-228), các tế bào ung thư ruột kết SW-620 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-227) và các tế bào ung thư ruột kết COLO-205 (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-222). Nhằm mục đích nuôi cấy đơn lớp, quá trình tăng trưởng được thử nghiệm bằng cách cải biến (Amin et al, Cancer Res., 47: 6040–6045, 1987) xét nghiệm nuôi cấy vi tế bào trong môi trường xanh metylen (Finlay et al, Anal. Biochem., 139: 272–277, 1984). Các hệ số hấp thụ ở các bước sóng 620 và 405nm được xác định trên thiết bị Titertek Multiscan MCC/340 plate reader và các hệ số hấp thụ ở bước sóng 405nm được quy đổi theo các hệ số hấp thụ ở bước sóng 620nm. Đối với các môi trường nuôi cấy hỗn dịch, sự tăng trưởng được thử nghiệm bằng cách áp dụng xét nghiệm trong môi trường 3-(4,5-đimethylthiazol-2-yl)-2,5-điphenyl tetrazoli bromua (Mosmann et al, J. Immunol. Methods, 65: 55–63, 1983) đã được cải biến như sau. Sau 4 ngày ủ cùng với các hợp

chất thử nghiệm, 3-(4,5-đimetylthiazol-2-yl)-2,5-điphenyl tetrazoli bromua đã lọc tiệt trùng được bổ sung vào từng lỗ (nồng độ cuối, 0,5mg/ml), và các đĩa nuôi cấy được ủ ở 37°C trong 4 giờ. Sau đó, axit-isopropanol (dung dịch HCl 0,1N trong isopropanol, 150mL) được bổ sung vào từng lỗ, và các tinh thể formazan thu được được hoà tan lại bằng cách trộn nhẹ. Các hệ số hấp thụ ở bước sóng 540nm được đo trên thiết bị Titertek Multiscan MCC/340 plate reader.

Thử nghiệm thuận nghịch phong bế sự phân bào được thực hiện theo phương pháp đã được xuất (Patent US 6,214,865 B1 của B. Littelfield et al, 4/10/01).

Nói một cách ngắn gọn là, U937 (số liệu lưu giữ ATCC là CRP 1593) được phơi dưới các nồng độ khác nhau của các hợp chất trong 12 giờ. Các hợp chất này được rửa sạch và các tế bào được để hồi phục trong 10 giờ nữa. Các tế bào được gom lại bằng cách quay ly tâm và để ổn định qua đêm trong 70% etanol. Các tế bào được rửa trong PBS, ủ cùng với RNaza A và nhuộm màu bằng propiđi iodua. Phép đo tế bào kênh duy nhất được thực hiện trên thiết bị Becton Dickinson FACScan; việc tập hợp và phân tích các số liệu được thực hiện bằng cách sử dụng phần mềm Becton Dickinson CELLQuest. Các kết quả kép được loại trừ ra khỏi phép phân tích bằng cách loại bỏ phần thừa trên các đồ thị gốc FL2-W/FL2-A trước khi phân tích biểu đồ nội dung ADN (được xác định theo FL2-A).

Xác định hoạt tính in vitro bằng cách áp dụng thử nghiệm MDR. Thử nghiệm này là một cải biến của thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào tiêu chuẩn đã nêu trên. Hai dòng tế bào ung thư ở người đã được nuôi cấy được sử dụng: các tế bào âm tính MDR sacôm tử cung ở người MES-SA (số liệu lưu giữ ATCC là CRL-1976) và các tế bào dương tính MDR sacôm tử cung ở người MES-SA/Dx5 (số liệu lưu giữ ATCC là CRL-1977). Các tế bào được cấy trong đĩa vi chuẩn 96 lỗ với mật độ 7500 tế bào/lỗ. Các tế bào được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong 96 giờ. Sự sinh trưởng tế bào được thử nghiệm bằng cách cải biến (Amin et al, Cancer Res., 47: 6040–6045, 1987) xét nghiệm nuôi cấy vi tế bào trong môi trường xanh metylen (Finlay et al, Anal. Biochem., 139: 272–277, 1984). Các hệ số hấp thụ ở các bước sóng 620 và 405nm được đo trên thiết bị Titertek Multiscan MCC/340 plate reader và các hệ số hấp thụ ở bước sóng 405nm được quy đổi theo các hệ số hấp thụ ở bước sóng 620nm. Tỷ số giữa các nồng độ của các hợp chất ức chế tăng trưởng của các tế bào ở mức 50% được tính toán và được

