



(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)



1-0031979

(51)⁷ C07K 7/16; A61K 38/11

(13) B

(21) 1-2014-04090

(22) 09/05/2013

(86) PCT/US2013/040414 09/05/2013

(87) WO2013/170077 14/11/2013

(30) 61/645,558 10/05/2012 US

(45) 25/05/2022 410

(43) 25/02/2015 323A

(73) FERRING B.V. (NL)

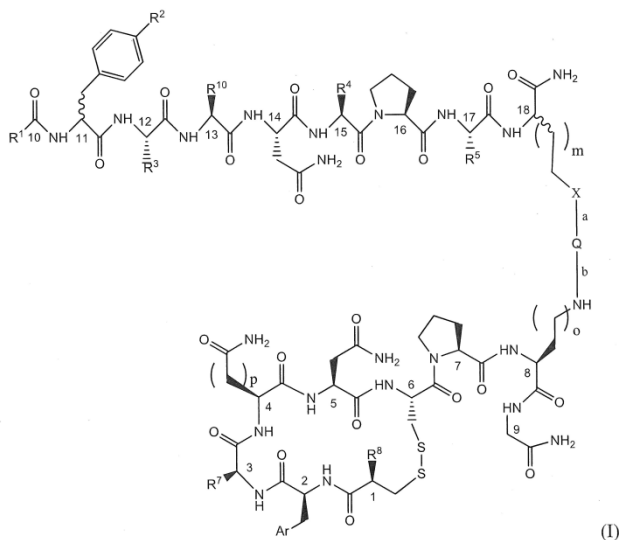
Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, the Netherlands

(72) WISNIEWSKI, Kazimierz (US); HARRIS, Geoffrey, S (US); GALYEAN, Robert, Felix (US).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) CHẤT CHỦ VẬN THỤ THỂ V1A VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I), các muối của chúng, và các dược phẩm. Các hợp chất hữu dụng làm chất chủ vận vasopressin V1a, để điều trị, ví dụ, các biến chứng của bệnh xơ gan, bao gồm viêm màng bụng do nhiễm khuẩn, hội chứng gan thận typ II và bệnh cổ trướng kháng trị.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Bản mô tả này đề cập đến các hợp chất peptit, và cụ thể hơn là tới các hợp chất có hoạt tính chủ vận một phần với thụ thể V1a, tới dược phẩm chứa các chất này và sử dụng của các chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Hệ thụ thể vasopressin-vasopressin tham gia vào hai chức năng cân bằng nội môi chính. Chức năng chính của vasopressin là để điều hòa độ thẩm thấu của máu thông qua thụ thể V2 (V2R) tìm thấy trong thận. Chức năng thứ hai của vasopressin như là tác nhân làm thu hẹp sự mở mạch được trung gian bởi thụ thể V1a (V1aR) thấy trong các mạch máu.

Thử nghiệm đã được thực hiện với một số chất chủ vận và chất đối kháng thụ thể vasopressin để sử dụng trong điều trị nhiều bệnh. Lenz, et al, Gut, 1985, 25(12), 1385-1386; Lenz, et al, Gut, 1989, 30(1), 90-96; Russell, et al, N. Engl J. Med., 2008, 355(9), 877-887; Fimiani, et al, Eur. J. Intern. Med., 2011, 22(6), 587-590; Cardenas, et al, J. Hepatol, 2012, 56(3), 571-578; Sanyal, et al, Gastroenterol, 2008, 134(5), 1360-1368.

Lợi ích lâm sàng cụ thể là sử dụng các chất chủ vận cho hoạt tính làm thu hẹp sự mở mạch ở bệnh nhân mắc chứng giảm dung lượng máu hoặc chứng giảm huyết áp nhằm làm tăng huyết áp động mạch. Mặt hạn chế chủ yếu của các chất chủ vận hoàn toàn với vasopressin hiện có cho việc sử dụng này là có khả năng gây ra sự co mạch nghiêm trọng và sự giảm tưới máu mô khi được dùng ở các liều dược lý. Gulberg, et al, Hepatol, 1999, 30(4), 870-875; Yefet, et al, Isr. Med. Assoc. J. , 2011, 13(3), 180-181 ; Sanyal, et al, Gastroenterol, 2008, 134(5), 1360-1368. Chỉ số trị liệu hẹp của các hợp chất này đã giới hạn việc sử dụng của chúng ở những người bệnh khi nguy cơ giảm tưới máu mô là chấp nhận được do mức độ nghiêm trọng của tình trạng mắc phải đang được điều trị.

Thụ thể V2 (V2R) được thấy trước hết là ở thận, cụ thể là trên các tế bào chính của ống góp, nơi chịu trách nhiệm tập trung nước tiểu bằng tái hấp thu nước từ màng lọc cầu thận. Việc giữ nước này có thể dẫn đến chứng giảm natri huyết nếu lượng chất lỏng đưa vào không được giới hạn một cách tương xứng. V2R cũng được tìm thấy ở các vị trí ngoài thận như trên các tế bào màng trong nơi nó chịu trách nhiệm đối với nhiều tác dụng, bao gồm việc giải phóng yếu tố von Willebrand và oxit nito. Thụ thể V1a (V1aR) trước hết được thấy ở các tế bào cơ trơn trong hệ mạch máu nơi nó hoạt động như chất điều chỉnh chính của trương lực mạch máu. Tác nhân tương tự vasopressin, terlipressin, đã được chứng minh ở một số nước trong điều trị một số biến chứng của bệnh xơ gan (chứng xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản và hội chứng gan thận typ 1) và đã được sử dụng để chứng minh lợi ích của việc dùng sự co mạch để điều trị các biến chứng của bệnh xơ gan khác (bệnh viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, hội chứng gan thận typ 2 và rối loạn chức năng tuần hoàn sau chọc dò ổ bụng).

Bệnh xơ gan là giai đoạn cuối thông thường của việc dùng cồn quá mức hoặc của bệnh viêm gan. Trong khoảng một phần ba bệnh nhân mắc bệnh xơ gan, dịch tạo thành trong khoang bụng, và việc này được kiểm soát bằng chọc dò ổ bụng. Các biến chứng của chọc dò ổ bụng bao gồm chứng giảm lưu lượng máu và sự giảm không mong muốn huyết áp động mạch. Các biến chứng này trước kia được kiểm tra bằng cách dung hợp albumin người, và hiện nay là terlipressin.

Sự phát triển của chứng tăng huyết áp kịch phát là hậu quả của bệnh xơ gan là nhân tố chủ chốt trong các biến chứng tim mạch liên quan đến bệnh gan giai đoạn cuối. Gan có gradien huyết áp tĩnh mạch (Hepatic Venous Pressure Gradient - HVPG) thông thường là 1 -5 mm Hg. Sự tăng HVPG được gây ra bởi sự tăng chủ động và bị động của sức cản mạch máu trong gan liên quan đến sự phát triển của bệnh xơ gan. Điều này thúc đẩy sự giãn động mạch các tạng dẫn đến sự tăng dòng máu tuần hoàn và ngoài ra còn góp phần làm tăng HVPG được chẩn đoán là chứng tăng huyết áp kịch phát khi nó vượt quá 12 mm Hg. Sự thay đổi của tổng thể tích máu theo sự tuần hoàn trong nội tạng dẫn đến sự giảm thể tích máu hiệu quả (đó là, thể tích máu trong phần trung tâm của hệ tim mạch), điều này thúc đẩy các cơ chế

phản ứng nhằm vào sự tăng thể tích máu, chủ yếu là các cơ chế giữ nước và natri và các cơ chế co mạch, sau đó dẫn đến làm tăng cường độ thay đổi thể tích máu theo sự tuần hoàn trong nội tạng, dẫn đến làm tăng dòng máu lưu thông. Cuối cùng, sự co mạch trở lên xấu đi ở thận khởi đầu việc làm giảm dòng máu qua thận dẫn đến chứng suy thận mạn tính (hội chứng gan thận typ II, HRS2) chứng suy thận cấp tính (hội chứng gan thận typ II; HRS1) phụ thuộc vào tốc độ thoái hóa. Cả hai loại suy thận là rất khó chế ngự về mặt lâm sàng (đó là, đảo chiều sự co mạch quá mức ở thận) mà không làm sự giãn mạch máu nội tạng và chứng tăng huyết áp kịch phát trở lên xấu đi.

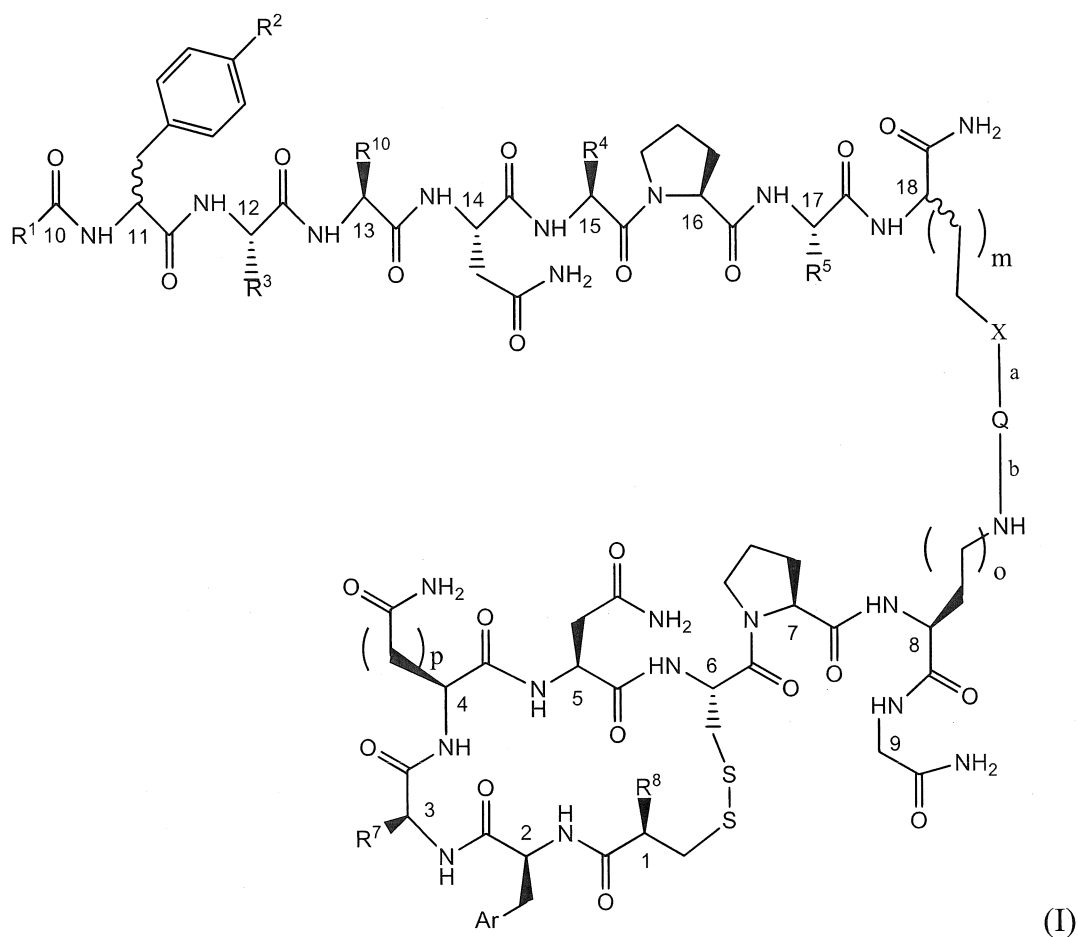
Sự chế ngự y học hiện nay đối với các biến chứng các biến chứng tim mạch nghiêm trọng nhất của bệnh xơ gan trước tiên dựa vào cả liệu pháp co mạch hoặc dùng albumin. Liệu pháp co mạch nhằm làm giảm một cách đặc biệt sự giãn mạch máu nội tạng mà không gây ảnh hưởng xấu đến máu qua thận là lựa chọn can thiệp về mặt điều trị. Tuy nhiên, hiện nay không có “tiêu chuẩn vàng” của điều trị, là các tác nhân gây co mạch sẵn có có xu hướng có nguy cơ đáng kể, như mức độ không hiệu quả của sự co mạch nội tạng và/hoặc mức co mạch nội tạng quá mức, thời gian hoạt động quá ngắn hoặc phạm vi điều trị quá hẹp. Ở các nước Châu Âu, tiêu chuẩn nổi bật được quan tâm cho việc điều trị HRS 1 là dùng terlipressin. Trước đó, các biến chứng ít nghiêm trọng hơn của bệnh xơ gan thường được kiểm soát bằng albumin làm tác nhân tăng thể tích khi không có sự co mạch an toàn.

Terlipressin đã được chỉ ra là có hiệu quả trong việc điều trị HRS1 ở quy mô lớn, ngẫu nhiên, đối chứng giả dược, thử nghiệm lâm sàng mù (Orphan Therapeutics), đưa ra bằng chứng cho khái niệm rằng sự co mạch có thể có hiệu quả trong việc điều trị chứng suy thận liên quan đến bệnh xơ gan (HRS1). Mặc dù thử nghiệm không đạt được kết quả cơ sở (khả năng sống với sự đảo chiều của HRS), terlipressin sẽ trở thành chất điều trị được lựa chọn cho HRS1 ở các khu vực trên thế giới nơi nó được chấp nhận. Trong khi terlipressin được xem là tốt hơn so với trị liệu dịch/albumin đơn lẻ, nó chỉ có khả năng đảo chiều chứng suy thận trong 30-40% bệnh nhân, dẫn đến có cơ hội cho sự phát triển.

Terlipressin đã được chứng minh hiệu quả lâm sàng trong chứng xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản (BEV) và HRS 1, nhưng nó có nhược điểm như thời gian hoạt động tương đối ngắn khi được sử dụng ở mức liều dùng thấp, và do đó an toàn hơn, và gây co mạch nội tạng quá mức ở các liều dùng cao. Thực tế, terlipressin không được dùng ngoài việc cho bệnh nhân, phải được giám sát, cần dùng liều thường xuyên (từ 4-6 giờ hoặc qua tiêm IV) và có nguy cơ cho những tác dụng có hại nghiêm trọng. Trong khi các tác dụng có hại nghiêm trọng này là không phổ biến, chúng có khả năng gây chết người và do đó phải được kiểm soát.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc muối của nó, trong đó:

R¹ được lựa chọn từ (C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₁₀)alkoxy, (C₁-C₁₀)alkylNH, Ar¹-L¹- và xycloalkyl không được thế hoặc được thế,

Ar¹-L¹- được lựa chọn từ Ar¹-, Ar¹-CH₂-, Ar¹-CH₂CH₂-, Ar¹-O-, Ar¹-CH₂O-,
Ar¹-NH- và Ar¹-CH₂NH-;

Ar¹ là aryl không được thế hoặc aryl được thế;

R² được lựa chọn từ hydro, (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy và halogen;

R³ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, xycloalkyl không được thế hoặc được thế và Cy³-CH₂-;

Cy³- là aryl không được thế hoặc được thế hoặc xycloalkyl không được thế hoặc được thế;

R⁴ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)haloalkyl, -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-S(C₁-C₆)alkyl, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)OR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=NR^{4a})NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)R^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)R^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}₂, Ar⁴ và -((C₁-C₆)alkylen)-Ar⁴;

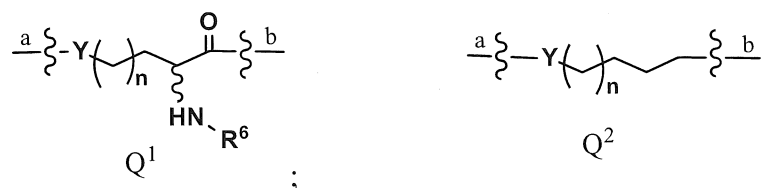
mỗi R^{4a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

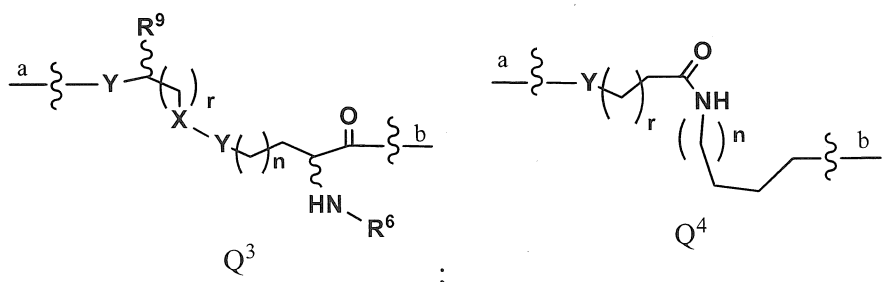
Ar⁴ được lựa chọn từ aryl không được thế hoặc được thế và heteroaryl không được thế hoặc được thế;

R⁵ được lựa chọn từ -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{5a}₂ và -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{5a}C(=NR^{5a})NR^{5a}₂;

mỗi R^{5a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

Q được lựa chọn từ các nhóm Q^1, Q^2, Q^3 và Q^4 :





a và b biểu thị các liên kết liên kết Q với phần còn lại của phân tử;

R⁶ được lựa chọn từ hydro, (C₁-C₆)alkyl và -C(=NR^{6a})NR^{6a}₂;

mỗi R^{6a} độc lập là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl;

R⁷ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, aryl không được thế, aryl được thế, xycloalkyl không được thế và xycloalkyl được thế;

R⁸ được lựa chọn từ NH₂ và hydroxyl;

R⁹ được lựa chọn từ hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)haloalkyl, -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{9a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-SR^{9a}, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)OR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=NR^{9a})NR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)R^{9a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)OR^{9a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)NR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}C(=O)R^{9b}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}C(=O)OR^{9a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}C(=O)NR^{9a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}₂, Ar⁹ và -((C₁-C₆)alkylen)-Ar⁹;

mỗi R^{9a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

mỗi R^{9b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₁₀)alkyl;

Ar⁹ được lựa chọn từ aryl không được thế, aryl được thế, heteroaryl không được thế, heteroaryl được thế;

R¹⁰ được lựa chọn từ -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{10a}, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{10a}₂ và Ar¹⁰-CH₂-;

Ar¹⁰ là heteroaryl không được thế hoặc heteroaryl được thế;

mỗi R^{10a} được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

Ar được lựa chọn từ aryl hoặc aryl được thế;

mỗi X là NH và mỗi Y là C=O; hoặc mỗi X là C=O và mỗi Y là NH;

m là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

o là 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3; và

r là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; với điều kiện là R^9 là hydro nếu r lớn hơn 1.

Các phương án khác nhau của các hợp chất được bộc lộ, bao gồm các hợp chất làm ví dụ sẽ được mô tả.

Cũng được mô tả là được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc hoặc bất kỳ phương án nào của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.

Các phương pháp điều trị sử dụng hợp chất có công thức (I) cũng được mô tả. Các phương pháp bao gồm bước dùng lượng hữu hiệu của hợp chất có công thức (I) hoặc bất kỳ phương án nào của hợp chất, hoặc muối được dụng của nó, cho đối tượng cần điều trị.

Các hợp chất là cũng hữu dụng để điều trị các biến chứng phát sinh từ bệnh xơ gan, *ví dụ*, khi làm tăng huyết áp là được mong muốn về mặt điều trị bệnh. Các biến chứng của bệnh xơ gan có thể được điều trị bằng các hợp chất yêu cầu bảo hộ bao gồm chứng viêm màng bụng do vi khuẩn, hội chứng gan thận typ II hoặc bệnh cổ trướng kháng trị. Các hợp chất cũng hữu dụng, *ví dụ*, để tăng huyết áp. Các hợp chất cũng hữu dụng để điều trị chứng sốc do giảm thể tích máu; sốc dẫn mạch; chứng xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản; hội chứng gan thận; hội chứng gan thận typ I; hội chứng gan thận typ II; chứng hạ huyết áp gây ra do gây mê; rối loạn chức năng tuần hoàn do chọc dò; mất máu khi phẫu thuật; chứng xuất huyết cấp tính; mất máu liên quan đến việc cắt bỏ mô hoại tử do bong; mất máu liên quan đến chứng chảy máu cam; viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn; bệnh cổ trướng kháng trị; xuất huyết dạ dày do tăng áp lực tĩnh mạch; nhiễm trùng máu; nhiễm trùng máu nghiêm trọng; sốc do nhiễm khuẩn; hạ huyết áp, bao gồm hạ huyết áp khi đứng và hạ huyết áp trong lọc máu; tim ngừng đập; mất máu do chấn thương; sốc dẫn mạch gây ra bởi phẫu thuật bắc cầu tim phổi; sốc dẫn mạch gây ra bởi milrinon trong chứng suy tim sung huyết; sốc phản vệ; không ổn định tim mạch gây ra bởi sự chết não; hội chứng suy hô hấp cấp tính; tổn thương phổi cấp tính; sốc do nhiễm độc

melformin; sốc gây ra do bệnh liên quan đến ti thể; sốc do ngộ độ xyanua; sốc do hội chứng rò rỉ mạch gây ra bởi interleukin-2, xytokin, denileukin diftotox khác hoặc độc tố miễn dịch khác, hoặc bởi hội chứng quá kích buồng trứng; hạ huyết áp gây ra bởi bệnh thận giai đoạn cuối; bệnh viêm ruột; tổn thương do tái tưới máu; hội chứng suy hô hấp bẩm sinh; hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng; cổ trướng; ngất do giảm áp mạch; ngất do mạch thần kinh phế vị; hội chứng sốc nhiễm độc; và hội chứng rò rỉ mao mạch tự phát hệ thống.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ phi được xác định khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có ý nghĩa giống như chúng thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Mặc dù các phương pháp và các nguyên liệu hoặc dạng tương đương của chúng được mô tả ở trong bản mô tả này có thể được sử dụng trong thực thể hoặc thử nghiệm sáng chế, các phương pháp và các nguyên liệu thích hợp là được mô tả dưới đây. Các công bố, các đơn yêu cầu cấp patent, các patent và các tham khảo khác đề cập trong bản mô tả này được đưa ra để tham khảo. Các tài liệu tham khảo khác đề cập trong bản mô tả này được đưa ra để tham khảo. Trong trường hợp có xung đột, bản mô tả sáng chế bao gồm các định nghĩa sẽ quyết định. Ngoài ra, các nguyên liệu, các phương pháp và các ví dụ là chỉ để minh họa mà không nhằm giới hạn sáng chế.

Chi tiết của một hoặc nhiều phương án của sáng chế được thể hiện trong các hình vẽ kèm theo và phần mô tả dưới đây. Các yếu tố, các mục đích và lợi ích khác của sáng chế sẽ rõ ràng từ phần mô tả và các hình vẽ và từ các yêu cầu bảo hộ.

Trong khi không bị giới hạn bởi bất kỳ học thuyết nào, có thể tin tưởng rằng chất chủ vận vasopressin V1a với mức trần về khả năng gây co mạch có thể cho phép việc dùng liều cao mà có hoạt động kéo dài với mức gây co mạch phù hợp, nhờ đó cải thiện một cách đáng kể độ an toàn, sự tiện dụng và hiệu quả lâm sàng trong việc cải thiện chứng suy thận liên quan đến các biến chứng của bệnh xơ gan. Các hợp chất này được tin là có thể có độ an toàn được cải thiện, cho phép dùng trong các cơ sở lâm sàng mật độ thấp hoặc thậm chí làm sản phẩm cho bệnh nhân

ngoại trú, từ đó cho phép điều trị các tình trạng như viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, HRS2 và bệnh cổ trướng kháng trị.

Bản mô tả mô tả các chất chủ vận V1a một phần, chọn lọc mà về cơ bản có thể có các lợi ích lâm sàng của terlipressin, trong khi có độ an toàn, sự tiện dụng được cải thiện và hoạt tính kéo dài hơn so với terlipressin. Sự thay giao động mong muốn trong tác dụng co mạch từ đó cũng được giảm đi. Các hợp chất này có thể trở thành các tác nhân điều trị được chọn lựa trong điều trị các biến chứng tim mạch ở đó sự giảm của sự tăng huyết áp kịch phát là có hiệu quả về mặt lâm sàng. Các ưu điểm này có thể cho phép điều trị trong thực tế các biến chứng của bệnh xơ gan nói chung, khi mà chất chủ vận hoàn toàn là không thích hợp.

Các hợp chất chủ vận hoàn toàn như terlipressin có chỉ số điều trị thấp. Do nồng độ của thuốc chủ vận hoàn toàn tăng lên, có thể vượt mức điều trị của sự co mạch và gây ra sự co mạch quá mức. Điều này có thể dẫn đến chứng giảm oxy huyết và chứng thiếu máu cục bộ nghiêm trọng ở mô. Các hợp chất có hiệu quả tối đa giảm đi hoặc "hiệu quả một phần" có thể được sử dụng ở các nồng độ cao hơn nhiều so với mức có thể đối với các hợp chất chủ vận hoàn toàn hiện có trong khi không gây ra sự co mạch bổ sung không mong muốn. Tác dụng co mạch tối đa thu được của các hợp chất này bị giảm đi do hoạt tính chủ vận dưới mức tối đa đối với thụ thể V1a.

Trong bản mô tả này, cần hiểu rằng các dấu hiệu cụ thể được mô tả trong bản mô tả này, để rõ ràng, được mô tả trong ngữ cảnh của các phương án khác nhau, có thể được đề xuất ở dạng tổ hợp trong phương án riêng. Ngược lại, các dấu hiệu khác được mô tả trong bản mô tả này là, để ngắn gọn, được mô tả trong ngữ cảnh của phương án riêng, cũng có thể được đề xuất một cách riêng rẽ hoặc ở bất kỳ dạng dưới tổ hợp thích hợp nào.

