



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 471/08; A61K 31/439; A61P 31/04 (13) B

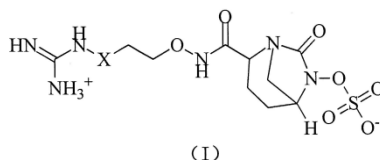


1-0034915

(21) 1-2019-00032 (22) 02/06/2017
(86) PCT/CN2017/086999 02/06/2017 (87) WO 2017/206947 07/12/2017
(30) 201610394846.7 03/06/2016 CN
(45) 27/03/2023 420 (43) 27/05/2019 374A
(73) QILU PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)
No.317, Xinluo Street, High Technical Zone Jinan, Shandong 250100, China
(72) HU, Boyu (CN); DING, Charles Z. (US); HUANG, Zhigang (CN); LIN, Ruibin (CN); XIAO, Minliang (CN); XIE, Jinsheng (CN); CHEN, Shuhui (US); LI, Cheng (CN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT ỨC CHẾ β -LACTAMAZA VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ức chế β -lactamaza và dược phẩm chứa hợp chất này. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất được biểu diễn bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

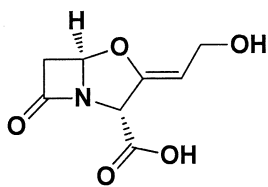
Sáng chế đề cập đến lớp mới của các chất ức chế β -lactamaza, cụ thể là hợp chất được biểu diễn bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

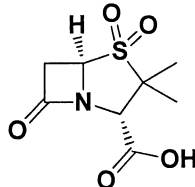
Các chất kháng sinh β -lactam đã được sử dụng trong nhiều hơn 70 năm và được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để điều trị nhiều bệnh lây nhiễm khác nhau. Tuy nhiên, với việc sử dụng rộng rãi và lạm dụng lớp thuốc này, hiện tượng kháng của vi khuẩn cũng gia tăng một cách nhanh chóng. Trong 20 năm qua, các bác sĩ phải đối mặt với tình trạng ngày càng tồi tệ, đó là, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong do các bệnh lây nhiễm vi khuẩn đang tăng lên nhanh chóng trong cộng đồng lẫn trong bệnh viện. Có hai chủng gây bệnh chính có khả năng kháng thuốc kháng sinh cao và đòi hỏi thuốc trị liệu mới. Một chủng là các chủng kháng đa thuốc (multidrug-resistant strain - MDR), chỉ vi khuẩn có khả năng kháng ba hoặc nhiều hơn ba lớp thuốc kháng khuẩn thường được sử dụng. Chủng kia là chủng cực kỳ kháng thuốc (extremely drug-resistant strain - XDR), chỉ vi khuẩn có khả năng kháng hầu hết tất cả các thuốc kháng khuẩn thường được sử dụng. 30-50% các lây nhiễm trong bệnh viện là do ESKAPE gây ra, mà bao gồm *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacter species*. Sáu lớp vi khuẩn trên đây bao hàm hầu hết các chủng MDR và XDR, gây hạn chế lớn cho việc lựa chọn tùy chọn điều trị của bác sĩ.

Có một số cơ chế thông qua đó vi khuẩn phát triển tính kháng thuốc kháng sinh β -lactam, một trong số các cơ chế chủ yếu là việc sản xuất các enzym có thể thủy phân vòng β -lactam và làm bất hoạt các thuốc kháng sinh. Vi khuẩn cũng có thể thay đổi một cách chọn lọc đích của các thuốc kháng sinh. Ví dụ, *Staphylococcus aureus* kháng methicillin đã phát triển tính kháng đa thuốc mà có liên quan đến việc sản xuất PBP_{2a} mới, sự tổng hợp PBP tăng, và

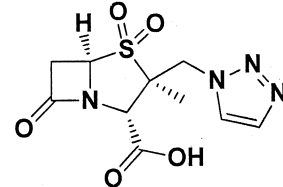
ái lực thuốc giảm. β -lactamaza có thể liên kết nhanh chóng với một số thuốc kháng sinh β -lactam kháng enzym nhất định, cho phép thuốc còn lại trong nền ngoại bào của bào chất và không đến được đích để gây ra tác dụng kháng khuẩn. Ngoài ra, màng ngoài của vi khuẩn G không dễ dàng thấm qua đối với một số thuốc kháng sinh β -lactam nhất định, dẫn đến tính kháng mức thấp không đặc hiệu. Cũng có một số hệ thải khỏi tế bào có hoạt tính trên màng bào chất của vi khuẩn, nhờ đó vi khuẩn thải bỏ thuốc khỏi tế bào một cách tích cực. Do đó, hỗn hợp của thuốc kháng sinh β -lactam và chất ức chế β -lactamaza là phương pháp hiệu quả nhất về mặt lâm sàng. Vi khuẩn có thể sản xuất nhiều loại β -lactamaza khác nhau, mà có thể được phân loại thành lớp A, B, C, và D theo trình tự axit amin và nucleotit của chúng. Lớp A, B, và D xúc tác sự thủy phân với serin làm vị trí hoạt hóa, và enzym lớp B phân cắt vòng bằng một hoặc nhiều hơn một nguyên tử kim loại ở vị trí hoạt hóa.



Axit clavulanic



Sulbactam



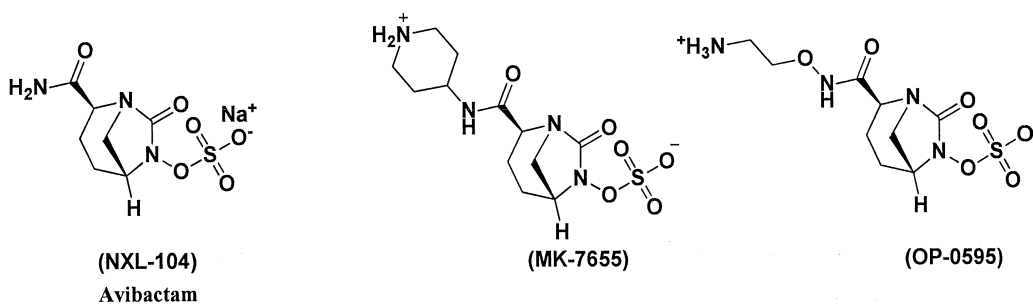
Tazobactam

Chất ức chế β -lactamaza có hoạt tính cao đã được biết rõ đầu tiên là kali clavulanat, và hỗn hợp của nó với amoxicillin đến nay vẫn đang rất hấp dẫn trên thị trường. Hai chất ức chế β -lactamaza quan trọng khác trên thị trường là sulbactam và tazobactam. Ba thuốc này có vòng β -lactam có hoạt tính cao trong cấu trúc của chúng nói chung, mà là vị trí hoạt hóa của các chất ức chế này. Mặc dù ba thuốc này hấp dẫn trên thị trường, phổ kháng khuẩn của chúng rất hẹp. Chúng chỉ tác động đến β -lactamaza lớp A và D, nhưng hoàn toàn không có hiệu quả đối với enzym lớp C và enzym KPC mà đóng vai trò quan trọng đáng kể trong enzym lớp A.

Vào tháng 2 năm 2015, FDA đã phê chuẩn chất ức chế β -lactamaza mới được gọi là avibactam (NXL-104). Thuốc này chứa cấu trúc vòng diazabicyclo

mới có phổ kháng khuẩn rộng hơn so với ba chất ức chế β -lactamaza thế hệ trước đây đã được mô tả ở trên. Tuy nhiên, avibactam có hoạt tính ức chế tốt kháng β -lactamaza lớp A nhưng có hoạt tính ức chế tương đối yếu kháng β -lactamaza lớp C.

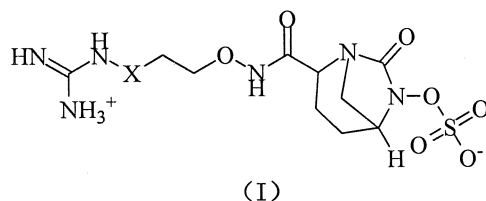
Chất ức chế diazabicyclic sẽ là khuynh hướng mới trong sự phát triển chất ức chế β -lactamaza, đặc biệt là đối với các thuốc mà có thể đạt được hoạt tính ức chế tốt hơn kháng cả β -lactamaza lớp A và lớp C mà vẫn đang có nhu cầu trên thị trường.



Hiện nay, hiện tượng kháng thuốc kháng sinh đã trở thành vấn đề sức khỏe trên toàn thế giới, và vi khuẩn kháng thuốc mới đang xuất hiện trên toàn thế giới. Với sự giảm tốc độ phát triển thuốc kháng sinh, việc điều trị kháng khuẩn lâm sàng đang trở nên ngày càng trầm trọng, và thậm chí là có trường hợp “không thuốc nào có sẵn”. Xét thấy điều này, có nhu cầu cấp bách để phát triển các chất ức chế β -lactamaza mới, an toàn và hiệu quả.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

X là O hoặc N(R₁);

R₁ được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, và aryl hoặc heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R;

R là F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂ hoặc COOH, hoặc R được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R';

R' là F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, COOH, Me, Et, CF₃, CHF₂, CH₂F, NHCH₃ hoặc N(CH₃)₂;

“hetero” là nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, được chọn từ nhóm bao gồm -C(=O)N(R)-, -N(R)-, -C(=NR)-, -S(=O)₂N(R)-, -S(=O)N(R)-, -O-, -S-, =O, =S, -O-N=, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂-, và -N(R)C(=O)N(R)-;

Trong trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp nêu trên, số lượng nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập bằng 1, 2 hoặc 3.

Theo một số phương án của sáng chế, R là F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, COOH, Me, Et, CF₃, CHF₂, CH₂F, NHCH₃, N(CH₃)₂ hoặc metoxy.

Theo một số phương án của sáng chế, X là O.

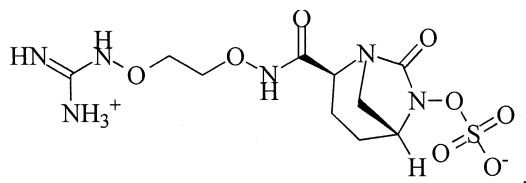
Theo một số phương án của sáng chế, R là F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, COOH, Me, Et, CF₃, CHF₂, CH₂F, NHCH₃, N(CH₃)₂ hoặc metoxy, các giá trị biến đổi khác là như được định nghĩa trên đây.

