



(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)



1-0030792

(51)⁷ C07F 5/02; A61P 29/00; C07F 5/06;
C07F 5/04; A61K 38/05; A61P 35/00

(13) B

(21) 1-2017-02086

(22) 16/06/2009

(62) 1-2011-00134

(86) PCT/US2009/003602 16/06/2009

(87) WO2009/154737 23/12/2009

(30) 61/132,244 17/06/2008 US; 61/211,499 31/03/2009 US

(45) 25/01/2022 406

(43) 25/08/2017 353A

(73) MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC. (US)

40 Landsdowne Street, Cambridge, MA 02139, United States of America

(72) ELLIOTT, Eric, L. (US); FERDOUS, Abu, J. (US); KAUFMAN, Michael, J. (US);

KOMAR, Sonja, A. (CA); MAZAIK, Debra, L. (US); MCCUBBIN, Quentin, J.

(AU); NGUYEN, Phoung, M. (US); PALANIAPPAN, Vaithianathan (US);

SKWIERCZYNSKI, Raymond, D. (US); TRUONG, Nobel, T. (US); VARGA,

Csanad, M. (US); ZAWANEH, Peter, N. (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT ESTE BORONAT VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất este boronat có tác dụng làm chất ức chế proteasom và quy trình điều chế hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất este boronat hữu dụng làm các chất ức chế proteasom. Sáng chế cũng đề cập đến được phẩm chứa hợp chất theo sáng chế để điều trị các bệnh khác nhau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axit boronic và các hợp chất este boronat có nhiều hoạt tính sinh học hữu ích trong lĩnh vực dược. Shenvi et al., Patent Mỹ số 4,499,082 (1985), bộc lộ rằng các axit peptit boronic là các chất ức chế đối với một số enzym phân giải protein nhất định. Kettner và Shenvi, patent Mỹ số 5,187,157 (1993), patent Mỹ số 5,242,904 (1993), và patent Mỹ số 5,250,720 (1993) mô tả một nhóm các axit peptit boronic có khả năng ức chế các proteaza dạng trypsin. Kleeman et al., patent Mỹ số 5,169,841 (1992), chỉ ra các axit peptit boronic được cải biến đầu N có khả năng ức chế hoạt tính của renin. Kinder et al., patent Mỹ số 5,106,948 (1992), bộc lộ rằng một số hợp chất axit boronic nhất định có thể ức chế sự phát triển của các tế bào ung thư. Magde et al., WO 04/022070 chỉ ra các hợp chất axit peptit boronic ức chế trombin. Boucher, công bố đơn patent Mỹ số. 2006/0084592 chỉ ra các muối cộng kiềm khác nhau của các hợp chất axit peptit boronic. Bachovchin et al., WO 07/005991, chỉ ra các hợp chất axit peptit boronic có khả năng ức chế protein hoạt hóa nguyên bào sợi.

Các hợp chất axit boronic và este của axit boronic cũng hứa hẹn là các chất ức chế proteasom, một proteaza có hoạt tính đa xúc tác chịu trách nhiệm trong phần lớn vòng tuần hoàn protein nội bào. Adams et al., patent Mỹ số 5,780,454 (1998), mô tả các hợp chất axit boronic và este của peptit boronic hữu dụng làm các chất ức chế proteasom. Patent này cũng mô tả việc sử dụng các hợp chất axit boronic và este của axit boronic để giảm tốc độ thoái hóa của protein cơ, giảm hoạt tính của NF- κ B trong tế bào, giảm tốc độ thoái hóa của protein p53 trong tế bào, để ức chế quá trình thoái hóa xyclin trong tế bào, để ức chế sự phát triển của tế bào ung thư, và để ức chế sự dính tế bào phụ thuộc NF- κ B. Furet et al., WO 02/096933, Chatterjee et al., WO 05/016859, và BeARNdini et al, WO 05/021558 và WO 06/08660, bộc lộ thêm các

các hợp chất axit và este của axit boronic mà được báo cáo là có hoạt tính ức chế proteasom.

Ciechanover, Cell, 79:13-21 (1994), bộc lộ rằng proteasom là một thành phần phân giải protein của con đường ubiquitin-proteasom, trong đó các protein là đích của quá trình thoái hóa bằng cách liên hợp với nhiều phân tử ubiquitin. Ciechanover cũng bộc lộ rằng con đường ubiquitin-proteasom đóng vai trò mấu chốt trong nhiều quy trình sinh lý quan trọng. Rivett et al., Biochem. J. 291:1 (1993) bộc lộ rằng proteasom có các hoạt tính tryptic-, chymotryptic-, và peptidylglutamyl-peptidaza. Lõi xúc tác của proteasom 26S gồm proteasom 20S. McCormack et al., Biochemistry 37:7792 (1998), hướng dẫn rằng nhiều cơ chất peptit, bao gồm Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC, Z-Leu-Leu-Arg-AMC, và Z-Leu-Leu-Glu-2NA, trong đó Suc là N-succinyl, AMC là 7-amino-4-methylcoumarin, và 2NA là 2-naphtylamin, bị phân cắt bởi proteasom 20S.

Ức chế proteasom là một chiến lược quan trọng trong điều trị ung thư. King et al., Science 274:1652-1659 (1996), mô tả vai trò thiết yếu đối với con đường ubiquitin-proteasom trong việc điều hòa chu trình tế bào, sự phát triển ung thư và di căn. Các tác giả cho thấy một số protein điều hòa chủ chốt, bao gồm, các cyclin, và các kinaza p21 và p27^{KIP1} phụ thuộc cyclin, bị thoái hóa theo thời gian trong chu trình tế bào bởi con đường ubiquitin-proteasom. Sự thoái hóa được sắp đặt của các protein này là cần thiết đối với tế bào để đi qua chu trình tế bào và trải qua sự phân bào.

Hơn thế nữa, con đường ubiquitin-proteasom cũng cần thiết cho việc điều hòa quá trình giải mã. Palombella et al., Cell, 78:773 (1994), cho thấy yếu tố dịch mã NF- κ B được điều hòa bởi quá trình thoái hóa qua trung gian proteasom của protein ức chế I κ B. Đến lượt nó, NF- κ B cũng đóng vai trò trung tâm trong sự điều hòa các gen liên quan đến miễn dịch và đáp ứng viêm. Read et al., Immunity 2:493-506 (1995), cho thấy con đường ubiquitin-proteasom là cần thiết cho quá trình biểu hiện các phân tử bám dính tế bào, như E-selectin, ICAM-1, và VCAM-1. Zetter, Seminars in Cancer Biology 4:219-229 (1993), cho thấy các phân tử bám dính tế bào có liên quan đến u di căn và chứng tăng sinh mạch máu *in vivo*, bằng cách điều khiển sự bám dính và lan tràn của tế bào ung thư đến và từ hệ mạch đến các vị trí mô cách xa trong cơ thể. Hơn nữa, Beg và Baltimore, Science 274:782 (1996), cho thấy NF- κ B là yếu tố kiểm soát

quá trình chống lại sự chết theo chương trình, và ức chế hoạt tính của NF- κ B làm các tế bào trở nên nhạy cảm hơn với tác động của môi trường và các chất gây độc tế bào.

Chất ức chế proteasom VELCADE® (bortezomib; axit N-2-pyrazincarbonyl-L-phenylalanin-L-leuxinboronic) là chất ức chế proteasom đầu tiên được chấp thuận sử dụng theo quy định. Mitsiades et al., *Current Drug Targets*, 7:1341 (2006), tóm tắt các nghiên cứu lâm sàng dẫn đến việc chấp thuận bortezomib để điều trị cho các bệnh nhân đa u tuỷ đã được trị liệu trước đó ít nhất là một lần. Fisher et al., *J. Clin. Oncol.*, 30:4867 (2006), mô tả một nghiên cứu Pha II của nhiều trung tâm quốc tế đã khẳng định hoạt tính của bortezomib trên những người bệnh bị bệnh u bạch huyết tế bào vò não tái phát hoặc kéo dài dai dẳng. Ishii et al., *Anti-cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 7:359 (2007), và Roccaro et al., *Curr. Pharm. Biotech.*, 7:1341 (2006), thảo luận một số cơ chế phân tử có thể đóng góp vào hoạt tính chống u của bortezomib.

Phân tích cấu trúc của Voges et al., *Annu. Rev. Biochem.*, 68:1015 (1999) cho thấy proteasom chứa 28 đơn vị phụ, với các đơn vị phụ xúc tác β 1, β 2, và β 5 chịu trách nhiệm về hoạt tính peptidylglutamyl, tryptic, và chymotryptic peptidaza, tương ứng. Rivett et al., *Curr. Protein Pept. Sci.*, 5:153 (2004) bộc lộ rằng khi proteasom tiếp xúc với một số xytokin, bao gồm IFN- γ và TNF- α , các đơn vị phụ β 1, β 2, và β 5 được thay bằng các đơn vị phụ xúc tác thay thế, β 1i, β 2i, và β 5i, để tạo thành một dạng khác của proteasom được biết đến như là proteasom miễn dịch.

Orlowski, *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program)* 220 (2005), bộc lộ rằng proteasom miễn dịch cũng được biểu hiện cơ định trong một số các tế bào có nguồn gốc từ các tiền chất tạo máu. Tác giả gợi ý rằng các chất ức chế đặc thù cho proteasom miễn dịch có thể cho phép trị liệu nhắm đích các bệnh ung thư có nguồn gốc từ máu, nhờ đó có thể tránh cho các mô thường, như dạ dày-ruột non và các mô thần kinh khỏi các tác dụng phụ.

Đáng tiếc là, tương đối khó có thể thu được các hợp chất axit boronic ở dạng tinh khiết phân tích. Ví dụ, Snyder et al., *J. Am. Chem. Soc.* 80: 3611 (1958), cho thấy các hợp chất axit arylboronic dễ dàng tạo thành các anhydrit trime vòng trong các điều kiện loại nước. Ngoài ra, các axit alkylboronic và các boroxin của chúng thường nhạy với không khí. Korcek et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 242 (1972), cho thấy axit butylboronic dễ dàng bị oxy hóa bởi không khí để tạo ra 1-butanol và axit boric.

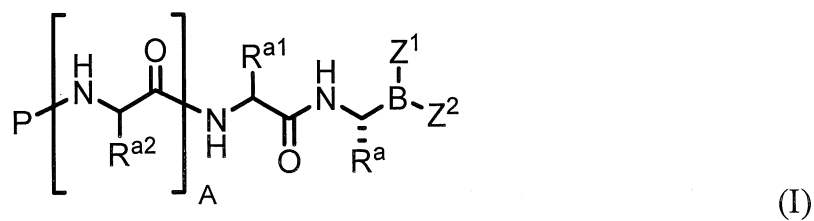
Những khó khăn này hạn chế khả năng sử dụng trong lĩnh vực dược của các hợp chất axit boronic, và gây phức tạp cho việc xác định đặc tính của các dược chất chứa các hợp chất axit boronic và giới hạn thời hạn sử dụng của chúng.

Plamondon et al., WO 02/059131 bộc lộ các chế phẩm dược dụng ổn định được bào chế từ các hợp chất axit boronic và đường. Nhu cầu về các chế phẩm bền vững khác của các hợp chất axit boronic vẫn tồn tại.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế đề xuất hợp chất este boronat và quy trình điều chế hợp chất này. Các hợp chất này là hữu dụng để ức chế hoạt tính proteasom *in vitro* và *in vivo*, và đặc biệt hữu dụng để điều trị các bệnh tăng sinh tế bào khác nhau.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất đến hợp chất có công thức chung (I):



hoặc muối dược dụng của chúng, trong đó:

A bằng 0, 1, hoặc 2;

P là hydro hoặc gốc phong bế nhóm amino;

R^{a} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$\text{R}^{\text{a}1}$ là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

mỗi $\text{R}^{\text{a}2}$ độc lập là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-R}^{\text{B}}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-NHC(=NR}^4\text{)NH-Y}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH}_2\text{-N(R}^4\text{)CON(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^6\text{)N(R}^4\text{)}_2$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^{5a}\text{)-OR}^{5b}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_m\text{-CH(R}^5\text{)-SR}^5$;

$H_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$,
 hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$;

mỗi R^B độc lập là hệ một vòng hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế;

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế; hoặc hai R^4 trên cùng một nguyên tử nitơ, cùng với nguyên tử nitơ, tạo ra vòng heteroxyclyl 4 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế mà ngoài nguyên tử nitơ còn có từ 0-2 dị nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế.

mỗi R^{5a} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^{5b} độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heteroxyclyl được thế hoặc không được thế;

mỗi R^6 độc lập là nhóm béo, aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế;

Y là hydro, -CN, hoặc -NO₂;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

Z^1 và Z^2 cùng nhau tạo thành gốc được dẫn xuất từ axit alpha-hydroxy carboxylic, trong đó nguyên tử gắn vào Bo trong mỗi trường hợp là nguyên tử oxy; hoặc Z^1 và Z^2 cùng nhau tạo thành gốc được dẫn xuất từ axit carboxylic, trong đó nguyên tử được gắn vào Bo trong mỗi trường hợp là nguyên tử oxy.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây, thích hợp để bào chế dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây, thích hợp để bào chế dạng liều được phẩm bột đông khô nhanh.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây, thích hợp để bào chế dạng liều dược phẩm lỏng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, chất độn, và tùy ý chất bôi trơn.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, chất độn, tùy ý chất bôi trơn, tùy ý chất hỗ trợ tạo dòng, và tùy ý chất đệm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng kết tinh của chúng, chất độn, và chất đệm.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất các quy trình bào chế dược phẩm theo sáng chế.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị bệnh nhân mắc phải, hoặc có nguy cơ phát triển hoặc bị tái phát bệnh rối loạn do proteasom gián tiếp gây ra.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp sử dụng dược phẩm theo sáng chế để điều trị ung thư.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 1.

Fig. 2 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai/phân tích nhiệt trọng lượng của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 1.

Fig. 3 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2.

Fig. 4 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai/phân tích nhiệt trọng lượng của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2.

Fig. 5 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]benzamidit (I-7).

Fig. 6 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl]amino}-2-oxoetyl)benzamidit (I-13).

Fig. 7 là giản đồ nhiễu xạ bột tia X của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2.

Fig. 8 là giản đồ nhiệt lượng quét vi sai của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các định nghĩa

Trừ khi có quy định khác, thuật ngữ "proteasom" được dùng để chỉ cả proteasom và proteasom miễn dịch cơ định.

Thuật ngữ "béo" hoặc "nhóm béo", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là C₁₋₁₂ hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh, hoặc vòng được thế hoặc không được thế, bão hoà hoàn toàn hoặc có chứa một hoặc một số đơn vị không bão hoà, nhưng không phải nhóm thơm. Ví dụ, các nhóm béo thích hợp bao gồm các nhóm alkenyl, alkynyl hoặc alkyl mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng, và dạng lai của chúng, như (xycloalkyl)alkyl, (xycloalkenyl)alkyl hoặc (xycloalkyl)alkenyl. Theo các phương án khác nhau, nhóm béo có từ 1 đến 12, 1 đến 8, 1 đến 6, 1 đến 4, hoặc từ 1 đến 3 cacbon.

Thuật ngữ "alkyl", "alkenyl", và "alkynyl", được sử dụng một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn, dùng để chỉ nhóm béo mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon. Đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkyl" được sử dụng khi nguyên tử cacbon gắn nhóm béo vào phần còn lại của phân tử là nguyên tử cacbon bão hoà. Tuy nhiên, các nguyên tử cacbon khác trong nhóm alkyl có thể

không bão hòa. Do vậy, các nhóm alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở methyl, ethyl, propyl, allyl, propargyl, butyl, pentyl, và hexyl.

Đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkenyl" được sử dụng khi nguyên tử cacbon gắn nhóm béo vào phần còn lại của phân tử tạo thành một phần của liên kết đôi cacbon-cacbon. Các nhóm alkenyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở vinyl, 1-propenyl, 1-butenyl, 1-pentenyl, và 1-hexenyl.

Đối với các mục đích của sáng chế, thuật ngữ "alkynyl" được sử dụng khi nguyên tử cacbon gắn nhóm béo vào phần còn lại của phân tử tạo thành một phần của liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở etynyl, 1-propynyl, 1-butynyl, 1-pentynyl, và 1-hexynyl.

Thuật ngữ "vòng béo", được sử dụng một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn, dùng để chỉ hệ vòng béo bão hòa hoặc không bão hòa một phần có từ 3 đến 14 cạnh, trong đó hệ vòng béo này tùy ý được thế. Theo một số phương án, vòng béo là một hydrocacbon đơn vòng có 3-8 hoặc 3-6 nguyên tử cacbon trên vòng. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclopentenyl, xyclohexyl, xyclohexenyl, xycloheptyl, xycloheptenyl, xyclooctyl, xyclooctenyl, và xyclooctadienyl. Theo một số phương án, vòng béo là hydrocacbon nhị vòng có 6-12, 6-10, hoặc 6-8 nguyên tử cacbon được liên kết cầu nối hoặc được ngưng tụ, trong đó mỗi vòng trong hệ hai vòng có 3-8 cạnh.

Theo một số phương án, hai phần tử thế cạnh nhau trên vòng béo, cùng với nguyên tử trên vòng giữa chúng, tạo thành một hệ thơm ngưng tụ 5-6 cạnh tùy ý được thế hoặc nhân không thơm 3-8 cạnh có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được lựa chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Do vậy, thuật ngữ "vòng béo" bao gồm các vòng béo được ngưng tụ với một hoặc một số vòng aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế bao gồm indanyl, 5,6,7,8-tetrahydroquinoxaliny, decahydronaphtyl, hoặc tetrahydronaphtyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn nằm trên vòng béo.

Thuật ngữ "aryl" và "ar-", được sử dụng một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn, ví dụ, "aralkyl", "aralkoxy", hoặc "aryloxyalkyl", dùng để chỉ C₆ đến C₁₄ hydrocacbon thơm, bao gồm từ một đến ba vòng, mỗi vòng tùy ý được thế. Tốt hơn nữa, nhóm aryl là nhóm aryl C₆₋₁₀. Các nhóm aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn

ở phenyl, naphthyl, và anthraxenyl. Theo một số phương án, hai phần tử thế cạnh nhau trên vòng aryl, cùng với nguyên tử trên vòng giữa chúng, tạo thành hệ vòng thơm ngưng tụ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng không thơm 4 đến 8 cạnh có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Do vậy, thuật ngữ "aryl", như được sử dụng ở đây, bao gồm các nhóm trong đó vòng aryl được ngưng tụ với một hoặc một số heteroaryl, vòng béo, hoặc các vòng heterocyclyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn nằm trên nhân thơm. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các hệ vòng ngưng tụ như vậy bao gồm indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolyl, isoquinolyl, xinolyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, florenyl, indanyl, phenanthridinyl, tetrahydronaphthyl, indolinyl, phenoxazinyl, benzodioxanyl, và benzodioxolyl. Nhóm aryl có thể là hệ vòng đơn, hai, ba, hoặc đa vòng, tốt hơn là hệ vòng đơn, hai, hoặc ba vòng, tốt hơn nữa là hệ vòng đơn hoặc hai vòng. Thuật ngữ "aryl" có thể được sử dụng hoán đổi với thuật ngữ "nhóm aryl", "gốc aryl", và "vòng aryl".

Nhóm "aralkyl" hoặc "arylalkyl" bao gồm nhóm aryl được gắn cộng hóa trị vào nhóm alkyl, mỗi nhóm này có thể độc lập tùy ý được thế. Tốt hơn nếu các nhóm aralkyl là C_{6-10} aryl(C_{1-6})alkyl, C_{6-10} aryl(C_{1-4})alkyl, hoặc C_{6-10} aryl(C_{1-3})alkyl, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở benzyl, phenetyl, và naphthylmetyl.

Thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar-", được sử dụng một mình hoặc là một phần của gốc lớn hơn, ví dụ, heteroaralkyl, hoặc "heteroaralkoxy", dùng để chỉ các nhóm có từ 5 đến 14 nguyên tử trên vòng, tốt hơn là 5, 6, 9, hoặc 10 nguyên tử trên vòng; có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung cho dãy vòng; và có, ngoài các nguyên tử cacbon, từ một đến bốn "dị nguyên tử". Thuật ngữ "dị nguyên tử" chỉ nitơ, oxy, hoặc lưu huỳnh, và bao gồm dạng oxy hóa bất kì của nitơ hoặc lưu huỳnh, và dạng thế bậc bốn bất kì của nitơ bazơ. Do vậy, khi được sử dụng trong các trường hợp liên quan đến nguyên tử trên vòng của heteroaryl, thuật ngữ "nitơ" bao gồm cả dạng nitơ đã được oxy hóa (ví dụ như trong pyridin N-oxit). Một số nguyên tử nitơ của các nhóm heteroaryl 5 cạnh cũng có thể được thế, như được định nghĩa dưới đây. Các nhóm heteroaryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các gốc được dẫn xuất từ thiophen, furan, pyrrol, imidazol, pyrazol, triazol, tetrazol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, thiazol,

isothiazol, thiadiazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, indolizin, naphthyridin, pteridin, pyrolopyridin, imidazopyridin, oxazolopyridin, thiazolopyridin, triazolopyridin, pyrolopyrimidin, purin, và triazolopyrimidin. Như được sử dụng ở đây, cụm từ "gốc được dẫn xuất từ" có nghĩa là gốc hóa trị một được tạo ra bằng cách lấy đi một gốc hydro từ hệ dị vòng thơm gốc. Gốc (tức là, điểm gắn của heteroaryl với phần còn lại của phân tử) có thể được tạo ra tại vị trí bất kỳ trên vòng bất kỳ của hệ vòng heteroaryl gốc.

Theo một số phương án, hai phần tử thế cạnh nhau trên nhóm heteroaryl, cùng với nguyên tử trên vòng giữa chúng, tạo thành hệ vòng thơm ngưng tụ 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế hoặc vòng không thơm 4 đến 8 cạnh có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Do vậy, thuật ngữ "heteroaryl" và "heteroar-", như được sử dụng ở đây, cũng bao gồm các nhóm trong đó dị vòng thơm được ngưng tụ với một hoặc một số vòng aryl, vòng béo, hoặc heterocyclyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn nằm trên dị vòng thơm. Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế bao gồm indolyl, isoindolyl, benzothienyl, benzofuranyl, dibenzofuranyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, benzoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, xinolyl, phtalazinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, 4H-quinolizinyl, carbazolyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl, tetrahydroquinolyl, tetrahydroisoquinolyl, và pyrido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-on. Nhóm heteroaryl có thể là hệ một, hai, ba, hoặc đa vòng, tốt hơn là hệ một, hai, hoặc ba vòng, tốt hơn nữa là hệ một hoặc hai vòng. Thuật ngữ "heteroaryl" có thể được sử dụng hoán đổi với thuật ngữ "vòng heteroaryl", hoặc "nhóm heteroaryl", trong đó thuật ngữ bất kỳ trong các thuật ngữ này cũng bao gồm nghĩa các vòng mà tùy ý được thế. Thuật ngữ "heteroaralkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bởi heteroaryl, trong đó các phần alkyl và heteroaryl độc lập tùy ý được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhân thơm" và "hệ nhân thơm" dùng để chỉ nhóm một, hai, hoặc ba vòng tùy ý được thế có 0-6, tốt hơn là từ 0-4 dị nguyên tử trên vòng, và có 6, 10, hoặc 14 electron π dùng chung cho dãy vòng. Do vậy, thuật ngữ "nhân thơm" và "hệ nhân thơm" bao gồm cả nhóm aryl và heteroaryl.

Như được sử dụng ở đây, các thuật ngữ "dị vòng", "heterocyclyl", "gốc dị vòng gốc", và "nhân dị vòng" được sử dụng hoán đổi và dùng để chỉ hệ vòng đơn bền

vững 3 đến 7 cạnh, hoặc chỉ gốc dị vòng hai vòng ngưng tụ 7- đến 10- cạnh hoặc gốc dị vòng hai vòng được liên kết cầu nối 6- đến 10-cạnh, bão hoà hoặc không bão hoà một phần, và, ngoài nguyên tử cacbon, có một hoặc một số, tốt hơn là từ một đến bốn dị nguyên tử, như được xác định trên đây. Khi được sử dụng để chỉ nguyên tử trên vòng của một dị vòng, thuật ngữ "nito" bao gồm cả nito được thế. Ví dụ như trong hệ dị vòng heteroxyclyl có 1-3 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, lưu huỳnh hoặc nito, nito có thể là N (như trong 3,4-đihydro-2H-pyrollyl), NH (như trong pyrrolidinyl), hoặc ^+NR (như trong N-pyrrolidinyl được thế). Vòng dị vòng có thể được gắn vào gốc tại dị nguyên tử hoặc nguyên tử cacbon bất kì mà có thể cho một cấu trúc ổn định, và nguyên tử trên vòng bất kỳ cũng có thể tùy ý được thế. Các ví dụ về các gốc dị vòng bão hoà hoặc không bão hoà một phần như vậy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrrolidinyl, pyrrolidonyl, piperidinyl, pyrolinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, decahydroquinolinyl, oxazolidinyl, piperazinyl, dioxanyl, dioxolanyl, diazepinyl, oxazepinyl, thiazepinyl, morpholinyl, và quinuclidinyl.

Theo một số phương án, hai phần tử thế cạnh nhau trên một vòng dị vòng, cùng với nguyên tử trên vòng giữa chúng, tạo thành hệ vòng thom ngưng tụ 5 đến 6 hoặc vòng không thom 3 đến 8 cạnh tùy ý được thế có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S. Do vậy, thuật ngữ "dị vòng", "heteroxyclyl", "vòng heteroxyclyl", "nhóm dị vòng", và "gốc dị vòng", được sử dụng hoán đổi ở đây, và bao gồm các nhóm trong đó vòng heteroxyclyl được ngưng tụ với một hoặc một số vòng aryl, heteroaryl, hoặc vòng béo, như indolinyl, 3H-indolyl, chromanyl, phenanthridinyl, hoặc tetrahydroquinolinyl, trong đó gốc hoặc điểm gắn nằm trên vòng heteroxyclyl. Nhóm heteroxyclyl có thể là hệ một, hai, ba, hoặc đa vòng, tốt hơn là hệ một, hai, hoặc ba vòng và tốt hơn nữa là hệ một hoặc hai vòng. Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" chỉ nhóm alkyl được thế bởi heteroxyclyl, trong đó các phần alkyl và heteroxyclyl tùy ý được thế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "không bão hoà một phần" chỉ gốc vòng bao gồm ít nhất một liên kết đôi hoặc liên kết ba giữa các nguyên tử trên vòng. Thuật ngữ "không bão hoà một phần" được dự định bao gồm các vòng có nhiều vị trí không bão hòa, nhưng không được dự định bao gồm các gốc aryl hoặc heteroaryl, như đã được định nghĩa ở đây.

Thuật ngữ "halo béo", "haloalkyl", "haloalkenyl" và "haloalkoxy" dùng để chỉ nhóm béo, alkyl, alkenyl hoặc alkoxy, tùy theo từng trường hợp, được thế bằng một hoặc một số nguyên tử halogen. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "halogen" hoặc "halo" có nghĩa là F, Cl, Br, hoặc I. Thuật ngữ "flo béo" chỉ halo béo trong đó halogen là flo, bao gồm cả các nhóm béo được perflo hóa. Ví dụ về các nhóm flo béo bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở flometyl, điflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,1,2-trifloetyl, 1,2,2-trifloetyl, và pentaflloetyl.

Thuật ngữ "nhóm liên kết" hoặc "phần tử liên kết" chỉ gốc hữu cơ nối hai phần của hợp chất. Các phần tử liên kết thường chứa các nguyên tử như oxy hoặc lưu huỳnh, các nhóm như -NH-, -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, hoặc mạch nguyên tử, ví dụ như mạch alkylen. Khối lượng phân tử của phần tử liên kết thường nằm trong khoảng từ 14 đến 200, thường nằm trong khoảng từ 14 đến 96 với chiều dài lên tới khoảng sáu nguyên tử. Theo một số phương án, phần tử liên kết là mạch C₁₋₆ alkylen.

Thuật ngữ "alkylen" chỉ nhóm alkyl hóa trị hai. "Mạch alkylen" là nhóm polymetylen, tức là -(CH₂)_y-, trong đó y là số nguyên dương, tốt hơn là từ 1 đến 6, từ 1 đến 4, từ 1 đến 3, từ 1 đến 2, hoặc từ 2 đến 3. Mạch alkylen được thế là nhóm polymetylen trong đó một hoặc một số nguyên tử hydro metylen được thay bằng phần tử thế. Các phần tử thế thích hợp bao gồm những phần tử thế được mô tả dưới đây cho các nhóm béo được thế. Mạch alkylen cũng có thể được thế tại một hoặc một số vị trí với nhóm béo hoặc nhóm béo được thế.

Mạch alkylen cũng có thể tùy ý bị ngắt bởi nhóm chức. Mạch alkylen bị "ngắt" bởi một nhóm chức khi nhóm metylen nội được thay bằng nhóm chức. Ví dụ về "các nhóm chức ngắt" thích hợp bao gồm -C(R*)=C(R*)-, -C≡C-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -S(O)₂N(R⁺)-, -N(R*)-, -N(R⁺)CO-, -N(R⁺)C(O)N(R⁺)-, -N(R⁺)C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -N(R⁺)-C(=NR⁺)-, -N(R⁺)CO₂-, -N(R⁺)SO₂-, -N(R⁺)SO₂N(R⁺)-, -OC(O)-, -OC(O)O-, -OC(O)N(R⁺)-, -C(O)-, -CO₂-, -C(O)N(R⁺)-, -C(O)-C(O)-, -C(=NR⁺)-N(R⁺)-, -C(NR⁺)=N-, -C(=NR⁺)-O-, -C(OR*)=N-, -C(R^o)=N-O-, hoặc -N(R⁺)-N(R⁺)-. Mỗi R⁺ độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl tùy ý được thế, hoặc hai R⁺ trên cùng một nguyên tử nitơ, cùng với nguyên tử nitơ, tạo thành vòng thơm hoặc không thơm 5-8 cạnh có, ngoài nguyên tử nitơ, 0-2 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S. Mỗi R* độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl,

heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế. Mỗi R° độc lập là nhóm béo, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Ví dụ về mạch C₃₋₆ alkylen bị "ngắt" bởi -O- bao gồm -CH₂OCH₂-, -CH₂O(CH₂)₂-, -CH₂O(CH₂)₃-, -CH₂O(CH₂)₄-, -(CH₂)₂OCH₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₂-, -(CH₂)₂O(CH₂)₃-, -(CH₂)₃O(CH₂)-, -(CH₂)₃O(CH₂)₂-, và -(CH₂)₄O(CH₂)-. Các ví dụ khác về mạch alkylen bị "ngắt" bởi các nhóm chức bao gồm -CH₂Z*CH₂-, -CH₂Z*(CH₂)₂-, -CH₂Z*(CH₂)₃-, -CH₂Z*(CH₂)₄-, -(CH₂)₂Z*CH₂-, -(CH₂)₂Z*(CH₂)₂-, -(CH₂)₂Z*(CH₂)₃-, -(CH₂)₃Z*(CH₂)-, -(CH₂)₃Z*(CH₂)₂-, và -(CH₂)₄Z*(CH₂)-, trong đó Z* là một trong các nhóm chức "ngắt" được liệt kê ở trên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ nhận ra rằng khi mạch alkylen bị ngắt được gắn với một nhóm chức, một số dạng kết hợp sẽ không đủ bền vững để sử dụng trong lĩnh vực dược. Chỉ có các hợp chất bền vững hoặc khả thi về mặt hóa học nằm trong phạm vi của sáng chế. Một hợp chất bền vững hoặc khả thi về mặt hóa học là hợp chất có thể giữ nguyên vẹn trong thời gian đủ dài để có thể sử dụng được trong điều trị hoặc điều trị dự phòng cho bệnh nhân. Tốt hơn, nếu cấu trúc hóa học về cơ bản là không thay đổi khi được giữ ở nhiệt độ dưới -70°C, dưới -50°C, dưới -20°C, dưới 0°C, hoặc dưới 20°C, trong điều kiện không có hơi nước hoặc các điều kiện phản ứng hóa học khác trong ít nhất là một tuần.

Thuật ngữ "được thế", như được sử dụng ở đây, có nghĩa là một gốc hydro của gốc được chọn được thay bằng gốc của phân tử thế được chọn, với điều kiện việc thay thế này dẫn đến việc tạo thành một hợp chất bền vững hoặc khả thi về mặt hóa học. Thuật ngữ "có thể thay thế được", khi được sử dụng liên quan đến một nguyên tử được chọn, có nghĩa là được gắn với nguyên tử này là một gốc hydro, gốc này có thể được thay thế bằng gốc của phân tử thế thích hợp.

Cụm từ "một hoặc một số phân tử thế", như được sử dụng ở đây, chỉ số phân tử thế bằng từ một đến số phân tử thế lớn nhất có thể có trên cơ sở số vị trí liên kết sẵn có, sao cho các điều kiện về độ ổn định và khả thi về mặt hóa học trên đây được thỏa mãn. Trừ khi có quy định khác, một nhóm thế tùy ý có thể có phân tử thế tại mỗi vị trí có thể thay thế được của nhóm, và các phân tử thế có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “độc lập” hoặc “độc lập được chọn” có nghĩa là các giá trị giống nhau hoặc khác nhau có thể được chọn cho các trường hợp khác nhau của một biến đã cho trong một hợp chất.

Nhóm aryl (bao gồm gốc aryl trong aralkyl, aralkoxy, aryloxyalkyl và các gốc tương tự) hoặc heteroaryl (bao gồm gốc heteroaryl trong heteroaralkyl và heteroaralkoxy và các gốc tương tự) có thể chứa một hoặc một số phần tử thế. Ví dụ về các phần tử thế thích hợp trên nguyên tử cacbon không bão hoà của nhóm aryl hoặc heteroaryl bao gồm -halo, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{R}^*)=\text{C}(\text{R}^*)-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^*$, $-\text{OR}^*$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(=\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^*$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^*$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^*)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^*)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^*$, và $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, trong đó R° , R^+ , và R^* được định nghĩa như trên, hoặc hai phần tử thế cạnh nhau, cùng với nguyên tử trên vòng giữa chúng, tạo thành vòng 5-6 cạnh chưa bão hòa hoặc chưa bão hòa một phần có 0-3 nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S.

Nhóm béo hoặc hệ dị vòng không thơm có thể được thế với một hoặc một số phần tử thế. Ví dụ về các phần tử thế thích hợp trên cacbon bão hoà của nhóm béo hoặc của hệ dị vòng không thơm bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các trường hợp đã liệt kê ở trên cho cacbon không bão hoà của nhóm aryl hoặc heteroaryl và các nhóm sau: $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$, $=\text{N}-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^\circ$, hoặc $=\text{N}-\text{R}^*$, trong đó mỗi R^* và R° đã được định nghĩa như trên.

Các phần tử thế thích hợp tại một nguyên tử nitơ có thể thay thế được của vòng heteroaryl hoặc dị vòng không thơm bao gồm $-\text{R}^*$, $-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^*$, $-\text{CO}_2\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{R}^*$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{S})\text{N}(\text{R}^*)_2$, $-\text{C}(=\text{NH})-\text{N}(\text{R}^*)_2$, và $-\text{NR}^*\text{SO}_2\text{R}^*$; trong đó mỗi R^* được định nghĩa như trên. Một nguyên tử nitơ vòng của vòng heteroaryl hoặc dị vòng không thơm cũng có thể bị oxy hóa để tạo thành hợp chất N-hydroxy hoặc N-oxit tương ứng. Ví dụ không giới hạn

phạm vi sáng chế về heteroaryl có nguyên tử nitơ trên vòng bị oxy hóa như vậy là N-oxidopyridyl.

Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây có nghĩa là xấp xỉ, trong vùng, áng chừng, hoặc tính tròn. Thuật ngữ "khoảng" được sử dụng kết hợp với một khoảng số học, thay đổi khoảng này bằng cách mở rộng giới hạn trên và dưới của các giá trị số được nêu. Nói chung, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng ở đây để thay đổi giá trị số trên và dưới so với giá trị đưa ra khoảng 10%.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "bao gồm" có nghĩa là "gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở".