Các định nghĩa

Trừ khi có chỉ định khác, tất cả các thuật ngữ kỹ thuật và khoa học được sử dụng ở trong bản mô tả này có nghĩa giống như chúng thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này .

Đối với các thuật ngữ "ví dụ" và "chẳng hạn" và các thuật ngữ tương đương về ngữ pháp của nó, cụm "và không có sự giới hạn" được hiểu là quyết định, trừ khi có chỉ định rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, các dạng mạo từ đơn hay xác định cũng bao gồm mạo từ số nhiều trừ khi ngữ cảnh có yêu cầu rõ ràng khác.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "khoảng" có nghĩa là "xấp xỉ" (ví dụ, cộng hoặc trừ xấp xỉ 10% giá trị xác định).

Như được sử dụng ở đây, "chất chủ vận V1a một phần" là hợp chất cung cấp hoạt tính chủ vận (như được xác định bởi thử nghiệm FLIPR được mô tả ở đây) đối với thụ thể V1a của người giữa khoảng 15% và khoảng 70% so với hoạt tính chủ vận của arginin vasopressin (arginin vasopressin - AVP), là chất chủ vận V1a hoàn toàn.

Như được sử dụng ở đây, "alkyl" đề cập đến chuỗi hydrocacbon no có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Nhóm alkyl tương ứng một cách chính thức với alkan với một liên kết C-H được thay thế bằng điểm gắn của nhóm alkyl với phần còn lại của hợp chất. Thuật ngữ "(C_x-C_y)alkyl" (trong đó x và y là số nguyên) chính nó hoặc là một phần của phân tử thể khác có nghĩa là, trừ khi có chỉ định khác, nhóm alkyl chứa từ x đến y nguyên tử cacbon. Ví dụ, nhóm (C₁-C₆)alkyl có thể có từ một đến sáu (tất cả) nguyên tử cacbon trong phân tử. Các ví dụ về nhóm (C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl, *n*-hexyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, isopentyl, neopentyl và isohexyl. Nhóm (C_x-C_y)alkyl bao gồm (C₁-C₁₀)alkyl, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₄)alkyl và (C₁-C₃)alkyl.

Thuật ngữ "(C_x-C_y)alkylen" (trong đó x và y là số nguyên) đề cập đến nhóm alkylen có từ x đến y nguyên tử cacbon. Nhóm alkylen tương ứng với alkan với hai liên kết C-H được thay thế bằng các điểm gắn của nhóm alkylen với phần còn lại của hợp chất. Các ví dụ là các nhóm hydrocacbon mạch thẳng hóa trị hai bao gồm nhóm metylen, như -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-. Các nhóm (C_x-C_y)- alkylen bao gồm (C₁-C₆)alkylen và (C₁-C₃)alkylen.

Như được sử dụng ở đây, "alkoxy" đề cập đến nhóm R-O- trong đó R là nhóm alkyl, như được xác định trên đây. Thuật ngữ "(C_x-C_y)alkoxy" (trong đó x và y là số nguyên) bản thân nó hoặc là một phần của phần tử thể khác có nghĩa là, trừ khi có chỉ định khác, nhóm alkyl có từ x đến y nguyên tử cacbon. Các nhóm (C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy và *t*-butoxy. Các nhóm (C_x-C_y)alkoxy bao gồm (C₁-C₆)alkoxy và (C₁-C₃)alkoxy.

Như được sử dụng ở đây, "alkenyl" đề cập đến chuỗi hydrocacbon không no có liên kết đôi C=C. Nhóm alkenyl tương ứng với alken với một liên kết C-H được thay thế bằng điểm gắn của nhóm với phần còn lại của hợp chất. Thuật ngữ "(C_x-C_y)alkenyl" (trong đó x và y là số nguyên) biểu thị gốc chứa từ x đến y cacbon, trong đó ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon có mặt (do đó x ít nhất là 2). Một số phương án là từ 2 đến 4 cacbon, một số phương án là từ 2 đến 3 cacbon và một số phương án có 2 cacbon. Nhóm alkenyl có thể bao gồm cả chất đồng phân lập thể *E* và *Z*. Nhóm alkenyl có thể bao gồm nhiều hơn một liên kết đôi. Các ví dụ về nhóm alkenyl bao gồm vinyl, allyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 2-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 5-hexenyl, 2,4-hexadienyl, và nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "alkynyl" đề cập đến mạch hydrocacbon không no bao gồm liên kết ba C≡C. Nhóm alkynyl tương ứng với alkyn với một liên kết C-H được thay thế bằng điểm gắn nhóm alkyl với phần còn lại của hợp chất. Thuật ngữ "(C_x-C_y)alkynyl" (trong đó x và y là số nguyên) biểu thị gốc có từ x đến y cacbon, trong đó ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon là có mặt (do đó x ít nhất là 2). Một số phương án là 2 đến 4 cacbon, một số phương án là 2 đến 3 cacbon và một số phương án có 2 cacbon. Các ví dụ về alkynyl bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentylnyl, 2-pentylnyl, 3-pentylnyl, 4-pentylnyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và nhóm tương tự. Thuật ngữ "alkynyl" bao gồm các dạng di- và tri-ynes.

Như được sử dụng ở đây, "halo" hoặc "halogen" đề cập đến -F, -Cl, -Br và -I.

Thuật ngữ "haloalkyl" như được sử dụng ở đây đề cập đến nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thay thế bằng nguyên tử halogen. Thuật ngữ "(C_x-C_y)haloalkyl" (trong đó x và y là số nguyên) bản thân nó hoặc là một phần của phân tử thể khác có nghĩa là, trừ khi có chỉ định khác, nhóm alkyl có từ x đến y nguyên tử cacbon. Alkyl có thể được thế bằng từ một nguyên tử halogen tới được thế hoàn toàn, *ví dụ*, như được thể hiện bằng công thức C_nF_{2n+1}; khi nhiều hơn một halogen có mặt, chúng có thể giống hoặc khác nhau, được lựa chọn từ F, Cl, Br hoặc I. Một số phương án là từ 1 tới 3 cacbon. Các nhóm haloalkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Các ví dụ bao gồm flometyl, diflometyl, triflometyl, clodiflometyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "perfloalkyl" biểu thị nhóm có công thức -C_nF_{2n+1}; được nêu theo cách khác, perfloalkyl là alkyl như được xác định ở đây trong đó alkyl được thế hoàn toàn bằng các nguyên tử flo và do đó được coi là nhóm dưới của haloalkyl. Các ví dụ về perfloalkyl bao gồm CF₃, CF₂CF₃, CF₂CF₂CF₃, CF(CF₃)₂, CF₂CF₂CF₂CF₃, CF₂CF(CF₃)₂, CF(CF₃)CF₂CF₃ và các nhóm tương tự.

Như được sử dụng ở đây, "xycloalkyl" đề cập đến hệ vòng hydrocacbon thơm, no, một vòng, hai vòng hoặc đa vòng. Thuật ngữ "(C_x-C_y) xycloalkyl" (trong đó x và y là số nguyên) biểu thị nhóm xycloalkyl có từ x đến y nguyên tử cacbon trong vòng. Các nhóm xycloalkyl bao gồm (C₃-C₁₂)xycloalkyl, (C₅-C₇)xycloalkyl và (C₆)xycloalkyl. Các ví dụ điển hình về (C₃-C₁₂)xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclopentyl, xycloheptyl, xyclooctyl, decahydronaphthalen-1-yl, octahydro-1H-inden-2-yl, decahydro-1H-benzo[7]annulen-2-yl và dodecahydros-indacen-4-yl. Các ví dụ điển hình về (C₃-C₁₀)xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, decahydronaphthalen-1-yl và octahydro-1H-inden-2-yl. Các ví dụ điển hình về (C₃-C₈)xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl và octahdropentalen-2-yl.

Xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế. Xycloalkyl được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, *ví dụ*, 1, 2 hoặc 3 nhóm, bao gồm:

(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=NR)NR₂, -NR₂, -NRC(=O)R, -NRC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -NRC(=O)NR₂, -NRC(=NR)NR₂, -NRSO₂R, -OR, -O(C₁-C₆)haloalkyl, -OC(=O)R, -OC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -OC(=O)NR₂, -SR, -S(O)R, -SO₂R, -OSO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-CN, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-OR, -(C₁-C₆)alkylen-OC(=O)R, -(C₁-C₆)alkylen-NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-OR, -NR(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -NR(C₂-C₆)alkylen-NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -O(C₂-C₆)alkylen-OR, -O(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -O(C₂-C₆)alkylen-NR₂ và -O(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R. Ngoài ra, mỗi trong số hai nguyên tử hydro bất kỳ trên cùng một nguyên tử cacbon của vòng cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử oxy để tạo thành phần tử thế oxo (=O).

Thuật ngữ "thơm" đề cập đến vòng cacbo hoặc vòng dị vòng có một hoặc nhiều vòng không no có hai thành phần thơm (đó là, có $(4n + 2)$ electron π (pi) chuyên vùng trong đó n là số nguyên).

Như được sử dụng ở đây, "aryl," khi được sử dụng một mình hoặc kết hợp với các thuật ngữ khác, đề cập đến nhóm hydrocacbon thơm. Nhóm aryl có thể bao gồm, ví dụ, vòng một vòng hoặc hai vòng và có thể có, ví dụ, từ 6 đến 12 cacbon trong vòng, như phenyl, biphenyl và naphthyl. Thuật ngữ "(C_x-C_y)aryl" (trong đó x và y là số nguyên) biểu thị nhóm aryl có từ x đến y nguyên tử cacbon trong vòng. Các ví dụ về nhóm (C₆-C₁₄)aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, biphenyl, anthryl, tetrahydronaphthyl, floenyl, indanyl, biphenylenyl và axenanaphthyl. Các ví dụ về nhóm C₆-C₁₀ aryl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, phenyl, α -naphthyl, β -naphthyl, biphenyl và tetrahydronaphthyl.

Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế. Nhóm aryl được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nhóm, bao gồm:

(C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -

NO₂, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=NR)NR₂, -NR₂, -NRC(=O)R, -NRC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -NRC(=O)NR₂, -NRC(=NR)NR₂, -NRSO₂R, -OR, -O(C₁-C₆)haloalkyl, -OC(=O)R, -OC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -OC(=O)NR₂, -SR, -S(O)R, -SO₂R, -OSO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-CN, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-OR, -(C₁-C₆)alkylen-OC(=O)R, -(C₁-C₆)alkylen-NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-OR, -NR(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -NR(C₂-C₆)alkylen-NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -O(C₂-C₆)alkylen-OR, -O(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -O(C₂-C₆)alkylen-NR₂ và -O(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R.

Thuật ngữ "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm" như được sử dụng ở đây đề cập đến hệ vòng thơm có ít nhất một nguyên tử khác loại trong ít nhất một vòng, và từ 2 đến 9 nguyên tử cacbon trong hệ vòng. Nhóm heteroaryl có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy, 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh, và/hoặc 1 đến 4 nguyên tử nitơ trong vòng, và có thể được liên kết với phần còn lại của phân tử thông qua cacbon hoặc nguyên tử khác loại. Các heteroaryl làm ví dụ bao gồm furyl, thienyl, pyridyl, oxazolyl, pyrrolyl, indolyl, quinolinyll hoặc isoquinolinyll, và hợp chất tương tự. Các nguyên tử khác loại trong hệ vòng heteroaryl có thể bao gồm các nguyên tử khác loại được lựa chọn từ một hoặc nhiều nitơ, oxy và lưu huỳnh.

Các ví dụ về các dị vòng không thơm bao gồm nhóm một vòng như: aziridin, oxiran, thiiran, azetidin, oxetan, thietan, pyrrolidin, pyrrolin, imidazolin, pyrazolidin, dioxolan, sulfolan, 2,3-dihydrofuran, 2,5-dihydrofuran, tetrahydrofuran, thiophan, piperidin, 1,2,3,6-tetrahydropyridin, 1,4-dihydropyridine, piperazine, morpholine, thiomorpholine, pyran, 2,3-dihydropyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, 1,3-dioxan, homopiperazin, homopiperidin, 1,3-dioxepan, 4,7-dihydro-1,3-dioxepin và hexametylenoxit.

Các ví dụ về các nhóm heteroaryl bao gồm: pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, cụ thể là 2- và 4-pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, cụ thể là 2-pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, cụ thể là 3- và 5-pyrazolyl,

isothiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, 1,3,4-triazolyl, tetrazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl và 1,3,4-oxadiazolyl.

Các ví dụ về các dị vòng nhiều vòng bao gồm: indolyl, cụ thể là 3-, 4-, 5-, 6- và 7-indolyl, indoliny, quinolyl, tetrahydroquinolyl, isoquinolyl, cụ thể là 1- và 5-isoquinolyl, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolyl, cinnoliny, quinoxaliny, cụ thể là 2- và 5-quinoxaliny, quinazoliny, phthalaziny, 1, 5-naphtyridiny, 1, 8-naphtyridiny, 1,4-benzodioxany, coumarin, dihydrocoumarin, benzofuryl, cụ thể là 3-, 4-, 5-, 6- và 7-benzofuryl, 2, 3-dihydrobenzofuryl, 1,2-benzisoxazolyl, benzothienyl, cụ thể là 3-, 4-, 5-, 6- và 7-benzothienyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, cụ thể là 2-benzothiazolyl và 5-benzothiazolyl, puriny, benzimidazolyl, cụ thể là 2-benzimidazolyl và benztriazolyl.

Nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế. Nhóm heteroaryl được thế có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm, ví dụ, 1, 2 hoặc 3 nhóm, bao gồm: (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -C(=O)R, -C(=O)OR, -C(=O)NR₂, -C(=NR)NR₂, -NR₂, -NRC(=O)R, -NRC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -NRC(=O)NR₂, -NRC(=NR)NR₂, -NRSO₂R, -OR, -O(C₁-C₆)haloalkyl, -OC(=O)R, -OC(=O)O(C₁-C₆)alkyl, -OC(=O)NR₂, -SR, -S(O)R, -SO₂R, -OSO₂(C₁-C₆)alkyl, -SO₂NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-CN, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-OR, -(C₁-C₆)alkylen-OC(=O)R, -(C₁-C₆)alkylen-NR₂, -(C₁-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -NR(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-OR, -NR(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -NR(C₂-C₆)alkylen-NR₂, -NR(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)OR, -O(C₁-C₆)alkylen-C(=O)NR₂, -O(C₂-C₆)alkylen-OR, -O(C₂-C₆)alkylen-OC(=O)R, -O(C₂-C₆)alkylen-NR₂ và -O(C₂-C₆)alkylen-NRC(=O)R.

Sự liệt kê các gốc heteroxyclyl và heteroaryl trên đây là không nhằm để đại diện và không giới hạn.

Thuật ngữ "được thế" có nghĩa là nguyên tử hoặc nhóm các nguyên tử thường thay thế hydro làm "nhóm thế" được gắn với nhóm khác. Thuật ngữ "được thế", trừ khi có chỉ định khác, đề cập đến bất kỳ mức thế nào, cụ thể là thế một lần,

hai lần, ba lần, bốn lần hoặc năm lần, nếu có thể. Các phân tử thế độc lập được lựa chọn từ, và sự thế có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí có thể tiếp cận về mặt hóa học nào.

Trong phần mô tả ở đây và trong bộ yêu cầu bảo hộ, danh pháp thông thường trong lĩnh vực của peptit, và cụ thể hơn, hóa học về vasopressin được sử dụng. Các axit amin trong các chất có thể là các L-axit amin hoặc D-axit amin. Khi không có cấu hình nào được chú thích, axit amin là ở dạng L, hoặc có trong tự nhiên. Thành phần thio của axit β -mercaptopropionic (1) và cystein (6) được thêm vào để rõ ràng trong các công thức cấu trúc nhất định. Các chất được mô tả trong bản mô tả này cũng bao gồm các peptit với các trình tự có các liên kết peptit ngược. Các trình tự này ưu tiên là các trình tự nghịch chuyển, tốt hơn nữa là bao gồm các D-axit amin.

Thuật ngữ "muối" bao gồm bất kỳ dạng ion nào của hợp chất và một hoặc nhiều dạng ion (cation và/hoặc anion). Các muối cũng bao gồm các hợp chất zwitterion (đó là, phân tử chứa thêm một loại cation và anion, ví dụ, các axit amin zwitterion). Các ion có mặt trong muối có thể bao gồm bất kỳ loại cation, anion, hoặc zwitterion nào. Các anion làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, bisulfat, sulfit, bisulfit, phosphat, axit phosphat, perchlorua, clorat, clorit, hypoclorit, periodat, iodat, iodit, hypoiodit, cacbonat, bicarbonat, isonicotinat, axetat, tricloaxetat, trifloaxetat, lactate, salixylat, xitrat, tartrat, pantothenat, bitartrat, ascorbat, succinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucaronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, triflometansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, *p*-toluensulfonat, *p*-triflometylbenzensulfonat, hydroxit, aluminat và borat. Các cation làm ví dụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn đối với các cation kim loại kiềm thổ hóa trị một, như litium, natri, kali và xezi, và các kim loại kiềm thổ hóa trị hai, như berli, magie, canxi, stronti và bari. Cũng bao gồm các cation kim loại chuyển tiếp, như vàng, bạc, đồng và kẽm, cũng như các cation không phải kim loại, như các muối amoni.

Các tham chiếu tới các hợp chất được mô tả và được bộc lộ trong bản mô tả này được xem là bao gồm cả các bazơ tự do và tất cả các muối cộng. Các muối cộng có thể là các muối với các cation được dùng như Na^+ , Ca^{2+} , K^+ hoặc Na^+ tại nhóm axit cuối, như khi axit amin đầu C là Gly hoặc OH có mặt, hoặc với các muối cộng

của axit được dùng ở trung tâm bazơ của peptit, như trong đơn vị Arg. Các dạng muối axetat là hữu dụng, và hydroclorua, hydrobromua và các muối với các axit mạnh khác cũng hữu dụng. Trong các quy trình phân tách nêu trong các ví dụ, sản phẩm peptit thường được phân tách và tinh sạch ở dạng muối axetat. Các hợp chất cũng có thể tạo các muối hoặc zwitterion bên trong khi có mặt nhóm carboxy ở đầu cuối tự do. Thuật ngữ "muối được dùng" đề cập đến các muối có độc tính trong khoản có thể cho phép sử dụng trong các ứng dụng dược phẩm. Tuy nhiên, các muối được dùng có thể có các đặc tính như độ kết tinh cao, khiến chúng hữu dụng, *ví dụ*, trong các quy trình tổng hợp, tinh sạch hoặc các dạng bào chế chứa hợp chất được mô tả ở đây. Nhìn chung, các đặc tính của các hợp chất được mô tả ở đây không phụ thuộc vào liệu hợp chất ở dạng hoặc không ở dạng muối, do đó trừ khi có chỉ định cụ thể khác (như mô tả rằng các hợp chất nên là dạng "bazơ tự do" hoặc "axit tự do"), sự tham khảo trong bản mô tả tới hợp chất nên được hiểu là bao gồm các dạng muối của hợp chất, dù điều này có được chỉ định cụ thể hay không. Sự điều chế và lựa chọn các dạng muối thích hợp được mô tả trong Stahl, *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, và Use*, Wiley-VCH 2002.

Khi ở trạng thái rắn, các hợp chất được mô tả ở đây và các muối của nó có thể có các dạng khác nhau và có thể, *ví dụ*, có dạng solvat, bao gồm hydrat. Nhìn chung, các đặc tính hữu dụng của các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này không phụ thuộc vào liệu hợp chất hoặc muối của nó là ở hoặc không ở dạng rắn cụ thể, như dạng đa hình hoặc solvat, hoặc trừ khi có chỉ định khác, sự tham chiếu trong bản mô tả tới các hợp chất và các muối nên được hiểu là bao gồm bất kỳ dạng rắn của hợp chất, không kể điều này có được chỉ ra một cách rõ ràng.

Các hợp chất đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm mọi isotope của nguyên tử trong các chất trung gian hoặc các hợp chất cuối. Các isotope bao gồm các nguyên tử có nguyên tử số giống nhau nhưng số khối khác nhau. Ví dụ, các isotope của hydro bao gồm triti và đơteri.

Cụm từ "dược dụng" được sử dụng ở đây để đề cập đến các hợp chất, chất liệu, chế phẩm và/hoặc dạng liều dùng mà nằm trong phạm vi điều chỉnh y tế phù

hợp, thích hợp để sử dụng trong tiếp xúc với các mô của người và động vật mà không có độc tính quá mức, không gây kích ứng, không gây đáp ứng dị ứng hoặc các vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỉ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Cụm từ "lượng có hiệu quả điều trị," khi được sử dụng là để mô tả lượng hợp chất dùng trong phương pháp, đề cập đến lượng hợp chất đạt được hiệu quả được lý mong muốn hoặc hiệu quả khác, ví dụ, lượng ức chế sự phát triển không bình thường hoặc sự tăng sinh nhanh chóng hoặc dẫn đến sự chết theo chương trình của tế bào ung thư, đem đến hiệu quả hữu dụng.

Các thuật ngữ "điều trị" và "sự điều trị" nghĩa là gây ra hiệu quả có lợi về mặt điều trị, như cải thiện các triệu chứng đã có, ngăn ngừa hoặc làm giảm các triệu chứng bổ sung, cải thiện hoặc phòng ngừa hoặc phòng ngừa các nguyên nhân do chuyển hóa cơ bản của các triệu chứng, làm chậm hoặc phòng ngừa sự phát triển tiếp theo của chúng rối loạn, và/hoặc làm giảm sự nghiêm trọng của triệu chứng mà sẽ hoặc được hy vọng là sẽ phát triển.

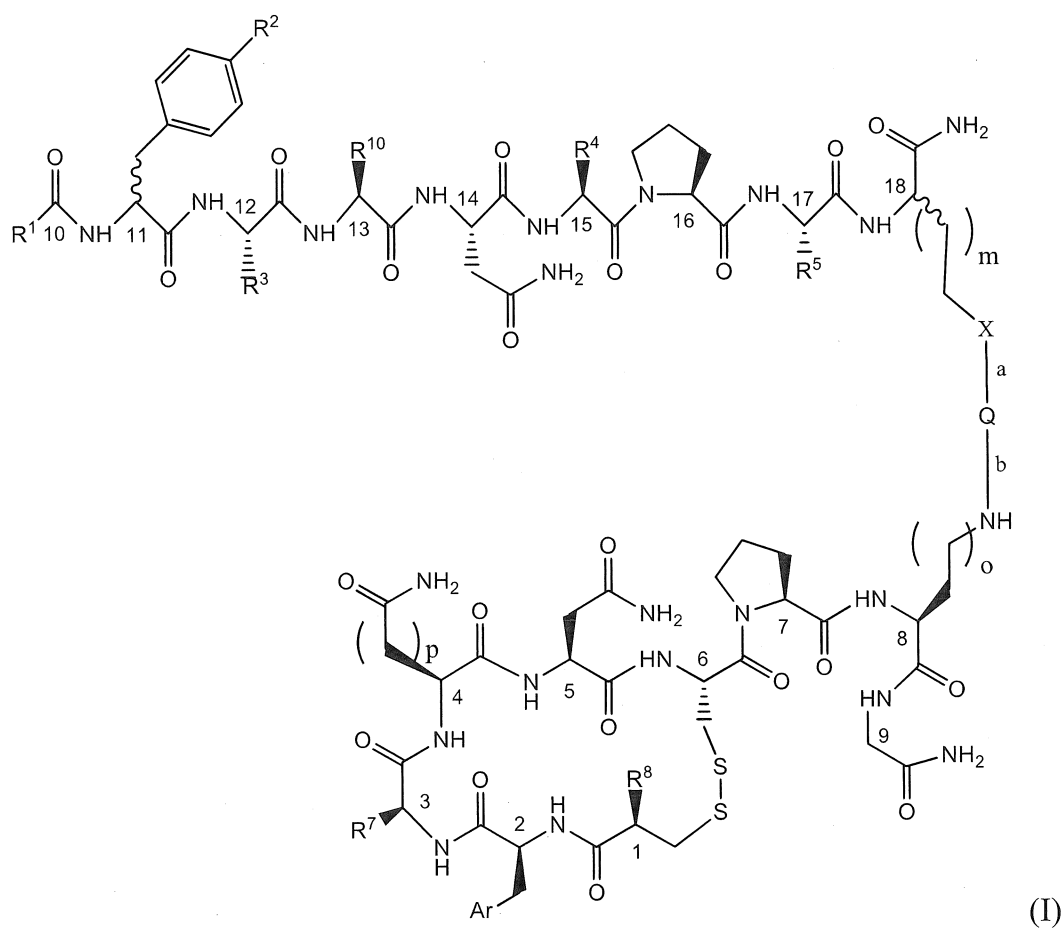
Các chữ viết tắt sau đây cũng có thể thấy trong bản mô tả này: AcOH (axit axetic); Boc (*t*-butoxycarbonyl); DCM (diclometan); DIAD (N,N'-diisopropyl azidodicarboxylat); DIC (N,N'-diisopropylcarbodiimit); DIPEA (N,N-diisopropyletylamin; DME (1,2-dimetoxyetan); DMF (N,N-dimetylformamit); Et (etyl); Fmoc (9-floenylmetylmtoxycarbonyl); h (giờ); ivDde (1-(4,4-dimetyl-2,6-dioxoxyclohex-1-yliden)3-metylbutyl; HIPF (1,1,1,3,3,3-hexaflo-2-propanol; HOBt (N-hydroxybenzotriazol); HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao); LC (sắc ký lỏng); MeOH (metanol); MS (phổ khối); Mtt (4-metyltrityl); NMM (4-metylmorpholin); Pbf (2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl); *t*-Bu (*tert*-butyl); TEAP (trietylaamoni phosphat); TFA (triflororaxit axetic); TFE (2,2,2-trifloethanol); TIS (triisopropylsilane); TPP (triphenylphosphin); và Trt (trityl [triphenylmetyl, (C₆H₅)₃C-]).