Theo một số phương án của sáng chế, X là O, các giá trị biến đổi khác là như được định nghĩa trên đây.

Các phương án khác của sáng chế thu được bằng cách kết hợp các giá trị biến đổi trên đây một cách tùy ý.

Theo một số phương án của sáng chế, hợp chất hoặc muối được dụng

của nó là:



Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm, chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong yêu cầu bảo hộ, và chất mang được dụng.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất hoặc muối được dụng của nó hoặc dược phẩm trong sản xuất chất ức chế β -lactamaza để điều trị sự lây nhiễm vi khuẩn.

Hiệu quả có lợi

Nhân gốc của hợp chất theo sáng chế đưa vào mạch bên mới của nhóm guanidinoxy trong vòng diazabicyclo. So với tình trạng kỹ thuật, nhóm này có nhiều vị trí liên kết hydro hơn, do đó có tính chất hóa lý tốt hơn như độ hòa tan trong nước. Mặt khác, việc đưa vào nhóm guanidinoxy làm cho pKa đạt đến giá trị 8,83, tương đối gần với pKa của nhóm amino (ví dụ pKa của nhóm amino nằm ở mạch bên tận cùng của lysin là 8,95) và nhỏ hơn nhiều so với pKa của nhóm guanidino (ví dụ pKa của arginin là 12,48), nhờ đó hợp chất có thể duy trì độ ổn định hóa học tốt. Dữ liệu thử nghiệm *in vitro* và *in vivo* cũng cho thấy rằng việc đưa vào nhóm guanidinoxy có thể làm cho hợp chất theo sáng chế ức chế được các β -lactamaza khác nhau, và hoạt tính kìm hãm vi khuẩn được tăng cường một cách rõ rệt. Trong tình trạng hiện nay khi mà có nhu cầu cấp thiết đối với nhiều thuốc lâm sàng mới để chống lại sự lây nhiễm ngày càng mạnh của vi khuẩn kháng thuốc, hợp chất theo sáng chế là loại thuốc đầy hứa hẹn để có thể giải quyết vấn đề này, thuốc này có thể thể hiện hiệu quả lâm sàng tốt hơn trong lâm sàng.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig. 1 thể hiện kết quả thử nghiệm trên chủng *Klebsiella pneumoniae* sản xuất KPC β -lactamaza.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa và mô tả

Trừ khi được nêu khác đi, trong bản mô tả này, các thuật ngữ và cụm từ sau được dự định là có các nghĩa sau. Thuật ngữ hoặc cụm từ cụ thể không nên được xem là không xác định hoặc không rõ ràng khi không có định nghĩa cụ thể, mà cần phải được hiểu theo nghĩa thông thường. Khi tên thương mại xuất hiện trong bản mô tả này, nó dự định để chỉ sản phẩm tương ứng hoặc thành phần hoạt tính của nó. Thuật ngữ "dược dụng" được sử dụng ở đây đối với các hợp chất, vật liệu, chế phẩm, và/hoặc dạng liều lượng, mà thích hợp để sử dụng tiếp xúc với mô của người và động vật trong phạm vi của đánh giá y khoa đáng tin cậy, không có độc tính dư, tình trạng kích ứng, phản ứng dị ứng hoặc các vấn đề hoặc biến chứng khác, tương xứng với tỷ lệ lợi ích/rủi ro hợp lý.

Thuật ngữ "muối dược dụng" chỉ muối của hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng cách cho hợp chất có phần tử thể cụ thể theo sáng chế phản ứng với axit hoặc bazơ tương đối không độc. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối axit, muối cộng bazơ có thể thu được bằng cách đưa dạng trung tính của hợp chất tiếp xúc với lượng đủ của bazơ trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi thích hợp. Muối cộng bazơ dược dụng bao gồm muối của natri, kali, canxi, amoni, amin hữu cơ hoặc magie hoặc các muối tương tự. Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm chức tương đối bazơ, muối cộng axit có thể thu được bằng cách đưa dạng trung tính của hợp chất tiếp xúc với lượng đủ của axit trong dung dịch tinh khiết hoặc dung môi thích hợp. Ví dụ về muối cộng axit dược dụng bao gồm muối axit vô cơ, trong đó axit vô cơ bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit cacbonic, bicarbonat, axit phosphoric, monohydro phosphat, dihydro phosphat, axit sulfuric, hydro sulfat, axit hydroiodic, axit phosphorơ, và các axit tương tự; và muối của axit hữu cơ,

trong đó axit hữu cơ bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit isobutyric, axit maleic, axit malonic, axit benzoic, axit succinic, axit suberic, axit fumaric, axit lactic, axit mandelic, axit phthalic, axit benzensulfonic, axit *p*-toluensulfonic, axit citric, axit tartaric, và axit metansulfonic, và các axit tương tự; và muối của axit amin (như arginin và các axit amin tương tự), và muối của axit hữu cơ như axit glucuronic và các axit tương tự (tham khảo Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science 66: 1-19 (1977)). Một số hợp chất cụ thể nhất định theo sáng chế chứa cả nhóm chức bazơ và axit có thể được biến đổi thành muối cộng bazơ hoặc axit bất kỳ.

Tốt hơn là, thông qua việc đưa muối tiếp xúc với bazơ hoặc axit theo cách thông thường, sau đó, phân tách hợp chất gốc, dạng trung tính của hợp chất nhờ đó được tái sinh. Sự khác nhau giữa dạng gốc của hợp chất và các dạng muối khác nhau của nó nằm ở các tính chất vật lý cụ thể, như độ hòa tan khác nhau trong dung môi phân cực.

"Muối được dụng" được sử dụng ở đây thuộc về dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế, trong đó, hợp chất gốc được cải biến bằng cách tạo thành muối với axit hoặc bazơ. Ví dụ về muối được dụng bao gồm, nhưng không giới hạn ở, muối của axit vô cơ hoặc axit hữu cơ của gốc bazơ như amin, muối kim loại kiềm hoặc muối hữu cơ của gốc axit như axit carboxylic, và các axit tương tự. Muối được dụng bao gồm muối không độc thông thường hoặc muối amoni bậc bốn của hợp chất gốc, như muối được tạo thành bởi axit vô cơ không độc hoặc axit hữu cơ. Muối không độc thông thường bao gồm, nhưng không giới hạn ở muối thu được từ axit vô cơ và axit hữu cơ, trong đó axit vô cơ hoặc axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit 2-axetoxybenzoic, axit 2-hydroxyetansulfonic, axit axetic, axit ascorbic, axit benzensulfonic, axit benzoic, bicarbonat, axit cacbonic, axit citric, axit edetic, axit etandisulfonic, axit etansulfonic, axit fumaric, glucoheptoza, axit gluconic, axit glutamic, axit glycolic, axit bromhydric, axit clohydric, hydroiodua, hydroxyl, hydroxynaphtalen, axit isethionic, axit lactic, lactoza, axit dodexyl sulfonic,

axit maleic, axit malic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit nitric, axit oxalic, axit pamoic, axit pantothenic, axit phenylaxetic, axit phosphoric, axit polygalactanal, axit propionic, axit salixylic, axit stearic, axit subaxetic, axit succinic, axit sulfamic, axit sulfanilic, axit sulfuric, tannin, axit tartric và axit *p*-toluensulfonic.

Muối được dụng theo sáng chế có thể được điều chế từ hợp chất gốc chứa gốc axit hoặc bazơ bằng phương pháp hóa học thông thường. Nhìn chung, muối này có thể được điều chế bằng cách cho dạng axit hoặc bazơ tự do của hợp chất phản ứng với lượng tỷ lệ của bazơ hoặc axit thích hợp trong nước hoặc dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng. Nhìn chung, môi trường không phải dạng nước như ete, etyl axetat, etanol, isopropanol hoặc axetonitril được ưu tiên.

Ngoài dạng muối, hợp chất được đề xuất theo sáng chế cũng tồn tại ở dạng tiền dược chất. Tiền dược chất của hợp chất được mô tả ở đây là hợp chất mà dễ dàng trải qua sự thay đổi hóa học trong điều kiện sinh lý để biến đổi thành hợp chất theo sáng chế. Ngoài ra, tiền dược chất có thể được biến đổi thành hợp chất theo sáng chế bằng phương pháp hóa học hoặc hóa sinh trong môi trường *in vivo*.

Một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không được solvat hóa hoặc dạng được solvat hóa, kể cả dạng được hydrat hóa. Nhìn chung, dạng được solvat hóa là tương đương với dạng không được solvat hóa, và cả hai dạng này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Một số hợp chất nhất định theo sáng chế có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng (tâm quang học) hoặc liên kết đôi. Tất cả các raxemat, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân dị hình và chất đồng phân riêng lẻ đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Trừ khi được nêu khác đi, cấu hình tuyệt đối của nguyên tử cacbon không đối xứng được biểu diễn bằng liên kết liền nét hình nêm () và liên kết

đứt nét hình nêm (), đường lượn sóng () là liên kết liên nét hình nêm () hoặc liên kết đứt nét hình nêm (), và cấu hình tương đối của nguyên tử cacbon không đối xứng được biểu diễn bằng liên kết liên nét thẳng () và liên kết đứt nét thẳng (). Khi hợp chất được mô tả ở đây chứa liên kết đôi dạng olefin hoặc các tâm không đối xứng dị hình khác, chất đồng phân dị hình *E* và *Z* được bao gồm trừ khi được nêu khác đi. Tương tự, tất cả các dạng tautome đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Hợp chất theo sáng chế có thể có dạng đồng phân lập thể hoặc dị hình đặc thù. Sáng chế dự tính tất cả các hợp chất như vậy, bao gồm chất đồng phân *cis* và *trans*, chất đồng phân đối ảnh (-)- và (+), chất đồng phân đối ảnh (*R*)- và (*S*), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân (*D*), chất đồng phân (*L*), và hỗn hợp racemic và các hỗn hợp khác, ví dụ, hỗn hợp được làm giàu chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang, tất cả các dạng này đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Phần tử thế như alkyl có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng bổ sung. Tất cả các chất đồng phân này và hỗn hợp của chúng đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Tùy ý, chất đồng phân (*R*)- và (*S*) có hoạt tính, hoặc chất đồng phân *D* và *L* có thể được điều chế bằng cách sử dụng tổng hợp không đối xứng hoặc các chất phản ứng không đối xứng hoặc các kỹ thuật thông thường khác. Nếu một loại chất đồng phân đối ảnh của hợp chất nhất định theo sáng chế cần phải thu được, thì chất đồng phân đối ảnh tinh khiết mong muốn có thể thu được bằng cách tổng hợp không đối xứng hoặc tác động tạo dẫn xuất của nhóm hỗ trợ không đối xứng sau đó là phân tách hỗn hợp đồng phân không đối quang thu được và phân cắt nhóm hỗ trợ. Theo cách khác, khi phân tử chứa nhóm chức bazơ (như amino) hoặc nhóm chức axit (như carboxyl), hợp chất phản ứng với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học thích hợp để tạo thành muối của chất đồng phân không đối quang mà sau đó được cho qua phân giải đồng phân không đối quang thông qua phương pháp thông thường trong lĩnh vực để tạo ra chất đồng phân đối ảnh tinh khiết. Ngoài ra, chất đồng phân đối ảnh và chất

đồng phân không đối quang nhìn chung được tách riêng thông qua sắc ký mà sử dụng pha tĩnh không đối xứng và tùy ý kết hợp với phương pháp dẫn xuất hóa học (ví dụ, carbamat được tạo ra từ amin).

