



(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)



1-0034634

(51)⁷ C07K 5/107; C07K 1/06; A61K 38/07; (13) B
A61P 29/00

(21) 1-2018-05401

(22) 06/06/2017

(86) PCT/CN2017/087328 06/06/2017

(87) WO 2017/211272 A1 14/12/2017

(30) 201610397516.3 07/06/2016 CN

(45) 25/01/2023 418

(43) 25/04/2019 373A

(73) 1. JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. (CN)

No.7 Kunlunshan Road, Economic and Technological Development Zone,
Lianyungang, Jiangsu 222047, China

2. SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

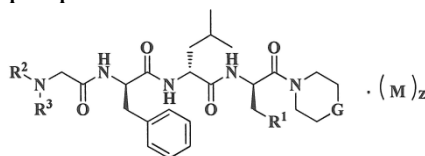
No. 279 Wenjing Road, Minhang District, Shanghai 200245, China

(72) LI, Xin (CN); WANG, Bin (CN); QIAN, Wenjian (CN); CHEN, Yang (CN); HE,
Feng (CN); TAO, Weikang (CN).

(74) Công ty TNHH T&T INVENMARK Sở hữu trí tuệ Quốc tế (T&T INVENMARK
CO., LTD.)

(54) DẪN XUẤT PHENYL PROPANAMIT VÀ QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC
PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất phenyl propanamit như được thể hiện bằng công thức
(I), phương pháp sản xuất.



(1)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến lĩnh vực y học, và cụ thể đến dẫn xuất phenyl propanamit, phương pháp điều chế, và đến việc sử dụng nó trong y học. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dẫn xuất phenyl propanamit đại diện bởi công thức (I), phương pháp bào chế, và dược phẩm chứa nó, sử dụng là chất đồng vận thụ thể κ - opioit (KOR) và sử dụng để bào chế thuốc chữa bệnh và/hoặc ngăn ngừa đau đớn và các bệnh liên quan đến đau.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể opioit là lớp quan trọng của thụ thể ghép cặp protein G và là mục tiêu của sự kết hợp của các peptit opioit nội sinh và opioit. Các opioit hoạt hóa đóng vai trò điều tiết hệ miễn dịch thần kinh và hệ nội tiết. Opioit là chất mạnh nhất và phổ biến nhất được sử dụng làm thuốc giảm đau trung ương hiện nay. Peptit opioit nội sinh là hoạt chất opioit xuất hiện tự nhiên ở động vật có vú. Hiện nay peptit opioit nội sinh được biết đến gần như được phân loại thành enkephalin, endorphin, dynorphin và neomorphin (Pharmacol Rev 2007; 59: 88 - 123). Có thụ thể opioit tương ứng trong hệ thần kinh trung ương, tức là thụ thể μ , δ , κ và tương tự.

Thụ thể κ -opioit (KOR) bao gồm 380 amino axit, và dynorphin là phối tử nội sinh của nó. Nó được thể hiện trong các tế bào thần kinh cảm giác, tế bào hạch rễ lưng và các tế bào thần kinh chính, và liên quan trong hoạt động sinh lý quan trọng như đau, thần kinh nội tiết, hành vi cảm xúc và nhận thức. Người ta biết rằng KOR của con người được mã hóa bởi gen *OPRK1* và nằm ở nhiễm sắc thể 8q11-12 (Simonin F, Gaveriaux Ruff C, Kieffer RBL, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995, 92 (15): 7006- 10). Việc kích hoạt KOR được kết hợp với protein G Gi/G0, làm tăng hoạt tính phosphodiesteraza, ức chế hoạt động của xyclaza adenylat, và làm giảm mức độ cAMP nội bào, do đó tạo ra sự ức chế thần kinh.

Cơ kích thích KOR liên tục hành động trên thụ thể gây mất nhạy cảm, và giảm sự ức chế hoạt động của xyclaza adenylat (RaynoRK, Kong H, Hines J, et al. *J Pharmacol Exp Ther*, 1994, 270: 1381-6). KOR cũng kết hợp với các kênh kali chính lưu vào bên trong và các kênh ion canxi loại N (Henry DJ, Grandy DK, LesteRHA, Davidson N, Chavkin C(MaR1995) *Dược lý học phân tử* 47 (3): 551-7). Chất kích thích KOR có khả năng ức chế sự giải phóng chất tiền đau (pre-hurt) và chất tiền viêm P từ các đầu dây thần kinh cảm giác ngoại biên, có thể chịu trách nhiệm về tác dụng chống viêm và kháng viêm của chúng. Ngoài các dynorphin, các alkaloit tự nhiên và các phối tử tổng hợp cũng có thể liên kết với KOR. KOR cung cấp cơ chế kiểm soát nghiện tự nhiên, do đó, thuốc là chất kích thích thụ thể có khả năng điều trị nghiện ma túy.

Những quan sát này, ví dụ như, ảnh hưởng của chất kích thích asimadolin KOR trong rối loạn thần kinh do tiểu đường ở động vật gặm nhấm (Jolivalt et al *Diabetologia* 2006, 49 (11):. 2775-85; Epub ngày 19 tháng 8) và ảnh hưởng của chất kích thích KOR U-50488 trong mô hình chấn thương nén (CCI) mạn tính ở chuột bị đau thần kinh và sự phong tỏa chất kích thích opioit naloxon về hiệu quả của nó (Bileviciute-LjungaRet al. *J. Pharm* 2004. 494: 139-46), hỗ trợ việc sử dụng 1 chất kích thích KOR trong việc điều trị đau thần kinh do bệnh tiểu đường, vì rút và hóa trị liệu. Việc sử dụng chất kích thích KOR trong việc điều trị hoặc phòng ngừa đau nội tạng, bao gồm các điều kiện phụ khoa như đau bụng kinh và lạc nội mạc tử cung, cũng được đánh giá (Riviere, Br. *J. Pharmacol* 2004. 141: 1331-4).

Chất kích thích κ -opioit tăng bài tiết qua thận của nước và giảm bài tiết natri niệu (tức là, tạo ra khả năng gây lợi tiểu nước có chọn lọc, hay còn gọi là thúc đẩy nước). Nhiều nhà nghiên cứu tin rằng hiệu ứng này là do ức chế tiết tuyến của vasopressin. Một nghiên cứu so sánh hành động trung ương và được cho là chọn lọc ngoại vi của κ -opioit kết luận rằng KOR trong rào cản máu não có trách nhiệm trung gian cho hiệu ứng này. Một số nhà nghiên cứu đã đề xuất điều trị hạ natri máu bằng peptit nociceptin hoặc liên hợp peptit mang điện hoạt

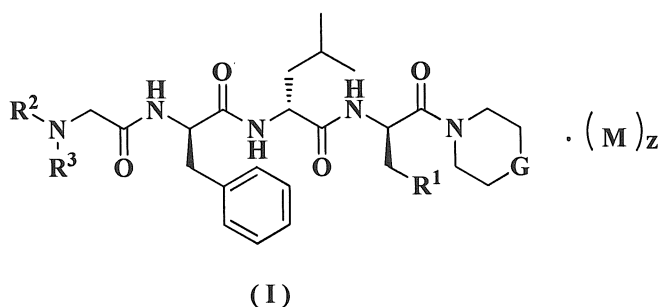
động trên thụ thể nociceptin ở ngoại vi, và thụ thể nociceptin có liên quan đến KOR nhưng khác (DRKapusta, Life Sci., 60: 15-21, 1997).

Đơn yêu cầu cấp bằng sáng chế bộc lộ chất kích thích KOR bao gồm WO20071398, WO2008060552, WO09932510, WO2013184794, WO2014089019, WO2014184356 và WO2015065867.

Thụ thể κ -opioit (thụ thể KOR) có các triển vọng ứng dụng tốt trong ngành dược phẩm. Để đạt được hiệu quả điều trị tốt hơn và đáp ứng tốt hơn nhu cầu thị trường, hy vọng sẽ phát triển một thể hệ mới chất kích thích KOR với hiệu quả cao và độc tính thấp. Sáng chế đề xuất hợp chất kích thích thụ thể κ opioit (KOR receptor) (với sự thay đổi thêm về nhóm amin của glyxin trong cấu trúc lõi), tạo ra hiệu ứng và chức năng rất đáng ngạc nhiên. Cụ thể, khi nhóm thế trên nhóm amin của glyxin là nhóm etyl thay thế hoặc không được thế, hợp chất này có tác dụng không mong muốn.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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



hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, trong đó:

M là một axit vô cơ hoặc một axit hữu cơ, tốt hơn là axit hữu cơ, và tốt hơn nữa là axit trifloaxetic;

G được chọn từ nhóm gồm O, $-NR^4$ và $-CR^5R^6$;

R^1 được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, halogen, amino, nitro, hydroxy, xiano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-S(O)_mR^7$ và $-NR^8R^9$, trong đó alkyl, haloalkyl, xycloalkyl,

heteroxyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^2 được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$ và $C(O)OR^7$, trong đó alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkyl xycloalkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^3 được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$ và $C(O)OR^7$, trong đó alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkyl xycloalkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxy, hydroxyalkyl, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-NR^8R^9$ và $-NHC(O)NR^8R^9$, trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^5 và R^6 mỗi gốc được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, hydroxy alkyl, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-NR^8R^9$ và $-NHC(O)NR^8R^9$, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, hydroxy, amin, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

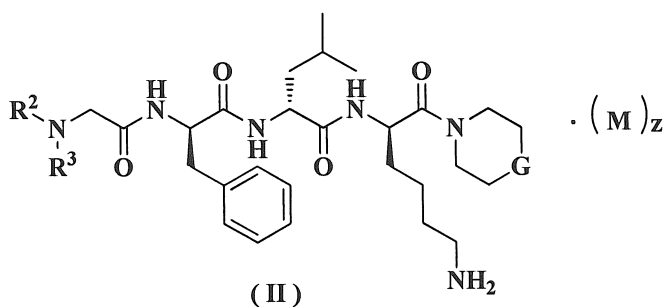
R^7 được lựa chọn từ nhóm gồm các nguyên tử hydro, alkyl, amin, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

Mỗi trong số R^8 và R^9 được chọn độc lập từ nhóm gồm các nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, alkyl hydroxy, hydroxy, amin, alkoxycarbonyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó mỗi alkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

z là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

m là 0, 1 hoặc 2.

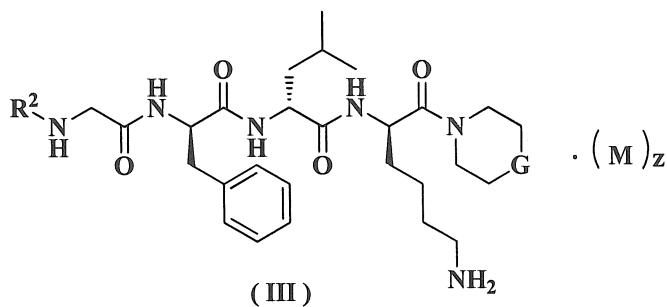
Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I) còn là hợp chất có công thức (II):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng, trong đó:

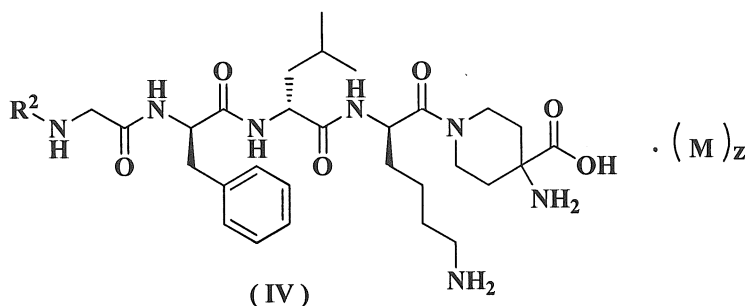
M , g , R^2 , R^3 và z được định nghĩa trong công thức (I).

Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I) hoặc (II) còn là hợp chất có công thức (III):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: M, g, R² và z được định nghĩa trong công thức (I).

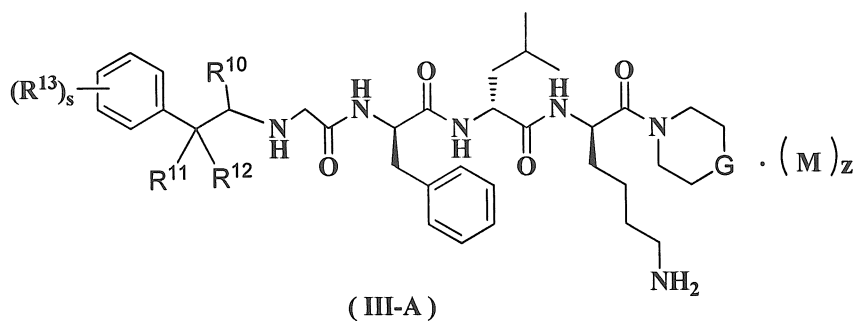
Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) còn là hợp chất có công thức (IV):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: M, R² và z được định nghĩa trong công thức (I).

Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), R² được chọn từ nhóm gồm arylalkyl, xycloalkyl alkyl và xycloalkyl, trong đó arylalkyl, xycloalkyl alkyl và xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, xycloalkyl và aryl.

Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (II) hoặc (III) còn là hợp chất có công thức (III-A):



hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: G là O hoặc CR⁵R⁶; tốt hơn là CR⁵R⁶;

R¹⁰ được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R¹¹ và R¹² giống nhau hoặc khác nhau và mỗi được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R¹⁰ và R¹¹ được lấy cùng nhau để tạo thành một xycloalkyl;

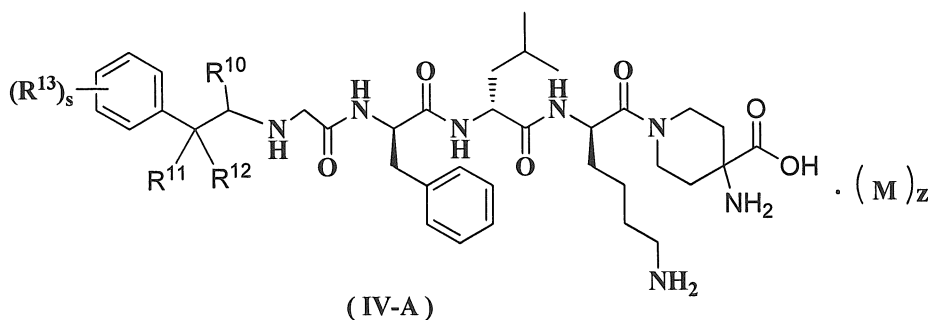
hoặc R¹¹ và R¹² được lấy cùng nhau để tạo thành một xycloalkyl;

R¹³ được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

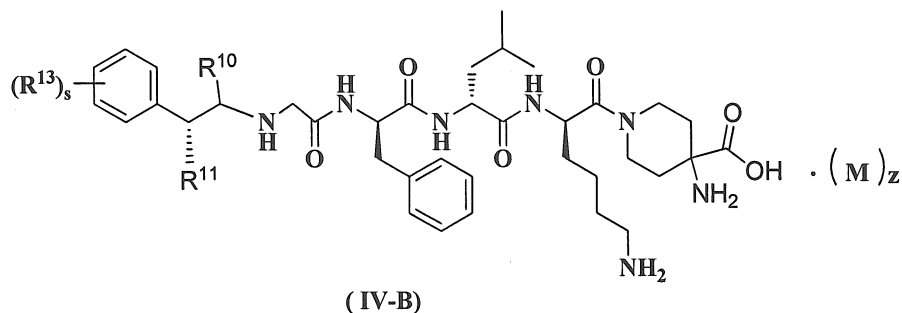
R⁵ đến R⁶, M và z được xác định trong công thức (I).

Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV) hoặc (III-A) còn là hợp chất có công thức (IV-A):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: R^{10} đến R^{13} , M, z và được xác định trong công thức (III-A).

Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A) hoặc (IV-A) còn là hợp chất có công thức (IV-B):

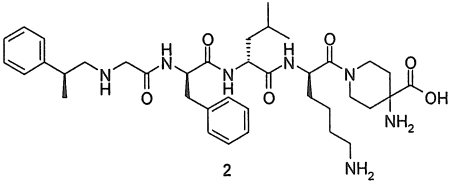
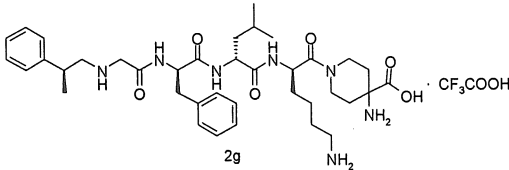
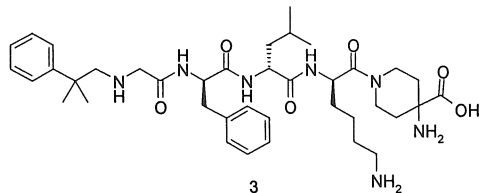
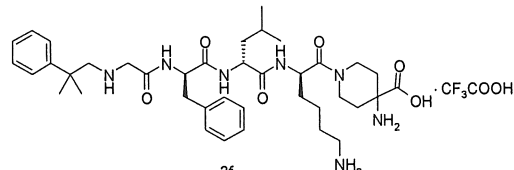


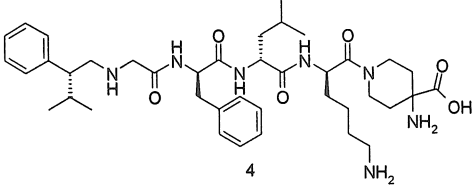
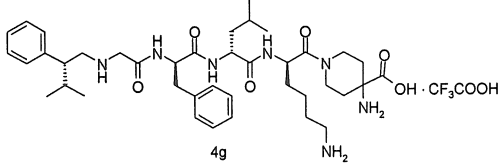
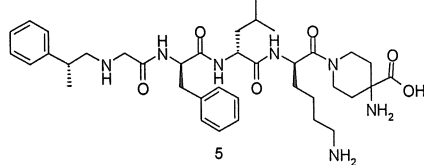
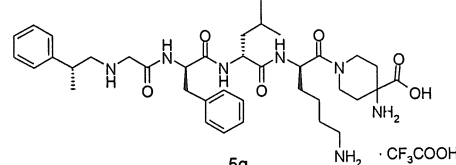
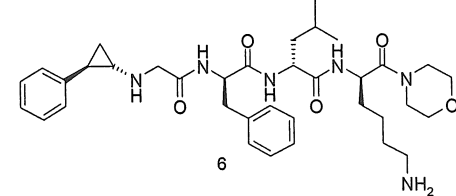
hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: R^{10} đến R^{11} , R^{13} , M, z và được xác định trong công thức (III-A).

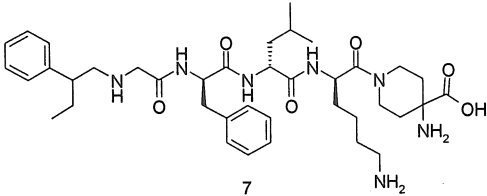
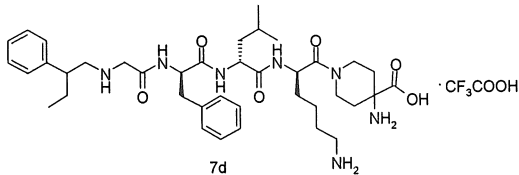
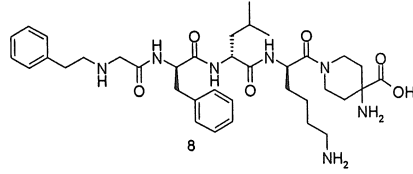
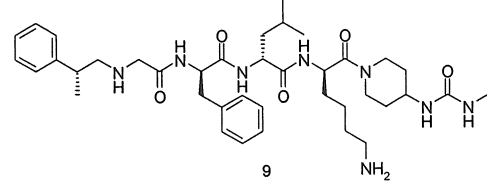
Trong phương án được ưu tiên của sáng chế, trong hợp chất của công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A), (IV-A) hoặc (IV-B), z là 0 hoặc 1.

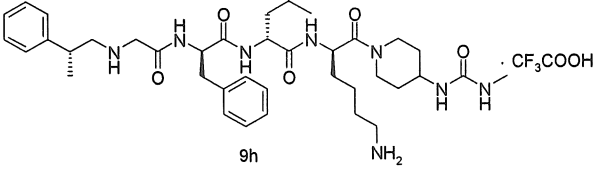
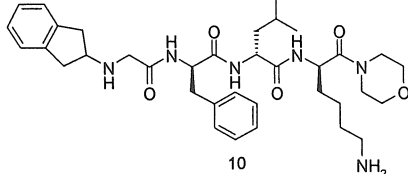
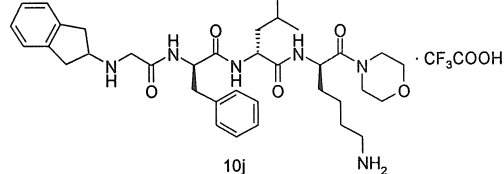
Các hợp chất tiêu biểu của công thức (I) bao gồm, nhưng không giới hạn ở:

Thí dụ số	cấu trúc và tên
1	axit 4-amino-1-((6 R, 9 R, 12R)-12-(4-aminobutyl)-6-benzyl-9-isobutyl-4,7,10-trioxo-1-(1-phenylxyclopropyl)-2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oyl) piperidin-4-cacboxylic 1
1p	1p

	axit 4-amino-1 -((6 <i>R</i> , 9 <i>R</i> , 12 <i>R</i>)-12-(4-aminobutyl)-6-benzyl-9-isobutyl-4,7,10-trioxo-1-(1-phenylxyclopropyl)-2,5,8,11-tetraazatridecane-13-oyl) piperidin-4-carboxylic trifluoroacetate 1p
2	 2
	axit 4-amino-1 -((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 14 <i>S</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecane-1-oyl) piperidin-4-carboxylic 2
2g	 2g
	axit 4-amino-1 -((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 14 <i>S</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecane-1-oyl) piperidin-4-carboxylic trifluoroacetate 2g
3	 3
	4-amino-1 -((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-14-methyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecane-1-oyl) axit piperidin-4-carboxylic 3
3f	 3f
	axit 4-amino-1 -((2 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-14-methyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecane-1-oyl) piperidin-4-carboxylic trifluoroacetate 3f

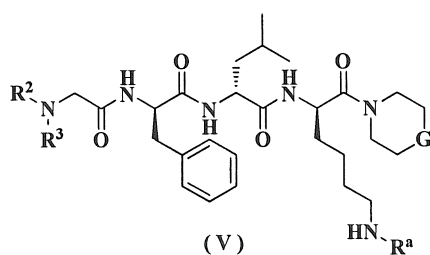
4	 axit 4-amino-1 -((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>, 14<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-15-metyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic 4
4g	 axit 4-amino-1 -((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>, 14<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-15-metyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic trifloaxetat 4g
5	 axit 4-amino-1 -((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>, 14<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic 5
5g	 axit 4-amino-1 -((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>, 14<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic trifloaxetat 5g
6	

	(<i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2-((<i>R</i>)-3-phenyl-2-(2-(((1<i>S</i>, 2<i>R</i>)-2-phenylxyclopropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit hydroclorua 6
7	 axit 4-amino-1-((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6, 9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic 7
7d	 axit 4-amino-1-((2<i>R</i>, 5<i>R</i>, 8<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6, 9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic trifloaxetat 7d
8	 axit 4-amino-1-((2<i>R</i>,5<i>R</i>,8<i>R</i>)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6, 9,12-tetraazatetradecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic 8
9	 (<i>R</i>)-<i>N</i>-((<i>R</i>)-6-amino-1-(4-(3-metylureido)piperidin-1-yl)-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2-((<i>R</i>)-3-phenyl-2-(2-(((<i>R</i>)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit 9

9g	 (R)-N-((R)-6-amino-1-(4-(3-methylureido) piperidin-1-yl)-1-oxohexan-2-yl)-4-methyl-2-((R)-3-phenyl-2-(2-(((R)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit trifloaxetat 9g
10	 (R)-N-((R)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-2-((R)-2-(2-((2,3-dihydro-1H)-inden-2-yl)amino)axetamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamit 10
10j	 (R)- N-((R)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-2-((R)-2-(2-((2,3-dihydro-1H)-inden-2-yl)amino)axetamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamit trifloaxetat 10j

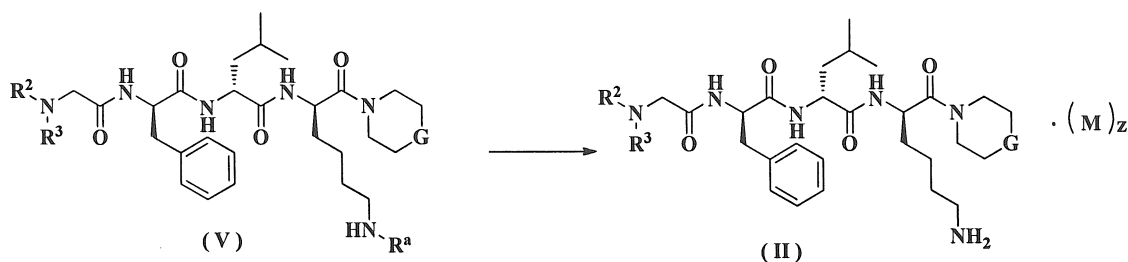
hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối dược dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (V), là trung gian để bào chế hợp chất có công thức (II):



hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-floenylmetoxycarbonyl, alyloxycarbonyl, tricloetoxycarbonyl, trimetylsilyl etoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, *p*-methylbenzenesulfonyl, *p*-nitrobenzenesulfonyl hoặc *tert*-butyl (ví dụ: Boc, Fmoc, Alloc, Teoc, CBz, Tosyl, Nosyl và *t*-Bu); và, R^2 và R^3 được xác định trong công thức (II).

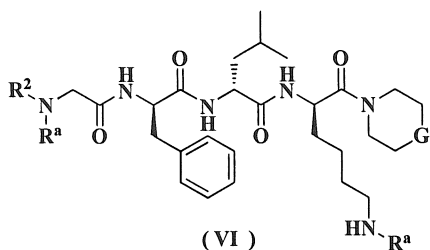
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế hợp chất có công thức (II), bao gồm bước :



loại bỏ nhóm bảo vệ R^a trên hợp chất có công thức (V) trong điều kiện có tính axit để thu được hợp chất có công thức (II);

trong đó: M, g, z, R^2 và R^3 được định nghĩa trong công thức (II), và R^a được định nghĩa trong công thức (V).