Các chữ viết tắt khác được sử dụng trong bản mô tả này là như sau: 3-Pal (3-pyridylalanin); 5-Ava (axit 5-amino valeric); chexcarbonyl hoặc cHxCO (xyclohexylcarbonyl); Orn (ornithin); Tyr(Me) (chất tương tự metoxy của tyrosin); Cit (xitrulin); Dab (axit 2,4-diaminobutyric); Hmp (axit 2-hydroxy-3-

mercaptopropionic); Hgn (homoglutamin); iBuCO (isovaleroyl), beta-Ala (beta alanin; axit 3-amino propionic); và isohArg (isohomoarginin).

II. Các hợp chất

Được đề xuất trong bản mô tả này là các hợp chất peptit chủ vận một phần của thụ thể V1a có công thức cấu trúc chung cụ thể được biểu diễn bởi công thức (I) sau đây:



trong đó:

R^1 được lựa chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) alkoxy, (C_1-C_{10}) alkylNH, Ar^1-L^1 - và xycloalkyl không được thế hoặc được thế,

Ar^1-L^1 - được lựa chọn từ Ar^1 -, Ar^1-CH_2 -, $Ar^1-CH_2CH_2$ -, Ar^1-O -, Ar^1-CH_2O -, Ar^1-NH - và Ar^1-CH_2NH -;

Ar^1 là aryl không được thế hoặc aryl được thế;

R^2 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy và halogen;

R^3 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, xycloalkyl không được thế hoặc được thế và Cy^3-CH_2- ;

Cy^3- là aryl không được thế hoặc được thế hoặc xycloalkyl không được thế hoặc được thế;

R^4 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) haloalkyl, $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-S(C_1-C_6)alkyl$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)OR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)R^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)R^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$, Ar^4 và $-((C_1-C_6)alkylen)-Ar^4$;

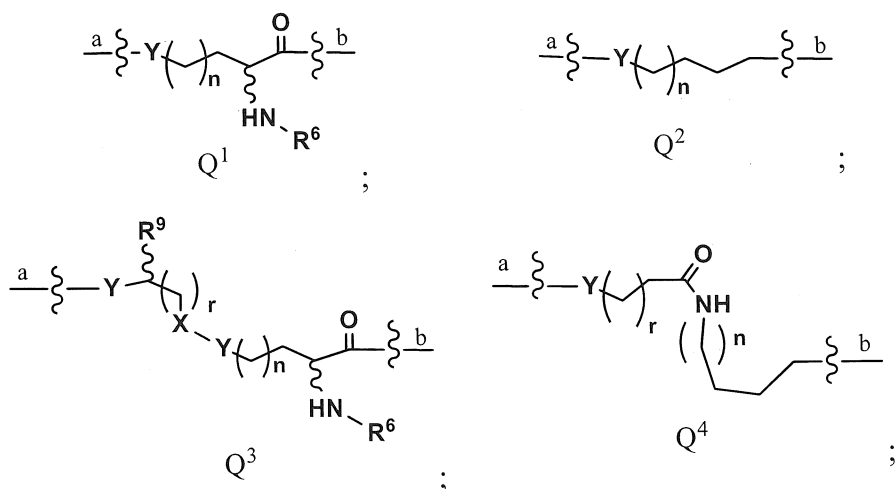
mỗi R^{4a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Ar^4 được lựa chọn từ aryl không được thế hoặc được thế và heteroaryl không được thế hoặc được thế;

R^5 được lựa chọn từ $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{5a}_2$ và $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{5a}C(=NR^{5a})NR^{5a}_2$;

mỗi R^{5a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Q được lựa chọn từ các nhóm Q^1 , Q^2 , Q^3 và Q^4 :



a và b biểu thị các liên kết liên kết Q với phần còn lại của phân tử;

R^6 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl và $-C(=NR^{6a})NR^{6a}_2$;

mỗi R^{6a} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R^7 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, aryl không được thế, aryl được thế, xycloalkyl không được thế và xycloalkyl được thế;

R^8 được lựa chọn từ NH_2 và hydroxyl;

R^9 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) haloalkyl, $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-SR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)OR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)R^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)R^{9b}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, Ar^9 và $-((C_1-C_6)alkylen)-Ar^9$;

mỗi R^{9a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

mỗi R^{9b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_{10}) alkyl;

Ar^9 được lựa chọn từ aryl không được thế, aryl được thế, heteroaryl không được thế, heteroaryl được thế;

R^{10} được lựa chọn từ $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{10a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{10a}_2$ và $Ar^{10}-CH_2-$;

Ar^{10} là heteroaryl không được thế hoặc heteroaryl được thế;

mỗi R^{10a} được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Ar được lựa chọn từ aryl hoặc aryl được thế;

mỗi X là NH và mỗi Y là $C=O$; or

mỗi X là $C=O$ và mỗi Y là NH ;

m là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

o là 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3; and

r là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; với điều kiện là R^9 là hydro nếu r lớn hơn 1.

Trong một số phương án, R^1 có thể là (C_1-C_{10}) alkyl, ví dụ, (C_1-C_7) alkyl, (C_1-C_6) alkyl hoặc (C_1-C_4) alkyl. R^1 có thể là, ví dụ, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl hoặc *n*-heptyl. Trong một số

phương án, R^1 có thể là (C_1-C_{10}) alkoxy, ví dụ, (C_1-C_7) alkoxy hoặc (C_1-C_6) alkoxy. R^1 có thể là, ví dụ, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, neopentoxo, *n*-hexyloxy hoặc *n*-heptoxy. Trong một số phương án, R^1 có thể là (C_1-C_{10}) alkylamino, ví dụ, (C_1-C_7) alkylamino hoặc (C_1-C_6) alkylamino. R^1 có thể là, ví dụ, metylamino, etylamino, *n*-propylamino, isopropylamino, isobutylamino, *sec*-butylamino, *tert*-butylamino, neopentylamino, *n*-hexylamino hoặc *n*-heptylamino.

Trong một số phương án, R^1 có thể là xycloalkyl không được thế hoặc được thế, ví dụ, (C_3-C_{12}) xycloalkyl, ví dụ, (C_5-C_7) xycloalkyl hoặc (C_6) xycloalkyl. R^1 có thể là, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Trong một số phương án, xycloalkyl có thể là không được thế. Trong một số phương án, xycloalkyl có thể được thế. Khi R^1 được thế, xycloalkyl, xycloalkyl có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-OR^{1a}$ và oxo, trong đó mỗi R^{1a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R^1 có thể là được đại diện bởi công thức Ar^1-L^1 -, trong đó Ar^1-L^1 - có thể là Ar^1 -, Ar^1-CH_2 -, $Ar^1-CH_2CH_2$ -, Ar^1-O -, Ar^1-CH_2O -, Ar^1-NH - hoặc Ar^1-CH_2NH -. Trong một số phương án, Ar^1-L^1 - có thể là Ar^1-CH_2 -. Trong một số phương án, Ar^1-L^1 - có thể là Ar^1 - hoặc $Ar^1-CH_2CH_2$ -. Ar^1 là aryl không được thế hoặc aryl được thế, ví dụ, phenyl không được thế hoặc được thế. Khi Ar^1 được thế, aryl, ví dụ, phenyl, có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}_2$ và $-NR^{1a}C(=O)R^{1a}$, trong đó mỗi R^{1a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R^1 là (C_1-C_{10}) alkyl, (C_5-C_7) xycloalkyl hoặc Ar^1-CH_2 -. Trong một số phương án, R^1 là isobutyl, *n*-hexyl hoặc xyclohexyl. Trong một số phương án, R^1 là benzyl.

Trong một số phương án, R^2 có thể là (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, (C_1-C_4) alkyl. R^2 có thể là, ví dụ, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, R^2 có thể là hydroxy. Trong một số phương án, R^2 có thể là (C_1-C_6) alkoxy, ví dụ, (C_1-C_4) alkoxy. R^2 có thể là, ví dụ, metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, isobutoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, neopentoxo hoặc *n*-hexoxy. Trong một số phương án, R^2 có thể là metoxy. Trong một số phương án, R^2 có thể là halogen, ví dụ, flo, clo hoặc bromo.

Trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 11 là nguyên tử cacbon α có cấu hình D, hoặc, trong các phương án khác, cấu hình L. Axit amin có thể là, ví dụ, D-*O*-methyl-tyrosin, D-*p*-clophenylalanin, L-*O*-methyl-tyrosin hoặc L-*p*-clophenylalanin,

Trong một số phương án, R^3 có thể là (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, (C_1-C_4) alkyl. R^3 có thể là, ví dụ, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R^3 có thể là xycloalkyl không được thế hoặc được thế hoặc Cy^3-CH_2- , trong đó Cy^3 là xycloalkyl không được thế hoặc được thế. Xycloalkyl có thể là, ví dụ, (C_3-C_{12}) xycloalkyl, ví dụ, (C_5-C_7) xycloalkyl hoặc (C_6) xycloalkyl, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Trong một số phương án, xycloalkyl, riêng biệt hoặc là một phần của Cy^3-CH_2- , có thể là không được thế. Trong một số phương án, xycloalkyl, riêng biệt hoặc là một phần của Cy^3-CH_2- , có thể được thế. Khi được thế, xycloalkyl, có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-OR^{3a}$ và oxo, trong đó mỗi R^{3a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, methyl, ethyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R^3 có thể là Cy^3-CH_2- , trong đó Cy^3 là aryl không được thế hoặc được thế (Ar^3). Ar^3 là aryl không được thế hoặc aryl được thế, ví dụ, phenyl không được thế hoặc được thế. Trong một số phương án, khi Ar^3 được thế, aryl, ví dụ, phenyl, có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen,

(C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{3a}, -NR^{3a}₂ và -NR^{3a}C(=O)R^{3a}, trong đó mỗi R^{3a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, aryl được thế, ví dụ, phenyl, được thế halogen, ví dụ, được thế halogen một lần.

Trong một số phương án, R³ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl và Ar³-CH₂-, trong đó Ar³- là aryl không được thế hoặc được thế. Trong một số phương án, Ar³ là không được thế aryl hoặc được thế halo-aryl. Trong một số phương án, Ar³ là phenyl. Trong một số phương án, Ar³ có thể là phenyl hoặc phenyl được thế bằng hydroxy, alkoxy hoặc halogen, ví dụ, 4-clophenyl. Trong một số phương án, R³ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl và Ar³-CH₂-, trong đó Ar³ là phenyl hoặc phenyl được thế halogen. Trong một số phương án, R³ là *s*-butyl, neopentyl, benzyl hoặc 4-clobenzyl.

Trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 12 là nguyên tử cacbon α của nó (đó là, với R³ là mạch bên của nó) có thể là, ví dụ, alanin, leuxin, isoleuxin, valin, phenylalanin, 4-clophenylalanin hoặc tyrosin.

Trong một số phương án, R⁴ có thể là (C₁-C₁₀)alkyl, ví dụ, (C₁-C₇)alkyl hoặc (C₁-C₆)alkyl. R⁴ có thể là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl hoặc *n*-heptyl.

Trong một số phương án, R⁴ có thể là -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-S(C₁-C₆)alkyl, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)OR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-C(=NR^{4a})NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)R^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-OC(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)R^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)OR^{4a}, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}₂, -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}₂ hoặc -((C₁-C₆)alkylen)-Ar⁴, trong đó R^{4a} là hydro hoặc (C₁-C₆)alkyl, ví dụ, metyl. Mạch (C₁-C₆)alkylen có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và có thể bao gồm nhóm metylen. Ví dụ, R⁴ có thể có công thức -(CH₂)₁₋₆-OR^{4a}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{4a}₂, -(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR^{4a}₂, -(CH₂)₁₋₆-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}₂, -(CH₂)₁₋₆-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}₂

và $-(CH_2)_{1-6}-Ar^4$, ví dụ, $-(CH_2)-OR^{4a}$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-(CH_2)-Ar^4$.

Trong một số phương án, R^4 là $(C_1-C_6)alkyl$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ hoặc $-((C_1-C_6)alkylen)-Ar^4$. Trong một số phương án, R^4 được lựa chọn từ $(C_1-C_6)alkyl$, $-(CH_2)_{1-6}-OR^{4a}$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-(CH_2)_{1-6}-Ar^4$. Trong một số phương án, R^4 được lựa chọn từ $(C_1-C_6)alkyl$, $-(CH_2)-OR^{4a}$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-(CH_2)-Ar^4$.

Trong R^4 , mỗi R^{4a} có thể độc lập là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{4a} độc lập là hydro hoặc metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{4a} là hydro. Trong một số phương án, khi R^4 có nhiều hơn một nhóm R^{4a} trong tất cả các nhóm R^{4a} là hydro, hoặc chỉ một nhóm R^{4a} là $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl.

Trong R^4 , và các phương án của nó, Ar^4 có thể là aryl không được thế hoặc aryl được thế, ví dụ, phenyl không được thế hoặc được thế hoặc heteroaryl không được thế hoặc heteroaryl được thế. Khi Ar^4 được thế, aryl, ví dụ, phenyl, hoặc heteroaryl có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phân tử thế độc lập được lựa chọn từ $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, halogen, $(C_1-C_6)haloalkyl$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{4b}$, $-NR^{4b}_2$ và $-NR^{4b}C(=O)R^{4b}$, trong đó mỗi R^{4b} độc lập được lựa chọn từ hydro và $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, Ar^4 là heteroaryl, ví dụ, heteroaryl không được thế, ví dụ, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, indolyl, indolinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl và benzimidazolyl. Trong một số phương án, Ar^4 là imidazolyl, ví dụ, 1H-imidazol-4-yl hoặc indolyl, ví dụ, indol-3-yl.

Trong một số phương án, R^4 là metyl, isobutyl, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{O})\text{NH}_2$ hoặc $-\text{CH}_2(1\text{H-imidazol-4-yl})$.

Trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 15 là nguyên tử cacbon α của nó (đó là, với R^4 là mạch bên của nó) có thể là, ví dụ, alanin, arginin, asparagin, xitruclin, axit 2,4-diaminobutyric, glutamin, histidin, isoleuxin, leuxin, lysin, ornithin, phenylalanin, serin, tryptophan hoặc valin.

R^5 là $-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylen})-\text{NR}^{5a}_2$ hoặc $-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylen})-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{NR}^{5a})\text{NR}^{5a}_2$; trong đó mỗi R^{5a} độc lập là hydro hoặc $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, ví dụ, metyl. Mạch $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylen}$ có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và có thể bao gồm nhóm metylen. Ví dụ, R^5 có thể có công thức $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NR}^{5a}_2$, hoặc có công thức $-(\text{CH}_2)_{1-6}-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{NR}^{5a})\text{NR}^{5a}_2$. Trong một số phương án, R^5 là $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NR}^{5a}_2$ hoặc $-(\text{CH}_2)_{2-4}-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{NR}^{5a})\text{NR}^{5a}_2$. Trong một số phương án, mỗi R^{5a} độc lập là hydro hoặc metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{5a} là hydro. Trong một số phương án, khi R^5 là $-((\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkylen})-\text{NR}^{5a}\text{C}(=\text{NR}^{5a})\text{NR}^{5a}_2$, tất cả các nhóm R^{5a} là hydro, hoặc chỉ một nhóm R^{5a} là $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, ví dụ, metyl.

Trong một số phương án, R^5 là $-(\text{CH}_2)_2-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_3-\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_4-\text{NH}_2$ hoặc $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$. Trong một số phương án, R^5 là $-(\text{CH}_2)_3-\text{NHC}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

Trong một số phương án, do đó, axit amin có nguyên tử cacbon số 17 là nguyên tử cacbon α cuarnos (đó là, với R^5 là mạch bên của nó) có thể là, ví dụ, alanin, arginin, axit 2,4-diaminobutyric, lysin hoặc ornithin.

Trong một số phương án, R^7 có thể là $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, ví dụ, $(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{alkyl}$. R^7 có thể là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R^7 có thể là xycloalkyl không được thế hoặc được thế, ví dụ, $(\text{C}_3-\text{C}_{12})\text{xycloalkyl}$, ví dụ, $(\text{C}_5-\text{C}_7)\text{xycloalkyl}$ hoặc $(\text{C}_6)\text{xycloalkyl}$. R^7 có thể là, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl. Trong một số phương án, xycloalkyl có thể là không được thế. Trong một số phương án, xycloalkyl có thể được thế. Khi R^7 được thế xycloalkyl, xycloalkyl có

thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -OR^{7a} và oxo, trong đó mỗi R^{7a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R⁷ có thể là aryl không được thế hoặc được thế (Ar⁷), ví dụ, phenyl không được thế hoặc được thế. Khi aryl được thế, aryl, ví dụ, phenyl, có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{7a}, -NR^{7a}₂ và -NR^{7a}C(=O)R^{7a}, trong đó mỗi R^{7a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl.

Trong một số phương án, R⁷ là (C₁-C₆)alkyl hoặc (C₄-C₇)xycloalkyl. Trong một số phương án, R⁷ là (C₁-C₆)alkyl. Trong một số phương án, R⁷ là *s*-butyl.

Do đó, trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 3 as its α -cacbon atom (đó là, với R⁷ là mạch bên của nó) có thể là, ví dụ, alanin, leuxin, isoleuxin hoặc valin.

R⁸ có thể là -NH₂ hoặc OH. Trong một số phương án, R⁸ là -NH₂. Trong một số phương án, R⁸ là -OH. Do đó, trong một số phương án, axit có nguyên tử cacbon số 1 là nguyên tử cacbon α của nó có thể là, ví dụ, xystein hoặc axit (R)-2-hydroxy-3-mercaptopropanoic.

Trong một số phương án, R¹⁰ được lựa chọn từ -((C₁-C₆)alkylen)-OR^{10a} và -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{10a}₂. Mạch (C₁-C₆)alkylen có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và có thể bao gồm nhóm metylen. Ví dụ, R¹⁰ có thể có công thức -(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR^{10a}₂, ví dụ, -(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR^{10a}₂. Mỗi R^{10a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, ví dụ, metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{10a} là hydro.

Trong một số phương án, R¹⁰ là Ar¹⁰-CH₂-. Trong một số phương án, Ar¹⁰ là heteroaryl không được thế. Trong một số phương án, Ar¹⁰ là heteroaryl được thế. Trong một số phương án, khi Ar¹⁰ được thế, heteroaryl được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl,

halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{10b}, -NR^{10b}₂ và -NR^{10b}C(=O)R^{10b}. Mỗi R^{10b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, *ví dụ*, metyl. Trong một số phương án, Ar¹⁰ là heteroaryl, *ví dụ*, heteroaryl không được thế, và có thể là, *ví dụ*, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, indolyl, indolinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl hoặc benzimidazolyl. Trong một số phương án, Ar¹⁰ là pyridyl, *ví dụ*, 3-pyridyl.

Trong một số phương án, R¹⁰ là 1-hydroxyetyl, -(CH₂)₂-C(=O)NH₂ hoặc 3-pyridyl-CH₂-. Trong một số phương án, R¹⁰ là -(CH₂)₂-C(=O)NH₂.

Do đó, trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 13 là nguyên tử cacbon α của nó (*đó là*, với R¹⁰ là mạch bên của nó) có thể là, *ví dụ*, asparagin, glutamin, threonine hoặc 3-pyridylalanin.

Ar có thể là aryl không được thế hoặc được thế, *ví dụ*, phenyl không được thế hoặc được thế. Khi Ar được thế, aryl, *ví dụ*, phenyl, có thể được thế, *ví dụ*, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{Ar}, -NR^{Ar}₂ và -NR^{Ar}C(=O)R^{Ar}, trong đó mỗi R^{Ar} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl, *ví dụ*, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, Ar^{1a} là phenyl hoặc được thế phenyl. Trong một số phương án, Ar^{1a} là phenyl.

Do đó, trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 2 là nguyên tử cacbon α của nó (*đó là*, với -CH₂Ar là mạch bên của nó) có thể là, *ví dụ*, phenylalanin.

Trong một số phương án, mỗi X là NH và mỗi Y là C=O.

Trong các phương án khác, mỗi X là C=O và mỗi Y là NH.

m có thể là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5. Trong một số phương án, m là 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một số phương án, m là 1. Trong một số phương án, m là 3.

o có thể là 1 hoặc 2. Trong một số phương án, o là 1. Trong một số phương án, o là 2.

p là 1, 2 hoặc 3. Trong một số phương án, p là 1. Trong một số phương án, p là 2. Trong một số phương án, p là 3.

Do đó, trong một số phương án, axit amin có nguyên tử cacbon số 4 là nguyên tử cacbon α của nó (đó là, with $(CH_2)_p(C=O)NH_2$ là mạch bên của nó) có thể là, ví dụ, asparagin, glutamin hoặc homoglutamin.

Trong một số phương án, Q là Q^1 . n có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3 hoặc 4. r có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , n là 1. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , n là 2. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , n là 3. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , R^6 là hydro hoặc $-C(=NR^{6a})NR^{6a}_2$. Mỗi R^{6a} độc lập là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{6a} là hydro hoặc metyl. Trong một số phương án, ít nhất hai nhóm R^{6a} là hydro. Trong một số phương án, mỗi R^{6a} là hydro. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , R^6 là hydro hoặc $-C(=NH)NH_2$.

Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , Q^1 là $^a-NH(CH_2)_4CH(NH_2)-C(=O)-^b$, $^a-NH(CH_2)_4CH(NHC(=NH)NH_2)-C(=O)-^b$ hoặc $^a-C(=O)(CH_2)_2CH(NH_2)-C(=O)-^b$. Trong một số phương án, khi Q là Q^1 , Q^1 là $^a-NH(CH_2)_4C^{(S)}H(NH_2)-C(=O)-^b$, $^a-NH(CH_2)_4C^{(S)}H(NHC(=NH)NH_2)-C(=O)-^b$ hoặc $^a-C(=O)(CH_2)_2C^{(S)}H(NH_2)-C(=O)-^b$ hoặc $^a-C(=O)(CH_2)_2C^{(R)}H(NH_2)-C(=O)-^b$.

Trong một số phương án, Q là Q^2 . n có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3 hoặc 4. Trong một số phương án, khi Q là Q^2 , n là 0. Trong một số phương án, khi Q là Q^2 , n là 1. Trong một số phương án, khi Q là Q^2 , n là 2. Trong một số phương án, khi Q là Q^2 , n là 3.

Trong một số phương án, khi Q là Q^2 , Q^2 là $^a-NH(CH_2)_4-^b$, $^a-NH(CH_2)_5-^b$, $^a-NH(CH_2)_6-^b$, $^a-C(=O)-(CH_2)_3-^b$ hoặc $^a-C(=O)-(CH_2)_5-^b$.

Trong một số phương án, Q là Q^3 . n có thể là bất kỳ một trong số 0, 1, 2, 3 hoặc 4. r có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Trong một số phương án, khi Q là Q^3 , n là 3. Trong một số phương án, khi Q là Q^3 , r là 0. Trong một số phương án, khi Q là Q^3 , r là 3. Trong một số phương án, khi Q là Q^3 , R^6 là hydro hoặc $-C(=NR^{6a})NR^{6a}_2$. Mỗi R^{6a} độc lập là hydro hoặc $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{6a} là hydro hoặc metyl. Trong một số phương án, ít

nhất hai nhóm R^{6a} là hydro. Trong một số phương án, mỗi R^{6a} là hydro. Trong một số phương án, khi Q là Q^3 , R^6 là hydro hoặc $-C(=NH)NH_2$.

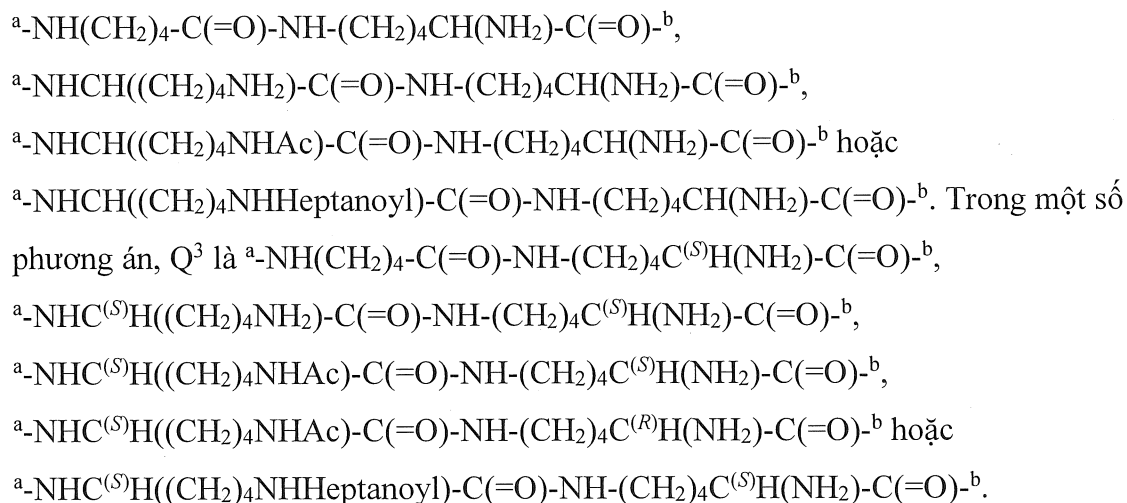
Trong Q^3 , Trong một số phương án, R^9 có thể là (C_1-C_6) alkyl. ví dụ, (C_1-C_7) alkyl hoặc (C_1-C_6) alkyl. R^9 có thể là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl, *n*-hexyl hoặc *n*-heptyl.