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ biết rõ là một số hợp chất của sáng chế có thể tồn tại ở dạng tautome, tất cả các dạng tautome như vậy của các hợp chất nằm trong phạm vi của sáng chế. Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng bao gồm tất cả các đồng phân hình học (hoặc cấu hình riêng), tức là đồng phân liên kết đôi (Z) và (E) và đồng phân cấu hình riêng (Z) và (E), cũng như tất cả các dạng hóa lập thể của cấu trúc; tức là cấu hình R và S cho mỗi trung tâm không đối xứng. Do đó, mỗi đồng phân hóa lập thể cũng như hỗn hợp đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang của các hợp chất này nằm trong phạm vi của sáng chế. Khi làm giàu một đồng phân lập thể này so với một đồng phân lập thể khác trong hỗn hợp, hỗn hợp có thể chứa, ví dụ, chất đồng phân đối ảnh nhiều hơn ít nhất là 50%, 75%, 90%, 99%, hoặc 99,5%.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây cũng bao gồm các hợp chất chỉ khác nhau về sự có mặt của một hoặc một số nguyên tử đồng vị được giàu. Ví dụ, các hợp chất có cấu trúc này nhưng có nguyên tử hydro được thay bằng deuteri hoặc triti, hoặc nguyên tử cacbon được thay bằng cacbon ^{13}C hoặc ^{14}C được làm giàu nằm trong phạm vi của sáng chế.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "tạo mầm" được sử dụng để chỉ việc bổ sung vật liệu tinh thể vào để khơi mào quá trình kết tinh hoặc kết tinh lại.

Khi một hợp chất kết tinh từ dung dịch hoặc từ huyền phù đặc, nó có thể kết tinh với các kiểu sắp xếp mạng không gian khác nhau, tính chất này được gọi là "hiện tượng đa hình". Mỗi dạng tinh thể là một "dạng thù hình". Trong khi các dạng thù hình của chất đã cho có cùng một thành phần hóa học, chúng có thể khác nhau về một hoặc

một số tính chất vật lý, như độ tan và độ phân li, tỷ trọng thực, điểm nóng chảy, hình dạng tinh thể, đặc tính nén chặt, các đặc tính dòng, và/hoặc độ ổn định ở trạng thái rắn.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “solvat hoặc được solvat hóa” có nghĩa là sự liên kết vật lý của hợp chất với một hoặc một số phân tử dung môi. Sự liên kết vật lý này bao gồm liên kết hydro. Trong một số trường hợp, solvat là có thể tách được, ví dụ như khi một hoặc một số dung môi phân tử đi vào trong mạng lưới tinh thể của chất rắn tinh thể. Thuật ngữ “Solvat hoặc được solvat hóa” bao gồm cả solvat pha dung dịch và solvat tách được. Các solvat đại diện bao gồm, ví dụ, hydrat, etanolat, hoặc metanolat. Các đặc tính vật lý của một solvat này thường khác với các solvat khác, và khác với các dạng không solvat hóa của hợp chất. Do thành phần hóa học giữa các solvat cũng khác nhau, các dạng này được gọi là “dạng giả -thù hình”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hydrat” là solvat trong đó phân tử dung môi là H_2O , có mặt theo một hệ số tỷ lệ lượng xác định, và có thể bao gồm, ví dụ như hemihydrat, monohydrat, dihydrat, hoặc trihydrat. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “anhydrat” là hợp chất của sáng chế không chứa nước trong mạng tinh thể.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “tinh thể” chỉ chất rắn có cấu trúc hóa học lặp lại với mức độ cao. Cụ thể, hợp chất tinh thể có thể được tạo thành dưới dạng một hoặc một số dạng đơn tinh thể của hợp chất. Đối với các mục đích của đơn sáng chế này, các thuật ngữ “dạng đơn tinh thể” hoặc “dạng tinh thể” được sử dụng hoán đổi và nhằm phân biệt các tinh thể có các đặc tính khác nhau (ví dụ, phổ XRPD khác nhau, giản đồ DSC khác nhau). Do vậy, từ đây mỗi dạng thù hình và dạng giả thù hình riêng biệt của một hợp chất sẽ được xem là một dạng đơn tinh thể riêng biệt.

Thuật ngữ “về cơ bản là tinh thể” chỉ hợp chất có thể có ít nhất một số phần trăm khối lượng cụ thể có dạng tinh thể. Số phần trăm khối lượng cụ thể là 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9%, hoặc tỷ lệ phần trăm bất kỳ giữa 10% và 100%. Theo một số phương án, “về cơ bản là tinh thể” chỉ các hợp chất có ít nhất 70% có dạng tinh thể. Theo các phương án khác, “về cơ bản là tinh thể” chỉ các hợp chất có ít nhất 90% có dạng tinh thể.

Thuật ngữ “về cơ bản là tinh khiết” chỉ hợp chất có thể có ít nhất một số phần trăm khối lượng cụ thể của hợp chất. Phần trăm khối lượng cụ thể là khoảng 80%,

khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, khoảng 99%, hoặc khoảng 99,5%.

Trừ khi có quy định khác, các cấu trúc được mô tả ở đây bao gồm tất cả các hydrat, anhydrit, solvat và các dạng thù hình của chúng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất (I-1)” và “axit 4-(R,S)-(carboxymethyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic” được sử dụng hoán đổi, và bao gồm tất cả các dạng tinh thể. Cả hai thuật ngữ dùng để chỉ các hợp chất được điều chế trong Ví dụ 1 và Ví dụ 1A và trong các ví dụ dưới đây bao gồm cả Dạng 1 và Dạng 2.

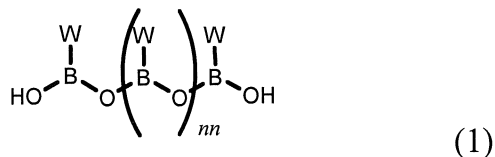
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất (I-1) Dạng 2” và “axit 4-(R,S)-(carboxymethyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2” được sử dụng hoán đổi. Cả hai thuật ngữ dùng để chỉ dạng tinh thể 2 được điều chế trong Ví dụ 1 Dạng 2 và Ví dụ 1A trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (VIII-1)”, và “axit (R)-1-((2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutylboronic” được sử dụng hoán đổi. Hợp chất có công thức (VIII-1) được bộc lộ trong patent Mỹ số 7,442,830 và công bố đơn quốc tế số WO 09/020448.

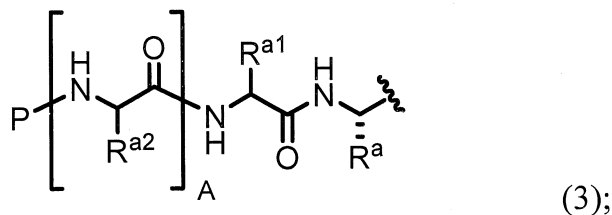
Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “hợp chất có công thức (I-15)”, “hợp chất (I-15)” và “(I-15)” được sử dụng hoán đổi và được sử dụng để chỉ este xitrat của hợp chất (VIII-15), và hợp chất được điều chế trong Ví dụ 15 trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “anhydrit” được sử dụng liên quan đến các axit boronic ví dụ như hợp chất có công thức (VIII), dùng để chỉ hợp chất hoá học được tạo thành bằng cách kết hợp hai hoặc nhiều hơn hai phân tử của hợp chất axit boronic, bị mất một hoặc một số phân tử nước. Khi được trộn với nước, các hợp chất axit anhydrit boronic được hydrat hóa tạo thành hợp chất axit boronic tự do. Theo các phương án khác nhau, axit boronic anhydrit có thể bao gồm hai, ba, bốn đơn vị axit boronic hoặc nhiều hơn, và có thể có cấu hình vòng hoặc thẳng. Ví dụ không giới hạn

phạm vi sáng chế về anhydrit axit boronic oligome của hợp chất axit peptit boronic của sáng chế được minh họa dưới đây:



Trong công thức (1) và (2), biến nn là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 10, tốt hơn là 0, 1, 2, 3, hoặc 4. Theo một số phương án, hợp chất axit boronic anhydrit chứa trime vòng ("boroxin") có công thức (2), trong đó nn bằng 1. Nhóm biến W có công thức (3):



Trong đó P, R^{a^2}, A, R^{a^1} và R^a được định nghĩa như ở đây.

Như được sử dụng ở đây, tổng trọng lượng của dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng được xác định bằng cách cộng toàn bộ trọng lượng của các hợp phần có trong dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng, và không bao gồm trọng lượng của các lớp phủ có thể tùy ý phủ lên dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng sau khi được bào chế. Tổng trọng lượng của một dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng được dùng làm cơ sở để tính phần trăm trọng lượng của mỗi hợp phần có trong dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng.

Như được sử dụng ở đây, “độ ẩm thấp” được sử dụng liên quan đến tá dược ví dụ như chất độn, chỉ tá dược có hàm lượng nước khoảng từ 0,5% đến 4%. Thuật ngữ “độ ẩm thấp” có thể được sử dụng hoán đổi với thuật ngữ “hàm lượng nước thấp”.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “bột đông khô nhanh”, “bánh”, hoặc “bánh đông khô nhanh” chỉ vật liệu rắn bất kì thu được bằng cách làm đông khô nhanh một hỗn hợp nước.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “chất cải biến độ trương” chỉ các tác nhân đóng góp vào tính thẩm thấu của một chất lỏng hoặc dung dịch.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "este boronat" và "este boronic" được sử dụng hoán đổi và chỉ hợp chất hoá học chứa gốc $-B(Z^1)(Z^2)$, trong đó Z^1 và Z^2 tạo thành gốc trong đó nguyên tử được gắn vào Bo trong mỗi trường hợp là nguyên tử oxy.

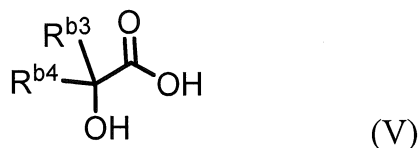
Theo một số phương án, gốc boronat là vòng 5 cạnh. Theo một số phương án khác, gốc este boronat là vòng 6 cạnh. Theo một số phương án khác, gốc este boronat là hỗn hợp của vòng 5 cạnh và vòng 6 cạnh.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit alpha-hydroxy carboxylic” chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon ở vị trí alpha so với nhóm axit carboxylic. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "axit alpha-hydroxy carboxylic" được dự định không bị không giới hạn bởi các hợp chất có chỉ có một nhóm hydroxyl và một nhóm axit carboxylic.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit beta-hydroxy carboxylic” chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon ở vị trí beta so với nhóm axit carboxylic. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “axit beta-hydroxy carboxylic” được dự định không bị không giới hạn bởi các hợp chất có chỉ có một nhóm hydroxyl và một nhóm axit carboxylic.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gốc được dẫn xuất từ axit alpha-hydroxy carboxylic” chỉ gốc được tạo thành bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi axit carboxylic trong axit alpha-hydroxy carboxylic và bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi nhóm hydroxyl gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon ở vị trí alpha so với nhóm axit carboxylic. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “gốc được dẫn xuất từ axit beta-hydroxy carboxylic” chỉ gốc được tạo thành bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi axit carboxylic trong axit beta-hydroxy carboxylic và bằng cách loại nguyên tử hydro ra khỏi nhóm hydroxyl gắn trực tiếp vào nguyên tử cacbon ở vị trí beta so với nhóm axit carboxylic.

Theo một số phương án axit alpha-hydroxy có công thức (V):

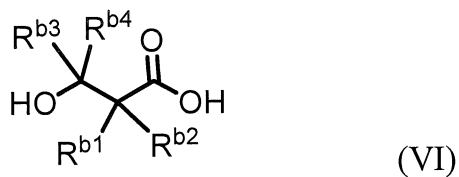


ở đây mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, $-CO_2H$, hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, C_{1-6} béo, hoặc $-(CH_2)_p-CO_2H$, và p bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo. Theo một số phương án, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl, ethyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, và cyclohexyl. Theo một số phương án khác, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro hoặc $-(CH_2)_p-CO_2H$. Theo một số phương án như vậy, p bằng 1. Theo một số phương án khác, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là $-(CH_2)_p-CO_2H$. Theo một số phương án như vậy, p bằng 1.

Theo một số phương án, axit alpha-hydroxy carboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit glycolic, axit malic, axit hexahydroxymandelic, axit xitric, axit 2-hydroxyisobutyric, axit mandelic, axit lactic, axit 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric, axit 2-hydroxy-3-methylbutyric, axit 2-hydroxyisocaproic, và axit benzilic. Theo một số phương án khác, axit alpha-hydroxy carboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit glycolic, axit malic, axit hexahydroxymandelic, axit xitric, axit 2-hydroxyisobutyric, axit mandelic, axit lactic, axit 2-hydroxy-3,3-dimethylbutyric, axit 2-hydroxy-3-methylbutyric, axit 2-hydroxyisocaproic, và axit benzilic. Theo một số phương án, axit alpha-hydroxy carboxylic là axit xitric. Một số ví dụ khác không giới hạn phạm vi sáng chế về các axit alpha-hydroxy carboxylic bao gồm axit glucoheptonic, axit maltonic, axit lactobionic, và axit galactaric.

Theo một số phương án axit beta-hydroxy có công thức (VI):



ở đây mỗi R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro, $-CO_2H$, $-OH$, hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl được thế hoặc không được thế, mỗi R^{b3} và R^{b4} độc lập là

hydro, $-\text{CO}_2\text{H}$, hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl hoặc heterocyclyl được thế hoặc không được thế;

hoặc mỗi $\text{R}^{\text{b}2}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ độc lập là hydro, và $\text{R}^{\text{b}1}$ và $\text{R}^{\text{b}3}$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng không thơm 4 đến 8 cạnh không được thế hoặc được thế có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, trong đó vòng này có thể tùy ý được ngưng tụ với vòng không thơm 4 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc với vòng thơm 5 đến 6 cạnh có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S;

hoặc $\text{R}^{\text{b}2}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ không có mặt, và $\text{R}^{\text{b}1}$ và $\text{R}^{\text{b}3}$, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng thơm 5 đến 6 cạnh không được thế hoặc được thế, có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S, trong đó vòng này có thể tùy ý được ngưng tụ với vòng không thơm 4 đến 8 cạnh được thế hoặc không được thế hoặc với vòng thơm 5 đến 6 cạnh có 0-3 dị nguyên tử trên vòng được chọn từ nhóm bao gồm O, N, và S.

Theo một số phương án mỗi $\text{R}^{\text{b}1}$ và $\text{R}^{\text{b}2}$ độc lập là hydro, C_{1-6} béo, $-(\text{CH}_2)_p\text{-OH}$, hoặc $-(\text{CH}_2)_p\text{-CO}_2\text{H}$, và p bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án như vậy, mỗi $\text{R}^{\text{b}1}$ và $\text{R}^{\text{b}2}$ là hydro. Theo một số phương án khác như vậy, $\text{R}^{\text{b}1}$ là $-\text{OH}$ và $\text{R}^{\text{b}2}$ là hydro.

Theo một số phương án mỗi $\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ độc lập là hydro, C_{1-6} béo, hoặc $-(\text{CH}_2)_p\text{-CO}_2\text{H}$, và p bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, mỗi $\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ độc lập là hydro hoặc C_{1-6} béo. Theo một số phương án như vậy, mỗi $\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm hydro, metyl, etyl, isopropyl, isobutyl, tert-butyl, và xyclohexyl. Theo một số phương án khác, mỗi $\text{R}^{\text{b}3}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$ độc lập là $-(\text{CH}_2)_p\text{-CO}_2\text{H}$, và p bằng 0 hoặc 1.

Nhóm biến p bằng 0, 1 hoặc 2. Theo một số phương án, p bằng 0 hoặc 1. Theo một số phương án, p bằng 0. Theo một số phương án khác, p bằng 1.

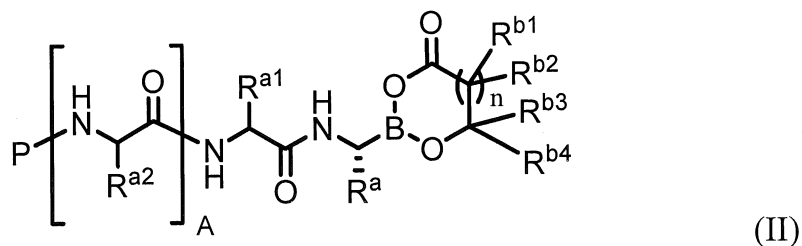
Theo một số phương án, không có $\text{R}^{\text{b}2}$ và $\text{R}^{\text{b}4}$, và $\text{R}^{\text{b}1}$ và $\text{R}^{\text{b}3}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng phenyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, axit beta-hydroxy carboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit malic, axit xitric, axit 3-hydroxybutyric, axit beta-hydroxyisovaleric, và axit

salixylic. Theo một số phương án khác, axit beta-hydroxy carboxylic được chọn từ nhóm bao gồm axit malic, axit xitric, axit 3-hydroxybutyric, axit beta-hydroxyisovaleric, axit tartric, và axit salixylic. Theo một số phương án, axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric. Một số ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế khác về các axit beta-hydroxy carboxylic bao gồm axit glucoheptonic, axit maltonic, axit lactobionic, và axit galactaric. Một số ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế khác về các axit beta-hydroxy carboxylic bao gồm axit embonic, axit 1-hydroxy-2-naphtoic và axit 3-hydroxy-2-naphtoic.

Theo một số phương án, axit alpha-hydroxy hoặc axit beta-hydroxy được chọn từ nhóm bao gồm axit glycolic, axit malic, axit hexahydromandelic, axit 2-hydroxyisobutyric, axit xitric, axit mandelic, axit lactic, axit 3-hydroxybutyric, axit beta-hydroxyisovaleric, axit 2-hydroxy-3,3-dimetylbutyric, axit 2-hydroxy-3-metylbutyric, axit 2-hydroxyisocaproic, axit tartric, axit salixylic, và axit benzilic.

Theo một số phương án, các hợp chất có công thức chung (I) có công thức (II):

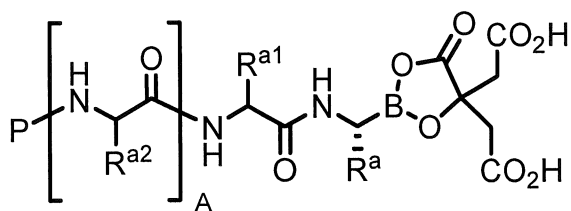


trong đó:

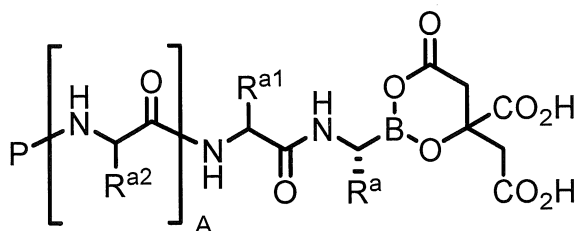
các nhóm biến P, A, R^a, R^{a1}, R^{a2}, và n có các giá trị được mô tả dưới đây và các biến R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} và R^{b4} có các giá trị được mô tả ở trên.

Theo một số phương án, nhóm bất kỳ trong các nhóm R^{b1}, R^{b2}, R^{b3} và R^{b4} đều có thể chứa một nhóm chức có thể tạo thành một liên kết nữa với nguyên tử Bo. Theo một số phương án, nhóm chức là axit carboxylic. Theo một số phương án khác nhóm chức là nhóm hydroxyl.

Theo một số phương án, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, hợp chất có công thức chung (I) có công thức (III) hoặc (IV):



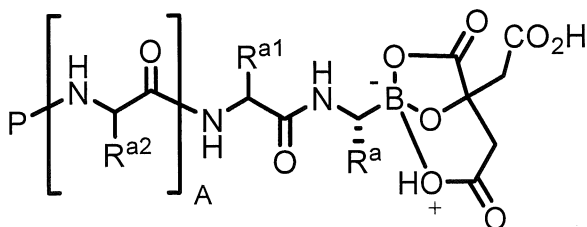
(III);



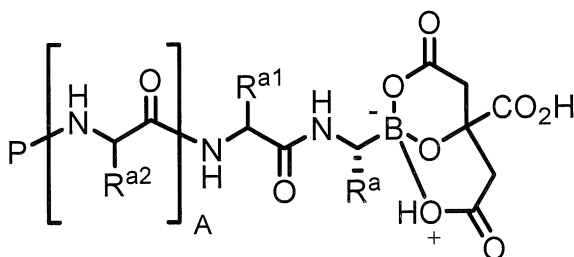
(IV);

hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó các nhóm biến P, A, R^a, R^{a1}, và R^{a2} có các giá trị được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án khác, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, một liên kết nữa có thể tạo thành giữa axit carboxylic trong công thức (III) hoặc (IV) và nguyên tử Bo. Không bị giới hạn bởi lý thuyết liên kết hóa học bất kỳ, trong các phương án như vậy, hợp chất có công thức tổng quát (I) có thể được biểu diễn bằng công thức (IIIa) hoặc (IVa):



(IIIa);



(IVa);

hoặc hỗn hợp của chúng, trong đó các nhóm biến P, A, R^a, R^{a1}, và R^{a2} có các giá trị được mô tả dưới đây.

Có thể nhận thấy rằng không bị giới hạn bởi lý thuyết liên kết hóa học bất kỳ, có thể sử dụng các cách biểu diễn khác để mô tả liên kết của axit carboxylic với nguyên tử Bo trong các công thức (IIIa) và (IVa).

Các giá trị sau được mô tả cho các biến trong công thức bất kỳ trong số các công thức (I), (II), (III), (IIIa), (IV), hoặc (IVa).

Nhóm biến P là hydro hoặc gốc phong bế nhóm amino. Có thể tìm thấy các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về gốc phong bế nhóm amino trong P.G.M. Wuts và T.W. Green, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4th ed.), John Wiley & Sons, NJ (2007), và bao gồm, ví dụ, các nhóm axyl, sulfonyl, oxyaxyl, và aminoaxyl.

Theo một số phương án, P là $R^c-C(O)-$, $R^c-O-C(O)-$, $R^c-N(R^{4c})-C(O)-$, $R^c-S(O)_2-$, hoặc $R^c-N(R^{4c})-S(O)_2-$, trong đó R^c được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-R^D$, $-T^1-R^D$, và $-T^1-R^{2c}$, và các nhóm biến T^1 , R^D , R^{2c} , và R^{4c} có các giá trị được mô tả dưới đây.

Nhóm biến R^{4c} là hydro, C_{1-4} alkyl, C_{1-4} floalkyl, hoặc C_{6-10} ar(C_{1-4} alkyl), mà phần aryl của chúng được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{4c} là hydro hoặc alkyl C_{1-4} . Theo một số phương án, R^{4c} là hydro.

Nhóm biến T^1 là mạch alkylen C_{1-6} được thế với 0-2 nhóm độc lập được chọn từ R^{3a} hoặc R^{3b} , trong đó mạch alkylen tùy ý bị ngắt bởi $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, hoặc $-O-$. Mỗi R^{3a} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-F$, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ alkyl)-, $-CN$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)(C_{1-4}$ alkyl), $-CO_2H$, $-CO_2(C_{1-4}$ alkyl), $-C(O)NH_2$, và $-C(O)-NH(C_{1-4}$ alkyl). Mỗi R^{3b} độc lập là C_{1-3} béo tùy ý được thế với R^{3a} hoặc R^7 ; hoặc hai phần tử thế R^{3b} trên cùng một nguyên tử cacbon, cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tạo thành vòng béo 3- đến 6- cạnh. Mỗi R^7 là nhóm thơm được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, T^1 là mạch C_{1-4} alkylen.

Nhóm biến R^{2c} là halo, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, hoặc $-C(O)N(R^4)_2$, trong đó:

mỗi R^4 độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, hoặc heterocyclyl tùy ý được thế; hoặc hai R^4 trên cùng một nguyên tử nitơ, cùng với nguyên tử nitơ, tạo thành dị vòng 4 đến 8 cạnh được thế tùy ý có, ngoài nguyên tử nitơ, 0-2 dị nguyên tử trên vòng độc lập được chọn từ nhóm bao gồm N, O, và S;

mỗi R^5 độc lập là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế; và

mỗi R^6 độc lập là nhóm béo, aryl, hoặc heteroaryl tùy ý được thế.

Nhóm biến R^D là vòng thơm, heteroxyclyl, hoặc vòng béo được thế hoặc không được thế, vòng bất kỳ trong số đó tùy ý được ngưng tụ với vòng thơm, heteroxyclyl hoặc vòng béo được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^D được thế trên nguyên tử cacbon trên vòng có thể thế được bằng 0-2 nhóm R^d và 0-2 nhóm R^{8d} , và mỗi nguyên tử nitơ vòng có thể thế được trong R^D không được thế hoặc được thế bằng $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-CO_2R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, C_{1-4} béo, nhóm C_{6-10} aryl được thế hoặc không được thế, hoặc C_{6-10} ar(C_{1-4})alkyl mà có phần aryl được thế hoặc không được thế. Các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả ở trên. Mỗi R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, halo, $-R^{1d}$, $-R^{2d}$, $-T^2-R^{1d}$, và $-T^2-R^{2d}$, trong đó các nhóm biến T^2 , R^{1d} , R^{2d} , và R^{8d} có các giá trị được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, mỗi R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo và halo.

T^2 là mạch alkylen C_{1-6} được thế bằng 0-2 nhóm độc lập được chọn từ R^{3a} hoặc R^{3b} , trong đó mạch alkylen tùy ý bị ngắt bởi $-C(R^5)=C(R^5)-$, $-C\equiv C-$, hoặc $-O-$. Các nhóm biến R^{3a} , R^{3b} , và R^5 có các giá trị được mô tả trên đây.

Mỗi R^{1d} độc lập là vòng aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, hoặc vòng béo được thế hoặc không được thế.

Mỗi R^{2d} độc lập là $-NO_2$, $-CN$, $-C(R^5)=C(R^5)_2$, $-C\equiv C-R^5$, $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-R^6$, $-NR^4CO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2R^6$, $-N(R^4)SO_2N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$, $-C(O)N(R^4)-OR^5$, $-C(O)N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)_2$, $-N(R^4)C(=NR^4)-N(R^4)-C(O)R^5$, hoặc $-C(=NR^4)-N(R^4)_2$. Các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả ở trên.

Mỗi R^{8d} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_{1-4} béo, C_{1-4} flo béo, halo, $-OH$, $-O(C_{1-4}$ béo), $-NH_2$, $-NH(C_{1-4}$ béo), và $-N(C_{1-4}$ béo)₂. Theo một số phương án, mỗi R^{8d} độc lập là C_{1-4} béo, C_{1-4} flo béo hoặc halo.

Theo một số phương án, R^D là hệ một vòng hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án R^D là hệ một vòng hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế, được chọn từ nhóm bao gồm furanyl, thienyl, pyrrolyl, isoxazolyl, oxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, phenyl, pyridinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, benzofranyl, benzothiophenyl, indolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzimidazolyl, indazolyl, purinyl, naphthyl, quinolinyl, isoquinolinyl, xinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phtalazinyl, naphthyridinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, và dihydrobenzoxazinyl. Theo một số phương án, R^D là hệ một vòng hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế, được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, và dihydrobenzoxazinyl.

Theo một số phương án, nguyên tử cacbon trên vòng có thể thế được trong R^D được thế tại các nguyên tử cacbon có thể thế được với 0-1 nhóm R^d và 0-2 nhóm R^{8d} ; trong đó:

mỗi R^d độc lập là C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo hoặc halo; và

mỗi R^{8d} độc lập là C_{1-4} béo, C_{1-4} flo béo hoặc halo.

Theo một số phương án, các nguyên tử cacbon trên vòng có thể thế được trong R^D được thế với 0-1 nhóm R^d và 0-2 nhóm R^{8d} , trong đó:

T^1 là mạch C_{1-3} alkylen không thế hoặc được thế với R^{3a} hoặc R^{3b} ;

mỗi R^{1d} độc lập là vòng aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, hoặc vòng béo được thế hoặc không được thế; và

mỗi R^{2d} độc lập là $-OR^5$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-SO_2N(R^4)_2$, $-N(R^4)_2$, $-NR^4C(O)R^5$, $-NR^4C(O)N(R^4)_2$, $-O-C(O)R^5$, $-OC(O)N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-CO_2R^5$, hoặc $-C(O)N(R^4)_2$. Các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả trên đây.

Theo một số phương án, biến R^d có công thức $-Q-R^E$, trong đó Q là $-O-$, $-NH-$, hoặc $-CH_2-$, và R^E là vòng aryl, heteroaryl, heteroxyclyl, hoặc vòng béo được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^E là vòng phenyl, pyridinyl,

pyrimidinyl, pyrazinyl, piperidinyl, piperazinyl, hoặc morpholinyl được thế hoặc không được thế.

Theo một số phương án, P có công thức $R^c-C(O)-$, trong đó R^c là C_{1-4} alkyl, C_{1-4} floalkyl, hoặc C_{6-10} ar(C_{1-4}) alkyl, mà phần aryl của chúng được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án như vậy, P được chọn từ nhóm bao gồm axetyl, trifloaxetyl, và phenylaxetyl.

Theo một số phương án khác, P có công thức $R^D-C(O)-$, trong đó R^D là phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, quinolinyl, hoặc quinoxalinyl được thế hoặc không được thế. Tuy nhiên theo một số phương án khác, P có công thức $R^D-C(O)-$, trong đó R^D là phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, hoặc dihydrobenzoxazinyl được thế bằng 0-1 nhóm R^d và 0-2 nhóm R^{8d} .

Theo một số phương án, P có công thức $R^D-C(O)-$, trong đó R^D là 2-pyrazinyl. Theo một số phương án, P có công thức $R^D-C(O)-$, trong đó R^D là 2,5-điclophenyl. Tuy nhiên theo một số phương án khác, P có công thức $R^D-C(O)-$, trong đó R^D là 6-phenyl-2-pyridinyl.

Theo một số phương án khác, P có công thức R^c-SO_2- , trong đó R^c là $-R^D$ hoặc $-T^1-R^D$, trong đó T^1 là C_{1-4} alkylen và R^D là phenyl, pyridinyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, naphthyl, quinolinyl, quinoxalinyl, benzimidazolyl, hoặc dihydrobenzoxazinyl được thế với 0-1 nhóm R^d và 0-2 nhóm R^{8d} .

Nhóm biến R^a là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, trong đó các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả ở trên, và các nhóm biến R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , và m có các giá trị được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, R^a là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. Theo một số phương án khác, R^a là C_{1-6} béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$. Theo một số phương án nữa, R^a là C_{1-6} béo. Theo một số phương án khác, R^a là isobutyl, 1-naphthylmetyl, 2-naphthylmetyl, benzyl, 4-flobenzyl,

4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphthylmethyl hoặc phenetyl. Theo một số phương án, R^a là isobutyl.

Nhóm biến R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, trong đó các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả ở trên, và các nhóm biến R^{5a} , R^{5b} , R^B , Y , và m có các giá trị được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Theo một số phương án khác, R^{a1} là hydro, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Theo một số phương án khác, R^{a1} là isobutyl, 1-naphtylmethyl, 2-naphtylmethyl, benzyl, 4-flobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphtylmethyl hoặc phenetyl.

Theo một số phương án, R^{a1} là $-CH_2-R^B$. Theo một số phương án khác, R^{a1} là $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Theo một số phương án khác nữa, R^{a1} là hydro.

Mỗi nhóm biến R^{a2} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, $-(CH_2)_m-CH_2-NHC(=NR^4)NH-Y$, $-(CH_2)_m-CH_2-CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH_2-N(R^4)CON(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^6)N(R^4)_2$, $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^5)-SR^5$, trong đó các nhóm biến R^4 , R^5 , và R^6 có các giá trị được mô tả trên đây, và các nhóm biến R^B , R^{5a} , R^{5b} , Y , và m có các giá trị được mô tả dưới đây.

Theo một số phương án, R^{a2} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$. Theo một số phương án khác, R^{a2} là isobutyl, 1-naphtylmethyl, 2-naphtylmethyl, benzyl, 4-flobenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-(benzyloxy)benzyl, benzylnaphtylmethyl hoặc phenetyl.

Mỗi R^B , độc lập, là hệ vòng đơn hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, mỗi R^B độc lập là vòng phenyl, pyridyl, indolyl, benzimidazolyl, naphtyl, quinoliny, quinoxaliny, hoặc isoquinoliny được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^B là vòng phenyl được thế hoặc không được thế.

Nhóm biến Y là hydro, -CN, hoặc -NO₂. Theo một số phương án, Y là -NO₂.

Nhóm biến R^{5a} là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heterocyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{5a} là hydro hoặc nhóm béo được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{5a} là hydro hoặc C₁₋₆ béo. Theo một số phương án, R^{5a} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl, ethyl, isopropyl và isobutyl. Theo một số phương án, R^{5a} là methyl.

Nhóm biến R^{5b} là hydro hoặc nhóm béo, aryl, heteroaryl, heterocyclyl được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{5b} là hydro hoặc nhóm béo được thế hoặc không được thế. Theo một số phương án, R^{5b} là hydro hoặc C₁₋₆ béo. Theo một số phương án, R^{5b} được chọn từ nhóm bao gồm hydro, methyl, ethyl, isopropyl và isobutyl. Theo một số phương án, R^{5b} là hydro.

Biến m bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, m bằng 0 hoặc 1. Theo một số phương án, m bằng 0. Theo một số phương án khác, m bằng 1.

Nhóm biến A bằng 0, 1, hoặc 2. Theo một số phương án, A bằng 0 hoặc 1. Theo một số phương án, A bằng 0.

Biến n bằng 0, hoặc 1. Theo một số phương án, n bằng 0. Theo một số phương án khác, n bằng 1.

Theo một số phương án, A bằng 0; R^a là hydro, C₁₋₆ béo, C₁₋₆ flo béo, hoặc -(CH₂)_m-CH₂-R^B; R^{a1} là hydro, C₁₋₆ béo, C₁₋₆ flo béo, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, hoặc -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P là R^c-C(O)- hoặc R^c-S(O)₂-; R^c là -R^D; và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án khác, A bằng 0; R^a là C₁₋₆ béo hoặc -(CH₂)_m-CH₂-R^B; R^{a1} là hydro, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, hoặc -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P là R^c-C(O)- hoặc R^c-S(O)₂-; R^c là -R^D; và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án khác, A bằng 0; R^a là C₁₋₆ béo; R^{a1} là hydro, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, hoặc -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P là R^c-C(O)-; R^c là -R^D; và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là hydro, C₁₋₆ béo, C₁₋₆ flo béo, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, hoặc -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}; P là R^c-C(O)-; R^c là -R^D; và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án khác, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P là $R^c-C(O)-$; R^c là $-R^D$; và m bằng 0 hoặc 1.

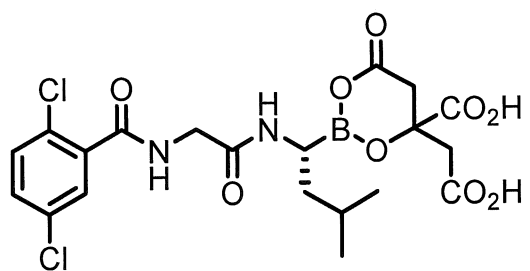
Theo một số phương án khác nữa, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là hydro, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; P là $R^c-C(O)-$; R^c là $-R^D$; và m bằng 0 hoặc 1.

Theo một số phương án, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là $-CH_2-R^B$, và R^B là phenyl; P là $R^c-C(O)-$; R^c là $-R^D$; và R^D là 2-pyrazinyl.

Theo một số phương án khác, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là hydro; P là $R^c-C(O)-$; R^c là $-R^D$; và R^D là 2,5-điclophenyl.

Theo một số phương án nữa, A bằng 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là $-CH(R^{5a})-OR^{5b}$; R^{5a} là C_{1-6} béo; R^{5b} là hydro; P là $R^c-C(O)-$; R^c là $-R^D$; và R^D là 6-phenyl-2-pyridinyl-.

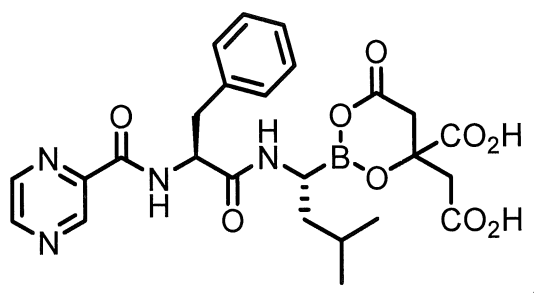
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bởi công thức (I-1):



(I-1)

hoặc dạng tinh thể của chúng.

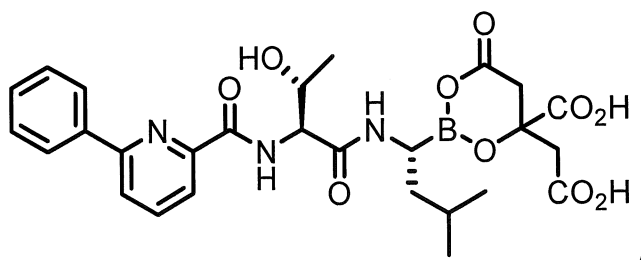
Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bởi công thức (I-15):



(I-15)

hoặc dạng tinh thể của chúng.