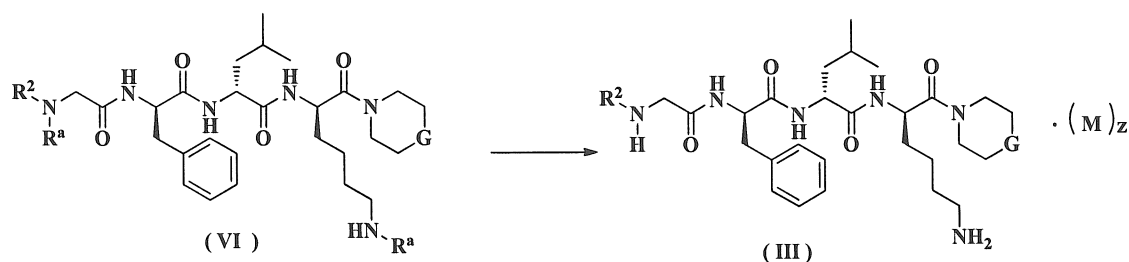
Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (VI), là trung gian để bào chế hợp chất có công thức (III):



hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng, trong đó: R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-floenylmetoxycarbonyl, alyloxycarbonyl, tricloetoxycarbonyl, trimetylsilyl etoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, *p*-

methylbenzenesulfonyl, *p*-nitrobenzenesulfonyl hoặc *tert*-butyl; và G và R² được xác định theo công thức (III).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất quy trình bào chế hợp chất có công thức (III), bao gồm bước :



loại bỏ nhóm bảo vệ R^a trên hợp chất có công thức (VI) trong điều kiện có tính axit để thu được hợp chất có công thức (II); trong đó: M, g, z và R² được định nghĩa trong công thức (III), và R^a được định nghĩa trong công thức (VI).

Chất phản ứng có tính axit cung cấp điều kiện có tính axit, tốt hơn là dung dịch của axit trifloaxetic hoặc hydro clorua trong 1, 4-đioxan.

Ngoài ra, khi z khác không trong hợp chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A), (IV-A) hoặc (IV-B), tùy chọn, bazơ yếu được thêm vào để thực hiện phản ứng tự do để thu được sản phẩm trạng thái tự do, tức là hợp chất của công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A), (IV-A) hoặc (IV-B).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm lượng cho hiệu quả điều trị của hợp chất nêu trên của công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A), (IV-A) hoặc (IV-B), hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng hoặc muối dược dụng của chúng, với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Sáng chế còn đề xuất quy trình bào chế dược phẩm nêu trên, bao gồm bước pha trộn chất có công thức (I), (II), (III), (IV), (III-A), (IV-A) hoặc (IV-B), chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc dược đó muối chấp nhận được, với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế bao gồm một hoặc nhiều hợp chất sau: opioit, cannabinoit, thuốc chống trầm cảm, thuốc chống co giật, thuốc an thần, corticosteroit, thuốc chẹn kênh ion hoặc thuốc kháng viêm (NSAID).

Viêm liên quan thụ thể κ opioit (thụ thể KOR) trong sáng chế có thể là bệnh viêm hoặc tình trạng bất kỳ nào, bao gồm nhưng không giới hạn ở, viêm xoang, viêm khớp dạng thấp, viêm bao gân, viêm bao hoạt dịch, viêm gân, viêm mỏm cầu lồi cánh tay, viêm bao dính, viêm tủy xương, viêm xương khớp, viêm ruột bệnh (IBD), hội chứng ruột kích thích (IBS), viêm mắt, viêm tai, hoặc viêm tự miễn dịch.

Ngứa có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) theo sáng chế có thể là bệnh ngứa và điều kiện bất kỳ, ví dụ, ngứa mắt như viêm kết mạc, ngứa mắt, ngứa, và ngứa liên quan đến bệnh thận pha cuối (trong đó nhiều bệnh nhân trải qua thẩm tách thận) và các dạng khác nhau của chứng ứ mật, bao gồm cả xơ gan tiểu đường mật, ứ mật trong gan của thai kỳ, bệnh cholesterol gan mãn tính, nhiễm độc niệu, ứ mật các tính, vàng da, và tình trạng da như eczema (viêm da) bao gồm viêm da dị ứng hoặc viêm da tiếp xúc, da có nhược điểm, chứng tăng hồng cầu, chàm đơn giản mãn tính, bệnh chấy rận, nhiễm độc lớp giáp, chân của vận động viên, nổi mề đay, ghẻ, viêm âm đạo, ngứa hậu môn liên quan đến mụn trứng cá, côn trùng cắn ngứa, và ngứa do thuốc, chẳng hạn như ngứa gây ra bởi μ opioit.

Phù nề có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) theo sáng chế có thể là bệnh hoặc tình trạng phù nề bất kỳ, chẳng hạn như phù nề do bệnh tim sung huyết hoặc phù nề gây ra bởi hội chứng tiết niệu không thích hợp của thuốc chống lợi tiểu (ADH).

Tắc ruột có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) có thể là bệnh tắc nghẽn đường ruột hay tình trạng bất kỳ, bao gồm nhưng không giới hạn ở, tắc ruột sau phẫu thuật hoặc rối loạn chức năng đường ruột do opioit gây ra.

Đau thần kinh liên quan đến thụ thể κ opioit (KOR) có thể là đau thần kinh bất kỳ, ví dụ, đau dây thần kinh sinh ba, đau do tiểu đường, do vi rút gây ra

như đau có liên quan vi rút herpes zoster, đau do hóa trị liệu, đau do ung thư xâm lấn di căn thần kinh, đau do chấn thương và đau thần kinh liên quan đến phẫu thuật, và các biến thể đau đầu khác với các yếu tố bệnh lý thần kinh như đau nửa đầu.

Đau có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) bao gồm đau mắt, ví dụ, khúc xạ phẫu thuật loại bỏ một phần giác mạc (PRK), cay mắt, gãy xương, bỏng hóa chất, giác mạc biểu mô mài mòn hoặc đau con người sau khi kích thích, hoặc đau mắt liên quan đến viêm kết mạc, loét giác mạc, viêm màng cứng, viêm móng mắt, viêm giác mạc, đau mắt có vi rút herpes zoster, viêm giác mạc kẽ, viêm móng mắt cấp tính, kết giác mạc khô, viêm mô tế bào quỹ đạo, đau giả u quỹ đạo, pemfigut, bệnh đau mắt hột, hoặc viêm màng bồ đào.

Đau có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) cũng bao gồm đau họng, cụ thể là đau cổ họng liên quan đến tình trạng viêm như viêm mũi dị ứng, viêm phế quản cấp tính, cảm lạnh thông thường, loét tiếp xúc, tổn thương do vi rút herpes simplex, chứng viêm tuyến bạch cầu truyền nhiễm, cúm, ung thư thanh quản, viêm thanh quản cấp tính, viêm loét hoại tử cấp tính viêm loét, áp xe amidan, bỏng họng, viêm họng, viêm họng trào ngược, viêm xoang cấp tính và viêm amidan.

Đau có liên quan thụ thể κ opioit (KOR) có thể là đau viêm khớp, sỏi thận, sỏi tiết niệu và sỏi ống mật, co thắt tử cung, đau bụng kinh, lạc nội mạc tử, viêm vú, chứng khó tiêu, đau sau phẫu thuật (như cắt ruột thừa, mở phẫu thuật đại trực tràng, chữa thoát vị, tuyến tiền liệt, cắt dạ dày, cắt lách, cắt bỏ ruột kết, mở thông ruột kết, mổ nội soi vùng chậu, thắt ống dẫn trứng, cắt bỏ tử cung, thắt ống dẫn tinh hoặc đau sau phẫu thuật do cắt bỏ túi mật), đau sau khi điều trị y tế (như đau sau khi nội soi đại tràng, soi cổ tử cung, soi cổ tử cung hoặc sinh thiết tử cung hoặc nội mạc tử cung), đau tai giữa, đau do ung thư tối ưu và đau liên quan đến rối loạn GI như IBD hoặc IBS hoặc các tình trạng viêm khác, cụ thể là đau liên quan đến viêm nội tạng (như trào ngược dạ dày bệnh, viêm tụy, viêm bể thận cấp tính, viêm loét đại tràng, viêm túi mật, xơ gan, u nang gan, viêm gan, tá tràng loét hoặc loét khí, viêm thực quản, viêm dạ dày, viêm dạ dày ruột, viêm đại tràng,

viêm túi thừa, tắc ruột, u nang buồng trứng, viêm loét thủng, viêm phúc mạc, viêm tuyến tiền liệt, viêm bong đái kê), hoặc đau do tiếp xúc với chất độc (ví dụ, do độc tố côn trùng, hoặc các loại thuốc như salixylat (muối) hoặc NSAID).

Dược phẩm có chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng phù hợp cho quá trình dùng qua đường miệng, ví dụ như viên nén, viên đẹt, viên uống, dung dịch nước hoặc dầu nhòn, bột phân tán hoặc hạt, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm hoặc xi-rô hoặc thuốc bột. Chế phẩm uống có thể được điều chế theo bất kỳ phương pháp nào được biết đến trong lĩnh vực để bào chế dược phẩm. Chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để tạo ra công thức dược phẩm dễ chịu và ngon miệng. Viên nén chứa thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với chất mang không độc hại là tá dược phù hợp để sản xuất. Tá dược có thể là tá dược trợ, chất tạo hạt, chất phân hủy và chất bôi trơn. Viên nén có thể được phủ hoặc bọc theo kỹ thuật đã biết để che hương vị thuốc hoặc trì hoãn sự tan rã và hấp thụ dược phẩm hoạt tính trong đường tiêu hóa, do đó cung cấp khả năng giải phóng duy trì trong một thời gian dài.

Các chế phẩm để uống có thể được cung cấp dưới dạng viên nang gelatin mềm trong đó thành phần hoạt chất được trộn với chất pha loãng rắn trợ, hoặc thành phần hoạt chất được hỗn hợp với chất mang tan trong nước hoặc dầu hoặc dầu ô liu.

Huyền phù nước chứa thành phần hoạt chất trong phụ gia với tá dược phù hợp cho việc sản xuất hệ huyền phù nước. Tá dược này là huyền phù, phân tán hoặc chất giữ độ ẩm. Dung dịch treo cũng có thể chứa một hoặc nhiều chất bảo quản như etylparaben hoặc n-propylparaben, một hoặc nhiều chất tạo màu, một hoặc nhiều chất tạo gia vị, và một hoặc nhiều chất tạo ngọt.

Huyền phù dầu có thể được tạo thành bằng cách tạo huyền phù thành phần hoạt chất trong dầu thực vật. Huyền phù dầu có thể chứa chất làm đặc. Chất tạo ngọt và hương liệu có thể được thêm vào để cung cấp cho chế phẩm bào chế sự ngon miệng. Chế phẩm này có thể được bảo quản bằng cách thêm chất chống oxy hóa.

Thành phần hoạt chất trong hỗn hợp với chất phân tán hoặc chất giữ ẩm, chất treo hoặc một hoặc nhiều chất bảo quản có thể được bào chế là loại bột phân tán hoặc hạt phù hợp cho việc bào chế Hệ huyền phù chứa nước bằng cách thêm nước. Chất phân tán hoặc giữ ẩm thích hợp và chất treo bao gồm chất được đề cập ở trên. Tá dược bổ sung, chẳng hạn như chất tạo ngọt, hương liệu và chất tạo màu, cũng có thể được thêm vào.

Dược phẩm theo sáng chế cũng có thể ở dạng nhũ tương dầu-trong-nước. Pha dầu có thể là dầu thực vật, hoặc dầu khoáng như parafin lỏng, hoặc hỗn hợp của chúng. Chất tạo nhũ tương thích hợp có thể là phospholipit tự nhiên hoặc một phần este. Nhũ tương cũng có thể chứa chất tạo ngọt, chất tạo hương liệu, chất bảo quản và chất chống oxy hóa.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dưới dạng dung dịch vô trùng. Môi trường hoặc dung môi có thể chấp nhận được có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Dược phẩm bào chế tiêm vô trùng cũng có thể là vi nhũ dịch tiêm trong nước vô trùng trong đó hoạt chất được hòa tan trong pha dầu. Dung tiêm hoặc vi nhũ dịch có thể được đưa vào máu của cá thể bằng cách tiêm viên thuốc cục bộ.

Dược phẩm theo sáng chế có thể ở dạng tiêm vô trùng hoặc dung dịch dầu tiêm bắp và tiêm dưới da. Hệ huyền phù này có thể được tạo thành với phân tán phù hợp của chất giữ ẩm và chất treo như được mô tả ở trên theo kỹ thuật đã biết. Chất bào chế tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch tiêm vô trùng hoặc dung dịch treo bào chế trong chất pha loãng hoặc dung môi có thể chấp nhận y khoa không độc hại. Ngoài ra, dầu cố định vô trùng có thể dễ dàng được sử dụng như là dung môi hoặc môi trường treo.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng thuốc đạn qua đường trực tràng. Dược phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn thuốc với tá dược không gây kích ứng thích hợp dạng rắn ở nhiệt độ bình thường nhưng là chất lỏng trong trực tràng, do đó tan chảy trong trực tràng để phát tán thuốc.

Cần phải hiểu rằng liều lượng của thuốc phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, nhưng không giới hạn ở các yếu tố: hoạt động của hợp chất cụ thể, tuổi của

bệnh nhân, trọng lượng của bệnh nhân, sức khỏe của bệnh nhân, hành vi của bệnh nhân, chế độ ăn uống của bệnh nhân, thời gian sử dụng, đường sử dụng, tỷ lệ bài tiết, kết hợp thuốc và các yếu tố tương tự. Ngoài ra, phương pháp điều trị tốt nhất, chẳng hạn như chế độ điều trị, liều hàng ngày của hợp chất có công thức (I) hoặc loại muối được chấp nhận được phẩm có thể được kiểm chứng bằng các phác đồ điều trị truyền thống.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 thể hiện tác động của hợp chất theo sang chế đến tình trạng đau viêm do caragenan gây ra ở chuột.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ có ý nghĩa như được mô tả dưới đây.

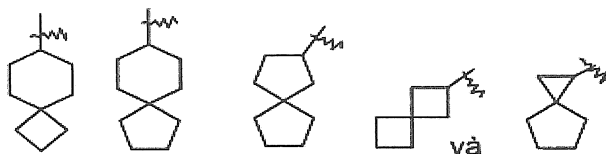
“Alkyl” đề cập đến nhóm hydrocacbon béo bão hòa bao gồm mạch thẳng C_1 đến C_{20} và các nhóm mạch nhánh, p là alkyl có từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon, và tốt hơn là alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ không giới hạn bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,1-đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2-etylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,3-đimetylbutyl, n-heptyl, 2-metylhexyl, 3-metylhexyl, 4-metylhexyl, 5-metylhexyl, 2, 3-đimetylpentyl, 2,4-đimetylpentyl, 2,2-đimetylpentyl, 3,3-đimetylpentyl, 2-etylpentyl, 3-etylpentyl, n-octyl, 2,3-đimetylhexyl, 2,4-đimetylhexyl, 2,5-đimetylhexyl, 2,2-đimetylhexyl, 3,3-đimetylhexyl, 4,4-đimetylhexyl, 2-etylhexyl, 3-etylhexyl, 4-etylhexyl, 2-metyl-2-etylpentyl, 2-metyl-3-etylpentyl, n-nonyl, 2-metyl-2-etylhexyl, 2-metyl-3-etylhexyl, 2,2-dietylpentyl, n-decyl, 3,3-dietylpentyl, 2,2-dietylpentyl, và các đồng phân nhánh của chúng. Tốt hơn là, nhóm alkyl là alkyl thấp hơn có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon và các ví dụ không

giới hạn bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1,1-đimetylpropyl, 1,2-đimetylpropyl, 2,2-đimetylpropyl, 1-etylpropyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, n-hexyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2-trimetylpropyl, 1,1-đimetylbutyl, 1,2-đimetylbutyl, 2,2-đimetylbutyl, 1,3-đimetylbutyl, 2-etylbutyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, 4-metylpentyl, 2,3-đimetylbutyl, và các loại tương tự. Nhóm alkyl có thể được thay thế hoặc không thay thế. Khi được thay thế, nhóm thay thế có thể được thay thế tại bất kỳ điểm liên kết có sẵn nào. Tốt hơn là, nhóm thế là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkyl heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio oxycyclic heter, oxo, cacboxy và alkoxycacbonyl.

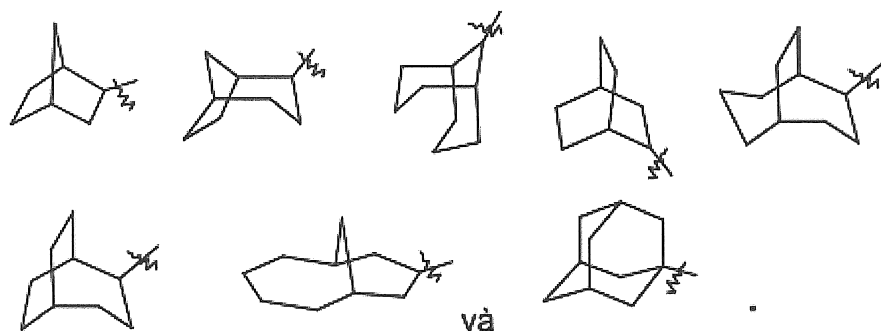
“Xycloalkyl” dùng để chỉ nhóm hydrocacbon đơn hoặc bão hòa một phần hoặc không bão hòa có từ 3 đến 20 nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 3 đến 12 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon và tốt hơn nữa là từ 5 đến 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ không hạn chế về xycloalkyl đơn vòng bao gồm cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclopentenyl, cyclohexyl, cyclohexenyl, cyclohexadienyl, cycloheptyl, cycloheptatrienyl, cyclooctyl, và các chất tương tự. Polycyclicxycloalkyl bao gồm xycloalkyl có một vòng spiro, vòng hợp nhất hoặc vòng cầu.

“Spiro xycloalkyl” dùng để chỉ 5 đến 20 nhóm polycyclic có vòng liên kết với một nguyên tử cacbon thông thường (gọi là nguyên tử spiro), trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có vòng nào hoàn toàn liên hợp hệ pi-electron, tốt hơn là 6 đến 14 phần tử xycloalkyl spiro, và tốt hơn nữa là từ 7 đến 10 phần tử xycloalkyl spiro. Theo số lượng nguyên tử spiro được chia sẻ giữa các vòng, xycloalkyl spiro có thể được chia thành xycloalkyl mono-spiro, xycloalkyl đi-spiro, hoặc xycloalkyl poly-spiro, và tốt hơn là xycloalkyl mono-spiro hoặc xycloalkyl đi-spiro, và tốt hơn nữa là 4 phần tử/4 phần tử, 4 phần tử/5 phần tử, 4 phần tử/6 phần tử, 5 phần tử/5 phần tử,

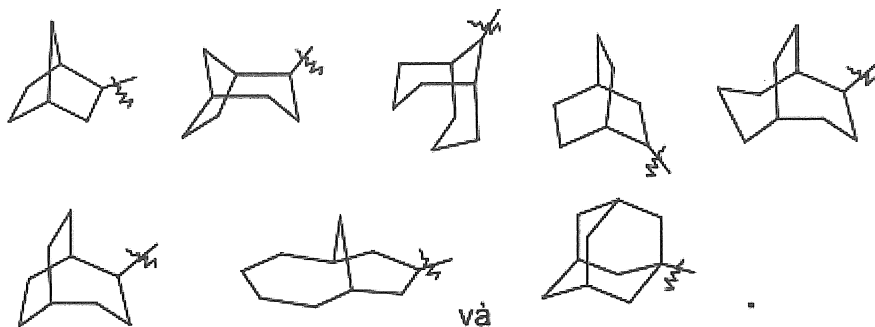
hoặc 5 phần tử/6 phần tử mono-spiro xycloalkyl. Các ví dụ không giới hạn của xycloalkyls spiro bao gồm:



“Xycloalkyl hợp nhất” dùng để chỉ 5 đến 20 nhóm polycyclic đa nhóm, trong đó mỗi vòng trong hệ chia sẻ một cặp nguyên tử cacbon liền kề với một vòng khác, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có các vòng có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là 6 đến 14 hợp chất xycloalkyl hợp nhất, và tốt hơn nữa là từ 7 đến 10 thành phần hợp nhất xycloalkyl. Theo số vòng phần tử, xycloalkyl hợp nhất có thể được chia thành ba vòng xoắn ốc, ba vòng, tetracyclic hoặc polycyclic hợp nhất, tốt hơn là bicyclic, hoặc ba vòng hợp nhất xycloalkyl, và tốt hơn nữa là 5 phần tử/5 phần tử, hoặc 5 phần tử/6 phần tử lưỡng tính hợp nhất xycloalkyl. Các ví dụ không giới hạn của xycloalkyl hợp nhất bao gồm:



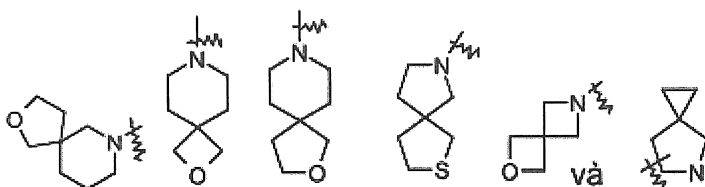
"Xycloalkyl cầu nối" dùng để chỉ 5 đến 20 nhóm polycyclic tất cả các bon, trong đó hai vòng trong hệ chia sẻ hai nguyên tử cacbon bị ngắt liên kết, trong đó các vòng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có vòng nào hệ pi-electron, tốt hơn là 6 đến 14 xycloalkyl cầu nối có thành phần, và tốt hơn nữa là từ 7 đến 10 xycloalkyl cầu nối có phần tử. Theo số vòng của các phần tử, xycloalkyl cầu nối có thể được chia thành mạch xycloalkyl cầu ba vòng, ba vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn là chu trình cầu ba vòng, ba vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn là xycloalkyl cầu ba vòng hoặc ba vòng. Ví dụ không giới hạn của xycloalkyl cầu nối bao gồm:



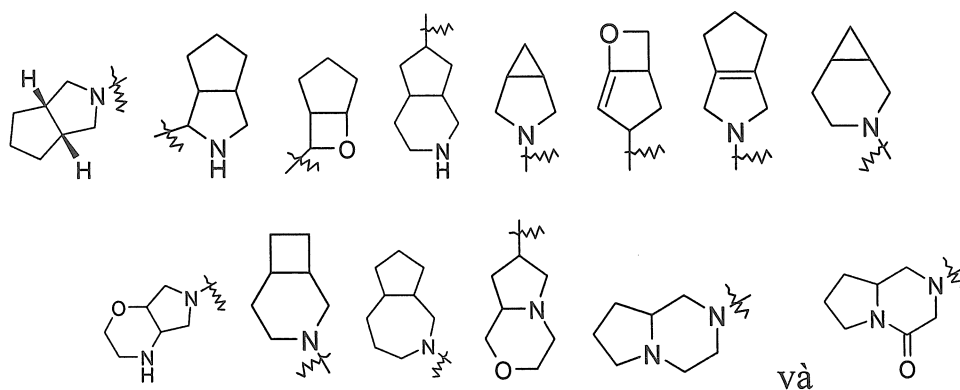
Vòng xycloalkyl có thể được hợp nhất với vòng aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, trong đó vòng được liên kết với cấu trúc cha là cycl oalkyl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm indanyl, tetrahyđronaphthyl, benzoxycloheptyl và các loại tương tự, tốt hơn là benzoxyclopentyl, tetrahyđronaphthyl. Xycloalkyl có thể được tùy ý thay thế hoặc không thay thế. Khi thay thế, nhóm thế, tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkyl heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio dị vòng, oxo, cacboxy và alkoxycacbonyl.

“Heteroxyclyl” dùng để chỉ nhóm từ 3 đến 20 thành phần bão hòa đơn hoặc bão hòa một phần không bão hòa hoặc có một hoặc nhiều heteroatom được chọn từ nhóm gồm N, O và $S(O)_m$ (trong đó m là một số nguyên từ 0 đến 2) như là nguyên tử vòng, nhưng không bao gồm -OO-, -OS- hoặc -SS- trong vòng, với nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon. Tốt hơn là, heteroxyclyl có 3 đến 12 nguyên tử, trong đó 1 đến 4 nguyên tử là dị nguyên tử, tốt hơn nữa là từ 3 đến 8 nguyên tử, trong đó 1 đến 3 nguyên tử là dị nguyên tử, và tốt hơn là 5-6 nguyên tử, trong đó 1-2 hoặc 1 đến 3 nguyên tử là dị thể. Các ví dụ không giới hạn của heteroxyclyl đơn dòng bao gồm pyrrolidinyl, imidazolidinyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydro thienyl, dihydroimidazolyl, dihydrofuranyl, dihydropyrazolyl, dihydropyrrolyl, piperidyl, piperazinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, homopiperazinyl và các loại tương tự, tốt hơn là tetrahydropyranyl, piperidyl hoặc pyrrolidinyl. Heteroxyclyl đa vòng bao gồm một heteroxyclyl có một vòng spiro, vòng hợp nhất hoặc vòng cầu nối.