Trong một số phương án, R^9 có thể là (C_1-C_6) haloalkyl, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- OR^{9a} , $-((C_1-C_6)$ alkylen)- NR^{9a}_2 , $-((C_1-C_6)$ alkylen)- SR^{9a} , $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $C(=O)OR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $C(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $OC(=O)R^{9a}$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $OC(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $OC(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{9a}C(=O)R^{9b}$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{9a}C(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{9a}C(=O)NR^{9a}_2$ hoặc $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$. Mạch (C_1-C_6) alkylen có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và có thể bao gồm nhóm metylen. Ví dụ, R^9 có thể có công thức $-(CH_2)_{1-6}-OR^{9a}$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-SR^{9a}$, $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)OR^{9a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{9a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-OC(=O)R^{9b}$, $-(CH_2)_{1-6}-OC(=O)OR^{9a}$, $-(CH_2)_{1-6}-OC(=O)NR^{9a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}C(=O)R^{9b}$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}C(=O)OR^{9a}$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}C(=O)NR^{9a}_2$ hoặc $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$. Trong một số phương án, R^9 có thể là $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $C(=O)NR^{9a}_2$ hoặc $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{9a}C(=O)R^{9b}$, ví dụ, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}_2$ hoặc $-(CH_2)_{1-6}-NR^{9a}C(=O)R^{9b}$. Mỗi R^{9a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, metyl. Trong một số phương án, mỗi R^{9a} là hydro. Mỗi R^{9b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_{10}) alkyl, ví dụ, (C_1-C_6) alkyl, ví dụ, metyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, R^9 có thể là, ví dụ, $-CH_2-NH_2$, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$ hoặc $-(CH_2)_4-NH_2$, $-CH_2-NHC(=O)R^{9b}$, $-(CH_2)_2-NHC(=O)R^{9b}$, $-(CH_2)_3-NHC(=O)R^{9b}$ hoặc $-(CH_2)_4-NHC(=O)R^{9b}$; hoặc mỗi công thức R^{9b} có thể là, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, *n*-butyl, *n*-pentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, R^9 có thể là, ví dụ, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_4-NHAc$ hoặc $-(CH_2)_4-NHheptanoyl$.

Trong một số phương án, R^9 có thể là Ar^9 hoặc $-((C_1-C_6)$ alkylen)- Ar^9 . Mạch (C_1-C_6) alkylen có thể có 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon và có thể bao gồm

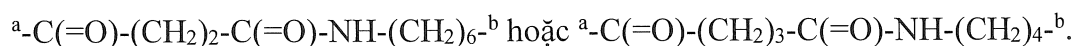
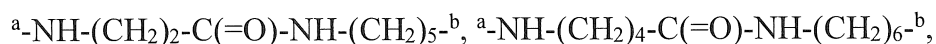
nhóm metylen. Ví dụ, R^9 có thể có công thức $-(CH_2)_{1-6}-Ar^9$, ví dụ, $-CH_2-Ar^9$. Ar^9 có thể là aryl không được thế hoặc được thế, ví dụ phenyl, hoặc heteroaryl không được thế hoặc được thế. Trong một số phương án, khi Ar^9 được thế, aryl, ví dụ, phenyl, hoặc heteroaryl có thể được thế, ví dụ, bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ $(C_1-C_6)alkyl$, $(C_2-C_6)alkenyl$, $(C_2-C_6)alkynyl$, halogen, $(C_1-C_6)haloalkyl$, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{9c}$, $-NR^{9c}_2$ và $-NR^{9c}C(=O)R^{9c}$, trong đó mỗi R^{9c} độc lập được lựa chọn từ hydro và $(C_1-C_6)alkyl$, ví dụ, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, isobutyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, neopentyl hoặc *n*-hexyl. Trong một số phương án, khi Ar^9 là heteroaryl, ví dụ, heteroaryl không được thế, Ar^9 có thể là, ví dụ, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, thienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, thiazolyl, oxazolyl, pyrazolyl, pyrazolyl, isothiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, indolyl, indolinyl, quinolyl, isoquinolyl, benzofuryl, benzothienyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl hoặc benzimidazolyl.

Trong một số phương án, Q^3 là



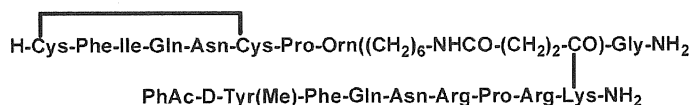
Trong một số phương án, Q là Q^4 . n có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3 hoặc 4. r có thể là bất kỳ trong số 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , n là 1. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , n là 2. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , n là 3. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , r là 1. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , r là 2. Trong một số phương án, khi Q là Q^4 , r là 3.

Trong một số phương án, khi Q là Q⁴, Q⁴ có thể là

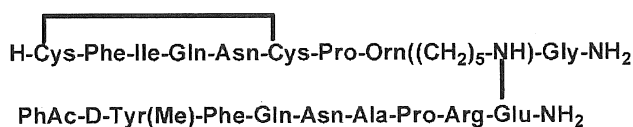


Các hợp chất peptit chủ vận một phần V1a có thể minh họa cấu trúc được nêu trong công thức (I). Trong các trình tự sau, với sự tham chiếu tới công thức cấu trúc (1), đường bên dưới liệt kê các axit amin của đoạn đoạn peptit có nguyên tử cacbon được đánh số 10-18 trong công thức (I) và đường bên dưới liệt kê các axit amin của đoạn peptit có nguyên tử cacbon được đánh số từ 1-9 trong công thức (I), cùng với nhóm Q. Đường nối giữa Q và đoạn peptit có các nguyên tử cacbon 1-9 (đó là, liên kết "b" trong công thức (I)) được biểu diễn bằng đường thẳng đứng.

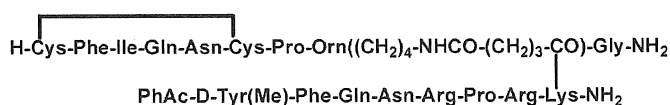
Hợp chất số 1



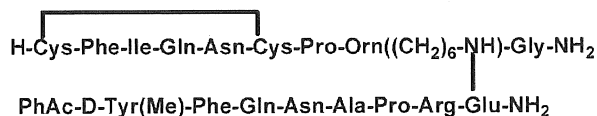
Hợp chất số 2



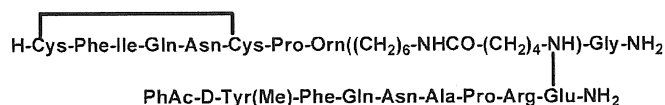
Hợp chất số 3



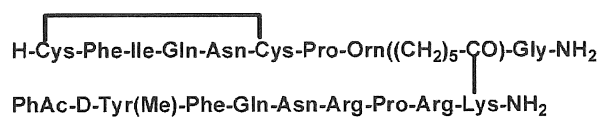
Hợp chất số 4



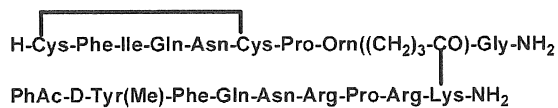
Hợp chất số 5



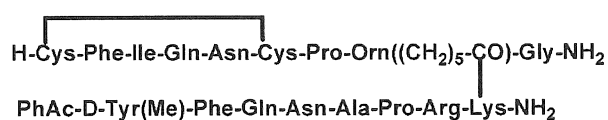
Hợp chất số 6



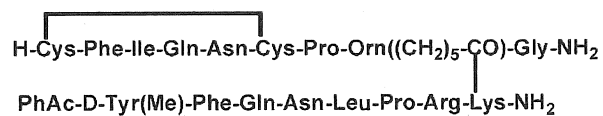
Hợp chất số 7



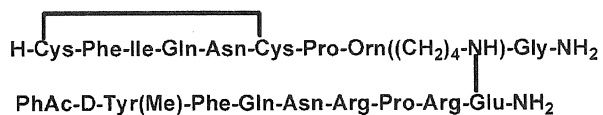
Hợp chất số 8



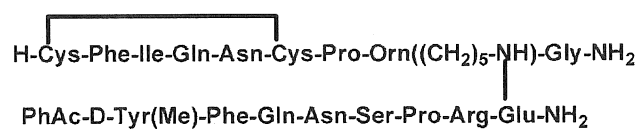
Hợp chất số 9



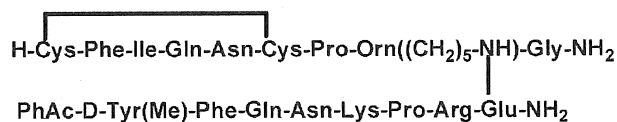
Hợp chất số 10



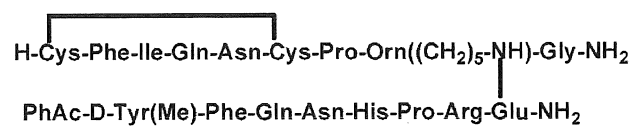
Hợp chất số 11



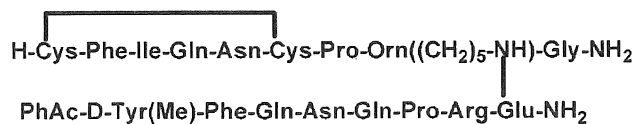
Hợp chất số 12



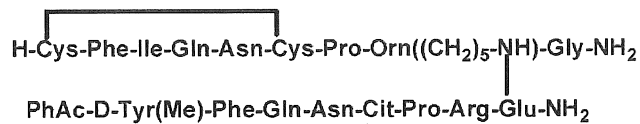
Hợp chất số 13



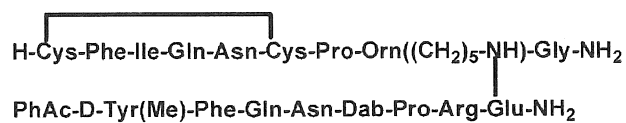
Hợp chất số 14



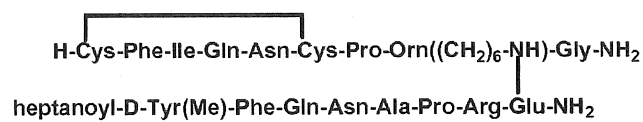
Hợp chất số 15



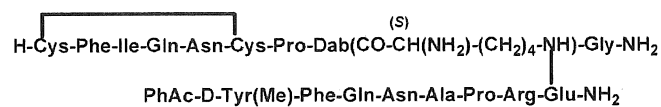
Hợp chất số 16



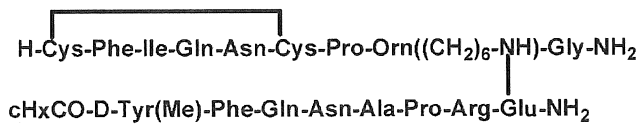
Hợp chất số 17



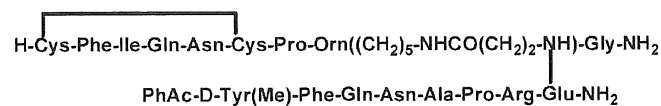
Hợp chất số 18



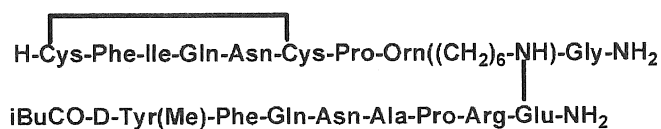
Hợp chất số 19



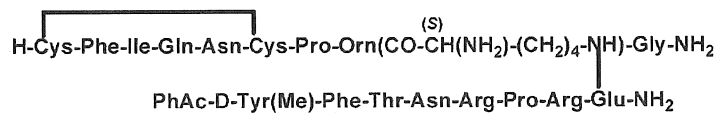
Hợp chất số 20



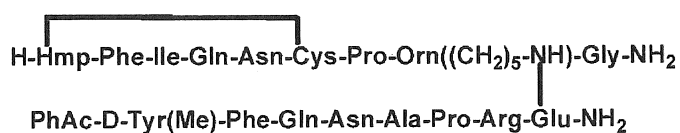
Hợp chất số 21



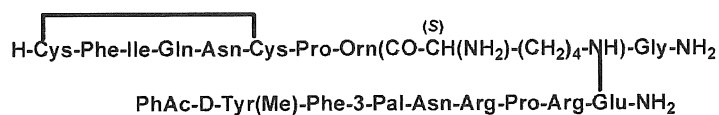
Hợp chất số 22



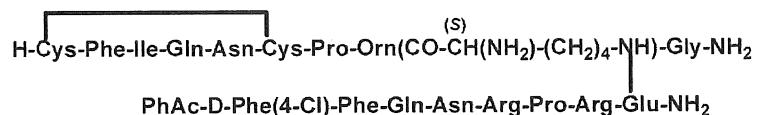
Hợp chất số 23



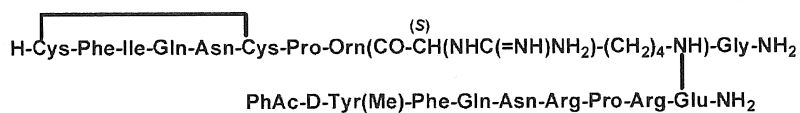
Hợp chất số 24



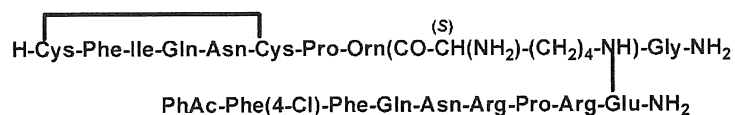
Hợp chất số 25



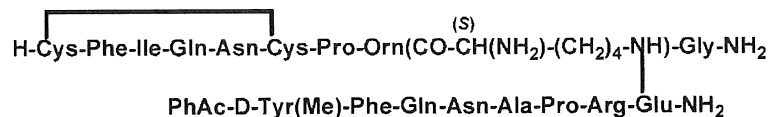
Hợp chất số 26



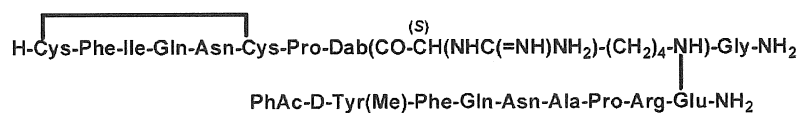
Hợp chất số 27



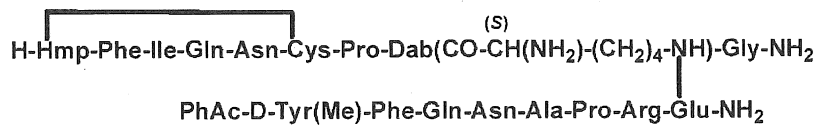
Hợp chất số 28



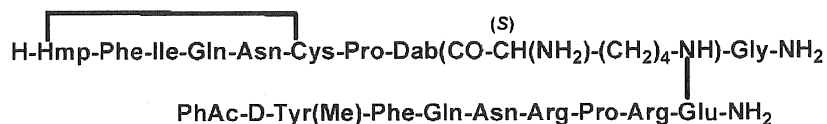
Hợp chất số 29



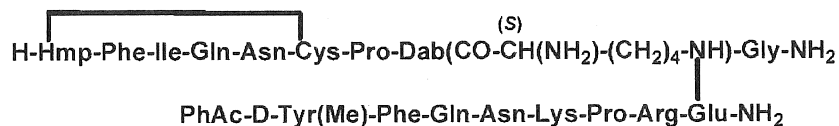
Hợp chất số 30



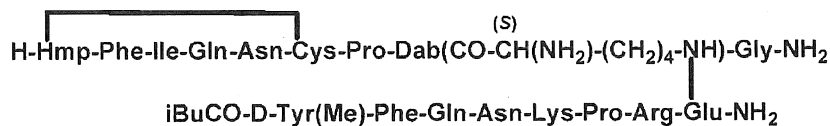
Hợp chất số 31



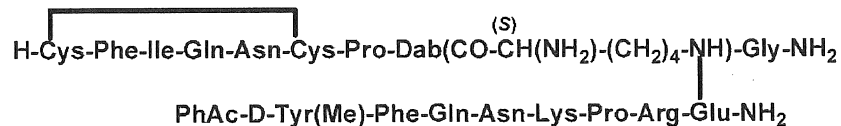
Hợp chất số 32



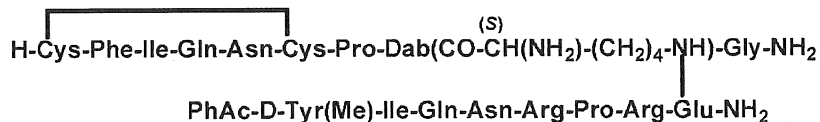
Hợp chất số 33



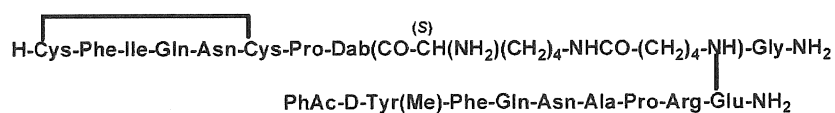
Hợp chất số 35



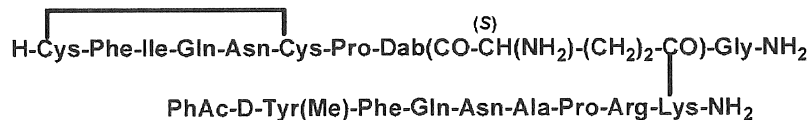
Hợp chất số 36



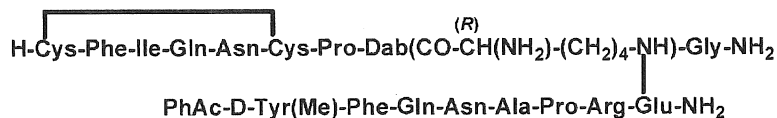
Hợp chất số 37



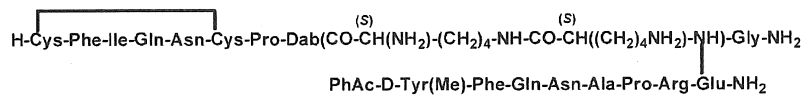
Hợp chất số 38



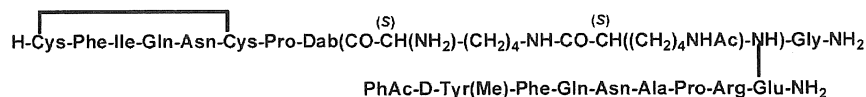
Hợp chất số 39



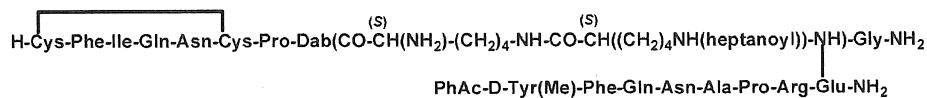
Hợp chất số 41



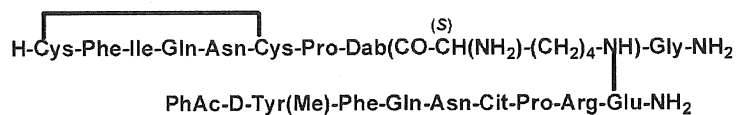
Hợp chất số 42



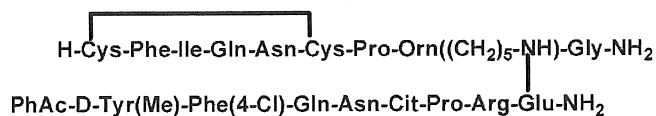
Hợp chất số 43



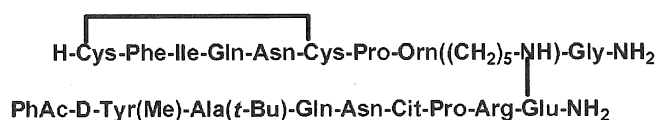
Hợp chất số 44



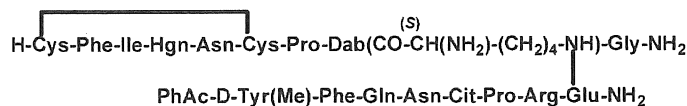
Hợp chất số 45



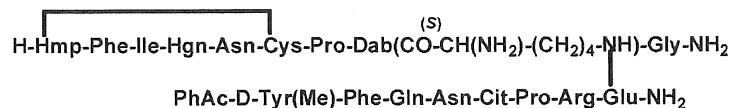
Hợp chất số 46



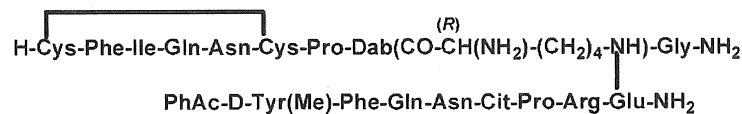
Hợp chất số 47



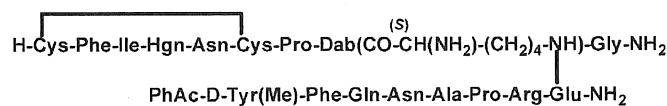
Hợp chất số 48



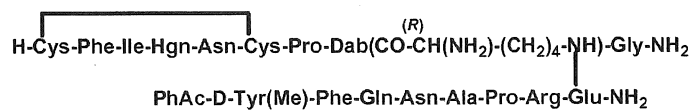
Hợp chất số 49



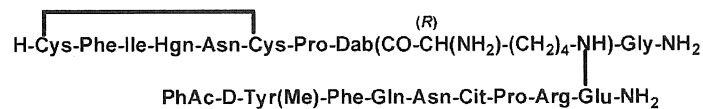
Hợp chất số 50



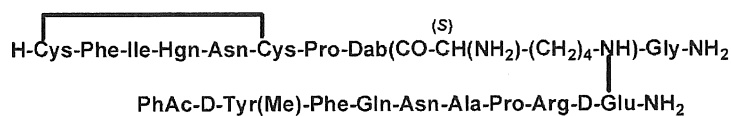
Hợp chất số 51



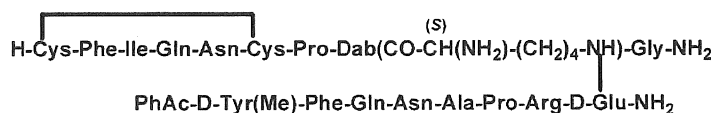
Hợp chất số 52



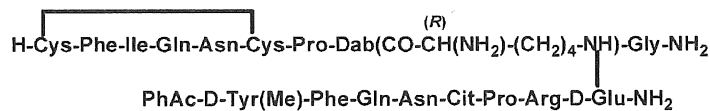
Hợp chất số 53



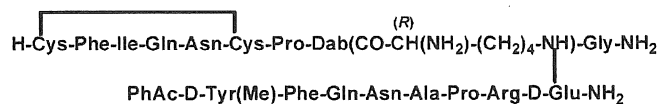
Hợp chất số 54



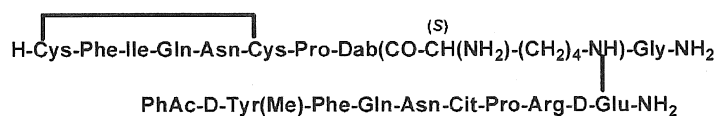
Hợp chất số 55



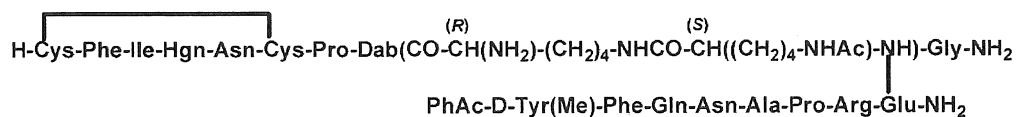
Hợp chất số 56



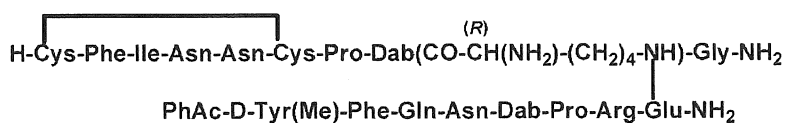
Hợp chất số 57



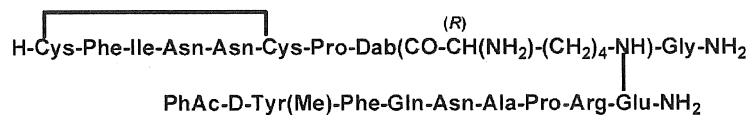
Hợp chất số 58



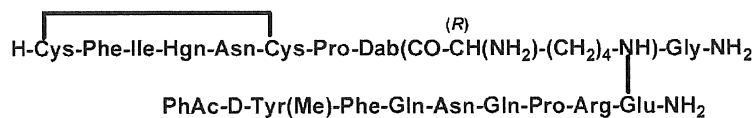
Hợp chất số 59



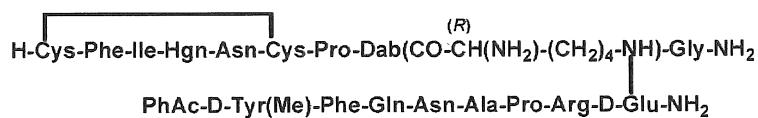
Hợp chất số 60



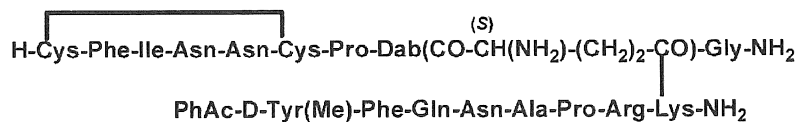
Hợp chất số 61



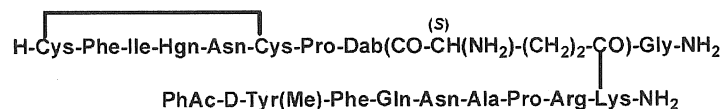
Hợp chất số 62



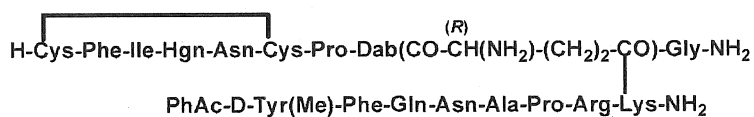
Hợp chất số 63



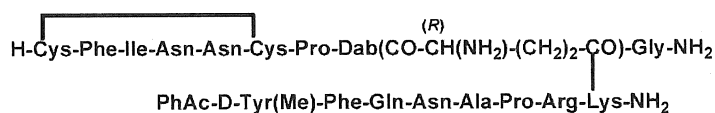
Hợp chất số 64



Hợp chất số 65

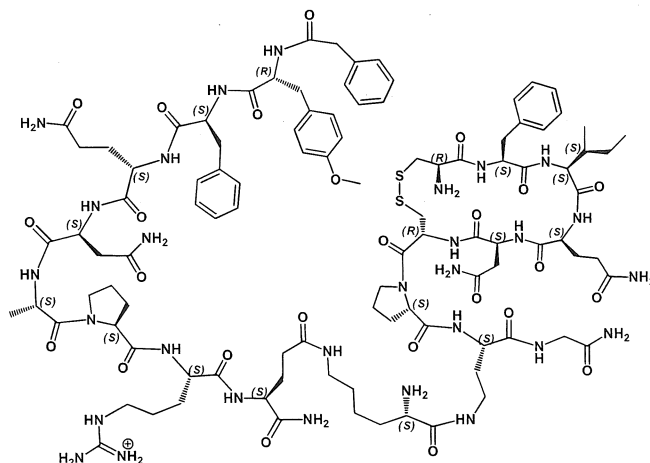


Hợp chất số 66

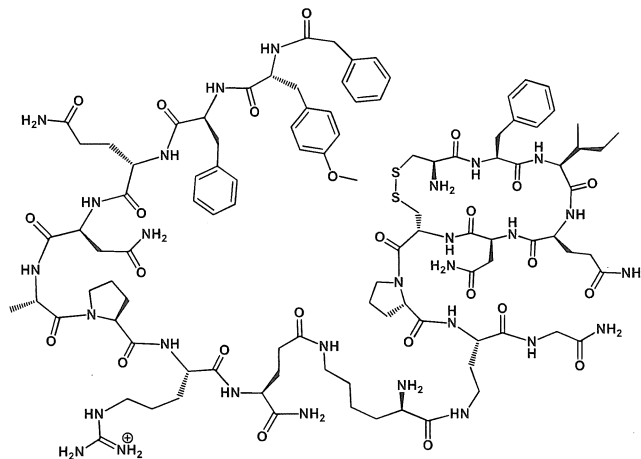


Sau đây là các cấu trúc phân tử của các hợp chất cụ thể làm ví dụ.