Theo một số phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bởi công thức (I-18):



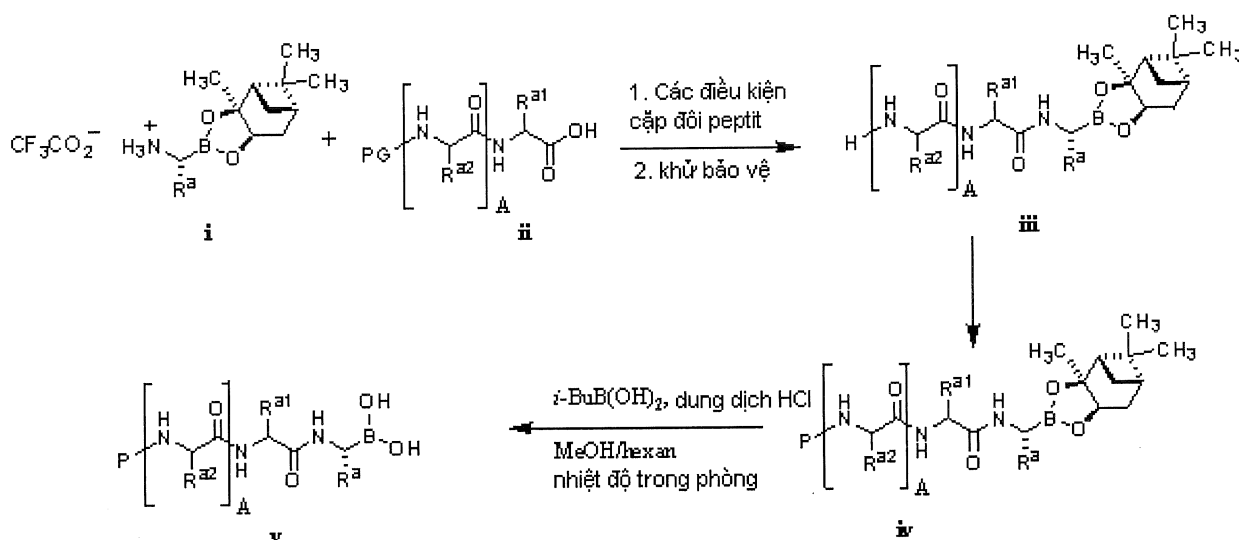
(I-18)

hoặc dạng tinh thể của chúng.

Phương pháp tổng hợp chung

Các hợp chất có công thức (I) có thể điều chế bằng cách este hóa các axit boronic tương ứng. Có thể điều chế các hợp chất axit boronic này bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này. Xem, Adams et. al., Patent Mỹ số 5,780,454; Pickersgill et al., Công bố đơn patent quốc tế số WO 2005/097809. Một ví dụ về quy trình tổng hợp được nêu trong sơ đồ 1 dưới đây.

Sơ đồ 1:

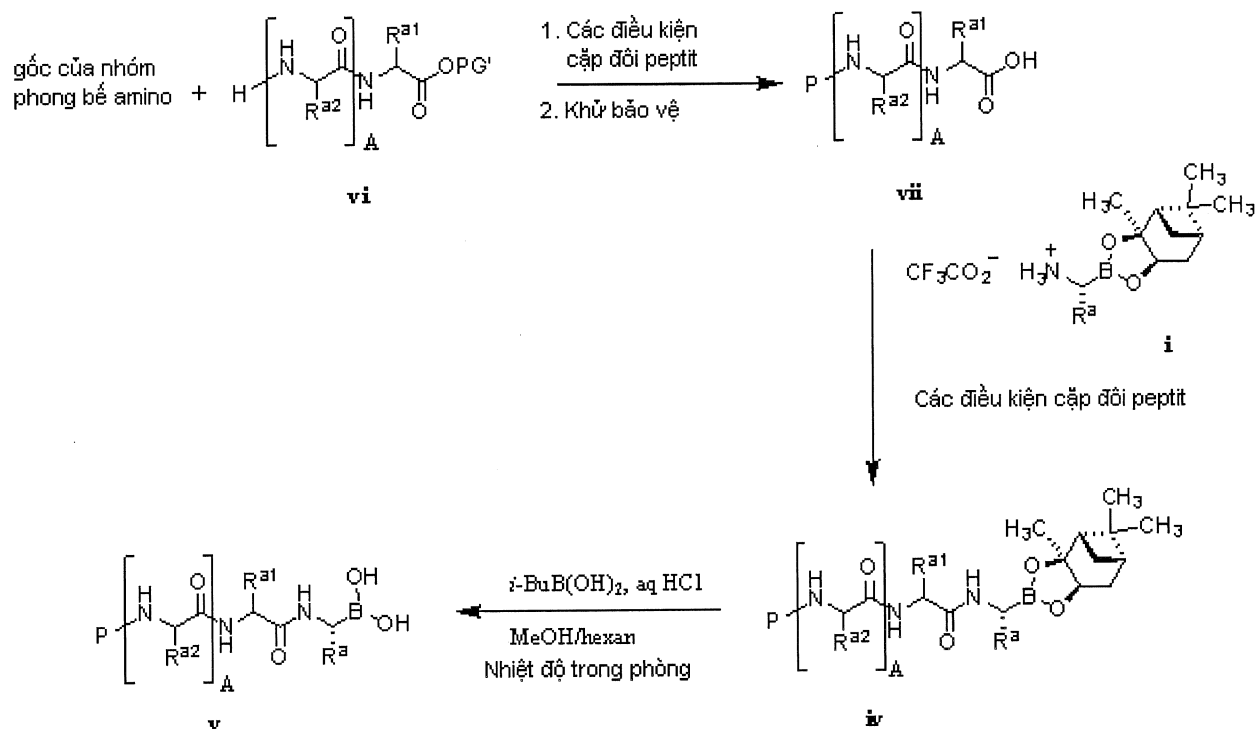


Cặp đôi hợp chất (i) với axit amin (ii) được bảo vệ đầu -N, sau đó khử bảo vệ đầu N-, tạo thành hợp chất iii hoặc muối của nó. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ thích hợp (PG) bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhóm bảo vệ axyl, ví dụ, formyl,

acetyl (Ac), succinyl (Suc), và metoxysuccinyl; và nhóm bảo vệ uretan, ví dụ, tert-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), và florenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Tùy ý, PG là hydro và không cần khử bảo vệ. Có thể tiến hành phản ứng cặp đôi peptit trước khi chuyển hoá gốc axit carboxylic của hợp chất ii thành este hoặc axit halogenua hoạt hóa, ví dụ, O-(N-hydroxysuccinimide) este, sau đó mới xử lý hợp chất (i). Một cách khác để điều chế este hoạt hóa tại chỗ là cho axit carboxylic tiếp xúc với một tác nhân cặp đôi peptit. Các ví dụ về các tác nhân cặp đôi peptit thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các tác nhân carbodiimide, ví dụ, dicyclohexylcarbodiimide (DCC) hoặc 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide (EDC); các tác nhân phosphoni, ví dụ, (benzotriazol-1-yloxy)tris(dimethylamino) phosphoni hexafluorophosphate (BOP); và các tác nhân uroni, ví dụ, O-(1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafluoroborate (TBTU).

Sau đó, hợp chất (iii) được cặp đôi với gốc phosphonate nhóm amino, tạo thành hợp chất (iv). Các điều kiện cặp đôi peptit được mô tả trên đây cho phản ứng cặp đôi các hợp chất (i) và (ii) cũng thích hợp để cặp đôi hợp chất (iii) với gốc phosphonate nhóm amino. Khử bảo vệ gốc axit boronic sẽ cho hợp chất (v). Tốt hơn nếu tiến hành bước khử bảo vệ bằng cách este hóa trong hỗn hợp hai pha chứa hợp chất boronic este (iv), chất nhận axit hữu cơ boronic, alkanol bậc thấp hơn, dung môi hydrocarbon C₅₋₈, và dung dịch nước của axit vô cơ. Các tác nhân phản ứng khác có thể dùng để khử bảo vệ gốc axit boronic bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở BCl₃, lithi nhôm hydrua và NaIO₄.

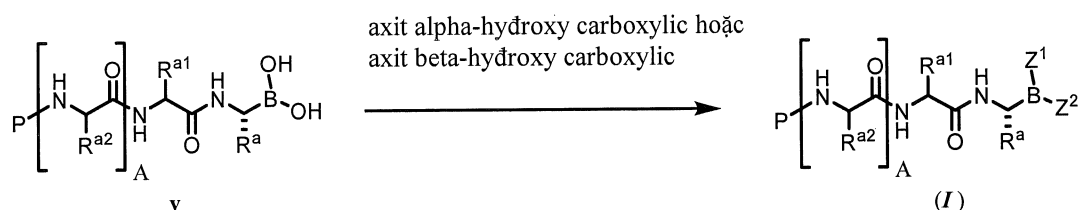
Sơ đồ 2:



Một lựa chọn khác là đảo thứ tự phản ứng cặp đôi, như trong sơ đồ 2. Do vậy, trước hết cặp đôi axit amin **vi** có $-\text{O}$ được bảo vệ với gốc được phong bế nhóm amino, sau đó thủy phân este để tạo thành hợp chất (**vii**). Tùy ý, PG' là H và tạo thành trực tiếp hợp chất (**vii**) không cần phản ứng thủy phân este. Tiến hành cặp đôi với hợp chất (**i**) và sau đó khử bảo vệ axit boronic như được mô tả trong sơ đồ 1 để cho hợp chất (**v**).

Cho hợp chất (**v**) phản ứng với axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic thích hợp để cho hợp chất có công thức (I) như được thể hiện trong sơ đồ 3.

Sơ đồ 3:



Có thể tiến hành chuyển hoá (**v**) thành hợp chất có công thức (I) trong các điều kiện este hóa sử dụng xấp xỉ một đương lượng mol axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic trong các dung môi như ethyl axetat trong khoảng nhiệt độ

từ 40°C đến 80°C. Cũng có thể tiến hành chuyển hoá (v) thành hợp chất có công thức (I) như được mô tả trên đây sử dụng lượng dư mol của axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic. Ví dụ về các dung môi thích hợp khác cho phản ứng chuyển hoá bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, methyl isobutyl keton, axeton, axetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, anisol, isopropyl axetat, dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, toluen, heptan, methyl-xyclohexan, tert-butylmetyl ete, và hỗn hợp của chúng. Việc lựa chọn dung môi phụ thuộc một phần vào khả năng hoà tan của axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic được sử dụng. Nhiệt độ được chọn cho quá trình chuyển hoá (v) thành hợp chất có công thức (I) sẽ phụ thuộc một phần vào điểm sôi của dung môi hoặc hỗn hợp dung môi sử dụng.

Có thể xúc tác sự chuyển hoá của (v) thành hợp chất có công thức (I) bằng amin bazơ hữu cơ như, nhưng không chỉ giới hạn ở, trietylamin, trietylendiamin, pyridin, colidin, 2,6-lutidin, 4-dimetylaminopyridin, di-tertbutylpyridin, N-metylmorpholin, N-metylpiperidin, tetrametylguanidin, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, N,N'-diisopropyletylamin, hoặc hỗn hợp của chúng.

Đun nóng hợp chất có công thức (v) và axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic trong dung môi tùy chọn trong một khoảng thời gian nhất định. Sau đó, để nguội hỗn hợp phản ứng trong một khoảng thời gian nhất định và thu lấy hợp chất có công thức (I) (hợp chất này sẽ kết tủa khi được làm nguội) bằng cách lọc. Quá trình làm nguội có thể xảy ra tự do hoặc được kiểm soát bằng cách sử dụng thiết bị làm nguội. Có thể khuấy hỗn hợp phản ứng trong suốt quá trình làm nguội. Một cách khác là tách hợp chất có công thức (I) từ hỗn hợp phản ứng bằng cách làm nguội sau đó làm bay hơi dung môi. Có thể tạo mầm cho hỗn hợp phản ứng bằng tinh thể của hợp chất có công thức (I) để xúc tác quá trình kết tủa.

Trong quá trình làm nguội có thể thêm vào đồng dung môi như, nhưng không chỉ giới hạn ở, heptan, methylxyclohexan, toluen, tert-butylmetyl ete, etyl axetat, hoặc hỗn hợp của chúng. Sau khi thêm đồng dung môi, có thể tiếp tục làm nguội hỗn hợp phản ứng để tạo thành kết tủa của hợp chất có công thức (I). Một cách khác là, sau khi đã thêm đồng dung môi, lại đun nóng hỗn hợp phản ứng một lần nữa để tạo ra dung dịch đồng nhất, dung dịch này lại được làm nguội để tạo thành kết tủa của hợp chất có

công thức (I). Có thể tạo mầm cho hỗn hợp phản ứng bằng tinh thể của hợp chất có công thức (I) để xúc tác quá trình kết tủa.

Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng về cơ bản là tinh khiết. Trong các phương án như vậy, độ tinh khiết là khoảng 80%, khoảng 85%, khoảng 90%, khoảng 91%, khoảng 92%, khoảng 93%, khoảng 94%, khoảng 95%, khoảng 96%, khoảng 97%, khoảng 98%, khoảng 99%, hoặc khoảng 99,5%.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng tinh thể. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng về cơ bản là tinh thể. Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I) được tách ở dạng vô định hình.

Cũng có thể tạo thành hợp chất có công thức (I) bằng cách làm đông khô nhanh hợp chất (v) và axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic. Việc này được thực hiện bằng cách đông khô nhanh dung dịch nước chứa hợp chất có công thức (v) và lượng dư mol của axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic. Theo một số phương án, dung dịch nước có thể chứa thêm một đồng dung môi trộn lẫn được với nước. Ví dụ về các chất đồng dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, tert-butyl rượu, metanol, etanol, và hỗn hợp của chúng. Quá trình đông khô lạnh tạo thành một hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) và axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic dư.

Công dụng, chế phẩm, và sử dụng để điều trị

Sáng chế đề cập đến các hợp chất là các chất ức chế proteasom có hiệu lực. Có thể thử nghiệm *in vitro* hoặc *in vivo* về khả năng ức chế sự thủy phân peptit qua trung gian proteasom hoặc quá trình thoái hóa protein của các hợp chất này.

Do đó, theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp ức chế một hoặc một số hoạt tính peptidaza của proteasom trong tế bào, bằng cách cho tế bào muốn được ức chế proteasom tiếp xúc với hợp chất được mô tả ở đây, hoặc muối được dụng, boronic este, hoặc anhydrit axit boronic của chúng.

Sáng chế cũng mô tả đến phương pháp ức chế sự tăng sinh tế bào, bằng cách cho tế bào muốn được ức chế tiếp xúc với hợp chất được mô tả ở đây. Cụm từ "ức chế

sự tăng sinh tế bào" được sử dụng để biểu thị khả năng ức chế số tế bào hoặc ức chế sự phát triển tế bào trong các tế bào được tiếp xúc so với các tế bào không được tiếp xúc với chất ức chế, của hợp chất của sáng chế. Có thể đánh giá sự tăng sinh tế bào bằng cách đếm tế bào, sử dụng bộ đếm tế bào hoặc bằng các xét nghiệm khả năng tồn tại của tế bào, ví dụ, xét nghiệm MTT hoặc WST. Nếu các tế bào phát triển ở dạng rắn (ví dụ, khối u hoặc cơ quan rắn), có thể đánh giá sự tăng sinh tế bào này bằng cách đo sự phát triển, ví dụ, với thước kẹp, và so sánh kích thước phát triển của các tế bào tiếp xúc với các tế bào không tiếp xúc.

Tốt hơn, nếu sự phát triển của các tế bào được tiếp xúc với chất ức chế bị làm chậm lại ít nhất là khoảng 50% so với sự phát triển của các tế bào không được tiếp xúc. Theo một số phương án, sự tăng sinh tế bào của các tế bào tiếp xúc bị ức chế ít nhất khoảng 75%, ít nhất khoảng 90%, hoặc ít nhất khoảng 95% so với các tế bào không tiếp xúc. Theo một số phương án, cụm từ "ức chế sự tăng sinh tế bào" bao gồm sự giảm số các tế bào tiếp xúc, so với các tế bào không tiếp xúc. Do vậy, chất ức chế proteasom ức chế sự tăng sinh tế bào trong tế bào tiếp xúc có thể làm các tế bào tiếp xúc phát triển chậm, kìm hãm sự phát triển, làm chết tế bào đã lập trình (tức là, quá trình chết tế bào theo chương trình), hoặc làm chết hoại tế bào.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Theo một số phương án, được phẩm cũng chứa axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc muối của nó hoặc axit beta-hydroxy carboxylic hoặc muối của nó. Theo các phương án như vậy, axit carboxylic anfa- hydroxy hoặc muối của nó hoặc axit beta-hydroxy carboxylic hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (I) có mặt với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 2:1 đến 200:1. Theo một số phương án khác nhau, axit carboxylic alpha hydroxy hoặc muối của nó hoặc axit beta-hydroxy carboxylic hoặc muối của nó và hợp chất có công thức (I) có mặt với tỷ lệ trong khoảng từ khoảng 2:1 đến 200:1, khoảng từ 15:1 đến 80:1, hoặc khoảng từ 20:1 đến 40:1.

Nếu sử dụng muối được dụng của hợp chất của sáng chế trong các hỗn hợp này, tốt hơn nếu sử dụng muối có nguồn gốc từ axit hoặc bazơ hoặc vô cơ hoặc hữu cơ. Để biết tóm tắt về các muối thích hợp, tham khảo tài liệu, ví dụ của Berge et al, J.

Pharm. Sci. 66:1-19 (1977) và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các muối cộng axit thích hợp bao gồm các muối sau: axetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzen sulfonat, bisulfat, butyrat, xitrat, camphorat, camphor sulfonat, xyclopentanpropionat, digluconat, đodexylsulfat, etansulfonat, fumarat, lucoheptanoat, glyxerophosphat, hemisulfat, heptanoat, hexanoat, hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, 2-hydroxyetansulfonat, lactat, maleat, metansulfonat, 2-naphtalensulfonat, nicotinat, oxalat, pamoat, pectinat, persulfat, 3-phenyl-propionat, picrat, pivalat, propionat, succinat, tatrat, thioxyanat, tosylat và undecanoat.

Các muối cộng bazơ thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở muối amoni, muối kim loại kiềm, như muối lithi, natri và kali; muối kim loại kiềm thổ, như muối canxi và magie; muối kim loại đa hóa trị khác, như muối kẽm; muối của các bazơ hữu cơ, như đixyclohexylamin, N-metyl-D-glucamin, t-butylamin, etylen điamin, etanolamin, và cholin; và muối của các axit amin như arginin, lysin, và tương tự như vậy.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" được sử dụng trong đó để chỉ vật liệu tương thích với đối tượng tiếp nhận, tốt hơn là động vật có vú, tốt hơn nữa nếu là người, và thích hợp để đưa hoạt chất đến vị trí đích mà không làm mất hoạt tính của hoạt chất. Độc tính hoặc các tác dụng bất lợi, liên quan đến chất mang, nếu có, tốt hơn là nên tương xứng với một tỷ số rủi ro/lợi ích hợp lý cho mục đích sử dụng của hoạt chất.

Thuật ngữ "chất mang", "tá dược" hoặc "chất dẫn thuốc" được sử dụng hoán đổi trong đó, và bao gồm bất kì và tất cả các dung môi, chất pha loãng, và các chất dẫn thuốc lỏng khác, chất hỗ trợ phân tán hoặc hỗn dịch, chất hoạt động bề mặt, chất cải biến độ pH, tác nhân đẳng trương, chất làm đặc hoặc chất tạo nhũ dịch, chất bảo quản, chất kết dính rắn, chất làm trơn và các chất tương tự, phù hợp để tạo liều lượng mong muốn. Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins, 2000 chỉ ra các chất mang khác nhau được sử dụng trong bào chế dược phẩm và các kỹ thuật đã biết để điều chế chúng. Strickley, Pharmaceutical Research, 21(2) 201-230 (2004) tổng kết các tá dược dược dụng được sử dụng trong các sản phẩm thương mại để dung dịch hóa các hợp chất này cho việc

điều trị qua đường miệng hoặc dùng ngoài đường tiêu hoá. Ngoại trừ trường hợp môi trường chất mang bất kỳ không tương thích với các hợp chất của sáng chế, ví dụ như tạo thành các hiệu ứng sinh học không mong muốn hoặc tương tác theo cách có hại với bất kì thành phần nào của hỗn hợp dược dụng, việc sử dụng nó nằm trong phạm vi của sáng chế. Một số ví dụ về các vật liệu có thể dùng làm chất mang dược dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất trao đổi ion, nhôm oxit, nhôm stearat, lexitin, các protein huyết thanh, ví dụ như albumin huyết thanh người, các chất đệm như phosphat, cacbonat, magie hydroxit và nhôm hydroxit, glyxin, axit sorbic, hoặc kali sorbat, hỗn hợp glyxerit riêng phần của các axit béo thực vật bão hoà, nước, nước không chứa chất gây sốt, muối hoặc các chất điện phân như protamin sulfat, đinatri hydrophosphat, kali hydrophosphat, natri clorua, và muối kẽm, keo silic oxit, magie trisilicat, polyvinyl pyrrolidon, polyacrylat, các sáp, các polyme polyetylen-polyoxypropylen, mỡ lỏng cừu, các đường như lactoza, glucoza, sucroza, và manitol, các tinh bột như tinh bột ngô và tinh bột khoai tây, xenluloza và các dẫn xuất của nó như natri carboxymetyl xenluloza, etyl xenluloza và xenluloza axetat, tragacan dạng bột; mạch nha, gelatin, bột đá tan, các tá dược như bơ cacao và sáp để bào chế viên đạn, các dầu như dầu lạc, dầu hạt bông, dầu rum, dầu hạt vừng, dầu ôliu, dầu ngô và dầu đỗ tương, các glycol như propylen glycol và polyetylen glycol, các este như etyl oleat và etyl laurat, aga, axit alginic, nước muối đẳng trương, dung dịch Ringer, các rượu như etanol, rượu isopropylic, rượu hexadexylic, và glyxerol, các xyclodextrin như hydroxypropyl β -xyclodextrin và sulfobutylete β -xyclodextrin, chất làm trơn như natri lauryl sulfat và magie stearat, các hydrocacbon dầu mỏ như dầu khoáng và vazolin vàng. Các chất tạo màu, chất giải phóng, chất phủ, các chất làm ngọt, tạo hương vị và tạo mùi, chất bảo quản và các chất chống oxy hoá cũng có thể có mặt trong dược phẩm, tùy theo đánh giá của người bào chế.

Có thể sản xuất các dược phẩm của sáng chế bằng các phương pháp đã biết trong số các phương pháp khác trong lĩnh vực kỹ thuật này như phương pháp tạo hạt, trộn, hòa tan, tạo viên, làm đông khô nhanh, hoặc các quy trình nhũ tương hóa thông thường. Có thể bào chế dược phẩm ở các dạng khác nhau, bao gồm dạng viên, kết tủa, hoặc hạt, bột, bao gồm bột đông khô, làm khô quay, làm khô phun, bột vô định hình, viên nén, viên nang, sirô, thuốc viên đạn, dạng để tiêm, nhũ dịch, cồn ngọt, hỗn dịch hoặc các dung dịch.

Theo phương án được ưu tiên, các dược phẩm của sáng chế được bào chế để cấp cho động vật có vú, tốt hơn là người. Các dược phẩm này của sáng chế có thể được cấp qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa, phun, đắp tại chỗ, trực tràng, mũi, miệng, âm đạo hoặc qua các ổ chứa. Thuật ngữ "ngoài đường tiêu hóa" như được sử dụng ở đây bao gồm kỹ thuật tiêm hoặc truyền dưới da, trong tĩnh mạch, tiêm bắp, trong-khớp, trong hoạt dịch, trong xương ức, trong vỏ, trong gan, trong vết thương và trong sọ. Tốt hơn, nếu dược phẩm được cấp qua đường miệng, trong tĩnh mạch hoặc dưới da. Có thể thiết kế các chế phẩm của sáng chế để có tác dụng ngắn, giải phóng nhanh, hoặc tác dụng lâu dài. Hơn nữa có thể sử dụng các hợp chất để điều trị cục bộ chứ không phải là toàn thân, như cấp (ví dụ, bằng cách tiêm) tại vị trí khối u.

Dạng liều lỏng để cấp qua đường miệng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nhũ dịch, vi nhũ dịch, các dung dịch, hỗn dịch, sirô và cốm ngọt được dùng. Ngoài các hoạt chất, dạng liều lỏng có thể chứa chất pha loãng trợ thường được sử dụng trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ như nước hoặc các dung môi khác, các chất hoà tan và chất tạo nhũ dịch như rượu etylic, rượu isopropylic, etyl cacbonat, etyl axetat, rượu benzylic, benzyl benzoat, glycol propylen, glycol 1,3-butylen, các xyclodextrin, dimetylformamit, các dầu (cụ thể là hạt bông, lạc, ngô, mầm, oliu, thầu dầu, và dầu hạt vùng), glyxerol, rượu tetrahydrofurfurylic, polyetylen glycol và các este axit béo của sorbitan, và hỗn hợp của chúng. Bên cạnh các chất pha loãng trợ, các hỗn hợp dùng qua đường miệng cũng có thể bao gồm thuốc phụ trợ như chất thấm ướt, chất tạo nhũ tương và chất tạo huyền phù, chất làm ngọt, chất tạo hương và tạo mùi.

Có thể bào chế các chế phẩm có thể tiêm được, ví dụ các hỗn dịch tiêm vô trùng dạng nước hoặc dạng dầu theo các kỹ thuật đã biết dùng các chất phân tán hoặc các chất thấm ướt và chất tạo huyền phù thích hợp. Các chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ dịch tiêm vô trùng, trong chất pha loãng hoặc dung môi dùng được ngoài đường tiêu hóa, ví dụ như dung dịch trong 1,3-butandiol. Trong số các chất dẫn thuốc và các dung môi có thể chấp nhận được có thể sử dụng có nước, dung dịch Ringer, U.S.P. và dung dịch đẳng trương natri clorua. Ngoài ra, các dầu vô trùng, dầu không bay hơi cũng thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Đối với mục đích này, có thể sử dụng dầu không bay hơi ngọt dịu bất kì bao gồm đơn hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, có thể sử dụng các axit béo như axit oleic để điều chế các chế phẩm tiêm. Có thể làm vô trùng các chế phẩm tiêm,

ví dụ, bằng cách lọc qua một thiết bị lọc giữ vi khuẩn, hoặc bằng cách đưa vào các tác nhân tiệt trùng dưới dạng hỗn hợp rắn vô trùng mà có thể hòa tan hoặc phân tán trong nước vô trùng hoặc các môi trường tiêm vô trùng khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm được bào chế để cấp ngoài đường tiêu hóa có thể được tiêm bằng kỹ thuật tiêm liều cao hoặc tiêm đẩy định giờ, hoặc có thể được cấp bằng cách truyền liên tục.

Dạng liều rắn dùng điều trị qua đường miệng bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Trong những dạng liều rắn như vậy, hoạt chất được trộn với ít nhất một tá dược hoặc chất mang được dùng trở như natri xitrat hoặc đicacxi phosphat và/hoặc a) chất gia trọng hoặc chất độn như tinh bột, lactoza, xenluloza, sucroza, glucoza, manitol, và axit silixic, b) chất kết dính ví dụ như, carboxymetylxenluloza, alginat, gelatin, polyvinylpyrrolidinon, sucroza, và acacia, c) chất giữ ẩm như glyxerol, d) chất gây rã như aga-aga, canxi cacbonat, tinh bột khoai tây hoặc bột sắn, axit alginic, một số silicat, crospovidon, xenluloza, natri croscaramenloza, natri tinh bột glycolat, và natri cacbonat, e) chất làm chậm dung dịch như parafin, f) chất tăng tốc hấp thu như các hợp chất amoni bậc 4, g) chất thấm ướt ví dụ như, rượu xetylic và glyxerol monostearat, h) chất hấp phụ như kaolanh và đất sét bentonit, và i) chất làm trơn như bột đá tan, canxi stearat, magie stearat, natri stearyl fumarat, axit stearic, polyetylen glycol rắn, natri lauryl sulfat, glyxeryl behenat, và hỗn hợp của chúng. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều lượng có thể còn chứa các chất đệm như các phosphat hoặc cacbonat.

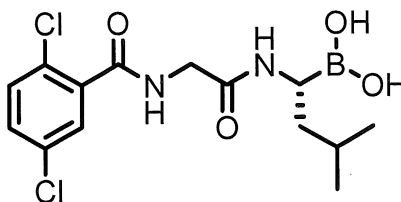
Cũng có thể dùng các hỗn hợp rắn có dạng tương tự để làm chất độn trong các viên nang gelatin độn mềm và độn cứng sử dụng các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và các chất tương tự. Có thể bào chế dạng liều rắn của viên nén, thuốc viên bọc đường, viên nang, viên tròn, và hạt với các lớp bao và vỏ theo kiểu các lớp bao tan trong ruột và các kiểu lớp bao khác đã biết trong kỹ thuật bào chế dược. Chúng có thể tùy ý chứa chất tạo đục và cũng có thể là một chế phẩm mà chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc ưu tiên, tại một phần nhất định của ruột, tùy ý, một cách từ từ. Ví dụ về các thành phần tạo nền mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và các sáp. Cũng có thể sử dụng các chế phẩm rắn có dạng tương tự để làm chất độn trong các viên nang gelatin độn cứng và độn mềm với các tá dược như lactoza hoặc đường sữa cũng như các polyetylen glycol có khối lượng phân tử cao và các chất tương tự.

Các hoạt chất cũng có thể ở dạng vi nang với một hoặc một số tá dược nêu ở trên. Có thể điều chế dạng liều rắn như viên nén, thuốc viên bọc đường, viên nang, viên tròn, và hạt với các lớp bao và vỏ theo kiểu các lớp bao tan trong ruột, các lớp bao kiểm soát việc giải phóng thuốc và các kiểu lớp bao khác đã biết trong lĩnh vực bào chế dược phẩm. Trong những dạng liều rắn như vậy, hoạt chất có thể được trộn với ít nhất một chất pha loãng trợ như sucroza, lactoza hoặc tinh bột. Các dạng liều lượng như vậy cũng có thể chứa, như thường gặp trong thực tế, các chất bổ sung khác ngoài chất pha loãng trợ, ví dụ, chất làm trơn viên nén và các chất hỗ trợ nén viên khác như magie stearat và vi tinh thể xenluloza. Trong trường hợp viên nang, viên nén và viên tròn, dạng liều lượng có thể còn chứa các chất đệm. Chúng có thể tùy ý chứa chất tạo đục và cũng có thể là một phần của chế phẩm mà chúng chỉ giải phóng (các) hoạt chất, hoặc ưu tiên, tại một phần của ruột, tùy ý, một cách từ từ. Ví dụ về các thành phần tạo nền mà có thể được sử dụng bao gồm các chất polyme và các sáp. Theo một số phương án, các tá dược hoặc các chất mang có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở natri stearyl fumarat, carboxymetylxenluloza, magie stearat, crospovidon, etyloxenluloza, bột đá tan, và vi tinh thể xenluloza được silic hóa.

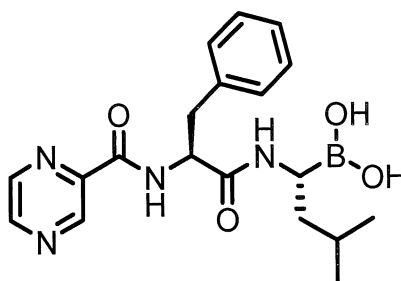
Dạng liều lượng để điều trị cấp tại chỗ hoặc qua da của hợp chất của sáng chế bao gồm thuốc mỡ, thuốc nhão, kem bôi, nước thơm, gel, bột, các dung dịch, thuốc phun xịt, dạng xông hít hoặc cao dán. Hoạt chất được trộn trong điều kiện vô trùng với chất mang được dụng và chất bảo quản hoặc chất đệm cần thiết bất kì nếu cần. Các chế phẩm chữa mắt, thuốc nhỏ tai, và thuốc nhỏ mắt cũng được dự tính nằm trong phạm vi của sáng chế. Hơn nữa, sáng chế còn dự tính cả việc sử dụng các tấm dán có ưu thế từ việc đưa hợp chất vào cơ thể một cách kiểm soát được. Có thể bào chế các dạng liều lượng như vậy bằng cách hoà tan hoặc phân tán hợp chất vào môi trường phù hợp. Cũng có thể sử dụng chất tăng cường hấp thu để làm tăng dòng chuyển động của hợp chất qua da. Có thể kiểm soát tốc độ bằng một màng kiểm soát tốc độ hoặc bằng cách phân tán hợp chất trong nền hoặc gel polyme.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (II), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây. Theo một số phương án khác nữa, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (III) hoặc (IV), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây.

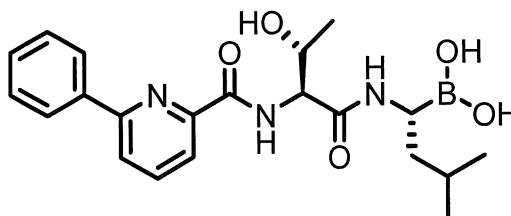
Theo một số phương án, sáng chế đề xuất được phẩm chứa este xitrat của hợp chất (VIII-1), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm chứa este xitrat của hợp chất (VIII-15), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây. Theo một số phương án khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa este xitrat của (VIII-18) và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây.



(VIII-1)



(VIII-15)



(VIII-18)

Theo các phương án tiếp theo, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó. Theo một số phương án tiếp sau nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất (I-15), hoặc dạng tinh thể của nó. Theo một số phương án tiếp theo nữa, sáng chế đề xuất được phẩm chứa hợp chất (I-18), hoặc dạng tinh thể của nó.

Phần mô tả dưới đây về các dược phẩm và các phương pháp bào chế các dược phẩm này có thể áp dụng cho các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), (IV), hoặc (IVa) và các phương án khác nhau về các chế phẩm này như được mô tả ở đây. Phần

mô tả dưới đây về các dược phẩm và các phương pháp bào chế dược phẩm này cũng có thể áp dụng cho các hợp chất (I-1), (I-15), hoặc (I-18).

Theo một phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất có công thức (I) về cơ bản là tinh thể. Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) trong dược phẩm có ít nhất khoảng 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5%, 99,9% nằm ở dạng tinh thể. Theo một phương án khác nữa, hợp chất có công thức (I) trong dược phẩm có dạng tinh thể.

Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế chứa hoạt chất ở dạng liều rắn, ổn định dùng qua đường miệng được bào chế bằng cách sử dụng các tá dược có hàm lượng nước thấp hoặc độ ẩm thấp, và bằng các quy trình bào chế khô hoặc không dùng nước.

Theo một phương án, dược phẩm có dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng, được chọn từ nhóm bao gồm viên nang, viên nén, viên tròn, bột, và hạt. Theo một phương án khác, dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng là viên nang, trong đó viên nang là các viên nang có nền là polyme được chọn từ nhóm bao gồm gelatin, hydroxypropylmethyl xenluloza (HPMC), gelatin và pululan. Theo một phương án khác, viên nang nền polyme được chọn từ nhóm bao gồm gelatin và hydroxypropylmethyl xenluloza. Theo một phương án khác nữa, viên nang nền polyme là viên nang gelatin cứng.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, và tùy ý, chất bôi trơn. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa khoảng từ 0,2% đến 3% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó; khoảng 97% đến 99,8% chất độn; và tùy ý tới khoảng 1,5% chất bôi trơn. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa khoảng từ 0,25% đến 2% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó; và khoảng từ 98% đến 99,75% chất độn.

Theo một phương án khác, dược phẩm còn bao gồm cả chất hỗ trợ dòng tùy ý và chất đệm tùy ý. Theo một phương án khác, dược phẩm chứa khoảng từ 0,2% đến 3% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, khoảng từ 86,5% đến 99,8% chất độn, tùy ý tới khoảng 1,5% chất bôi trơn, tùy ý tới khoảng 5% chất hỗ trợ dòng, và tùy ý tới khoảng 5% chất đệm, tính theo phần trăm trọng lượng.

Theo một phương án khác, dược phẩm chứa khoảng từ 0,2% đến 12% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, khoảng từ 76,5% đến 99,8% chất độn, tùy ý tới khoảng 1,5% chất bôi trơn, tùy ý tới khoảng 5% chất hỗ trợ dòng, và tùy ý tới khoảng 5% chất đệm, tính theo phần trăm trọng lượng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, có mặt trong dược phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% đến 3%, tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, có mặt trong dược phẩm, với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% đến 2%, tính theo phần trăm trọng lượng.

Các chất độn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xenluloza bột, vi tinh thể xenluloza, vi tinh thể xenluloza được silic hóa, vi tinh thể xenluloza tỷ trọng cao, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột được keo hoá sơ bộ, tinh bột natri glycolat và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án khác, chất độn được chọn từ nhóm bao gồm xenluloza bột, vi tinh thể xenluloza, vi tinh thể xenluloza được silic hóa, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án khác nữa, chất độn là vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp. Theo một số phương án, chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ và hỗn hợp của chúng.