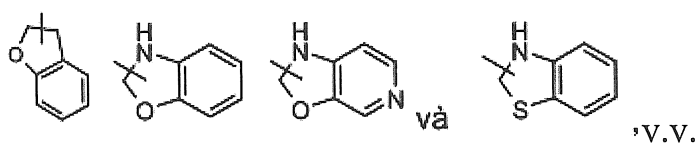
“Spiro heteroxyclyl” đề cập đến heteroxyclyl đa vòng 5 đến 20 với các vòng liên kết thông qua một nguyên tử chung (gọi là nguyên tử spiro), trong đó các vòng có một hoặc nhiều dị thể được chọn từ nhóm gồm N, O và S(O)_m (trong đó m là một số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử vòng, với nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có vòng nào có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là từ 6 đến 14 thành phần heteroxyclyl spiro, và tốt hơn nữa là từ 7 đến 10 phần tử spiro heteroxyclyl. Theo số lượng nguyên tử spiro chia sẻ giữa các vòng, speteroxyclyl spiro có thể được chia thành heteroxyclyl đơn-spiro, heteroxyclyl đi-spiro, heteroxyclyl poly-spiro, hoặc heteroxyclyl poly-spiro, tốt hơn là mono-spiro heteroxyclyl hoặc đi-spiro heteroxyclyl, và tốt hơn nữa là 4 phần tử/4-phần tử, 4 - heteroxyclyl - phần tử/5 phần tử, 4 phần tử/6 phần tử, 5 phần tử/5 phần tử, hoặc 5 phần tử/6 phần tử mono-spiro heteroxyclyl. Ví dụ không giới hạn của heteroxyclyl spiro bao gồm:



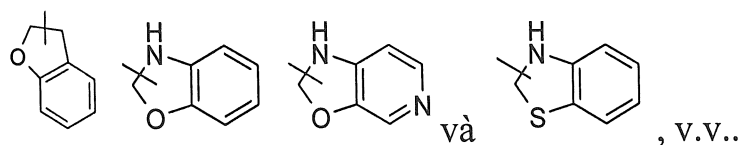
"Heteroxyclyl hợp nhất" dùng để chỉ nhóm polycyclic heteroxyclyl 5 vòng 20, trong đó mỗi vòng trong hệ chia sẻ một cặp nguyên tử liên kết với vòng khác, trong đó một hoặc nhiều vòng có thể chứa một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có vòng nào hệ pi-electron hoàn toàn liên hợp, và trong đó các vòng có một hoặc nhiều heteroatom được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử N, O, và S(O)_m (trong đó m là một số nguyên từ 0 đến 2) là nguyên tử vòng, với nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon; tốt hơn là heteroxyclyl hợp nhất từ 6 đến 14 nguyên tử, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl hợp nhất từ 7 đến 10. Theo số phần tử vòng, heteroxyclyl hợp nhất có thể được chia thành heteroxyclyl mạch vòng, ba vòng hoặc ba vòng, tốt hơn là heteroxyclyl dạng xoắn ba vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn nữa là 5 phần tử/5 phần tử, hoặc 5 phần tử/6 phần tử bicyclic hợp nhất heteroxyclyl. Các ví dụ không giới hạn của heteroxyclyl hợp nhất bao gồm:



“Heteroxyclyl cầu nối” là nhóm heteroxyclyl đa vòng 5 đến 14 phần tử, trong đó hai vòng trong hệ chia sẻ hai nguyên tử bị ngắt, trong đó các vòng có thể có một hoặc nhiều liên kết đôi, nhưng không có vòng nào có liên kết pi-electron hoàn toàn, và các vòng có một hoặc nhiều dị vòng được chọn từ nhóm gồm N, O và S(O)_m (trong đó m là một số nguyên từ 0 đến 2) làm nguyên tử vòng, với nguyên tử vòng còn lại là nguyên tử cacbon, tốt hơn là từ 6 đến 14 thành phần heteroxyclyl cầu nối, và tốt hơn nữa là từ 7 đến 10 heteroxyclyl cầu nối có thành phần. Theo số vòng phần tử, heteroxyclyl cầu nối có thể được chia thành heteroxyclyl cầu ba vòng, ba vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn là heteroxyclyl cầu ba vòng, ba vòng hoặc ba vòng, và tốt hơn nữa là heteroxyclyl cầu ba vòng hoặc ba vòng. Ví dụ không giới hạn của heteroxyclyl cầu nối bao gồm:



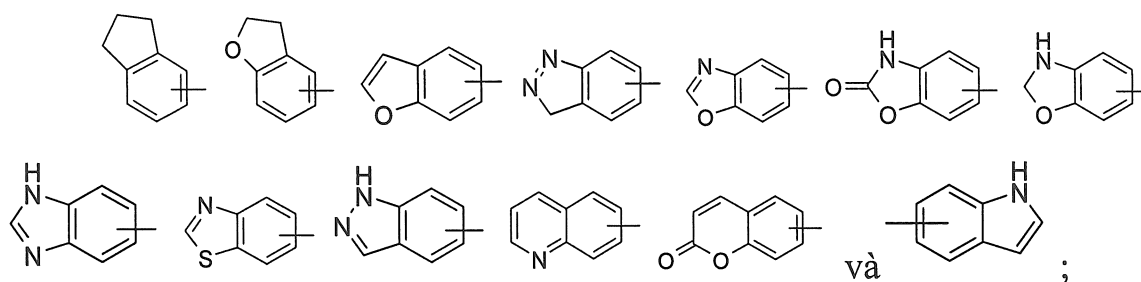
Vòng heteroxyclyl có thể được hợp nhất với vòng aryl, heteroaryl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng được liên kết với cấu trúc gốc là heteroxyclyl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm:



Heteroxyclyl có thể được tùy ý thay thế hoặc không được thay thế. Khi thay thế, nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy,

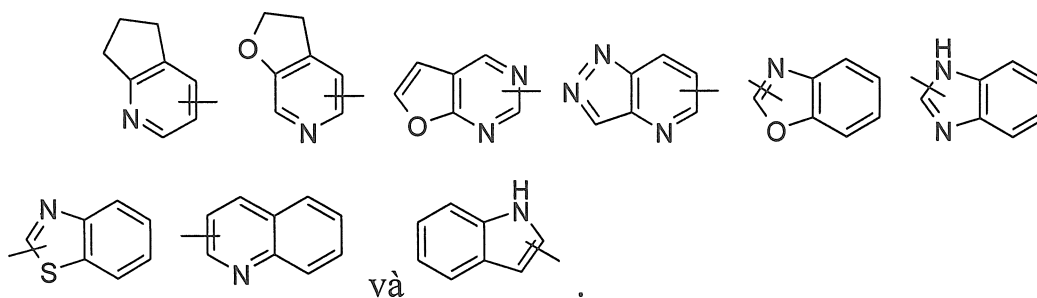
alkyl heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio dị vòng, oxo, cacboxy và alkoxycacbonyl.

“Aryl” dùng để chỉ vòng vòng cacbon 6 hoặc 14 nguyên tử hoặc vòng liên hợp đa vòng (tức là mỗi vòng trong hệ chia sẻ một cặp nguyên tử cacbon liên kết với một vòng khác trong hệ) có hệ pi-electron liên hợp hoàn toàn, tốt hơn là 6 đến 10 thành phần aryl, và tốt hơn nữa là 5 đến 6 thành phần aryl, ví dụ, phenyl và naphthyl. Vòng aryl có thể được hợp nhất vào vòng dị vòng, heteroxyclyl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng ràng buộc với cấu trúc cha mẹ là vòng aryl. Các ví dụ không giới hạn bao gồm:



Aryl có thể được tùy ý thay thế hoặc không được thay thế. Khi thay thế, nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkyl heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio dị vòng, cacboxy và alkoxycacbonyl.

“Dị vòng” dùng để chỉ hệ 5-14 nguyên tử khác loại thành phần mạch có 1-4 heteroatom được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử O, và N như là nguyên tử vòng, tốt hơn là từ 5 đến 10 nhóm heteroaryl có 1-3 heteroatom, và tốt hơn là 5 hoặc 6 phần tử heteroaryl có 1 đến 2 dị thể, ví dụ, imidazolyl, furyl, thienyl, thiazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, pyrrolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl, pyrazinyl và các loại tương tự, tốt hơn là imidazolyl, pyrazolyl, pyrimidinyl hoặc thiazolyl, và tốt hơn là pyrazolyl. Vòng dị vòng có thể được hợp nhất vào vòng một aryl, heteroxyclyl hoặc xycloalkyl, trong đó vòng ràng buộc với cấu trúc cha mẹ là vòng dị vòng. Các ví dụ không giới hạn bao gồm:



Heteroaryl có thể được thay thế tùy ý hoặc không được thay thế. Khi thay thế, nhóm thế, tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkyl heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio dị vòng, cacboxy và alkoxyacbonyl.

“Alkoxy” dùng để chỉ nhóm -O-(alkyl) hoặc một -O-(nhóm xycloalkyl không được thế), trong đó alkyl được định nghĩa ở trên. Các ví dụ không giới hạn bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy và các loại tương tự. Alkoxy có thể được tùy ý thay thế hoặc không được thay thế. Khi thay thế, nhóm thế tốt hơn là một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, alkylthio, alkylamino, halogen, thiol, hydroxy, nitro, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, xycloalkoxy, alkoxy heterocyclic, xycloalkylthio, alkylthio dị vòng, cacboxy và alkoxyacbonyl.

“Hydroxyalkyl” đề cập đến một ankyt thế bởi hydroxy, trong đó alkyl như định nghĩa ở trên.

“Halo alkyl” đề cập đến alkyl được thế bởi một hoặc nhiều halogen, trong đó alkyl như định nghĩa ở trên.

“Xycloalkyl alkyl” đề cập đến alkyl được thế bởi một hoặc nhiều xycloalkyls, trong đó xycloalkyl và alkyl được như đã định nghĩa ở trên.

“Heteroxyclylalkyl” đề cập đến alkyl được thế bởi một hoặc nhiều heteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl và alkyl được như đã định nghĩa ở trên.

“Arylalkyl” đề cập đến alkyl được thế bởi một hoặc nhiều aryl, trong đó aryl và alkyl được như đã định nghĩa ở trên.

“Hydroxy” dùng để chỉ nhóm -OH.

“Halogen” dùng để chỉ flo, clo, brom hoặc i-ốt.

“Amin” dùng để chỉ nhóm -NH₂.

"Xyano" dùng để chỉ nhóm -CN.

“Nitro” dùng để chỉ nhóm -NO₂.

“Carboxy” dùng để chỉ nhóm -C(O)OH.

“Alkoxycarbonyl” dùng để chỉ nhóm -C(O)O (alkyl) hoặc -C(O)O (xycloalkyl), trong đó alkyl và xycloalkyl được định nghĩa ở trên.

“Axyl halogenua” đề cập đến hợp chất bao gồm nhóm -C(O) halogen.

Tất cả "X được chọn từ nhóm bao gồm A, B hoặc C", "X được chọn từ nhóm bao gồm A, B và C", "X là A, B hoặc C", "X là A, B và C" và những thứ tương tự, có cùng ý nghĩa. Có nghĩa là X có thể là bất kỳ một hoặc nhiều trong số A, B và C.

“Tùy chọn” hoặc “tùy ý” có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống mô tả sau đó có thể, nhưng không cần phải xảy ra, và mô tả này bao gồm các tình huống trong đó sự kiện hay hoàn cảnh làm hoặc không xảy ra. Ví dụ, “nhóm dị vòng tùy ý được thế bằng alkyl” có nghĩa là nhóm alkyl có thể, nhưng không cần, và mô tả này bao gồm tình trạng của nhóm dị vòng được thay thế bởi alkyl và nhóm dị vòng không được thế bởi alkyl.

“Thay thế” đề cập đến một hoặc nhiều nguyên tử hydro trong nhóm, tốt hơn là lên đến 5, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử hydro, được thay thế độc lập bởi một số lượng các nhóm thế tương ứng. Không cần phải nói rằng các nhóm thế chỉ tồn tại ở vị trí hóa học có thể của chúng. Cần phải hiểu rằng có thể xác định liệu sự thay thế là có thể hay không thể bởi các thử nghiệm hay lý thuyết. Ví dụ, sự kết hợp của amino hoặc hydroxy có nguyên tử hydro và cacbon tự do có liên kết không bão hòa (như olefinic) có thể không ổn định.

"Thành phần dược phẩm" là một hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế hoặc các muối sinh lý có thể chấp nhận được với dược phẩm hóa học khác và dược phẩm khác như các tá dược và tá dược sinh lý/dược dụng. Mục đích của một thành phần dược phẩm là tạo thuận lợi cho việc sử dụng hợp chất cho

một sinh vật, có lợi cho sự hấp thu của dược phẩm hoạt tính, do đó hiển thị hoạt động sinh học.

“Muối được dùng” dùng để chỉ muối của hợp chất của sáng chế, an toàn và hiệu quả cho động vật có vú và có hoạt tính sinh học như mong muốn.

Bảng viết tắt:

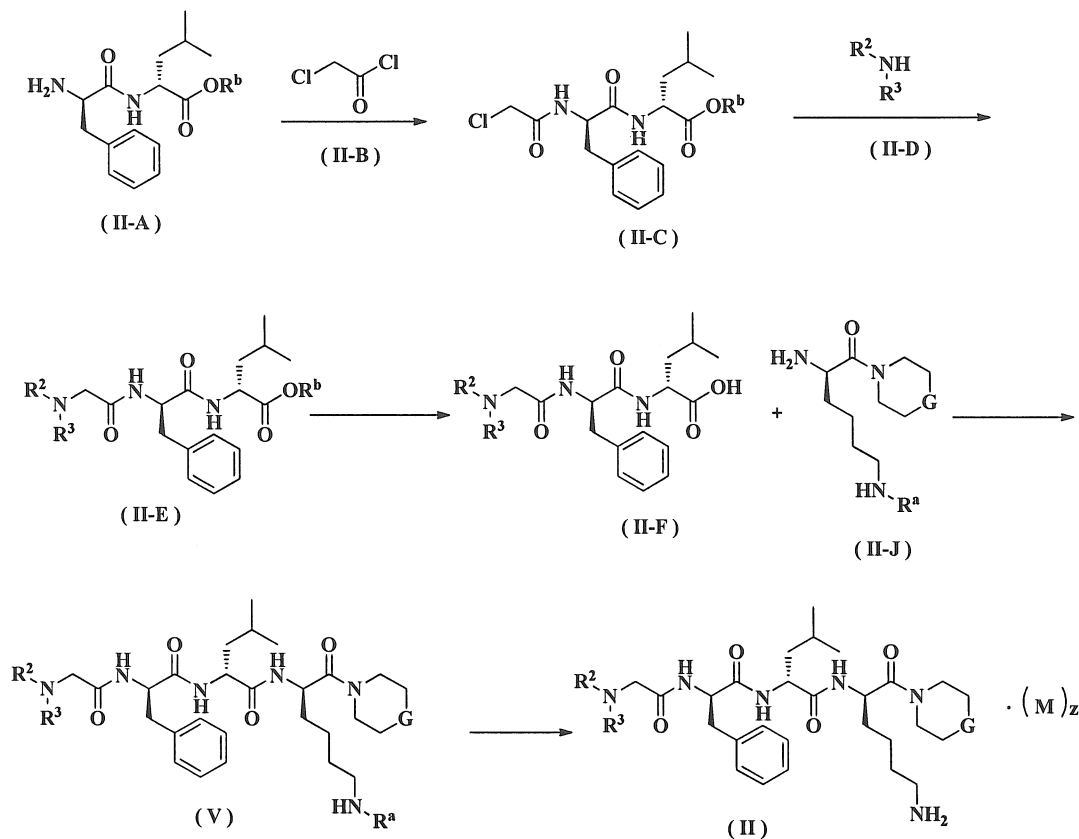
Viết tắt	Tên đầy đủ
Me	metyl
BoC	<i>tert</i> -butyloxycacboryl
t-Bu	<i>tert</i> -butyl
Bn	benzyl
Ph	phenyl
Tosyl	<i>p</i> -metyletylsulfonyl
FmoC	9-floenylmetyloxycacbonyl
AlloC	alyloxycacbonyl
TroC	tricloetoxycacbonyl
TeoC	trimetylsiliyl etoxycacbonyl
Nosyl	<i>p</i> -nitrophenylsulfonyl
TMSOT _f	trimetylsilyl triflometansulfonat
Cbz	cacbobenzoxy
PfP	pentaflobenyl
PMB	<i>p</i> metylylenzyl
MEM	metoxyetoxymetyl
Alyl	alyl
DMB	2,4-đimetoxybenzyl

Phương pháp tổng hợp hợp chất theo sáng chế

Để thu được đối tượng của sáng chế, sáng chế áp dụng kỹ thuật sau đây.

Quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) theo sáng chế, hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh,

chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước sau đây:



Hợp chất có công thức (II-A) phản ứng với hợp chất có công thức (II-B) trong điều kiện kiềm để thu được hợp chất có công thức (II-C), trong đó thuốc thử kiềm trong điều kiện này tốt hơn là triethylamin. Hợp chất thu được của công thức (II - C) phản ứng với hợp chất có công thức (II-D) với sự có mặt của kali iodua trong điều kiện kiềm và gia nhiệt để thu được hợp chất có công thức (II - E), trong đó thuốc thử kiềm trong điều kiện này tốt hơn là kali cacbonat. Hợp chất thu được của công thức (II - E) được hủy bảo vệ để thu được hợp chất có công thức (II-F). T là hợp chất có công thức (II-F) phản ứng với công thức (II-J) có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (V), trong đó thuốc thử ngưng tụ trong điều kiện này tốt hơn 2-(7- a zabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'*-tetrametyluroni hexaflo phosphat. Hợp chất thu được của công thức (V) phải loại bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm amin trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (II), trong đó thuốc thử có tính axit trong điều kiện này tốt hơn là axit trifloaxetic hoặc dung dịch axit clohydric trong 1,4-đioxan.

Hơn nữa, khi z không bằng không trong hợp chất có công thức (II), bazơ yếu được thêm vào để thực hiện phản ứng tự do để thu được sản phẩm trạng thái tự do, tức là hợp chất có công thức (II).

Chất phản ứng cung cấp điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ, trong đó bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không hạn chế ở, pyridin, piperidin, triethylamin, *N,N*-disopropyletylamin, *N,N*-butylliti, liti diisopropylamit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, trong đó bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydrit, kali photphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit và liti hydroxit.

Chất phản ứng cung cấp điều kiện axit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clorua hydro, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sunfuric và axit metansulfonic.

Chất ngưng tụ được chọn từ nhóm gồm 1 -(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcacbodiimide hydroclorua, *N, N'*-xyclohexylcacbodiimit, *N, N'*-diisopropylcacbodiimit, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat, 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametylurea hexaflorophosphat, benzotriazol-1-yloxytris (đimetylaminophosphonium hexaflorophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium hexaflorophosphat, tốt hơn là 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat.

Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, metanol, ethanol, toluen, tetrahydrofuran, điclorometan, đimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và *N,N*-đimetylformamit.

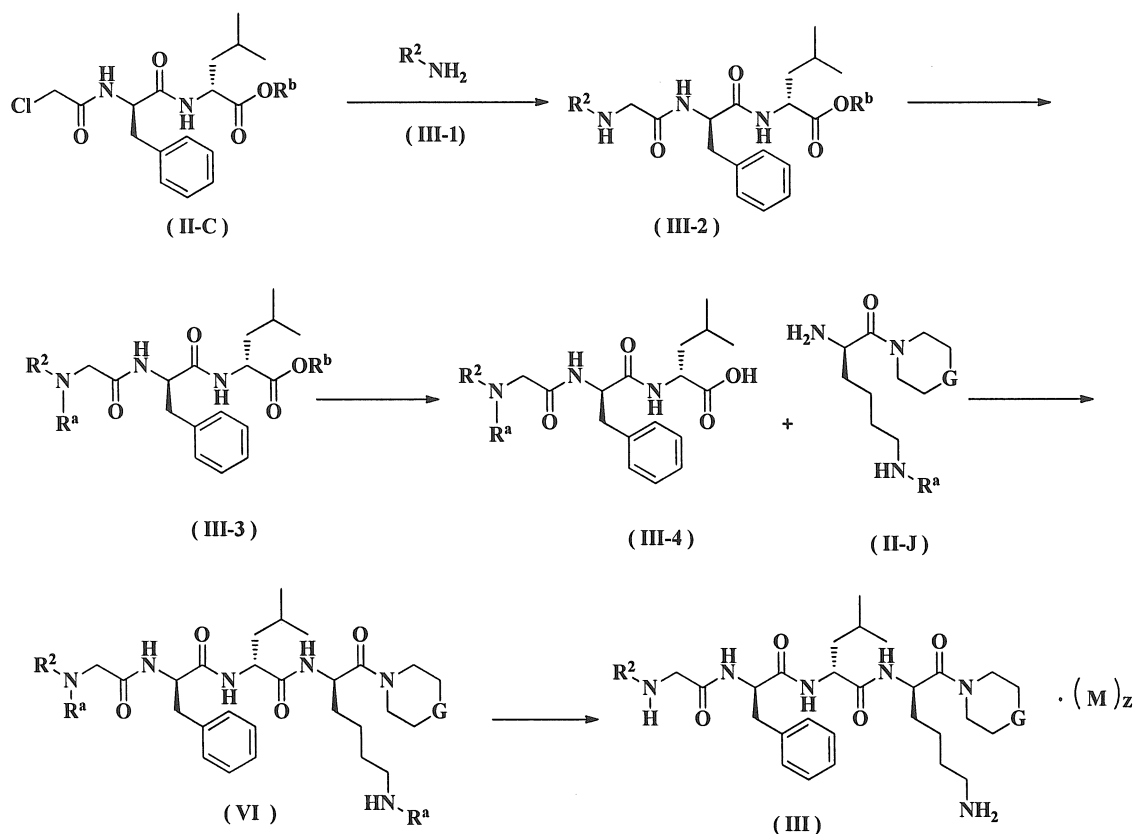
Ở đây:

R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, trichloroethoxycarbonyl, trimethylsilyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, *p*-methylbenzenesulfonyl, *p*-nitrobenzenesulfonyl và *tert*-butyl;

R^b là nhóm bảo vệ cacboxyl, tốt hơn là DMB, Bn, Alyl, Pfp, Me, PMB, MEM và t-Bu; và

M, g, z, R^2 và R^3 được xác định trong công thức (II).

Quy trình bào chế hợp chất có công thức (III) của sáng chế, hoặc chất hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước sau đây:



Hợp chất có công thức (II - C) phản ứng với hợp chất có công thức (III-1) có mặt kali iốt trong điều kiện kiềm và gia nhiệt để thu được hợp chất có công thức (III-2), trong đó thuốc thử kiềm trong điều kiện này tốt hơn là kali cacbonat. Hợp chất thu được của công thức (III-2) được thêm vào với nhóm bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức (III-3). T là hợp chất có công thức (III-3) phản ứng với công thức (II-J) có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (VI), trong đó thuốc thử ngưng tụ trong điều kiện này tốt hơn 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)- N, N, N', N' -tetrametyluroni hexaflo phosphat. Hợp chất thu được của công thức (VI) phải loại bỏ nhóm bảo vệ trên nhóm amin trong điều

kiện axit để thu được hợp chất có công thức (III), trong đó thuốc thử có tính axit trong điều kiện này tốt hơn là axit trifloaxetic hoặc dung dịch axit clohydric trong 1,4-đioxan.

Hơn nữa, khi z không bằng không trong hợp chất có công thức (III), tùy chọn, một bazơ yếu được thêm vào để thực hiện phản ứng tự do để thu được sản phẩm trạng thái tự do, tức là hợp chất có công thức (III).

Chất phản ứng cung cấp điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ, trong đó nói rằng bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridin, piperidin, triethylamin, *N,N*-disopropyletylamin, *N,N*-butylliti, liti diisopropylamit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, trong đó bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydrit, kali photphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit và liti hydroxit.

Chất phản ứng cung cấp điều kiện axit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clorua hydro, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sunfuric và axit metansulfonic.

Chất ngưng tụ được chọn từ nhóm gồm 1 -(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcacbodiimide hydroclorua, *N, N'*-xyclohexylcacbodiimit, *N, N'*-diisopropylcacbodiimit, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat, 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametylurea hexaflorophosphat, benzotriazol-1-yloxytris (đimetylaminophosphonium hexaflorophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium hexaflorophosphat, tốt hơn là 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat.

Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, metanol, ethanol, toluen, tetrahydrofuran, điclorometan, đimetyl sulfoxit, 1,4-đioxan, nước và *N,N*-đimetylformamit.

Ở đây:

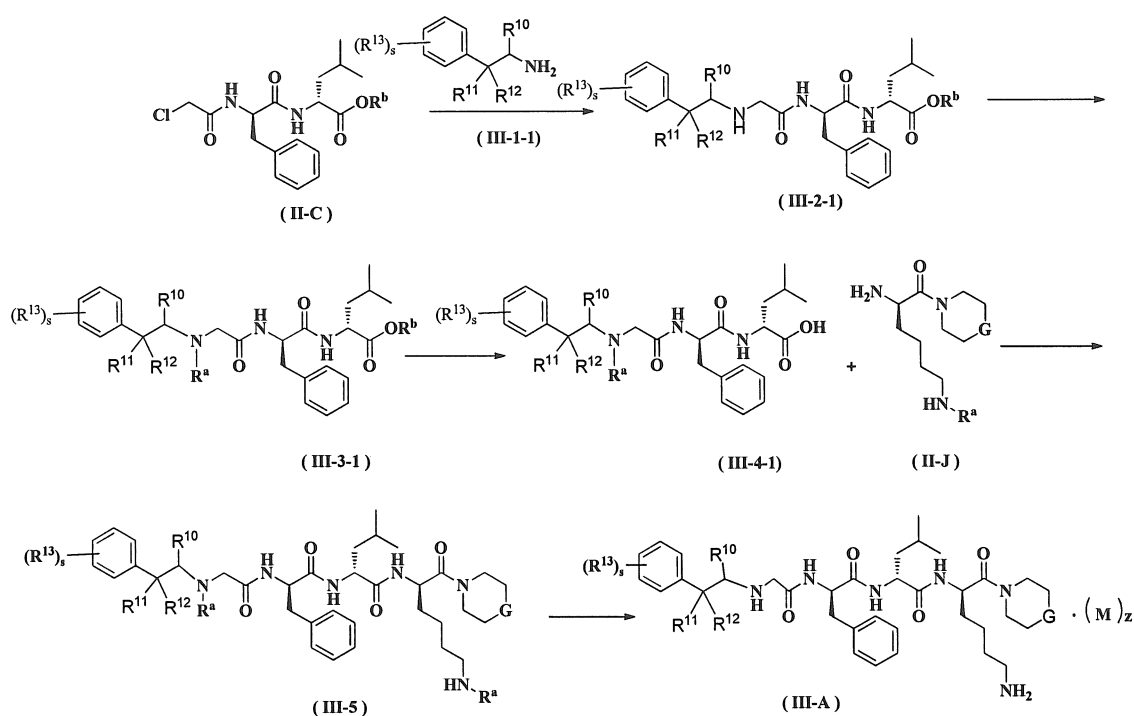
R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, allyloxycarbonyl, trichloroethoxycarbonyl,

trimethylsilyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, *p*-methylbenzenesulfonyl, *p*-nitrobenzenesulfonyl và *tert*-butyl;

R^b là nhóm bảo vệ cacboxyl, tốt hơn là DMB, Bn, Alyl, Pfp, Me, PMB, MEM và *t*-Bu; và

M, g, z và R^2 được xác định theo công thức (III).

Quy trình bào chế hợp chất có công thức (III-A) của sáng chế, hoặc chất hỗ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước :



Hợp chất có công thức (II - C) phản ứng với hợp chất có công thức (III-1-1) với sự có mặt của kali iodua trong điều kiện kiềm và gia nhiệt để thu được hợp chất có công thức (III-2-1), trong đó thuốc thử kiềm trong điều kiện này tốt hơn là kali cacbonat. Hợp chất thu được của công thức (III-2-1) được thêm vào với nhóm bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức (III-3-1). T là hợp chất có công thức (III-3-1) phản ứng với công thức (II-J) có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (III-5), trong đó thuốc thử ngưng tụ trong điều kiện này tốt hơn 2-(7- a zabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'*-tetrametyluroni hexaflorophosphat. Hợp chất thu được của công thức (III-5) phải loại bỏ nhóm bảo vệ trên

nhóm amin trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (III-A), trong đó thuốc thử có tính axit trong điều kiện này tốt hơn là axit trifloaxetic hoặc dung dịch axit clohydric trong 1,4-đioxan.