dùng để đánh giá độ nhạy của các hợp chất đối với MDR (tính kháng nhiều thuốc, hoặc sự tồn thất thuốc do P-glycoprotein). Trong một số trường hợp, các cặp dòng tế bào khác nhau được sử dụng: các tế bào bạch cầu chuột âm tính MDR P388/S, và các tế bào bạch cầu chuột dương tính MDR P388/VMDRC.04. Các tế bào được cấy trong đĩa vi chuẩn 96 lỗ với mật độ 4000 tế bào/lỗ. Các tế bào được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong 72 giờ. Sự sinh trưởng tế bào được thử nghiệm bằng cách áp dụng xét nghiệm trên cơ sở 3-(4,5-đimethylthiazol-2-yl)-2,5-điphenyl tetrazoli bromua (Mosmann et al, J. Immunol. Methods, 65: 55–63, 1983) được cải biến như sau. Sau 3 ngày ủ cùng với các hợp chất thử nghiệm, 3-(4,5-đimethylthiazol-2-yl)-2,5-điphenyl tetrazoli bromua đã lọc tiệt trùng được bổ sung vào từng lỗ (nồng độ cuối, 0,5mg/ml), và các đĩa nuôi cấy được ủ ở 37°C trong 4 giờ. Sau đó, axit-isopropanol (dung dịch HCl 0,1N trong isopropanol, 150mL) được bổ sung vào từng lỗ, và các tinh thể formazan thu được được hoà tan lại bằng cách trộn nhẹ. Các hệ số hấp thụ ở bước sóng 540nm được đo trên thiết bị Titertek Multiscan MCC/340 plate reader.

Độ bền đối với sự thoái biến esteraza được xác định trong các thử nghiệm về độ bền huyết thanh chuột. Hoạt tính enzym của huyết thanh chuột có thể dẫn đến làm khử hoạt tính của các hợp chất in vivo trái ngược với hẳn với hoạt tính in vitro vốn có của nó. Một cải biến của các xét nghiệm khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào tiêu chuẩn đã nêu trên được sử dụng để xác định độ bền của các hợp chất thử nghiệm đối với sự thoái biến esteraza. Dòng tế bào ung thư biểu mô vú ở người MDA-MB-435 dòng tế bào ung thư biểu mô tuyến tiền liệt ở người DU 145 được sử dụng. Các tế bào được cấy trong đĩa vi chuẩn 96 lỗ với mật độ 7500 tế bào/lỗ. Trước khi bổ sung các hợp chất thử nghiệm vào các tế bào trong thử nghiệm về khả năng ức chế sự sinh trưởng tế bào, các hợp chất thử nghiệm được ủ trong huyết thanh chuột 100% hoặc môi trường tăng trưởng thông thường trong 6 giờ ở 37°C. Sau đó, các hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào các đĩa vi chuẩn 96 lỗ chứa các tế bào. Các tế bào được ủ với sự có mặt hoặc không có mặt của các hợp chất thử nghiệm trong 96 giờ. Sự sinh trưởng tế bào được thử nghiệm bằng cách cải biến (Amin et al, Cancer Res., 47: 6040–6045, 1987) nuôi cấy vi tế bào trong môi trường xanh metylen (Finlay et al, Anal. Biochem., 139: 272–277, 1984). Các hệ số hấp thụ ở các bước sóng 620 và 405nm được đo trên thiết bị Titertek Multiscan MCC/340. Khả năng của các hợp chất

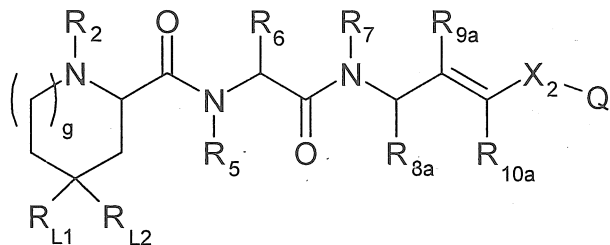
để ức chế sự sinh trưởng tế bào sau khi phơi các hợp chất vào các esteraza huyết thanh chuột được thử nghiệm.