Theo các phương án khác, chất độn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 97% đến 99,8%, tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, chất độn có mặt với lượng khoảng từ 98% đến 99,75%, tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, khi có mặt chất bôi trơn, lượng chất độn được giảm tương ứng với phần trăm chất bôi trơn có mặt. Theo một số phương án, chất độn có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 86,5% đến 99,8%, tính theo phần trăm trọng lượng.

Theo một số phương án, chất độn bao gồm chất độn thứ nhất và chất độn thứ 2. Chất độn thứ nhất có mặt với lượng từ 0% đến 99,8%, tính theo phần trăm trọng lượng, và chất độn thứ hai có mặt với lượng từ 0% đến 99,8% khối lượng của tổng khối lượng, chừng nào tổng lượng chất độn không lớn hơn khoảng 99,8%. Theo một số phương án, chất độn thứ nhất có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 40% đến 60% khối lượng của tổng khối lượng, và chất độn thứ hai có mặt với lượng nằm trong

khoảng từ 40% đến 60% tính theo phần trăm trọng lượng, chừng nào tổng lượng chất độn không lớn hơn khoảng 99,8% tính theo phần trăm trọng lượng.

Theo một số phương án, chất độn thứ nhất được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, natri glycolat tinh bột, tinh bột được keo hoá sơ bộ và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất độn thứ hai được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, natri glycolat tinh bột, tinh bột được keo hoá sơ bộ và hỗn hợp của chúng.

Chất làm trơn thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, magie stearat, glyxeryl behenat, dầu thực vật được hydro hóa, bột đá tan, kẽm stearat, canxi stearat, sucroza stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất bôi trơn là magie stearat. Theo một số phương án khác, chất bôi trơn có mặt với lượng tới khoảng 1,5% tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, chất bôi trơn có mặt với lượng khoảng 1% tính theo phần trăm trọng lượng.

Các chất hỗ trợ dòng thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, silicion đioxit, bột đá tan và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án chất hỗ trợ dòng là bột đá tan. Theo các phương án khác, chất hỗ trợ dòng có mặt với lượng tới khoảng 5% khối lượng so với tổng khối lượng. Theo một số phương án khác, chất hỗ trợ dòng có mặt với lượng khoảng 1% tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, chất hỗ trợ dòng có mặt với lượng khoảng 2% tính theo phần trăm trọng lượng.

Các chất đệm thích hợp bao gồm natri xitrat, axit xitric và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat. Theo một số phương án khác, chất đệm có mặt với lượng lên tới khoảng 5% tính theo phần trăm trọng lượng. Theo một số phương án khác, chất đệm có mặt với lượng khoảng 2% tính theo phần trăm trọng lượng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, và tùy ý, chất bôi trơn; trong đó:

axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric;

A bằng 0;

R^a là isobutyl;

R^{a1} là hydro, C₁₋₆ béo, -(CH₂)_m-CH₂-R^B, hoặc -(CH₂)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b};

P là $R^c-C(O)-$;

R^c là $-R^D$;

m bằng 0 hoặc 1;

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, natri glycolat tinh bột, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; và chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, và tùy ý, chất bôi trơn; trong đó:

hợp chất có công thức (I) là (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; và chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng từ 0,25% đến 2% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó; và khoảng 98% đến 99,75% chất độn; trong đó:

hợp chất có công thức (I) là (I-1), (I-15) hoặc (I-18); và

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, natri glycolat tinh bột, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, tùy ý chất bôi trơn; tùy ý chất hỗ trợ dòng; và tùy ý chất đệm; trong đó:

axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric;

A bằng 0;

R^a là isobutyl;

R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P là $R^c-C(O)-$;

R^c là $-R^D$;

m bằng 0 hoặc 1;

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng;

chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat;

chất hỗ trợ dòng, nếu có, là bột đá tan; và

chất đệm, nếu có, là natri xitrat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, tùy ý chất bôi trơn; tùy ý chất hỗ trợ dòng; và tùy ý chất đệm; trong đó:

hợp chất có công thức (I) là (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng;

chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat;

chất hỗ trợ dòng, nếu có, là bột đá tan; và

chất đệm, nếu có, là natri xitrat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa khoảng từ 0,2% đến 3% hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, khoảng 86,5% đến 99,8% chất độn, tùy ý tới khoảng 1,5% chất bôi trơn, tùy ý tới khoảng 5% chất hỗ trợ dòng, và tùy ý tới khoảng 5% chất đệm, tính theo phần trăm trọng lượng, trong đó:

hợp chất có công thức (I) là (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng;

chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat;

chất hỗ trợ dòng, nếu có, là bột đá tan; và chất đệm, nếu có, là natri xitrat.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, và tùy ý chất bôi trơn; trong đó hợp chất có công thức (I) là (I-1). Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, chất độn, và tùy ý chất bôi trơn; trong đó hợp chất có công

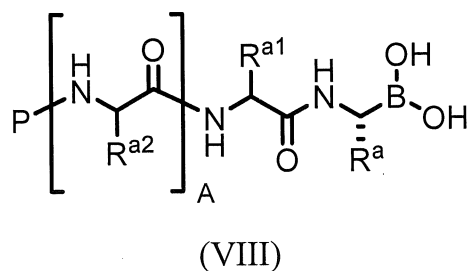
thức (I) là (I-1); chất độn được chọn từ nhóm bao gồm vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, tinh bột natri glycolat, tinh bột được keo hoá sơ bộ, và hỗn hợp của chúng; chất bôi trơn, nếu có, là magie stearat;

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó; trong đó hợp chất có công thức (I) là (I-1); và dạng tinh thể là Dạng 2.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, và vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp. Theo một số phương án khác, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, và vi tinh thể xenluloza được silic hóa. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, và magie stearat. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza, và magie stearat.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, và bột đá tan. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, và tinh bột được keo hoá sơ bộ. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, tinh bột được keo hoá sơ bộ, bột đá tan, và magie stearat. Theo một số phương án khác, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, bột đá tan, và magie stearat. Theo một số phương án khác nữa dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, bột đá tan, magie stearat, và natri xitrat. Theo một số phương án khác, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, bột đá tan, magie stearat, và tinh bột được keo hoá sơ bộ. Theo một số phương án khác nữa, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2, vi tinh thể xenluloza độ ẩm thấp, bột đá tan, magie stearat, và tinh bột natri glycolat.

Khi cho hợp chất có công thức (I) chịu các điều kiện thủy phân, phản este của phân tử bị thủy phân để tạo ra hợp chất có công thức (VIII) theo tỷ lệ phân tử 1:1.



Khi sử dụng phương pháp phân tích liên quan đến các điều kiện thủy phân điều chế mẫu, lượng hợp chất có công thức (VIII) có mặt trong mẫu thử nghiệm được đo (ví dụ tham khảo phương pháp phân tích thử nghiệm 1 dưới đây) bằng cách so sánh với mẫu chuẩn có độ tinh khiết đã biết. Khi sử dụng phương pháp phân tích không làm thủy phân mẫu, lượng hợp chất có công thức (VIII) có mặt trong mẫu của hợp chất có công thức (I) được đo bằng cách so sánh với mẫu chuẩn có độ tinh khiết đã biết (ví dụ tham khảo phương pháp phân tích thử nghiệm 2 dưới đây). Do đó, lấy lượng hợp chất có công thức (VIII) được đo trong phương pháp phân tích thử nghiệm 1 trừ đi lượng hợp chất có công thức (VIII) được đo trong phương pháp phân tích thử nghiệm 2, sẽ cho lượng hợp chất có công thức (VIII) trong mẫu được tạo thành từ sự thủy phân của hợp chất có công thức (I). Dựa trên sự chuyển hoá của hợp chất có công thức (I) thành hợp chất có công thức (VIII) có tỷ lệ phân tử 1:1, sử dụng hệ số chuyển khối lượng phân tử sẽ cho lượng hợp chất có công thức (I) có mặt trong mẫu thử nghiệm.

Có thể thấy rằng có thể áp dụng những phương pháp phân tích như được mô tả trực tiếp trên đây, và trong phần thử nghiệm dưới đây theo cách tương tự cho hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IIIa), (IV), hoặc (IVa) và các phương án khác của các công thức này được mô tả ở đây. Cũng có thể áp dụng các phương pháp phân tích được mô tả trực tiếp trên đây và trong phần thử nghiệm dưới đây theo cách tương tự cho các hợp chất (I-1), (I-15), hoặc (I-18).

Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức (VIII) có mặt trong dược phẩm được xác định bằng cách đo lượng hợp chất có công thức (VIII) có mặt sau khi cho mẫu chịu các điều kiện mà tại đó hợp chất có công thức (I) bị thủy phân thành hợp chất có công thức (VIII).

Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, có mặt trong dược phẩm được biểu diễn theo lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với lượng của hợp chất có công thức (VIII-1).

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó.

Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I-1) có mặt, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, với lượng tương đương với khoảng từ 0,1mg

đến 3,0mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I-1) có mặt, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, với lượng tương đương với khoảng từ 0,15mg đến 2,2mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I-1) có mặt, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, với lượng tương đương với khoảng từ 0,18mg đến 0,22mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác nữa, dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I-1) có mặt, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, với lượng tương đương với khoảng từ 0,46mg đến 0,54mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó hợp chất có công thức (I-1) có mặt, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, với lượng tương đương với khoảng từ 1,80mg đến 2,20mg hợp chất có công thức (VIII-1).

Theo một số phương án, lượng hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, có mặt trong dược phẩm được biểu diễn dưới dạng đương lượng của hợp chất có công thức (VIII-1), dựa trên khối lượng phân tử tương đối của hợp chất có công thức (I-1) và hợp chất có công thức (VIII-1).

Theo một số phương án, dược phẩm liều đơn vị bao gồm khoảng từ 0,143mg đến 4,3mg hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, được tính bằng khoảng từ 0,1mg đến 3,0mg hợp chất có công thức (VIII-1), trên cơ sở trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm khoảng từ 0,214mg đến 3,15mg hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, được tính bằng khoảng từ 0,15mg đến 2,2mg hợp chất có công thức (VIII-1), trên cơ sở trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm khoảng từ 0,258mg đến 0,315mg hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, được tính bằng khoảng từ 0,18mg đến 0,22mg hợp chất có công thức (VIII-1), trên cơ sở trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án khác, dược phẩm liều đơn vị bao gồm khoảng từ 0,659mg đến 0,773mg hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, được tính bằng khoảng từ 0,46mg đến 0,54mg hợp chất có công thức (VIII-1).

Theo một số phương án khác nữa, dược phẩm liều đơn vị bao gồm khoảng 2,58mg đến 3,15mg hợp chất có công thức (I-1), hoặc dạng tinh thể của nó, được tính bằng khoảng từ 1,80mg đến 2,20mg hợp chất có công thức (VIII-1), trên cơ sở trọng lượng/trọng lượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng là viên nang, bao gồm các bước sau:

trộn chất độn đã được sàng và hợp chất có công thức (I) đã được sàng, hoặc dạng tinh thể của nó với nhau, trong một cái túi;

cho hỗn hợp thu được từ bước (a-1) qua sàng, sau đó trộn đều

sàng chất độn bổ sung qua cùng sàng trên, cho qua cùng một túi dùng ở trên, và trộn trong cùng một thiết bị;

lặp lại bước (a-3) hai lần;

lấy hỗn hợp thu được từ bước (a-4), và tạo viên bằng hệ nhồi viên; và

phân loại theo khối lượng viên nang thu được từ bước (a-5).

Theo một số phương án, có thể lặp lại bước (a-3) ba hoặc nhiều hơn ba lần.

Khi có chất bôi trơn trong dược phẩm, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó dạng liều dược phẩm dùng qua đường miệng là viên nang, bao gồm các bước sau:

trộn chất độn đã được sàng và hợp chất có công thức (I) đã được sàng hoặc dạng tinh thể của nó với nhau trong một cái túi;

cho hỗn hợp thu được từ bước (a-1) qua sàng lọc, sau đó trộn đều

sàng chất độn bổ sung qua cùng sàng trên, cho qua cùng một túi dùng ở trên, và trộn trong cùng một thiết bị; lặp lại bước (b-3) hai lần;

trộn hỗn hợp thu được từ bước (b-4) và chất bôi trơn đã được sàng với nhau;

lấy hỗn hợp thu được từ bước (b-5), và tạo viên bằng hệ nhồi viên nang; và

phân loại theo khối lượng viên nang thu được từ bước (b-6).

Theo một số phương án, có thể lặp lại bước (b-3) ba hoặc nhiều hơn ba lần. Khi có mặt các hợp phần bổ sung trong dược phẩm, như chất đệm, chất độn thứ hai, hoặc chất hỗ trợ dòng, chúng có thể được bổ sung tại bất kỳ bước nào trong số các bước (b-1) hoặc (b-3). Tổng lượng mỗi hợp phần trong dược phẩm có thể được thêm vào trong một bước hoặc có thể chia thành nhiều lượng nhỏ, có khối lượng bằng hoặc không bằng nhau, và được thêm vào trong mỗi bước riêng biệt tùy ý (b-1) hoặc (b-3).

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất quy trình bào chế dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, trong đó dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng là viên nang, bao gồm các bước sau:

cho chất độn qua sàng, sau đó đặt vào một thiết bị khuấy trộn tốc độ cao;

cho hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, qua sàng, sau đó đặt vào thiết bị khuấy trộn tốc độ cao;

cho chất độn qua sàng, sau đó đặt vào cùng thiết bị khuấy trộn tốc độ cao này; dùng thiết bị khuấy trộn tốc độ cao trên để trộn trong thời gian ít hơn 10 phút; lấy hỗn hợp thu được từ bước (c-4), và tạo viên bằng hệ nhồi viên nang; và phân loại theo khối lượng viên nang thu được từ bước (c-5).

Theo một số phương án, khi sử dụng thiết bị khuấy trộn tốc độ cao, có thể thêm các hợp phần bổ sung có trong dược phẩm bằng cách lặp lại hoặc bước (c-1) hoặc bước (c-3).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong các quy trình điều chế dạng liều rắn dùng qua đường miệng được mô tả ở trên được chọn từ nhóm bao gồm (I-1), (I-15), và (I-18). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được sử dụng trong các quy trình điều chế dạng liều rắn dùng qua đường miệng được mô tả ở trên là (I-1).

Các bước trong quy trình nêu trên có thể xảy ra trong các thiết bị thông thường. Để đọc tổng quan, có thể xem ví dụ Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Các bước trộn nêu trên có thể tiến hành trong bất kì thiết bị trộn thông thường nào. Theo một số phương án, thời gian trộn cho mỗi bước trộn nằm trong khoảng 1

phút và khoảng 45 phút. Theo một số phương án khác, thời gian trộn cho mỗi bước trộn nằm trong khoảng 1 phút và khoảng 20 phút. Theo một số phương án khác, thời gian trộn cho mỗi bước trộn nằm trong khoảng 2 phút và khoảng 15 phút.

Có thể tiến hành các bước trộn nêu trên trong bất kì một túi polyetylen thông thường nào. Theo một số phương án, bước trộn kéo dài khoảng từ 30 giây đến 5 phút. Theo một số phương án, bước trộn nêu trên đây có thể tiến hành trong bình thép không rỉ.

Bước trộn sử dụng thiết bị khuấy trộn tốc độ cao có thể tiến hành trong bất kì thiết bị khuấy trộn tốc độ cao thông thường nào. Một ví dụ về thiết bị khuấy trộn tốc độ cao như vậy được bán với tên máy tạo hạt khuấy trộn dùng cho phòng thí nghiệm - Lab High Shear Granulator (Key International, Inc., Englishtown, NJ). Theo một số phương án, quá trình trộn được tiến hành trong thời gian ngắn hơn khoảng 10 phút. Theo một số phương án khác, quá trình trộn được tiến hành trong thời gian ngắn hơn khoảng 5 phút.

Bước nhồi viên nang nêu trên có thể tiến hành trong hệ hoặc thiết bị nhồi viên nang thông thường bất kì. Theo một số phương án, hệ nhồi viên nang là bán tự động, và có thể xử lí được các mẻ nhỏ. Ví dụ về hệ nhồi viên nang như vậy được bán với tên In-Cap (Isopak Limited, Lincolnshire, Stamford, United Kingdom). Theo một số phương án, hệ nhồi viên nang được điều khiển bằng tay. Ví dụ về hệ nhồi viên nang như vậy được bán với tên Profill 100 (Torpac, Inc., Fairfield, NJ, USA).

Theo một số phương án, viên nang là viên nang gelatin cứng, được bán với tên Coni-Snap® (Capsugel, Peapack, NJ). Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này có thể lựa chọn cỡ và màu sắc viên nang thích hợp. Theo một số phương án, viên nang có trọng lượng nhồi là 85mg, 120mg, hoặc 150mg.

Có thể tiến hành bước phân loại theo khối lượng nêu trên bằng máy phân loại khối lượng thông thường bất kì. Ví dụ về thiết bị phân loại khối lượng như vậy được bán với tên thương mại SADE SP Bench Top Tablet and capsule Sorter (AC Compacting LLC, North Brunswick, NJ, USA).

Theo một số phương án, viên nang được đóng gói trong lọ, gói màng nhôm giấy hoặc vỉ cứng có vỏ bọc trong suốt (blister packs). Theo một số phương án khác, viên nang được đóng gói trong lọ polyetylen (HDPE) tỷ trọng cao được gắn kín bằng

phương pháp cảm ứng nhiệt. Theo một phương án khác, viên nang được đóng gói trong gói màng nhôm giấy kín khí. Theo một phương án khác, viên nang được đóng gói trong vỏ cứng có vỏ bọc trong suốt. Theo một số phương án khác, viên nang được đóng gói với chất làm khô.

Có thể thử độ ổn định hóa lý của dạng liều được phẩm dùng qua đường miệng theo các cách thông thường như, đo sự phân li, thời gian phân rã, thử nghiệm các sản phẩm thoái hóa của hợp chất có công thức (I), sau khi cất giữ tại các nhiệt độ khác nhau trong các khoảng thời gian khác nhau.

Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án khác, sáng chế đề xuất được phẩm lỏng dùng ngoài đường tiêu hóa hoặc dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được bào chế dưới dạng bột đông khô nhanh, theo cách tương tự như được mô tả trong công bố đơn quốc tế của Plamondon et al., WO 02/059131, được đưa toàn bộ vào đây bằng cách viện dẫn. Theo các phương án này, hỗn hợp nước chứa axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic được làm đông khô nhanh để tạo thành hợp chất có công thức (I).

Theo một số phương án, bột đông khô nhanh cũng chứa axit alpha-hydroxy carboxylic, hoặc axit beta hydroxy carboxylic tự do. Tốt hơn, nếu axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic tự do và hợp chất có công thức (I) có mặt trong hỗn hợp với tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 0,5:1 đến 100:1, tốt hơn nữa là khoảng từ 5:1 đến 100:1. Theo các phương án khác nhau, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc hợp chất axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, bột đông khô nhanh chứa axit xitric tự do và este boronat tương ứng với tỉ tỷ lệ mol nằm trong khoảng từ 10:1 đến 100:1, khoảng từ 20:1 đến 100:1, hoặc khoảng từ 40:1 đến 100:1.

Theo một số phương án, bột đông khô nhanh chứa axit xitric và hợp chất có công thức (I), về cơ bản là không chứa các hợp phần khác. Tuy nhiên, hỗn hợp có thể còn bao gồm một hoặc một số tá dược, các chất mang, chất pha loãng, chất độn, muối, chất đệm, chất độn, chất ổn định, chất hòa tan được dụng khác, và các nguyên liệu khác đã được biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Quy trình bào chế các chế phẩm được dụng chứa các chất này được mô tả trong tài liệu, ví dụ của Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., ed. A. Gennaro, Lippincott Williams & Wilkins,

2000, hoặc bản xuất bản gần đây nhất, và Strickley, Pharmaceutical Research, 21(2) 201-230 (2004).

Khi được hòa tan trong môi trường nước, cân bằng được thiết lập giữa hợp chất este boronat có công thức (I) và hợp chất axit boronic tự do tương ứng. Theo một số phương án, cân bằng đạt được nhanh, ví dụ, trong 1-15 phút sau khi thêm môi trường nước. Các nồng độ tương đối của este boronat, axit boronic, và hợp chất trung gian bất kì có mặt tại điểm cân bằng phụ thuộc vào các thông số như, độ pH của dung dịch, nhiệt độ, bản chất của axit carboxylic alpha-hydroxy hoặc axit beta-hydroxy carboxylic, và tỷ lệ axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic với hợp chất este boronat có công thức (I) có mặt trong bột đông khô nhanh.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất độn và chất đệm. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất độn, và chất đệm trong bột đông khô nhanh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được tạo thành trước. Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I) được tạo ra tại chỗ, từ axit boronic tương ứng có công thức (VIII). Theo một số phương án khác, hợp chất (I-1) được tạo thành trước. Theo một số phương án khác, hợp chất (I-15) được tạo ra tại chỗ từ hợp chất (VIII-15).

Các chất độn thích hợp bao gồm glyxin. Theo một số phương án, lượng chất độn nằm vào khoảng từ 1% trọng lượng/thể tích (w/v) đến 5% trọng lượng/thể tích. Theo một số phương án khác, lượng chất độn là khoảng 3% trọng lượng/thể tích.

Các chất đệm thích hợp bao gồm natri xitrat, axit xitric và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat, và axit xitric.

Theo một số phương án, chất đệm có mặt ở nồng độ khoảng từ 45mM đến 65mM. Theo một số phương án khác, chất đệm có mặt ở nồng độ khoảng 50mM đến 60mM.

Theo một số phương án, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng từ 50:1 đến 10:1. Theo một số phương án khác, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng từ 30:1 đến 10:1. Theo một số phương án khác, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng 20:1.

Theo một số phương án, độ pH của dược phẩm nằm trong khoảng pH 4,7 và pH 6,1. Có thể điều chỉnh độ pH của dược phẩm bằng axit vô cơ hoặc axit hữu cơ thích hợp bất kì.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), chất độn, và chất đệm; trong đó:

axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric;

A bằng 0;

R^a là isobutyl;

R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P là $R^c-C(O)-$;

R^c là $-R^D$;

m bằng 0 hoặc 1;

chất độn là glyxin; và

chất đệm là natri xitrat, và axit xitric.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất độn, và chất đệm; trong đó:

hợp chất có công thức (I) được biểu diễn bằng các hợp chất (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất độn là glyxin; và

chất đệm là natri xitrat, và axit xitric.

Theo một số phương án, dược phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), chất độn, và chất đệm trong bột đông khô nhanh; trong đó:

axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc beta-hydroxy axit carboxylic là axit xitric;

A bằng 0;

R^a là isobutyl;

R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P là $R^c-C(O)-$;

R^c là $-R^D$;

m bằng 0 hoặc 1;

m bằng 0 hoặc 1;

chất độn là glyxin; và

chất đệm là natri xitrat và axit xitric.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I), chất độn, và chất đệm trong bột đông khô nhanh; trong đó:

hợp chất có công thức (I) đại diện bằng các hợp chất (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất độn là glyxin; và

chất đệm là natri xitrat và axit xitric.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất (I-1) trong bột được đông khô nhanh. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất (I-1), glyxin, natri xitrat, và axit xitric trong bột được đông khô nhanh. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất (I-15) trong bột được đông khô nhanh. Theo một số phương án khác, dược phẩm chứa hợp chất (I-15), glyxin, natri xitrat, và axit xitric trong bột đông khô nhanh.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I-1), chất độn, và chất đệm trong bột được đông khô nhanh. Theo một số phương án, dược phẩm liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I-1), glyxin, natri xitrat, và axit xitric trong bột đông khô nhanh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng từ 1mg đến 10mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng từ 1mg đến 5mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị, với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng 1,0mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2,0mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4,0mg, khoảng 4,5mg, hoặc khoảng 5,0mg hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số

phương án, hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị, với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng 3,5mg hợp chất có công thức (VIII-1).

Theo một số phương án, lượng glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,01g đến 0,50g. Theo một số phương án, lượng glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,03g đến 0,250g. Theo một số phương án, lượng của glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,06g đến 0,125g.

Theo một số phương án, natri xitrat và axit xitric có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng tương đương với khoảng từ 0,005g đến 0,250g ion xitrat. Theo một số phương án, natri xitrat và axit xitric có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng tương đương với khoảng từ 0,025g đến 0,125g ion xitrat.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I-15), chất độn, và chất đệm trong bột đông khô nhanh. Theo một số phương án, dược phẩm liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I-15), glyxin, natri xitrat, và axit xitric trong bột đông khô nhanh.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-15) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng từ 1mg đến 10mg hợp chất có công thức (VIII-15). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-15) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng từ 1mg đến 5mg hợp chất có công thức (VIII-15). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-15) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng 1,0mg, khoảng 1,5mg, khoảng 2,0mg, khoảng 2,5mg, khoảng 3,5mg, khoảng 4,0mg, khoảng 4,5mg, hoặc khoảng 5,0mg hợp chất có công thức (VIII-15). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I-15) có mặt trong dược phẩm liều đơn vị, với lượng, trên cơ sở trọng lượng phân tử gam, tương đương với khoảng 3,5mg hợp chất có công thức (VIII-15).

Theo một số phương án, lượng glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,01g đến 0,50g. Theo một số phương án, lượng glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,03g đến 0,250g. Theo một số phương án, lượng glyxin có mặt trong dược phẩm liều đơn vị là khoảng từ 0,06g đến 0,125g.

Theo một số phương án, natri xitrat và axit xitric có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng tương đương với khoảng từ 0,005g đến 0,250g xitrat ion. Theo một số phương án, natri xitrat và axit xitric có mặt trong dược phẩm liều đơn vị với lượng tương đương với khoảng từ 0,025g đến 0,125g xitrat ion.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) dưới dạng bột đông khô nhanh; phương pháp bao gồm các bước sau:

trộn:

hỗn hợp dung môi nước;

hợp chất có công thức (I);

chất độn; và

chất đệm; để tạo thành hỗn hợp; và

làm đông khô nhanh hỗn hợp.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được tạo ra tại chỗ từ hợp chất tương ứng có công thức (VIII). Do vậy, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I) dưới dạng bột đông khô nhanh; phương pháp bao gồm các bước sau:

trộn:

hỗn hợp dung môi nước;

hợp chất có công thức (VIII);

chất độn; và

axit alpha-hydroxy carboxylic, hoặc muối của nó; hoặc axit beta-hydroxy carboxylic, hoặc muối của nó; hoặc dạng lai của chúng; để tạo thành hỗn hợp; và

làm đông khô nhanh hỗn hợp.

Theo một số phương án, hỗn hợp dung môi nước chứa một hoặc một số chất đồng dung môi bên cạnh nước. Theo một số phương án, đồng dung môi có thể trộn lẫn với nước. Theo một số phương án khác, đồng dung môi là rượu, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etanol, rượu tert-butylic và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án khác, đồng dung môi là rượu tert-butylic.

Theo một số phương án, hỗn hợp dung môi nước chứa khoảng 1% thể tích/thể tích đến 40% thể tích/thể tích rượu. Theo một số phương án khác, hỗn hợp dung môi nước chứa khoảng từ 3% thể tích/thể tích đến 10% thể tích/thể tích rượu. Theo một số

phương án khác, hỗn hợp dung môi nước chứa khoảng từ 3% thể tích/thể tích đến 6% thể tích/thể tích rượu. Theo một số phương án khác, dung môi hỗn hợp chứa khoảng từ 3% thể tích/thể tích đến 6% thể tích/thể tích rượu tert-butylic. Theo một số phương án khác, dung môi hỗn hợp chứa khoảng 5% thể tích/thể tích rượu tert-butylic.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất (I-1) dưới dạng bột đông khô nhanh, phương pháp bao gồm các bước sau:

trộn:

nước;

hợp chất (I-1);

glyxin;

natri xitrat; và

axit xitric; để tạo thành hỗn hợp; và

làm đông khô nhanh hỗn hợp.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất (I-15) dưới dạng bột đông khô nhanh, phương pháp bao gồm các bước sau:

trộn:

nước dung môi hỗn hợp chứa nước và rượu tert-butylic;

hợp chất (VIII-15);

glyxin;

natri xitrat; và

axit xitric; để tạo thành hỗn hợp; và

làm đông khô nhanh hỗn hợp.

Theo một số phương án khác, đối với phương pháp được mô tả trực tiếp ở trên, lượng rượu tert-butylic có mặt trong hỗn hợp dung môi nước là khoảng từ 3% thể tích/thể tích đến 6% thể tích/thể tích.

Có thể thực hiện quá trình đông khô nhanh hoặc sấy lạnh trong thiết bị làm đông khô nhanh hoặc sấy lạnh thông thường bất kì. Theo một số phương án, quá trình đông khô nhanh bao gồm các bước: (i) cho hỗn hợp lỏng được điều chế ở trên vào và làm lạnh; (ii) ủ; (iii) quy trình làm lạnh thứ hai; (iv) làm khô trong chân không; và (v) làm khô thứ cấp. Nhiệt độ và thời gian cho mỗi bước sẽ phụ thuộc vào thiết bị làm đông khô nhanh hoặc sấy lạnh được sử dụng.

Theo một số phương án, bột đông khô nhanh thu được có hàm lượng độ ẩm dư nhỏ hơn khoảng 2%. Theo một số phương án khác, bột đông khô nhanh thu được có hàm lượng độ ẩm dư nhỏ hơn khoảng 1%.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất có công thức (I) dưới dạng liều được phẩm lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất có công thức (I) với một dung môi nước thích hợp cho việc cấp thuốc. Các dung môi hoàn nguyên thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở nước, nước muối, dung dịch đệm phosphate nước muối (PBS), và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, dung môi hoàn nguyên là nước, nước để tiêm, nước muối, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án khác, dung môi hoàn nguyên là nước để tiêm. Sau khi hoàn nguyên, dạng liều được phẩm lỏng có thể có nồng độ của hợp chất có công thức (I) như được mô tả ở đây.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm chứa hợp chất (I-1) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất (I-1) như được mô tả ở đây với một dung môi nước thích hợp cho việc cấp thuốc. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất (I-1) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất (I-1) như được mô tả ở đây với nước để tiêm, hoặc nước muối thường. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất (I-1) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất (I-1) như được mô tả ở đây với nước để tiêm.

Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất (I-15) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất (I-15) như được mô tả ở đây vào dung môi nước thích hợp cho việc cấp thuốc. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất (I-15) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hòa tan bột đông khô nhanh của hợp chất (I-15) như được mô tả ở đây với nước để tiêm, hoặc nước muối thường. Theo một số phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế dược phẩm của hợp chất (I-15) dưới dạng dược phẩm liều lỏng, phương pháp này bao gồm bước hoàn nguyên bột đông khô nhanh của hợp chất (I-15) như được mô tả ở đây với nước để tiêm.

Khi được hoàn nguyên vào trong dung môi hòa tan, cân bằng được thiết lập giữa hợp chất có công thức (I) và axit boronic tương ứng có công thức (VIII). Thông thường, điểm cân bằng đạt được nhanh trong khoảng từ 10-15 phút sau khi thêm dung môi hòa tan. Các nồng độ tương đối của este boronat và axit boronic tại điểm cân bằng phụ thuộc vào độ pH của dung dịch, nhiệt độ, và tỷ lệ hợp chất axit alpha-hydroxy hoặc beta- hydroxy với hợp chất axit boronic.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm lỏng chứa hợp chất có công thức (I), và các tá dược bổ sung được mô tả ở đây. Theo một số phương án, được phẩm lỏng thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án khác, được phẩm lỏng thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo các phương án này, được phẩm lỏng bao gồm hợp chất có công thức (I), chất đệm, và tùy ý chất cải biến độ trương.

Theo một số phương án, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng từ 50:1 đến 10:1. Theo một số phương án khác, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng từ 30:1 đến 10:1. Theo một số phương án khác, tỷ lệ chất đệm với hợp chất có công thức (I) là khoảng 20:1.

Theo một số phương án, chất đệm có mặt với nồng độ khoảng từ 45mM đến 65mM. Theo một số phương án khác, chất đệm có mặt với nồng độ khoảng từ 50mM đến 60mM.

Các chất đệm thích hợp bao gồm natri xitrat, axit xitric, và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất đệm là natri xitrat, và axit xitric.

Các chất cải biến độ trương thích hợp bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit amin như arginin, histidin, và glyxin; các muối như natri clorua, kali clorua, natri xitrat, propylen glycol; và hỗn hợp của chúng. Theo một số phương án, chất cải biến độ trương là propylen glycol. Theo một số phương án khác, chất cải biến độ trương là natri clorua.

Khi được hòa tan vào hỗn hợp dung môi nước, cân bằng được thiết lập giữa hợp chất có công thức (I) và axit boronic tương ứng có công thức (VIII). Do vậy, có thể sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc hợp chất có công thức (VIII) để bào chế được phẩm lỏng. Thông thường, cân bằng đạt được nhanh trong khoảng từ 10-15 phút

sau khi thêm hỗn hợp dung môi nước. Các nồng độ tương đối của este boronat và axit boronic tại điểm cân bằng phụ thuộc vào độ pH của dung dịch, nhiệt độ, và tỷ lệ hợp chất axit alpha-hydroxy hoặc beta-hydroxy với hợp chất axit boronic. Theo một số phương án, axit alpha-hydroxy hoặc beta-hydroxy dư có thể đóng vai trò làm chất ổn định, chuyển dịch cân bằng về phía este boronat. Theo một số phương án, chất cải biến độ trương cũng có thể đóng vai trò làm chất làm ổn định.

Theo một số phương án, dược phẩm lỏng tùy ý còn bao gồm chất bảo quản.

Theo một số phương án, dược phẩm lỏng bao gồm hợp chất có công thức (I), chất đệm, và tùy ý chất cải biến độ trương; trong đó:

axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric;

A bằng 0;

R^a là isobutyl;

R^{a1} là hydro, C₁₋₆ béo, $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$, hoặc $-(CH_2)_m-CH(R^{5a})-OR^{5b}$;

P là R^c-C(O)-;

R^c là -R^D;

m bằng 0 hoặc 1;

chất đệm là natri xitrat và axit xitric; và

chất cải biến độ trương, nếu có là natri clorua.

Theo một số phương án, dược phẩm lỏng bao gồm hợp chất có công thức (I), chất đệm, và tùy ý chất cải biến độ trương; trong đó:

hợp chất có công thức (I) đại diện bằng các hợp chất (I-1), (I-15) hoặc (I-18);

chất đệm là natri xitrat và axit xitric; và

chất cải biến độ trương, nếu có, là natri clorua.

Theo một số phương án, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, dược phẩm lỏng của hợp chất có công thức (I) chứa hợp chất có công thức (I), nước, axit xitric, natri xitrat, và natri clorua. Theo một

số phương án khác, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, được phẩm lỏng bao gồm hợp chất có công thức (I), nước, axit xitric, và glycol propylen. Theo một số phương án khác, được phẩm lỏng bao gồm hợp chất có công thức (I), trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất (I-1), nước, axit xitric, natri xitrat và natri clorua.

Theo các phương án như vậy, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, dạng liều được phẩm lỏng của hợp chất có công thức (I) có độ pH từ khoảng 3 đến 7. Theo một số phương án, độ pH khoảng từ 4,9 đến 6,7. Theo một số phương án khác, độ pH là khoảng từ 5,5 đến 6,5.

Theo một số phương án, trong đó axit alpha-hydroxy carboxylic hoặc axit beta-hydroxy carboxylic là axit xitric, được phẩm lỏng của hợp chất có công thức (I) được điều chế tại chỗ từ dung dịch tá dược gốc và hợp chất có công thức (VIII). Theo một số phương án, dung dịch tá dược gốc bao gồm nước, axit xitric, natri xitrat và propylen glycol. Trong những phương án như vậy, có thể tiếp tục pha loãng dung dịch thu được bằng dung dịch tá dược gốc hoặc bằng dung dịch natri clorua để tạo ra được phẩm lỏng của hợp chất có công thức (I) có nồng độ mong muốn.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề cập đến được phẩm lỏng liều đơn vị, chứa hợp chất có công thức (I), chất đệm, và tùy ý chất cải biến độ trương. Theo một số phương án, được phẩm lỏng liều đơn vị chứa hợp chất có công thức (I), chất đệm, và tùy ý, chất cải biến độ trương, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất (I-1). Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có trong được phẩm lỏng liều đơn vị với nồng độ tương đương với khoảng từ 0,5mg/ml đến 3mg/ml của hợp chất có công thức (VIII). Theo một số phương án khác, hợp chất có công thức (I) có trong được phẩm lỏng liều đơn vị với nồng độ tương đương với khoảng 1mg/ml của hợp chất có công thức (VIII). Theo một số phương án khác, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất (I-1), hợp chất (I-1) có trong được phẩm lỏng liều đơn vị với nồng độ khoảng từ 0,5mg/ml đến 3mg/ml của hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất (I-1), hợp chất (I-1) có trong được phẩm lỏng liều đơn vị với nồng độ tương đương với khoảng 1mg/ml của hợp chất có công thức (VIII-1). Theo một số phương án khác, trong đó hợp chất có công thức (I) là hợp chất (I-15), hợp chất (I-15) có trong được phẩm lỏng liều đơn vị với nồng độ tương đương với khoảng 1mg/ml của hợp chất có công thức (VIII-15).