Hơn nữa, khi z không là zero trong hợp chất của công thức (III-A), tùy chọn, bazơ yếu được bổ sung để thực hiện phản ứng tự do để thu được sản phẩm trạng thái tự do, tức là hợp chất có công thức (III-A).

Chất phản ứng cung cấp điều kiện kiểm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ, trong đó nói rằng bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridin, piperidin, triethylamin, *N,N*-disopropyletylamin, *N,N*-butylliti, liti diisopropylamit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, trong đó bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydrit, kali photphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit và liti hydroxit.

Chất phản ứng cung cấp điều kiện axit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clorua hydro, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sunfuric và axit metansulfonic.

Chất ngưng tụ được chọn từ nhóm gồm 1 -(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcacbodiimide hydroclorua, *N, N'*-xyclohexylcacbodiimit, *N, N'*-diisopropylcacbodiimit, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluroni tetrafloroborat, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7-azabenzotriazol, *O*-enzotriazol-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat, 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametylurea hexaflorophosphat, benzotriazol-1-yloxytris (đimetylamin) phosphonium hexaflorophosphat và benzotriazol-1-yl-oxytripyrrolidino-phosphonium hexaflorophosphat, tốt hơn là 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametyluron hexaflorophosphat.

Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, metanol, ethanol, toluen, tetrahydrofuran, điclorometan, đimetyl sulfoxit, 1,4-đioxan, nước và *N,N*-đimetylformamit.

Ở đây:

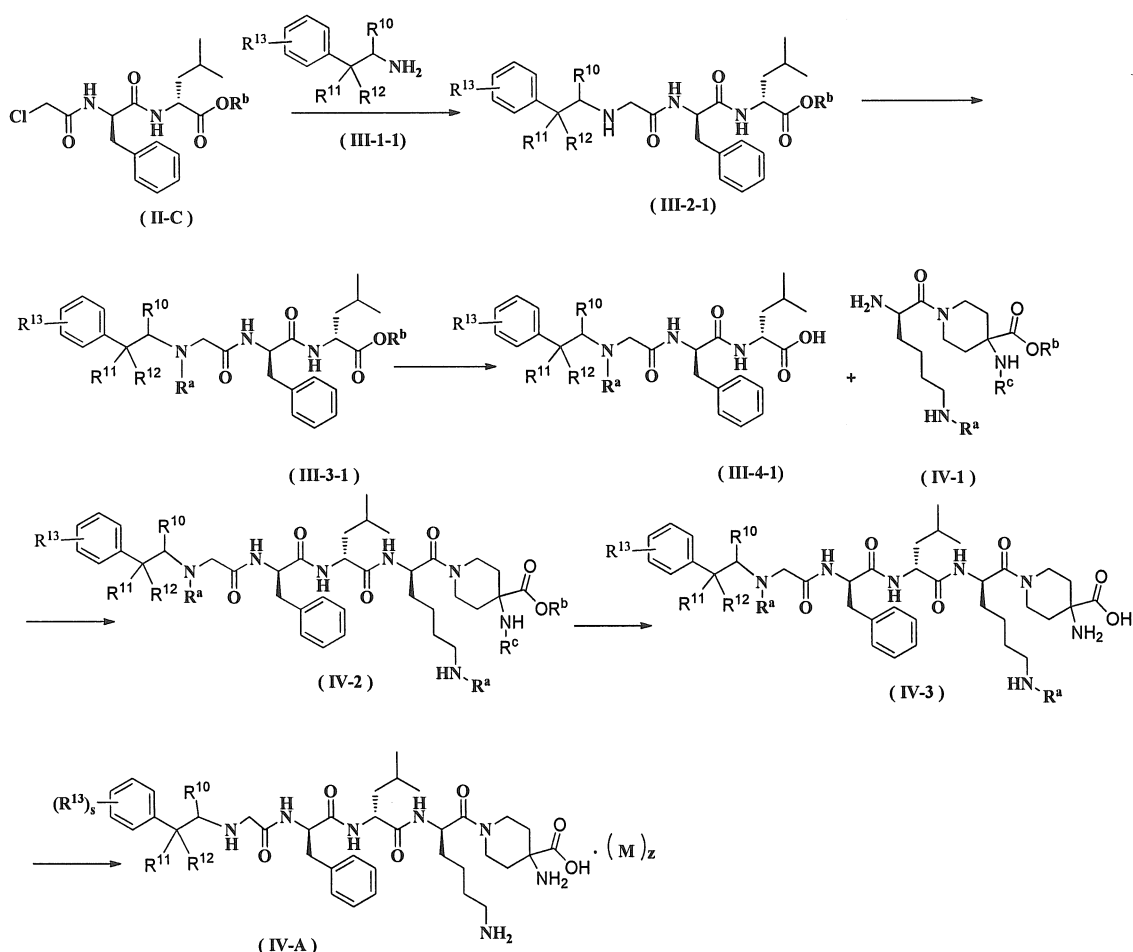
R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-fluorenylmethoxycarbonyl, alyloxycarbonyl, tricloetoxycarbonyl,

trimethylsilyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, *p*-methylbenzenesulfonyl, *p*-nitrobenzenesulfonyl và *tert*-butyl;

R^b là nhóm bảo vệ cacboxyl, tốt hơn là DMB, Bn, Ayl, Pfp, Me, PMB, MEM và *t*-Bu; và

R^{10} đến R^{13} , M, G và z được định nghĩa trong công thức (III-A).

Quy trình bào chế cho hợp chất có công thức (IV-A) của sáng chế, hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang của chúng, hoặc hỗn hợp của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, bao gồm các bước :



Hợp chất có công thức (II - C) phản ứng với hợp chất có công thức (III-1-1) với sự có mặt của kali iodua trong điều kiện kiềm và gia nhiệt để thu được hợp chất có công thức (III-2-1), trong đó thuốc thử kiềm trong điều kiện này tốt hơn là kali cacbonat. Hợp chất thu được của công thức (III-2-1) được thêm vào với nhóm bảo vệ amino để thu được hợp chất có công thức (III-3-1). T là hợp chất có

công thức (III-3-1) phản ứng với công thức (IV-1) khi có mặt của chất ngưng tụ để thu được hợp chất có công thức (IV-2), trong đó thuốc thử ngưng tụ trong điều kiện này tốt hơn 2-(7- a zabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflô phosphat. T là kết quả của công thức (IV-2) là đối tượng của loại bỏ nhóm bảo vệ R^C và R^b trong điều kiện axit để thu được hợp chất có công thức (IV-3). Hợp chất thu được của công thức (IV-3) tiếp tục bị loại bỏ khỏi nhóm bảo vệ R^a để thu được hợp chất có công thức (IV-A), ở đây là thuốc thử có tính axit trong điều kiện này tốt hơn là axit trifloaxetic hoặc dung dịch hydrochloric axit trong 1,4-dioxan.

Hơn nữa, khi z không là zero trong hợp chất của công thức (IV-A), tùy chọn, bazơ yếu được bổ sung để thực hiện phản ứng tự do để thu được sản phẩm trạng thái tự do, tức là hợp chất có công thức (IV-A).

Chất phản ứng cung cấp điều kiện kiềm bao gồm bazơ hữu cơ và bazơ vô cơ, trong đó bazơ hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, pyridin, piperidin, triethylamin, *N,N*-disopropyletylamiN, *N*-butylliti, liti diisopropylamit, kali axetat, natri tert-butoxit và kali tert-butoxit, trong đó bazơ vô cơ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, natri hydrit, kali photphat, natri cacbonat, kali cacbonat, xeri cacbonat, natri hydroxit và liti hydroxit.

Chất phản ứng cung cấp điều kiện axit bao gồm, nhưng không giới hạn ở, clorua hydro, axit trifloaxetic, axit formic, axit axetic, axit clohydric, axit sunfuric và axit metansulfonic.

Chất ngưng tụ được chọn từ nhóm gồm 1 -(3-đimetylaminopropyl)-3-ethylcacbodiimide hydroclorua, *N, N'* -xyclohexylcacbodiimit, *N, N'* -điisopropylcacbodiimit, *O* -enzotriazol- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni tetraflôborate, 1-hydroxybenzotriazol, 1-hydroxy-7- az ab enzotriazol, *O* -enzotriazol- *N, N, N', N'* -tetrametyluron hexaflô phosphat, 2 -(7-azabenzotriazol -1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametylurea hexaflô phosphat, benzotriazol-1-yloxytris (đimetylamo) phosphonium hexaflô phosphat và benzotriazol - 1- yl -oxytripyrro lidino - phosphonium hexaflô phosphat, tốt hơn là 2 -(7-azabenzotriazol -1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluron hexaflô phosphat.

Dung môi được sử dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, axit axetic, metanol, ethanol, toluen, tetrahydrofuran, điclorometan, dimetyl sulfoxit, 1,4-dioxan, nước và *N,N*-dimetylformamit.

Ở đây:

R^a là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là *t*-butoxycarbonyl, 9-floenylmetoxycarbonyl, alyloxy carbonyl, tricloetoxycarbonyl, trimetylsilyloxy carbonyl, benzyloxy carbonyl, *p*-metylbenzenulfonyl, *p*-nitrobenzensulfonyl và *tert*-butyl;

R^b là nhóm bảo vệ cacboxyl, tốt hơn là DMB, Bn, Alyl, Pfp, Me, PMB, MEM và *t*-Bu;

R^c là nhóm bảo vệ amino, tốt hơn là benzyloxy carbonyl, *t*-butoxycarbonyl, 9-floenylmetoxycarbonyl, alyloxy carbonyl, tricloetoxycarbonyl, trimetylsilyloxy carbonyl, *p*-metylbenzenulfonyl, *p*-nitrobenzensulfonyl hoặc *tert*-butyl; và

R^{10} đến R^{13} , M và z được định nghĩa trong công thức (IV-A).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả chi tiết thêm dựa trên ví dụ sau đây, nhưng các ví dụ này không nên được coi là hạn chế phạm vi của sáng chế.

Ví dụ:

Cấu trúc của hợp chất được xác định bởi sự cộng hưởng từ hạt nhân (NMR) và/hoặc khối phổ (MS). Thay đổi hóa chất NMR(δ) được đưa ra với hàm lượng 10^{-6} (ppm). NMR được xác định bởi máy Bruker RAVANCE-400. Dung môi để xác định là đơ tê ri hóa-dimetyl sulfoxit (DMSO- d_6), đơ tê ri hóa-cloform ($CDCl_3$) và đơ tê ri hóa-metanol (CD_3OD), và chuẩn bên trong là tetrametylsilan (TMS).

MS được xác định bởi máy đo phổ khối FINQIGAN LCQAd (ESI) (nhà sản xuất: Thermo, loại: Finnigan LCQ advantage MAX).

Phân tích sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC) được xác định trên LC-10A vp (Shimadzu) hoặc SFC-analytic al (BergeRInstruments Inc.).

Tấm silica gel Yantai Huanghai HSGF254 hoặc Qingdao GF254 được sử dụng cho sắc ký silica gel lớp mỏng (TLC). Kích thước của tấm silica gel được sử dụng trong TLC nằm trong khoảng từ 0,15mm đến 0,2mm, và kích thước của tấm silica gel được sử dụng trong thanh lọc sản phẩm nằm trong khoảng từ 0,4mm đến 0,5mm.

Tấm silica gel Yantai Huanghai 200 đến 300 được sử dụng như vật mang cho sắc ký cột.

Prep StaRSD-1 (Varian Instruments Inc.) hoặc SFC-multigram (BergeRInstruments Inc.) được sử dụng cho sắc ký cột chất bào chế không đối ảnh.

Tỷ lệ ức chế kinaza trung bình và giá trị IC_{50} được xác định bởi NovoStaRELISA (BMG Co., Đức).

Nguyên liệu được biết đến của sáng chế có thể được bào chế bằng phương pháp tổng hợp thường được biết đến trong lĩnh vực, hoặc có thể được mua từ ABCRGmbH & Co KG, Acros Organ NIC, Aldrich Chemical Inc., Accela ChemBio Inc., hoặc Dari Chemical Inc., v.v..

Trừ khi có quy định khác, các phản ứng được thực hiện dưới khí quyển nitơ hoặc khí argon.

Thuật ngữ "khí quyển nitơ" hoặc "khí argon" có nghĩa là bình phản ứng được trang bị quả cầu khí nitơ hoặc argon 1L.

Thuật ngữ "khí quyển hydro" có nghĩa là bình phản ứng được trang bị bóng khí hydro 1L.

Phản ứng hydro hóa áp lực được thực hiện với công cụ hydro R3916EKX ParR và máy phát điện hydro- 500 QL hoặc công cụ hydro hóa HC2-SS.

Trong phản ứng hydro hóa, hệ phản ứng thường được hút bụi và chứa đầy hydro, và hoạt động trên được lặp lại ba lần.

CEM Discovery-S 908.860 - lò phản ứng vi sóng được sử dụng trong phản ứng vi sóng.

Trừ khi có quy định khác, dung dịch đề cập đến dung dịch nước.

Trừ khi có quy định khác, nhiệt độ phản ứng trong các phản ứng đề cập đến nhiệt độ phòng, nằm trong khoảng từ 20°C đến 30°C.

Quá trình phản ứng được theo dõi bởi sắc ký lớp mỏng (TLC), và hệ phát triển dung môi bao gồm: A: điclorometan và hệ metanol, B: *n*-hexan và hệ etyl axetat, C: hệ petroleum ete và hệ axetat etyl, D: axêton. Tỷ lệ thể tích dung môi có thể được điều chỉnh theo độ phân cực của hợp chất.

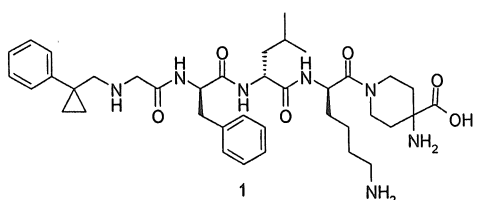
Hệ rửa giải để lọc các hợp chất bằng sắc ký cột và sắc ký lớp mỏng bao gồm: A: điclorometan và hệ metanol, B: *n*-hexan và etyl axetat hệ, C: điclorometan và hệ axêton. Tỷ lệ thể tích dung môi có thể được điều chỉnh theo độ phân cực của hợp chất, và đôi khi một ít thuốc thử kiểm như triethylamin hoặc thuốc thử có tính axit như axit axetic có thể được thêm.

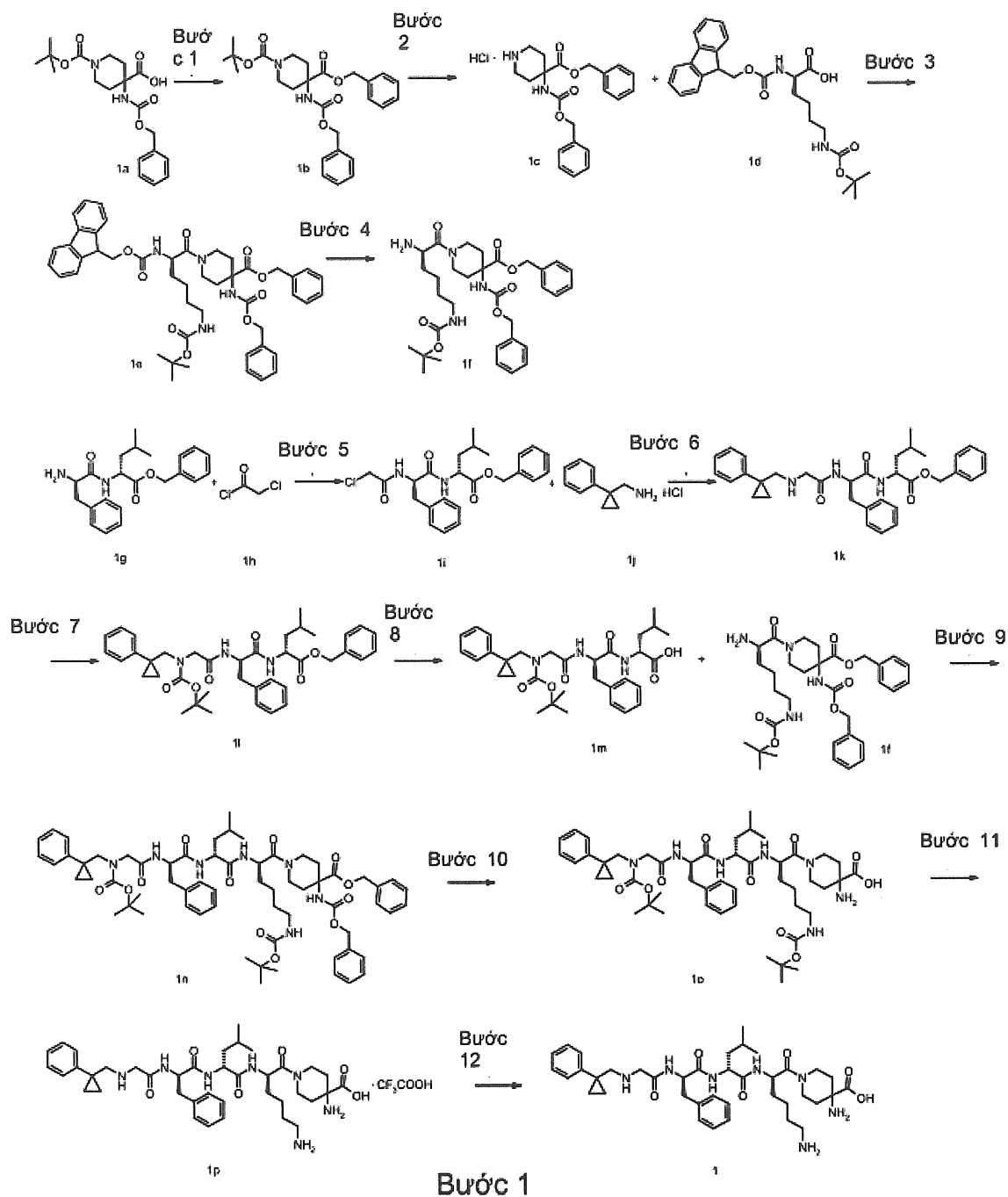
Dụng cụ sắc ký lỏng áp suất cao được sử dụng trong sắc ký lỏng hiệu suất cao trong ví dụ là Gilson-281, cột sắc ký là Shim-pack PREP-ODS của Shimadzu, pha động được sử dụng là hệ đệm trifloaxetic axit, tức là nước (chứa 0,05%) trifloaxetat)-axêtonnitril.

Mỗi trong số các hợp chất dưới dạng muối trifloaxetat trong các ví dụ có thể thu được trong trạng thái tự do theo phương pháp chung sau đây: muối trifloaxetat được hòa tan trong dung môi thích hợp (ví dụ, metanol, ethanol, tetrahydrofuran, axêton, v.v.), và bazơ yếu được thêm vào (như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, v.v.) để điều chỉnh độ pH thành trung lập, hỗn hợp được cô đặc dưới áp suất giảm và phần dư được tinh chế để có trạng thái tự do.

Ví dụ 1:

4-amino-1-((6*R*, 9*R*, 12*R*)-12-(4-aminobutyl)-6-benzyl-9-isobutyl-4,7,10-trioxo-1-(1-phenylcyclopropyl)-2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oyl) piperidin-4-carboxylic 1





4-benzyl 1-tert-butyl 4 -((((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-1,4-dicacboxylat **1b**;

4 -((((benzyloxy) carbonyl) amino)-1-(tert-butoxycarbonyl) piperidin-4-cacboxylic axit **1a** (1,2g, 0,0032 mol, được bào chế bởi phương pháp trong “*Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2007, 7(9), 2448-2451”), benzyl bromua (0,65g, 0,0038mol) và xê ri cacbonat (2,1g, 0,0064mol) được hòa tan trong 20mL *N,N*- dimetylformamit và được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng.

Dung dịch phản ứng được đổ vào nước và chiết bằng ethyl axetat (30mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô qua natri sulfat khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc trong điều kiện giảm áp suất, và phần còn lại kết quả được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải B để thu được hợp chất **1b** (800mg, hiệu suất: 53%).

Bước 2:

Benzyl 4 -(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat hydroclorua **1c**

1b (800mg, 1,71mmol) được hòa tan trong 2mL điclorometan và 2ml dung dịch 4M axit hydrochloric trong 1,4-dioxan được bổ sung. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **1c** (800mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3

(*R*)-benzyl 1-(2-((((9 *H*- floen -9-yl) metoxy) carbonyl) amino)-6-((tert-butoxycarbonyl) amino) hexanoyl)-4 -(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat **1e**

Hợp chất thô **1c** (800mg, 1,97mmol) và (*R*)-2 -(((((*H H* -floen-9- yl) metoxy) carbonyl) amino)-6 -((tert-butoxycarbonyl) amino) hexanoic axit **1d** (926mg, 1,97mmol, được bào chế bởi phương pháp đã biết được bộc lộ trong “*ChemMedChem*, 2015, 10 (7), 1232-1239”) được hòa tan trong 20mL *N,N*- dimetylformamit. 2 -(7- a zabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (1,12g, 3,0mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,7mL, 3,94mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được đổ vào dung dịch axit citric 2N và chiết bằng ethyl axetat (30mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **1e** (1,6g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

(*R*)-benzyl 1-(2-amino-6-((*tert*-butoxycarbonyl) amino) hexanoyl)-4-((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat **1f**

Hợp chất thô **1e** (1,6g, 0,002mol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó thêm 10mL piperidin. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Lượng dư được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **1f** (900mg, hiệu suất: 77%).

Bước 5:

(*R*)-benzyl 2-((*R*)-2-(2-cloaxetamido)-3-phenylpropionamido)-4-methylpentanoat **1i**

(*R*)-benzyl 2-((*R*)-2-amino-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoat **1g** (500mg, 1,36mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “US20110212882A1”) và triethylamin (275mg, 2,72mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, và sau đó cloroacetyl clorua (230mg, 2mmol) được thêm vào từng giọt. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được đổ vào nước và được rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Pha hữu cơ được sấy khô qua natri sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô **1i** (500mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

(*R*)-enzyl 4-metyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((1-phenylxyclopropyl) methyl)amino)axetamido)propanamido)pentanoat **1k**

Hợp chất thô **1i** (150mg, 0,33mmol) và (1-phenylxyclopropyl) metanamin hydroclorua **1j** (74mg, 0,4mmol, được bào chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “*Journal of American Chemical Society*, 2015, 137(5), 2042- 2046”) được hòa tan trong 10mL *N,N*-đimetylformamit, và sau đó kali i ốt (110mg, 0,67mmol) và kali cacbonat (139mg, 1mmol) được thêm. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 60°C và khuấy trong 5 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Phần dư được thêm vào nước và được chiết bằng điclorometan (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp

suất giảm để thu được hợp chất thô **1k** (187mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7:

(9R, 12R)- benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5 -((1-phenylxyclopropyl) methyl)-3-oxa-5,8, 11-triazatridecan-13-oat **1l**

Hợp chất thô **1k** (187mg, 0,337mmol) được hòa tan trong điclorometan, sau đó di-tert-butyl dicacbonat (147mg, 0,67mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (130mg, 1,01mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **1l** (100mg, hiệu suất: 45,5%).

Bước 8:

(9R, 12R)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5 -((1-phenylxyclopropyl) methyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic axit **1m**

1l (100mg, 0,152mmol) được hòa tan trong 10mL etanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (100mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc trong điều kiện giảm áp suất để thu được hợp chất thô **1m** (86mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 9:

Benzyl 1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12- isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10, 13-tetraoxo-5 -((1-phenylxyclopropyl) methyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4 -(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4- cacboxylat **1n**.

Hợp chất thô **1m** (86mg, 0,152mmol), **1f** (91mg, 0,152mmol) và 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N'* hexaflophotphat -tetrametyluroni (115mg, 0,3mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformamit. Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần

được thu được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **1n** (100mg, hiệu suất: 57,5%).

Bước 10:

4-amino-1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4, 7,10,13-tetraoxo-5 -((1-phenylxyclopropyl) methyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl) piperidin-4-carboxylic acid **1o**.

1n (100mg, 0,087mmol) được hòa tan trong 10mL ethanol, sau đó được thêm vào paladi-carbon (100mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **1o** (80mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 11:

4-amino-1 -((6 R, 9 R, 12R)-12 -(4 - aminobutyl)-6-benzyl-9-isobutyl-4,7,10-trioxo-1-(1-phenylxyclopropyl)- 2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oyl) piperidin-4-carboxylic acid trifluoroacetate **1p**

Hợp chất thô **1o** (80mg, 0,087mmol) được hòa tan trong 10mL diclometan, sau đó 2mL dung dịch axit trifluoroacetic được bổ sung. Sau khi khuấy trong 5 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất **1p** (10mg, hiệu suất: 15,9%).

MS m/z (ESI): 720,4 [M + 1]

¹H NMR(400 MHz, CD₃ OD) δ 8,47-8,40 (m, 2H), 7,42-7,27 (m, 11H), 4,84-4,81 (m, 1H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,40- 4,38 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,5-3,41 (m, 1H), 3,25-3,10 (m, 3H), 3,10-2,95 (m, 2H), 2,95-2,89 (m, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 2H), 1,95-1,45 (m, 13H), 1,1-0,9 (m, 6H), 0,9-0,86 (m, 4H).

Bước 12:

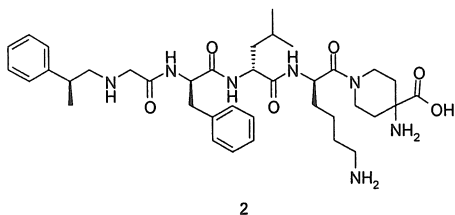
4-amino-1 -((6 *R*, 9 *R*, 12*R*)-12-(4-aminobutyl)-6-benzyl-9-isobutyl-4,7,10-trioxo-1-(1-phenylxyclopropyl)- 2,5,8,11-tetraazatridecan-13-oyl) axit piperidin-4-cacboxylic **1**.