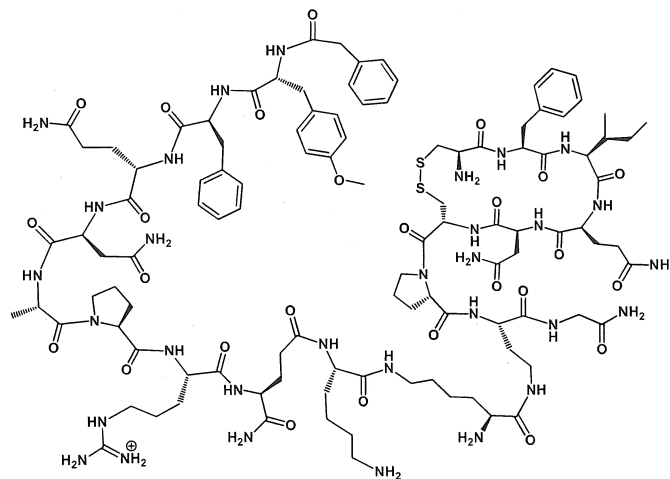
Hợp chất số 18 (dưới đây)



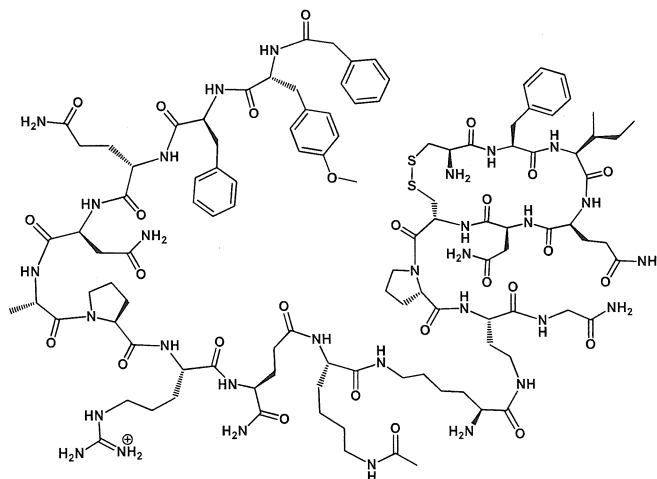
Hợp chất số 39 (dưới đây)



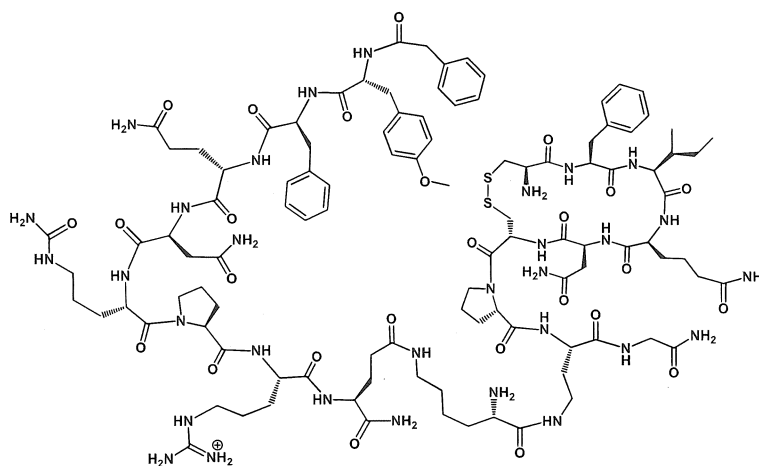
Hợp chất số 41 (dưới đây)



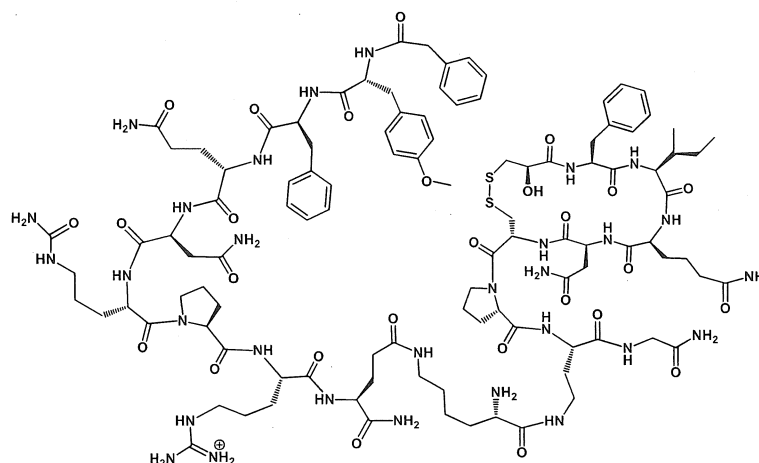
Hợp chất số 42 (dưới đây)



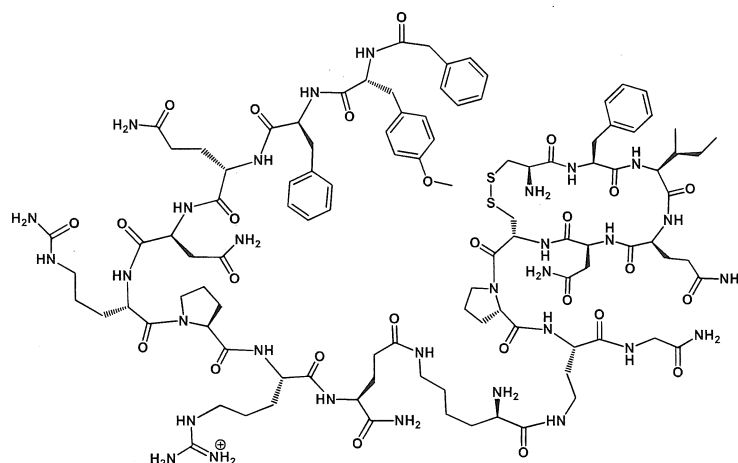
Hợp chất số 47 (dưới đây)



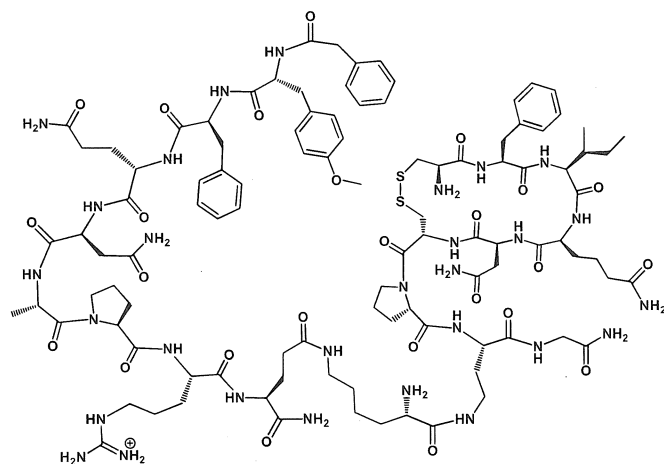
Hợp chất số 48 (dưới đây)



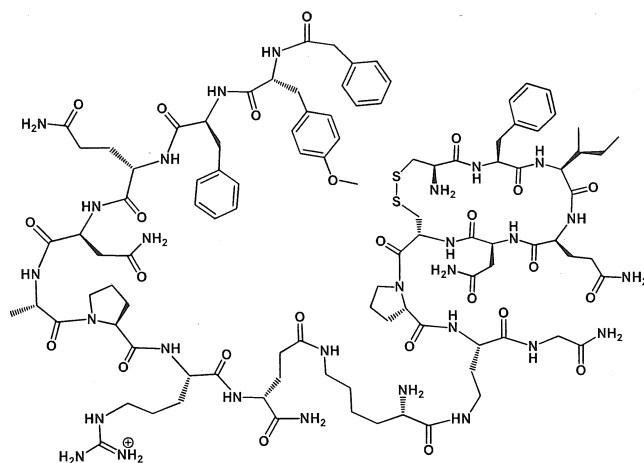
Hợp chất số 49 (dưới đây)



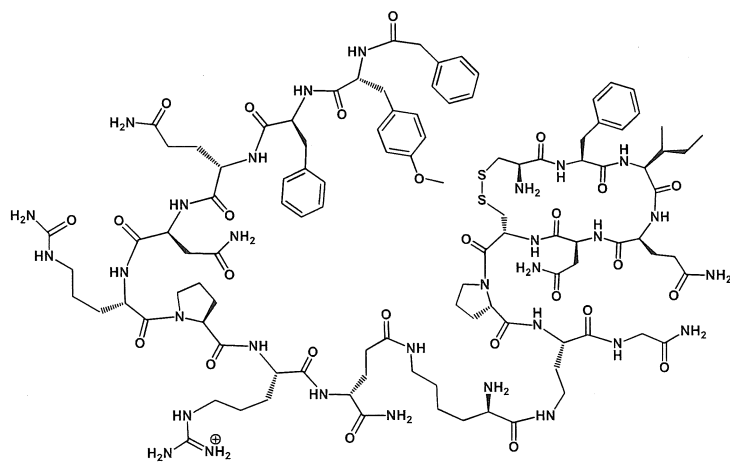
Hợp chất số 50 (dưới đây)



Hợp chất số 54 (dưới đây)



Hợp chất số 55 (dưới đây)



III. Tổng hợp

Nhìn chung, các phương pháp tổng hợp peptit là áp dụng được cho việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I). Các phương pháp tổng hợp peptit là rất phát triển trong lĩnh vực và đặc biệt sử dụng các axit amin được bảo vệ, cụ thể là được bảo vệ bằng nhóm cacbamat (ví dụ, t-butyloxycarbonyl ("BOC") hoặc floenylmetoxycarbonyl (Fmoc). Trong quy trình cụ thể, axit amin được bảo vệ được ghép mạch với nhóm amin tự do của chuỗi peptit đang phát triển để tạo thành peptit mở rộng bởi đơn vị axit amin bổ sung. Nhóm amin của axit amit ở đầu mới của chuỗi peptit đang phát triển sau đó sẽ được khử bảo vệ, và sẵn sàng cho các phản ứng ghép mạch tiếp theo. Do các phương pháp đã được phát triển cho việc tổng hợp peptit, các phương pháp thích hợp cho việc tổng hợp các hợp chất có công thức (I) sẽ trở nên rõ ràng đối với chuyên gia trong lĩnh vực. Sự tổng hợp các hợp chất cụ thể được mô tả trong các Ví dụ, và các phương pháp được mô tả có thể được điều chỉnh cho các hợp chất bổ sung trong phạm vi công thức (I), ví dụ, bằng cách thay thế các chất dẫn xuất axit amin phù hợp khi cần.

Do sự quan trọng về mặt sinh học của các peptit và thể tương tự peptit, nhiều axit amin được bán trên thị trường hợp được biết trong lĩnh vực. Ngoài ra, nhiều phương pháp điều chế các hợp chất này là đã được biết trong lĩnh vực. Do đó, các axit amin (cũng như các chất trung gian khác) cần thiết để điều chế các hợp chất có công thức (I) được bán trên thị trường, được biết trong lĩnh vực, hoặc có thể được tạo bởi các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Các phương pháp tổng hợp các axit amin và các peptit được mô tả, ví dụ, trong: Benoiton, *Chemistry of Peptide Synthesis*, CRC Press, 2006; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry, Vol. 1, Origins và Synthesis of Amino Acids*, Wiley-VCH 2009; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry, Vol. 2. Modified Amino Acids, Organocatalysis và Enzymes*; Wiley-VCH 2010; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry Vol. 3: Building Blocks, Catalysis và Coupling Chemistry*, Wiley-VCH 2011; Hughes, *et al.*, *Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry, Vol. 4: Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry*,

Protection Reactions, Medicinal Chemistry, Combinatorial Synthesis, Wiley-VCH 2011; *Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry, Vol. 5: Amino Acids, Peptides và Proteins in Organic Chemistry, Analysis và Function of Amino Acids và Peptides*, Wiley-VCH 2011; Howl, *et al.*, *Peptide Synthesis và Applications (Methods in Molecular Biology Vol. 298)*, Humana Press, 2010; Jones, *Amino Acid và Peptide Synthesis*, 2nd edn., Oxford University Press, 2002; Jones, *The Chemical Synthesis of Peptides (International Series of Monographs on Chemistry)*, Oxford University Press, 1994; Pennington, *et al.*, *Peptide Synthesis Protocols (Methods in Molecular Biology Vol. 35)*, Humana Press, 1994; Sewald, *et al.*, *Peptides: Chemistry và Biology*, Wiley-VCH, 2009; Williams, *et al.*, *Chemical Approaches to the synthesis of Peptides và Proteins (New Directions in Organic & Biological Chemistry)*, CRC Press 1997.

IV. Dạng bào chế và sử dụng

Các chế phẩm được đề xuất trong bản mô tả này có thể bao gồm các chất chủ vận thụ thể V1a một phần. Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này cụ thể là tan ở độ pH sinh lý (ví dụ, khoảng 6,8 tới khoảng 7,4) và có thể được bào chế là các dung dịch cô đặc tương đối dễ dùng, cụ thể là để tiêm dưới da. Các hợp chất này cũng dung hợp tốt trong cơ thể và không có xu hướng tạo gel khi dùng dưới da ở các nồng độ hiệu quả.

Các chế phẩm được thông thường chứa các hợp chất này và tá dược được dụng thích hợp có thể được dùng qua đường ngoài ruột, ví dụ, trong tĩnh mạch, trong bụng, trong cơ, dưới da, hoặc đường tương tự. Các dược phẩm thường chứa lượng hiệu quả của hợp chất tiếp hợp chất mang hoặc chất pha loãng được dụng truyền thống. Thông thường, liều dùng sẽ từ khoảng 1 microgram tới khoảng 2,5 milligram peptit trên kilogram thể trọng của đối tượng dùng khi dùng trong tĩnh mạch. Bản chất của các hợp chất này có thể cho phép việc dùng qua đường miệng hiệu quả, tuy nhiên, liều dùng qua đường miệng có thể cao hơn.

Để dùng qua đường ngoài ruột, hợp chất có thể được tạo dạng bào chế, ví dụ, ở dạng dung dịch tiệt trùng hoặc huyền phù. Các hợp chất có thể được tạo dạng bào chế, ví dụ, là dạng bào chế chứa nước tiệt trùng mà có thể là đẳng trương với máu

của người nhận. Dạng bào chế chứa nước có thể được bào chế, *ví dụ*, theo các phương pháp đã biết, sử dụng các tác nhân gây phân tán, các tác nhân làm ướt và/hoặc các tác nhân tạo huyền phù thích hợp. Nước, dung dịch Ringer's, và dung dịch natri clorua đẳng trương là các ví dụ về chất pha loãng thích hợp. Các dầu nền tiệt trùng có thể được sử dụng làm dung môi hoặc hệ tạo huyền phù. Dầu nền dẹt, bao gồm mono- hoặc di-glyxerit tổng hợp, và các axit béo, như axit oleic, có thể được sử dụng.

Lượng hợp chất hoặc chế phẩm để dùng sẽ được xác định bởi bác sĩ phụ trách, có xem xét đến tất cả các yếu tố thích hợp. Trong phương án ưu tiên, lượng hợp chất hoặc chế phẩm dùng trong mỗi lần tiêm sẽ khoảng từ 0,001 mg đến khoảng 2,5 mg trên Kg thể trọng mỗi ngày, với khoảng 0,2 mg/Kg/ngày thường là đủ.

Các hợp chất, và chế phẩm chứa các hợp chất, có thể được cho dùng trong tĩnh mạch hoặc dưới da, *ví dụ*, một lần, hoặc thường xuyên, để tăng sự kháng của hệ mạch và/hoặc làm giảm dòng máu nội tạng để điều trị dấu hiệu bất kỳ trong số các dấu hiệu. Trong một số phương án, các hợp chất được dùng bằng cách tiêm trong tĩnh mạch. Quá trình điều trị có thể gồm tiêm một lần hoặc tiêm lặp lại.

Nói chung, tần xuất cho sử dụng liệu có thể nằm trong khoảng từ không thường xuyên như vài lần một tuần, tới vài lần một ngày. Nói chung, khoảng thời gian điều trị có thể nằm trong khoảng từ thời gian ngắn như vài ngày hoặc một tuần tới liên tục. Khi việc điều trị của bệnh nhân bao gồm sự chọc dò, quá trình điều trị có thể bao gồm việc tiêm ngay trước khi bắt đầu việc chọc dò và một hoặc nhiều (như hai hoặc ba) lần tiêm sau khi chọc dò và ít nhất một, như hai, lần tiêm sau đó. Việc tiêm có thể là cách biệt khoảng vài giờ, như khoảng từ 4 đến 12 giờ, tốt hơn nữa là giữa khoảng 6 đến 10 giờ. Quá trình điều trị có thể bao gồm tiêm trước khi bắt đầu chọc và tiêm ở thời điểm 8 và 16 giờ sau.

Các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này thường được dùng ở dạng các muối không độc, được dùng như các muối cộng axit hoặc muối của các phức kim loại, *ví dụ*, với kẽm, bari, canxi, magie, nhôm, hoặc chất tương tự (được coi là các muối cộng cho các mục đích dùng của sáng chế), hoặc tổ hợp của hai loại. Ví dụ

về các muối cộng axit là hydroclorua, hydrobromua, sulfat, phosphat, nitrat, oxalat, fumarat, gluconat, tannat, pamoat, maleat, axetat, xitrat, benzoat, succinat, alginat, malat, ascorbat, tartrat, và chất tương tự.

V. Phương pháp sử dụng

Cũng được đề xuất trong bản mô tả này là các phương pháp điều trị và các phương pháp sử dụng các hợp chất và các chế phẩm được mô tả và được đề xuất trong bản mô tả này, ví dụ, để bào chế các sản phẩm thuốc có hiệu quả điều trị. Các hợp chất, và các chế phẩm chứa các hợp chất, là hữu dụng để điều trị, *ví dụ*, các biến chứng của bệnh xơ gan, bao gồm bệnh viêm màng bụng do vi khuẩn, HRS2 và bệnh cổ trướng kháng trị.

Được đề xuất trong bản mô tả này là các hợp chất có hiệu lực tối ưu bị giảm đi ở thụ thể V1a sao cho nguy cơ của sự co mạch quá mức là giảm đi đáng kể. Các hợp chất cũng hữu dụng, *ví dụ*, để điều trị chứng tăng huyết áp. Các hợp chất này là đặc biệt hữu dụng trong điều trị các tình trạng trong đó sự tăng nhẹ của huyết áp là mong muốn, như, như sốc do giảm thể tích máu (*ví dụ*, xuất huyết) hoặc giãn mạch máu (*ví dụ*, nhiễm trùng), chứng xuất huyết do giãn tĩnh mạch thực quản (BEV), hội chứng gan thận (HRS), bao gồm hội chứng gan thận typ I và typ II, hội sức tim phổi và chứng hạ huyết áp gây ra do gây mê. Các hợp chất này cũng đặc biệt hữu dụng trong điều trị các biến chứng phát sinh từ bệnh xơ gan, bao gồm viêm phúc mạc tự phát do vi khuẩn, hội chứng gan thận typ II (HRS2) và bệnh cổ trướng kháng trị. Bệnh cổ trướng kháng trị đề cập đến việc không có khả năng huy động dịch cổ trướng và có thể được chẩn đoán bởi các dấu hiệu sau đây: thiếu đáp ứng với liều tối đa của thuốc lợi tiểu trong ít nhất một tuần; các biến chứng do giảm thuốc lợi tiểu khi không có yếu tố gây kết tủa khác; sự tái phát sớm của bệnh cổ trướng trong 4 tuần của việc huy động dịch (fluid mobilization); bệnh cổ trướng dai dẳng không kể đến sự giới hạn của natri; sút cân trung bình nhỏ hơn 0,8 kg trên 4 ngày không kể đến liều dùng tối đa của thuốc lợi tiểu; và sự tiết natri qua nước tiểu nhỏ hơn lượng lấy vào của natri (Siqueira, *et al.*, *Gastroenterol. Hepatol.*, (N.Y.), 2009, September, 5(9), 647-656.)

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này sẽ được sử dụng trong lâm sàng trong điều trị chứng hạ huyết áp khi đứng, rối loạn chức năng tuần hoàn gây ra do chộc dò, chứng xuất huyết cấp tính, mất máu khi phẫu thuật và mất máu liên quan đến việc cắt bỏ mô hoại tử do bỏng và mất máu liên quan đến chứng chảy máu cam.

Các tình trạng khác có thể được điều trị bằng các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này bao gồm: xuất huyết dạ dày do tăng áp lực tĩnh mạch; nhiễm trùng máu; nhiễm trùng máu nghiêm trọng; sốc do nhiễm khuẩn; hạ huyết áp, bao gồm tình trạng hạ huyết áp kéo dài và nghiêm trọng, và hạ huyết áp khi đứng và hạ huyết áp trong lọc máu; tim ngừng đập; mất máu do chấn thương; sốc dẫn mạch gây ra bởi phẫu thuật bắc cầu tim phổi; sốc dẫn mạch gây ra bởi milrinon trong chứng suy tim sung huyết; hội chứng gan thận typ I; hội chứng gan thận typ II; sốc phản vệ; không ổn định tim mạch gây ra bởi sự chết não; hội chứng suy hô hấp cấp tính; tổn thương phổi cấp tính; sốc do nhiễm độc melformin; sốc gây ra do bệnh liên quan đến ti thể; sốc do ngộ độc xyanua; sốc do hội chứng rò rỉ mạch gây ra bởi interleukin-2, xytokin khác, denileukin diftitox hoặc độc tố miễn dịch khác, hoặc bởi hội chứng quá kích buồng trứng; hạ huyết áp gây ra do bệnh thận giai đoạn cuối; bệnh viêm ruột; tổn thương do tái tưới máu; hội chứng suy hô hấp bẩm sinh; hội chứng suy hô hấp cấp tính nặng; bệnh cổ trướng; ngất do giảm áp mạch; ngất do thần kinh phế vị, *ví dụ*, hạ huyết áp khi thay đổi tư thế với ngất xỉu, hoặc ngất do thần kinh tim; hội chứng sốc nhiễm độc; và hội chứng rò rỉ mao mạch tự phát hệ thống (bệnh Clarkson).

Các hợp chất này cũng thể hiện chỉ số điều trị cải thiện trong điều trị gồm, *ví dụ*, terlipressin.

Ví dụ thực hiện sáng chế

1. Các phương pháp chung

Các dẫn xuất axit amin được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường (Bachem, EMD Biosciences và Peptides International). Các nhựa được mua từ các nhà cung cấp trên thị trường (PCAS BioMatrix Inc. và EMD Biosciences). Các chất

phản ứng, các hóa chất và các dung môi bổ sung được mua từ Sigma-Aldrich và VWR.

Hầu hết các hợp chất trong bản mô tả này được tổng hợp bởi các phương pháp tiêu chuẩn trong ngành công nghiệp peptit pha rắn, sử dụng phương pháp Fmoc. Các peptit được ghép mạch một cách thủ công, hoặc một cách tự động sử dụng máy tổng hợp peptit Tribute của Protein Technologies hoặc bằng cách kết hợp tổng hợp thủ công và tổng hợp tự động. Nếu thuận tiện hơn, các chất tương tự được tập hợp bằng cách kết hợp các giai đoạn của Boc và Fmoc (đó là, các hợp chất 26, 29).