Theo một số phương án, natri xitrat và axit xitric có trong dược phẩm lỏng liều đơn vị với lượng tương đương với khoảng từ 0,005g đến 0,250g ion xitrat. Theo một số phương án lượng natri xitrat và axit xitric có trong dược phẩm lỏng liều đơn vị tương đương với khoảng từ 0,025g đến 0,125g ion xitrat.

Theo một số phương án, natri clorua có trong dược phẩm lỏng liều đơn vị với lượng nằm trong khoảng từ 0,0045g đến 0,09g. Theo một số phương án, natri clorua có trong dược phẩm lỏng liều đơn vị với lượng nằm trong khoảng từ 0,01g đến 0,04g.

Theo một số phương án, dược phẩm liều đơn vị dạng lỏng được bảo quản đông lạnh trước khi sử dụng.

Theo một khía cạnh khác sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức (I), làm dược phẩm lỏng liều đơn vị; phương pháp gồm các bước sau:

hòa tan chất đệm trong dung môi nước;

hòa tan hợp chất có công thức (I), hoặc dạng tinh thể của nó, trong hỗn hợp thu được từ bước (h-1);

hòa tan chất cải biến độ trương trong hỗn hợp thu được từ bước (h-2);

thêm tiếp dung môi nước đến thể tích cần thiết; và

nạp hỗn hợp thu được từ bước (h-4) vào lọ thủy tinh nhỏ.

Theo một số phương án, các lọ thủy tinh nhỏ được đóng nắp sau bước (h-5). Theo một số phương án khác, nitor được sục qua hỗn hợp trước bước (h-5). Theo một số phương án khác, sau bước (h-5), thuốc lỏng trong lọ có thể được tráng với nitor trước khi đóng nắp.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) được tạo ra tại chỗ từ hợp chất có công thức (VIII). Theo các phương án này, trong bước (h-2), hợp chất có công thức (VIII), hoặc dạng tinh thể của nó, được thêm vào hỗn hợp. Theo một số phương án, axit alpha-hydroxy hoặc axit beta-hydroxy được thêm vào trong bước (h-2). Theo một số phương án khác, axit alpha-hydroxy hoặc axit beta-hydroxy có trong bước (h-1) với vai trò là chất đệm.

Tốt hơn nếu dược phẩm của sáng chế được bào chế để cấp cho bệnh nhân mắc phải, hoặc có nguy cơ mắc phải hoặc tái phát bệnh rối loạn do proteasom gián tiếp gây

ra. Thuật ngữ "bệnh nhân", như được sử dụng ở đây, chỉ động vật, tốt hơn là động vật có vú, và tốt hơn nữa là người. Các dược phẩm được ưu tiên của sáng chế là các dược phẩm được bào chế để cấp qua đường miệng, trong tĩnh mạch, hoặc dưới da. Tuy nhiên, dạng bất kỳ liều lượng trong số các dạng liều lượng trên đây chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất của sáng chế nằm trong phạm vi của các thử nghiệm thường nhật và do đó, cũng nằm trong phạm vi của sáng chế này. Theo một số phương án, dược phẩm của sáng chế có thể còn bao gồm chất trị liệu khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác là các chất thường được cấp cho những người bệnh bị bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu" có nghĩa là một lượng đủ để gây ra sự giảm hoạt tính proteasom có thể phát hiện được hoặc giảm mức độ nghiêm trọng của rối loạn do proteasom gián tiếp gây ra. Lượng chất ức chế proteasom cần thiết sẽ phụ thuộc vào hiệu lực của chất ức chế đối với từng loại tế bào và khoảng thời gian cần để điều trị rối loạn. Cũng cần phải hiểu rằng liều lượng và chế độ điều trị cụ thể cho bệnh nhân bất kỳ sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm hoạt tính của hợp chất cụ thể được sử dụng, tuổi, thể trọng, sức khỏe chung, giới tính, và chế độ ăn của bệnh nhân, thời gian điều trị, tốc độ bài tiết, việc kết hợp thuốc, đánh giá của bác sĩ điều trị và mức độ nghiêm trọng của bệnh cụ thể đang được điều trị. Lượng chất trị liệu bổ sung có trong hỗn hợp của sáng chế thường sẽ không vượt quá lượng thường được cấp trong hỗn hợp chỉ chứa chất trị liệu như là hoạt chất duy nhất. Tốt hơn, nếu lượng chất trị liệu bổ sung nằm trong khoảng từ 50% đến 100% lượng thường có mặt trong hỗn hợp chỉ chứa chất trị liệu như là hoạt chất duy nhất.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh nhân mắc phải, hoặc có nguy cơ mắc phải hoặc tái phát bệnh rối loạn do proteasom gián tiếp gây ra. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "rối loạn do proteasom gián tiếp gây ra" bao gồm rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ do sự tăng biểu hiện hoặc tăng hoạt tính proteasom gây ra hoặc đặc trưng bởi sự tăng biểu hiện hoặc tăng hoạt tính proteasom, hoặc đòi hỏi hoạt tính proteasom. Thuật ngữ "rối loạn do proteasom gián tiếp gây ra" cũng bao gồm rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh bất kỳ mà trong đó việc ức chế hoạt tính proteasom là có lợi.

Ví dụ, các hợp chất và dược phẩm của sáng chế là hữu ích trong việc điều trị các rối loạn do các protein gián tiếp gây ra (ví dụ, NF κ B, p27^{Kip}, p21^{WAF/CIP1}, p53) và được điều hòa bởi hoạt tính proteasom. Các rối loạn có liên quan bao gồm các rối loạn liên quan đến viêm (ví dụ, viêm khớp dạng thấp, bệnh viêm ruột, bệnh suyễn, bệnh nghẽn phổi mãn tính (COPD), bệnh viêm xương khớp, bệnh vẩy nến), rối loạn tăng sinh mạch (ví dụ, bệnh xơ vữa động mạch, chứng tái phát hẹp (van tim)), các rối loạn tăng sinh mắt (ví dụ, bệnh võng mạc tiểu đường), rối loạn tăng sinh lành (ví dụ, u mạch máu), các bệnh tự miễn (ví dụ, bệnh đa xơ cứng, thải mô và cơ quan), cũng như các bệnh viêm liên quan đến nhiễm khuẩn (ví dụ, đáp ứng miễn dịch), rối loạn thoái hóa thần kinh (ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh liên quan đến tế bào thần kinh vận động, đau thần kinh, các rối loạn lặp lại bộ ba, u tế bào hình sao, và thoái hóa thần kinh do tác động của bệnh gan gây ra vì rượu), tổn thương vì thiếu máu cục bộ (ví dụ, đột quỵ), và bệnh suy mòn (ví dụ, các protein vận động cơ bị hỏng kèm theo những trạng thái sinh lý học và bệnh học khác nhau, (ví dụ, tổn thương thần kinh, không ăn, sốt, nhiễm axit, nhiễm HIV, đau đớn do ung thư, và một số bệnh nội tiết).

Các hợp chất và dược phẩm của sáng chế là đặc biệt có ích trong việc điều trị ung thư. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "ung thư" chỉ sự rối loạn tế bào được đặc trưng bởi sự tăng sinh tế bào không kiểm soát được hoặc không điều hòa được, 7 sự giảm khả năng biệt hóa tế bào, khả năng xâm chiếm các mô xung quanh một cách không thích hợp, và bởi /hoặc khả năng phát triển mới lạc chỗ (ở các vị trí khác). Thuật ngữ "ung thư" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, khối u rắn và khối u mang máu. Thuật ngữ "ung thư" cũng bao gồm các bệnh về da, các mô, nội tạng, xương, sụn, máu, và mạch máu. Thuật ngữ "ung thư" còn bao gồm cả ung thư sơ cấp và di căn.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về khối u rắn có thể điều trị bằng các chất ức chế proteasom hoặc các dược phẩm được bộc lộ ở đây bao gồm ung thư tụy; ung thư bàng quang; ung thư trực tràng; ung thư vú, bao gồm cả ung thư vú di căn; ung thư tuyến tiền liệt, bao gồm ung thư tuyến tiền liệt phụ thuộc và không phụ thuộc vào androgen (kích thích tố nam); ung thư thận, bao gồm, ví dụ, ung thư di căn tế bào thận; ung thư gan; ung thư phổi, bao gồm, ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), ung thư biểu mô nhánh cuống phổi (BAC), và ung thư biểu mô tuyến vòm của phổi; ung thư buồng trứng, bao gồm, ví dụ, ung thư biểu mô tiến triển và ung thư

màng bụng; ung thư cổ; ung thư dạ dày; ung thư thực quản; ung thư đầu và cổ, bao gồm, ví dụ, ung thư biểu mô hình vảy ở đầu và cổ; u hắc sắc tố; ung thư thần kinh nội tiết, bao gồm khối u thần kinh nội tiết di căn; u não, bao gồm, ví dụ, u thần kinh đệm, u thần kinh đệm ít nhánh thể kém biệt hóa, u nguyên bào xốp đa hình của người lớn, và u tế bào hình sao thể kém biệt hóa của người lớn; ung thư xương; và sacôm mô mềm.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các bệnh liên quan đến máu ác tính có thể điều trị bằng các chất ức chế proteasom hoặc các dược phẩm được bộc lộ ở đây bao gồm bệnh bạch cầu tủy bào cấp tính (AML); bệnh bạch cầu tủy bào mãn tính (CML), bao gồm CML và CML với kỳ nguyên bào tiến triển nhanh (CML-BP); bệnh bạch cầu nguyên bào limphô cấp tính (ALL); mãn tính bệnh bạch cầu limphô (CLL); bệnh Hodgkin's (HD); u bạch huyết không phải dạng Hodgkin (NHL), bao gồm u nang bạch huyết và u bạch huyết tế bào vỏ não; u bạch huyết Tế bào B; u bạch huyết Tế bào T; u đa tuỷ (MM); bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom; hội chứng loạn sản tủy (MDS), bao gồm thiếu máu dai dẳng (RA), thiếu máu dai dẳng với tăng tế bào sắt vòng (RARS), thiếu máu dai dẳng với tăng quá mức nguyên bào (RAEB), và thiếu máu dai dẳng với tăng quá mức nguyên bào trong quá trình biến nạp (RAEB-T); và hội chứng tăng sinh tế bào tủy.

Theo một số phương án, hợp chất hoặc dược phẩm của sáng chế được sử dụng để điều trị bệnh nhân có hoặc có nguy cơ mắc phải hoặc tái phát một trong các bệnh ung thư trong nhóm gồm u đa tuỷ và u bạch huyết tế bào vỏ não.

Theo một số phương án, chất ức chế proteasom hoặc dược phẩm của sáng chế được cấp kết hợp với chất trị liệu khác. Chất trị liệu khác này cũng có thể ức chế proteasom, hoặc có thể hoạt động theo cơ chế khác. Theo một số phương án, chất trị liệu khác là một trong các chất thường được cấp cho những người bệnh bị bệnh hoặc tình trạng bệnh đang được điều trị. Chất ức chế proteasom của sáng chế có thể được cấp với chất trị liệu khác trong cùng một liều hoặc trong liều riêng biệt. Khi được cấp trong liều riêng biệt, chất trị liệu khác có thể được cấp trước khi, đồng thời, hoặc sau khi cấp chất ức chế proteasom của sáng chế.

Theo một số phương án, chất ức chế proteasom có công thức (I), hoặc dược phẩm của hợp chất có công thức (I) được cấp kết hợp với chất chống ung thư. Như

được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất chống ung thư" chỉ chất bất kì được cấp cho đối tượng bị ung thư nhằm mục đích điều trị ung thư.

Các ví dụ không giới hạn phạm vi sáng chế về các chất trị liệu phá hủy ADN bao gồm các chất ức chế đồng phân địa hình (topoisomerase) I (ví dụ, irinotexan, topotecan, camptothecin và các chất tương tự hoặc các chất chuyển hoá của chúng, và doxorubicin); các chất ức chế topoisomerase II (ví dụ, etoposid, teniposid, và daunorubicin); chất alkyl hoá (ví dụ, melphalan, chlorambucil, busulfan, thiopeta, ifosfamid, carmustin, lomustin, semustin, streptozocin, decarbazin, metotrexat, mitomycin C, và cyclophosphamid); các chất xen giữa ADN (ví dụ, cisplatin, oxaliplatin, và carboplatin); các chất xen giữa ADN và chất tạo gốc tự do như bleomycin; và các chất mô phỏng nucleosid (ví dụ, 5-fluoraxil, capecitabine, gemcitabine, fludarabine, cytarabine, mercaptopurine, thioguanine, pentostatin, và hydroxyurea).

Các chất trị liệu phá vỡ sự sao chép tế bào bao gồm: paclitaxel, docetaxel, và các chất tương tự; vincristin, vinblastin, và các chất có liên quan tương tự; thalidomid, lenalidomid, và các chất có liên quan tương tự (ví dụ, CC-5013 và CC-4047); các chất ức chế protein tyrosinkinaza (ví dụ, imatinib mesylat và gefitinib); các chất ức chế proteasom (ví dụ, bortezomib); các chất ức chế NF- κ B, bao gồm các chất ức chế I κ B kinaza; các kháng thể liên kết với các protein được biểu hiện quá mức trong ung thư và nhờ đó làm giảm mức độ sao chép tế bào (ví dụ, trastuzumab, rituximab, cetuximab, và bevacizumab); và các chất ức chế khác của các protein hoặc các enzym được biết có khả năng được điều hòa tăng, được biểu hiện quá mức hoặc được hoạt hóa trong ung thư, mà việc ức chế chúng sẽ điều hòa giảm quá trình sao chép tế bào.

Các ví dụ điều chế và thử nghiệm dưới đây được nêu ra để hiểu sáng chế một cách đầy đủ hơn. Các ví dụ minh họa cách điều chế hoặc cách thử nghiệm các hợp chất cụ thể, và không được hiểu là sẽ giới hạn phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các ký hiệu viết tắt

DCM	metylen clorua
DIPEA	N,N'-diisopropyletyl amin

DMF	N,N'-đimetylformamit
EDCI	N-(3-đimetylaminopropyl)-N'-etylcarbodiimit hydroclorua
EtOAc	etyl axetat
h	giờ
HPLC	sắc kí lỏng hiệu năng cao
MIBK	metyl isobutyl keton
PES	polyetesulfon
TBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
HOBt	1-hydroxybenztriazol
LCMS	sắc kí lỏng khối phổ
min	phút

Các phương pháp chung

^1H NMR: Ghi phổ ở nhiệt độ trong phòng trên máy quang phổ JOEL ECX-400 NMR vận hành ở 400MHz cho ^1H NMR. FID thu được được chuyển vào máy tính cá nhân và xử lí bằng phần mềm NUTS NMR của công ty Acorn NMR. Độ chuyển dịch hóa học được tham chiếu với dung môi DMSO, 2,50ppm. Chuẩn bị dung môi trắng bằng cách thêm ~0,75mL DMSO-d₆ vào ống đo NMR. Sau khi ghi phổ ^1H phổ trên dung môi trắng, thêm mẫu vào và hòa tan mẫu hoàn toàn.

Phép phân tích phổ khối: Các nghiên cứu phổ khối được chạy trên máy khối phổ bẫy ion Thermo-Finigan LCQ Deca-XP. Sử dụng nguồn phun điện ion với cả hai chế độ dương và âm với điện thế cao là 5kV, tốc độ dòng khí bao là 35arb, nhiệt độ mao quản là 275°C, thế của mao quản là 9V và thấu kính ống được đặt ở 35V. Hòa tan chất phân tích trong axetonitril để tạo thành dung dịch 0,5mg/ml. Sử dụng hệ Agilent 1100 HPLC cho phép phân tích sắc kí lỏng- khối phổ. Tốc độ bơm dòng là 1,0 ml/phút. 10μl mẫu dung dịch được bơm từ bộ lấy mẫu tự động vào ống-T. Khoảng 2% dung dịch từ ống-T được đưa vào khối phổ kế.

Nhiều xạ tia X mẫu Bột (XRPD): Ghi phổ nhiễu xạ tia X mẫu bột trên:

i) Máy đo nhiễu xạ Bruker AXS D8Advance. Ghi dữ liệu trong khoảng góc 2θ từ 2,9° đến 29,6° sử dụng chế độ quét liên tục với kích thước bước là 0,05° 2θ và thời

gian của mỗi bước là 2 giây. Chạy mẫu tại các điều kiện môi trường và chuẩn bị mẫu dưới dạng đĩa phẳng sử dụng bột vừa điều chế, không cần nghiền; hoặc

ii) máy đo nhiễu xạ PANalytical X'Pert Pro. Phân tích mỗi mẫu sử dụng bức xạ Cu phóng xạ tạo thành từ nguồn đã điều tiêu tinh xạ Optix (Optix long fine-focus source). Sử dụng gương đa lớp hình elip để hội tụ bức xạ tia X Cu K α của nguồn qua mẫu và đến bộ dò. Mẫu được kẹp giữa các lớp phim dày 3-micromet, được phân tích với cấu hình truyền qua, và được quay để tối ưu sự định hướng. Sử dụng một bộ phận chặn dòng để làm giảm đến mức tối thiểu nền tạo bởi sự tán xạ không khí. Không sử dụng Heli và bộ phận chống tán xạ. Sử dụng khe Soller cho chùm tia đến và chùm nhiễu xạ để làm giảm đến mức tối thiểu sự phân li quanh trục. Phổ nhiễu xạ được ghi với bộ phận quét vị trí - làm giảm đến mức tối thiểu sự phân li quanh trục. Ghi nhiễu xạ với bộ dò nhảy vị trí quét (X'Celerator) đặt tại vị trí cách mẫu 240 mm. Trước khi phân tích, phân tích mẫu silicon (NIST vật liệu chuẩn so sánh 640c (standard reference material 640c) để xác định vị trí của pic silicon 111.

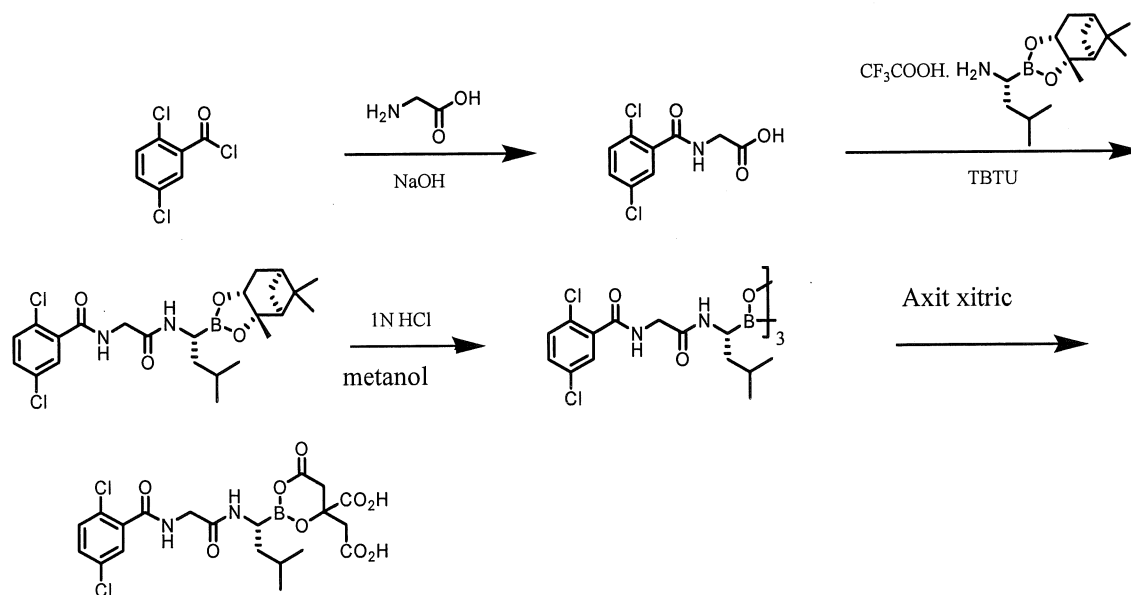
Nhiệt lượng quét vi sai (DSC): dữ liệu nhiệt lượng quét vi sai được ghi trên máy:

i) Máy nhiệt lượng quét vi sai TA Instruments Q100 được lắp kèm với thiết bị lấy mẫu tự động 50 vị trí. Sử dụng Indi để hiệu chuẩn năng lượng và nhiệt độ. Mẫu được gia nhiệt với tốc độ 10°C/phút từ 25°C đến 300°C. Thổi một dòng nitơ qua với tốc độ 50mL/phút qua mẫu trong suốt quá trình quét. Có thể phân tích khoảng từ 1mg đến 3mg mẫu. Toàn bộ mẫu được đặt trong một chảo nhôm bịt kín, có đục lỗ nhỏ để làm giảm áp suất gây nên bởi dung môi bay hơi; hoặc

ii) Máy nhiệt lượng quét vi sai TA Instruments 2920. Mẫu được đặt trong chảo nhôm DSC và ghi lại chính xác trọng lượng. Đậy nắp chảo hở lại và sau đó uốn lại. Để nguội mẫu cân bằng tại 25°C, và nung nóng dưới dòng nitơ với tốc độ 10°C/phút. Sử dụng Indi kim loại làm chất hiệu chuẩn.

Phân tích nhiệt trọng lượng: Dữ liệu phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) được ghi trên máy phân tích nhiệt trọng lượng TA Instruments Q500, được hiệu chuẩn với Niken/Alumel chạy với tốc độ quét là 10°C/phút. Thổi dòng nitơ với tốc độ duy trì là 60mL/phút qua mẫu trong suốt quá trình đo. Thông thường nạp khoảng từ 5mg đến 15mg mẫu vào chén Platin đã cân trừ bì trước.

Ví dụ 1: Tổng hợp axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1)



Bước 1: Axit 2,5-[(điclobenzoyl)amino]axetic

Thêm từng giọt dung dịch của 2,5-điclobenzoyl clorua (10g, 48mmol) trong THF (15mL) vào hỗn hợp chứa NaOH (12g, 300mmol) và glyxin (18g, 239mmol) trong nước (120mL) trong 45 phút và giữ nhiệt độ trong dung dịch dưới khoảng 25°C. Sau 1 giờ, hỗn hợp được axit hóa bằng HCl 2,0M (125mL) và giữ nhiệt độ trong dung dịch dưới khoảng 5°C. Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc chân không. Sau đó kết tinh lại sản phẩm thô từ nước để tạo thành axit 2,5-[(điclobenzoyl)amino]axetic ở dạng tinh thể rắn, màu trắng. (6,1g, 52%). mp 173,3°C. ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ): 12,72 (bs, 1H), 8,89 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,54 (m, 2H), 7,48 (m, 1H), 3,93 (d, J = 6,0 Hz). ¹³C NMR (75MHz, DMSO-d₆, δ): 41,6, 129,3, 129,6, 131,4, 132,2, 138,2, 171,4, 165,9. MS (m/z): [M+H] tính cho C₉H₈Cl₂NO₃, là 248,0; giá trị tìm thấy 248,0; [M+Na] tính cho C₉H₇Cl₂NNaO₃, 270,0; tìm thấy: 270,2.

Cũng có thể điều chế axit 2,5-[(điclobenzoyl)amino]axetic theo quy trình sau: Thêm dung dịch NaOH 2,0M (130mL) vào hỗn hợp chứa glyxin (21,5g, 286mmol) trong nước (437mL) và làm nguội dung dịch thu được đến 0°C. Thêm từng giọt dung dịch chứa 2,5-điclobenzoyl clorua (50,0g, 239mmol) trong THF (75mL) với tốc độ sao cho nhiệt độ trong dung dịch được duy trì ở 0 ± 1°C. Trong quá trình thêm dung dịch, giữ độ pH ở 11,0 ± 0,2 sử dụng thiết bị điều khiển pH được chuẩn độ bằng NaOH

2,0M. Sau khi đã thêm xong, khuấy hỗn hợp tại nhiệt độ $0 \pm 1^\circ\text{C}$ thêm 2 giờ nữa. Sau đó axit hóa hỗn hợp bằng HCl 2,0M (176mL) tới khi độ pH của dung dịch là 2,5. Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc, rửa với nước lạnh (125mL), và làm khô kết tủa ở 45°C trong lò chân không để tạo thành axit 2,5-[(điclobenzoyl)amino] axetic ở dạng chất rắn màu trắng (57,6g, 97,3%).

Bước 2: 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetylhexahydro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid

Thêm (1R)-3-metyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetylhexahydro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butan-1-amin•TFA (9,35g, 24,7mmol) vào dung dịch của axit 2,5-[(điclobenzoyl)amino]axetic (6,10g, 24,6mmol) và TBTU (8,34g, 26,0mmol) trong DMF (40mL) với nhiệt độ trong dung dịch dưới khoảng 5°C . Sau đó thêm từng giọt DIPEA (13mL, 75mmol) trong khoảng 2 giờ, và giữ nhiệt độ trong dung dịch dưới khoảng 5°C . Sau 40 phút, pha loãng hỗn hợp với EtOAc (90mL), rửa bằng NaCl 5% (150mL), hai lần với NaCl 10% (2 x 40mL), một lần bằng K_2CO_3 2% (1 x 40mL), một lần bằng H_3PO_4 1% (1 x 40mL), và một lần bằng NaCl 10% (1 x 40mL). Cô lớp hữu cơ thu được tới khi tạo thành dầu đặc, pha loãng bằng heptan (40mL) và cho bay hơi để tạo thành 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetylhexahydro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid ở dạng chất rắn màu trắng, chất rắn này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3: N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino(2-oxoetan-2,1-điyl)]}tris(2,5-điclobenzamid)

Thêm HCl 1N (30mL, 30mmol) và axit (2-metylpropyl)boronic (6,5g, 64mmol) vào dung dịch chứa 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(3aS,4S,6S,7aR)-3a,5,5-trimetylhexahydro-4,6-metano-1,3,2-benzodioxaborol-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid (12,2g, 24,6mmol) trong metanol/hexan (1:1) (250mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Các pha sẽ tách lớp và rửa lớp metanol hai lần bằng heptan (2 x 55mL). Cô lớp hữu cơ thu được về khoảng 10mL và cho phân bố giữa NaOH 2,0M (30mL) và DCM (25mL). Rửa lớp DCM bằng NaOH 2,0M (5mL). Gộp các lớp nước kiềm lại, rửa hai lần bằng DCM (2 x 25mL) và axit hóa bằng HCl 1M (60mL). Pha

loãng hỗn hợp thu được bằng DCM (40mL), tách các lớp, và rửa lớp nước thu được ba lần bằng DCM (3 x 10mL). Gộp các phần chiết DCM lại, làm khô trên MgSO_4 (25 g) và làm bay hơi tới khi tạo thành dầu đặc. Sản phẩm được kết tủa bằng heptan (50mL) và được thu lại bằng cách lọc để tạo ra N,N',N'' -{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) ở dạng chất rắn màu trắng (6,6g, 74%). ^1H NMR (300MHz, DMSO-d_6 , δ): 8,93 (t, $J = 6,0$ Hz, 1H), 8,68 (bs, 1H), 7,63 (m, 1H), 7,52 (m, 2H), 4,00 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,62 (m, 1H), 1,59 (m, 1H), 1,33 (m, 1H), 1,24 (m, 1H), 0,81 (d, $J = 5,9$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (125MHz, DMSO-d_6 , δ): 23,2, 25,8, 40,1, 40,7, 43,0, 129,0, 130,0, 131,0, 137,5, 165,0, 172,5. MS (m/z) trong CH_3CN : $[\text{M}+\text{H}]$ tính cho $\text{C}_{42}\text{H}_{52}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{O}_9$, 1027,2; tìm thấy, 1027,3; $[\text{M}+\text{Na}]$ tính cho $\text{C}_{42}\text{H}_{51}\text{B}_3\text{Cl}_6\text{N}_6\text{NaO}_9$, 1049,2; tìm thấy 1049,5.

Bước 4: Axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-methylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1)

Dạng 1: Thêm N,N',N'' -{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-methylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) (5,00g, 4,87mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch của axit xitric (2,75g, 14,3mmol) trong EtOAc (85mL) với nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 74°C . Làm nguội dung dịch tự do đến khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 25°C và khuấy hỗn hợp qua đêm. Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra axit 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-điclobenzoyl)amino]axetyl}amino)-3-methylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diyl}điaxetic Dạng 1 ở dạng tinh thể rắn (6,65g, 88%). ^1H NMR (500MHz, DMSO-d_6 , δ 110°C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,70 (q, $J = 14,5$ Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,42 (ddd, $J = 5,2$ Hz, $J = 8,6$ Hz, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,28 (ddd, $J = 5,3$, $J = 9,4$ Hz, $J = 14,3$ Hz, 1H), 0,91 (dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 6H). MS (m/z) trong CH_3CN : $[\text{M}+\text{Na}]$ tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$, 539,1; tìm thấy, 539,1.

Dữ liệu XRPD của I-1 Dạng 1 được thể hiện trên Fig. 1 và trong Bảng 1.

Bảng 1: Dữ liệu XRPD của I-1 Dạng 1

Góc 2 θ	Cường độ %
6,441	100
8,304	29,5
10,35	19
11,619	5,1
12,695	13,6
15,077	28,2
16,352	28,7
17,504	16,3
18,231	6
19,086	21,4
20,405	11,7
21,231	7,6
21,916	7,6
25,371	15,2
27,588	6,2

Kết quả nhiệt lượng quét vi sai của I-1 Dạng 1 được thể hiện trên Fig. 2. Giảm đồ được đặc trưng bởi sự chuyển pha thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là 191,8°C và nóng chảy là 198,8°C. Chuyển pha thu nhiệt thứ hai tương ứng với sự phân hủy và có nhiệt độ bắt đầu là 225°C. Các nhiệt độ này có sai số $\pm 5^\circ\text{C}$.

Dữ liệu phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của I-1 Dạng 1 được thể hiện trên Fig. 2. Giảm đồ profin biểu diễn phần trăm trọng lượng giảm của mẫu theo nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt là khoảng 10°C/phút. Giảm đồ cho thấy trọng lượng của mẫu giảm khoảng 0,72% khi nhiệt độ thay đổi từ 50°C đến 200°C. Các nhiệt độ này có sai số $\pm 5^\circ\text{C}$.

Dạng 2: Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyl}tris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]]tris(2,5-điclobenzamit) (20,0g, 19,5mmol) trong EtOAc (60mL) vào dung dịch của axit xitric (10,1g, 52,6mmol) trong EtOAc (300mL) với nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 74°C. Làm nguội từ từ dung dịch (khoảng 0,33°C/phút) cho tới khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 60°C và khuấy hỗn hợp trong 3 giờ. Làm nguội từ từ huyền phù đặc thu được (tốc độ khoảng 0,12°C/phút) cho tới khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 25°C và khuấy hỗn hợp qua đêm. Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-đioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2 ở dạng tinh thể rắn (26,7g, 98%). ^1H NMR (500MHz, DMSO- d_6 , δ

110°C): 10,08 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 1,3$ Hz, 2H), 4,26 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,70 (q, $J = 14,5$ Hz, 4H), 2,70 (bs, 1H), 1,72 (sept, $J = 6,5$ Hz, 1H), 1,42 (ddd, $J = 5,2$ Hz, $J = 8,6$ Hz, $J = 13,9$ Hz, 1H), 1,28 (ddd, $J = 5,3$, $J = 9,4$ Hz, $J = 14,3$ Hz, 1H), 0,91 (dd, $J = 3,3$ Hz, $J = 6,6$ Hz, 6H). ^{13}C NMR (100MHz, DMSO- d_6 , δ 100°C): 21,65, 23,34, 25,09, 38,39, 38,98, 42,07, 76,25, 128,97, 129,14, 130,94, 131,48, 131,73, 137,05, 165,44, 170,23, 175,74, 177,43. MS (m/z) trong CH_3CN : $[\text{M}+\text{Na}]$ tính cho $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{BCl}_2\text{N}_2\text{NaO}_9$, 539,1; tìm thấy, 539,1.

Điều chế axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2 bằng cách thêm dung dịch của axit xitric (21g, 0,11mmol) trong THF (80mL) vào dung dịch của N,N',N''-{boroxin -2,4,6-triyltris[[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]]}tris(2,5-điclobenzamit) (40g, 0,11mmol) trong THF (80mL) tại 60°C. Tạo mầm cho dung dịch với tinh thể của Dạng 2 (400mg). Sau khi khuấy 30 phút tại 60°C, thêm EtOAc (400mL) vào trong 9 giờ. Sau khi thêm hết EtOAc, hạ nhiệt độ xuống 20°C trong 5 giờ. Lọc huyền phù tạo thành để thu được axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2 dưới dạng tinh thể rắn (40g, 70%).

Cũng có thể điều chế axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2 theo cách tương tự sử dụng các điều kiện được mô tả trong Bảng 2.

Bảng 2: Các điều kiện bổ sung để điều chế I-1 Dạng 2

Dung môi	Nhiệt độ ban đầu	Nhiệt độ tạo mầm	Hiệu suất tách I-1 Dạng 2
Axetonitril	80°C	Không tạo mầm	77%
MIBK	80°C	Không tạo mầm	80%
2-metyltetrahydrofuran	80°C	60°C	72%

Cũng có thể điều chế axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic Dạng 2 bằng cách hoà tan trong axeton sau đó thêm EtOAc làm dung môi ngược.

Dữ liệu XRPD của I-1 Dạng 2 được thể hiện trên Fig. 3 và trong Bảng 3.

Bảng 3: Dữ liệu XRPD của I-1 Dạng 2

Góc 2 θ	Cường độ %
5,817	100
7,614	93,4
11,575	71,1
11,896	67,1
12,571	24,3
14,43	32,2
16,689	65,8
17,362	17,8
18,232	53,9
19,596	77,6
19,959	63,8
20,376	36,2
20,998	32,2
21,5	40,1
21,764	43,4
22,407	77,6
23,12	33,6
23,901	26,3
24,402	20,4
24,882	19,7
25,764	19,1
26,464	39,5
27,347	21,7
27,65	17,1
27,979	16,4
29,41	20,4

Kết quả nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của I-1 Dạng 2 được thể hiện trên Fig. 4. Giản đồ profin được đặc trưng bởi sự chuyển pha thu nhiệt với nhiệt độ bắt đầu là 206,5°C và nóng chảy ở 219,9°C. Chuyển pha thu nhiệt thứ hai tương ứng với sự phân hủy và có nhiệt độ bắt đầu là 225°C. Các nhiệt độ này có sai số $\pm 5^\circ\text{C}$.

Dữ liệu phân tích nhiệt trọng lượng (TGA) của I-1 Dạng 2 được thể hiện trên Fig. 4. Giản đồ profin biểu diễn phần trăm trọng lượng của mẫu giảm theo nhiệt độ, tốc độ thay đổi nhiệt là khoảng 10°C/phút. Giản đồ cho thấy trọng lượng của mẫu giảm khoảng 1,1% khi nhiệt độ thay đổi từ 50°C đến 200°C. Các nhiệt độ này có sai số $\pm 5^\circ\text{C}$.

Ví dụ 1A: Quy trình khác để tổng hợp axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2

Nạp EtOAc kích thước 1,2 micromet đã lọc (18,9kg) và axit xitric khan (0,561kg, 2,9mol) vào bộ phản ứng thủy tinh dung tích 50L được lắp với máy khuấy cơ học, phễu nhỏ giọt, chỉ thị nhiệt độ, bộ phận điều khiển đốt nóng/làm nguội (trong nito). Hỗn hợp được gia nhiệt tới 71°C và tạo thành một dung dịch. Lọc N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino(2-oxoetan-2,1-điyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) (1,109kg, 3,1mol) được hòa tan trong EtOAc (4,0kg) bằng thiết bị lọc dòng chảy (1,2 micromet), và thêm dung dịch này vào hỗn hợp phản ứng đồng thời khuấy (193 vòng/phút) dung dịch trong 20 phút và duy trì nhiệt độ ở 73°C đến 75°C. Giảm tốc độ khuấy xuống 96 vòng/phút và làm nguội hỗn hợp như sau: (1) Giữ hỗn hợp ở 73°C – 75°C trong 25 phút; (2) Làm nguội hỗn hợp từng bước về 40°C với tốc độ nhiệt xấp xỉ 5°C/30 phút; (3) Để hỗn hợp nguội tự do qua đêm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy. Tách sản phẩm bằng cách lọc, rửa trên thiết bị lọc với EtOAc 1,2 micromet đã lọc (2 x 1,2kg), sấy trong chân không ở 40 – 41°C qua đêm (22 giờ) để tạo ra 1,458kg (92%) hợp chất nêu ở đề mục. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, δ): 12,13 (s, 2H), 10,69 (s, 1H), 9,11 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 4,27 (bs, 2H), 2,9 – 2,55 (m, 5H), 1,67 (bs, 1H), 1,4 – 1,15 (bs, 2H), 0,86 (d, J = 6,4 Hz, 6H).