Hợp chất theo sáng chế có thể chứa tỷ lệ không tự nhiên của chất đồng vị nguyên tử ở một hoặc nhiều hơn một nguyên tử tạo nên hợp chất. Ví dụ, hợp chất có thể được đánh dấu phóng xạ bằng chất đồng vị phóng xạ, như triti (^3H), iot-125 (^{125}I) hoặc C-14 (^{14}C). Tất cả các biến đổi đồng vị của hợp chất theo sáng chế, dù là có hoạt tính phóng xạ hay không, đều được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "chất mang dược dụng" chỉ tác nhân hoặc môi trường chất mang bất kỳ có khả năng phân phối lượng hữu hiệu của chất có hoạt tính theo sáng chế, không cản trở hoạt tính sinh học của chất có hoạt tính và không có tác dụng phụ gây độc đến vật chủ hoặc bệnh nhân. Chất mang đại diện bao gồm nước, dầu, thực vật và khoáng chất, nền dạng kem, nền dạng thuốc lỏng, nền thuốc mỡ và các dạng tương tự. Nền này bao gồm chất tạo huyền phù, chất làm đặc, chất tăng cường tính thấm và các chất tương tự. Các chế phẩm của chúng là đã biết rõ với chuyên gia trong lĩnh vực mỹ phẩm hoặc lĩnh vực dược phẩm dùng khu trú. Thông tin bổ sung về chất mang có thể được tham khảo trong ấn phẩm Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed, Lippincott, Williams & Wilkins (2005), nội dung của tài liệu này được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn.

Thuật ngữ "tá dược" nhìn chung chỉ chất mang, chất pha loãng và/hoặc môi trường cần thiết để tạo công thức dược phẩm hữu hiệu.

Đối với thuốc hoặc tác nhân có hoạt tính dược lý, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hoặc "lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu" chỉ lượng không độc nhưng đủ để đạt được tác dụng mong muốn của thuốc hoặc chất. Đối với dạng liều lượng qua đường miệng theo sáng chế, "lượng hữu hiệu" của chất có hoạt tính trong chế phẩm chỉ lượng cần để đạt được tác dụng mong muốn khi kết hợp với chất

có hoạt tính khác trong chế phẩm. Lượng hữu hiệu thay đổi theo từng người và được xác định tùy thuộc vào độ tuổi và tình trạng chung của người nhận cũng như chất có hoạt tính cụ thể. Lượng hữu hiệu thích hợp trong từng trường hợp có thể được xác định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này dựa trên thử nghiệm thông thường.

Thuật ngữ "thành phần hoạt tính", "chất trị liệu", "chất có hoạt tính" hoặc "tác nhân có hoạt tính" chỉ thực thể hóa học có thể điều trị một cách hiệu quả rối loạn, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đã được nhắm tới.

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc điều kiện tiếp theo có thể xảy ra nhưng không nhất thiết, thuật ngữ này bao gồm trường hợp trong đó sự kiện hoặc điều kiện xảy ra và trường hợp trong đó sự kiện hoặc điều kiện không xảy ra.

Thuật ngữ "được thế" nghĩa là một hoặc nhiều hơn một nguyên tử hydro trên nguyên tử cụ thể được thế bằng phần tử thế, bao gồm đoteri và biến thể hydro, miễn là hóa trị của nguyên tử cụ thể là bình thường và hợp chất được thế là ổn định. Khi phần tử thế là oxo (tức là =O), điều này có nghĩa là hai nguyên tử hydro được thế. Các vị trí trên vòng thơm có thể không được thế bằng oxo. Thuật ngữ "tùy ý được thế" nghĩa là nguyên tử có thể được thế bằng phần tử thế hay không, trừ khi được nêu khác đi, loại và số lượng phần tử thế có thể tùy ý miễn là có thể thực hiện được về mặt hóa học.

Khi giá trị biến đổi bất kỳ (như R) xuất hiện trong thành phần hoặc cấu trúc của hợp chất nhiều hơn một lần, định nghĩa của giá trị biến đổi này ở mỗi lần xuất hiện là độc lập. Do đó, ví dụ, nếu nhóm được thế bằng 0-2 R, nhóm này có thể tùy ý được thế bằng lên đến hai R, trong đó định nghĩa của R ở mỗi lần xuất hiện là độc lập. Hơn nữa, tổ hợp của phần tử thế và/hoặc biến thể của nó chỉ được cho phép khi tổ hợp này tạo ra hợp chất ổn định.

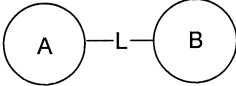
Khi số lượng nhóm liên kết bằng 0, như $-(CRR)_0-$, điều này có nghĩa là nhóm liên kết là liên kết đơn.

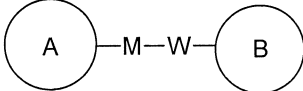
Khi một trong các giá trị biến đổi là liên kết đơn, điều này có nghĩa là hai nhóm được liên kết bởi liên kết đơn được nối trực tiếp. Ví dụ, khi L trong A-L-Z là liên kết đơn, cấu trúc của A-L-Z thực tế là A-Z.

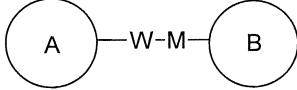
Khi phần tử thế là trống, điều này có nghĩa là phần tử thế không tồn tại. Ví dụ, khi X là trống trong A-X, cấu trúc của A-X thực tế là A. Khi phần tử thế có khả năng gắn với nhiều hơn một nguyên tử trên vòng, phần tử thế này có thể được liên kết với nguyên tử bất kỳ của vòng. Ví dụ, đơn vị cấu trúc



nghĩa là phần tử thế R có thể nằm ở vị trí bất kỳ trên xyclohexyl hoặc xyclohexadien. Khi phần tử thế được liệt kê không biểu thị nó được liên kết với nhóm cần được thế bởi nguyên tử nào, thì phần tử thế này có thể được liên kết bởi nguyên tử bất kỳ của nó. Ví dụ, khi pyridyl đóng vai trò làm phần tử thế, nó có thể được liên kết với nhóm cần được thế bởi nguyên tử cacbon bất kỳ trên vòng pyridin. Khi nhóm liên kết được liệt kê không biểu thị hướng liên kết, hướng liên kết này là tùy ý, ví dụ, nhóm liên kết

L chứa trong  là -MW-, thì, -MW- có thể liên kết với vòng

A và vòng B để tạo thành  theo hướng giống như thứ

tự đọc từ trái qua phải, và tạo thành  theo hướng trái với thứ tự đọc từ trái qua phải. Tổ hợp của nhóm liên kết, phần tử thế và/hoặc biến thể của nó chỉ được cho phép khi tổ hợp như vậy có thể tạo ra hợp chất ổn định.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "hetero" là nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại (ví dụ, nhóm nguyên tử chứa nguyên tử khác loại), bao gồm nguyên tử ngoại trừ cacbon (C) và hydro (H) và nhóm nguyên tử chứa nguyên tử khác loại nêu trên, ví dụ, bao gồm oxy (O), nitơ (N), lưu huỳnh (S), silic (Si), germani (Ge), nhôm (Al), bo (B), -O-, -S-, =O, =S,

-C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O), -S(=O)₂-, và nhóm bao gồm -C(=O)N(H)-, -N(H)-, -C(=NH)-, -S(=O)₂N(H)- và -S(=O)N(H)-, mỗi trong số này tùy ý được thế.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "vòng" chỉ xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, aryl hoặc heteroaryl được thế hoặc không được thế. Vòng bao gồm vòng đơn, tổ hợp vòng, vòng xoắn, vòng ngưng tụ hoặc vòng được tạo cầu. Số lượng nguyên tử trên vòng thường được xác định dưới dạng số lượng thành phần của vòng, ví dụ, "vòng có từ 5 đến 7 cạnh" nghĩa là từ 5 đến 7 nguyên tử được sắp xếp trên vòng. Trừ khi được nêu khác đi, vòng tùy ý chứa từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại. Do đó, "vòng có từ 5 đến 7 cạnh" bao gồm, ví dụ, phenyl, pyridinyl và piperidinyl; mặt khác, thuật ngữ "vòng heteroxycloalkyl có từ 5 đến 7 cạnh" bao gồm pyridyl và piperidinyl, nhưng loại trừ phenyl. Thuật ngữ "vòng" cũng bao gồm hệ vòng chứa ít nhất một vòng, trong đó mỗi vòng độc lập đáp ứng định nghĩa nêu trên.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "dị vòng" hoặc "heteroxyclo" chỉ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng ổn định chứa nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, mà có thể là no, chưa no một phần hoặc chưa no (thơm) và có thể chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 vòng nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O và S, trong đó bất kỳ trong số dị vòng nêu trên có thể được ngưng tụ với vòng benzen để tạo thành vòng hai vòng. Các nguyên tử khác loại như nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, NO và S(O)_p, p bằng 1 hoặc 2). Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc các phần tử thế khác đã được định nghĩa trong bản mô tả này). Dị vòng có thể được gắn với nhóm đối xứng của nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon bất kỳ để tạo thành cấu trúc ổn định. Nếu hợp chất thu được là ổn định, thì dị vòng được mô tả ở đây có thể có sự thế ở vị trí cacbon hoặc nitơ. Nguyên tử nitơ trên dị vòng này tùy ý được thế bốn bậc. Theo phương án được ưu tiên, khi tổng số lượng nguyên tử S và O của