HPLC được thực hiện trên hệ LC của Waters Prep sử dụng cột PrepPack Delta-Pack C18, 300Å, 15 µm, 47 x 300 mm ở tốc độ dòng là 100 mL/phút và/hoặc trên cột Phenomenex Luna C18, 100Å, 5 µm, 30 x 100mm ở tốc độ dòng là 40 mL/phút. HPLC pha đảo để phân tích được thực hiện trên sắc ký lỏng seri 1200rr của hãng Agilent Technologies sử dụng cột Agilent Zorbax C18, 1,8 µm, 4,6 x 110 mm ở tốc độ dòng là 1,5 mL/phút. Sự phân tích các hợp chất cuối được thực hiện trên máy sắc ký của hãng Agilent Technologies seri 1200 bởi HPLC pha đảo trên cột Phenomenex Gemini 110Å C18, 3µm, 2 x 150 mm ở tốc độ dòng là 0,3 mL/phút. Phổ khối được ghi lại trên máy đọc phổ khối MAT Finningan LCQ. Trừ khi có chỉ định khác, các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ phòng. Các tài liệu tham khảo tiêu chuẩn sau đây đưa ra hướng dẫn thêm về thiết kế thử nghiệm chung, cũng như là nguồn cung cấp các chất liệu khởi đầu và chất phản ứng: Kates, *et al.*, *Solid Phase Synthesis: A Practical Guide*, Marcel Dekker, New York, Basel, 2000; Greene, *et al.*, *Protective Nhóm in Organic Synthesis*, John Wiley Sons Inc., 2nd Edition, 1991; Stewart, *et al.*, *Solid Phase Synthesis*, Pierce Chemical Company, 1984; Bisello, *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 1998, 273, 22498-22505; Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2149-2154; và Chang, *et al.*, *Fmoc Solid Phase Peptit Synthesis: a Practical Approach*, Oxford University Press, Oxford, 2000. Nhựa H-Rink-ChemMatrix (PCAS BioMatrix Inc., St-Jean-sur-Richelieu, Canada) được sử dụng làm chất liệu khởi đầu cho việc tổng hợp tự động và nhựa Fmoc-Rink-AM (EMD Biosciences, San Diego, California) được dùng cho việc tổng hợp thủ công.

Các nhóm bảo vệ sau đây được dùng để bảo vệ các nhóm chức năng mạch bên của axit amin đưa ra: Pbf (2,2,4,6,7-pentametyldihydrobenzofuran-5-sulfonyl) cho Arg; tBu (t-butyl) for Glu, Asp, Ser, Thr và Tyr; Trt (trityl) for Cys, His, Gln và Asn; nhóm Boc (t-butoxycarbonyl) cho Dab, Orn và Lys. Các nhóm bảo vệ Mtt (4-methyltrityl) hoặc ivDde (1-(4,4-dimethyl-2,6-dioxocyclohex-1-ylidene)3-methylbutyl) được sử dụng trong mạch bên của gốc axit diamine của alpha axit amin 8 để tạo ra mức bổ sung cho sự trực giao để phân nhánh mạch.

Các peptit được điều chế trên khung rắn bắt đầu bằng gốc 1-9 của peptit được thể hiện trong công thức (I), sau khi loại bỏ nhóm bảo vệ trực giao mạch bên vị trí số 8 và bổ sung alpha axit amin 10-18 chứa đoạn peptit. Sự tổng hợp peptit pha rắn được tiến hành một cách thủ công, tự động trên máy tổng hợp peptit Tribute (Protein Technologies Inc., Tucson, Arizona) hoặc bằng cách kết hợp các phương pháp thủ công và tự động.

Sự ghép mạch các axit amin được bảo vệ bằng Fmoc trên máy tổng hợp Tribute được trung gian với HBTU/NMM trong DMF ngoại trừ đối với các dẫn xuất xystein được ghép mạch với DIC/HOBt trong DMF. Các chu trình đơn 30-60 phút với mức vượt quá 5 lần của các axit amin hoạt tính được bảo vệ bằng Fmoc được sử dụng trong quá trình tổng hợp. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc được giám sát bởi UV. Tiến hành lặp lại (tối đa 10 lần, nếu cần) bước rửa nhựa peptit trong hai phút bằng 20% piperidin trong DMF.

Sự ghép mạch qua trung gian DIC/HOBt trong DMF được sử dụng cho tất cả các axit amin trong phương pháp thủ công. Các chu trình đơn trong ít nhất 2 giờ với mức vượt quá 3 lần của các axit amin hoạt tính được bảo vệ bằng Fmoc được sử dụng trong quá trình tổng hợp. Sự hoàn thành việc ghép mạch được đánh giá bằng thử nghiệm ninhydrin (Kaiser). Sự loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc thu được bằng rửa nhựa peptit trong 30 phút với 20% piperidin trong DMF.

Sau khi đoạn peptit có alpha cacbon 1-9 được gắn, nhóm bảo vệ mạch bên vị trí số 8 được loại bỏ. Các nhựa peptit được bảo vệ bằng nhóm Mtt được xử lý bằng HIPF/TFE/TIS/DCM 4/2/1/13 (thể tích/thể tích/thể tích/v) (3 lần trong 1 giờ). Để loại bỏ nhóm bảo vệ ivDde, các nhựa peptit được xử lý bằng 2% hydrazin/DMF (3

lần trong 10 phút). Sau khi nhóm bảo vệ trực giao được loại bỏ, phần còn lại (các gốc 10-18) của peptit được ghép bằng cách thêm mỗi axit amin theo trình tự.

Khi kết thúc việc tổng hợp peptit, nhựa peptit được rửa bằng DCM và được làm khô *trong chân không*. Nhựa được xử lý bằng TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (thể tích/thể tích/thể tích) trong 2 giờ để loại bỏ nhóm bảo vệ mạch bên đồng thời tách peptit từ nhựa. Các peptit được lọc, được kết tủa bằng diethyl ete và được gạn. Chất kết tủa được hòa tan trong 10 mL TFA nguyên chất và dung dịch sau đó được rót vào 200 mL axetonitril 10 % trong nước. Peptit mạch thẳng được oxy hóa bằng 0,1 M I₂/MeOH. Dung dịch oxy hóa được thêm từng giọt đến khi màu vàng không thay đổi. Iot thừa được loại bỏ bằng axit ascorbic rắn. Độ pH sau đó được điều chỉnh đến khoảng 4 bằng ammoniac cô đặc. Dung dịch thu được được đưa trực tiếp lên cột chuẩn bị của HPLC và được tách rửa bằng bằng gradien của thành phần B (xem bảng dưới đây).

Mỗi peptit thô được tinh sạch bằng hệ đệm P. Các phân đoạn có độ tinh sạch vượt 93%, được xác định bằng phân tích HPLC pha đảo, được phân đoạn và được đưa lại vào cột và được tách rửa bằng đệm T để tạo thành các muối trifloaxetat. Để thu được các muối axetat, các phân đoạn từ khâu chạy với đệm P được đưa lại vào cột và rửa cột bằng 5 phần thể tích của amoni axetat 0,1 M. Sản phẩm cuối được eluted bằng đệm A. Các phân đoạn được thu lại và làm đông khô.

Bảng 1. Các thành phần đệm

Đệm	Thành phần A	Thành phần B
P	0,25 M Triethylammonium Phosphat (TEAP) (pH 5,2)	60% axetonitril, 40% thành phần A
T	0,1% Trifloaxit axetic (TFA)	60% acetoneitril, 0,1% TFA
A	2% Axit axetic (AcOH)	60% axetonitril, 2% AcOH

Để điều chế các hợp chất lai alkyl được liên kết (alkyl là phần tử thế "Q" trong công thức (I)), các gốc 1-9 được ghép với nhóm bảo vệ trực giao (Mtt hoặc ivDde) ở vị trí 8 như được mô tả trên đây. Nhóm bảo vệ trực giao sau đó được loại

bỏ và nhóm 2-nitrobenzensulfonyl được đưa vào bằng 2-nitrobenzensulfonyl clorua/2,4,6-colidin trong DCM. Sulfonamit liên kết với nhựa thu được được alkyl hóa bằng rượu cơ sở thích hợp (ví dụ 5-Fmoc-amino-1-pentanol) trong các điều kiện phản ứng Mitsunobu (10 đương lượng rượu/TPP/DIAD trong DME khô, qua đêm). Các gốc 10-18 còn lại sau đó được thêm lần lượt từng gốc một và 2-nitrobenzensulfonyl được loại bỏ bằng kali thiophenolat 5% trong DMF (3 lần trong 30 phút). Sự tách, ghép vòng và tinh sạch được thực hiện như được mô tả trên đây.

Các hợp chất được điều chế thông thường quan sát thấy là tinh sạch ít nhất khoảng 90%, ví dụ, tinh sạch ít nhất là khoảng 95%, hoặc tinh sạch ít nhất là 97%, hoặc tinh sạch ít nhất là khoảng 98,5%.

Sự tổng hợp các hợp chất được minh họa cụ thể được đề xuất trong bản mô tả này.

2. Tổng hợp hợp chất số 2

Các đoạn 1-9 được ghép thủ công bắt đầu từ 15 g (10 mmol) nhựa Rink Amide AM (EMD Biosciences, số thư mục 855004, 0,68 mmol/g). Sự ghép mạch được trung gian bởi DIC/HOBt trong DCM/DMF (1:1 thể tích/thể tích, đối với Gly, Orn, Pro, Cys, Ile, Phe và Cys) hoặc trong DMF (Asn, Gln) được sử dụng. Các chu trình đơn kéo dài ít nhất 2 giờ với mức dư các axit amin hoạt hóa được bảo vệ bằng Fmoc là 1,5-3 lần được sử dụng trong quá trình tổng hợp. Sự hoàn thành việc ghép mạch được đánh giá bằng thử nghiệm nihidrine. Sự loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc đạt được sau 30 phút rửa nhựa peptit bằng piperidin 20% trong DMF. Các dẫn xuất axit amin được sử dụng để ghép các gốc 1-9 của peptit liên kết nhựa: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Orn(Mtt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH và Boc-Cys(Trt)-OH. Sau khi các đoạn peptit của gốc 1-9 được ghép, nhựa được rửa kỹ bằng DCM và được xử lý bằng hỗn hợp DCM/HFIP/TFE/TIS 13:4:2:1 (thể tích/thể tích/thể tích/thể tích) (2 x 2 giờ, mỗi lần 200 mL). Nhựa sau đó được rửa bằng DCM, MeOH, DMF và DCM. Nhựa được tách ướt tại thời điểm này việc tổng hợp được tiếp tục ở tỷ lệ 1 mmol. (Phần còn lại của phần tách được sử dụng để tổng hợp các chất tương tự, theo phần mô tả trong bản mô tả này)

Nhóm 2-nitrobenzensulfonyl được đưa vào với 2-nitrobenzensulfonyl clorua (1,11 g, 5 mmol) và 2,4,6-colidin (1 mL, 7,5 mmol) trong DCM. Sau 2 giờ, thử nghiệm ninhidrin là âm tính. Sulfonamit liên kết với nhựa thu được được rửa bằng DME khô và được tạo huyền phù trong 5 mL DME khô. 2,63 g (10 mmol) 5-Fmoc-amino-1-pentanol và 2,63 g (10 mmol) sau đó được thêm vào huyền phù tiếp sau 1,97 mL (10 mmol) dung dịch DIAD và nhựa được lắc qua đêm. Một phần của nhựa được tách để thử nghiệm sự hoàn thành việc alkyl hóa. Không có đỉnh của chất nền được dò bằng phép phân tích HPLC cho peptit được tách. Nhựa được tách lại và việc tổng hợp được thực hiện ở mức 0,2 mmol. Nhựa sau đó được đặt vào trong các bình tổng hợp tự động, mỗi bình chứa khoảng 0,1 mmol peptit trung gian liên kết với nhựa. Việc tổng hợp được tiếp tục song song trên máy tổng hợp peptit Tribute. Việc ghép (với mỗi axit amin 10-18 được thêm vào, mỗi lần một axit amin) được trung gian với HBTU/NMM trong DMF với mức dư axit amin được Fmoc bảo vệ được sử dụng là 5 lần. Nhóm bảo vệ Fmoc được loại bỏ bằng hai lần rửa liên tiếp trong 10 phút bằng piperidin 20% trong DMF. Các dẫn xuất sau đây được sử dụng trong tổng hợp tự động: Fmoc-Glu-NH₂, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH và PhAc-OH.

Sau khi toàn bộ peptit được ghép, hai nhựa được thu lại và 2-nitrobenzensulfonyl được loại bỏ bằng 5% kali thiophenolat trong DMF (2 lần rửa, mỗi lần 30 phút). Khi việc tổng hợp peptit kết thúc, nhựa peptit được rửa bằng DCM và được làm khô *trong chân không*. Peptit được tách từ nhựa bằng 20 mL TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (thể tích/thể tích/thể tích) trong 2 giờ. Nhựa được lọc ra và TFA được làm bay hơi. Sản phẩm thô được kết tủa bằng diethyl ete và được gạn. Chất kết tủa được hòa tan trong 10 mL TFA nguyên chất và dung dịch sau đó được rót vào trong 200 mL axetonitril 10 % trong nước. Peptit mạch thẳng được oxy hóa bằng 0,1 M I₂/MeOH. Dung dịch oxy hóa được thêm từng giọt vào đến khi màu vàng không thay đổi. Iot thừa được giảm đi bằng axit ascorbic rắn. Độ pH sau đó được điều chỉnh tới khoảng 4 bằng ammoniac cô đặc. Dung dịch thu được được đưa trực tiếp vào cột chuẩn bị của HPLC và được tinh sạch bằng đệm P, được tách rửa

bằng gradien của thành phần B (xem bảng dưới đây). Các phân đoạn với độ tinh sạch vượt 93%, được xác định bằng phân tích HPLC pha đảo, được thu và đưa trở lại cột và được tách rửa bằng đệm T để tạo ra muối trifloaxetat. Các phân đoạn được thu lại và làm đông khô. Thu được 46,2 mg bột peptit trắng (0,018 mmol, 9%, cho là khoảng 85% hàm lượng peptit).

Sự tinh sạch của sản phẩm được xác định bằng phân tích HPLC là 99,0% và M+H quan sát được là 2213,8 (theo tính toán là: M+H là 2214,1).

3. Tổng hợp hợp chất số 42

Đoạn chứa các gốc 5-9 (tham khảo công thức (I)) được ghép thủ công, bắt đầu từ 0,68 g (1 mmol) nhựa Rink Amide AM (EMD Biosciences, số thư mục 855004, 0,68 mmol/g). Sự ghép được trung gian bởi DIC/HOBt trong DMF được sử dụng. Các chu trình đơn trong ít nhất 2 giờ bằng mức dư 3-4 lần của các axit amin hoạt hóa được bảo vệ bằng Fmoc được sử dụng trong quá trình tổng hợp. Sự hoàn thành việc ghép được đánh giá bằng thử nghiệm ninhydrin. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc thu được bằng bước rửa một lần nhựa peptit resin trong 30 phút với piperidin 20% trong DMF. Các dẫn xuất axit amin sau đây được sử dụng để ghép các gốc số peptit liên kết với nhựa gốc số 5-9 để gắn peptit liên kết với nhựa gốc số 5-9: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Dab(ivDde)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH và Fmoc-Asn(Trt)-OH. Sau khi đoạn chứa các gốc số 5-9 được gắn, nhựa được tách ướt và việc tổng hợp được tiếp tục ở mức 0,3 mmol trên máy tổng hợp peptit Tribute với sự giám sát UV. (Phần còn lại của hợp chất được sử dụng trong tổng hợp các hợp chất khác như được mô tả trong bản mô tả này.)

Bước ghép mạch đơn được trung gian bởi HBTU/NMM trong DMF với mức dư các axit amin bảo vệ bằng Fmoc là 5 lần được sử dụng. Nhóm bảo vệ Fmoc được loại bỏ bằng vài bước rửa liên tiếp trong 2 phút với piperidin 20% trong DMF. Các chất dẫn xuất axit amin sau đây được sử dụng để gắn đoạn chứa các gốc số 1-4 (xem công thức (I)) là peptit liên kết với nhựa: Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH và Boc-Cys(Trt)-OH. Sau khi đoạn chứa các gốc số 1-4 được gắn, nhóm ivDde được loại bỏ bằng 2% hydrazin/DMF (20 mL, 3 x 10 phút.) và sự tổng hợp được tiếp tục trên Tribute để đưa vào liên kết (Q) và các gốc 10-18 của trình tự

peptit. Các bố trí thiết bị tổng hợp là giống như được sử dụng trong bước gắn đoạn 1-4. Các chất dẫn xuất sau đây được sử dụng trong phản tổng hợp tự động này: Boc-Lys(Fmoc)-OH, Fmoc-Lys(Mtt)-OH, Fmoc-Glu-NH₂, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH và PhAc-OH. Sau khi toàn bộ trình tự peptit được gắn, nhựa được rửa kỹ bằng DCM và được xử lý bằng hỗn hợp DCM/HFIP/TFE/TIS 13:4:2:1 (thể tích/thể tích/thể tích/thể tích) (3 x 1 giờ, 20 mL mỗi lần). Nhựa sau đó được rửa bằng DCM và DMF và được axetyl hóa bằng anhydrit axetic (0,28 mL, 3 mmol) trong DMF. Cuối cùng, nhựa được rửa bằng DMF, MeOH và DCM và được làm khô *trong chân không*. Peptit được tách từ nhựa bằng 20 mL TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (thể tích/thể tích/thể tích) trong 2 giờ. Các bước tiếp theo là giống như trong quy trình tổng hợp hợp chất 2. Các phân đoạn được thu lại và làm đông khô. Thu được 249,6 mg bột peptit trắng (0,088 mmol, 29% tương đương khoảng 85% hàm lượng peptit).

Độ tinh sạch của sản phẩm được xác định bằng phân tích HPLC là 95,3% và M+H quan sát thấy là 2413,0 (theo tính toán là M+H = 2413,2).

4. Tổng hợp hợp chất số 47

Đoạn chứa các gốc số 5-9 (xem công thức (I)) được gắn thủ công bắt đầu từ 0,6 g (1 mmol) nhựa Rink Amide ChemMatrix (PCAS BioMatrix Inc, số thư mục 7-600-1310, 0,6 mmol/g). Việc ghép được trung gian bởi DIC/HOBt trong DMF được sử dụng. Các chu trình đơn trong 2 với mức dư 3-4 lần của các axit amin hoạt tính được bảo vệ bằng Fmoc được sử dụng trong việc tổng hợp. Sự hoàn thành việc ghép mạch được đánh giá bằng thử nghiệm nihidrin. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ Fmoc đạt được bước rửa một lần nhựa peptit trong 30 phút với piperidin 20% trong DMF. Các chất dẫn xuất axit amin sau đây được sử dụng để gắn peptit liên kết với nhựa 1-9: Fmoc-Gly-OH, Fmoc-Dab(ivDde)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Hgn(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Phe-OH và Boc-Cys(Trt)-OH. Sau khi đoạn peptit 1-9 được gắn, nhựa được rửa 3 lần bằng 20 mL hydrazin/DMF 2% và được tách uớt tại thời điểm này và việc tổng hợp được tiếp tục với lượng 0,3 mmol trên máy tổng hợp Tribute với sự giám sát UV để đưa

chất tạo liên kết (Q) và trình tự peptit chứa gốc 10-18 (phần còn lại của sản phẩm nhựa chứa gốc 1-9 được sử dụng để tổng hợp các hợp chất khác được mô tả trong bản mô tả này).

Bước ghép mạch đơn được qua trung gian HBTU/NMM trong DMF với mức dư các axit amin được bảo vệ bằng Fmoc là 5 lần trong tổng hợp tự động. Nhóm bảo vệ Fmoc được loại bỏ bằng vài bước rửa liên tiếp trong 2 phút với piperidin 20% trong DMF. Các chất dẫn xuất sau đây được sử dụng trong quy trình tổng hợp tự động: Boc-Lys(Fmoc)-OH, Fmoc-Glu-NH₂, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Cit-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-D-Tyr(Me)-OH và PhAc-OH. Khi kết thúc việc tổng hợp peptit, nhựa peptit được rửa bằng DCM và được làm khô *trong chân không*. Peptit được tách từ nhựa với 20 mL TFA/H₂O/TIS 96:2:2 (thể tích/thể tích/thể tích) trong 2 giờ. Các bước tiếp theo là giống như trong quy trình tổng hợp hợp chất 2. Các phân đoạn được thu lại và làm đông khô. Thu được 174,3 mg (0,063 mmol, 21%, khoảng 85% hàm lượng peptit) bột peptit trắng.

Độ tinh sạch của sản phẩm được xác định bằng phép phân tích HPLC là 96,9% và M+H quan sát thấy là 2343,2 (theo tính toán là MH = 2343,1).

5. Tổng hợp hợp chất số 29 bằng phương pháp Boc/Fmoc.

Đoạn chứa các gốc 8-9 (tham chiếu đến công thức (I)) được gắn thủ công bắt đầu từ 5,00 g (3,5 mmol) nhựa MBHA (EMD Biosciences, số thư mục 855006, 0,70 mmol/g). Bước ghép mạch qua trung gian DCC hoặc DIC/HOBt trong DCM được sử dụng. Các chu trình đơn với mức dư các axit amin hoạt tính được bảo vệ bằng Boc là 2-4 lần được sử dụng trong việc tổng hợp. Sự hoàn thành việc ghép mạch được đánh giá bằng thử nghiệm nihidrine. Việc loại bỏ nhóm bảo vệ Boc được thực hiện bằng hai lần rửa liên tiếp (5 và 25 phút) nhựa peptit với 50% TFA/DCM chứa m-cresol 1%. Việc trung hòa nhựa peptit được hoàn thành bằng cách rửa với 5% TEA/DCM trong 5 phút. Các chất dẫn xuất axit amin sau đây được sử dụng để gắn các gốc 8-9 của peptit liên kết với nhựa: Boc-Gly-OH và Boc-Dab(Fmoc)-OH. Sau khi đoạn chứa các gốc số 8-9 được gắn, nhựa được tách ra và việc tổng hợp được tiếp tục một cách thủ công ở mức 0,5 mol. (Phần còn lại của sản

phẩm này được sử dụng trong tổng hợp các hợp chất khác như được mô tả trong bản mô tả này.)

Đoạn chứa các gốc số 2-7 (xem công thức (I)) sau đó được gắn sử dụng các phương pháp tổng hợp như được mô tả cho đoạn 8-9. Các chất dẫn xuất sau đây được sử dụng trong đoạn này: Boc-Pro-OH, Boc-Cys(Mob)-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Ile-OH và Boc-Phe-OH. Nhựa được tách lại và việc tổng hợp được tiếp tục một cách thủ công ở mức 0,13 mmol. Axit amin vị trí số 1 được đưa ra là Z(2-Cl)-Cys(Mob)-OH và nhóm Fmoc được loại bỏ bằng hai bước rửa liên tiếp với piperidin 25% trong DMF (tương ứng là 5 và 20 phút). Fmoc-Lys(Boc)-OH sau đó được gắn và đoạn còn lại chứa các gốc số 10-18 (xem công thức (I)) sau đó được gắn bằng phương pháp hóa học Boc. Các chất dẫn xuất axit amin sau đây được sử dụng để tổng hợp đoạn này: Boc-Glu-NH₂, Boc-Arg(Tos)-OH, Boc-Pro-OH, Boc-Ala-OH, Boc-Asn-OH, Boc-Gln-OH, Boc-Phe-OH, Boc-D-Tyr(Me)-OH và PhAc-OH. Sau khi toàn bộ trình tự peptit được gắn nhựa được rửa kỹ bằng DMF và được xử lý bằng piperidin 25% trong DMF (5 và 20 phút). Nhựa sau đó được rửa bằng DMF, được tạo huyền phù trong NMP/DMSO (1:1, thể tích/thể tích) và dần dần bằng 1*H*-Pyrazol-1-carboxamidin HCl (Aldrich #02729LB)/DIPEA. Cuối cùng, nhựa được rửa bằng DMF, MeOH và DCM và được làm khô *trong chân không*. Peptit được tách từ nhựa bằng 20 mL HF/anisol 20:1 (thể tích/thể tích) trong 1,5 giờ ở 0°C. Nhựa/peptit thô được rửa bằng 100 mL etyl ete và peptit được tách bằng 100mL axit axetic/nước 3:1, (thể tích/thể tích). Các bước tiếp theo là giống như trong quy trình tổng hợp hợp chất số 2. Các phân đoạn được thu lại và làm đông khô. Thu được 47,5 mg (0,018 mmol, 7%, khoảng 85% hàm lượng peptit) bột peptit trắng.

Độ tinh sạch của sản phẩm được xác định bằng phân tích HPLC là 100,0% và M+H quan sát thấy là 2285,1 (theo tính toán là M+H = 2285,2).