Dữ liệu XRPD của hợp chất (I-1) Dạng 2 được thể hiện trên Fig. 7 và trong Bảng 6.

Bảng 6

Góc 2-θ	Cường độ %
5,69	100
7,64	66
9,66	4
11,22	23
11,42	51
11,79	37
12,41	15
14,23	15
15,60	6
16,53	32

17,15	4
18,07	31
19,39	55
19,79	41
20,24	21
20,79	15
21,36	20
21,61	22
22,23	63
22,55	14
22,97	20
23,22	7
23,67	10
23,90	7
24,19	10
24,74	7
24,97	3
25,64	8
26,31	24
26,64	10
27,21	7
27,40	7
27,88	5
28,25	4
29,27	11
29,72	10

Kết quả nhiệt lượng quét vi sai (DSC) của I-1 Dạng 2 được thể hiện trên Fig. 8. Giảm đồ được đặc trưng bởi 2 chuyển pha thu nhiệt; chuyển pha thứ nhất tương ứng với sự nóng chảy ở khoảng 231,3°C, chuyển pha thứ hai tương ứng với sự nóng chảy ở 239,9°C. Các nhiệt độ này có sai số $\pm 5^\circ\text{C}$.

Ví dụ 2: Tổng hợp 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(4-oxo-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)butyl]amino}-2-oxoetyl)benzamid (I-2)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,199g, 0,19mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit glycolic (0,041g, 0,54mmol) trong EtOAc (2,0mL) và giữ nhiệt độ trong dung dịch là 60°C. Làm nguội dung dịch tự do cho đến khi nhiệt độ dung dịch khoảng 25°C, loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(4-oxo-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)butyl]amino}-2-oxoetyl) benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,215g, 95%). MS (m/z) trong CH₃CN:

[M+Et₃N+H] tính cho C₂₂H₃₅BCl₂N₃O₅, 502,2; tìm thấy, 502,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₆H₁₈BCl₂N₂O₅, 399,1; tìm thấy, 399,0.

Ví dụ 3: Tổng hợp axit {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-điclobenzoyl)amino]-axetyl}amino)-3-metylbutyl]-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-4-yl}axetic (I-3)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,239g, 0,233mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit L-malic (0,0958g, 0,714mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội dung dịch tự do đến 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra axit {(4S)-2-[(1R)-1-({[(2,5-điclobenzoyl)amino]-axetyl}amino)-3-metylbutyl]-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-4-yl}axetic ở dạng chất rắn màu trắng (0,307g, 96%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Et₃N+H] tính cho C₂₄H₃₇BCl₂N₃O₇, 560,1; tìm thấy, 560,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₈H₂₀BCl₂N₂O₇, 457,1; tìm thấy, 457,1.

Ví dụ 4: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-xyclohexyl-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]benzamid (I-4)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (S)-hexahydromandelic (0,0881g, 0,557mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-xyclohexyl-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,251g, 93%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Et₃N+H] tính cho C₂₈H₄₅BCl₂N₃O₅, 584,3; tìm thấy, 584,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₂H₂₈BCl₂N₂O₅, 481,1; tìm thấy, 481,1.

Ví dụ 5: Tổng hợp 2,5-điclo-N-(2-({[(1R)-1-(4,4-đimetyl-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3-metylbutyl]amino}-2-oxoetyl)benzamid (I-5)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit 2-hydroxyisobutyric (0,0567g, 0,545mmol)

trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-(2-((1R)-1-(4,4-đimetyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3-metylbutyl)amino)-2-oxoetyl)benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,225g, 96%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; tìm thấy, 530,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; tìm thấy, 427,0.

Ví dụ 6: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid (I-6)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,382g, 0,37mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (R)-mandelic (0,168g, 1,10mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội dung dịch tự do cho đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,343g, 65%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ): 10,88 (s, 1H), 9,22 (m, 1H), 7,68 – 7,27 (m, 8H), 5,15 (s, 1H), 4,33 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,8 – 2,76 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,50 – 1,28 (m, 2H), 0,89 (m, 6H). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₈H₃₉BCl₂N₃O₅, 578,2; tìm thấy, 578,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₂H₂₂BCl₂N₂O₅, 475,1; tìm thấy 475,1.

Ví dụ 7: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-((1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl)amino)-2-oxoetyl]benzamid (I-7)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (2,50g, 2,43mmol) trong EtOAc (7,5mL) vào dung dịch của axit L-lactic (0,675g, 7,34mmol) trong EtOAc (3,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 70°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 60°C. Sau 30 phút, thêm heptan (11,5mL) vào đến khi dung dịch trở nên đục. Gia nhiệt huyền phù đến khi nhiệt độ trong dung dịch là 70°C hoặc khoảng 70°C, khi đó sẽ thu được một dung dịch đồng nhất. Làm nguội dung dịch với tốc độ 0,17°C/phút đến khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 30°C,

sau đó làm nguội tự do đến khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 0°C. Thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]benzamid dưới dạng tinh thể rắn màu trắng (2,32g, 81%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₃H₃₇BCl₂N₃O₅, 515,9; tìm thấy, 516,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₇H₂₀BCl₂N₂O₅, 413,1; tìm thấy 413,0.

Dữ liệu XRPD của I-7 được thể hiện trên Fig. 5 và trong Bảng 4.

Bảng 4: Dữ liệu XRPD I-7

Góc 2θ	Cường độ %
7,404	46
8,783	63,5
9,402	16,1
11,9	20,6
12,195	100
13,71	7,3
14,594	26,5
15,302	8,3
15,772	31
17,299	26,8
17,859	25,8
18,549	22,7
19,943	55,5
20,214	33,9
20,606	50
21,48	15,6
21,887	23
22,75	30,1
23,028	53,1
23,334	28,9
24,243	18,2
25,2	13,3
25,566	37,7
27,221	10
29,103	9,2
29,383	12,6

Ví dụ 8: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-6-oxo-1,3,2-đioxaborin an-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]benzamid (I-8)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino(2-oxoetan-2,1-điyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (S)-3-hydroxybutyric (0,0598g, 0,566mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-6-oxo-1,3,2-đioxaborinan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,225g, 95%). ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆, δ): 10,45 (s, 1H), 9,11 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,55 (m, 2H), 4,21 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 2,51 (m, 1H), 2,33 (dd, J₁ = 19,2 Hz, J = 2,7 Hz, 1H), 2,24 – 2,21 (m, 1H), 1,61 – 1,52 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 2H), 1,07 – 1,04 (m, 3H), 0,84 (m, 6H). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₄H₃₉BCl₂N₃O₅, 530,2; tìm thấy, 530,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₈H₂₂BCl₂N₂O₅, 427,1; tìm thấy, 427,1.

Ví dụ 9: Tổng hợp 2,5-điclo-N-(2-{{(1R)-1-(4,4-đimetyl-6-oxo-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metylbutyl}amino}-2-oxoetyl)benzamid (I-9)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino(2-oxoetan-2,1-điyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,260g, 0,253mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (S)-3-hydroxyisovaleric (0,0841g, 0,712mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-(2-{{(1R)-1-(4,4-đimetyl-6-oxo-1,3,2-đioxaborinan-2-yl)-3-metylbutyl}amino}-2-oxoetyl)benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,296g, 95%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₅H₄₁BCl₂N₃O₅, 544,3; tìm thấy, 544,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441,1; tìm thấy, 441,0.

Ví dụ 10: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-tert-butyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]-2,5-điclobenzamit (I-10)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (S)-2-hydroxy-3,3-dimetylbutyric (0,0712g, 0,553mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-tert-butyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]-2,5-điclobenzamit ở dạng chất rắn màu trắng (0,245g, 97%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+ Et₃N+H] tính cho C₂₆H₄₃BCl₂N₃O₅, 558,3; tìm thấy, 558,0. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅, 455,1; tìm thấy, 455,0.

Ví dụ 11: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isopropyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]benzamit (I-11)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit (S)-2-hydroxy-3-metylbutyric (0,0659g, 0,558mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isopropyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]benzamit ở dạng chất rắn màu trắng (0,246g, 99%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₁₉H₂₅BCl₂N₂NaO₅, 465,1; tìm thấy, 465,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₁₉H₂₄BCl₂N₂O₅, 441,1; tìm thấy, 441,0.

Ví dụ 12: Tổng hợp 2,5-điclo-N-[2-((1R)-1-[(4S)-4-isobutyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-metylbutyl}amino)-2-oxoetyl]benzamit (I-12)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamit) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit 2-hydroxyisocaproic (0,0752g, 0,569mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách

làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-[2-({(1R)-1-[(4S)-4-isobutyl-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]-3-methylbutyl}amino)-2-oxoethyl]benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,253g, 95%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₂₀H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 479,1; tìm thấy, 479,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₀H₂₆BCl₂N₂O₅, 455,1; tìm thấy 455,1.

Ví dụ 13: Tổng hợp 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl]amino}-2-oxoethyl)benzamid (I-13)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]}tris(2,5-điclobenzamid) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit salixylic (0,0758g, 0,549mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(4-oxo-4H-1,3,2-benzodioxaborinin-2-yl)butyl]amino}-2-oxoethyl)benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,198g, 78%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₂₁H₂₁BCl₂N₂NaO₅, 485,1; tìm thấy, 485,1. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₁H₂₀BCl₂N₂O₅, 461,1; tìm thấy, 461,0.

Dữ liệu XRPD của I-13 được thể hiện trên Fig. 6 và trong Bảng 5.

Bảng 5: Dữ liệu XRPD I-13

Góc 2θ	Cường độ %
6,784	88,1
8,372	100
11,855	66,6
13,18	85,2
14,118	7,7
14,546	19,3
15,614	9,6
16,123	19,3
16,417	14,1
16,738	7,7
17,29	43,7
19,05	17,4
19,28	28,9
19,726	52,1
20,401	60,8
20,591	37,6
21,233	43,7

21,658	16,7
22,029	18,6
22,718	30,9
23,557	41,5
24,236	22,2
24,717	62,1
25,309	26
25,648	13,5
26,186	69,1
26,653	17,4
26,995	36,3
27,956	25,4
28,898	8,4
29,47	8,7

Ví dụ 14: Tổng hợp 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(5-oxo-4,4-điphenyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)butyl]amino}-2-oxoetyl)benzamid (I-14)

Thêm dung dịch của N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino(2-oxoetan-2,1-điyl)}}tris(2,5-điclobenzamid) (0,200g, 0,195mmol) trong EtOAc (1,0mL) vào dung dịch của axit benzoic (0,126g, 0,552mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra 2,5-điclo-N-(2-{[(1R)-3-metyl-1-(5-oxo-4,4-điphenyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)butyl] amino}-2-oxoetyl)benzamid ở dạng chất rắn màu trắng (0,291g, 95%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₂₈H₂₇BCl₂N₂NaO₅, 575,1; tìm thấy, 575,2. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₈H₂₆BCl₂N₂O₅, 551,1; tìm thấy, 551,1.

Ví dụ 15: Tổng hợp axit 2,2'-{2-[(1R)-3-metyl-1-({(2S)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-ylcarbonyl)amino]propanoyl}amino)butyl]-5-oxo-1,3,2-đioxaborolan-4,4-điyl}điaxetic (I-15)

Thêm N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino [(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-điyl]})tripyrazin-2-carboxamid (0,500g, 0,455mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch của axit xitric (0,257g, 1,34mmol) trong EtOAc (7,4mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 74°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra axit 2,2'-{2-[(1R)-3-metyl-1-({(2S)-3-phenyl-2-[(pyrazin-2-

ylcarbonyl)amino]propanoyl}amino)butyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-

diyl}điàxetic ở dạng chất rắn màu trắng (0,730g, 99%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Et₃N+H] tính cho C₃₁H₄₅BN₅O₉, 642,3; tìm thấy, 642,2. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₅H₂₈BN₄O₉, 539,2; tìm thấy, 539,2.

Ví dụ 16: Tổng hợp N-[(1S)-1-benzyl-2-((1R)-3-metyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]pyrazin-2-carboxamit (I-16)

Thêm N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino [(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-điyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,178g, 0,162mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch của axit (R)-mandelic (0,0738g, 0,485mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch thu được đến khi nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 25°C và thu kết tủa tạo thành bằng cách lọc để tạo ra N-[(1S)-1-benzyl-2-((1R)-3-metyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]pyrazin-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng (0,195g, 80%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₂₇H₂₉BN₄NaO₅, 523,2; tìm thấy, 523,2. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₇H₂₈BN₄O₅, 499,2; tìm thấy, 499,2.

Ví dụ 17: Tổng hợp N-[(1S)-1-benzyl-2-((1R)-3-metyl-1-[(5R)-4-oxo-5-phenyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]pyrazin-2-carboxamit (I-17)

Thêm N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-điyl]imino [(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-điyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,179g, 0,163mmol) dưới dạng chất rắn vào dung dịch của axit (S)-3-hydroxybutyric (0,0509g, 0,489mmol) trong EtOAc (2,0mL) có nhiệt độ trong dung dịch là khoảng 60°C. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C và loại dung môi bằng cách làm bay hơi để tạo ra N-[(1S)-1-benzyl-2-((1R)-3-metyl-1-[(4S)-4-metyl-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-2-yl]butyl}amino)-2-oxoetyl]pyrazin-2-carboxamit ở dạng chất rắn màu trắng (0,213g, 96%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+Na] tính cho C₂₃H₂₉BN₄NaO₅, 475,2; tìm thấy, 475,2. MS (m/z) trong CH₃CN: [M-H] tính cho C₂₃H₂₈BN₄O₅, 451,2; tìm thấy, 451,1.

Ví dụ 18: Bào chế các chế phẩm của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) để cấp ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng

Chế phẩm A: Nạp 90mL nước và axit xitric monohydrat (0,08 g) vào bình sau đó thêm natri xitrat dihydrat (1,5 g) vào và khuấy đến khi hòa tan. Thêm axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2 (0,142 g) vào dung dịch này, và khuấy hỗn hợp cho đến khi thu được dung dịch. Thêm natri clorua (0,45 g) vào dung dịch này, và điều chỉnh độ pH đến pH 5,45 dùng HCl 2N. Điều chỉnh thể tích cuối cùng của dung dịch thu được thành 100mL bằng nước và lọc qua màng PES 0,2µm để tạo ra Chế phẩm A, sau đó được bảo quản tại -20°C.

Bào chế chế phẩm B giống như điều chế chế phẩm A, chỉ khác là điều chỉnh độ pH đến pH 6,2 bằng NaOH 2N.

Chế phẩm C: Nạp 90mL nước và axit xitric monohydrat (0,08 g) vào bình, sau đó thêm natri xitrat dihydrat (1,5 g), và propylen glycol (1,0 g) và khuấy đến khi hòa tan. Thêm axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2 (0,142 g) vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp đến khi thu được dung dịch. Điều chỉnh độ pH đến 6,2 bằng NaOH 2N, và điều chỉnh thể tích cuối cùng của dung dịch thu được thành 100mL bằng nước và lọc qua màng PES 0,2µm để tạo ra chế phẩm C, sau đó được bảo quản tại -20°C.

Ví dụ 19: Bào chế tại chỗ (in-situ) các chế phẩm của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) để cấp ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng

Chế phẩm tá dược gốc: Nạp khoảng 160mL nước và axit xitric monohydrat (0,714 g) vào bình và thêm natri xitrat dihydrat (2,24 g) vào, khuấy cho đến khi hòa tan hoàn toàn. Thêm propylen glycol (2,0 g) vào dung dịch này, khuấy hỗn hợp đến khi thu được dung dịch đồng nhất. Độ pH cuối của dung dịch là 5,14. Điều chỉnh trọng lượng cuối của dung dịch thu được thành 200g (giả thiết tỷ trọng là 1g/mL) bằng nước và lọc qua thiết bị lọc màng PES 0,2 µm và bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C.

Chế phẩm gốc (1mg/mL): Thêm 0,105 gam (độ tinh khiết xấp xỉ 95,4%) N,N',N''-{boroxin-2,4,6-triyltris[[[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino(2-oxoetan-2,1-diyl)]]}tris(2,5-điclobenzamid) vào bình. Thêm khoảng 90g chế phẩm tá dược gốc, và khuấy hỗn hợp thu được trong 48 giờ, bảo vệ khỏi tác động của ánh sáng. Độ pH cuối

là 5,12. Điều chỉnh trọng lượng cuối của dung dịch thu được thành 100g (giả thiết tỷ trọng là 1g/mL) bằng chế phẩm tá dược gốc và lọc qua thiết bị lọc màng PES 0,27 μ m và bảo quản ở nhiệt độ từ 2°C đến 8°C, tránh tác động của ánh sáng.

Chế phẩm D: Pha loãng chế phẩm gốc thành các nồng độ 0,05mg/mL và 0,1mg/mL bằng chế phẩm tá dược gốc trước khi sử dụng.

Chế phẩm E: Pha loãng chế phẩm gốc thành các nồng độ 0,05mg/mL và 0,1mg/mL bằng dung dịch natri clorua 0,9% trước khi sử dụng.

Ví dụ 20: Thử nghiệm Proteasom 20S

Thêm 25 μ L chất đệm thử nghiệm tại 37°C chứa hoạt chất PA28 của người (Boston Biochem, nồng độ cuối 12nM) và Ac-WLA-AMC (cơ chất chọn lọc β 5) (nồng độ cuối 15 μ M), vào 1 μ L hợp chất thử nghiệm, được hòa tan trong DMSO, trong đĩa vi chuẩn độ đen có 384-lỗ, sau đó thêm 25 μ L chất đệm thử nghiệm tại 37°C chứa proteasom 20S của người (Boston Biochem, nồng độ cuối 0,25nM). Đệm thử nghiệm gồm HEPES 20mM, EDTA 0,5mM và BSA 0,01%, pH 7,4. Sau đó chạy phản ứng trên đĩa đọc BMG Galaxy (37°C, kích thích ở bước sóng 380nm, phát xạ 460nm, độ nhạy 20). Tính phần trăm ức chế tương đối so với 0% ức chế (DMSO) và 100% ức chế (bortezomib 10 μ M).

Ví dụ 21: Thử nghiệm chống quá trình tăng sinh

HCT-116 (1000) hoặc các tế bào ung thư khác trong 100 μ L dịch nuôi cấy tế bào thích hợp (McCoy's 5A cho HCT-116, Invitrogen) bổ sung thêm 10% huyết thanh bào thai bê (In vitrogen) được gieo vào trong các lỗ của đĩa nuôi cấy tế bào 96 lỗ và được ủ qua đêm ở 37°C. Thêm các hợp chất thử nghiệm vào các lỗ và ủ các đĩa này trong 96 giờ ở 37°C. Thêm chất phản ứng MTT hoặc WST (10 μ L, Roche) vào mỗi lỗ ủ trong 4 giờ ở 37°C như được mô tả bởi hãng sản xuất. Khi dùng MTT, thuốc nhuộm đã chuyển hoá được hòa tan qua đêm theo hướng dẫn của nhà sản xuất (Roche). Đọc mật độ quang của mỗi lỗ tại 595nm (ban đầu) và 690nm (so sánh) với MTT và 450nm với WST bằng máy quang phổ (Molecular Devices). Khi dùng MTT, phải lấy giá trị mật độ quang so sánh trừ đi các giá trị đo tại bước sóng ban đầu. Tính phần trăm ức chế sử dụng các giá trị đo của đối chứng DMSO đặt là 100%.

Ví dụ 22: Mô hình khối u có hiệu quả *in vivo*

HCT-116 ($2-5 \times 10^6$) vừa phân li hoặc các tế bào ung thư khác trong 100 μ L môi trường RPMI-1640 (Sigma-Aldrich) được tiêm vô khuẩn vào vùng tiêm dưới da ở sườn sống lưng phải của chuột nhắt cái mang gen nude CD-1 (5-8 tuần tuổi, Charles River) bằng kim tiêm 1mL 26 3/8-ga (Becton Dickinson Ref#309625). Ngoài ra, một số mô hình ghép khác loài đòi hỏi phải có sự chuyển hàng loạt các đoạn khối u. Trong các trường hợp này, các đoạn nhỏ của mô khối u (xấp xỉ 1mm³) được cấy dưới da sườn sống lưng phải của chuột nhắt C.B-17/SCID (5-8 tuần tuổi, Charles River) được gây mê (hỗn hợp 3-5% isofluran/oxy) dùng dùi chọc hút 13-ga (Popper & Sons 7927). Bắt đầu từ ngày thứ 7 sau khi tiêm khối u được chủng được đo hai lần một tuần dùng thước kẹp đo bề dày (caliper vecnê). Tính thể tích khối u bằng các phương pháp chuẩn ($0,5 \times (\text{chiều dài} \times \text{chiều rộng}^2)$). Khi thể tích khối u đạt xấp xỉ 200mm³, chọn ngẫu nhiên chuột nhắt vào các nhóm điều trị và bắt đầu tiếp nhận điều trị thuốc. Quyết định liều và lịch điều trị cho mỗi thử nghiệm dựa trên các kết quả thu được trước đó từ các nghiên cứu dược động học/dược động lực học và liều tối đa được dung nạp. Nhóm đối chứng sẽ được nhận tá dược không chứa một loại thuốc nào. Thông thường, hợp chất thử nghiệm (100-200 μ L) được cấp trong tĩnh mạch (kim 27-ga), cấp qua đường miệng (kim nhồi 20-ga) hoặc tiêm dưới da (kim 27-ga) theo các liều lượng và lịch cấp khác nhau. Đo kích thước và trọng lượng khối u hai lần một tuần và dừng thử nghiệm khi khối u đối chứng xấp xỉ 2000mm³.

Ví dụ 23: Tổng hợp N-((S)-1-((R)-3-metyl-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinin-2-yl)butylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (I-19)

Trộn hỗn hợp chứa N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-diyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,250g, 0,228mmol) và axit salixylic (269,6mg, 0,68mmol) trong EtOAc (10mL). Gia nhiệt hỗn hợp để tạo thành dung dịch. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C. Thêm heptan (16mL). Chất trắng rắn được kết tủa từ dung dịch và hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Lọc hỗn dịch để thu được chất rắn N-((S)-1-((R)-3-metyl-1-(4-oxo-4H-benzo[d][1,3,2]dioxaborinin-2-yl)butylamino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)pyrazin-2-carboxamit (0,249g, 75%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+H]⁺ tính cho C₂₆H₂₈BN₄O₅, 487,2153; tìm thấy, 487,3.

Ví dụ 24: Tổng hợp axit 2-((S)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)axetic (I-20)

Trộn hỗn hợp chứa N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-diyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,500g, 0,455mmol) và axit L-malic (213,6mg, 0,55mmol) trong THF (5mL). Gia nhiệt hỗn hợp để tạo thành dung dịch. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C. Chất rắn trắng sẽ kết tủa từ dung dịch và hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Lọc hỗn dịch để thu được chất rắn axit 2-((S)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)axetic (0,625g, 95%). MS (m/z) trong CH₃CN: [M+H] tính cho C₂₃H₂₈BN₄O₇, 483,2051; tìm thấy, 483,2.

Ví dụ 25: Tổng hợp axit 2-((R)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)axetic (I-21)

Trộn hỗn hợp chứa N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-diyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,305g, 0,278mmol) và axit D-malic (130,3mg, 0,33mmol) trong axeton (3mL). Gia nhiệt hỗn hợp để tạo thành dung dịch. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C. Chất rắn trắng sẽ kết tủa từ dung dịch và hỗn dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 3 giờ. Lọc hỗn dịch để thu chất rắn axit 2-((R)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)axetic (0,410g, 100%). [M+H] tính cho C₂₃H₂₈BN₄O₇, 483,2051; tìm thấy, 483,2.

Ví dụ 26: Tổng hợp axit (R)-2-hydroxy-2-((R)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)axetic (I-22)

Trộn hỗn hợp chứa N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-diyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,270g, 0,246mmol) và axit L-tartric (149,5mg, 0,33mmol) trong axeton (3mL). Gia nhiệt hỗn hợp để tạo thành dung dịch. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C. Thêm heptan (2,5mL). Chất rắn trắng sẽ kết tủa từ dung dịch và huyền phù đặc thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1,5 giờ. Lọc huyền phù đặc để thu chất rắn axit (R)-2-hydroxy-2-((R)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-

(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic (0,388 g), mà còn chứa cả chất đime. MS (m/z) trong CH₃CN: [M+H] tính cho C₂₃H₂₈BN₄O₈, 499,2000; tìm thấy, 499,2.

Ví dụ 27: Tổng hợp axit (S)-2-hydroxy-2-((S)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic (I-23)

Trộn hỗn hợp chứa N,N',N''-(boroxin-2,4,6-triyltris{[(1R)-3-metylbutan-1,1-diyl]imino[(2S)-1-oxo-3-phenylpropan-1,2-diyl]})tripyrazin-2-carboxamit (0,180g, 0,164mmol) và axit D-tartric (147,5mg, 0,33mmol) trong axeton (4mL). Gia nhiệt hỗn hợp để tạo thành dung dịch. Làm nguội tự do dung dịch đến khi nhiệt độ trong dung dịch khoảng 25°C. Thêm heptan (8mL). Làm bay hơi hỗn hợp để tạo ra axit (S)-2-hydroxy-2-((S)-2-((R)-3-metyl-1-((S)-3-phenyl-2-(pyrazin-2-carboxamido)propanamido)butyl)-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4-yl)acetic (0,447 g) mà còn chứa cả chất đime. MS (m/z) trong CH₃CN: [M+H] tính cho C₂₃H₂₈BN₄O₈, 499,2000; tìm thấy, 499,2.

Ví dụ 28: Dược phẩm 1

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 7 dưới đây.

Bảng 7: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,29
Vi tinh thể xenluloza (độ ẩm thấp)	Chất độn	89,71
Tổng trọng lượng viên nang, mg		90,00
Viên nang trắng đục Kích thước 4		

Ví dụ 29: Dược phẩm 2

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 8 dưới đây.

Bảng 8: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,29
Vi tinh thể xenluloza được silic hóa	Chất độn	109,71
Tổng trọng lượng viên nang, mg		110,00
Viên nang trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 30: Dược phẩm 3

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 9 dưới đây.

Bảng 9: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,29
Vi tinh thể xenluloza (độ ẩm thấp)	Chất độn	88,81
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,90
Tổng trọng lượng viên nang, mg		90,00
Viên nang trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 31: Dược phẩm 4

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 10 dưới đây.

Bảng 10: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,29
Vi tinh thể xenluloza	Chất độn	78,91
Magie stearat	Chất bôi trơn	0,80
Tổng trọng lượng viên nang, mg		80,00
Viên nang trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 32: Dược phẩm 5

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 11 dưới đây.

Bảng 11: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,29
Vi tinh thể xenluloza (độ ẩm thấp)	Chất độn	84,71
Tổng trọng lượng viên nang, mg		85,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 33: Dược phẩm 6

Thành phần của hỗn hợp viên nang được cho trong Bảng 12 dưới đây.

Bảng 12: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,72
Vi tinh thể xenluloza (độ ẩm thấp)	Chất độn	119,28
Tổng trọng lượng viên nang, mg		120,00
Viên nang xanh lá cây đậm kích thước 3		

Ví dụ 34: Dược phẩm 7

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 13 dưới đây.

Bảng 13: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		2,89
Vi tinh thể xenluloza (độ ẩm thấp)	Chất độn	147,11
Tổng trọng lượng viên nang, mg		150,00
Viên nang gelatin màu da cam Thụy Điển kích thước 2		

Ví dụ 35: Dược phẩm 8

Thành phần của dược phẩm được cho trong Bảng 14 dưới đây.

Bảng 14: Thành phần của một mẻ

Thứ tự	Hợp phần	g/mẻ	mg/viên nang
1	Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2	7,06	0,30
2	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	100	4,25
3	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	192,9	8,20
4	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	300	12,75
5	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	500	21,25
6	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	900	38,25
	Tổng trọng lượng	2000,0	85,00
	Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Bào chế một mẻ theo quy trình sau:

Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #2) qua sàng 40 micromet.

Cho vật liệu được sàng từ bước 1) vào máy trộn PK và trộn trong 2 phút.

Cân hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 đã được sàng qua sàng 60 micromet (Mục #1).

Gộp hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 thu được từ bước 3), và vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #3) trong túi polyetylen, và lắc túi polyetylen này; sau đó cho các thành phần có trong túi polyetylen đi qua sàng 40 micromet dùng trong bước 1).

Cho vật liệu thu được từ bước 4) vào máy trộn PK và trộn trong 15 phút.

Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #4) qua sàng 40 micromet, sau đó chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong bước 4) và lắc túi polyetylen.

Cho vật liệu thu được từ bước 6) vào máy trộn PK, mà vẫn chứa vật liệu thu được từ bước 5) và trộn trong 10 phút.

Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #5) qua sàng 40 micromet, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong các bước 4) và 6), và lắc túi polyetylen.

Cho vật liệu thu được từ bước 8) vào máy trộn PK, mà vẫn chứa vật liệu thu được từ bước 5) và bước 7) và trộn trong 10 phút.

Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #6) qua sàng 40 micromet, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong các bước 4) và 6), và 8), và lắc túi polyetylen.

Cho vật liệu thu được từ bước 10) vào máy trộn PK, mà vẫn chứa vật liệu thu được từ bước 5) và bước 7) và bước 9), và trộn trong 10 phút.

Tạo viên nang từ vật liệu thu được từ máy trộn ở dạng viên nang gelatin trắng đục kích thước 4 bằng hệ In -Cap.

Khử bụi viên nang, và phân loại theo trọng lượng.

Ví dụ 36: Dược phẩm 9

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 15 dưới đây.

Bảng 15: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Tinh bột được keo hoá sơ bộ (Tinh bột 1500)	Chất độn	122,825
Bột đá tan	Chất hỗ trợ dòng	1,25
Magie Stearat	Chất bôi trơn	0,625
Tổng trọng lượng viên nang, mg		125,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 37: Dược phẩm 10

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 16 dưới đây.

Bảng 16: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Tinh bột được keo hoá sơ bộ (Tinh bột 1500)	Chất độn	124,7
Tổng trọng lượng viên nang, mg		125,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 38: Dược phẩm 11

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 17 dưới đây.

Bảng 17: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Vi tinh thể xenluloza (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	Chất độn	124,7
Bột đá tan	Chất hỗ trợ dòng	1,25
Tổng trọng lượng viên nang, mg		125,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 39: Dược phẩm 12

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 18 dưới đây.

Bảng 18: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Vi tinh thể xenluloza (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	Chất độn	89,25
Magie Stearat	Chất bôi trơn	0,45
Tổng trọng lượng viên nang, mg		90,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 40: Dược phẩm 13

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 19 dưới đây.

Bảng 19: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Vi tinh thể xenluloza (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	Chất độn	88,35
Bột đá tan	Chất hỗ trợ dòng	0,9
Magie Stearat	Chất bôi trơn	0,45
Tổng trọng lượng viên nang, mg		90,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 41: Dược phẩm 14

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 20 dưới đây.

Bảng 20: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Vi tinh thể xenluloza (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	Chất độn	51,15
Bột đá tan	Chất hỗ trợ dòng	0,98
Magie Stearat	Chất bôi trơn	0,49
Tinh bột được keo hoá sơ bộ (Starcap)		45,08
Tổng trọng lượng viên nang, mg		98,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 42: Dược phẩm 15

Thành phần của viên nang được cho trong Bảng 21 dưới đây.

Bảng 21: Thành phần viên nang

Hợp phần	Chức năng	mg/viên nang
Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2		0,3
Vi tinh thể xenluloza (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	Chất độn	61,65
Bột đá tan	Chất hỗ trợ dòng	1,18
Magie Stearat	Chất bôi trơn	0,59
Tinh bột Natri Glycolat (Explotab)		54,28
Tổng trọng lượng viên nang, mg		118,00
Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Ví dụ 43: Dược phẩm 16

Thành phần của một mẻ được cho trong Bảng 22 dưới đây.

Bảng 22: Thành phần mẻ

Thứ tự	Hợp phần	g/Mẻ	mg/viên nang
1	Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2	0,33	0,30
2	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	5,00	4,50
3	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	8,17	7,35
4	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	14,00	12,60
5	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	25,00	22,50
6	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	44,00	39,60
7	Bột đá tan	1,00	0,90
8	Natri Xitrat	2,00	1,80
9	Magie Stearat	0,50	0,45
	Tổng trọng lượng	100,00	90,00
	Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Điều chế một mẻ theo qui trình sau:

- 1) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #2) qua sàng 40 micromet.
- 2) Cho vật liệu được sàng từ bước 1) vào máy trộn PK và trộn trong 2 phút.
- 3) Cân hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 đã được sàng qua sàng 60 micromet (Mục #1).
- 4) Gộp hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 thu được từ bước 3), và vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #3) trong túi polyetylen, và lắc túi polyetylen này; sau đó cho các thành phần có trong túi đi qua sàng 40 micromet được sử dụng trong bước 1).
- 5) Cho vật liệu thu được từ bước 4) vào máy trộn PK và trộn trong 15 phút.
- 6) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #4) qua sàng 40 micromet, sau đó chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong bước 4) và lắc túi polyetylen này.
- 7) Sàng bột đá tan (Mục #7), và Natri Xitrat (Mục #8) qua sàng 40 micromet.
- 8) Cho vật liệu thu được từ bước 6) và 7) vào máy trộn PK, mà vẫn chứa vật liệu thu được từ bước 5) và trộn trong 10 phút.
- 9) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #5) qua sàng 40 micromet, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong các bước 4) và 6), và lắc túi polyetylen.
- 10) Cho vật liệu thu được từ bước 9) vào máy trộn PK, mà vẫn đang chứa vật liệu thu được từ bước 5) và bước 8) và trộn trong 10 phút.
- 11) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #6) qua sàng 40 micromet, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong các bước 4), 6), và 9), và lắc túi polyetylen.
- 12) Cho vật liệu thu được từ bước 11) vào máy trộn PK, mà vẫn đang chứa vật liệu thu được từ bước 5), bước 8) và bước 10), và trộn trong 10 phút.
- 13) Sàng Magie Stearat (Mục #9) qua sàng 40 micromet.
- 14) Cho vật liệu thu được từ bước 13) vào máy trộn PK, mà vẫn đang chứa vật liệu thu được từ bước 5), bước 8), bước 10) và 12), và trộn trong 5 phút.
- 15) Tạo viên nang từ vật liệu thu được từ máy trộn ở dạng viên nang gelatin trắng đục kích thước 4 bằng hệ Profill.

16) Khử bụi viên nang, và phân loại trọng lượng.

Ví dụ 44: Dược phẩm 17

Thành phần của mẻ được cho trong Bảng 23 dưới đây.

Bảng 23: Thành phần mẻ

Thứ tự	Hợp phần	g/mẻ	mg/viên nang
1	Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2	7,06	0,30
2	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	4,94	0,21
3	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	25,00	1,06
4	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	53,00	2,25
5	Bột đá tan	10,00	0,43
6	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	90	3,83
7	Bột đá tan	30	1,28
8	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	170	7,23
9	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	300	12,75
10	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	500	21,25
11	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	800	34
12	Magie Stearat	10	0,43
	Tổng trọng lượng	2000	85
	Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Điều chế một mẻ theo qui trình sau:

- 1) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #2) qua sàng 40 micromet.

- 2) Cho vật liệu được sàng từ bước 1) vào máy trộn PK và trộn trong 2 phút.
- 3) Cân hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 đã được sàng qua sàng 60 micromet (Mục #1).
- 4) Gộp hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 thu được từ bước 3), và vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #3) trong túi polyetylen, và lắc túi polyetylen này; sau đó cho các thành phần có trong túi đi qua sàng 40 micromet được sử dụng trong bước 1).
- 5) Cho vật liệu thu được từ bước 4) vào máy trộn PK và trộn trong 30 phút.
- 6) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #4) và bột đá tan (Mục#5) qua sàng 40 micromet.
- 7) Cho vật liệu thu được từ bước 6) vào máy trộn PK, mà vẫn đang chứa vật liệu thu được từ bước 5) và trộn trong 15 phút.
- 8) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #6) qua sàng 40 micromet, cho vào máy trộn PK thứ hai lớn hơn, và trộn trong 2 phút.
- 9) Trút hết mọi chất trong máy trộn PK nhỏ thu được ở các bước 5) và 7) vào túi polyetylen, và sau đó chuyển vào máy trộn PK lớn hơn ở bước 8).
- 10) Sàng bột đá tan (Mục #7) và vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục#8) qua sàng 40 micromet.
- 11) Thêm một nửa lượng thu được từ bước 10) vào máy trộn PK nhỏ ở bước 5) và 7), trộn trong 3 phút, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong bước 9), và lắc túi polyetylen.
- 12) Cho vật liệu thu được từ bước 11) vào máy trộn PK lớn, mà vẫn đang chứa vật liệu của bước 8) và 9).
- 13) Thêm nửa thứ hai của vật liệu thu được từ bước 10) vào máy trộn PK nhỏ ở các bước 5), 7), và 11), trộn trong 3 phút, rồi chuyển vào túi polyetylen sử dụng trong các bước 9) và 11), và lắc túi polyetylen.
- 14) Cho thêm vật liệu ở bước 13) vào máy trộn PK lớn vẫn đang chứa vật liệu ở các bước 8), 9), và 12), và trộn trong 10 phút.
- 15) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #9) qua sàng 40 micromet, chuyển vào túi polyetylen được sử dụng trong các bước 9), 11), và 13), và lắc túi polyetylen.