dị vòng lớn hơn 1, thì nguyên tử khác loại không liên kề với nhau. Theo phương án được ưu tiên khác, tổng số lượng nguyên tử S và O của dị vòng không lớn hơn 1. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "nhóm dị vòng thơm" hoặc "heteroaryl" chỉ vòng thơm dị vòng đơn vòng hoặc hai vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh hoặc hai vòng có 7, 8, 9 hoặc 10 cạnh ổn định chứa nguyên tử cacbon và 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại của vòng độc lập được chọn từ N, O và S. Nguyên tử nitơ có thể được thế hoặc không được thế (tức là, N hoặc NR, trong đó R là H hoặc các phần tử thế khác đã được định nghĩa trong bản mô tả này). Các nguyên tử khác loại nitơ và lưu huỳnh có thể tùy ý được oxy hóa (tức là, NO và S(O)_p, p bằng 1 hoặc 2). Cần phải lưu ý rằng tổng số lượng nguyên tử S và O của dị vòng thơm không lớn hơn một. Vòng được tạo cầu cũng được bao gồm trong định nghĩa của dị vòng. Vòng được tạo cầu được tạo thành khi một hoặc nhiều hơn một nguyên tử (tức là, C, O, N hoặc S) liên kết với hai nguyên tử cacbon hoặc nitơ không liên kề. Vòng được tạo cầu được ưu tiên bao gồm, nhưng không giới hạn ở một nguyên tử cacbon, hai nguyên tử cacbon, một nguyên tử nitơ, hai nguyên tử nitơ và một nhóm cacbon-nitơ. Cần phải lưu ý rằng cầu nối luôn biến vòng một vòng thành vòng ba vòng. Trong vòng được tạo cầu, phần tử thế trên vòng cũng có thể có mặt trên cầu nối.

Ví dụ về hợp chất dị vòng bao gồm, nhưng không giới hạn ở: acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzomercaptofuranyl, benzomercaptophenyl, benzoxazolyl, benzoxazoliny, benzothiazolyl, benzotriazolyl, benzotetrazolyl, benzoisoxazolyl, benzoisothiazolyl, benzoimidazoliny, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carboliny, chromanyl, chromen, cinnoliny, decahydroquinoliny, 2H,6H-1,5,2-dithiaziny, dihydrofuro[2,3-b]tetrahydrofuranyl, furanyl, furazany, imidazolidiny, imidazoliny, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolenyl, indoliny, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isoindoliny, isoquinoliny, isothiazolyl, isoxazolyl, metylendioxyphenyl, morpholiny, naphthyridiny, octahydro-isoquinoliny, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl,

1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolidinyl, oxazolyl, hydroxindolyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenazin, phenothiazin, benzoxanthinyl, phenoloxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, piperidonyl, 4-piperidonyl, piperonyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyrido-oxazolyl, pyrido-imidazolyl, pyrido-thiazolyl, pyridinyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, 2*H*-pyrolyl, pyrolyl, quinazoliny, quinoliny, 4*H*-quinoliziny, quinoxaliny, quinuclidiny, tetrahydrofurany, tetrahydroisoquinoliny, tetrahydroquinoliny, tetrazolyl, 6*H*-1,2,5-thiadiaziny, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thianthrenyl, thiazolyl, isothiazolylthienyl, thienyl, thieno-oxazolyl, thieno-thiazolyl, thieno-imidazolyl, thienyl, triazinyl, 1*H*-1,2,3-triazolyl, 2*H*-1,2,3-triazolyl, 1*H*-1,2,4-triazolyl, 4*H*-1,2,4-triazolyl, và xanthenyl. Cũng được bao gồm là hợp chất vòng ngưng tụ và hợp chất spiro.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "hydrocarbyl" hoặc các từ khu biệt của nó (ví dụ alkyl, alkenyl, alkynyl, và aryl, v.v.), một mình hoặc là một phần của phân tử thể khác, chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Chúng có thể no hoàn toàn (ví dụ alkyl), chưa no một lần hoặc chưa no nhiều lần (ví dụ alkenyl, alkynyl, và aryl), có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần, có thể có hóa trị một (ví dụ metyl), hóa trị hai (ví dụ metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ metenyl), cũng có thể bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc nhóm đa hóa trị, có số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ (ví dụ, C₁-C₁₂ biểu thị 1 đến 12 nguyên tử cacbon, C₁₋₁₂ được chọn từ C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂; C₃₋₁₂ được chọn từ C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ và C₁₂). Thuật ngữ "hydrocarbyl" bao gồm, nhưng không giới hạn ở hydrocarbyl béo và hydrocarbyl thơm. Hydrocarbyl béo bao gồm hydrocarbyl thẳng và vòng, cụ thể bao gồm, nhưng không giới hạn ở alkyl, alkenyl, và alkynyl. Hydrocarbyl thơm bao gồm, nhưng không giới hạn ở hydrocarbyl thơm có từ 6 đến 12 cạnh như phenyl, naphtyl và các nhóm tương tự. Theo một số phương án, thuật ngữ "hydrocarbyl" chỉ nhóm mạch thẳng hoặc mạch nhánh

hoặc tổ hợp của chúng mà có thể no hoàn toàn, chưa no một lần hoặc chưa no nhiều lần, và có thể bao gồm nhóm hóa trị hai hoặc nhóm đa hóa trị. Ví dụ về nhóm hydrocarbyl no bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, *tert*-butyl, isobutyl, *sec*-butyl, xyclohexyl, (xyclohexyl)metyl, xyclopropylmetyl, và chất đồng đẳng hoặc chất đồng phân của *n*-amyl, *n*-hexyl, *n*-heptyl, *n*-octyl và các nhóm nguyên tử khác. Hydrocarbyl chưa no có một hoặc nhiều hơn một liên kết đôi hoặc liên kết ba. Ví dụ về alkyl chưa no bao gồm, nhưng không giới hạn ở, vinyl, 2-propenyl, butenyl, crotyl, 2-isopentenyl, 2-(butadienyl), 2,4-pentadienyl, 3-(1,4-pentadienyl), etynyl, 1- và 3-propynyl, 3-butynyl, và các chất đồng đẳng và chất đồng phân bậc cao hơn.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "heterohydrocarbyl" hoặc các từ khu biệt của nó (như heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, và heteroaryl, v.v.), một mình hoặc là một phần của phân tử thế khác, chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh hoặc vòng ổn định hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng, có số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo một số phương án, thuật ngữ "heteroalkyl" một mình hoặc kết hợp với thuật ngữ khác chỉ gốc hydrocacbon mạch thẳng, mạch nhánh ổn định hoặc tổ hợp của chúng có số lượng nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ và ít nhất một nguyên tử khác loại. Theo phương án cụ thể, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được thế bốn bậc. Nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại có thể nằm ở vị trí bên trong bất kỳ của heterohydrocarbyl, bao gồm vị trí ở đó hydrocarbyl gắn với phần còn lại của phân tử. Nhưng các thuật ngữ "alkoxy", "alkylamino" và "alkylthio" (hoặc thioalkyl) được sử dụng theo nghĩa thông thường và chỉ nhóm alkyl được nối với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử oxy, amino hoặc nguyên tử lưu huỳnh, một cách tương ứng. Các ví dụ bao gồm, nhưng không giới hạn ở, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2$,

-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ và -CH=CH-N(CH₃)-CH₃. Có thể có mặt lên đến hai nguyên tử khác loại nối tiếp, như, -CH₂-NH-OCH₃.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "xyclohydrocarbyl", "heteroxyclohydrocarbyl" hoặc các từ khu biệt của nó (như aryl, heteroaryl, xycloalkyl, heteroxycloalkyl, xycloalkenyl, heteroxycloalkenyl, xycloalkynyl, heteroxycloalkynyl, v.v.) một mình hoặc kết hợp với thuật ngữ khác chỉ "hydrocarbyl" hoặc "heterohydrocarbyl" được tạo vòng. Ngoài ra, đối với heterohydrocarbyl hoặc heteroxyclohydrocarbyl (ví dụ heteroalkyl, và heteroxycloalkyl), một nguyên tử khác loại có thể chiếm vị trí ở đó dĩ vòng gắn với vị trí của phần còn lại của phân tử. Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopentyl, xyclohexyl, 1-xyclohexenyl, 3-xyclohexenyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự. Ví dụ không giới hạn về heteroxycloalkyl bao gồm 1-(1,2,5,6-tetrahydropyridyl), 1-piperidiny, 2-piperidiny, 3-piperidiny, 4-morpholiny, 3-morpholiny, tetrahydrofuran-2-yl, tetrahydrofuran-3-yl, tetrahydro-thiophen-2-yl, tetrahydro-thiophen-3-yl, 1-piperazinyl và 2-piperazinyl.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "alkyl" chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc mạch nhánh, có thể được thế một lần (ví dụ -CH₂F) hoặc được thế nhiều lần (ví dụ -CF₃), có thể có hóa trị một (ví dụ metyl), hóa trị hai (ví dụ metylen) hoặc đa hóa trị (ví dụ metenyl). Ví dụ về alkyl bao gồm metyl (Me), etyl (Et), propyl (như *n*-propyl và isopropyl), butyl (như *n*-butyl, isobutyl, *s*-butyl, *t*-butyl), pentyl (như *n*-pentyl, isopentyl, neopentyl) và các nhóm tương tự.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "alkenyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một liên kết đôi cacbon-cacbon ở vị trí bất kỳ trên mạch, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Ví dụ về alkenyl bao gồm etenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl, butadienyl, pentadienyl, hexadienyl, và các nhóm tương tự.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "alkynyl" chỉ nhóm alkyl có một hoặc nhiều hơn một liên kết ba cacbon-cacbon ở vị trí bất kỳ trên mạch, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Ví dụ về alkynyl bao gồm etynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl, và các nhóm tương tự.