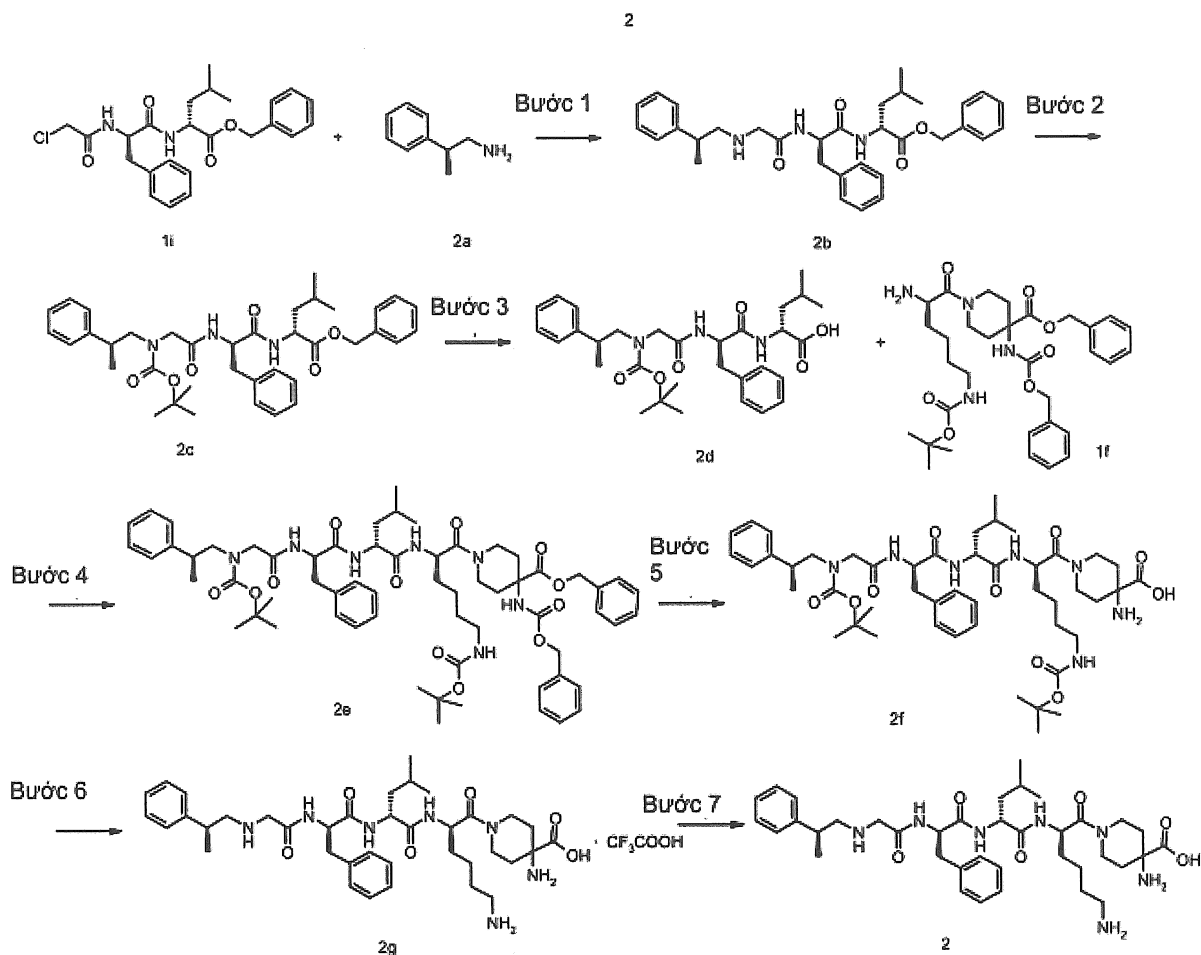
1p (10mg, 0,012mmol) được hòa tan trong 1mL dung dịch hỗn hợp điclometan và metanol (V/V = 10: 1), sau đó dung dịch natri cacbonat bão hòa được bổ sung từng giọt để điều chỉnh độ pH khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và phần còn lại được để đứng và tách. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **1** (8,6mg, hiệu suất: 100%).

MS *m/z* (ESI): 720,4 [*M* + 1]

Ví dụ 2:

4-amino-1 -((2*R*, 5*R*, 8*R*, 14 *S*)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) axit piperidin-4-cacboxylic **2**





Bước 1:

(*R*)-benzyl 4-metyl-2- -((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((*S*)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanoat **2b**.

1i (500mg, 1,12mmol) và (*S*)-2-phenylpropan-1-amin **2a** (228mg, 1,68mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được công bố trong “*Advanced Synthesis & Catalysis*, 2015, 357(18), 3875-3879”) được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformamit, sau đó kali iodua (372mg, 2,24mmol) và kali cacbonat (309mg, 2,24mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 60°C và được khuấy trong thời gian 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được thêm vào nước và được chiết bằng metan điclo (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **2b** (600mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(9R, 12R)- benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-5 -((S)-2- phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oat **2c**.

Hợp chất thô **2b** (600mg, 1,1mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó di-tert-butyl dicacbonat (360mg, 1,65mmol) và triethylamin (222mg, 2,2mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **2Cc** (380mg, hiệu suất: 54%).

Bước 3:

(9R, 12R)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-5 -((S)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic axit **2d**.

2c (380mg, 0,59mmol) được hòa tan trong 15mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (40mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **2d** (300mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

Benzyl 1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12- isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10,13-tetraoxo-5 -((S)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4 -(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat **2e**.

Hợp chất thô **2d** (300mg, 0,54mmol), **1f** (356mg, 0,6mmol), 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'*-tetrametyluroni hexaflo phosphat (308mg, 0,81mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (104mg, 0,81mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-dimetylformamit. Sau khi khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **2e** (500mg, hiệu suất: 81,8%).

Bước 5:

4-amino-1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4, 7,10,13-tetraoxo-5 -((S)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl) axit piperidin-4-cacboxylic **2f**.

2e (500mg, 0,44mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (50mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **2f** (400mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

4-amino-1 -((2R, 5R, 8R, 14 S)-2-(4 - aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic axit trifloaxetat **2g**.

Hợp chất thô **2f** (400mg, 0,44mmol) được hòa tan trong 5mL điclorometan, sau đó 2mL axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để thu được hợp chất **2g** (150mg, hiệu suất: 48%).

MS m/z (ESI): 708,6 $[M + 1]$

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7,40-7.17 (m, 11H), 4.89-4.82 (m, 1H), 4.79-4.74 (m, 1H), 4,40-4,39 (m, 1H), 4,22- 4,15 (m, 1H), 4,01-3,95 (m, 1H), 3,85-3,60 (m, 5H), 3,49-3,36 (m, 1H), 3,21-3,09 (m, 5H), 2,96-2,92 (m, 4H), 2,27-2,25 (m, 3H), 1,83-1,45 (m, 14H), 1,34-1,33 (m, 3H), 1,01-0,92 (m, 6H).

Bước 7:

4-amino-1 -((2R, 5R, 8R, 14 S)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) axit piperidin-4-cacboxylic **2**.

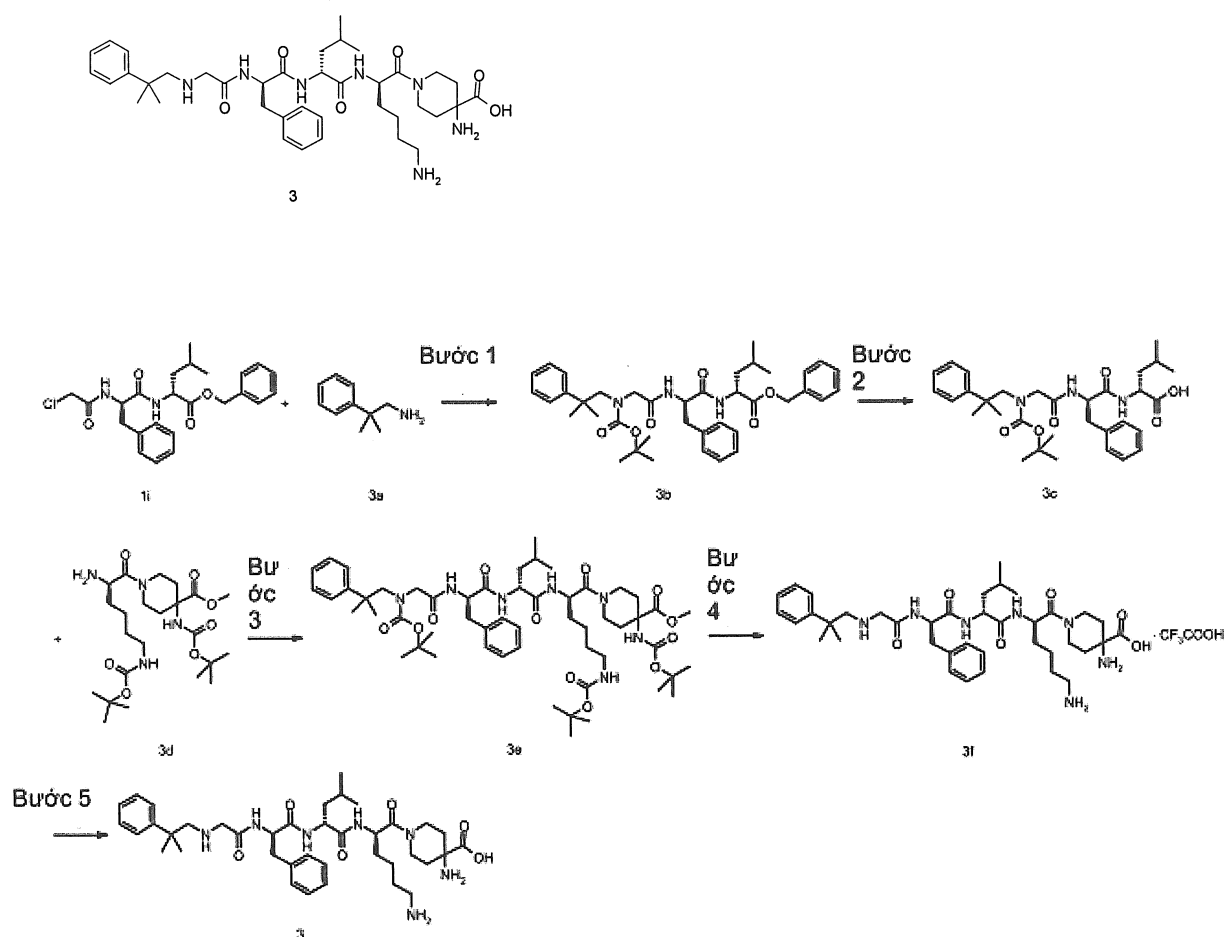
2g (150mg, 0,182mmol) được hòa tan trong 1mL dung dịch hỗn hợp điclorometan và metanol (V/V = 10: 1), sau đó dung dịch nước natri cacbonat

bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH đến khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và để lại để đứng và được tách. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô trên magie sunfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **2** (129mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 708,6 [M + 1]

Ví dụ 3:

4-amino-1-((2R, 5R, 8R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-14-metyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) piperidin-4-carboxylic acid **3**



Bước 1:

(9R, 12R)-benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimethyl-5-(2-methyl-2-phenylpropyl)-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oyl **3b**.

Hợp chất thô **1i** (130mg, 0,293mmol) và 2-methyl-2-phenylpropan-1-amin **3a** (130mg, 0,878mmol, được điều chế bằng phương pháp trong “WO2007030582”) được hòa tan trong 2mL *N,N*-imetylformamit, sau đó kali i ốt

(73mg, 0,44mmol) và kali cacbonat (121mg, 0,878mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 80°C và khuấy trong thời gian 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó thêm 1mL tetrahydrofuran và 1mL nước. Sau khi khuấy đều, dicacbonat đi-tert-butyl (96mg, 0,439mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, sau đó được cô đặc dưới áp suất thấp. Phần dư được thêm vào bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc lại dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải B để thu được hợp chất **3b** (110mg, hiệu suất: 57%).

Bước 2:

(9R, 12R)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-5-(2-metyl-2-phenylpropyl)-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic axit **3c**.

3b (110mg, 0,162mmol) được hòa tan trong metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (20mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được thanh lọc bằng hydro ba lần, gia nhiệt đến 30°C và khuấy trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **3c** (74mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3:

Metyl 1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12 - isobutyl-2,2-đimetyl-5-(2- metyl-2-phenylpropyl)-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) piperidin-4- cacboxylat **3e**.

Hợp chất thô **3c** (74mg, 0,13mmol), (R)-metyl 1 (2-amino-6 -((tert-butoxycarbonyl) amino) hexanoyl)-4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) piperidin-4 -cacboxylat **3d** (70mg, 0,143mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “JP5807140B1”), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (74mg, 0,195mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (50mg, 0,39mmol) được hòa tan trong 2mL của *N,N*-đimetylformamit, và khuấy ở 0°C

trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được thêm vào bằng nước và được chiết bằng etyl axetat (30mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **3e** (134mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

4-amino-1 -((2R, 5R, 8R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-14-methyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) axit piperidin-4-carboxylic trifloaxetat **3f**.

Hợp chất thô **3e** (134mg, 0,13mmol) được hòa tan trong 2mL dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran và metanol (V/V = 3: 1), sau đó 0,65mL 1M liti hydroxit được bổ sung. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để thu được hợp chất **3f** (40mg, hiệu suất: 30%).

MS m/z (ESI): 722,6 $[M + 1]$

1H NMR(400 MHz, $CD_3 OD$) δ 7,90-7,759 (m, 2H), 7,45-7,15 (m, 10H), 4,80-4,71 (m, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,17- 4,10 (m, 1H), 4,02-3,85 (m, 2H), 3,80-3,72 (m, 3H), 3,65-3,50 m, 1H), 3,48-3,40 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 3H), 3,05-2,80 (m, 5H), 2,38-2,20 (m, 3H), 2,02-1,40 (m, 20H), 1,05- 0,92 (m, 6H).

Bước 5:

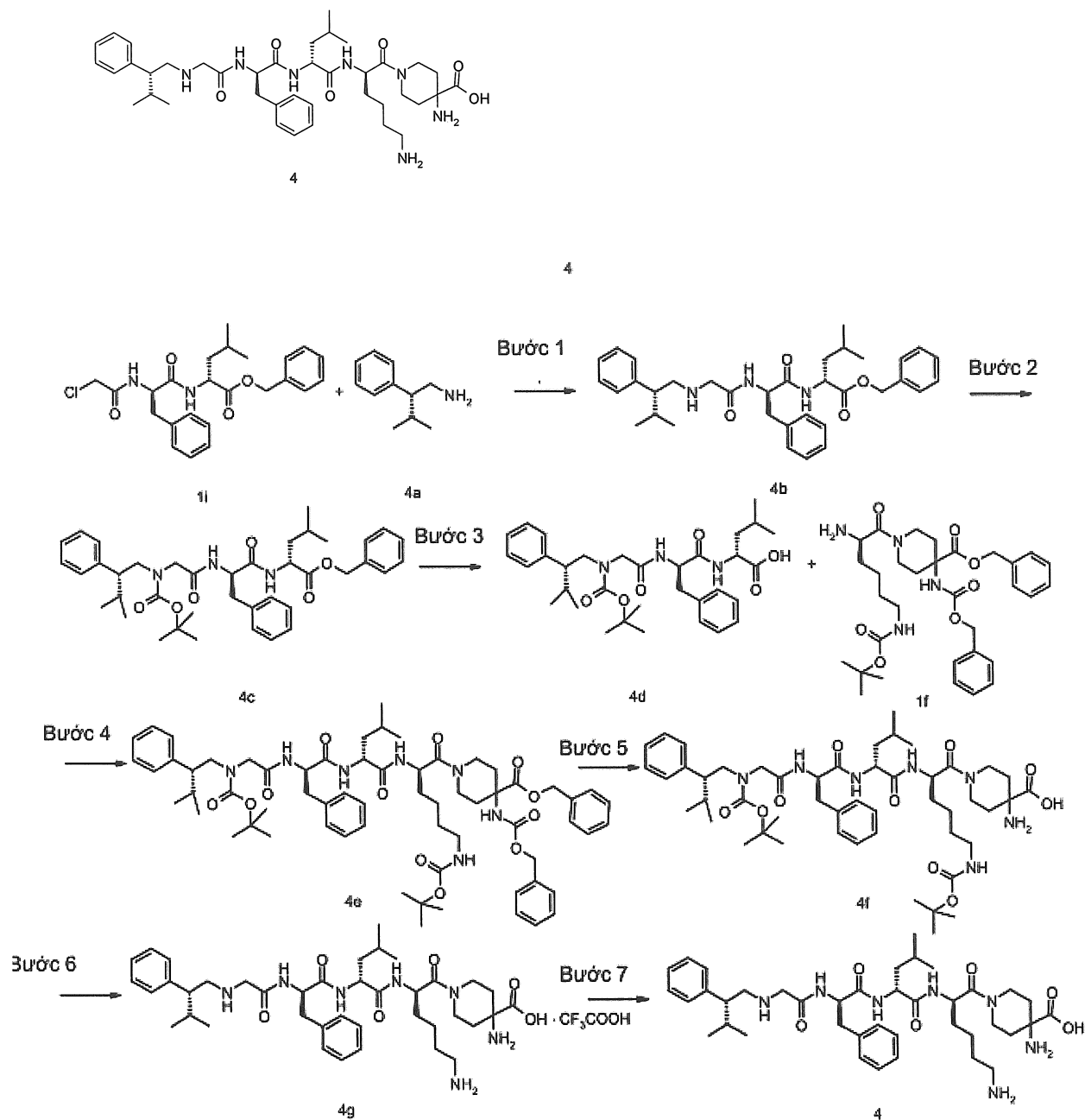
4-amino-1 -((2R, 5R, 8R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-14-methyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) axit piperidin-4-carboxylic **3**.

3f (40mg, 0,048mmol) được hòa tan trong 1mL dung dịch điclorometan và metanol (V/V = 10: 1). Dung dịch natri cacbonat bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH đến khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và được để đứng và tách. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua sulfat magiê khan và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **3** (34,6mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 722,6 [M + 1]

Ví dụ 4:

Axit 4-amino-1 -((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-15-metyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic 4.



Bước 1:

(R)-benzyl-4-metyl-2-((R)-2-(2-(((R)-3-metyl-2-phenylbutyl)amino)axetamido)-3-phenylpropanamido) pentanoat 4b.

Hợp chất thô **1i** (1g, 2,45mmol) và (*R*)-3-metyl-2-phenylbutan-1-amin **4a** (500mg, 3mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “*Tetrahedron:Asymmetry*, 2003, 14(16), 2401-2406”) được hòa tan trong 10mL *N,N*-đimetylformamit, sau đó kali i ốt (1g, 6mmol) và kali cacbonat (1,3g, 9,2mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 60°C và khuấy trong 12 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Phần dư được thêm vào với nước và chiết bằng điclorometan (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **4b** (500mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(9*R*, 12*R*)-benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-5-((*R*)-3-metyl-2-phenylbutyl)-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oat **4c**.

Hợp chất thô **4b** (500mg, 0,875mmol) được hòa tan trong điclorometan, sau đó di-tert-butyl dicacbonat (380mg, 1,75mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (340mg, 2,62mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **4c** (300mg, hiệu suất: 51,1%).

Bước 3:

Axit (9*R*, 12*R*)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-5-((*R*)-3-metyl-2-phenylbutyl)-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic **4d**.

4c (300mg, 0,447mmol) được hòa tan trong 10mL etanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (100mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **4d** (260mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

Benzyl 1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimethyl-5-((R)-3-methyl-2-phenylbutyl)-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4-(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat **4e**.

Hợp chất thô **4d** (260mg, 0,447mmol), **1f** (270mg, 0,447mmol), 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (500mg, 1,34mmol) và 3mL triethylamin được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformit. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **4e** (100mg, hiệu suất: 19,2%).

Bước 5:

Axit 4-amino-1-((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4-((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimethyl-5-((R)-3-methyl-2-phenylbutyl)-4,7,10,13-tetraoxo-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl) piperidin-4-carboxylic **4f**.

4e (100mg, 0,086mmol) được hòa tan trong 20mL etanol, được thêm vào paladi-cacbon (100mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **4f** (81mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

Trifloaxetat của axit 4-amino-1 -((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-15-methyl-4,7,10-trioxo-14 -phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-carboxylic **4g**.

Hợp chất thô **4f** (81mg, 0,086mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó thêm 3mL axit trifloaxetic. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để thu được hợp chất **4g** (8mg, hiệu suất: 12,7%).

MS *m/z* (ESI): 736,4 [M + 1]

^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 7,45-7,15 (m, 10H), 4,9-4,8 (m, 1H), 4,8-4,62 (m, 1H), 4,41-4,28 (m, 1H), 4,1- 4,0 (m, 1H), 3,98-3,85 (m, 1H), 3,85-3,65 (m, 3H), 3,65-3,55 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 1H) 3,38-3,28 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 2H), 3,25-3,05 (m, 2H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,85-2,75 (m, 1H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,4-2,15 (m, 3H), 2-1,35 (m, 14H), 1,2-0,83 (m, 9H), 0,71-0,62 (d, 3H),

Bước 7:

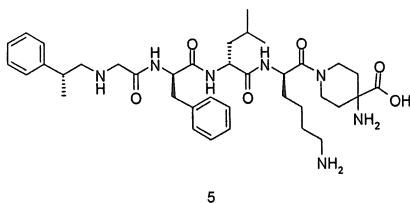
4-amino-1 -((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-15-metyl-4,7,10-trioxo-14 -phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) axit piperidin-4-cacboxylic **4**.

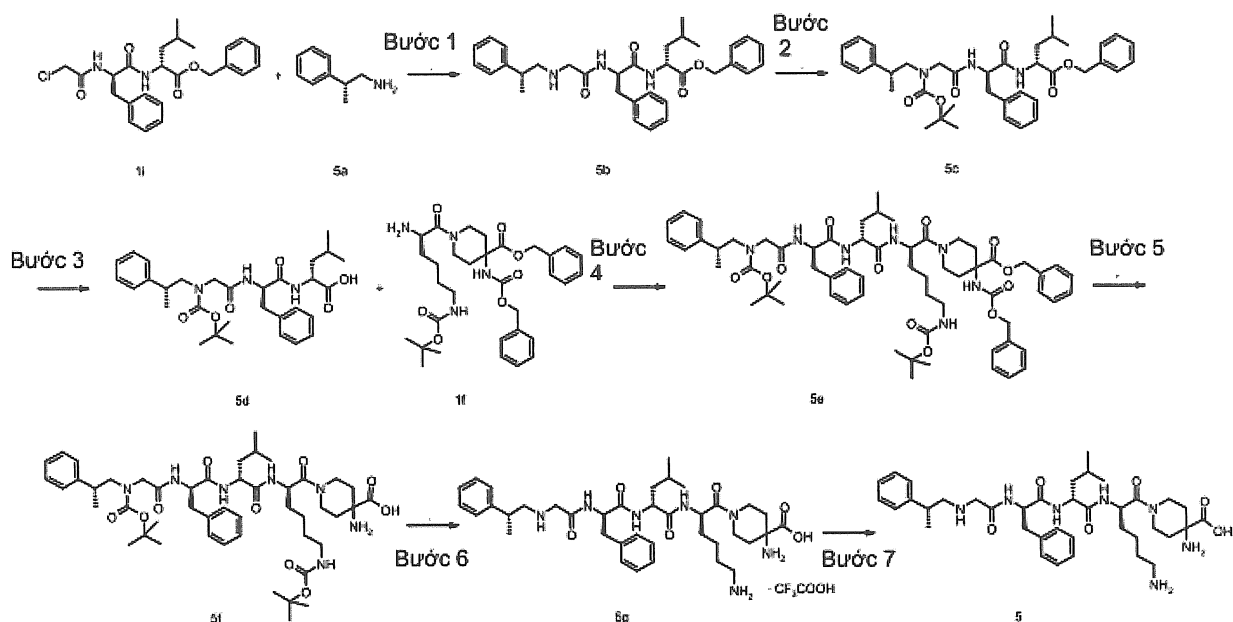
4g (8mg, 0,009mmol) được hòa tan trong 1mL dung dịch hỗn hợp điclorometan và metan (V/V = 10: 1). Dung dịch natri cacbonat bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH đến khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và để đứng và tách. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **4** (6,9mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 736,4 [M + 1]

Ví dụ 5:

Axit 4-amino-1-((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl)piperidin-4-cacboxylic **5**.





Bước 1:

(R)-benzyl 4-metyl-2-((R)-3-phenyl-2-(2-(((R)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanoat **5b**.

1i (500mg, 1,12mmol) và (R)-2-phenylpropan-1-amin **5a** (228mg, 1,68mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được bộc lộ trong “*Angewandte Chemie, International Edition*, 2003, 42 (39), 4793-4795”) được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformamit, sau đó kali i ốt (372mg, 2,24mmol) và kali cacbonat (309mg, 2,24mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 60°C và khuấy trong thời gian 12 giờ. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được thêm nước và được chiết bằng điclorometan ($30\text{mL} \times 3$). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **5b** (600mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(9R, 12R)- benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5 -((R)-2- phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oat **5c**.

Hợp chất thô **5b** (600mg, 1,1mmol) được hòa tan trong 20mL điclorometan, sau đó di-tert-butyl dicacbonat (361mg, 1,66mmol) và trietylamin

(222mg, 2,2mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **5c** (580mg, hiệu suất: 82%).

Bước 3:

(9*R*, 12*R*)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimetyl-4,7,10-trioxo-5 -((*R*)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8, Axit 11-triazatridecan-13-oic axit **5d**.

5c (580mg, 0,9mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (60mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **5d** (500mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

Benzyl 1-((9*R*, 12*R*, 15*R*)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimetyl-4,7,10,13-tetraoxo-5 -((*R*)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4 -(((benzyloxy) carbonyl) amino) piperidin-4-carboxylat **5e**.

Hợp chất thô **5d** (365mg, 0,66mmol), **1f** (393mg, 0,66mmol), 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N*, *N*, *N'*, *N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (376mg, 0,99mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,16mL, 0,99mmol) được hòa tan trong 10mL *N*, *N*-imetylformamit. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **5e** (170mg, hiệu suất: 23%).

Bước 5:

Axit 4-amino-1-((9*R*, 12*R*, 15*R*)-9-benzyl-15-(4 -((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimetyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-((*R*)-2-phenylpropyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl) piperidin-4-carboxylic **5f**.

5e (80mg, 0,0706mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (10mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **5f** (60mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

Trifloaxetat của axit 4-amino-1-((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl)piperidin-4-cacboxylic **5g**.

Sản phẩm thô **5f** (60mg, 0,066mmol) được hòa tan trong 2mL điclometan, sau đó 1mL dung dịch 4M axit hydrochloric trong 1,4-dioxan được bổ sung. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để thu được hợp chất có **5g** (30mg, hiệu suất: 55,6%).