- 16) Cho thêm vật liệu thu được từ bước 15) vào máy trộn PK lớn vẫn đang chứa vật liệu ở các bước 8), 9), 12) và 14), và trộn trong 10 phút.
- 17) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #10) qua sàng 40 micromet.
- 18) Cho thêm vật liệu thu được từ bước 17) vào máy trộn PK lớn vẫn đang chứa vật liệu ở các bước 8), 9), 12), 14) và 16), và trộn trong 10 phút.
- 19) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #11) qua sàng 40 micromet.
- 20) Cho thêm vật liệu thu được từ bước 19) vào máy trộn PK lớn vẫn đang chứa vật liệu ở các bước 8), 9), 12), 14), 16), và 18), và trộn trong 10 phút.
- 21) Sàng Magie Stearat (Mục #12) qua sàng 40 micromet.
- 22) Cho thêm vật liệu thu được từ bước 21) vào máy trộn PK lớn vẫn đang chứa vật liệu ở các bước 8), 9), 12), 14), 16), 18) và 20), và trộn trong 5 phút.
- 23) Tạo viên nang gelatin trắng đục kích thước 4 từ vật liệu thu được từ máy trộn bằng hệ Incap.
- 24) Khử bụi và phân loại theo trọng lượng viên nang.

Ví dụ 45: Dược phẩm 18

Thành phần của mẻ được cho trong Bảng 24 dưới đây.

Bảng 24: Thành phần mẻ

Thứ tự	Hợp phần	g/mẻ	mg/viên nang
1	Hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2	3,53	0,30
2	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	496,5	4,50
3	Vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp)	500	7,35
	Tổng trọng lượng	1000	85
	Viên nang gelatin trắng đục kích thước 4		

Điều chế mẻ theo qui trình sau:

- 1) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #2) qua sàng 40 micromet và cho vào thiết bị khuấy trộn tốc độ cao.

- 2) Sàng hợp chất có công thức (I-1) Dạng 2 qua sàng 60 micromet, cân (Mục #1) và cho vào thiết bị trộn độ trượt cao dùng ở bước 1).
- 3) Sàng vi tinh thể xenluloza, NF (Emcocel® XLM90; độ ẩm thấp) (Mục #3) qua sàng 40 micromet và cho vào thiết bị khuấy trộn tốc độ cao dùng ở các bước 1) và 2).
- 4) Chạy thiết bị khuấy trộn tốc độ cao dùng ở các bước 1), 2), và 3) trong 4 phút.
- 5) Tạo viên nang gelatin trắng đục kích thước 4 từ vật liệu thu được từ máy trộn bằng hệ Incap.
- 6) Khử bụi và phân loại theo trọng lượng viên nang.

Ví dụ 46: Bột đông khô nhanh 1

Bào chế dung dịch của 40% rượu tert-butylic /60% nước dùng để tiệt trùng trong một bình chứa sạch bằng cách đun nóng lượng cần thiết của rượu tert-butylic đến 35°C và thêm nước dùng để tiệt trùng vào. Làm nguội dung dịch về 15-30°C. Thêm lượng cần thiết (60% của toàn mẻ) của dung dịch rượu tert-butylic /nước vào bình trộn trước. Giữ lại khoảng 40% dung dịch để rửa. Thêm axit xitric (30% của mẻ) vào bình trộn trước và khuấy. Rửa bình bằng dung dịch rượu tert-butylic /nước được giữ lại, và đổ nước rửa vào bình trộn trước. Khuấy hỗn hợp tới khi axit xitric hòa tan hoàn toàn. Thêm natri xitrat (30% của mẻ) vào bình trộn trước và khuấy. Rửa bình bằng phần dung dịch rượu tert-butylic /nước được giữ lại, và đổ nước rửa vào bình trộn trước. Khuấy hỗn hợp tới khi natri xitrat hòa tan hoàn toàn. Thêm axit N-(2-pyrazin)cacboxyl-L-phenyl-L-leuxin boronic (VIII-15) vào bình trộn trước và khuấy. Rửa bình bằng phần dung dịch rượu tert-butylic /nước được giữ lại, và đổ nước rửa vào bình trộn trước. Khuấy hỗn hợp tới khi axit boronic hòa tan hoàn toàn. Chuyển hỗn hợp axit xitric, natri xitrat, và axit boronic từ bình trộn trước vào bình trộn chính. Rửa bình trộn trước bằng nước để tiệt trùng và đổ nước rửa vào bình trộn chính. Thêm axit xitric (70% của mẻ) vào bình trộn chính. Rửa bình bằng nước, và đổ nước rửa vào bình trộn chính. Khuấy hỗn hợp đến khi axit xitric hòa tan hoàn toàn. Thêm natri xitrat (70% của mẻ) vào bình trộn chính và khuấy. Rửa bình bằng nước, và đổ nước rửa vào bình trộn trước. Khuấy hỗn hợp đến khi natri xitrat hòa tan hoàn toàn. Thêm glyxin vào bình trộn chính và rửa glyxin dư bằng nước, và đổ nước rửa vào bình trộn chính. Khuấy hỗn hợp đến khi glyxin được hòa tan hoàn toàn. Thêm lượng nước vừa đủ vào để giảm tổng hàm lượng rượu về 4,7% thể tích/thể tích. Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc 0,22µm. Cho các phần

bằng nhau của dung dịch lọc vào trong các lọ nhỏ. Đóng kín lọ nhỏ bằng nút đông khô nhanh và đặt vào các ngăn trong buồng đông khô nhanh được duy trì ở 20°C. Làm lạnh buồng đông khô nhanh về -45°C với tốc độ giảm nhiệt phù hợp và giữ tại nhiệt độ đó trong 200 phút. Làm ấm buồng ấm đến -20°C với tốc độ nhiệt thích hợp và duy trì ở nhiệt độ này trong 480 phút. Làm lạnh lại buồng về -45°C với tốc độ nhiệt thích hợp và duy trì ở nhiệt độ này. Sau 200 phút, làm chân không buồng đông khô nhanh, và điều chỉnh áp suất buồng đến 150 micromet bằng nitơ. Làm ấm buồng đến -25°C bằng tốc độ nhiệt phù hợp và giữ nhiệt độ này trong 3000 phút. Sau mỗi sản phẩm khi cặp nhiệt điện đọc -25°C hoặc ấm hơn, buồng sẽ được làm ấm đến 27°C và được duy trì ở nhiệt độ này trong 600 phút. Tại cuối mỗi chu trình làm khô, hồi phục lại áp suất buồng bằng nitơ, đóng kín các lọ nhỏ lại và lấy ra khỏi buồng. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 52mM, glyxin 3%, rượu tert-butylic 4,7% (như thể hiện cho trong Bảng 25 dưới đây).

Bảng 25: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (VIII-15)	0,001g	2,6	0,300g	3,5mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,00382 g	18,2	1,147 g	13,37 mg
3	Natri xitrat dihydrat, USP, EP	0,00994 g	33,8	2,982 g	34,79 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5	Rượu tert-butylic, hạng ACS	không áp dụng	không áp dụng	14,1 mL	0,1645 mL
6	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
7	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	300 mL	3,5 mL
8	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	5,08	không áp dụng

Ví dụ 47: Bột đông khô nhanh 2

Bào chế bột đông khô này theo như mô tả trong ví dụ 46. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 52mM; glyxin 3%; và rượu tert-butylic 4,7% (như được thể hiện trong Bảng 26 dưới đây).

Bảng 26: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,300 g	3,5 mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3	Natri xitrat dihydrat, USP, EP	0,0129 g	44,0	3,882 g	45,15 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5	Rượu tert-butylic, hạng ACS	không áp dụng	không áp dụng	14,1 mL	0,1645 mL
6	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
7	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	300 mL	3,5 mL
8	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	5,84	không áp dụng

Ví dụ 48: Bột đông khô nhanh 3

Bào chế chế phẩm theo như mô tả trong Ví dụ 46, chỉ thay đổi chu trình đông khô nhanh. Đóng kín các lọ nhỏ bằng nút đông khô nhanh và đặt vào các ngăn của buồng đông lạnh được duy trì nhiệt độ ở 20°C. Làm lạnh buồng đông khô nhanh về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 200 phút. Làm ấm buồng lên -20°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ nhiệt độ này trong 480 phút. Làm lạnh buồng về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và duy trì nhiệt độ này. Sau 200 phút, làm chân không buồng đông lạnh và điều chỉnh áp suất buồng thành 150 micromet bằng nitơ. Làm ấm buồng đến -15°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 2700 phút. Sau mỗi sản phẩm khi cặp nhiệt điện đọc giá trị -15°C hoặc ấm hơn, buồng được làm ấm đến 37°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 300 phút. Tại cuối mỗi chu trình làm khô, hồi phục lại áp suất buồng bằng nitơ, đóng kín các lọ nhỏ lại và lấy ra khỏi buồng. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 52mM, glyxin 3%, rượu tert-butylic 4,7% (như thể hiện cho trong Bảng 27 dưới đây).

Bảng 27: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (VIII-15)	0,001 g	2,6	1,0 g	3,5 mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,00382 g	18,2	3,82 g	13,37 mg
3	Natri xitrat dihydrat, USP, EP	0,00994 g	33,8	9,94 g	34,79 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	30,0 g	105 mg
5	Rượu tert-butylic, hạng ACS	không áp dụng	không áp dụng	47,0 mL	0,1645 mL
6	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
7	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	1000 mL	3,5 mL
8	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	5,05	không áp dụng

Ví dụ 49: Bột đông khô nhanh 4

Đổ nước để tiêm vào bình sạch. Thêm axit xitric và natri xitrat vào và khuấy đến tan. Thêm axit N-(2-pyrazin)cacbonyl-L-phenyl-L-leuxin boronic (VIII-15) vào dung dịch này, và khuấy đến tan. Thêm glyxin vào bình và rửa glyxin dư bằng nước, và đổ nước rửa vào bình trộn chính. Khuấy hỗn hợp cho đến khi glyxin tan hoàn toàn. Thêm nước vào đến thể tích mẻ. Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc 0,22µm. Cho các phần bằng nhau của dung dịch lọc vào trong các lọ nhỏ. Đóng kín các lọ nhỏ bằng nút đông khô nhanh và đặt vào các ngăn trong buồng đông khô nhanh được duy trì ở 20°C. Làm lạnh buồng đông khô nhanh về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 200 phút. Làm ấm buồng lên -20°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ nhiệt độ này trong 480 phút. Làm lạnh buồng về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và duy trì nhiệt độ này. Sau 200 phút, làm chân không buồng đông lạnh và điều chỉnh áp suất buồng thành 150 micromet bằng nitơ. Làm ấm buồng đến -25°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 3000 phút. Sau mỗi sản phẩm khi cặp nhiệt điện đọc giá trị -25°C hoặc ấm hơn, buồng được làm ấm đến 27°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 600 phút. Tại cuối mỗi chu trình làm khô, hồi phục lại áp suất buồng bằng nitơ, đóng kín các lọ nhỏ lại và lấy ra khỏi buồng. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 52mM, glyxin 3% (như thể hiện cho trong Bảng 28 dưới đây).

Bảng 28: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,004097 g	19,5	1,229 g	14,34 mg
3	Natri xitrat đihydrat, USP, EP	0,009557 g	32,5	2,867 g	33,45 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
6	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	300 mL	3,5 mL
7	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	4,90	không áp dụng

Ví dụ 50: Bột đông khô nhanh 5

Bào chế bột đông khô nhanh như mô tả trong Ví dụ 49. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 52mM; và glyxin 3% (như thể hiện cho trong Bảng 29 dưới đây). Trong ví dụ này, độ pH của dung dịch tiền đông khô nhanh được điều chỉnh đến độ pH cuối đo được bằng cách thêm HCl 2N.

Bảng 29: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (VIII-15)	0,001 g	2,6	0,30 g	3,5 mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,00168 g	8,0	0,504 g	5,88 mg
3	Natri xitrat đihydrat, USP, EP	0,01294 g	44,0	3,882 g	45,29 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	9,0 g	105 mg
5	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
6	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	300 mL	3,5 mL
7	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	5,84	không áp dụng

Ví dụ 50: Bột đông khô nhanh 6

Đổ nước để tiêm vào bình sạch. Thêm axit xitric và natri xitrat vào và khuấy đến tan. Thêm axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-điclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-đioxaborinan-4-carboxylic (I-1) vào dung dịch này, và khuấy đến tan. Thêm glyxin vào bình và rửa glyxin dư bằng nước, và đổ nước rửa vào bình trộn chính. Khuấy hỗn hợp cho đến khi glyxin tan hoàn toàn. Thêm đủ nước vào đến thể tích mẻ. Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc 0,22 μm . Cho các phần bằng nhau của dung dịch lọc vào trong các lọ nhỏ vô trùng. Đóng kín các lọ nhỏ bằng nút đông khô nhanh và đặt vào các ngăn trong buồng đông khô nhanh được duy trì ở 20°C. Làm lạnh buồng đông khô nhanh về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 200 phút. Làm ấm buồng lên -20°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ nhiệt độ này trong 480 phút. Làm lạnh buồng về -45°C với tốc độ nhiệt phù hợp và duy trì nhiệt độ này. Sau 200 phút, làm chân không buồng đông lạnh và điều chỉnh áp suất buồng thành 150 micromet bằng nitơ. Làm ấm buồng đến -25°C với tốc độ nhiệt phù hợp và giữ ở nhiệt độ này trong 3000 phút. Sau mỗi sản phẩm khi cặp nhiệt điện đọc giá trị -25°C hoặc ấm hơn, buồng được làm ấm đến 27°C và duy trì ở nhiệt độ này trong 600 phút. Tại cuối mỗi chu trình làm khô, hồi phục lại áp suất buồng bằng nitơ, đẩy kín các lọ nhỏ lại và lấy ra khỏi buồng. Dung dịch tiền đông khô nhanh chứa: xitrat 55mM, glyxin 3% (như thể hiện cho trong Bảng 30 dưới đây).

Bảng 30: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (I-1) (biểu diễn bằng lượng hợp chất (VIII-1))	0,001 g	2,75	0,50 g	3,5 mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,0012 g	5,5	0,578 g	4,2 mg
3	Natri xitrat đihydrat, USP, EP	0,0147 g	49,5	7,279 g	51,45 mg
4	Glyxin, USP, EP	0,03 g	399,6	15,0 g	105 mg
5	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
6	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	500 mL	3,5 mL

Ví dụ 51: Hòa tan lại bột đông khô nhanh

Bột đông khô nhanh (ví dụ như được bào chế ở các Ví dụ 46-50) được phân tích bằng các phương pháp XRPD, DSC, sắc ký khí, và Karl Fisher để kiểm tra cấu trúc, độ ổn định bánh, dung môi dư và độ ẩm dư, tương ứng. Bột đông khô nhanh được hoàn nguyên vào một lượng nước vô trùng thích hợp cho tiêm hoặc dung dịch natri clorua vô trùng 0,9% cho tiêm. Phân tích các dung dịch hòa tan lại bằng HPLC, và NMR, để kiểm tra độ tinh khiết, và phân trăm este.

Ví dụ 52: Bào chế các chế phẩm của axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxabinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2 để cấp ngoài đường tiêu hóa hoặc qua đường miệng

Đổ nước để tiêm vào bình sạch. Thêm axit xitric monohydrat và natri xitrat dihydrat vào và khuấy đến tan. Thêm axit 4-(R,S)-(carboxymetyl)-2-((R)-1-(2-(2,5-diclobenzamido)axetamido)-3-metylbutyl)-6-oxo-1,3,2-dioxaborinan-4-carboxylic (I-1) Dạng 2 vào dung dịch này, và khuấy nhận được dung dịch. Thêm natri clorua vào dung dịch này và khuấy hỗn hợp đến khi tan hoàn toàn. Thêm nước vào đến thể tích mẻ. Lọc hỗn hợp qua thiết bị lọc 0,2µm. Cho các phần bằng nhau của dung dịch lọc vào trong các lọ nhỏ vô trùng. Đậy kín lọ bằng nút đông khô nhanh và bảo quản ở -20°C. Thành phần của mẻ và của lọ nhỏ được nêu dưới đây trong Bảng 31.

Bảng 31: Thành phần mẻ

STT	Hợp phần	Khối lượng/mL	mM	Mẻ	Khối lượng/lọ
1	Hợp chất (I-1) (biểu diễn bằng lượng hợp chất (VIII-1))	0,001g	2,75	20g	3,3mg
2	Axit xitric monohydrat USP, EP	0,0012g	5,5	23,198g	3,282mg
3	Natri xitrat dihydrat, USP, EP	0,0147g	49,5	291,183g	48,05mg
4	Natri clorua, USP, EP	0,0045g	77	89,991g	14,85mg
5	Nước dùng để tiêm, USP/EP	không áp dụng	không áp dụng	Thêm vào đến thể tích mẻ	không áp dụng
6	Tổng thể tích	không áp dụng	không áp dụng	20 L	3,3mL
7	Độ pH cuối đo được	không áp dụng	không áp dụng	5,72	không áp dụng

Ví dụ 53: Phương pháp phân tích thử nghiệm 1

Sử dụng HPLC pha ngược dùng cột C8 ở 25°C và bộ dò tia cực tím (UV) ở bước sóng 225nm.

Pha động: Hệ gradien bắt đầu từ 85% pha động A (0,01% axit trifloaxetic trong nước) và 15% pha động B (0,01% axit trifloaxetic trong axetonitril) và kết thúc ở 75% pha động B sau 40 phút.

Chuẩn bị mẫu thử nghiệm bằng cách hoà tan các thành phần của viên nang trong chất pha loãng axetonitril: đệm xitrat 20mM với tỷ lệ là 15:85 (thể tích/thể tích). Trong các điều kiện đó, hợp chất có công thức (I-1) thủy phân hoàn toàn phần este xitrat của phân tử để tạo thành hợp chất có công thức (VIII-1) với tỉ lệ phân tử 1:1. Sự có mặt của hợp chất có công thức (VIII-I) trong mẫu thử nghiệm được xác nhận bằng cách so sánh thời gian lưu của mẫu với thời gian lưu của mẫu chuẩn. Tính lượng hợp chất có công thức (VIII-1) có trong mẫu từ diện tích pic, dựa trên việc so sánh trọng lượng trên trọng lượng có tính đến hệ số chuyển khối lượng phân tử, với diện tích pic của chất chuẩn so sánh. Chất chuẩn so sánh được sử dụng là lượng đã biết của hợp chất có công thức (I-1), có độ tinh khiết đã biết, được điều chế trong cùng điều kiện thủy phân với mẫu thử nghiệm. Giới hạn định lượng của phương pháp là 0,05% và giới hạn phát hiện được tính là 0,02%.

Ví dụ 54: Phương pháp phân tích thử nghiệm 2

Sử dụng HPLC pha thường, rửa giải isocratic (đẳng nồng độ) với pha động là THF/n-Hexan/TFA có tỷ lệ 40/60/0,1 (thể tích/thể tích/) trên cột HPLC xyano ở 25°C trong 8 phút, bộ dò UV ở bước sóng 230nm.

Chuẩn bị mẫu thử nghiệm bằng cách hoà tan viên nang trong THF/n-Hexan với tỷ lệ là 40/60 (thể tích/thể tích). Trong các điều kiện này, hợp chất có công thức (I-1) không bị thủy phân thành hợp chất có công thức (VIII-1). Lượng hợp chất có công thức (VIII-1) có trong mẫu được tính từ diện tích pic, dựa trên việc so sánh trọng lượng trên trọng lượng có tính đến cả hệ số chuyển khối lượng phân tử, với diện tích pic của chất chuẩn so sánh. Chất chuẩn so sánh được sử dụng là lượng đã biết của hợp chất có công thức (VIII-1), có độ tinh khiết đã biết, được điều chế trong cùng điều kiện thủy phân với mẫu thử nghiệm. Giới hạn định lượng của phương pháp cho hợp chất (I-1) là 0,2%.

Để tính lượng hợp chất có công thức (I-1) có trong mẫu thử nghiệm, cả hai Phương pháp phân tích thử nghiệm 1 và Phương pháp phân tích thử nghiệm 2 đều được sử dụng. Phương pháp phân tích thử nghiệm 1 được sử dụng để tính lượng, theo trọng lượng, của hợp chất có công thức (VIII-1) có trong mẫu thử nghiệm chứa hợp chất có công thức (I-1). Phương pháp phân tích thử nghiệm 2 được sử dụng để tính lượng của hợp chất có công thức (VIII-1) có mặt trong mẫu của hợp chất có công thức (I-1), thu được khi không bị thủy phân.

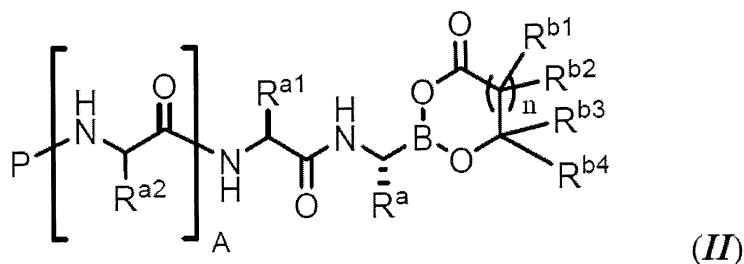
Lượng hợp chất có công thức (VIII-1) thu được từ Phương pháp phân tích thử nghiệm 1 trừ đi lượng hợp chất có công thức (VIII-1) thu được từ Phương pháp phân tích thử nghiệm 2 sẽ cho lượng hợp chất có công thức (VIII-1) tạo thành do sự thủy phân của hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong mẫu thử nghiệm. Dựa trên tỷ lệ phân tử 1:1, từ khối lượng phân tử sẽ tính được lượng hợp chất có công thức (I-1) có mặt trong mẫu thử nghiệm.

Trong khi sáng chế đã mô tả tương đối chi tiết ở trên để được hiểu và làm sáng tỏ, các phương án cụ thể này được xem là minh họa và không giới hạn phạm vi sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực khi đọc phần mô tả này sẽ hiểu rằng có thể thực hiện các thay đổi khác nhau về kiểu và chi tiết mà không lệch khỏi phạm vi của sáng chế, mà phạm vi này được xác định bởi các điểm yêu cầu bảo hộ chứ không phải là bởi các phương án cụ thể.

Các patent và tài liệu tham khảo khoa học được dẫn ra ở đây là nhằm xác lập kiến thức đã có đối với những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Trừ khi được quy định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở đây có ý nghĩa giống như được hiểu thông thường đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực của sáng chế. Các patent đã được cấp, các đơn patent, và tài liệu tham khảo nêu ở đây được đưa vào đây bằng cách viện dẫn với phạm vi giống như được chỉ ra một cách cụ thể và riêng biệt trong từng tài liệu cần được đưa vào đây bằng cách viện dẫn. Trong trường hợp không thống nhất, cần hiểu theo nội dung bản mô tả này, bao gồm cả các định nghĩa.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dùng của nó, trong đó:

A là 0;

P là R^c-C(O)-; R^c là R^D; R^D là hệ một hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, và dihydrobenzoxazinyl;

R^a là hydro, C₁₋₆ béo, C₁₋₆ flo béo, hoặc -(CH₂)_m-CH₂-R^B;

R^{a1} là hydro, C₁₋₆ béo, C₁₋₆ flo béo, hoặc -(CH₂)_m-CH₂-R^B;

mỗi R^B là phenyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

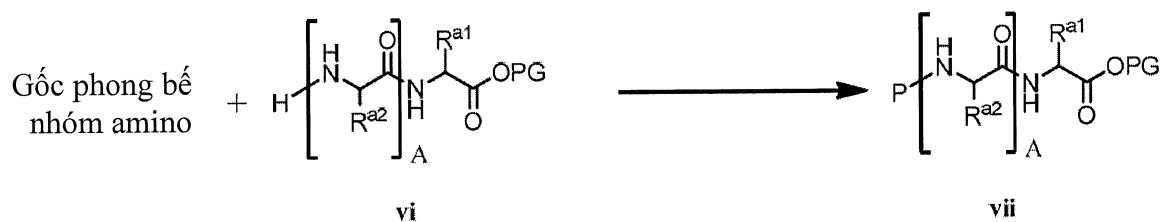
mỗi nhóm trong số R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro, -(CH₂)_p-OH, -(CH₂)_p-CO₂H, trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, -(CH₂)_pCO₂H, trong đó p là 0, 1 hoặc 2; và

n là 0 hoặc 1;

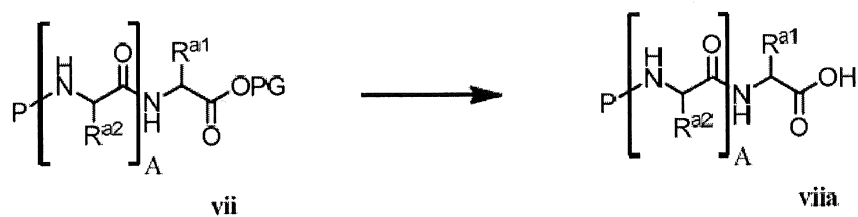
quy trình này bao gồm các bước:

(1a) kết hợp hợp chất có công thức (vi) với gốc phong bế nhóm amino để tạo ra hợp chất có công thức (vii):

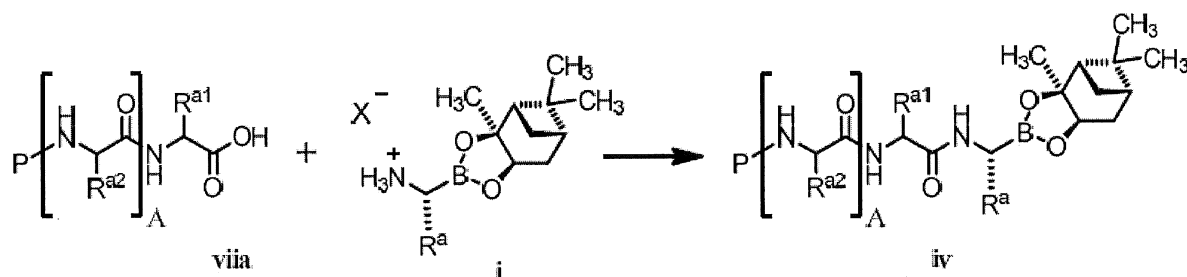


trong đó PG là hydro hoặc nhóm bảo vệ;

(2a) loại bảo vệ hợp chất có công thức (vii) để tạo ra hợp chất có công thức (viii):



(3a) kết hợp hợp chất có công thức (vii a) với hợp chất có công thức (i) để tạo ra hợp chất có công thức (iv):



trong đó X^- là CF_3CO_2^- ;

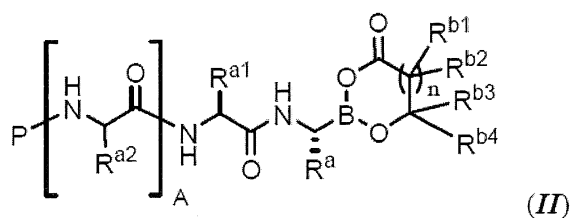
(4) loại bảo vệ axit boronic của hợp chất có công thức (iv); và

(5) cho hợp chất đã loại bảo vệ phản ứng với axit alpha hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic để tạo ra hợp chất có công thức (II),

trong đó nhóm béo chỉ các nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl thẳng, nhánh hoặc vòng và các dạng lai của chúng,

axit alpha-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí alpha so với nhóm axit carboxylic và axit beta-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí beta so với nhóm axit carboxylic.

2. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là 0;

P là $\text{R}^{\text{c}}-\text{C}(\text{O})-$; R^{c} là R^{D} ; R^{D} là hệ một hoặc hai vòng được thể hoặc không được thể được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, naphthyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, và dihydrobenzoxazinyl;

R^a là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

mỗi R^B là phenyl;

m là 0, 1, hoặc 2;

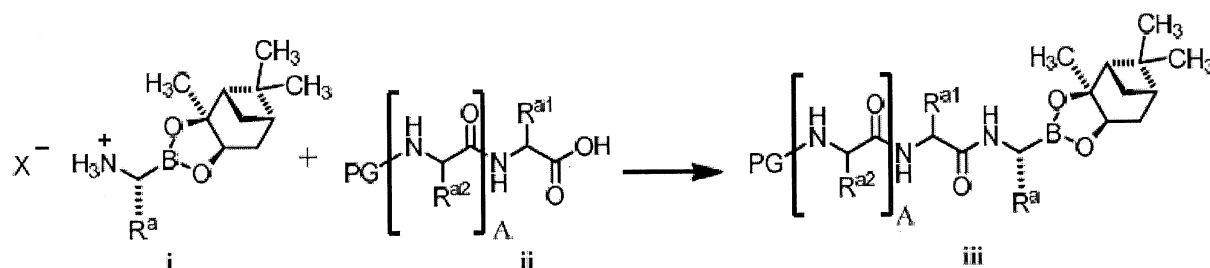
mỗi nhóm trong số R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro, $-(CH_2)_p-OH$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, $-(CH_2)_pCO_2H$, trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

n là 0 hoặc 1;

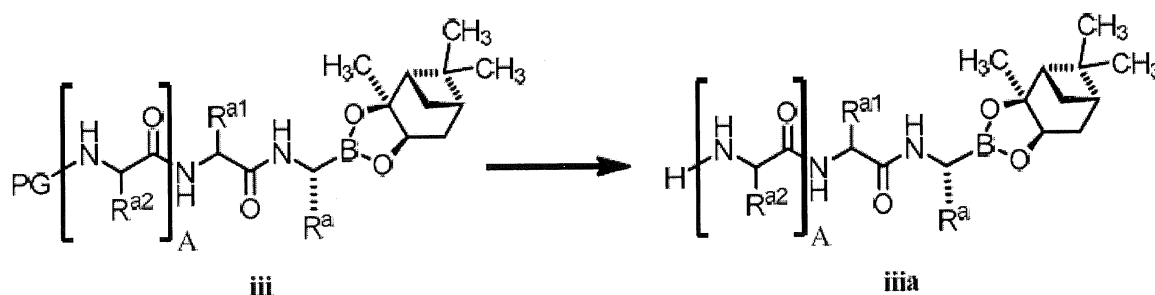
quy trình này bao gồm các bước:

(1) kết hợp hợp chất có công thức (i) với hợp chất có công thức (ii) để tạo ra hợp chất có công thức (iii):

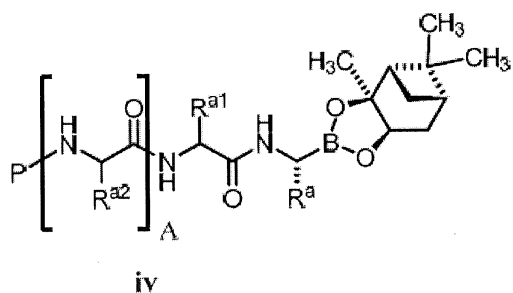


trong đó X^- là $CF_3CO_2^-$; và PG là hydro hoặc nhóm bảo vệ;

(2) loại bảo vệ hợp chất có công thức (iii) để tạo ra hợp chất có công thức (iiia):



(3) kết hợp hợp chất có công thức (iiia) với gốc phong bế nhóm amino để tạo ra hợp chất có công thức (iv):



(4) loại bảo vệ axit boronic của hợp chất có công thức (iv); và

(5) cho hợp chất đã loại bảo vệ phản ứng với axit alpha hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic để tạo ra hợp chất có công thức (II), trong đó nhóm béo chỉ các nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl thẳng, nhánh hoặc vòng và các dạng lai của chúng,

axit alpha-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí alpha so với nhóm axit carboxylic và axit beta-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí beta so với nhóm axit carboxylic.

3. Quy trình theo điểm 1 hoặc 2, trong đó:

(a) phản ứng ở bước (1) hoặc (1a), hoặc bước (3) hoặc (3a), hoặc cả bước (1) và (3), hoặc cả bước (1a) và (3a), được thực hiện với sự có mặt của chất phản ứng kết hợp peptit, tùy ý trong đó chất phản ứng kết hợp peptit được chọn từ nhóm gồm chất phản ứng carbodiimit, chất phản ứng phosphoni, và chất phản ứng uroni, ví dụ trong đó chất phản ứng kết hợp peptit được chọn từ một hoặc nhiều nhóm bao gồm dicyclohexylcarbodiimit (DCC), 1-(3dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimit (EDC), benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoni hexaflophosphat (BOP), và *O*-(1H-benzotriazol-1-yl)-*N,N,N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat (TBTU); và/hoặc

(b) quy trình này còn bao gồm bước chuyển gốc axit carboxylic của hợp chất (ii) thành este hoạt hóa hoặc halogenua axit trước phản ứng ở bước (1) hoặc (3a), ví dụ trong đó este hoạt hóa hoặc halogenua axit này là este *O*-(*N*-hydroxysuccinnimit); và/hoặc

(c) phản ứng ở bước (3) hoặc (1a) được thực hiện với sự có mặt của tetrahydrofuran; và/hoặc

(d) phản ứng ở bước (4) được thực hiện với sự có mặt của chất nhận axit boronic hữu cơ, alkanol thấp, dung môi C₅₋₈ hydrocarbon và dung dịch nước axit vô cơ, tùy ý trong đó axit vô cơ là axit clohydric và/hoặc tùy ý trong đó chất nhận axit boronic hữu cơ là *i*-BuB(OH)₂; và/hoặc

(e) phản ứng ở bước (5) được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm gồm ethyl axetat, methyl isobutyl keton, axeton, axetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, anisol, isopropyl axetat, dimethoxyetan, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, toluen, heptan, methyl-xyclohexan, *tert*-butylmetyl ete, và tổ hợp bất kỳ của chúng; và/hoặc

(f) phản ứng ở bước (5) được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác, trong đó chất xúc tác là bazơ amin hữu cơ, ví dụ trong đó chất xúc tác được chọn từ nhóm gồm triethylamin, triethylenediamin, pyridin, colidin, 2,6-lutidin, 4-dimethylaminopyridin, di-tert-butylpyridin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, tetrametylguanidin, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, *N,N'*-diisopropyletylamin, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; và/hoặc

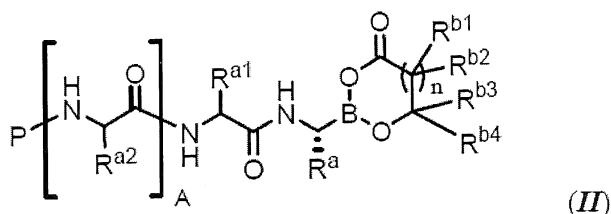
(g) trong phản ứng ở bước (5) axit alpha hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic được sử dụng trong dung môi ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 40°C đến khoảng 80°C; và/hoặc

(f) PG là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm gồm nhóm bảo vệ axyl và nhóm bảo vệ uretan, ví dụ trong đó PG là nhóm bảo vệ được chọn từ nhóm gồm formyl, axetyl, succinyl, metoxysuccinyl, *tert*-butoxycarbonyl (Boc), benzyloxycarbonyl (Cbz), và florenylmetoxycarbonyl (Fmoc).

4. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó quy trình này còn bao gồm bước:

(6) tách hợp chất có công thức (II) dưới dạng chất rắn tinh thể.

5. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II):



hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

A là 0;

P là $R^c-C(O)-$; R^c là R^D ; R^D là hệ một hoặc hai vòng được thế hoặc không được thế được chọn từ nhóm gồm phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, naphtyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, tetrahydroquinolinyl, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinoxalinyl, và dihydrobenzoxazinyl;

R^a là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

R^{a1} là hydro, C_{1-6} béo, C_{1-6} flo béo, hoặc $-(CH_2)_m-CH_2-R^B$;

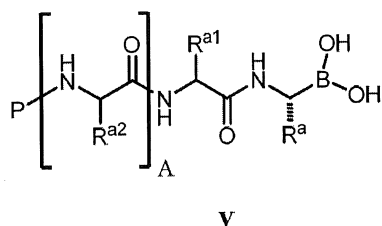
mỗi R^B là phenyl;

mỗi nhóm trong số R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro, $-(CH_2)_p-OH$, $-(CH_2)_p-CO_2H$, trong đó p là 0, 1 hoặc 2;

mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, $-(CH_2)_pCO_2H$, trong đó p là 0, 1 hoặc 2; và

n là 0 hoặc 1;

quy trình này bao gồm bước cho hợp chất có công thức (v):



phản ứng với axit alpha hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic để tạo ra hợp chất có công thức (II),

trong đó nhóm béo chỉ các nhóm alkyl, alkenyl, hoặc alkynyl thẳng, nhánh hoặc vòng và các dạng lai của chúng,

axit alpha-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí alpha so với nhóm axit carboxylic và axit beta-hydroxy carboxylic chỉ hợp chất chứa nhóm hydroxyl gắn trực tiếp với nguyên tử cacbon ở vị trí beta so với nhóm axit carboxylic.