Trừ khi được nêu khác đi, xycloalkyl bao gồm hydrocarbyl vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ, và nguyên tử cacbon bất kỳ là no, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Ví dụ về xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopropyl, norbornanyl, [2,2,2]bixyclooctan, [4,4,0]bixyclodecanyl và các nhóm tương tự.

Trừ khi được nêu khác đi, xycloalkenyl bao gồm hydrocarbyl vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ có một hoặc nhiều hơn một liên kết đơn cacbon-cacbon chưa no ở vị trí bất kỳ trên vòng, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị. Ví dụ về xycloalkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, xyclopentenyl, xyclohexenyl và các nhóm tương tự.

Trừ khi được nêu khác đi, xycloalkynyl bao gồm hydrocarbyl vòng hoặc đa vòng ổn định bất kỳ có một hoặc nhiều liên kết ba cacbon-cacbon ở vị trí bất kỳ trên vòng, có thể được thế một lần hoặc được thế nhiều lần, và có thể có hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "halo" hoặc "halogen" một mình hoặc là một phần của phần tử thế khác chỉ nguyên tử flo, clo, brom hoặc iot. Ngoài ra, thuật ngữ "haloalkyl" được dự định bao gồm monohaloalkyl và polyhaloalkyl. Ví dụ, thuật ngữ "halo(C₁-C₄)alkyl" được dự định bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, 2,2,2-trifloetyl, 4-clobutyl, 3-brompropyl và các nhóm tương tự. Ví dụ về haloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở triflometyl, triclometyl, pentaflloetyl và pentacloetyl.

Thuật ngữ "alkoxy" là alkyl bất kỳ được xác định trên đây có số lượng

nguyên tử cacbon đã được chỉ rõ được gắn bởi cầu oxy. Trừ khi được nêu khác đi, C₁₋₆ alkoxy bao gồm C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ và C₆ alkoxy. Ví dụ về alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, *n*-propoxy, isopropoxy, *n*-butoxy, *sec*-butoxy, *tert*-butoxy, *n*-pentyloxy và *S*-pentyloxy.

Trừ khi được nêu khác đi, thuật ngữ "aryl" chỉ phần tử thể thơm chưa no nhiều lần, có thể được thế một lần, hai lần hoặc nhiều lần, có thể là hóa trị một, hóa trị hai hoặc đa hóa trị, có thể là vòng đơn hoặc đa vòng (ví dụ từ một đến ba vòng; trong đó ít nhất một vòng là thơm), mà được ngưng tụ cùng với nhau hoặc được liên kết cộng hóa trị. Thuật ngữ "heteroaryl" chỉ aryl (hoặc vòng) chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại. Trong một ví dụ minh họa, nguyên tử khác loại được chọn từ B, O, N và S, trong đó nguyên tử nitơ và lưu huỳnh tùy ý được oxy hóa và nguyên tử nitơ tùy ý được thế bốn bậc. Heteroaryl có thể gắn với phần còn lại của phân tử thông qua nguyên tử khác loại. Ví dụ không giới hạn về aryl hoặc heteroaryl bao gồm phenyl, naphtyl, biphenyl, pyrolyl, pyrazolyl, imidazolyl, pyrazinyl, oxazolyl, phenyl-oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, furanyl, thienyl, pyridyl, pyrimidinyl benzothiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, indolyl, isoquinolyl, quinoxaliny, quinolyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 4-biphenyl, 1-pyrolyl, 2-pyrolyl, 3-pyrolyl, 3-pyrazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, pyrazinyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 2-phenyl-4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl, 5-isoxazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-furyl, 3-furyl, 2-thienyl, 3-thienyl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-benzothiazolyl, purinyl, 2-benzimidazolyl, 5-indolyl, 1-isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 2-quinoxaliny, 5-quinoxaliny, 3-quinolyl và 6-quinolyl. Phần tử thể của bất kỳ trong số các hệ vòng aryl và heteroaryl nêu trên được chọn từ phần tử thể chấp nhận được được mô tả dưới đây.

Trừ khi được nêu khác đi, khi được kết hợp với các thuật ngữ khác (như aryloxy, arylthio, arylalkyl), aryl bao gồm vòng aryl và heteroaryl như được xác định trên đây. Do đó, thuật ngữ "aralkyl" được dự định bao gồm nhóm (ví

dụ benzyl, phenetyl, pyridylmetyl, v.v.) trong đó aryl được gắn với alkyl, bao gồm alkyl trong đó nguyên tử cacbon (ví dụ metylen) được thay thế bằng nguyên tử như oxy, ví dụ, phenoxymetyl, 2-pyridyloxy, 3-(1-naphtyloxy)propyl, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "nhóm rời chuyển" chỉ nhóm chức hoặc nguyên tử mà có thể được thay thế bằng nhóm chức hoặc nguyên tử khác thông qua phản ứng thế (như phản ứng thế ái lực). Ví dụ, nhóm rời chuyển đại diện bao gồm triflat; clo, brom và iot; nhóm sulfonat, như mesylat, tosylat, *p*-brombenzensulfonat, *p*-toluensulfonat và các nhóm tương tự; axyloxy, như axetoxy, trifloaxetoxy và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ" bao gồm, nhưng không giới hạn ở "nhóm bảo vệ amino", "nhóm bảo vệ hydroxy" hoặc "nhóm bảo vệ thio". Thuật ngữ "nhóm bảo vệ amino" chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để phong bế phản ứng phụ trên nito của amino. Nhóm bảo vệ amino đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở: formyl; axyl, như alkanoyl (ví dụ axetyl, tricloaxetyl hoặc trifloaxetyl); alkoxycarbonyl, như *tert*-butoxycarbonyl (Boc); arylmetoxycarbonyl như benzyloxycarbonyl (Cbz) và 9-fluorenylmetoxycarbonyl (Fmoc); arylmetyl như benzyl (Bn), trityl (Tr), 1,1-bis-(4'-metoxyphenyl)metyl; silyl như trimetylsilyl (TMS) và *tert*-butyldimetylsilyl (TBS) và các nhóm tương tự. Thuật ngữ "nhóm bảo vệ hydroxy" chỉ nhóm bảo vệ thích hợp để phong bế phản ứng phụ trên hydroxy. Nhóm bảo vệ hydroxy đại diện bao gồm, nhưng không giới hạn ở: alkyl như metyl, etyl và *tert*-butyl; axyl như alkanoyl (ví dụ axetyl); arylmetyl như benzyl (Bn), *p*-metoxybenzyl (PMB), 9-fluorenylmetyl (Fm), và diphenylmetyl (benzhydryl, DPM); silyl như trimetylsilyl (TMS) và *tert*-butyl dimetyl silyl (TBS) và các nhóm tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

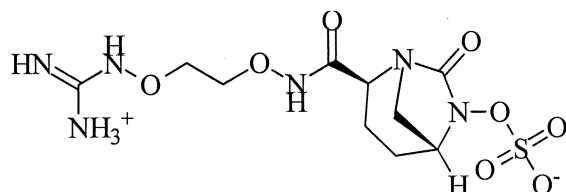
Tất cả các dung môi được sử dụng trong sáng chế đều có sẵn trên thị trường.

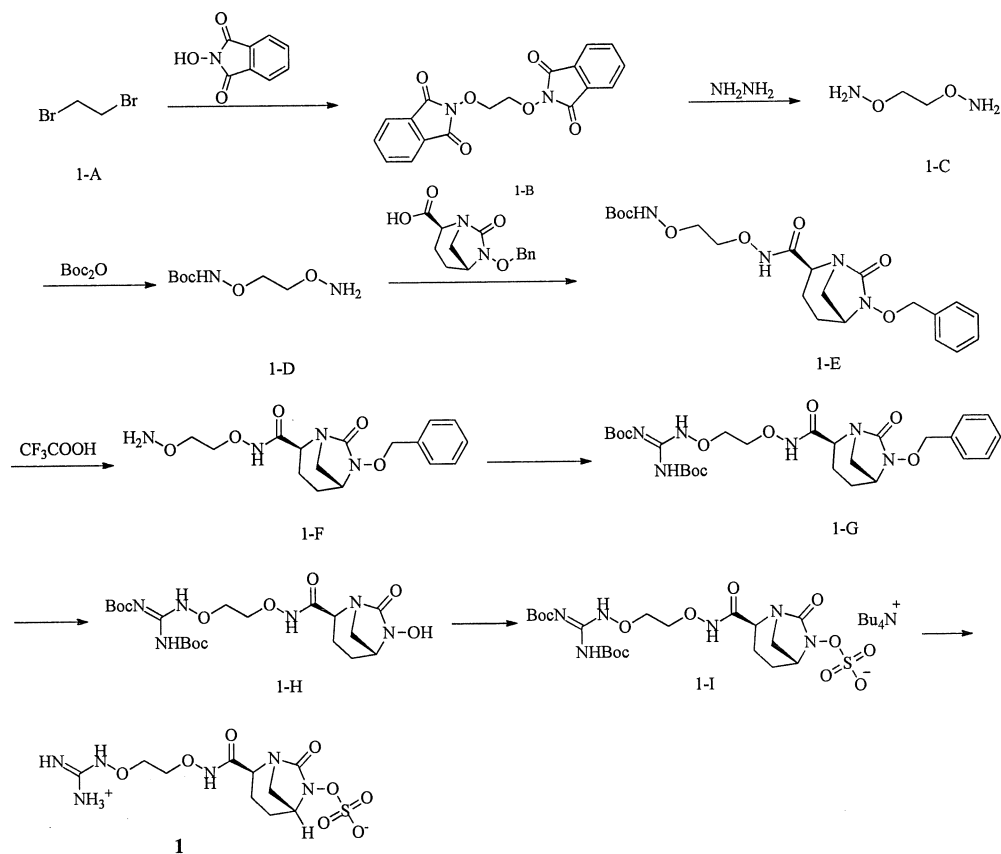
Sáng chế sử dụng các chữ viết tắt sau: aq là nước; HATU là O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluroni hexaflorophosphat; EDC là *N*-(3-dimethylaminopropyl)-*N'*-etylcarbodiimit hydroclorua; *m*-CPBA là axit 3-cloperoxybenzoic; eq là bằng hoặc tương đương; CDI là cacbonyl diimidazol; DCM là diclometan; PE là ete dầu mỏ; DIAD là diisopropyl azodicarboxylat; DMF là *N,N*-dimetylformamit; DMSO là dimetyl sulfoxit; EtOAc là etyl axetat; EtOH là etanol; MeOH là metanol CBz là benzyloxycarbonyl, mà là nhóm bảo vệ amino ; BOC là *tert*-butylcarbonyl, mà là nhóm bảo vệ amino; HOAc là axit axetic; NaCNBH₃ là natri xyanoborohydrua; rt là nhiệt độ trong phòng; O/N là qua đêm; THF là tetrahydrofuran; Boc₂O là di-*tert*-butyldicacbonat; TFA là axit trifloaxetic; DIPEA là diisopropyletylamin; SOCl₂ là thionyl clorua; CS₂ là cacbon disulfua; TsOH là axit *p*-toluensulfonic; NFSI là *N*-flo-*N*-(phenylsulfonyl)benzensulfonamit; NCS là 1-clopyrolidin-2,5-dion; *n*-Bu₄NF là tetrabutylamoni florua; iPrOH là 2-propanol; mp là điểm tan chảy; LDA là lithi diisopropylamit.