MS m/z (ESI): 708,6 [M + 1]

Bước 7:

Axit 4-amino-1-((2R, 5R, 8R, 14R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazapentadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic **5**.

5g (30mg, 0,028mmol) được hòa tan bằng 5mL dung môi hỗn hợp metanol/nước, sau đó thêm natri bicacbonat (10mg) để điều chỉnh pH đến 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với 10mL điclometan, khuấy trong 30 phút và được lọc. Chất lọc được rửa sạch với 10mL điclometan, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **5** (17mg, hiệu suất: 85,9%).

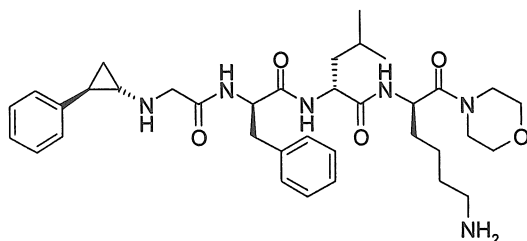
MS m/z (ESI): 708,6 [M + 1].

¹H NMR(400 MHz, CD₃ OD): δ 7,33-7,19 (m, 10H), 4,90-4,84 (m, 2H), 4,64-4,61 (m, 2H), 4,42-4,39 (m, 1H), 3,86 -3,74 (m, 5H), 3,20-3,12 (m, 4H),

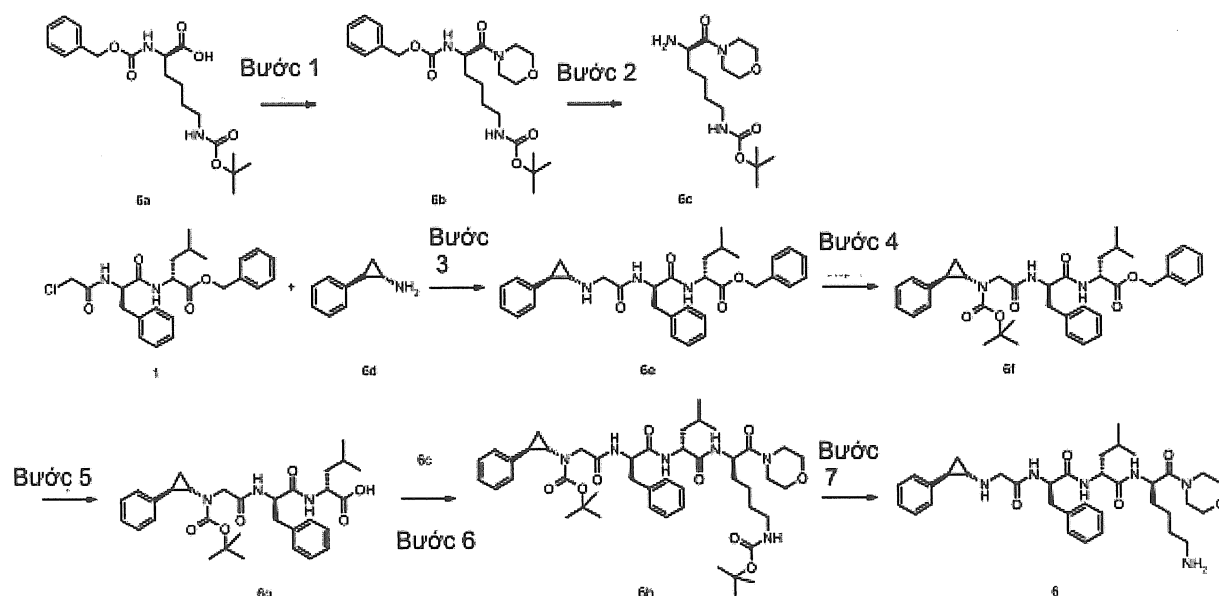
2,94-2,84 (m, 4H), 2,61-2,54 (m, 2H), 2,20-2,15 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 8H), 1,45-1,40 (m, 3H), 1,30-1,20 (m, 5H), 0,99-0,76 (m, 6H).

Ví dụ 6:

(*R*)-*N*-((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((1*S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit **6**



6



Bước 1:

(*R*)-enzyl tert-butyl (6-morpholino-6-oxohexan-1,5-diyl) dicacbammat **6b**.

Axit (*R*)-2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-6-((tert-butoxycacbonyl) amino) hexanoic **6a** (1,14g, 3mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết trong “*African Journal of pure và Applied Chemistry*, 2009, 3(6), 108-115”), morpholino (0,31mL, 3,6mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflo phosphat (1,73g, 4,5mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,8mL, 4,5mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-đimetylformamit và khuấy

trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được thêm vào với 50mL etyl axetat, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa liên tiếp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **6b** (1,3 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(R)-*tert*-butyl (5-amino-6-morpholino-6-oxohexyl) cacbamat **6c**.

Hợp chất thô **6b** (1,3g, 2,9mmol) được hòa tan trong 15mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (350mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **6c** (914mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3:

(R)-enzyl 4-metyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((1*S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl) amino axetamido) propanamido) pentanoat **6e**.

Hợp chất thô **1i** (300mg, 0,675mmol) và (1*S*, 2*S*)-2-phenylxyclopropanamin **6d** (120mg, 0,68mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “US20060116370A1”) được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformamit, sau đó kali i ốt (560mg, 3,375mmol) và kali cacbonat (465mg, 3,375mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt lên đến 60°C và khuấy trong 5 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất thấp. Phần dư được thêm nước và chiết bằng điclorometan (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **6e** (200mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

(9*R*, 12*R*)-benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5-((1*S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oat **6f**.

Hợp chất thô **6e** (200mg, 0,35mmol) được hòa tan trong điclorometan, sau đó di-*tert*-butyl đicacbonat (100mg, 0,525mmol) và trietylamin (110mg,

1,05mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột silica gel với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **6f** (140mg, hiệu suất: 62,5%).

Bước 5:

Axit (9*R*, 12*R*)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimetyl-4,7,10-trioxo-5 -((1 *S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl)-3-oxa- 5,8,11-triazatridecan-13-oic **6g**.

6f (140mg, 0,218mmol) được hòa tan trong 4,5mL dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran, metanol và nước (V/V/V = 4: 4: 1), sau đó thêm hydroxit monohydrat (55mg, 1,31mmol). Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi metanol và tetrahydrofuran. Nước được bổ sung, và axit clohydric 1*M* được thêm vào từng giọt để điều chỉnh pH đến 6. Dung dịch phản ứng được chiết xuất với điclorometan (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **6g** (130mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

Tert -butyl ((10 *R*, 13 *R*, 16*R*)-16- phenyl -13-isobutyl-2,2-dimetyl-10 - (morpholin-4)-cacbonyl)-4,12,15,18-tetraoxo-3-oxa-5,11,14,17-tetraazanonadecan-19-yl) ((1 *S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl) cacbamat **6h**.

Hợp chất thô **6g** (130mg, 0,218mmol), hợp chất thô **6c** (85mg, 0,26mmol), 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (125mg, 0,327mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (85mg, 0,654mmol) được hòa tan trong 5mL *N,N*-imetylformamit và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được thêm vào với 30mL acetyl axetat, rửa bằng dung dịch amoni clorua bão hòa, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và dung dịch natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Chất lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **6h** (130mg, hiệu suất: 70%).

Bước 7:

(*R*)- *N*-((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2- -((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((1*S*, 2*R*)-2-phenylxyclopropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit **6**.

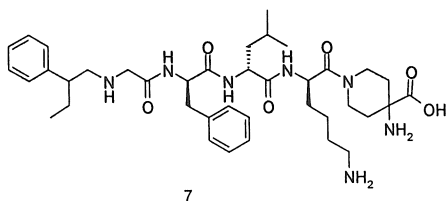
6h (60mg, 0,071mmol) được hòa tan trong 3mL điclorometan, sau đó 0,8mL dung dịch 4 *M* axit clohydric trong 1,4-đioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được hòa tan trong dung môi hỗn hợp metanol và nước (V: V = 20: 1). Natri cacbonat được thêm vào để điều chỉnh độ pH lớn hơn 8. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với 10mL điclorometan, khuấy trong 10 phút và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **6** (19mg, hiệu suất: 43,5%).

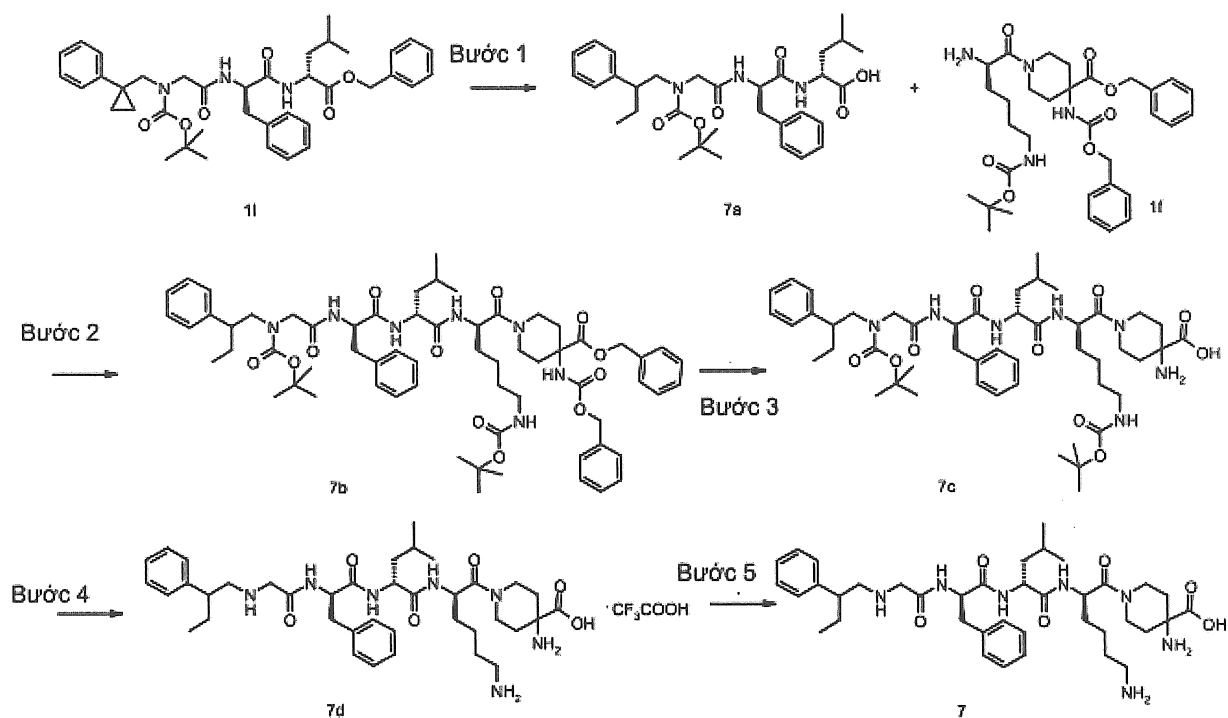
MS *m/z* (ESI): 649,3 [*M* + 1].

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7,26-7,23 (m, 10H), 4,95-4,93 (m, 1H), 4,80-4,78 (m, 1H), 4,70-4,68 (m, 1H), 3,66-3,60 (m, 8H), 3,32-3,30 (m, 6H), 3,28-3,26 (m, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,26-2,23 (m, 1H), 1,71-1,68 (m, 5H), 1,48-1,42 (m, 6H), 0,95-0,93 (dd, 6h).

Ví dụ 7:

axit 4-amino-1-((2*R*, 5*R*, 8*R*)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6, 9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-cacboxylic **7**





Bước 1:

(9R, 12R)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10-trioxo-5-(2-phenylbutyl)-3-oxa-5,8,11-triazatridecan- Axit 13-oic axit **7a**.

11 (300mg, 0,458mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó lượng xúc tác paladi-cacbon được bổ sung. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **7a** (189mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

Benzyl 1 -((9R, 12R, 15R)-9-benzyl-15-(4-((tert-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-(2-phenylbutyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4-(((benzyloxy)carbonyl)amino)piperidin-4-cacboxylat **7b**.

Hợp chất thô **7a** (189mg, 0,34mmol), **1f** (200mg, 0,34mmol), 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (194mg, 0,51mmol) và trietylamin (67mg, 0,68mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-

imetylformamit. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **7b** (80mg, hiệu suất: 20%).

Bước 3:

axit 4-amino-1-((9*R*, 12*R*, 15*R*)-9-benzyl-15-(4 -((*tert*-butoxycarbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-(2-phenylbutyl)-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl) piperidin-4-carboxylic **7c**.

7b (80mg, 0,07mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó paladiacarbon (10mg, lượng xúc tác) được thêm vào. Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **7c** (50mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

Trifloaxetat của axit 4-amino-1-((2*R*, 5*R*, 8*R*)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-carboxylic **7d**.

Hợp chất thô **7c** (50mg, 0,054mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó 2mL dung dịch axit clohydric 4*M* trong 1,4-đioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký cột lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất **7d** (10mg, hiệu suất: 25,6%).

MS *m/z* (ESI): 722,6 [*M* + 1].

¹ H NMR(400 MHz, CD₃ OD) δ 7,42-7,25 (m, 10H), 4,84-4,69 (m, 3H), 4,39-4,38 (m, 2H), 3,90-3,73 (m, 8H), 3,22-3,19 (m, 4H), 2,94-2,67 (m, 5H), 2,24-2,19 (m, 3H), 1,79-1,58 (m, 15H), 0,99-0,93 (m, 6H), 0,78 (t, 3h).

Bước 5:

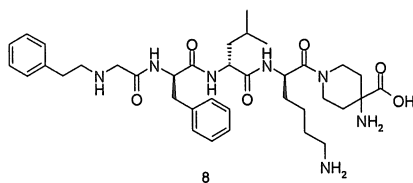
Axit 4-amino-1-((2*R*, 5*R*, 8*R*)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6, 9,12-tetraazahexadecan-1-oyl) piperidin-4-carboxylic **7**.

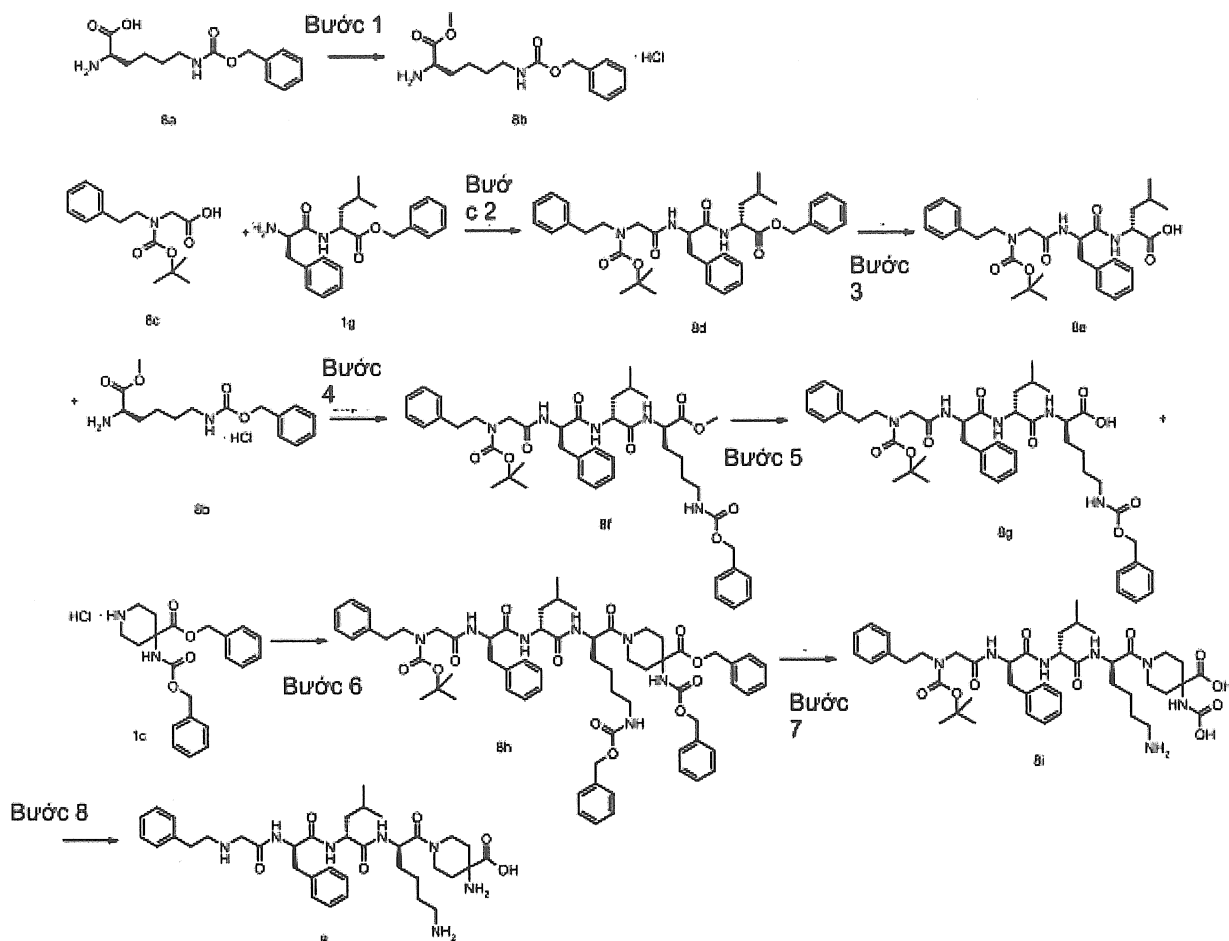
7d (10mg, 0,012mmol) được hòa tan trong 1mL dung môi hỗn hợp của điclorometan và metanol (V/V = 10: 1), sau đó bão hòa natri cacbonat dung dịch được thêm vào để điều chỉnh pH đến khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và để đứng và tách. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **7** (8,6mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 722,6 [M + 1].

Ví dụ 8:

Axit 4-amino-1-((2R, 5R, 8R)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazatetradecan-1-oyl)piperidin-4-carboxylic **8**.





Bước 1:

(R)-metyl 2-amino-6-(((benzyloxy)carbonyl) amino)hexanoat hydroclorua **8b**.

1,3mL điclorosunfoxit được hòa tan trong 20mL metanol và làm lạnh đến 0°C trong bể đá. Axit (R)-2-amino-6-(((benzyloxy)carbonyl) amino)hexanoic **8a** (2g, 7,1mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tinh thể thô **8b** (2,09 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(9R, 12R)- benzyl 9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5-phenyl etyl-3-oxa -5,8,11-triazatridecan-13-oat **8d**.

Axit 2-((*tert*-butoxycacbonyl)(phenyletyl)amino)axetic **8C** (332mg, 1,19mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong "US6245746B1") và **1g** (439mg, 1,19mmol) được hòa tan trong 6,6mL *N,N*-imetylformamit, sau đó 2-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetrametyluroni hexaflo phosphat (679mg, 1,785mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (615mg, 4,76mmol) được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với nước và được chiết bằng etyl axetat (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải B để thu được hợp chất **8d** (410mg, hiệu suất: 55%).

Bước 3:

Axit (9*R*, 12*R*)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-5-phenyl etyl-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13- oic **8e**.

8d (410mg, 0,65mmol) được hòa tan trong 20mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (60mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **8e** (313mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 4:

(9*R*, 12*R*, 15*R*)-metyl 9-benzyl-15 -(4 -(((benzyloxy) cacbonyl) amino) butyl)-12 - isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10,13 -tetraoxo-5-phenyl etyl-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oat.

Hợp chất thô **8e** (100mg, 0,125mmol) và hợp chất thô **8b** (85mg, 0,231mmol) được hòa tan trong 5mL *N,N*-imetylformamit, sau đó 2 -(7-aza benzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (105mg, 0,77mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (72mg, 0,555mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với nước và được chiết bằng etyl axetat (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua bão

hòa (30mL × 3), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30mL × 3) và dung dịch natri clorua bão hòa (30mL × 3, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **8f** (140mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5:

Axit (9*R*, 12*R*, 15*R*)-9-benzyl-15-(4 -(((benzyloxy) cacbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-phenyletyl-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oic **8g**.

Hợp chất thô **8f** (140mg, 0,17mmol) được hòa tan trong 7mL dung môi hỗn hợp tetrahydrofuran, metanol và nước (V/V/V = 3: 3: 1), sau đó là hydroxit monohydrat liti (40mg, 0,85mmol)) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để loại bỏ dung môi metanol và tetrahydrofuran. Nước được thêm vào, sau đó axit clohydric 1M được thêm vào từng giọt để điều chỉnh pH đến 6. Dung dịch phản ứng được chiết xuất với điclorometan (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, được giữ ấm bằng dung dịch natri clorua bão hòa, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **8g** (220mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

Benzyl 1-((9*R*, 12*R*, 15*R*)-9-benzyl-15-(4 -(((benzyloxy) cacbonyl) amino) butyl)-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-phenyl etyl-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)piperidin-4-cacboxylat **8h**.

Hợp chất thô **8g** (220mg, 0,17mmol) và hợp chất thô **1c** (130mg, 0,26mmol) được hòa tan trong 5mL *N,N*-imetylformamit, sau đó 2-(7-aza benzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (100mg, 0,26mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (66mg, 0,51mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với nước và được chiết bằng etyl axetat (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa sạch bằng dung dịch amoni clorua bão

hòa (30mL × 3), dung dịch natri bicacbonat bão hòa (30mL × 3) và dung dịch natri clorua bão hòa (30mL × 3) thành công, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Sự sàng lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **8h** (170mg, hiệu suất: 87%).

Bước 7:

Axit 1-((9*R*, 12*R*, 15*R*)-15-(4-aminobutyl)-9-benzyl-12-isobutyl-2,2-dimethyl-4,7,10,13-tetraoxo-5-phenyl ethyl-3-oxa-5,8,11,14-tetraazahexadecan-16-oyl)-4-(cacboxyamino)piperidin-4-cacboxylic **8i**.

8h (170mg, 0,147mmol) được hòa tan trong 5mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (50mg, lượng xúc tác). Sau khi hoàn thành việc bổ sung, hệ phản ứng được tẩy bằng hydro ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc qua xelit, và dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **8i** (140mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 8:

Axit 4-amino-1-((2*R*, 5*R*, 8*R*)-2-(4-aminobutyl)-8-benzyl-5-isobutyl-4,7,10-trioxo-14-phenyl-3,6,9,12-tetraazatetradecan-1-oyl)piperidin-4-cacboxylic **8**.

Thành phần thô **8i** (140mg, 0,16mmol) được hòa tan trong 3mL điclorometan, sau đó 0,5mL dung dịch axit clohydric 4*M* trong 1,4-dioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được hòa tan trong dung môi hỗn hợp metanol và nước (V/V = 20: 1), sau đó natri cacbonat được thêm vào để điều chỉnh pH lớn hơn 8. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được thêm vào với 10mL điclorometan, khuấy trong 10 phút và được lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **8** (19mg, hiệu suất: 17,4%).

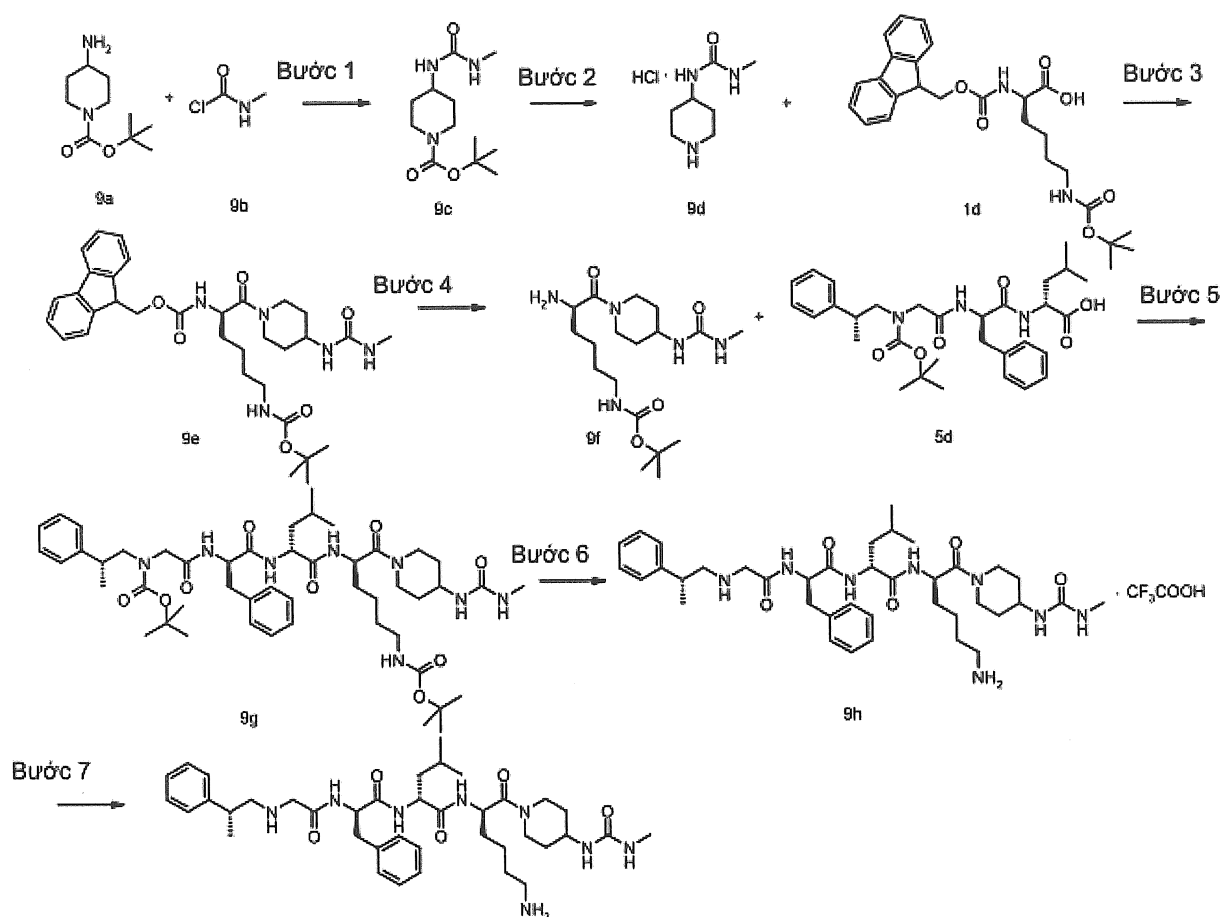
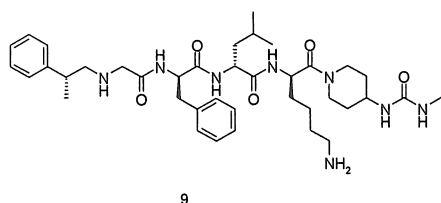
MS *m/z* (ESI): 694,4 [*M* + 1].