6. Quy trình theo điểm 5, trong đó:

(a) phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi được chọn từ nhóm gồm etyl axetat, metyl isobutyl keton, axeton, axetonitril, 2-metyltetrahydrofuran, anisol, isopropyl axetat, dimetoxietan, tetrahydrofuran, dioxan, diclometan, toluen, heptan, metyl-xyclohexan, *tert*-butylmetyl ete, và tổ hợp bất kỳ của chúng; và/hoặc

(b) phản ứng được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác, trong đó chất xúc tác là bazơ amin hữu cơ, ví dụ trong đó chất xúc tác được chọn từ nhóm gồm trietylamin, trietylendiamin, pyridin, colidin, 2,6-lutidin, 4-dimetylaminopyridin, ditertbutylpyridin, *N*-metylmorpholin, *N*-metylpiperidin, tetrametylguanidin, diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, *N,N'*-diisopropyletylamin, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng; và/hoặc

(c) phản ứng bao gồm bước gia nhiệt axit alpha hydroxyl carboxylic và axit beta hydroxyl carboxylic trong dung môi và làm mát dung dịch này, tùy ý trong đó việc

làm mát bao gồm làm mát dung dịch không kiểm soát đến khi nhiệt độ bên trong là khoảng 25°C, tùy ý trong đó đồng dung môi được bổ sung vào trong quá trình làm mát, ví dụ trong đó đồng dung môi được chọn từ nhóm gồm heptan, methylcyclohexan, toluen, *tert*-butylmethyl ete, etyl axetat, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

7. Quy trình theo điểm 5 hoặc 6, trong đó quy trình này còn bao gồm bước tách hợp chất có công thức (II) dưới dạng chất rắn tinh thể.

8. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó R^D được chọn từ phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, và dihydrobenzoxazinyl được thể hoặc không được thể.

9. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là hydro, hoặc -(CH₂)_pCO₂H và *p* là 0, hoặc 1.

10. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó mỗi nhóm trong số R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro.

11. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó:

A là 0;

R^a là C₁₋₆ alkyl; và

R^{a1} là hydro.

12. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R^D là 2,5-diclophenyl.

13. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó:

A là 0;

R^D là 2,5-dichlorophenyl;

R^a là isobutyl; và

R^{a1} là hydro.

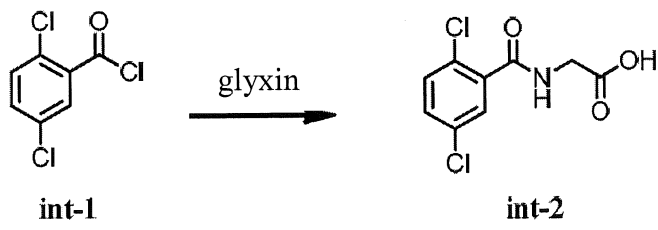
14. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó mỗi nhóm trong số R^{b1} và R^{b2} độc lập là hydro; mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là -(CH₂)_p-CO₂H; và *p* là 0 hoặc 1.

15. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó axit alpha hydroxy carboxylic hoặc axit beta hydroxy carboxylic là axit xitric.

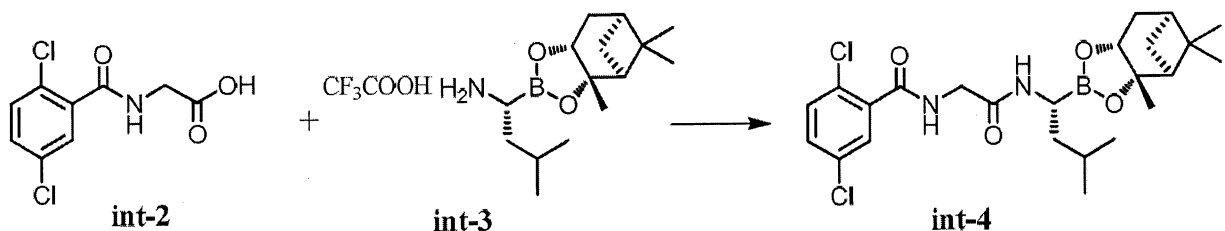
16. Quy trình theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó hợp chất có công thức (III) là axit 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclobenzoyl)amino]axetyl}amino)-3-metylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diyl}diacetetic.

17. Quy trình theo điểm 1, trong đó quy trình này bao gồm các bước:

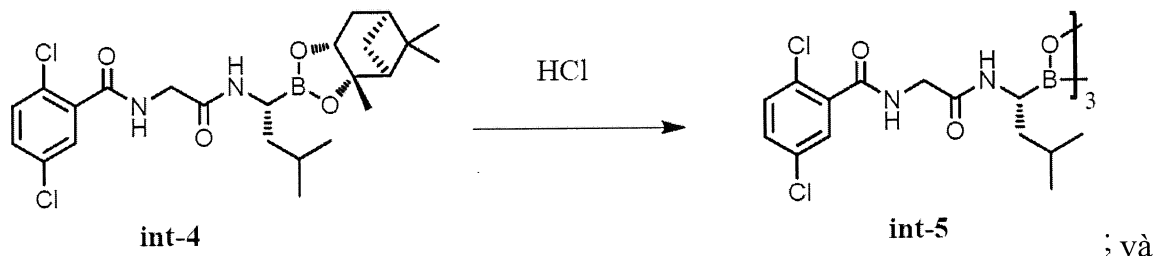
(1) cho hợp chất **int-1** phản ứng với glyxin để tạo ra a hợp chất **int-2**:



(2) cho hợp chất **int-2** phản ứng với hợp chất **int-3** để tạo ra hợp chất **int-4**:



(3) cho hợp chất **int-4** phản ứng với HCl để tạo ra hợp chất **int-5**:



(4) cho hợp chất **int-5** phản ứng với axit xitric để tạo ra axit 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclobenzoyl)amino]axetyl}amino)-3-metylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diyl}diacetetic.

18. Quy trình theo điểm 17, trong đó:

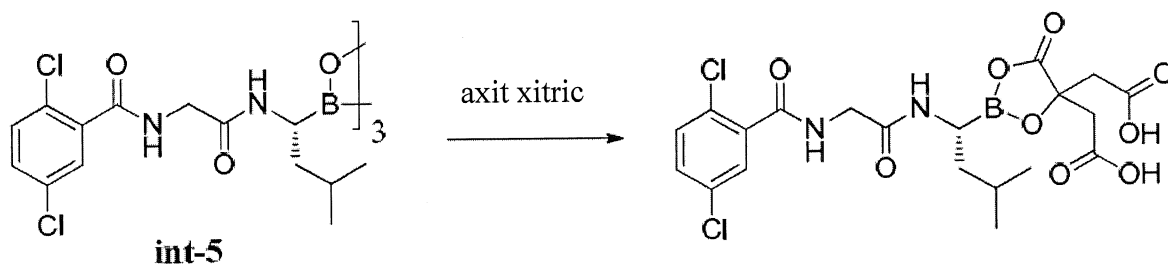
- (a) phản ứng ở bước (1) được thực hiện với sự có mặt của NaOH, tùy ý ở nhiệt độ $0 \pm 1^\circ\text{C}$; và/hoặc
- (b) phản ứng ở bước (2) được thực hiện với sự có mặt của TBTU, tùy ý ở nhiệt độ dưới 5°C ; và/hoặc
- (c) phản ứng ở bước (2) được thực hiện với sự có mặt của DIPEA, tùy ý ở nhiệt độ dưới 5°C ; và/hoặc

(d) phản ứng ở bước (3) được thực hiện với sự có mặt của metanol và hexan; và/hoặc

(e) phản ứng ở bước (4) được thực hiện với sự có mặt của etyl axetat; và/hoặc

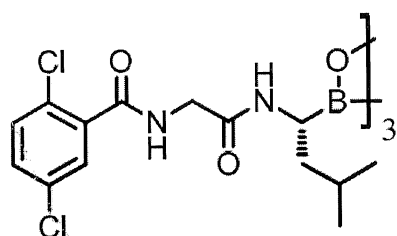
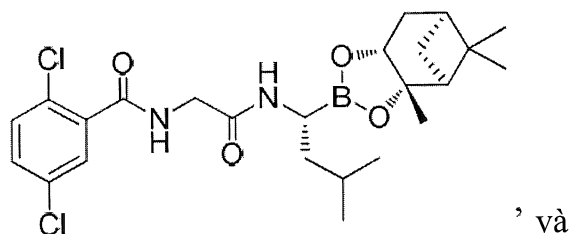
(f) phản ứng ở bước (4) được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 40°C đến khoảng 80°C.

19. Quy trình theo điểm 5, trong đó quy trình này để điều chế hợp chất axit 2,2'-{2-[(1R)-1-({[(2,5-diclobenzoyl)amino]axetyl}amino)-3-metylbutyl]-5-oxo-1,3,2-dioxaborolan-4,4-diyl}diacetate, quy trình này bao gồm bước cho hợp chất **int-5** phản ứng với axit xitric:

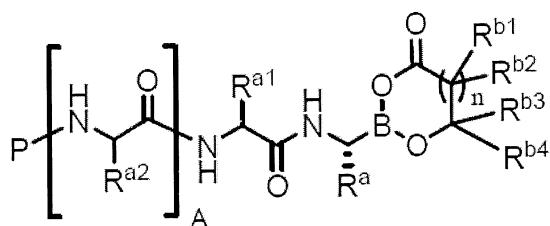


trong đó phản ứng được thực hiện với sự có mặt của dung môi chứa etyl axetat, và/hoặc trong đó phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 40°C đến khoảng 80°C.

20. Hợp chất được chọn từ:



21. Hợp chất có công thức (II) ở dạng tinh thể:



(II)

trong đó A là 0; R^a là isobutyl; R^{a1} là hydro; P là 2,5-diclophenyl-C(O)-; R^{b1} và R^{b2} là hydro; mỗi nhóm trong số R^{b3} và R^{b4} độc lập là $-(CH_2)_p-CO_2H$; trong đó một trong số các axit carboxylic tùy ý tạo thêm liên kết với nguyên tử bo; p là 0 hoặc 1; và n là 0 hoặc 1.

Fig. 1

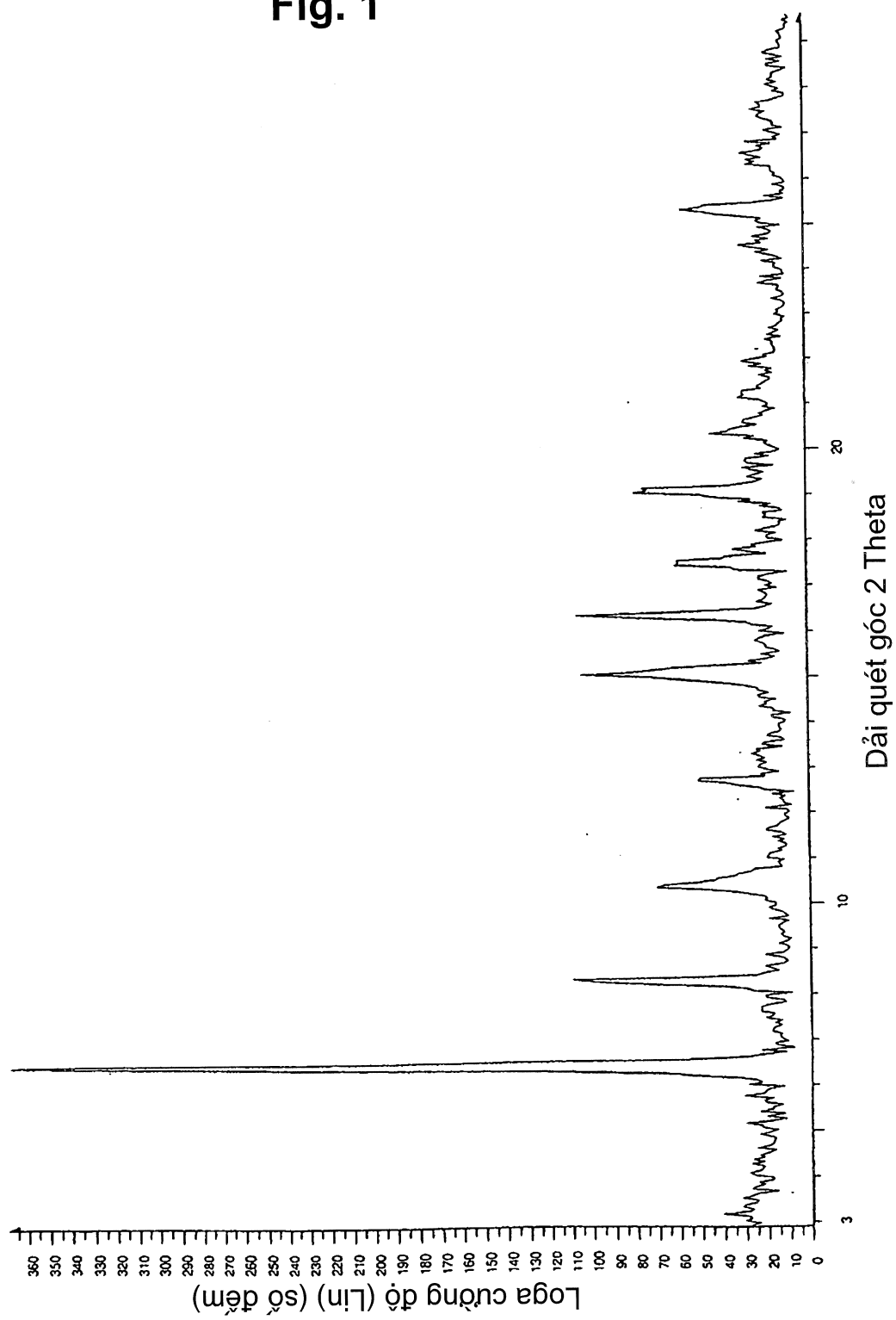


Fig. 2

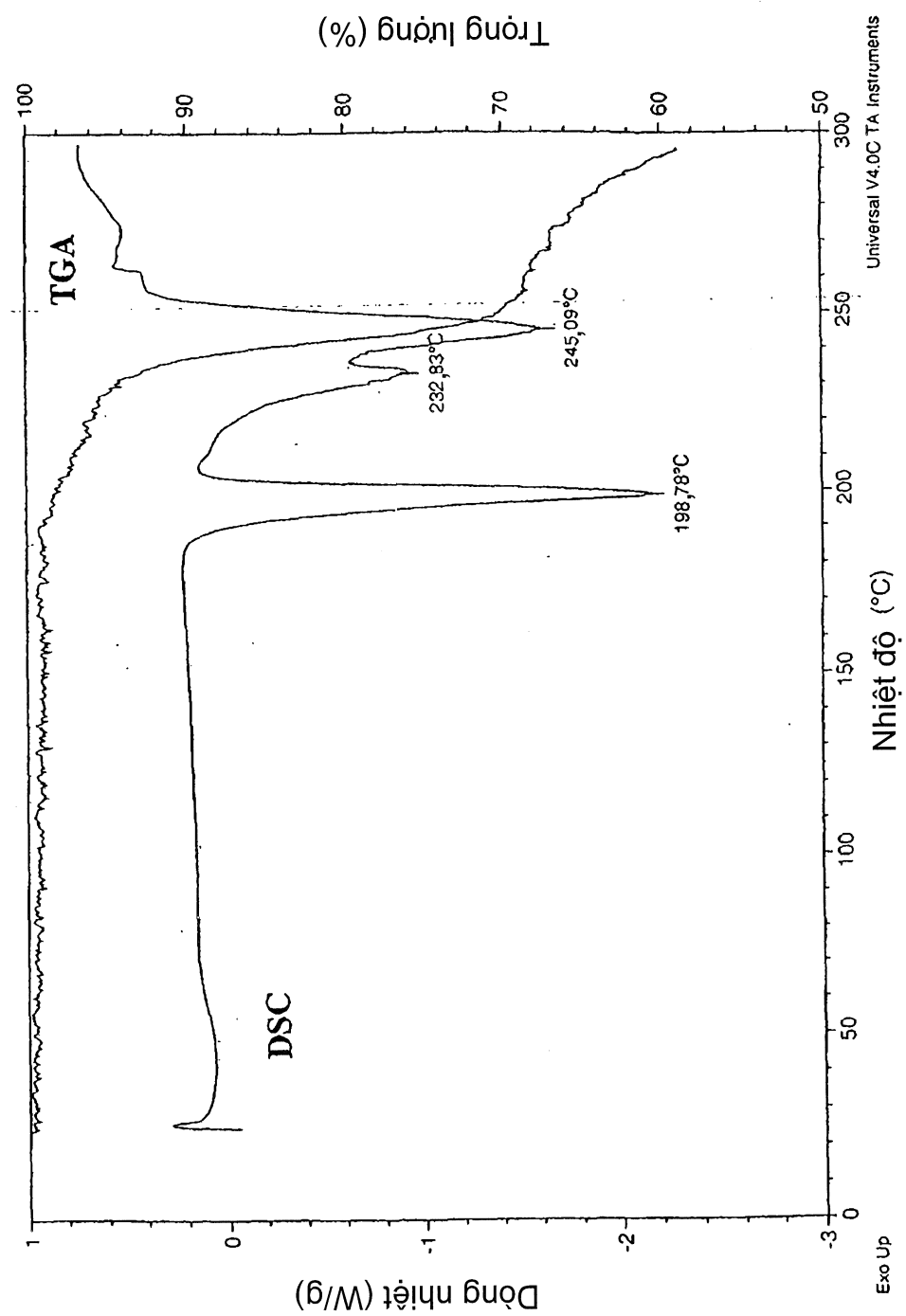


Fig. 3

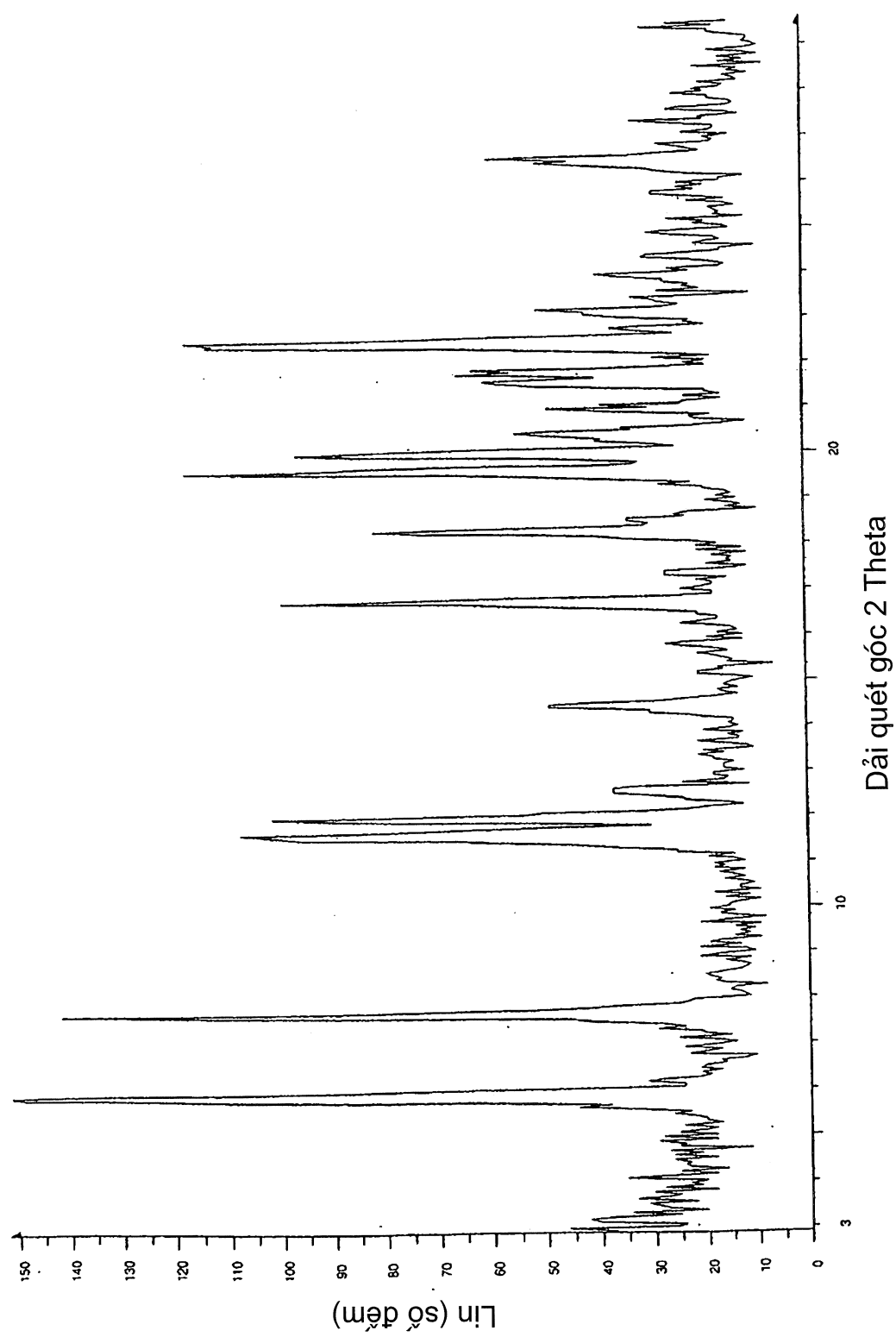


Fig. 4

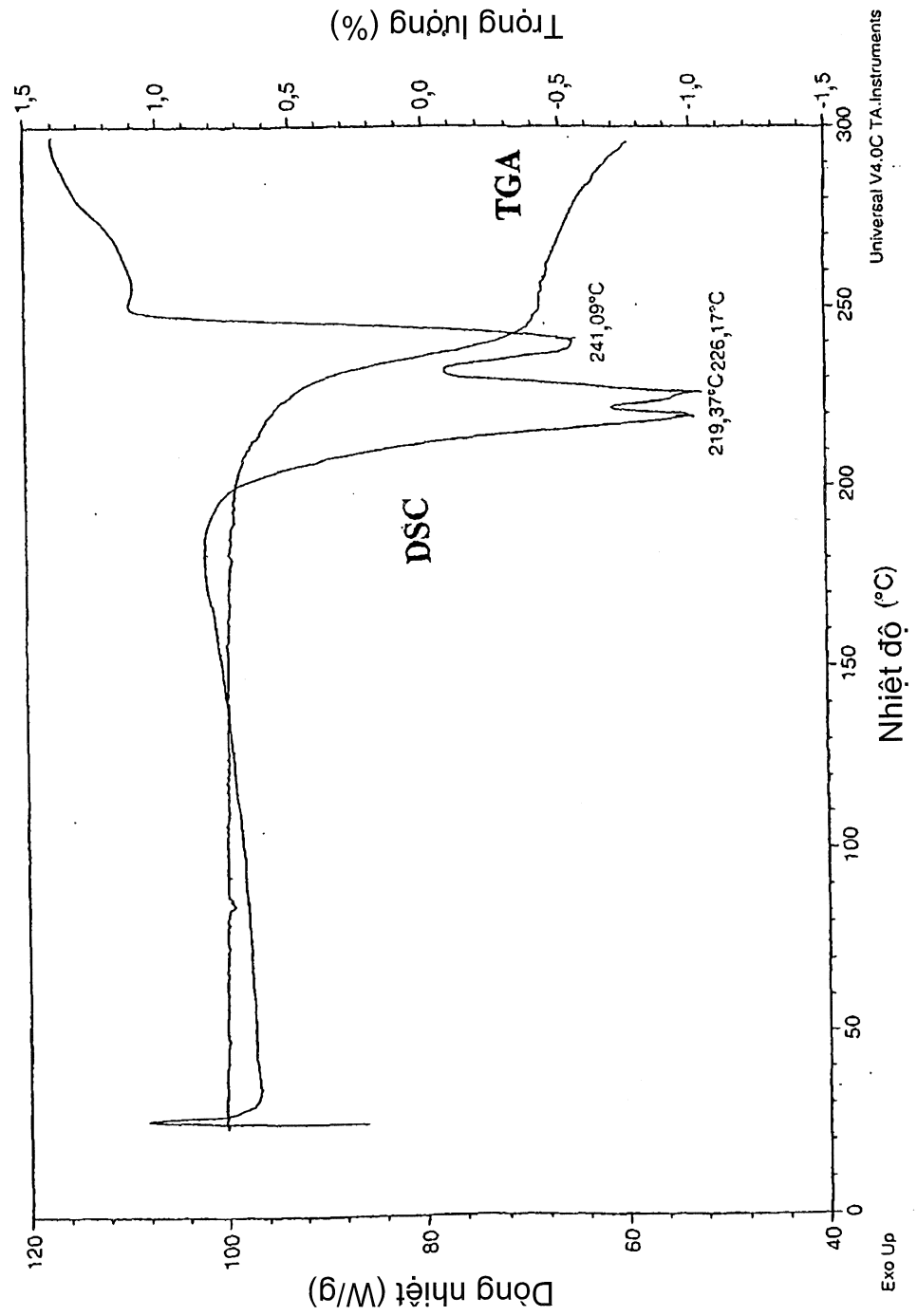


Fig. 5

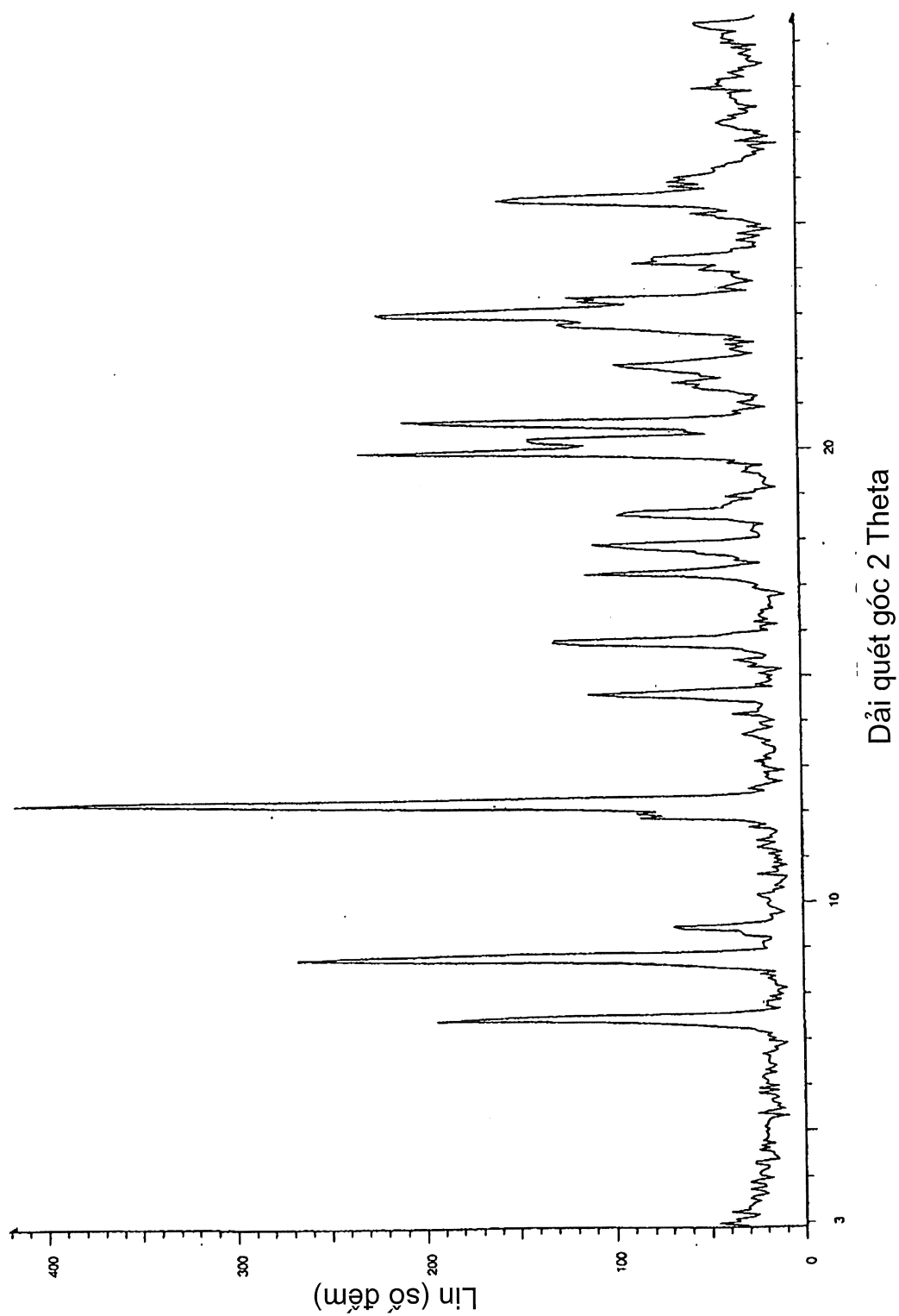


Fig. 6

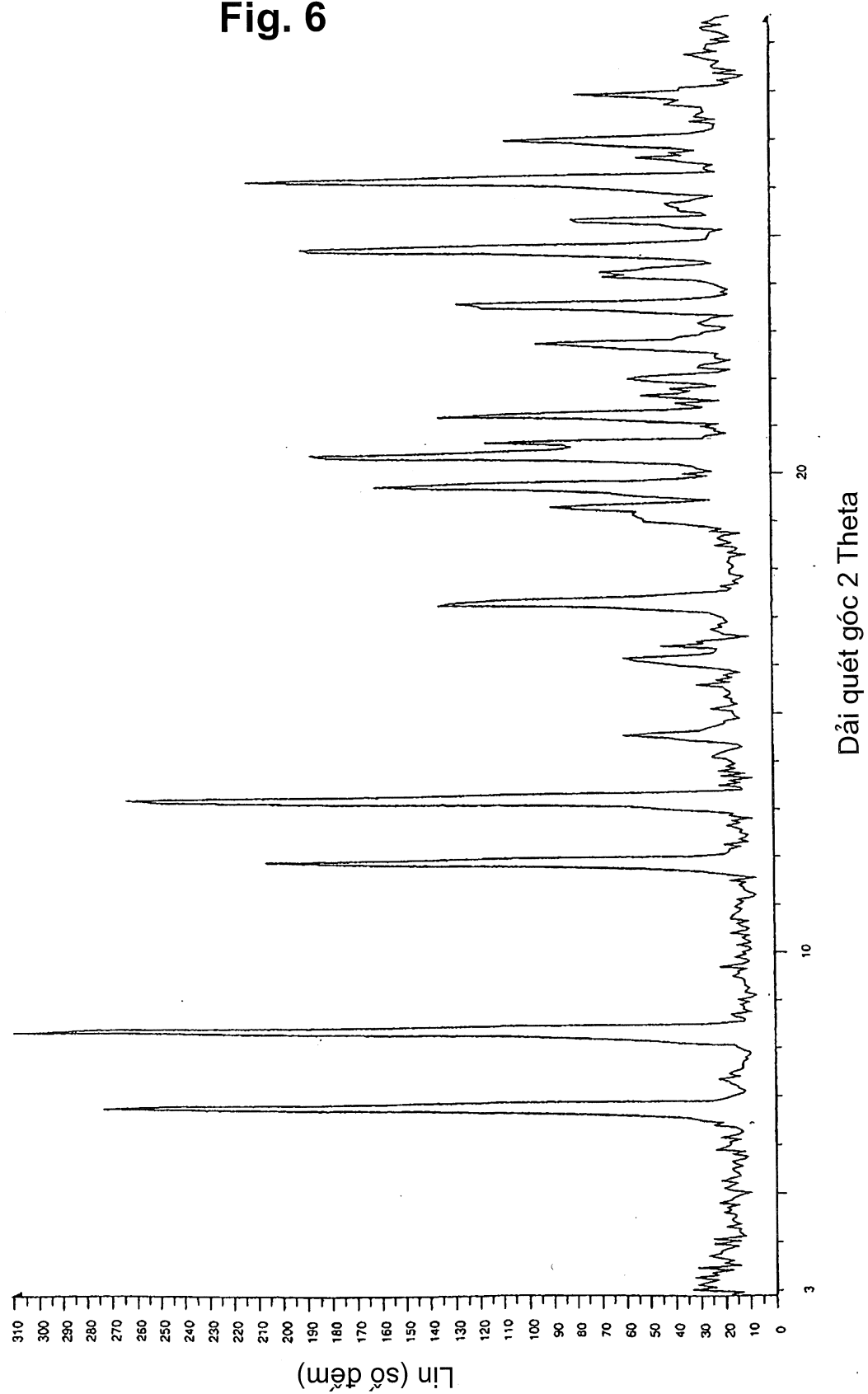


Fig. 7

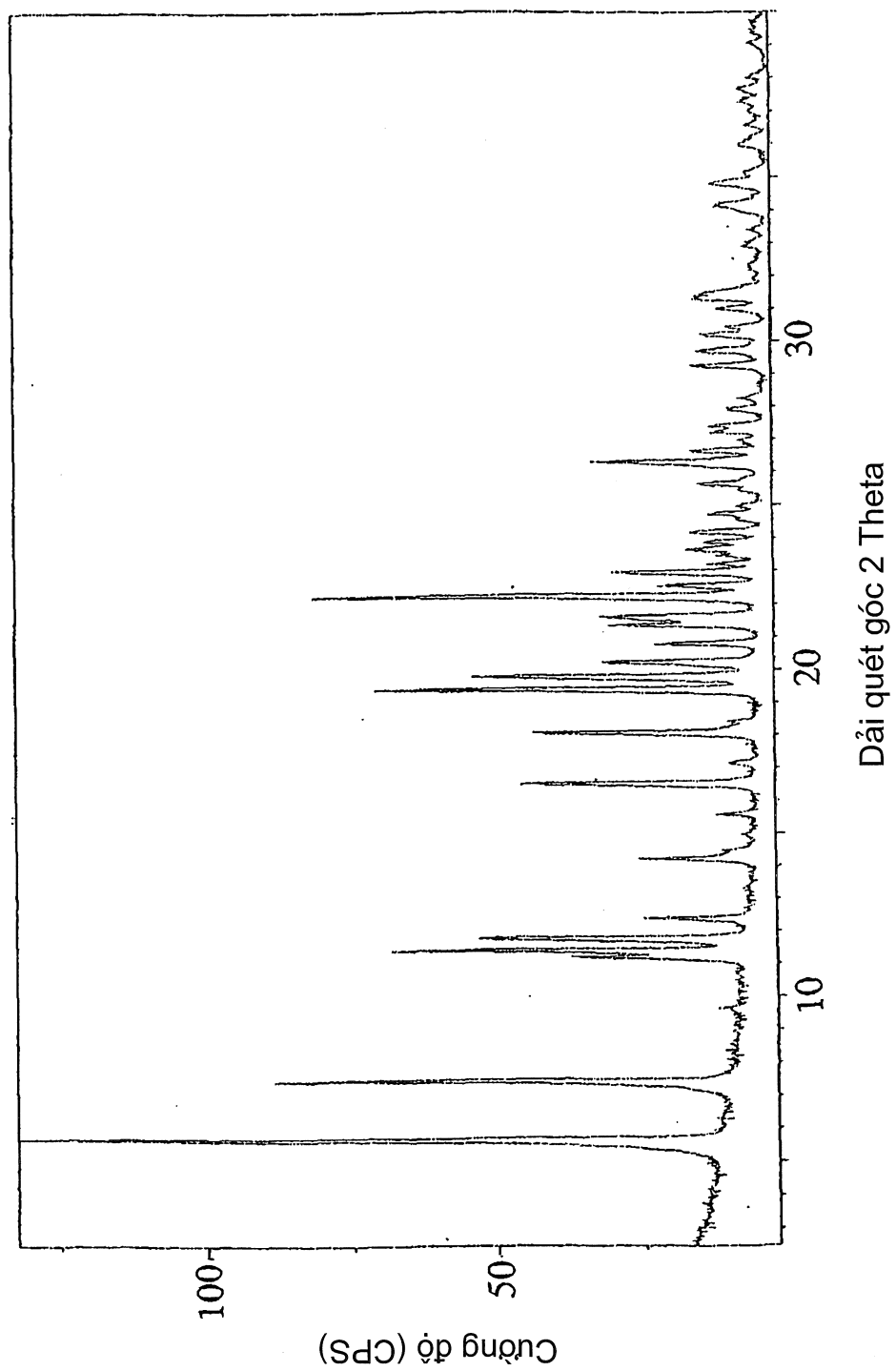


Fig. 8