6. Dữ liệu phân tích cho các hợp chất làm ví dụ

Nói chung, các hợp chất làm ví dụ bổ sung được điều chế, sử dụng các phương pháp tổng hợp tương tự với các phương pháp được mô tả trên đây. Số liệu phân tích cho các hợp chất làm ví dụ đã được điều chế được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2. Dữ liệu phân tích cho các hợp chất làm ví dụ

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
1	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NHCO-(CH}_2)_2\text{-CO)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2412,0	2412,0
2	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2214,1	2213,8
3	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_4\text{-NHCO-(CH}_2)_3\text{-CO)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2398,2	2398,3
4	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NH)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2228,1	2227,8
5	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NHCO-(CH}_2)_4\text{-NH)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2327,2	2326,8
6	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-CO)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2327,2	2327,2
7	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_3\text{-CO)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2299,1	2299,2
8	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-CO)}\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2242,1	2242,0

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
9	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-CO})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Leu-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2284,2	2284,0
10	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2285,1	2284,9
11	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ser-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2230,1	2230,2
12	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2271,1	2271,2
13	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-His-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2280,1	2280,2
14	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Gln-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2271,1	2271,2
15	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2300,1	2300,2
16	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Dab-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2243,2

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
17	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{heptanoyl-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2222,5	2222,4
18	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2243,2
19	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{cHxCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2220,1	2220,2
20	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NHCO(CH}_2)_2\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2285,1	2285,4
21	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_6\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{iBuCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2194,1	2194,2
22	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Thr-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2315,2	2314,8
23	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2215,1	2215,0
24	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-3-Pal-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2362,2	2362,2
25	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Phe(4-Cl)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2346,1	2346,0

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
26	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NHC(=NH)NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2384,2	2384,2
27	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-Phe(4-Cl)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2346,1	2346,0
28	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,0
29	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NHC(=NH)NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2285,1	2285,2
30	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2244,1	2244,2
31	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,4
32	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2301,1	2031,2
33	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{iBuCO-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2267,1	2267,2
35	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Lys-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2300,1	2300,2

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
36	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Ile-Gln-Asn-Arg-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2294,1	2294,4
37	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)(\text{CH}_2)_4\text{-NHCO-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2342,1	2342,4
38	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{-CO})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2243,2
39	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2242,8
41	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH-CO-CH}((\text{CH}_2)_4\text{NH}_2)\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2371,2	2371,4
42	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH-CO-CH}((\text{CH}_2)_4\text{NHAc})\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2413,2	2413,0
43	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH-CO-CH}((\text{CH}_2)_4\text{NH}(\text{heptanoyl}))\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2483,3	2483,6
44	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,4
45	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe(4-Cl)-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2334,1	2334,4

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
46	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Orn}((\text{CH}_2)_5\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Ala(t-Bu)-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2280,1	2280,4
47	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(S)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2343,1	2343,2
48	$\begin{array}{c} \text{H-Hmp-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(S)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2344,1	2344,4
49	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(R)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,0
50	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(S)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,4
51	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(R)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,4
52	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(R)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2343,1	2343,4
53	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(S)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,4
54	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab}^{(S)}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_4\text{-NH})\text{-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2243,4

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
55	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,4
56	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2243,1	2243,4
57	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Cit-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2329,1	2329,4
58	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NHCO-CH} \xrightarrow{(S)} \text{((CH}_2\text{)}_4\text{-NHAc)-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2427,2	2427,3
59	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Dab-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2258,1	2258,3
60	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2229,1	2229,2
61	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Gln-Pro-Arg-Glu-NH}_2 \end{array}$	2314,1	2314,4
62	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(R)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_4\text{-NH-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-D-Glu-NH}_2 \end{array}$	2257,1	2257,3
63	$\begin{array}{c} \text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab} \xrightarrow{(S)} \text{CO-CH(NH}_2\text{)-(CH}_2\text{)}_2\text{-CO-Gly-NH}_2 \\ \text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2 \end{array}$	2229,1	2229,2

Hợp chất	Cấu trúc	Dữ liệu phổ khối (M+H)	
		Giá trị theo tính toán	Giá trị quan sát thấy
64	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{-CO})\text{-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2257,1	2257,3
65	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Hgn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{-CO})\text{-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2257,1	2257,3
66	$\text{H-Cys-Phe-Ile-Asn-Asn-Cys-Pro-Dab}(\text{CO-CH}(\text{NH}_2)\text{-(CH}_2)_2\text{-CO})\text{-Gly-NH}_2$ $\text{PhAc-D-Tyr(Me)-Phe-Gln-Asn-Ala-Pro-Arg-Lys-NH}_2$	2229,1	2229,3

7. Dữ liệu phân tích cho các hợp chất minh họa

a. Hoạt tính chủ vận ở các thụ thể Vasopressin V1a

Các phương pháp được thiết kế để xác định hoạt tính chủ vận của các hợp chất ở các thụ thể vasopressin V1a trong thử nghiệm đầu đọc đĩa chụp ảnh huỳnh quang dựa trên tế bào (cell-based Fluorescence Imaging Plate Reader (FLIPR)) và để đánh giá trị số EC_{50} (nồng độ của hợp chất có mức đáp ứng có thể tối ưu là 50%). Hiệu quả (%MPE) là cũng được xác định là phần trăm của hiệu quả tối ưu có thể. Thử nghiệm chủ vận này sử dụng các tế bào từ dòng tế bào ổn định (HEK-flpin) biểu hiện thụ thể vasopressin V1a. Sự tăng canxi nội bào trong đáp ứng với chất chủ vận được đo thông qua sự phát huỳnh quang theo thời gian thực của thuốc nhuộm nhạy canxi nội bào. Các tế bào được tiếp xúc với các nồng độ khác nhau của các hợp chất chủ vận thử nghiệm khi sự giải phóng canxi nội bào được đo để xác định hiệu quả và hiệu lực chủ vận.

Các nguyên liệu

Các tế của bào người được sử dụng là từ dòng tế bào Flp-In™ 293 (HEK-flpin). Dòng tế bào biểu hiện ổn định gen dung hợp *lacZ*-Zeocin™ và được thiết kế để sử dụng với vector biểu hiện Flp-In™ chứa gen quan tâm và plasmit biểu hiện recombinaza Flp, pOG44. Dòng tế bào vị trí chứa đích tái tổ hợp Flp (Flp Recombination Target -(FRT)) hợp nhất đơn site từ pFRT/lacZeo hoặc pFRT/lacZeo2. Để tạo thành dòng tế bào HEK-flpin biểu hiện ổn định V1aR của người, các tế bào được đồng chuyển nhiễm bằng vector biểu hiện Flp-In™ chứa gen quan tâm (pcDNA5/FRT-hV1aR) và plasmit biểu hiện recombinaza Flp, pOG44. Recombinaza Flp trung gian việc chèn vector biểu hiện Flp-In™ vào hệ gen ở vị trí FRT hợp nhất thông qua tái tổ hợp ADN điểm chuyên biệt. Các dòng tế bào ổn định biểu hiện hV1aR từ vector biểu hiện Flp-In™ có thể được tạo bằng cách chọn lọc sử dụng hygromycin B. Xem *Life Technologies/Invitrogen manual*,

Growth và Maintenance of Flp-In™ Cell Lines, Version E, published February 12, 2003, để biết thông tin chi tiết.

Arginin vasopressin (AVP) được sử dụng làm chất chủ vận đối chứng trong thử nghiệm. Hiệu quả của hợp chất này được đặt là 100%. Dung dịch gốc 5 mM được tạo trong DMSO và lưu ở -20°C.

Các chất phản ứng được sử dụng là các chất sau: Dimethyl sulfoxit (DMSO) (Sigma, D8779); môi trường Eagle với điều chỉnh của (Dulbecco's Modification of Eagle's Medium (DMEM)) với glucoza và natri pyruvat không có L-glutamin (Mediatech, 15-013-CV); huyết thanh bào thai bò được bất hoạt bằng nhiệt FBS-HI (Fetal Bovine Serum-Heat inactivated (FBS-HI)) (Invitrogen, 16140-071); FLIPR Canxi 4 kit thử nghiệm, định dạng lớn (bulk format) (Molecular Devices, R8141); dung dịch muối được cân bằng của Hanks HBSS (Hanks' Balanced Salt Solution (HBSS)) (Invitrogen, 14025-092); Hepes Buffer, pH 7,2 (Mediatech, 25-060-CI); Hygromyxin B 50 mg/mL (Mediatech, 30-240-CR); GlutaMAX™-I Supplement, 200 mM (Invitrogen, 35050-061); DMEM không phenol đỏ: DMEM với 4,5 g/L glucoza và natri pyruvat không có L-glutamin và phenol đỏ (Mediatech, 17-205-CV); Probenecid (Sigma-Aldrich, P-8761); và Trypsin EDTA: 0,05% Trypsin/0.53 mM EDTA (Mediatech, 25-052-CI).

Các dụng cụ được sử dụng là như sau: đĩa thử nghiệm phủ poly-D-lysine 384 đáy trong màu đen 384 lỗ (Corning, 3712); đĩa đáy chữ V 384 lỗ, đĩa pha loãng (Greiner, 781280); ống thử nghiệm polystyren (BD Biosciences, 352057); và bình thót cổ T175 Cell⁺ (Sarstedt, 83,1812.302). Các thiết bị và các phần mềm sử dụng là như sau: máy đọc đĩa chụp ảnh huỳnh quang (FLIPR Tetra) (Molecular Devices); và phần mềm ActivityBase (IDBS, UK).

Các dòng tế bào HEK-flpin-hV1aR, cmcV1aR, dV1aR và pV1aR được giữ trong DMEM chứa 10% (thể tích/thể tích) FBS-HI, 4 mM GlutaMAX™-I, 25 µg/mL Hygromyxin B ở 37°C trong CO₂ 5% trong môi trường không khí ẩm. Việc cấy được thực hiện bởi phân tách các môi trường bán hợp dòng 1:3 đến 1:6.

Vào ngày trước thử nghiệm, các tế bào được tách từ bình thót cổ chứa môi trường sử dụng Trypsin EDTA và thu trong DMEM không có phenol đỏ chứa FBS-HI 10%, 4 mM GlutaMAX™-I. Các tế bào được cấy vào các đĩa đã được xử lý poly-D-lysine đáy trong, đen, 384 lỗ (20 µl/well), ở mật độ tế bào là 20,000 tế bào/lỗ và ủ qua đêm.

Tất cả các hợp chất được tạo thành trong DMSO 100% ở 10 mM nồng độ gốc và lưu ở -20°C. Các hợp chất được cho làm tan ngay trước thử nghiệm. Các hợp chất được thử nghiệm hai mẫu với nồng độ giảm đi mức tăng là một nửa log với nồng độ cao nhất là 1 hoặc 10 µM phụ thuộc vào hiệu lực của các hợp chất. Quy trình pha loãng cụ thể của nồng độ thử nghiệm cuối 10X bao gồm: pha loãng lớn nhất tỷ lệ 1:100 (ví dụ, 2 µl mẫu gốc vào 198 µl môi trường pha loãng) tiếp theo bởi bước pha loãng theo hệ số một nửa log (ví dụ, 25,3 µl vào 54,7 µl môi trường pha loãng được bổ sung DMSO 1% (thể tích/thể tích)). (Môi trường pha loãng gồm DMEM không phenol đỏ chứa FBS-HI 10%, 4 mM GlutaMAX™-I). Mẫu đối chứng (AVP) được thử nghiệm ở nồng độ cao nhất là 1 µM (ví dụ 1 µl mẫu gốc vào 999 µl môi trường pha loãng). Môi trường DMSO cuối trong thử nghiệm là 0,1%. Mẫu đối chứng (AVP) và mẫu trống chứa môi trường pha loãng được bổ sung DMSO 0,1% (thể tích/thể tích) được bao gồm trong mỗi nghiên cứu.

Sự xác định trị số EC₅₀

Đệm nạp được chuẩn bị bằng cách hòa tan 1 lọ nhỏ thuốc thử thử nghiệm canxi 4 trong 100 mL 1X HBSS đệm Hepes 20 mM. Probenecid được tạo huyền phù lại ở 250 mM trong NaOH 1M, tiếp đó pha loãng tỷ lệ 1:100 đệm nạp cho nồng độ cuối là 2,5 mM. độ pH được điều chỉnh đến 7,4.

Các tế bào được nạp bằng đệm nạp như sau. Các đĩa tế bào được lấy từ tủ ủ và 20 µl đệm nạp chứa probenecid (2,5 mM) được thêm vào mỗi lỗ. Các tế bào được ủ trong 1 giờ ở 37°C trong CO₂ 5% trong môi trường ẩm. Hình ảnh canxi thu được là như sau. FLIPR Tetra được thiết lập với các thông số mặc định và chế độ đọc với bước sóng kích thích là 470-495 nm và bước sóng phát xạ là 515-575 nm

được xác định bằng chọn lọc bằng lọc: Thu được 20; Mật độ kích thích 80% (mặc định); Thời gian 0,4 giây (mặc định).

Các đĩa tế bào được đưa vào FLIPR Tetra, cùng với đĩa đáy chữ V 384 lỗ được nạp trước với các nồng độ một nửa log của các hợp chất thử nghiệm ở các nồng độ thử nghiệm cuối là 10X. Các bước còn lại của thử nghiệm được thực hiện bằng FLIPR Tetra. Việc đọc đường gốc được thực hiện ở các thời gian cách nhau 1 giây trong 5 giây, sau đó thêm 5 μ l hợp chất 10X (thử nghiệm, đối chứng, hoặc mẫu trống). Tín hiệu huỳnh quang gây ra do chất chủ vận được đo trong 08 giây bằng 120 lần đọc ở các khoảng thời gian cách nhau 1 giây, sau đó là 20 lần đọc ở các khoảng thời gian cách nhau 3 giây. Nhìn chung, mỗi giếng trong thử nghiệm FLIPR bao gồm các thành phần sau đây với thể tích tổng là 50 μ l: 20 μ l tế bào; 20 μ l đệm nạp Canxi 4; 4,4 μ l hợp chất thử nghiệm 10X hoặc hợp chất đối chứng.

Trị số EC₅₀ trung bình (trong nM) và hiệu lực trung bình (khi so với AVP) được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3. Các kết quả thử nghiệm

Hợp chất #	Trị số EC ₅₀ (trung bình) nM	Hiệu lực trung bình (%)
AVP	0,07	100,0
1	1,0	30
2	0,69	52
3	2,9	39
4	1,5	24
5	1,3	28
6	2,5	28
7	>10,000	24
8	>10,000	50
9	>10,000	34
10	>10,000	26

Hợp chất #	Trị số EC ₅₀ (trung bình) nM	Hiệu lực trung bình (%)
11	2,2	51
12	2,3	39
13	2,4	48
14	2,1	37
15	2,3	44
16	2,4	46
17	2,9	62
18	3,9	49
19	2,5	50
20	2,7	42
21	1,5	47
22	0,95	29
23	1,7	51
24	2,3	33
25	1,4	49
26	0,93	32
27	1,0	70
28	1,2	44
29	1,2	39
30	1,1	50
31	0,83	63
32	1,0	56
33	1,1	50
35	1,2	43
36	1,2	46
37	1,3	44

Hợp chất #	Trị số EC ₅₀ (trung bình) nM	Hiệu lực trung bình (%)
38	1,4	46
39	1,8	48
41	1,2	37
42	1,0	37
43	1,4	59
44	2,0	40
45	0,80	72
46	1,4	62
47	1,8	45
48	1,4	67
49	0,76	55
50	0,90	40
51	1,4	43
52	1,5	47
53	1,7	43
54	1,4	51
55	1,7	56
56	1,8	60
57	1,4	63
58	2,6	26
59	1,7	26
60	2,3	42
61	2,5	38
62	2,5	31
63	1,1	36
64	2,9	42

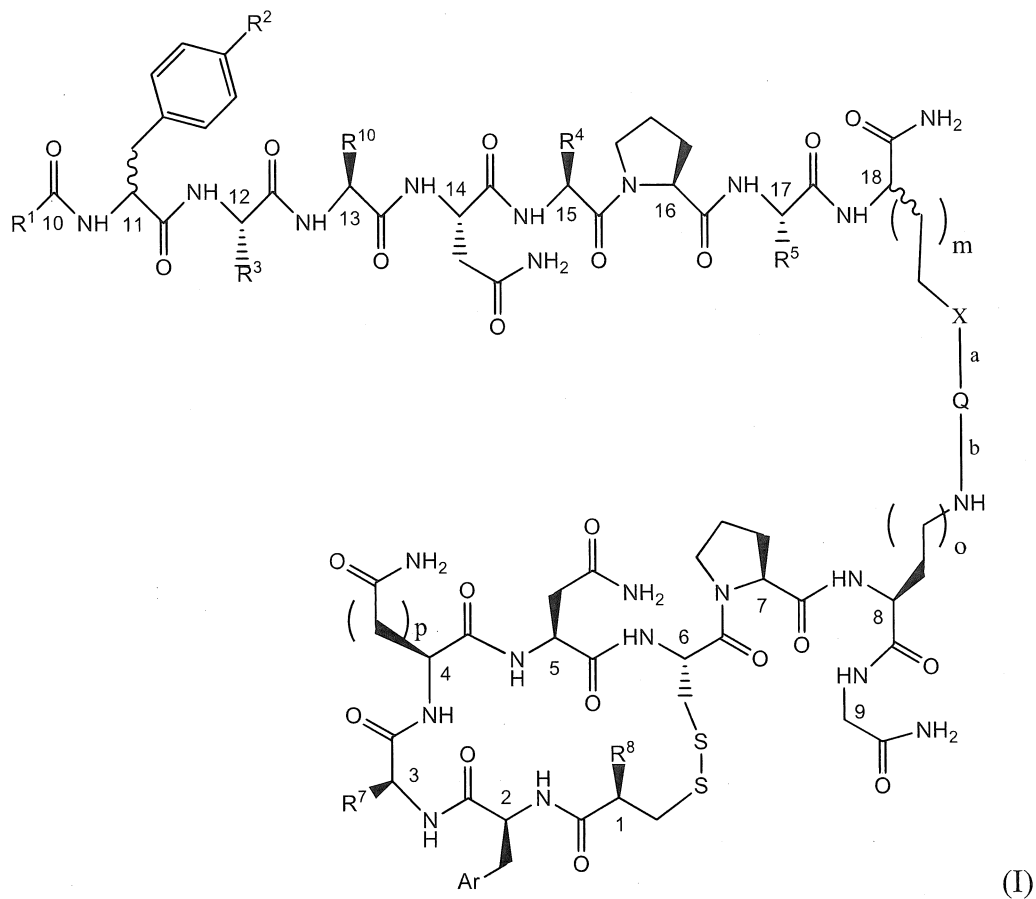
Hợp chất #	Trị số EC ₅₀ (trung bình) nM	Hiệu lực trung bình (%)
65	4,5	31
66	2,3	30

Các phương án khác

Cần hiểu rằng khi sáng chế được mô tả kết hợp với phần mô tả chi tiết của nó, phần mô tả trên đây được hiểu là để minh họa và không giới hạn phạm vi của sáng chế, phạm vi này được xác định bởi phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo. Các khía cạnh khác, các ưu điểm và sự cải biến là nằm trong phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối của nó, trong đó:

R^1 được lựa chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) alkoxy, (C_1-C_{10}) alkylNH, Ar^1-L^1 - và xycloalkyl không được thế hoặc được thế,

Ar^1-L^1 - được lựa chọn từ Ar^1 -, Ar^1-CH_2 -, $Ar^1-CH_2CH_2$ -, Ar^1-O -, Ar^1-CH_2O -, Ar^1-NH - và Ar^1-CH_2NH -;

Ar^1 là aryl không được thế hoặc aryl được thế;

R^2 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy và halogen;

R^3 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, xycloalkyl không được thế hoặc được thế và Cy^3-CH_2- ;

Cy^3- là aryl không được thế hoặc được thế hoặc xycloalkyl không được thế hoặc được thế;

R^4 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) haloalkyl, $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-S(C_1-C_6)alkyl$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)OR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)R^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)R^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)OR^{4a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$, Ar^4 và $-((C_1-C_6)alkylen)-Ar^4$;

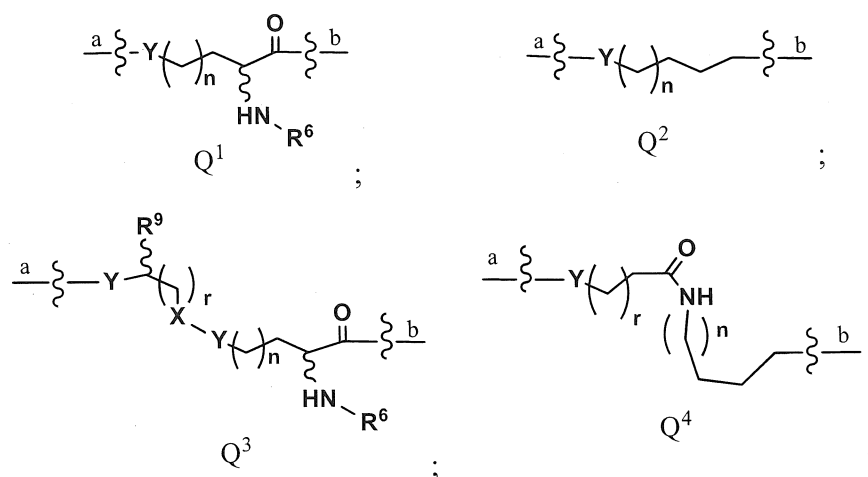
mỗi R^{4a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Ar^4 được lựa chọn từ aryl không được thế hoặc được thế và heteroaryl không được thế hoặc được thế;

R^5 được lựa chọn từ $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{5a}_2$ và $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{5a}C(=NR^{5a})NR^{5a}_2$;

mỗi R^{5a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Q được lựa chọn từ các nhóm Q^1 , Q^2 , Q^3 và Q^4 :



a và b biểu thị các liên kết liên kết Q với phần còn lại của phân tử;

R^6 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl và $-C(=NR^{6a})NR^{6a}_2$;

mỗi R^{6a} là hydro hoặc (C_1-C_6) alkyl;

R^7 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, aryl không được thế, aryl được thế, xycloalkyl không được thế và xycloalkyl được thế;

R^8 được lựa chọn từ NH_2 và hydroxyl;

R^9 được lựa chọn từ hydro, (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, (C_1-C_6) haloalkyl, $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-SR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)OR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)R^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-OC(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)R^{9b}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)OR^{9a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=O)NR^{9a}_2$, $-((C_1-C_6)alkylen)-NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}_2$, Ar^9 và $-((C_1-C_6)alkylen)-Ar^9$;

mỗi R^{9a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

mỗi R^{9b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_{10}) alkyl;

Ar^9 được lựa chọn từ aryl không được thế, aryl được thế, heteroaryl không được thế, heteroaryl được thế;

R^{10} được lựa chọn từ $-((C_1-C_6)alkylen)-OR^{10a}$, $-((C_1-C_6)alkylen)-C(=O)NR^{10a}_2$ và $Ar^{10}-CH_2-$;

Ar^{10} là heteroaryl không được thế hoặc heteroaryl được thế;

mỗi R^{10a} được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Ar được lựa chọn từ aryl hoặc aryl được thế;

mỗi X là NH và mỗi Y là C=O; hoặc

mỗi X là C=O và mỗi Y là NH;

m là 0, 1, 2, 3, 4 hoặc 5;

n là 0, 1, 2, 3 hoặc 4;

o là 1 hoặc 2;

p là 1, 2 hoặc 3; và

r là 0, 1, 2, 3, 4, 5 hoặc 6; với điều kiện là R^9 là hydro nếu r lớn hơn 1.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó:

R^1 được lựa chọn từ (C_1-C_{10}) alkyl, (C_1-C_{10}) alkoxy, (C_1-C_{10}) alkylNH, Ar^1-L^1 - và Cy^1 ;

Cy^1 là xycloalkyl không được thế hoặc xycloalkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-OR^{1a}$ và oxo;

Ar^1 là aryl không được thế hoặc aryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{1a}$, $-NR^{1a}_2$ và $-NR^{1a}C(=O)R^{1a}$;

mỗi R^{1a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Cy^3 là Ar^3 hoặc xycloalkyl không được thế hoặc xycloalkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-OR^{3a}$ và oxo;

Ar^3 - là aryl không được thế hoặc aryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ C_1-C_6 alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{3a}$, $-NR^{3a}_2$ và $-NR^{3a}C(=O)R^{3a}$;

mỗi R^{3a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

Ar^4 được lựa chọn từ aryl không được thế, heteroaryl không được thế và aryl và heteroaryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, (C_2-C_6) alkenyl, (C_2-C_6) alkynyl, halogen, (C_1-C_6) haloalkyl, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{4b}$, $-NR^{4b}_2$ và $-NR^{4b}C(=O)R^{4b}$;

mỗi R^{4b} được lựa chọn từ hydro và (C_1-C_6) alkyl;

R^7 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, Ar^7 và Cy^7 ;

Cy⁷ là xycloalkyl không được thế hoặc xycloalkyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -OR^{7a} và oxo;

Ar⁷ là aryl không được thế hoặc aryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{7a}, -NR^{7a}₂ và -NR^{7a}C(=O)R^{7a};

mỗi R^{7a} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

Ar⁹ được lựa chọn từ aryl không được thế, heteroaryl không được thế và aryl và heteroaryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{9c}, -NR^{9c}₂ và -NR^{9c}C(=O)R^{9c};

mỗi R^{9c} được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

Ar¹⁰ được lựa chọn từ heteroaryl không được thế và heteroaryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{10b}, -NR^{10b}₂ và -NR^{10b}C(=O)R^{10b};

mỗi R^{10b} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl;