Các hợp chất được đặt tên một cách thủ công hoặc bằng phần mềm ChemDraw®, các hợp chất có sẵn trên thị trường sử dụng tên chỉ dẫn của nhà cung cấp chúng.

Sáng chế sẽ được mô tả một cách cụ thể dưới đây bằng các phương án, nhưng phạm vi của sáng chế không bị giới hạn ở các phương án này. Sáng chế được mô tả chi tiết ở đây, và phương án của sáng chế được bộc lộ ở đây. Các cải biến và các thay đổi khác nhau có thể được thực hiện đối với phương án của sáng chế mà không đi trệch khỏi tinh thần và phạm vi của sáng chế, mà sẽ rõ ràng với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Phương án 1: hợp chất 1





Bước 1:

Nguyên liệu ban đầu **1-A** (50g, 26,62mmol), *N*-hydroxyphthalimit (8,69g, 53,24mmol) và triethylamin (6,73g, 66,55mmol) được hòa tan trong 100mL *N,N*-dimetylformamit. Dung dịch phản ứng được gia nhiệt đến 50°C và được khuấy trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, được rót vào 100mL nước đá trong điều kiện khuấy và được lọc bằng cách hút. Bánh lọc được rửa ba lần bằng 10mL nước lạnh và được làm khô để thu được hợp chất **1-B** (9,3g, hiệu suất 97%).

Bước 2:

Hợp chất **1-B** (6,0g, 17,03mmol) được tạo huyền phù trong 400mL diclometan và 150mL metanol, và hydrazin hydrat 85% (1,71g, 34,06mmol, 1,66mL) được bổ sung. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 18 giờ, sau đó, được lọc, và bánh lọc được rửa bằng 50mL etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi đến khô, và phần cặn được tạo huyền phù đặc với 40mL ete

dầu mỡ/axit axetic (3:1), sau đó, được lọc và được tạo huyền phù đặc thêm hai lần. Dịch lọc được kết hợp và được làm bay hơi để thu được hợp chất **1-C** (980mg, hiệu suất 62%).

Bước 3:

Hợp chất **1-C** (980mg, 10,64mmol) được hòa tan trong 50mL diclometan và được làm lạnh xuống nhiệt độ -10°C, sau đó, triethylamin (1,08g, 10,64mmol, 1,47mL) được bổ sung bằng bơm tiêm, sau đó là bổ sung từng giọt dung dịch chứa di-*tert*-butyl dicacbonat (2,32g, 10,64mmol) trong 30mL diclometan. Dung dịch phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng (25°C) và được khuấy trong 20 giờ. Sau đó, dung dịch phản ứng được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỡ, gradien nằm trong khoảng từ 30% đến 50%) để thu được hợp chất **1-D** (700mg, hiệu suất 34%).

Bước 4:

Hợp chất **1-D** (300mg, 1,56mmol), axit (2*S*,5*R*)-6-(benzyloxy)-7-oxo-1,6-diazabicyclo[3,2,1]octan-2-carboxylic (431,23mg, 1,56mmol) (tham khảo WO2012172368A1 về phương pháp tổng hợp), EDCI (388,77mg, 2,03mmol), HOBt (274,02mg, 2,03mmol) và diisopropyletylamin (201,62mg, 1,56mmol, 272,46μL) được bổ sung lần lượt vào 20mL diclometan. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng (25°C) trong 20 giờ, được pha loãng bằng 30mL diclometan, được rửa hai lần bằng 15mL nước, sau đó, được rửa bằng 15mL nước muối. Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỡ, gradien nằm trong khoảng từ 30% đến 50%) để thu được hợp chất **1-E** (262mg, hiệu suất 67%).

Bước 5:

Hợp chất **1-E** (760,00mg, 1,69mmol) được hòa tan trong

diclometan(7,00mL), sau đó là bổ sung axit trifloaxetic (3,08g, 27,01mmol, 2,00mL) ở nhiệt độ 20°C. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó, được làm bay hơi, được pha loãng bằng etyl axetat (50mL), được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (50mL) và nước muối bão hòa (50mL). Pha hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất **1-F** (410,00mg, hiệu suất 65,68%).

Bước 6:

Hợp chất **1-F** (200,00mg, 570,83 μ mol) và (*E*)-*tert*-butyl(*tert*-butoxycacbonyl)amino(metylen)carbamate (177,16mg, 570,83 μ mol) được hòa tan trong axetonitril (2mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (rửa giải gradien etyl axetat/ete dầu mỏ = (0-2)/1) để thu được hợp chất **1-G** (300,00mg, hiệu suất 86,91%).

Bước 7:

Hợp chất **1-G** (300,00mg, 506,21 μ mol) được hòa tan trong isopropanol (3,00mL)/nước (3,00mL), sau đó là bổ sung cacbon paladi ướt (50,00mg, 10%). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 18-28°C trong môi trường khí hydro trong 2 giờ, sau đó, được lọc để thu được dung dịch chứa hợp chất **1-H** trong rượu isopropyl/nước, mà được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước 8:

Phức hợp lưu huỳnh trioxit trimetylamin (69,24mg, 497,49 μ mol) và trietylamin (10,07mg, 99,50 μ mol, 13,79 μ L) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất **1-H** (250,00mg, 497,49 μ mol) trong isopropanol (3,00mL)/nước (3,00mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 18-28°C trong 16 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung dịch phản ứng được rửa bằng etyl axetat/ete dầu mỏ (2/1, 6mL, hai lần). Pha nước được thu gom và tetrabutylamoni bisulfat (168,43mg, 496,07 μ mol) được bổ sung, hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ, sau đó, được chiết bằng etyl axetat (15mL, hai lần). Pha hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10mL), được làm khô trên natri sulfat khan, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất **1-I** (400,00mg, 475,71 μ mol, hiệu suất 95,89%).

Bước 9:

Hợp chất **1-I** (200,00mg, 242,71 μ mol) được hòa tan trong diclometan khan (2,00mL), dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C trong môi trường khí nitơ và axit trifloaxetic (1,54g, 13,51mmol, 1,00mL) được bổ sung, sau đó, hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 4 giờ nữa và sau đó, được làm bay hơi trong không khí. Phần cặn được tạo huyền phù đặc ba lần bằng axetonitril (2mL) để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế bằng sắc ký lỏng cao áp để thu được hợp chất **1** (35,00mg, hiệu suất 18,91%). ¹HNMR (400MHz, D₂O) δ 4,15 (s, 1H), 4,10 - 4,08 (m, 2H), 4,03 - 3,99 (m, 3H), 3,26 (d, J = 12Hz, 1H), 3,09 (d, J = 12Hz, 1H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,94 - 1,74 (m, 2H); LCMS (ESI) m/z : 383,1(M+1).

Phương án thực hiện 1: Thử nghiệm nồng độ ức chế hiệp đồng (SIC) *in vitro*

Thử nghiệm nồng độ ức chế hiệp đồng được thiết lập dựa trên phương pháp của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm (Clinical and Laboratory Standard Institute - CLSI) M7, nồng độ ban đầu của các chất kháng sinh kết hợp là 128 μ g/mL, mà được pha loãng theo dãy đến tổng cộng 11 lần pha loãng theo dãy, nồng độ thử nghiệm của chất ức chế β -lactamaza có hoạt tính được cố định ở 4 μ g/mL.

Mục đích của thử nghiệm:

Thử nghiệm được thiết kế để đánh giá xem hoạt tính *in vitro* của hợp chất theo phương án này là tốt hơn hoạt tính của hợp chất tham chiếu OP-0595 hay không, mà được đánh giá từ hai khía cạnh, một khía cạnh là hợp chất theo phương án này khôi phục hoạt tính kháng khuẩn của các chất kháng sinh hoặc

thể hiện tác dụng hiệp đồng với các chất kháng sinh, khía cạnh kia là hoạt tính kháng khuẩn của hợp chất theo phương án này một mình so với các chất kháng sinh.

Phương pháp thử nghiệm:

1) Hợp chất thử nghiệm được hòa tan (được tạo huyền phù nếu không tan) trong dimethyl sulfoxit và được pha loãng đến nồng độ bằng 12,8mg/mL để làm dung dịch gốc, ceftazidim (CAZ) được hòa tan trong nước và được pha loãng đến 25,6mg/mL, ertapenem (ETP) được hòa tan trong nước muối được đệm phosphat (PBS) và được pha loãng đến 25,6mg/mL.

2) 30 μ L dimethyl sulfoxit được bổ sung vào cột 2-12 của đĩa 96 lỗ V. 60 μ L ceftazidim đã được điều chế được bổ sung vào cột 1. 30 μ L ceftazidim được chuyển từ cột 1 sang cột 2 và được trộn bằng pipet. Tiếp tục công đoạn giống như vậy cho đến khi cột 11, và 30 μ L hỗn hợp trong cột 11 được loại bỏ. Đây là đĩa gốc của hợp chất.