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7,32-7,01 (m, 10H), 4,68-4,66 (m, 1H), 4,44-4,42 (m, 1H), 3,75-3,65 (m, 6H), 3,35 (s, 2H), 3,32-3,28 (m, 6H), 3,20-3,18

(m, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 5H), 2,10-1,98 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 6H), 0,95-0,93 (dd, 6H).

Ví dụ 9:

(*R*)- *N* -((*R*)-6-amino-1-(4 -(3-methylureido) piperidin-1-yl)-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((*R*)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit **9**.



Bước 1:

Tert -butyl 4 -(3-metylureido) piperidin-1-cacboxylat **9c**.

9a (8,11g, 40mmol, được điều chế bằng phương pháp được bộc lộ trong “WO2006115353”) được hòa tan trong 130mL điclorometan, sau đó thêm *N,N*-nibisopropyletylamin (15,51g, 120mmol). Sau khi làm mát đến 0°C, dung dịch

phản ứng được thêm vào **9b** (3,74g, 40mmol) và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được thêm vào với 200mL dung dịch natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng đicloran (200mL $\times$ 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa (200 mL), sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **9c** (9,3 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

1-metyl-3-(piperidin-4-yl) urê hydroclorua **9d**.

Hợp chất thô **9c** (1g, 4mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó 2mL dung dịch axit clohydric 4M trong 1,4-dioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 2 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **9d** (1g, chất rắn màu trắng), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 3:

(*R*)-(9 *H* -floen-9-yl) metyl tert-butyl (6 -(4 -(3-metylureido) piperidin-1-yl)-6- oxohexan-1,5-diyl) dicacbammat **9e**.

Hợp chất thô **9d** (1g, 5,16mmol) và **1d** (2,42g, 5,16mmol) được hòa tan trong 20mL *N,N*-imetylformamit, sau đó 2 -(7-azabenzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (2,94g, 7,74mmol) và trietylamin (1,03g, 10,32mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **9e** (1g, hiệu suất: 32%).

Bước 4:

(*R*)-tert-butyl (5-amino-6-(4 -(3-metylureido) piperidin-1-yl)-6-oxohexyl) cacbammat **9f**.

9e (304mg, 0,5mmol) được hòa tan trong 2mL *N,N*-imetylformamit, sau đó thêm 6mL trietylamin. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ, sau đó sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 5:

Tert -butyl ((10 *R*, 13 *R*, 16*R*)-16-benzyl-13-isobutyl-2,2-đimetyl-10 -(4 - (3 - metylureido) piperidin-1-cacbonyl)-4,12,15,18-tetraoxo-3-oxa-5,11,14,17-tetraazanonadecan-19-yl) ((*R*)-2-phenylpropyl) cacbamat **9g**.

Hợp chất thô **9f** (193mg, 0,5mmol), hợp chất thô **5d** (277mg, 0,5mmol), 2 - (7-aza benzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflô phosphat (380mg, 1mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (129mg, 1mmol) được hòa tan trong 30mL *N,N*-imetylformamit và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được thêm vào với 10mL dung dịch axit citric bão hòa và 20mL nước, và được chiết bằng etyl axetat (30mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa sạch bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20 mL) và dung dịch natri clorua bão hòa (20mL) liên tục, sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **9g** (500mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

(*R*)- *N* -((*R*)-6-amino-1-(4 -(3-metylureido) piperidin-1-yl)-1-oxohexan-2-yl)-4-metyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((*R*)-2-phenylpropyl)amino)axetamido)propanamido)pentanamit trifloaxetat **9**.

Hợp chất thô **9g** (184mg, 0,2mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó 2mL dung dịch 4 *M* axit clohydric trong 1,4-đioxan được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao để thu được hợp chất **9** (20mg, hiệu suất: 14%).

MS *m/z* (ESI): 721,6 [*M* + 1].

¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) δ 8,37-8,25 (m, 1H), 7,73-7,65 (m, 1H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,39-7,29 (m, 7H), 7,18-7,16 (m, 2H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,83-4,82 (m, 1H), 4,54-4,50 (m, 2H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,88-3,60 (m, 6H), 3,15-3,08 (m, 5H), 3,05-2,98 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,15-1,88 (m, 3H), 1,79-1,61 (m, 15H), 1,01-0,96 (m, 6H).

Bước 7:

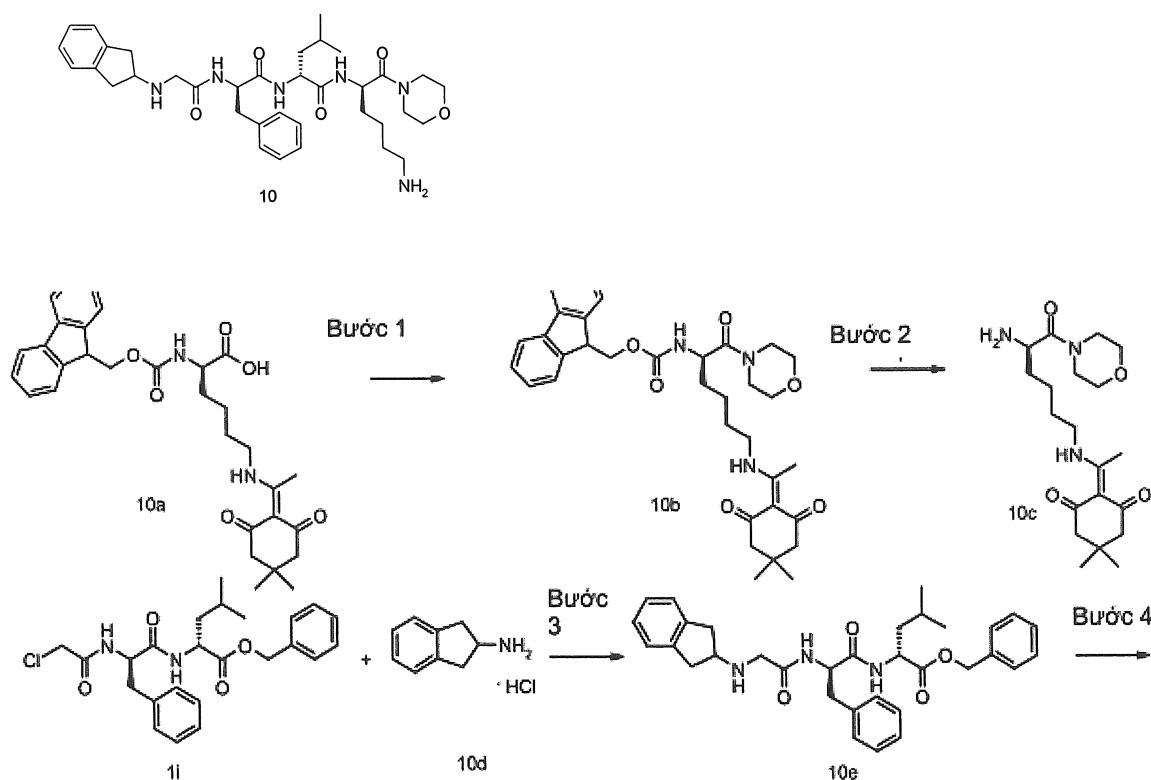
(*R*)- *N* -((*R*)-6-amino-1-(4 -(3-methylureido)piperidin-1-yl)-1-oxohexan-2-yl)-4-methyl-2-((*R*)-3-phenyl-2-(2-(((*R*)-2-phenylpropyl)amino)acetamido)propanamido)pentanamit **9**.

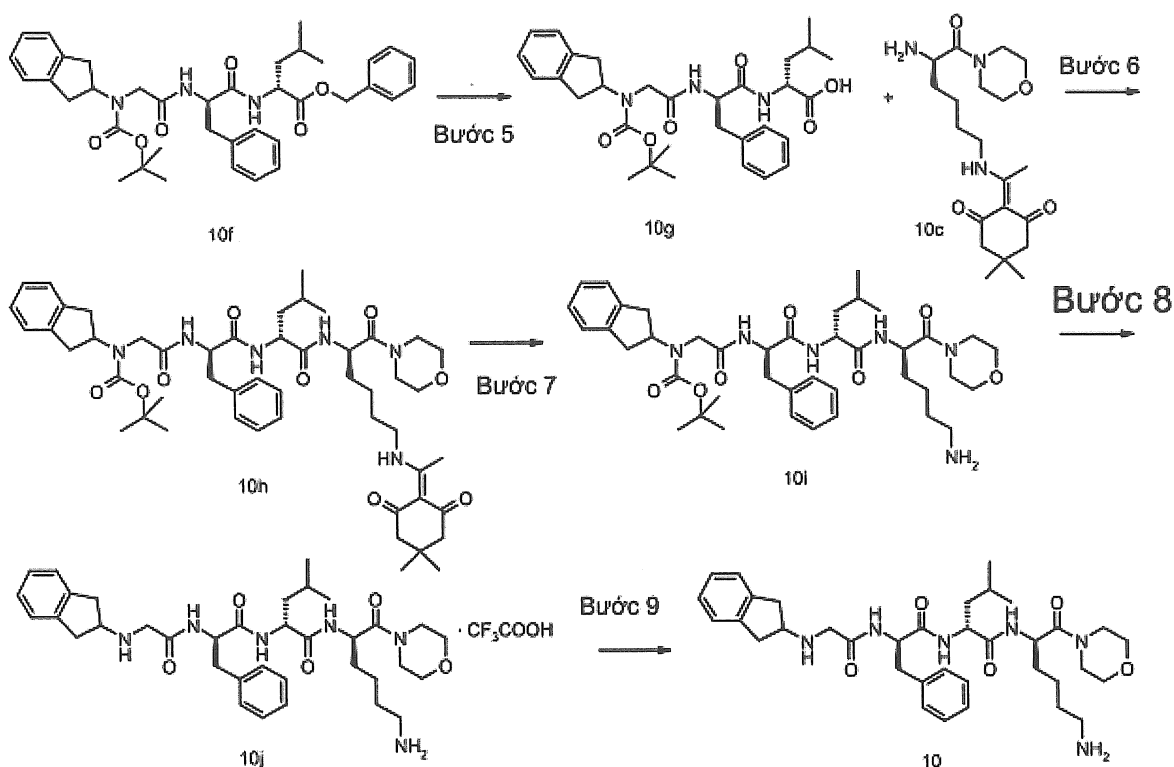
9h (20mg, 0,024mmol) được hòa tan trong 1mL dung môi hỗn hợp của điclorometan và metanol (V/V = 10: 1), sau đó dung dịch nước natri cacbonat bão hòa được thêm vào để điều chỉnh pH đến khoảng 7. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và để lại để đứng và tách biệt. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **9** (17mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 721,6 $[M + 1]$.

Ví dụ 10:

(*R*)- *N* -((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-2 -((*R*)-2-(2-((2,3-đihydro-1*H*)-inden-2-yl)amino)acetamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamit **10**.





Bước 1:

(*R*)-(9*H*-floen-9-yl) metyl (6 -(((1-(4,4-đimetyl-2,6-đioxoxyclohexylidene) etyl) amino)-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl) cacbamat **10b**.

Axit (*R*)-2-((((9*H*-floen-9-yl)metoxy)cacbonyl)amino)-6 -(((1-(4,4-đimetyl-2,6-đioxoxyclohexylidene) etyl) amino) hexanoic **10a** (1,06g, 2mmol, từ Accela ChemBio Inc.) Và morpholin (200mg, 2,4mmol) được hòa tan trong 10mL *N,N*-imetylformamit, sau đó 2-(7-aza benzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'*-tetrametyluroni hexaflo phosphat (1,51g, 4mmol) và trietylamin (400mg, 4mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng của anh được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được thêm vào với 5mL dung dịch axit xitric bão hòa và 50mL nước, và được chiết bằng etyl axetat (100mL × 3). Pha hữu cơ được kết hợp, rửa sạch bằng nước (100 mL), sấy khô trên natri sulfat khan, và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **10b** (1,3 g), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2:

(*R*)-2-(1-(((5-amino-6-morpholino-6-oxohexyl)amino)etyliden)-5,5-đimetylxclohexan-1,3-đion **10c**.

Hợp chất thô **10b** (1,3g, 2mmol) được hòa tan trong 5mL điclorometan, sau đó thêm 2mL piperidin. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **10c** (500mg, hiệu suất: 75%).

Bước 3:

(*R*)- benzyl 2-((*R*)-2-(2-((2,3-đihydro-1*H*- inden-2-yl) amino) axetamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanoat **10e**.

Hợp chất thô **1i** (222mg, 0,5mmol) và 2,3-đihydro-1*H*-inden-2-amin hydroclorua **10d** (127mg, 0,4mmol, được điều chế bằng phương pháp đã biết được bộc lộ trong “*Tetrahedron*, 2005, 61(28), 6801-6807”) được hòa tan trong 5mL *N,N*-imetylformamit, sau đó kali iodua (415mg, 2,5mmol) và kali cacbonat (345, 2,5mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được làm nóng đến 60°C và khuấy trong 12 giờ, sau đó cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng phép sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **10e** (300mg, hiệu suất: 100%).

Bước 4:

(9*R*, 12*R*)-benzyl 9-benzyl-5-(2,3-đihydro-1*H* -inden-2-yl)-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-3-oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oat **10f**.

10e (300mg, 0,55mmol) được hòa tan trong 10mL điclorometan, sau đó đi-tert-butyl dicacbonat (181mg, 083mmol), và *N,N*-diisropropyletylamin (0,3mL, 1,65mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng với hệ rửa giải A để thu được hợp chất **10f** (170mg, hiệu suất: 48%).

Bước 5:

axit (9*R*, 12*R*)-9-benzyl-5-(2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl)-12-isobutyl-2,2-đimetyl-4,7,10-trioxo-3 -oxa-5,8,11-triazatridecan-13-oic **10g**.

10f (170mg, 0,26mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó được thêm vào paladi-cacbon (50mg, 10%). Hệ phản ứng đã bị thanh trùng với hydro

ba lần và khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được lọc, và lọc được cô giảm áp suất để thu được hợp chất thô **10g** (112mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 6:

Tert-butyl ((4*R*, 7*R*, 10*R*)-4-benzyl-16-(4,4-đimetyl-2,6-đioxoxyclohexyliden)-7-isobutyl-10-(morpholin-4-cacbonyl)-2,5,8-trioxo-3,6,9,15-tetraazaheptadexyl) (2,3-đihydro-1*H*-inden-2-yl) cacbamat **10h**.

Hợp chất thô **10g** (112mg, 0,2mmol), **10C**(78mg, 0,2mmol), 2 -(7-aza benzotriazol-1-yl)- *N, N, N', N'* -tetrametyluroni hexaflo phosphat (114mg, 0,3mmol) và *N,N*-điisopropyletylamin (0,1mL, 0,6mmol) được hòa tan trong 15mL *N,N*-imetylformamit và khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư được bổ sung với 100mL etyl axetat, rửa sạch với nước (50mL × 3) và bão hòa dung dịch amoni clorua (50mL x 3), sấy khô trên natri sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **10h** (183mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 7:

Tert -butyl (2-(((*R*)-1 -(((*R*)-1 -(((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)amino)-4-metyl-1-oxopentan-2-yl)amino)-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)amino)-2-oxoetyl) (2,3-đihydro-1*H*-inden-2 -yl) cacbamat **10i**.

Hợp chất thô **10h** (183mg, 0,2mmol) được hòa tan trong 10mL metanol, sau đó thêm 0,5mL hydrazin hydrat. Sau khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô **10i** (150mg), được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 8:

(*R*)-*N*-((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-2-((*R*)-2-(2-((2,3-đihydro-1*H*)-inden-2-yl)amino)axetamido)-3-phenylpropanamido)-4-metylptentanamit trifloaxetat **10j**.

Hợp chất thô **10i** (150mg, 1,31mmol) được hòa tan trong 5mL điclorometan, sau đó thêm 1mL axit trifloaxetic. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở

nhệt độ phòng, dung dịch phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần dư thu được được tinh chế bằng sắc ký lỏng hiệu suất cao để thu được hợp chất **10j** (5mg, hiệu suất: 4%).

MS m/z (ESI): 649,4 [M + 1].

¹H NMR(400 MHz, DMSO- *d*₆) δ 8,36 (d, 1H), 7,88 (d, 2H), 7,21-7,33 (m, 9H), 4,61-4,64 (m, 1H), 4,36-4,47 (m, 1H), 4,02-4,15 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 3H), 3,45-3,59 (m, 5H), 3,35-3,44 (m, 3H), 2,90-3,25 (m, 9H), 1,55-1,80 (m, 6H), 1,30-1,45 (m, 4H), 0,98 (d, 3H), 0,92 (d, 3H).

Bước 9:

(*R*)- *N* -((*R*)-6-amino-1-morpholino-1-oxohexan-2-yl)-2-((*R*)-2-(2-((2,3-đihydro-1*H*)-inden-2-yl)amino)axetamido)-3-phenylpropanamido)-4-methylpentanamit **10**.

10j (5mg, 0,0057mmol) được hòa tan trong 2mL dung môi hỗn hợp của điclorometan và metanol (V/V = 10: 1), sau đó bão hòa natri cacbonat được thêm vào để giảm độ pH xuống khoảng 7. Dung dịch phản ứng là khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và để yên và đứng. Pha hữu cơ được thu gom, sấy khô qua magie sulfat khan và lọc. Dịch lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất **10** (4mg, hiệu suất: 100%).

MS m/z (ESI): 649,4 [M + 1].

Thử nghiệm sinh học

Sáng chế sẽ được mô tả thêm tham chiếu đến các ví dụ thử nghiệm, nhưng các ví dụ này không nên được coi là giới hạn phạm vi của sáng chế.

Ví dụ kiểm tra 1:

1. Mục tiêu thử nghiệm

Mục tiêu của thử nghiệm này là để xác định hiệu quả kích thích của hợp chất của sáng chế trên KOR (h-KOR) thụ thể người, và để đánh giá hoạt động *in vitro* của hợp chất theo giá trị của EC₅₀.

2. Kiểm tra hoạt động h-KOR

2.1 Mục tiêu thử nghiệm

Hợp chất của sáng chế có thể kích hoạt thụ thể h-KOR, do đó làm giảm mức độ cAMP nội bào. cAMP thông tin thứ hai đi vào hạt nhân và liên kết với CRE của DNA, từ đó bắt đầu biểu hiện của luciferaza ở phía dưới. Luciferaza phản ứng với bề mặt của nó phát ra huỳnh quang, và tín hiệu huỳnh quang đo được phản ánh hoạt động chủ yếu của hợp chất.

2,2 Phương pháp thử nghiệm

Hoạt động của hợp chất ví dụ làm thử nghiệm trên việc ức chế đau hKOR và ảnh hưởng đến mức cAMP ở phía dưới được thử nghiệm theo phương pháp sau đây.

2.1.1 Nguyên liệu và dụng cụ thử nghiệm

Tên thuốc thử	Công ty cung cấp	Số hiệu
Dòng tế bào HEK293	Ngân hàng tế bào của Ủy ban bảo tồn văn hóa điển hình của v\Viện hàn lâm khoa học Trung Quốc	<u>GNHu43</u>
DMSO	Shanghai Titanchem	G75927B
Môi trường glucoza cao DMEM	Thermo HyCLone	SH30243018
Huyết thanh bào thai bò (FBS)	Gibco	10099-141
CRE/pGL4,29	Promega	E8471
K OR-1/pcDNA3.1 (+)	Công ty TNHH công nghệ sinh học GENEWIZ	Tổng hợp
ONE-Glo Luciferaza Assay System	Promega	E6110

2,2,2 Thủ tục thử nghiệm

1) Lấy dòng tế bào đơn dòng HEK293/K OR/CRE

KOR /pcDNA3.1 (+) và CRE/pGL4,29 được chuyển vào tế bào HEK293. G418 và hygromycin được bổ sung vào môi trường nuôi cấy, và dòng tế bào đơn dòng HEK293/K OR/CRE được sàng tại đĩa nuôi cấy tế bào 96 -well.

2) Tác động của hợp chất ví dụ trên h-KOR

HEK293/HK hay/CRE tế bào đơn dòng được nuôi cấy trong môi trường DMEM/glucose cao (10% FBS, 1 mg/ml G418, 200µg/ml hygromycin, trộn đều), và cấy truyền mỗi 3 ngày một lần. Vào ngày thí nghiệm, dịch treo tế bào được điều chế với môi trường tế bào tươi, được thêm tấm 96 well (BD, # 356.692) với 20.000 tế bào/well, và ủ ở 5%CO₂ ở 37°C. Vào ngày thứ hai, hợp chất được hòa tan trong DMSO tinh khiết ở nồng độ 20mM, sau đó tạo thành với DMSO với nồng độ đầu 200nM và pha loãng trong gradient nồng độ gấp ba đến 8 lần. 90µl DMSO được thêm vào chỗ trống và kiểm soát well. Dung dịch đã pha loãng được pha loãng 20 lần với môi trường DMEM/hyperglucose (SH30243.01B, Hyclone) có chứa 10µM Forskolin. Các đĩa cấy tế bào cấy vào ngày đầu tiên được lấy ra, và 10µl thuốc pha loãng hoặc thuốc kiểm soát (0,5% DMSO) được thêm vào từng well. Tấm được lắc nhẹ và đặt ở 37°C trong 4 giờ. Trong đĩa nuôi cấy tế bào 96 well, 100µl dung dịch xét nghiệm luciferaza (Promega, # E6110) được thêm vào từng well. Tấm được đặt 5 phút ở nhiệt độ phòng. Giá trị EC₅₀ được đo bằng Victor3.0. Giá trị EC₅₀ của hợp chất được tính toán bằng phần mềm Graphpad Prism dựa trên từng nồng độ của hợp chất và giá trị tín hiệu tương ứng.

2,3 Kết quả thử nghiệm

Hoạt động của hợp chất của sáng chế trên việc ức chế h-KOR và ảnh hưởng đến mức cAMP ở phía dưới được xác định bằng các thử nghiệm trên, và giá trị EC₅₀ được thể hiện trong bảng 1.1.

Bảng 1.1: EC₅₀ của hợp chất của sáng chế trên việc ức chế h-KOR và ảnh hưởng mức cAMP

Ví dụ số	EC ₅₀ (pM)
1	56
2	15
3	4

4	9
5	1
6	79
7	3
số 8	13
9	0,5
10	> 1000

Kết luận: Hợp chất của sáng chế có tác dụng kích thích đáng kể ở thụ thể h-KOR. Cụ thể, khi nhóm thế trên nhóm amin của glyxin là nhóm etyl thay thế hoặc không được thế, hợp chất này có tác dụng không mong muốn.

Đánh giá dược động học

Ví dụ kiểm tra 2: Thử nghiệm dược động học của hợp chất của ví dụ 2, 5 và 8 theo sáng chế ở chuột.

1. Tóm tắt:

Chuột được sử dụng làm động vật thử nghiệm. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau được xác định bởi LC/MS/MS sau khi sử dụng trong tĩnh mạch hợp chất của ví dụ 2, 5 và 8 trên chuột. Hành vi dược động học của hợp chất của sáng chế được nghiên cứu và đánh giá ở chuột SD.

2. Giao thức

2.1 Hợp chất thử nghiệm

Các hợp chất của ví dụ 2, 5 và 8.

2,2 Động vật thử nghiệm

12 con chuột Sprague-Dawley (SD), một nửa đực và một nửa cái, được mua từ SINO-BRITISH SIPPR/BK LAB. ANIMAL LTD., CO, với giấy phép số: SCXK (Thượng Hải) 2008-0016.

2,3 Điều chế hợp chất thử nghiệm

Lượng thích hợp của hợp chất thử nghiệm được cân nhắc và bổ sung 5% 5% DMSO + 5% PEG400 + 90% nước muối bình thường liên tiếp.

2,4 Sử dụng

Sau một lần nhanh qua đêm, 12 con chuột SD, một nửa đực và một nửa cái, được chia thành 3 nhóm như nhau, và sử dụng qua đường tĩnh mạch với liều lượng chính xác 5ml/kg.

3. Quy trình

Trong nhóm tĩnh mạch, máu (0,2mL) được lấy từ xoang quỹ đạo trước khi sử dụng và 0,25, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 11,0 và 24,0 giờ sau khi sử dụng. Các mẫu được lưu trữ trong ống heparin, và ly tâm trong 10 phút tại tốc độ 3.500rpm để tách huyết tương. Các mẫu huyết tương được lưu trữ ở -20°C.

Nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong SD chuột plasma sau khi tiêm tĩnh mạch được xác định bằng LC-MS/MS.

4. Kết quả của các thông số dược động học trên chuột SD

Các thông số dược động học của hợp chất của các ví dụ 2, 5 và 8 của sáng chế được trình bày dưới đây.

Ví dụ số	Thông số dược động học (1mg/kg)				
	Khu vực dưới đường cong	Thời gian bán hủy	Thời gian lưu trú trung bình	Phân giải	Thể tích phân phối biểu kiến
	AUC(ng/mL * h)	$t_{1/2}$ (h)	MRT (h)	CL (ml/phút/kg)	V _z (ml/kg)
2	2563 ± 427	0,488 ± 0,026	0,525 ± 0,099	6,66 ± 1,28	280 ± 46
5	1697 ± 363	0,469 ± 0,092	0,557 ± 0,2424	10,1 ± 1.8	410 ± 112
số 8	1522 ± 436	0,502 ± 0,038	0,566 ± 0,12	11,6 ± 3,3	499 ± 111

Kết luận: hợp chất của sáng chế có tính dược động học tốt ở chuột.

Ví dụ kiểm tra 3: Thử nghiệm động học của hợp chất của ví dụ 5 của sáng chế ở chó

1. Tóm tắt:

Chó Beagle được sử dụng làm động vật thử nghiệm. Nồng độ thuốc trong huyết tương ở các thời điểm khác nhau được xác định bằng LC/MS/MS sau khi tiêm tĩnh mạch hợp chất của ví dụ 5 cho chó Beagle. Hành vi dược động học của hợp chất của sáng chế được nghiên cứu và đánh giá trên chó Beagle.

2. Giao thức

2.1 Hợp chất thử nghiệm

Hợp chất của ví dụ 5.

2.2 Động vật thử nghiệm

Ba con chó Beagle trong nhóm, đực, được mua từ Công ty công nghệ dược phẩm Medicilon (Thượng Hải)

2.3 Điều chế hợp chất thử nghiệm

Lượng thích hợp của hợp chất thử nghiệm được cân, và thêm 100% nước muối bình thường.