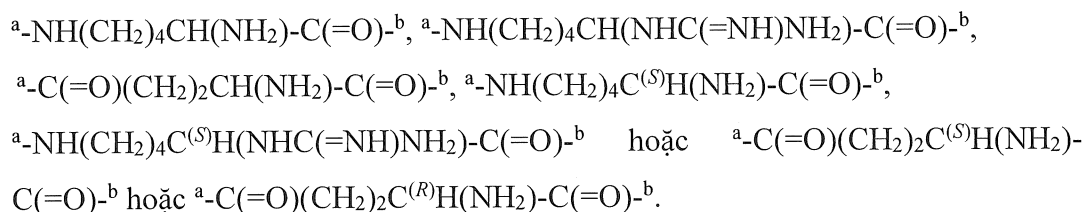
Ar được lựa chọn từ aryl không được thế và aryl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, halogen, (C₁-C₆)haloalkyl, -CN, -NO₂, -OR^{Ar}, -NR^{Ar}₂ và -NR^{Ar}C(=O)R^{Ar}; và

mỗi R^{Ar} độc lập được lựa chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, trong đó R¹ là (C₁-C₁₀)alkyl, (C₅-C₇)xycloalkyl, Ar¹-CH₂-, isobutyl, *n*-hexyl, xyclohexyl, hoặc benzyl; và/hoặc trong đó R² được lựa chọn từ hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy, halogen và metoxy; và/hoặc trong đó R³ được lựa chọn từ (C₁-C₆)alkyl và Ar³-CH₂-, trong đó Ar³- là aryl không được thế hoặc được thế; và/hoặc trong đó Ar³ là

aryl được thế, aryl hoặc phenyl được thế halo; và/hoặc trong đó R^3 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl và Ar^3-CH_2- , trong đó Ar^3 là phenyl hoặc phenyl được thế halo, ví dụ trong đó R^3 được lựa chọn từ s-butyl, neopentyl, benzyl và 4-clorobenzyl; và/hoặc trong đó R^4 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- OR^{4a} , $-((C_1-C_6)$ alkylen)- NR^{4a}_2 , $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-((C_1-C_6)$ alkylen)- $NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-((C_1-C_6)$ alkylen)- Ar^4 ; và/hoặc trong đó R^4 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, $-(CH_2)_{1-6}-OR^{4a}$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-6}-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-(CH_2)_{1-6}-Ar^4$, ví dụ trong đó R^4 được lựa chọn từ (C_1-C_6) alkyl, $-(CH_2)-OR^{4a}$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{1-3}-C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=O)NR^{4a}_2$, $-(CH_2)_{2-4}-NR^{4a}C(=NR^{4a})NR^{4a}_2$ và $-(CH_2)-Ar^4$; và/hoặc trong đó Ar^4 là heteroaryl không được thế, imidazolyl hoặc indolyl; và/hoặc trong đó mỗi R^{4a} độc lập được chọn từ hydro và methyl; và/hoặc trong đó mỗi R^{4a} là hydro; và/hoặc trong đó R^4 được lựa chọn từ Me, isobutyl, $-CH_2OH$, $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$, $-(CH_2)_2-C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$, $-(CH_2)_3-NHC(=O)NH_2$ và $-CH_2(1H-imidazol-4-yl)$; và/hoặc trong đó R^5 được lựa chọn từ $-(CH_2)_{1-6}-NR^{5a}_2$ và $-(CH_2)_{1-6}-NR^{5a}C(=NR^{5a})NR^{5a}_2$; và/hoặc trong đó mỗi R^{5a} độc lập được chọn từ hydro và methyl; và/hoặc trong đó mỗi R^{5a} là hydro; và/hoặc trong đó R^5 là $-(CH_2)_2-NH_2$, $-(CH_2)_3-NH_2$, $-(CH_2)_4-NH_2$ hoặc $-(CH_2)_3-NHC(=NH)NH_2$; và/hoặc trong đó R^7 là (C_1-C_6) alkyl, (C_4-C_7) xycloalkyl-butyl; và/hoặc trong đó R^{10} được lựa chọn từ $-(CH_2)_{1-6}-C(=O)NR^{10a}_2$ và $Ar^{10}-CH_2-$; và/hoặc trong đó Ar^{10} là heteroaryl không được thế, và/hoặc pyridyl; và/hoặc trong đó mỗi R^{10a} là hydro hoặc methyl, ví dụ trong đó mỗi R^{10a} là hydro; và/hoặc trong đó R^{10} được lựa chọn từ 1-hydroxyetyl, $-(CH_2)_2-C(=O)NH_2$ và 3-pyridyl- CH_2- ; và/hoặc trong đó Ar là phenyl hoặc phenyl được thế.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Q là Q¹, và trong đó n là 1, 2 hoặc 3; và/hoặc trong đó Q¹ là



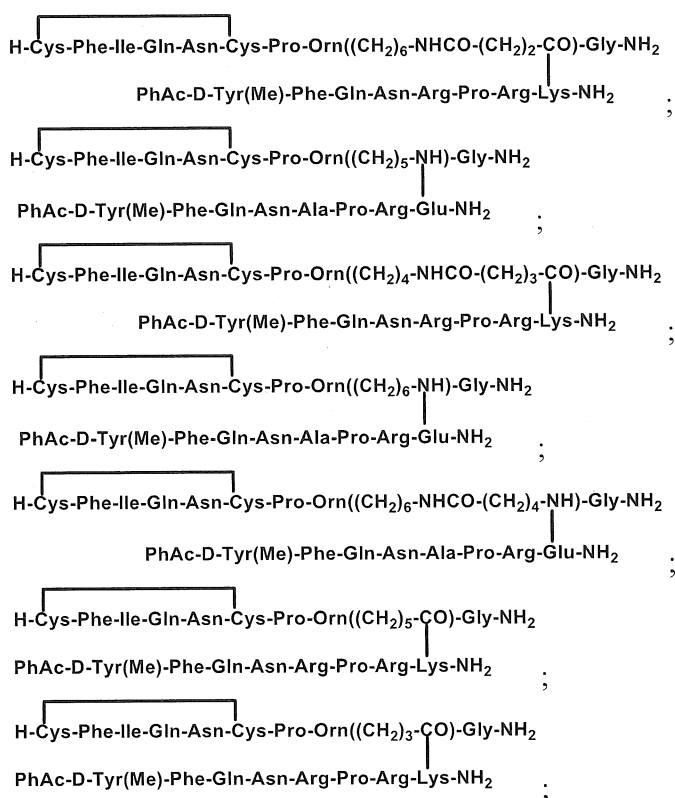
5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Q là Q³, và trong đó n là 3; và/hoặc trong đó r là 0; và/hoặc trong đó R⁹ được lựa chọn từ hydro, (C₁-C₆)alkyl, (C₂-C₆)alkenyl, (C₂-C₆)alkynyl, (C₁-C₆)haloalkyl, -(CH₂)₁₋₆-OR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-SR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-C(=O)OR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-C(=O)NR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-C(=NR^{9a})NR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-OC(=O)R^{9b}, -(CH₂)₁₋₆-OC(=O)OR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-OC(=O)NR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}C(=O)R^{9b}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}C(=O)OR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}C(=O)NR^{9a}, -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}C(=NR^{9a})NR^{9a}, Ar⁹ và -(CH₂)₁₋₆-Ar⁹; và/hoặc trong đó R⁹ được lựa chọn từ -((C₁-C₆)alkylen)-C(=O)NR^{9a} và -((C₁-C₆)alkylen)-NR^{9a}C(=O)R^{9b}; và/hoặc trong đó R⁹ được lựa chọn từ -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a} và -(CH₂)₁₋₆-NR^{9a}C(=O)R^{9b}; và/hoặc trong đó mỗi R^{9b} độc lập được chọn từ hydro và (C₁-C₆)alkyl; và/hoặc trong đó mỗi R^{9a} là hydro; và/hoặc trong đó r là 3; và/hoặc trong đó R⁶ là hydro hoặc -C(=NR^{6a})NR^{6a}; và/hoặc trong đó R^{6a} là hydro hoặc metyl; và/hoặc trong đó ít nhất hai trong số các R^{6a} là hydro; và/hoặc trong đó mỗi R^{6a} là hydro; và/hoặc trong đó R⁶ là hydro hoặc -C(=NH)NH₂; và/hoặc trong đó Q³ là ^a-NH(CH₂)₄-C(=O)-NH-(CH₂)₄CH(NH₂)-C(=O)^b, ^a-NHCH((CH₂)₄NH₂)-C(=O)-NH-(CH₂)₄CH(NH₂)-C(=O)-^b, ^a-NHCH((CH₂)₄NHAc)-C(=O)-NH-(CH₂)₄CH(NH₂)-C(=O)-^b hoặc ^a-NHCH((CH₂)₄NHHeptanoyl)-C(=O)-NH-(CH₂)₄CH(NH₂)-C(=O)-^b; và/hoặc trong đó Q³ là ^a-NH(CH₂)₄-C(=O)-NH-(CH₂)₄C^(S)H(NH₂)-C(=O)^b, ^a-NHC^(S)H((CH₂)₄NH₂)-C(=O)-NH-(CH₂)₄C^(S)H(NH₂)-C(=O)-^b, ^a-NHC^(S)H((CH₂)₄NHAc)-C(=O)-NH-(CH₂)₄C^(S)H(NH₂)-C(=O)-^b,

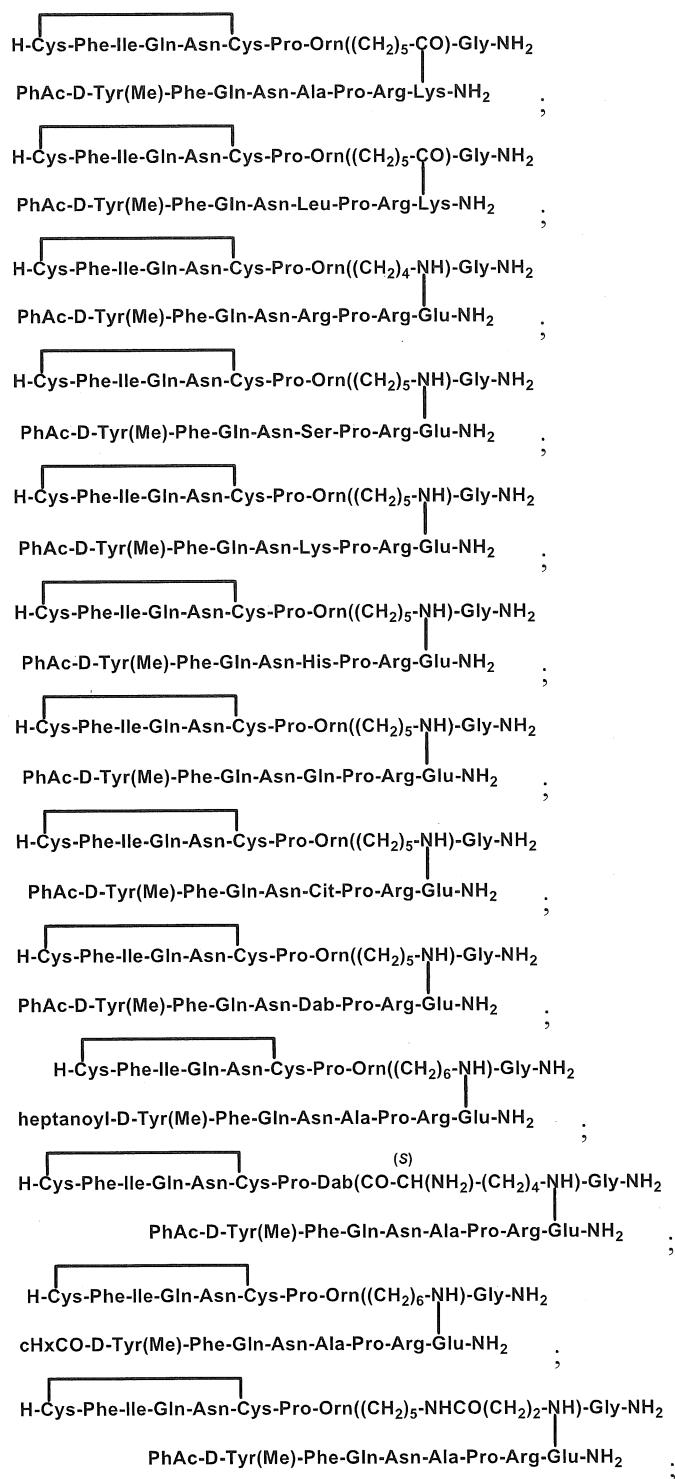
$^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H}((\text{CH}_2)_4\text{NHAc})\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_4\text{C}^{(R)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{-C(=O)-}$ hoặc
 $^a\text{-NHC}^{(S)}\text{H}((\text{CH}_2)_4\text{NHheptanoyl})\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_4\text{C}^{(S)}\text{H}(\text{NH}_2)\text{-C(=O)-}^b$.

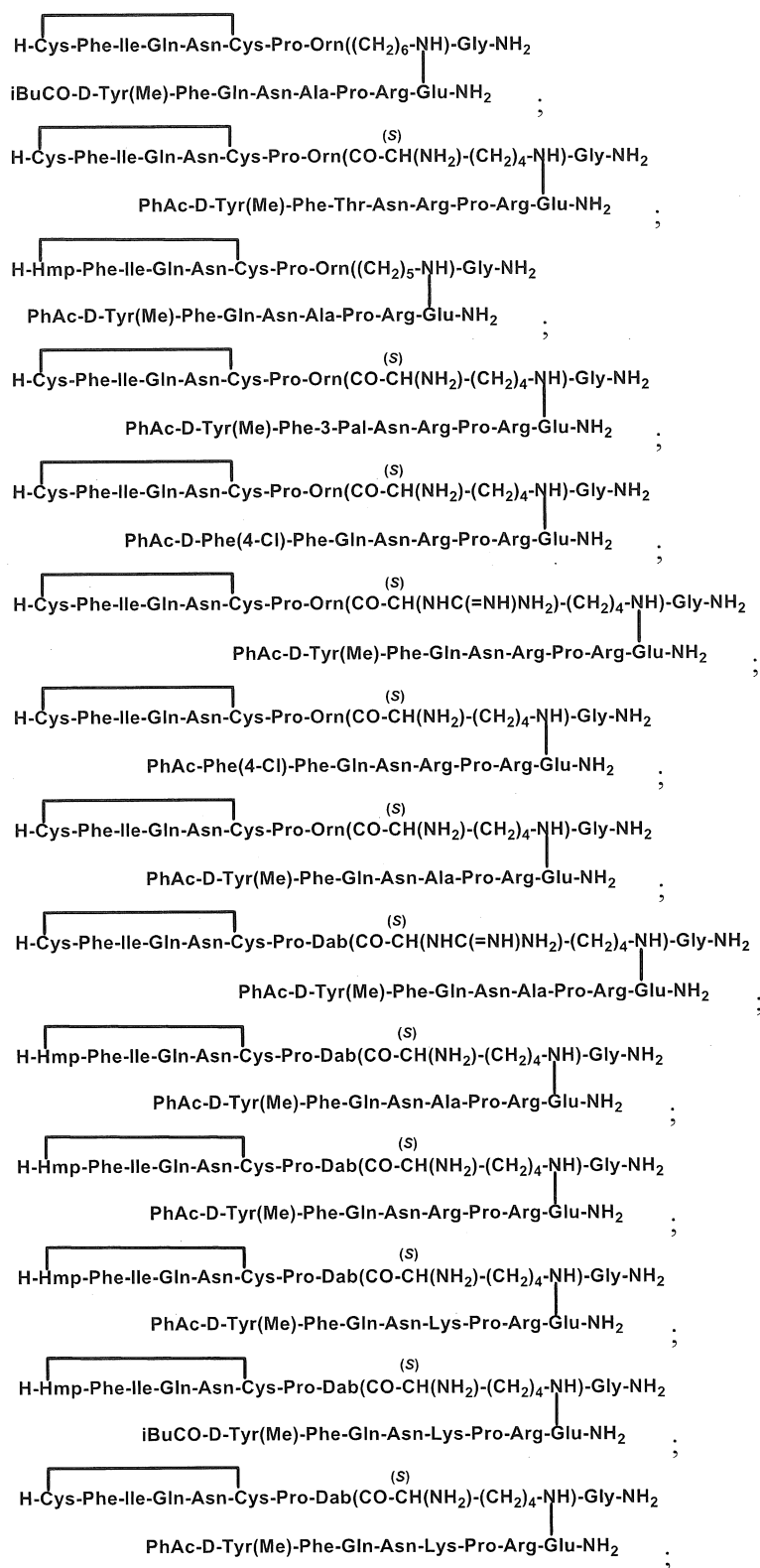
6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Q là Q^2 , và trong đó n là 0, 1, 2 hoặc 3 và/hoặc trong đó Q^2 là $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_4\text{-}^b$, $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_5\text{-}^b$, $^a\text{-NH}(\text{CH}_2)_6\text{-}^b$, $^a\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_3\text{-}^b$ hoặc $^a\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_5\text{-}^b$.

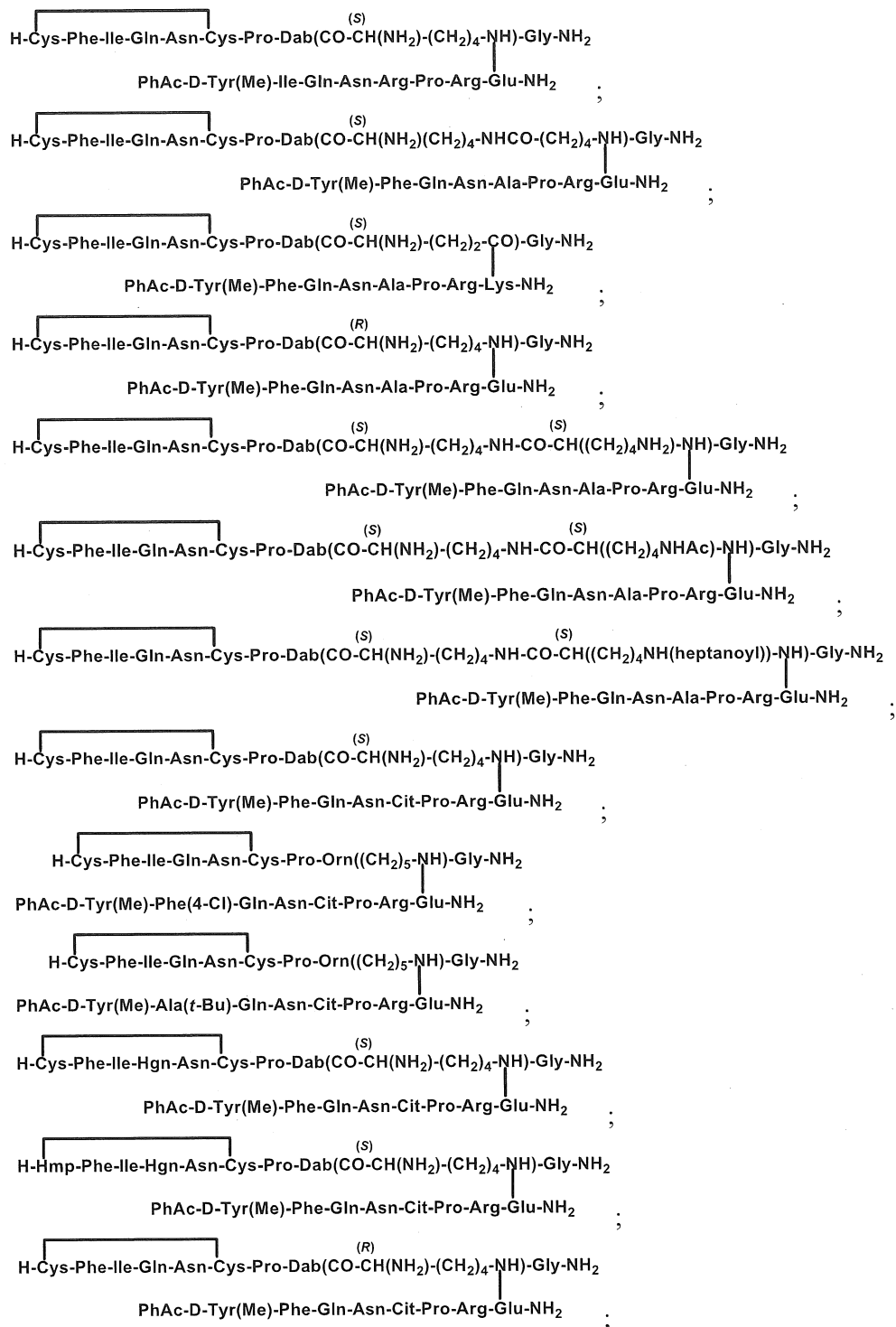
7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó Q là Q^4 , và trong đó n là 1, 2 hoặc 3, và/hoặc trong đó r là 1, 2 hoặc 3; và/hoặc trong đó Q^4 là $^a\text{-NH-}(\text{CH}_2)_2\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_5\text{-}^b$, $^a\text{-NH-}(\text{CH}_2)_4\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_6\text{-}^b$, $^a\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_2\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_6\text{-}^b$ hoặc $^a\text{-C(=O)-}(\text{CH}_2)_3\text{-C(=O)-NH-}(\text{CH}_2)_4\text{-}^b$.

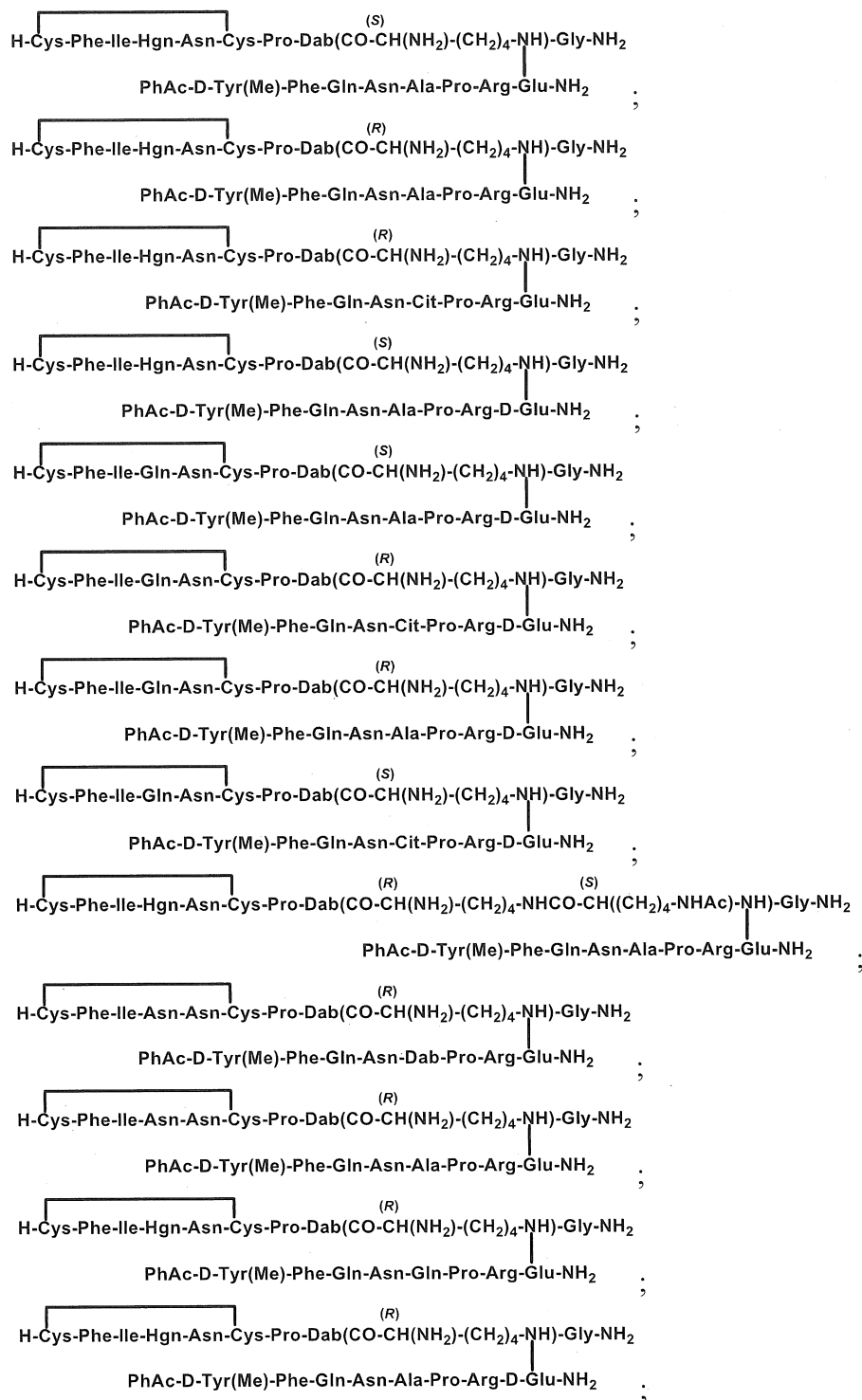
8. Hợp chất được lựa chọn từ các hợp chất có công thức sau đây, và các muối của nó:

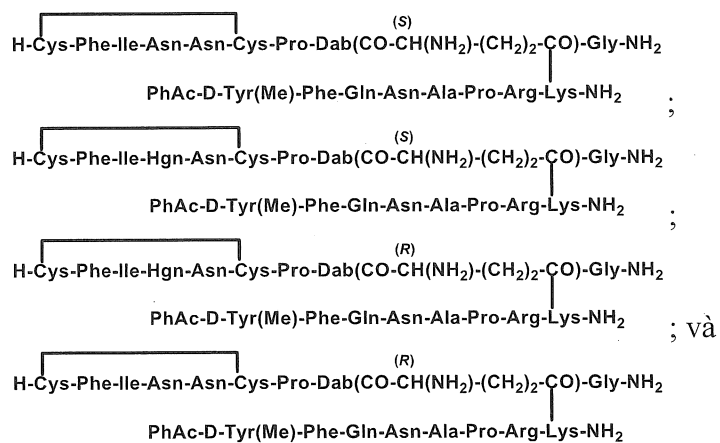












9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1-8, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang được dụng.