3) hợp chất thử nghiệm với nồng độ bằng 12,8mg/mL được pha loãng đến 0,8mg/mL bằng DMSO, sau đó, 30 μ L được chuyển đến cột của đĩa gốc. Trộn chất lỏng trong đĩa gốc bằng pipet.

4) Một ngày trước khi thử nghiệm, dung dịch gốc glyxerol của vi khuẩn đã được bảo quản trong tủ lạnh -80°C được tạo vệt trên đĩa thạch đậu tương trypticaza (TSA), và đĩa được ủ trong thiết bị ủ 37°C qua đêm. Vào ngày thử nghiệm, vi khuẩn đơn dòng được tạo huyền phù trong nước muối sinh lý và độ đục của nó được điều chỉnh đến chuẩn 0,5 McFarland, tương ứng với 1x10⁸CFU/ml. Huyền phù này được pha loãng 100 lần đến 1x10⁶CFU/mL bằng canh Mueller-Hinton được điều chỉnh caton (CAMHB), được sử dụng làm chất lỏng cấy.

5) Đĩa 96-U được sử dụng làm đĩa thử nghiệm. Trước tiên, bổ sung 98 μ L CAMHB vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm và chuyển 2 μ L dung dịch trong đĩa gốc sang đĩa thử nghiệm. 100 μ L chất lỏng cấy được bổ sung vào mỗi lỗ của

đĩa thử nghiệm. Mỗi hàng của đĩa thử nghiệm chứa ceftazidim/hợp chất thử nghiệm hoặc ertapenem/hợp chất thử nghiệm ở nồng độ bằng 128/4, 64/4, 32/4, 16/4, 8/4, 4/4, 2/4, 1/4, 0,5/4, 0,25/4, 0,125/4, 0/4 µg/mL.

6) Đĩa thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 20 giờ. Nồng độ ức chế tối thiểu của ceftazidim là nồng độ thấp nhất mà có thể ức chế hoàn toàn hoặc đáng kể sự sinh trưởng của vi khuẩn.

Phương pháp nêu trên cũng được sử dụng để xác định hoạt tính kháng khuẩn của hợp chất thử nghiệm hoặc chất kháng sinh khi được sử dụng một mình. Bảng 1 thể hiện thông tin cụ thể của chủng vi khuẩn sản xuất β -lactamaza được sử dụng trong thử nghiệm:

Bảng 1 Loại và nguồn của chủng vi khuẩn sản xuất β -lactamaza

Lớp của chủng vi khuẩn	Mã của nhà cung cấp	Enzym sản xuất β -lactamaza	Lớp enzym
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC 51503	TEM-10/TEM-12	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC 51504	TEM-10	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-205	TEM-1/SHV-1/SHV-12	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-2343	Týp KPC	A
<i>E.coli</i>	ATCC BAA-2340	Týp KPC	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-1705	Týp KPC	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-1899	Týp KPC	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-1898	Týp KPC	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC 700603	SHV-18	A
<i>E.coli</i>	ATCC BAA-198	TEM-26	A
<i>E.coli</i>	ATCC BAA-200	SHV-4	A
<i>E.coli</i>	CCUG 59353	CTX-15	A
<i>E.coli</i>	CCUG 59354	CTX-15	A
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-2473	NDM-1	B
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-2472	NDM-1	B
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-2470	NDM-1	B
<i>K.pneumoniae</i>	NCTC 13439	VIM-1	B
<i>K.pneumoniae</i>	NCTC 13443	NDM-1	B
<i>P.aeruginosa</i>	NCTC 13437	VIM-10; VEB-1	B
<i>E.coli</i>	NCTC 13476	Týp IMP	B
<i>K.pneumoniae</i>	NCTC 13440	VIM-1	B
<i>E.cloacae</i>	ATCC BAA-1143	AmpC	C
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-1144	AmpC	C
<i>E.coli</i>	ATCC BAA-2523	OXA-48	D

<i>K.pneumoniae</i>	ATCC BAA-2524	OXA-48	D
<i>E.coli</i>	ATCC 25922	nhạy pan	vi khuẩn nhạy
<i>K.pneumoniae</i>	ATCC 43816	nhạy pan	vi khuẩn nhạy

Lưu ý 1: Lớp β -lactamaza được sản xuất bởi chủng vi khuẩn trong Bảng 1 có nguồn gốc từ thông tin mạng công cộng của nhà cung cấp;

Lưu ý 2: “ATCC” là chữ viết tắt của “Bộ sưu tập chủng chuẩn Hoa Kỳ - American Type Culture Collection”, “CCUG” là chữ viết tắt của “Bộ sưu tập giống cây của trường đại học Goteborg - Culture Collection University of Goteborg”, và “NCTC” là chữ viết tắt của “NCTC-Bộ sưu tập giống chuẩn quốc gia - National Collection of Type Culture”.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 2-3.

Bảng 2 Tác dụng ức chế hiệp đồng của hợp chất 1 và ceftazidim kháng vi khuẩn ($\mu\text{g/mL}$)

Lớp chủng vi khuẩn	Lớp enzym	Hợp chất 1	OP-059 5	Ceftazidim	Ceftazidim được kết hợp với hợp chất 1	Ceftazidim được kết hợp với OP-0595
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 51503	TEM-10/12	>128	>128	>128	1	1
<i>K.pneumoniae</i> ATCC 51504	TEM-10	>128	>128	>128	2	2
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-205	TEM-1/SHV-1 /SHV-12	128	>128	32	$\leq 0,0625$	$\leq 0,0625$
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-1705	KPC	128	>128	>128	0,125	$\leq 0,0625$
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-1899	KPC	>128	>128	>128	0,5	0,5
<i>K.pneumoniae</i>	KPC	>128	>128	>128	0,125	0,25

<i>e</i> ATCC BAA-1898		8				
<i>K.pneumoniae</i> <i>e</i> ATCC-700603	SHV-18	>128	>128	64	0,25	0,25
<i>E.cloacae</i> ATCC BAA-1143	AmpC	16	4	>128	0,25	≤0,0625
<i>K.pneumoniae</i> <i>e</i> ATCC BAA-1144	AmpC	128	>128	>128	≤0,0625	≤0,0625

Bảng 3 Tác dụng ức chế hiệp đồng của hợp chất 1 và ertapenem chống lại vi khuẩn (µg/mL)

Lớp chủng vi khuẩn	Lớp enzym	Hợp chất 1	OP-0595	Ertapenem	Ertapenem được kết hợp với hợp chất 1	Ertapenem được kết hợp với OP-0595
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-2472	NDM-1	>128	>128	>128	>128	>128
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-2470	NDM-1	>128	>128	>128	16	8
<i>E.coli</i> ATCC BAA-2523	OXA-48	8	16	8	≤0,125	≤0,125
<i>K.pneumoniae</i> ATCC BAA-2524	OXA-48	>128	>128	4	≤0,125	0,5

Kết luận: Hợp chất 1 có thể phục hồi một cách đáng kể hoạt tính kháng khuẩn của ceftazidim, thể hiện tác dụng kháng khuẩn hiệp đồng tốt cùng với ceftazidim. Hợp chất 1 tăng cường một cách đáng kể hoạt tính của ertapenem khi được kết hợp với ertapenem, thể hiện tác dụng kháng khuẩn hiệp đồng tốt.

Phương án thực hiện 2: Thử nghiệm enzym *in vitro*

Mục đích của thử nghiệm:

Thử nghiệm này được thiết kế để đánh giá ưu điểm của hợp chất theo phương án này so với OP-0595 về hoạt tính ức chế kháng β -lactamaza.

Phương pháp thử nghiệm:

Bảng 4 100 μ L hệ phản ứng trong thử nghiệm enzym

Enzym	Nồng độ cuối cùng của enzym	Nồng độ cuối cùng của cơ chất (Nitrocefin)	Chất đệm phản ứng
TEM-1	0,11nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
AmpC-E C	1,98uM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
SHV-8	67,64nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
CTX-M- 44	0,68nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
AmpC-P A	1,18nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
OXA-2	68,40nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA
OXA-9	1,00nM	0,1mM	1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA

1) Hợp chất được hòa tan trong DMSO để điều chế dung dịch gốc ban đầu (12,8mg/mL, sử dụng phương pháp trong phương án thực hiện 1);

2) Điều chế dung dịch đệm A (1 $\times$ PBS, pH 7,4, 0,1mg/mL BSA) cho thử nghiệm enzym;

3) Dịch lỏng gốc của hợp chất được pha loãng 4 lần theo dãy đôi với 11 lần pha loãng bằng DMSO trong đĩa đáy nghiêng có 96 lỗ, được sử dụng làm dung dịch xử lý. Đĩa đáy phẳng có 96 lỗ được sử dụng làm đĩa thử nghiệm, chất đệm phản ứng tương ứng được bổ sung từ trước vào mỗi lỗ, sau đó là bổ sung thể tích tương ứng của dung dịch xử lý (100 μ M-0,095nM và 0nM). Trong đó, EDTA-Na₂ được sử dụng làm đối chứng cho thử nghiệm NDM-1 ở nồng độ bằng 20mM;

4) Bổ sung β -lactamaza tương ứng, và đĩa thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 5 phút;

5) Bổ sung 5 μ L Nitrocefin (thể tích phản ứng cuối cùng là 100 μ L), độ hấp thụ OD490 của dung dịch phản ứng trong đĩa được xác định bằng thiết bị

đọc vi đĩa và kết quả được ghi, độ hấp thụ được xác định mỗi phút trong 30 phút;

6) Thiết bị đọc vi đĩa có thể đưa ra đường cong OD490 theo thời gian. Độ dốc của đường cong $(Abs2 - Abs1)/(T2 - T1)$ được tính toán bằng cách lấy hai điểm số liệu Abs1 và Abs2 trong khoảng tuyến tính của đường cong.