2.4 Sử dụng

Sau một đêm, 3 con chó đực Beagle trong nhóm, được tiêm tĩnh mạch với liều 2ml/kg.

3. Quy trình

Trong nhóm, máu tĩnh mạch (1mL) được lấy từ tĩnh mạch trước khi tiêm 5 phút, 15 phút, 0,5, 1,0, 2,0, 4,0, 8,0, 12,0 và 24,0h sau khi tiêm. Các mẫu được lưu trữ trong ống heparin, và được ly tâm trong 10 phút tại tốc độ 3.500rpm để tách huyết tương. Các mẫu huyết tương được bảo quản ở - 80°C.

Nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương cho Beagle sau khi tiêm tĩnh mạch được xác định bởi LC-MS/MS.

4. Kết quả của các thông số dược động học ở chó Beagle

Thông số động lực học của hợp chất ví dụ 5 của sáng chế được trình bày dưới đây.

Ví dụ số	Thông số dược động học (0,3mg/kg)				
	Khu vực dưới đường cong	Thời gian bán hủy	Thời gian lưu trú trung bình	Giải tỏa	Thể tích phân phối biểu kiến

	AUC(ng/mL * h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL (ml/phút/kg)	V _z (ml/kg)
5	1975 ± 165	1,34 ± 0,0 4	1,43 ± 0. 08	2,54 ± 0,21	296 ± 1 9

Kết luận: Hợp chất của sáng chế có đặc tính dược động học tốt ở chó Beagle.

Ví dụ kiểm tra 4: Báo cáo thử nghiệm của 1 chất kích thích KOR trong điều trị đau do thức ăn từ rong gây ra ở chuột

1. Mục tiêu của thử nghiệm

Mô hình đau viêm thức ăn từ rong ở chuột được thiết lập để đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc kích thích KOR trị đau viêm ở chuột.

2. Phương pháp thực nghiệm và nguyên liệu thực nghiệm

2.1. Thử nghiệm động vật và điều kiện ăn

Chuột đực Wistar mua từ Phòng thử nghiệm động vật SLAC Thượng Hải, Công ty TNHH (Thượng Hải, Trung Quốc, Giấy chứng nhận số 20 15000513408, Giấy phép số SCXK (Thượng Hải) 201 2 -00 02). Chuột có khối lượng 150 - 180g, và được nuôi 5 con/lồng, trong điều kiện 12/12 giờ điều chỉnh chu kỳ ánh sáng/tối, hằng số nhiệt độ $23 \pm 1^\circ\text{C}$, độ ẩm 50 ~ 60%, và tiếp cận tự do vào thức ăn và nước. Sau khi mua, động vật thích nghi với điều kiện này trong 7 ngày trước khi thử nghiệm được bắt đầu.

2.2. Hợp chất thử nghiệm

Hợp chất ví dụ 5.

λ -Thức ăn từ rong, lô số BCBP8978V, mua từ sigma.

0,9% dung dịch natri clorua (500mL, 4,5g).

1% λ - Thức ăn từ rong được đặt trong nước muối sinh lý, và khuấy qua đêm để tạo thành Hệ huyền phù giống như thạch.

Liều hợp chất được tính toán trên cơ sở.

2.3. Thiết kế và phương pháp thử nghiệm

2.3.1 Nhóm động vật

Sau khi cho ăn, chuột được nhóm thành các nhóm như sau:

Nhóm đau do viêm	n	Phương pháp	Phương pháp sử dụng
------------------	---	-------------	---------------------

Nhóm kiểm soát trống	8	0,9% NS (sc, 0,1ml/chuột, một lần)	0,9% NS (i. v., Một lần)
Nhóm mô hình	8	1% λ-Thức ăn từ rong (caragenan) (sc, 0,1ml/chuột, một lần)	0,9% NS (i.v., Một lần)
Nhóm ví dụ 5 (0,1 và 0,3mg/kg)	8	1% λ-Thức ăn từ rong (sc., 0,1 ml/chuột, một lần)	Ví dụ 5 (0,1, 0,3mg/kg i. v., một lần)

Lưu ý: NS: nước muối thông thường được sử dụng trong việc điều chế dung dịch rong; iv: tiêm tĩnh mạch; sc: tiêm dưới da.

2,3,2. Phương pháp thử nghiệm^{[1] [2]}:

Phương pháp thử nghiệm được sửa đổi theo phương pháp của tài liệu 1 (Kazunari Nakao et al.). Trước thử nghiệm đau do viêm, chuột được chia ngẫu nhiên thành các nhóm sau theo trọng lượng cơ thể: nhóm đối chứng trống, nhóm mô hình, ví dụ 5-0,1mg/kg nhóm và nhóm 5-0,3mg/kg. Có 8 con chuột trong mỗi nhóm. Mô hình đau do viêm được thực hiện trong chuột Wistar bằng tiêm dưới da 1% thức ăn từ rong (100μl). Sau 4 giờ, những con chuột đã phải chịu thử nghiệm đau để đánh giá ngưỡng đau cơ học. Tiêm tĩnh mạch thuốc vào đuôi (1ml/kg) được thực hiện 30 phút trước khi phát hiện, và nhóm kiểm soát và nhóm mô hình được đưa ra dung môi tương ứng.

Lưu ý: tài liệu 1: CJ-023,423, a Novel, Potent và Selective Prostaglandin KOR Receptor Antagonist with Anti-hyperalgesic Properties[J]. The Journal of Pharmacology và Experimental Therapeutics, 2007, 322(2):686-694.

2,4 Thiết bị thử nghiệm

Electron Von Frey: UGO BASILE, loại 38450.

2.5 Trình bày dữ liệu và xử lý thống kê

Dữ liệu thử nghiệm được thể hiện dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD). So sánh thống kê được thực hiện bằng các h sử dụng thử nghiệm phần mềm excel. Dữ liệu giữa các nhóm mô hình và nhóm đối chứng được phân tích và so sánh để xác định xem có một ý nghĩa thống kê đáng kể. * $P < 0,05$ cho thấy rằng có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm mô hình và nhóm đối chứng, ** $P < 0,01$

cho thấy rằng có sự khác biệt đáng kể cao giữa nhóm người mẫu và nhóm đối chứng, # $P < 0,05$ chỉ ra rằng có sự khác biệt đáng kể giữa các nhóm mô hình và nhóm đối chứng, ## $P < 0,01$ chỉ ra rằng có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm mô hình và nhóm được sử dụng thuốc.

3. Kết quả: tác dụng của hợp chất của sáng chế trên việc đau do viêm thức ăn từ rong thức ăn từ rong gây ra ở chuột

Kết quả thực nghiệm ở chuột cho thấy ngưỡng độ đau trong nhóm kiểm soát trọng là khoảng 20g, và ngưỡng độ đau trong nhóm mô hình là 7,6g. So với nhóm đối chứng trọng, ngưỡng độ nhạy trong nhóm mô hình giảm đáng kể ($P < 0,01$). So với nhóm mô hình, tất cả các loại thuốc có thể làm tăng đáng kể ngưỡng độ nhạy của chuột viêm ($P < 0,01$). Ngưỡng đau của ví dụ 5- 0,1mg/kg và ví dụ 5- 0,3mg/kg là 13,7g và 23,2g, tương ứng. Mức tăng là 79,5% và 204,5% tương ứng, với sự phụ thuộc liều đáng kể (xem Fig.1).

4. Thảo luận

λ -Thức ăn từ rong là chất keo được chiết xuất từ thực vật thủy sinh, và có tác dụng kích thích dị ứng. Thức ăn từ rong đơn có thể gây viêm và gây đau. Trong thử nghiệm này, mô hình đau do thức ăn từ rong được thiết lập để quan sát những thay đổi của ngưỡng đau sau khi dùng thuốc kích thích KOR ở chuột, và để đánh giá tác dụng giảm đau của thuốc trên đau viêm bán cấp và cường độ của nó. Thử nghiệm đã sử dụng dụng cụ đo xúc giác electron để đo phản ứng của chuột với độ đau. Dụng cụ đo xúc giác electron (e-VF) sử dụng thiết kế ban đầu của Ugo Basile để đánh giá chuột và chuột dị ứng và dị giác. Công cụ tự động ghi lại thời gian kích thích và cường độ kích thích trên gia súc. Việc thiết kế lăng kính độc đáo giúp dễ dàng quan sát khu vực nuôi cấy của thử nghiệm động vật trong thí nghiệm. Trong quá trình phát hiện, thiết bị có thể cảm nhận động vật thử nghiệm để rút lại móng thử nghiệm, hoặc có thể được đánh giá bằng công tắc chân. Thiết lập vị trí tập trung hơn phù hợp hơn cho việc gây đau cục bộ và đo lường đau thần kinh.

5. Kết luận

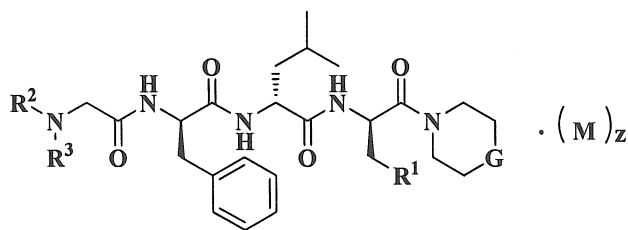
Hợp chất thử nghiệm có thể cải thiện đau viêm ở chuột phụ thuộc vào liều.

Trong toàn bộ phần mô tả và các điểm yêu cầu bảo hộ sau đây, trừ khi nội dung yêu cầu khác, từ “bao gồm” và các biến thể “gồm có” và “gồm” sẽ được hiểu theo hàm ý bao gồm số nguyên hoặc bước hoặc nhóm số nguyên hoặc bước đã nêu nhưng không loại trừ số nguyên hoặc bước hoặc nhóm số nguyên hoặc bước bất kỳ khác.

Việc dẫn chiếu đến ấn phẩm đã biết bất kỳ (hoặc thông tin thu được từ nó) hoặc vấn đề bất kỳ đã biết trong bản mô tả này, không được, và không nên được lấy là sự thừa nhận hoặc chấp nhận hoặc dạng gợi ý bất kỳ rằng ấn phẩm đã biết bất kỳ (hoặc thông tin thu được từ nó) hoặc vấn đề đã biết tạo ra một phần của kiến thức tổng quát thông thường trong lĩnh vực mà sang chế liên quan.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc chất hồi biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M là một axit vô cơ hoặc một axit hữu cơ;

G được chọn từ nhóm gồm O, -NR⁴ và -CR⁵R⁶;

R¹ được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, halogen, amino, nitro, hydroxy, xyano, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl, heteroaryl, -OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)OR⁷, -S(O)_mR⁷ và -NR⁸R⁹, trong đó alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R² được chọn từ nhóm gồm arylalkyl, xycloalkylalkyl và xycloalkyl, trong đó arylalkyl, xycloalkylalkyl và xycloalkyl mỗi nhóm độc lập được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, xycloalkyl và aryl;

R³ được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, haloalkyl, xycloalkyl, xycloalkyl alkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, -OR⁷, -C(O)R⁷ và C(O)OR⁷, trong đó alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkyl xycloalkyl, heteroxyclyl, alkyl heteroxyclyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl và heteroarylalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^4 được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, xycloalkyl, alkoxy, hydroxyalkyl, amino, alkoxycarbonyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-NR^8R^9$ và $-NHC(O)NR^8R^9$, trong đó alkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl;

mỗi trong số R^5 và R^6 được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkyl, alkoxy, hydroxy alkyl, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl, heteroaryl, $-OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)OR^7$, $-S(O)_mR^7$, $-NR^8R^9$ và $-NHC(O)NR^8R^9$, trong đó alkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl được thay thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nhóm được lựa chọn từ nhóm bao gồm alkyl, halogen, hydroxy, amin, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl;

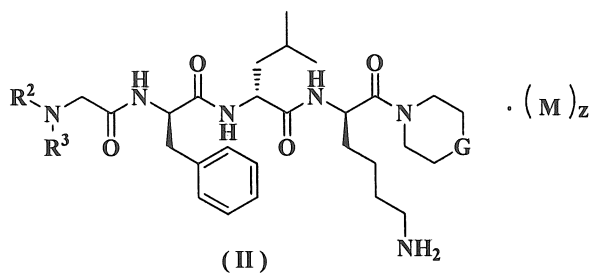
R^7 được lựa chọn từ nhóm gồm nguyên tử hydro, alkyl, amin, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó alkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl;

R^8 và R^9 mỗi gốc được chọn độc lập từ nhóm gồm nguyên tử hydro, alkyl, alkoxy, alkyl hydroxy, hydroxy, amin, alkoxycarbonyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl, trong đó alkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, mỗi trong số aryl và heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm gồm alkyl, halogen, hydroxy, amino, alkoxycarbonyl, nitro, xyano, alkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heterocyclyl, aryl và heteroaryl;

z là 0, 1, 2, 3 hoặc 4; và

m là 0, 1 hoặc 2.

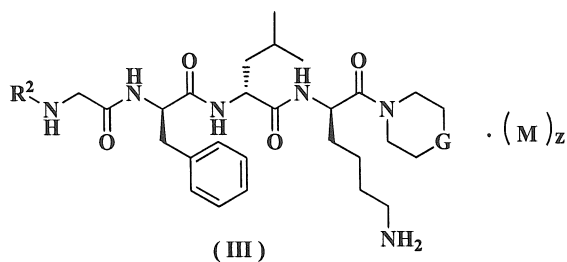
2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (II):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M, G, R², R³ và z được xác định trong điểm 1.

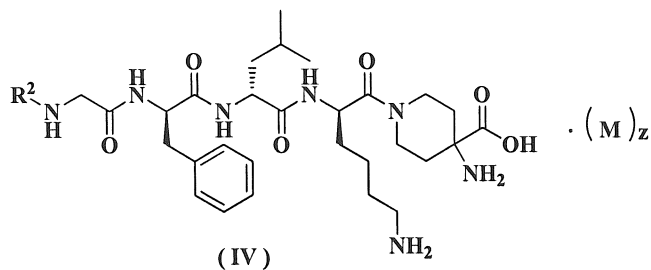
3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (III):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M, G, R² và z được xác định trong điểm 1.

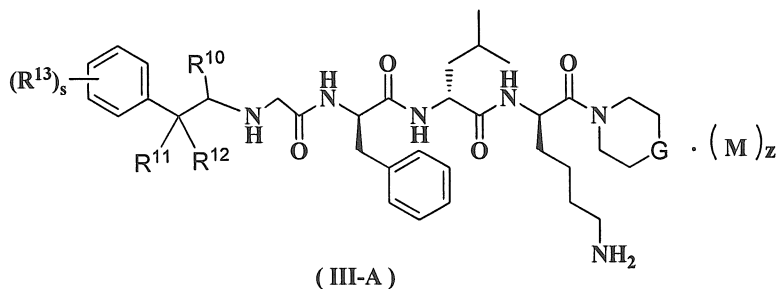
4. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (IV):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

M, R² và z được xác định trong điểm 1.

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó hợp chất là hợp chất có công thức (III-A):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

G là O hoặc CR^5R^6 ;

R^{10} được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

R^{11} và R^{12} là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi được lựa chọn độc lập từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

hoặc R^{11} và R^{12} được lấy cùng nhau để tạo thành một xycloalkyl;

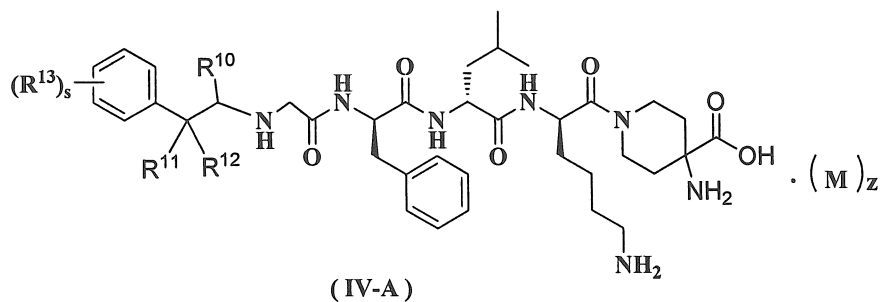
R^{13} được chọn từ nhóm gồm hydro, alkyl, haloalkyl, halogen, amino, nitro, xyano, hydroxy, alkoxy, haloalkoxy, hydroxyalkyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl và heteroaryl;

s là 0, 1 hoặc 2; và

R^5 đến R^6 , M và z được xác định trong điểm 1.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 5, trong đó G là CR^5R^6 và R^6 là như được xác định trong điểm 1.

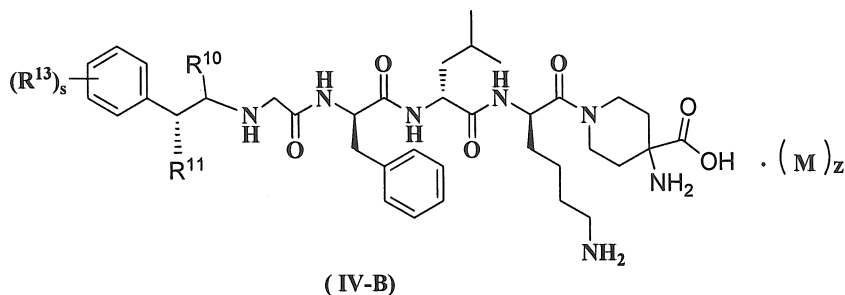
7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 6, trong đó hợp chất có công thức (IV -A):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^{10} đến R^{13} , M, z và được xác định trong điểm 6.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 7, trong đó hợp chất có công thức (IV -B):



hoặc chất hỗn biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

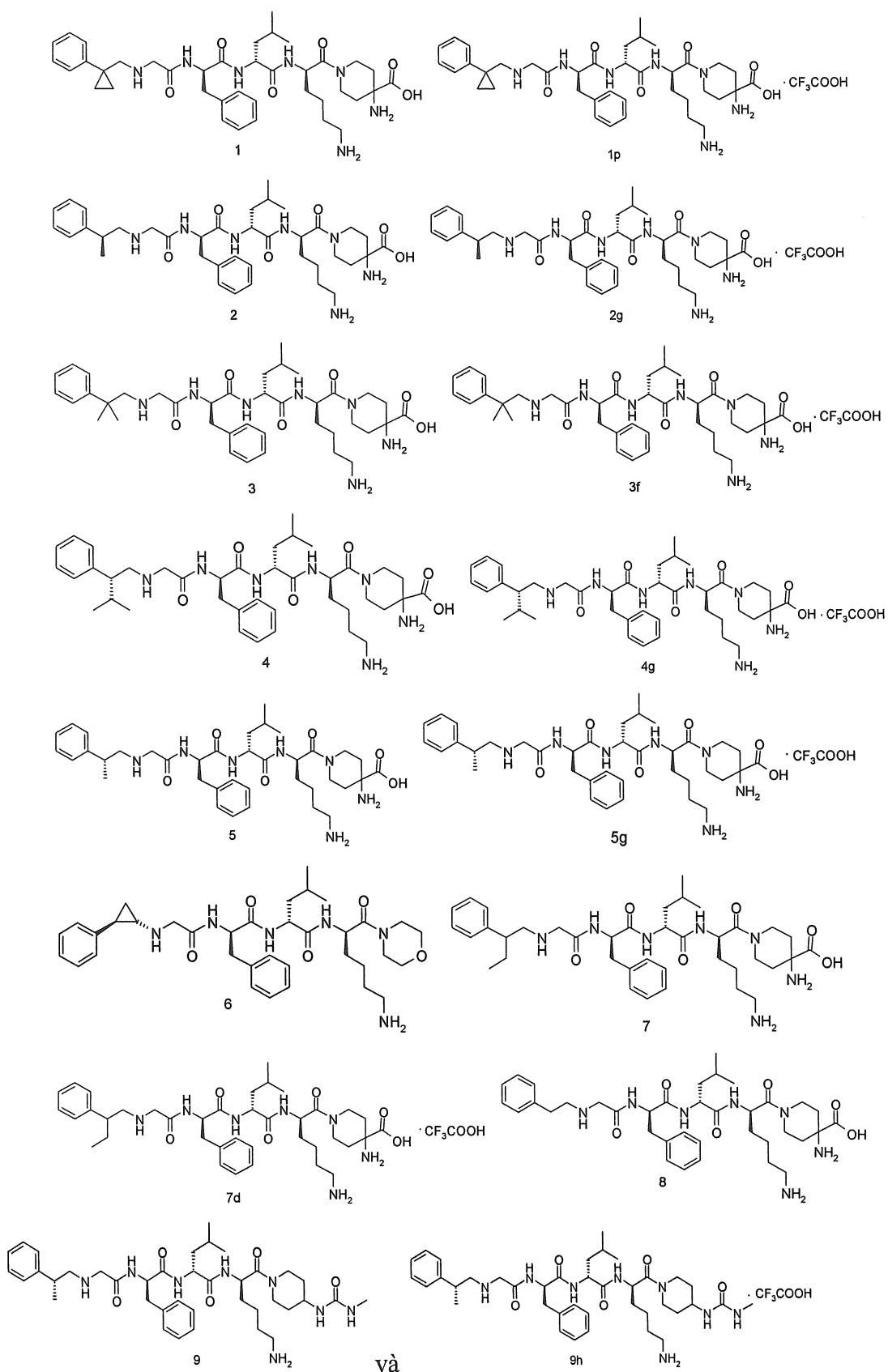
R^{10} đến R^{13} , M, z và được xác định trong điểm 6.

9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 8, trong đó z là 0 hoặc 1.

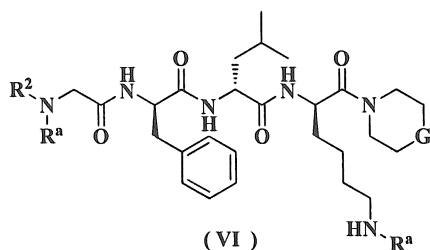
10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 9, M là axit hữu cơ.

11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 10, M là axit trifloaxetic.

12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 11, trong đó hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm:



13. Hợp chất có công thức (VI):



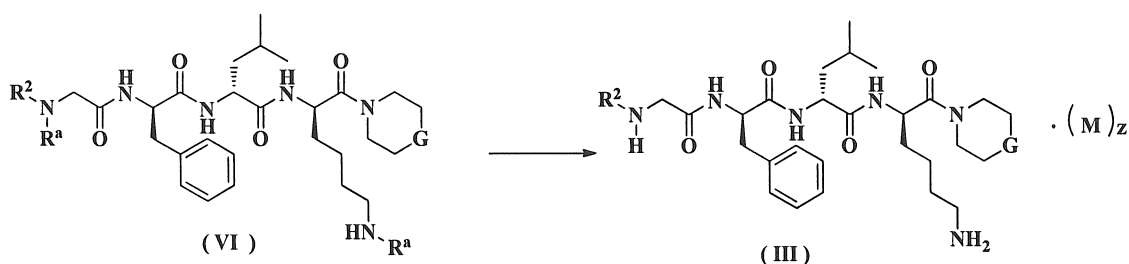
hoặc chất hồ biến, chất đồng phân không quang hoạt, chất triệt quang, chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, hoặc hỗn hợp, hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^a là nhóm bảo vệ amino; và

G và R^2 được xác định trong điểm 3.

14. Hợp chất có công thức (VI) theo điểm 13, trong đó R^a là t-butoxycarbonyl, 9-floenylmetoxycarbonyl, alyloxycarbonyl, tricloetoxycarbonyl, trimetylsilyloxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p-metylbenzensulfonyl, p-nitrobenzensulfonyl hoặc tert-butyl.

15. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) theo điểm 3, trong đó quy trình này bao gồm các bước:



loại bỏ nhóm bảo vệ R^a trên hợp chất có công thức (VI) trong điều kiện có tính axit để thu được hợp chất có công thức (III);

trong đó:

M, G, z và R^2 được xác định trong điểm 3, và R^a được xác định trong điểm 13.

16. Dược phẩm bao gồm lượng hợp chất có hiệu quả của công thức (I) theo điểm bất kỳ trong các điểm từ 1 đến 12 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược được dụng.

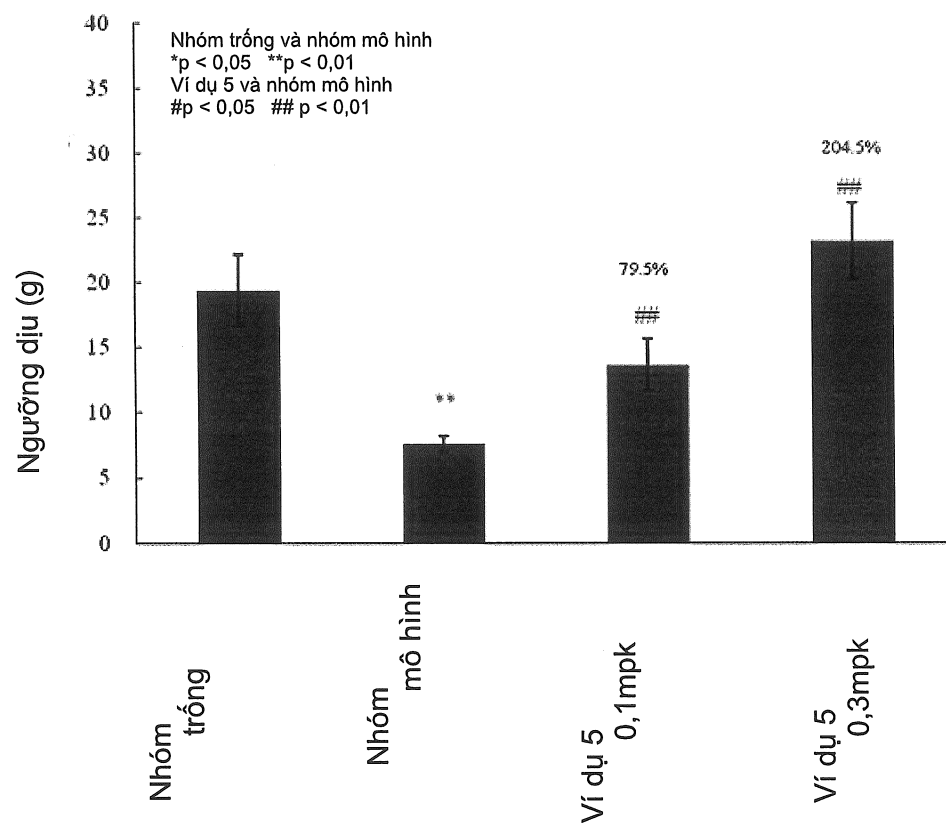


Fig.1