Thử nghiệm về độc tính. Để xác định độc tính của hợp chất đối với các tế bào không phân chia, bình thường, các nguyên bào sợi người bình thường IMR-90 thụ động (số liệu lưu giữ ATCC là CCL-186) được sử dụng. Các tế bào IMR-90 được cấy trong đĩa vi chuẩn 96 lỗ và tăng trưởng tới nhập dòng (trong 72 giờ). Sau khi tăng trưởng trong 72 giờ, các tế bào được rửa và môi trường được thay thế từ môi trường bình thường chứa 10% huyết thanh bào tử bò thành môi trường có nồng độ huyết thanh thấp (0,1%). Các tế bào được làm thụ động bằng cách ủ trong môi trường tăng trưởng chứa 0,1% huyết thanh trong 72 giờ nữa. Các tế bào được ủ cùng với các hợp chất thử nghiệm trong 24 giờ. Hàm lượng tế bào ATP được đo bằng cách sử dụng dụng cụ ViaLight HS kit (LumiTech Ltd). Hợp chất độc tính carbonyl xyanua được sử dụng trong tất cả các thử nghiệm làm mẫu đối chứng để gây độc tính.

Xác định hoạt tính chống ung thư in vivo ở chuột. Các nghiên cứu mô ghép khác loài mô In vivo được thực hiện trên chuột (trụi lông) đã được làm miễn dịch. Chuột (Ncr athymic cái) được cấy dưới da các mô ghép khác loài biểu mô người (gồm các biểu mô vú MDA-MB-435, ruột kết COLO-205, HCT-15, HCT-116, HCC-2998, HT-29, SW-620, DLD-1, LoVo, u melanin LOX, lung H522, tuyến tụy PANC-1). Sau khi các mô ghép khác loài đã đạt được kích thước trung bình nằm trong khoảng 75-200mm³ hoặc 400-600mm³, chuột được đem cân và chia ra một cách ngẫu nhiên thành các nhóm gồm 8-10 con vào ngày thứ nhất dùng hợp chất. Các hợp chất thử nghiệm được dùng qua đường tĩnh mạch hoặc trong tĩnh mạch. Các số đo kích thước khối u hoặc thể trọng được xác định một tuần hai lần.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



hoặc muối được dụng, este hoặc muối của một este của nó;

trong đó g bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

X_2 là $C(=O)$, CR_AR_B , hoặc $-SO_2-$; trong đó ở mỗi lần xuất hiện R_A và R_B độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

R_2 là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; mỗi R_5 , R_6 và R_7 độc lập là hydro, $-(C=O)R_E$ hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, trong đó ở mỗi lần xuất hiện R_E độc lập là hydro, OH, OR_F , hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc trong đó hai nhóm bất kỳ trong số các nhóm R_5 , R_6 và R_7 , cùng nhau tạo ra nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc aryl hoặc heteroaryl; trong đó R_F là nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; mỗi R_{8a} , R_{9a} và R_{10a} độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl;

mỗi R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; và

Q là $OR^{Q'}$, $SR^{Q'}$, $NR^{Q'}R^{Q''}$, N_3 , $=N-OH$, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl; trong đó mỗi $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$ độc lập là hydro, hoặc nhóm béo, vòng béo, dị béo, dị vòng béo, aryl hoặc heteroaryl, hoặc $R^{Q'}$ và $R^{Q''}$, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo ra nhóm vòng béo, dị vòng béo, (aryl) vòng béo, (aryl) dị vòng béo, (heteroaryl) vòng béo hoặc (heteroaryl) dị vòng béo, hoặc aryl hoặc heteroaryl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

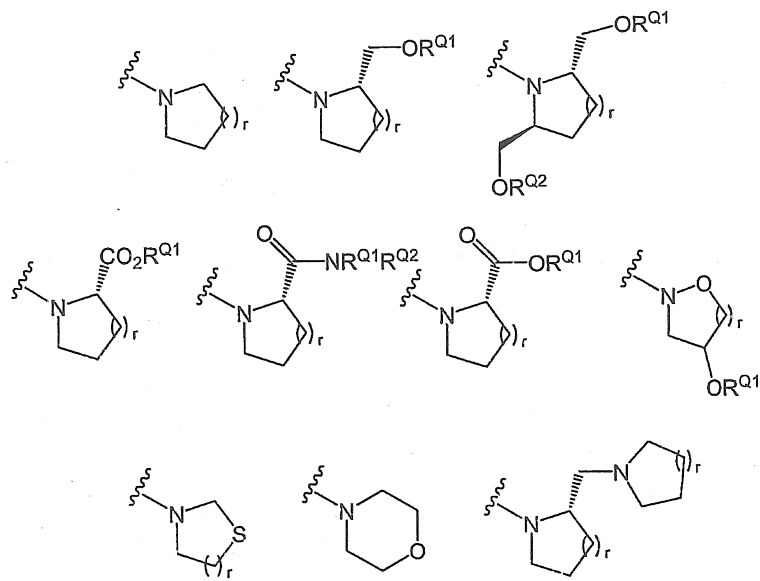
R_2 là hydro, hoặc nhóm C_{1-6} alkyl bão hòa hoặc chưa bão hòa, vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh không được thế, heteroalkyl đã được thế hoặc không được thế, -alkyl(aryl), hoặc axyl, trong đó nhóm axyl là nhóm bảo vệ nitơ; và mỗi R_5 và R_{9a} là hydro, và mỗi R_6 , R_7 , R_{8a} và R_{10a} độc lập là alkyl, trong đó nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, vòng hoặc không vòng.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó X_2 là $C=O$ và R_2 là hydro, benzyl hoặc C_{1-6} alkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chưa bão hòa.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó R_2 là metyl, etyl, propyl, butyl, pentyl, tert-butyl, iso-propyl, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)$ xyclobutyl, $-CH(Et)_2$, $-CH(CH_3)_2CCH_3$, xyclohexyl, xyclopentyl, xyclobutyl hoặc xyclopropyl.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R_2 là hydro, hoặc C_{1-6} alkyl không được thế; R_6 là tert-butyl, mỗi R_7 và R_{10a} là metyl và R_{8a} là iso-propyl; mỗi R_{L1} và R_{L2} độc lập là hydro, C_{1-6} alkyl, heteroalkyl, aryl hoặc heteroaryl.

6. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Q được chọn từ nhóm gồm:

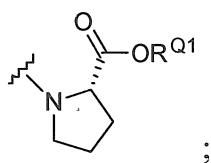


trong đó ở mỗi lần xuất hiện r bằng 0, 1 hoặc 2;

trong đó ở mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl hoặc heteroalkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chưa bão hòa đã được thế hoặc không được thế, hoặc aryl hoặc heteroaryl đã được thế hoặc không được thế; hoặc R^{Q1} và R^{Q2} , cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, tạo ra nhóm dị vòng đã được thế hoặc không được thế;

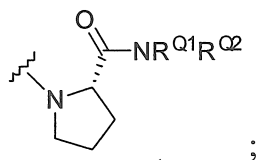
hoặc muối được dụng, este hoặc muối của este của nó.

7. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó Q là:



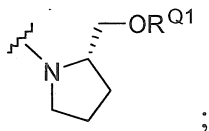
hoặc muối được dụng, este hoặc muối của este của nó.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó Q là:



hoặc muối được dụng, este hoặc muối của este của nó.

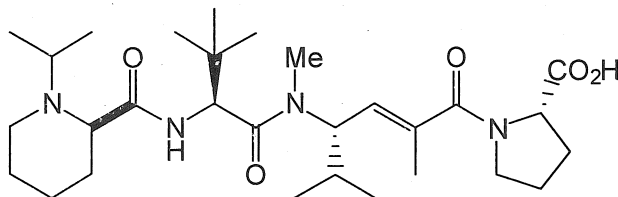
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó Q là:



hoặc muối được dụng, este hoặc muối của este của nó.

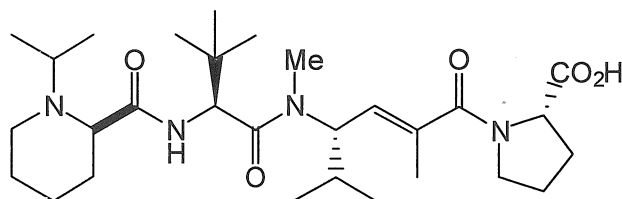
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó ở mỗi lần xuất hiện R^{Q1} và R^{Q2} độc lập là hydro, hoặc nhóm alkyl hoặc heteroalkyl vòng hoặc không vòng, mạch thẳng hoặc mạch nhánh, chưa bão hòa, đã được thế hoặc không được thế.

11. Hợp chất theo điểm 7, trong đó hợp chất này có công thức:

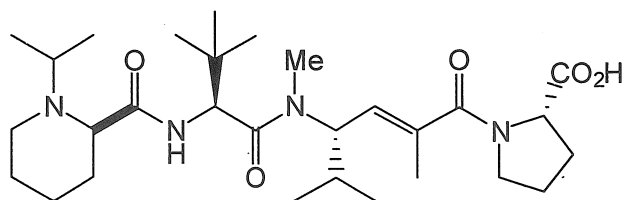


hoặc muối được dụng, este hoặc muối của một este của nó.

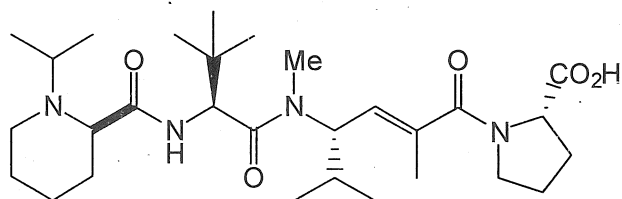
12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất là este hoặc muối được dụng của este của hợp chất có công thức:



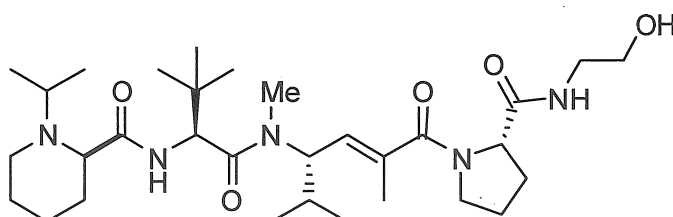
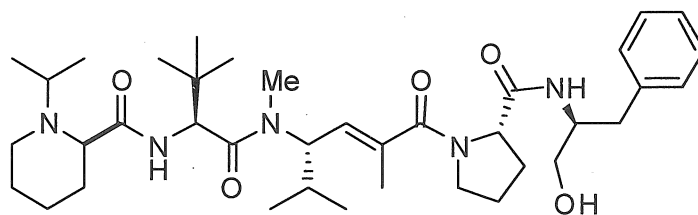
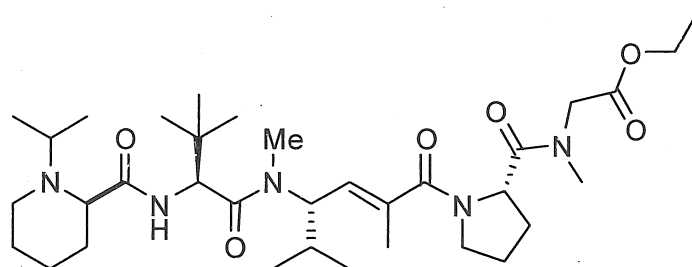
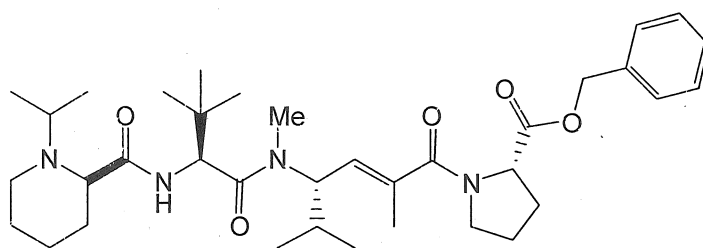
13. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này là este được dụng của hợp chất có công thức:

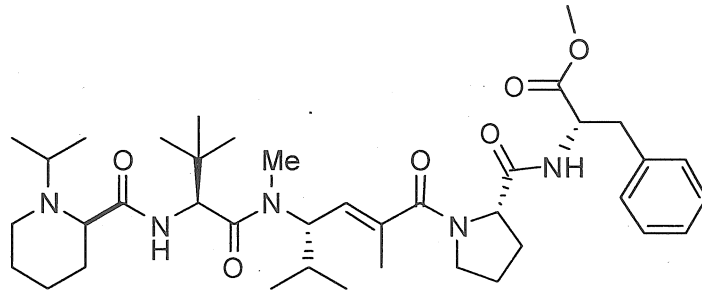


14. Hợp chất theo điểm 11, trong đó hợp chất này có công thức:



15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất này có công thức được chọn từ:





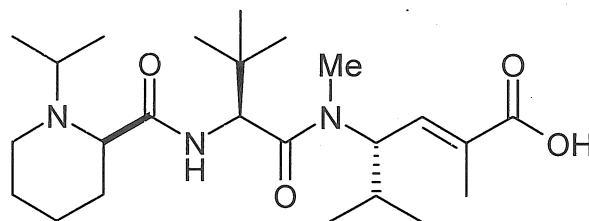
hoặc muối được dùng, este hoặc muối của một este của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, chất mang hoặc chất pha loãng được dùng, và tùy ý còn chứa thêm tác nhân trị liệu bổ sung.

17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất nêu trên có mặt với lượng có hiệu quả để ức chế sự phát triển tế bào ung thư *in vitro*.

18. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất nêu trên có mặt với lượng có hiệu quả để gây ra sự thoái biến khối u *in vivo*.

19. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó hợp chất nêu trên có công thức:



hoặc muối được dùng, este hoặc muối của một este của nó.