7) Tỷ lệ ức chế tương đối được tính toán như sau: Độ dốc (EC) được tính toán trong điều kiện không có mặt chất ức chế, và Độ dốc (S) được tính toán trong điều kiện có mặt chất ức chế ở nồng độ nhất định.

$$\% \text{ ức chế tương đối} = \frac{\text{Độ dốc (EC)} - \text{Độ dốc (S)}}{\text{Độ dốc (EC)}}$$

Tỷ lệ ức chế tương đối và nồng độ tương ứng của chất ức chế được sử dụng để tính toán giá trị IC_{50} của chất ức chế đối với β -lactamaza. Trong thử nghiệm này, IC_{50} được tính toán bằng cách sử dụng công thức của GraphPad Prism 5.0, $\log(\text{chất ức chế})$ so với độ dốc biến đổi theo đáp ứng đã được chuẩn hóa.

Lưu ý: PBS chỉ dung dịch đệm phosphat; BSA chỉ albumin huyết thanh bò.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5 Hoạt tính ức chế của hợp chất đối với β -lactamaza

IC_{50} , nM	OP-0595	Avibactam	Hợp chất 1
TEM-1 (Lớp A)	157,20	12,39	38,94
KPC (Lớp A)	239,10	13,6	43,13
AmpC-EC (Lớp C)	22,73	107,00	20,17
CTX-M-44 (Lớp C)	194,80	66,98	31,92
AmpC-PA (Lớp C)	343,00	213,70	98,63
OXA-2 (Lớp D)	3451	1489	1547
OXA-9 (Lớp D)	51711	3129	4995

Kết luận: hợp chất 1 có hoạt tính ức chế tốt đối với cả β -lactamaza lớp A và lớp C.

Phương án thực hiện 3: Thử nghiệm nồng độ ức chế hiệp đồng (SIC) *in*

vitro chống lại các thể phân lập lâm sàng Trung Hoa

Mục đích của thử nghiệm:

Thử nghiệm này được thiết kế để đánh giá hoạt tính ức chế của BLI (chất ức chế β -lactamaza) hợp chất 1 chống lại các carbapenemaza chính.

Phương pháp thử nghiệm:

Phương pháp vi pha loãng canh được sử dụng để xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của các chất kháng khuẩn (có và không có hợp chất chính BLI) chống lại các thể phân lập lâm sàng của chủng sản xuất carbapenemaza.

1. Thử nghiệm độ nhạy của thuốc: theo phương pháp của thử nghiệm độ nhạy kháng khuẩn được mô tả trong ấn bản năm 2016 của tài liệu của Viện tiêu chuẩn lâm sàng và xét nghiệm Hoa Kỳ (CLSI), MIC của các thuốc kháng khuẩn thường được sử dụng chống lại các vi khuẩn đã được phân lập về mặt lâm sàng được xác định bằng phương pháp vi pha loãng canh.

2. Chủng: 8 chủng sản xuất carbapenemaza KPC-2, 8 chủng sản xuất metalloenzym NDM-1, và 6 chủng sản xuất carbapenemaza OXA-181. Tất cả các chủng đều là *Klebsiella pneumoniae* được phân lập về mặt lâm sàng.

3. Nồng độ: tổng cộng 12 nồng độ kháng khuẩn nằm trong khoảng từ 0,06 μ g/mL đến 128 μ g/mL được thiết lập, nồng độ của chất ức chế enzym được cố định ở 4 μ g/mL.

4. Chủng đối chứng chất lượng: chủng đối chứng chất lượng của thử nghiệm độ nhạy của thuốc bao gồm *Escherichia coli* ATCC 25922 và ATCC 35218.

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trong Bảng 6.

Bảng 6 Kết quả thử nghiệm của hợp chất 1 chống lại các thể phân lập Trung Hoa

Chủng (số lượng)	Chất kháng khuẩn	Tiêu chuẩn		Khoảng MIC	MIC ₅₀ μ g/mL	MIC ₉₀ μ g/mL	Tỷ lệ kháng	Tỷ lệ nhạy
		Nhạy	Kháng					

			thuốc	µg/mL			thuốc	
Chủng sản xuất KPC-2 carbapenem aza (8 chủng)	meropenem	S<=1	R>=4	16-128	64	128	100	0
	ceftazidim	S<=4	R>=16	64-128	>128	>128	100	0
	aztreonam	S<=4	R>=16	>128	>128	>128	100	0
	meropenem+ hợp chất 1	S<=1	R>=4	<=0,06-0,125	<=0,06	0,125	0	100
	meropenem+ avibactam	S<=1	R>=4	<=0,06-0,25	0,125	0,25	0	100
	ceftazidim+ hợp chất 1	S<=4	R>=16	<=0,06	<=0,06	0,06	0	100
	ceftazidim+ avibactam	S<=4	R>=16	<=0,06-4	2	4	0	100
	aztreonam+ hợp chất 1	S<=4	R>=16	<=0,06-1	<=0,06	1	0	100
	aztreonam+avibactam	S<=4	R>=16	<=0,06-8	1	8	0	87,5
Chủng sản xuất NDM-1 metalloenzy m-(8 chủng)	meropenem	S<=1	R>=4	2-32	4	32	75	0
	ceftazidim	S<=4	R>=16	>128	>128	>128	100	0
	aztreonam	S<=4	R>=16	0,5-128	64	>128	100	0
	meropenem+ hợp chất 1	S<=1	R>=4	<-0,06-2	<-0,06	2	0	87,5
	meropenem+ avibactam	S<=1	R>=4	2-16	2	16	50	0
	ceftazidim+ hợp chất 1	S<=4	R>=16	<=0,06-16	0,125	16	12,5	87,5
	ceftazidim+ avibactam	S<=4	R>=16	>128	>128	>128	100	0
	aztreonam+ hợp chất 1	S<=4	R>=16	<=0,06	<=0,06	<=0,06	0	100
	aztreonam+ avibactam	S<=4	R>=16	<=0,06-1	0,125	1	0	100
Chủng sản xuất OXA-181 carbapenem aza (7 chủng)	meropenem	S<=1	R>=4	0,5-2	0,5	2	0	85,7
	ceftazidim	S<=4	R>=16	128->128	>128	>128	100	0
	aztreonam	S<=4	R>=16	>128	>128	>128	100	0
	meropenem+ hợp chất 1	S<=1	R>=4	<=0,06	<=0,06	<=0,06	0	100
	meropenem+ avibactam	S<=1	R>=4	<=0,06	<=0,06	<=0,06	0	100
	ceftazidim+ hợp chất 1	S<=4	R>=16	<=0,06	<=0,06	<=0,06	0	100
	ceftazidim+ avibactam	S<=4	R>=16	<=0,06-1	1	1	0	100

aztreonam+ hợp chất 1	S $\leq$ 4	R $\geq$ 16	$\leq$ 0,06	$\leq$ 0,06	$\leq$ 0,06	0	100
aztreonam+ avibactam	S $\leq$ 4	R $\geq$ 16	0,125-0, 5	0,125	0,5	0	100

Kết luận: Hỗn hợp của hợp chất 1 và chất kháng sinh thể hiện hoạt tính kháng khuẩn mạnh chống lại *Klebsiella pneumoniae* sản xuất carbapenemaza týp KPC-2, NDM-1 hoặc OXA-181 mà được phân lập về mặt lâm sàng. Đặc biệt là đối với vi khuẩn sản xuất carbapenemaza týp NDM-1, hoạt tính ức chế của hợp chất 1 tốt hơn một cách đáng kể so với hoạt tính của avibactam.

Phương án thực hiện 4: mô hình thử nghiệm sự lây nhiễm ở phổi của chuột nhắt

Mục đích của thử nghiệm:

Thử nghiệm này được thiết kế để xác định xem hợp chất theo phương án này có các tác dụng dược lý trong mô hình thử nghiệm sự lây nhiễm ở phổi của chuột nhắt hay không và đánh giá thêm liệu hợp chất theo phương án này có ưu điểm đáng kể so với hợp chất tham chiếu OP-0595 đối với tác dụng dược lý hay không.

Vật liệu thử nghiệm:

Các con chuột CD-1 cái khoảng 7 tuần tuổi, cân nặng 26-28g; xyclophosphamit được tiêm ở liều lượng bằng 150mg/kg 4 ngày trước khi lây nhiễm, và tiếp theo, 100mg/kg 1 ngày trước khi lây nhiễm; vi khuẩn được lây nhiễm là *Klebsiella pneumoniae* (ATCC BAA-1705, KPC-2). Hợp chất 1 và hợp chất tham chiếu OP-0595 được tổng hợp trong phòng thí nghiệm.

Quy trình thử nghiệm:

Các con chuột CD-1 cái được lây nhiễm bằng *Klebsiella pneumoniae* bằng cách nhỏ giọt trong mũi. Mỗi con chuột được nhỏ giọt bằng 50 μ L dịch lỏng vi khuẩn thông qua khoang mũi ở liều lượng bằng 3,14E+07 CFU cho mỗi con chuột. Tại thời điểm 2 giờ, 4 giờ, 6 giờ và 8 giờ sau khi lây nhiễm, mỗi nhóm chuột được xử lý bằng hợp chất tương ứng hoặc các hợp chất kết hợp

bằng cách tiêm trong màng bụng.

Tại thời điểm 10 giờ sau khi lây nhiễm, các con chuột trong nhóm 1, 2 và 3 được làm chết không đau đớn, và phổi được lấy ra và được đặt trong ống ly tâm dung tích 50mL chứa 10mL nước muối bình thường vô trùng, ống được đặt trên đá ướt và chuyển đến phòng thí nghiệm BSL-2 để đếm CFU. Tại thời điểm 20 giờ sau khi lây nhiễm, các con chuột trong nhóm 4, 5 và 6 được làm chết không đau đớn và được xử lý theo cùng quy trình.

Phổi được nghiền bằng thiết bị làm đồng nhất IKA T10 (tốc độ tối đa là 20S, lặp lại một lần). Dịch đồng nhất được pha loãng trong gradien và được tạo vết trên đĩa thạch đậu tương trypton. Đĩa được đặt trong thiết bị ủ 37°C để ủ vi khuẩn. Sau 24 giờ, đĩa được lấy ra và số lượng các khuẩn lạc đơn sinh trưởng trong mỗi dịch đồng nhất với sự pha loãng theo gradien, và lượng tải lượng vi khuẩn trong phổi của mỗi con chuột được tính toán.

Sơ đồ thử nghiệm:

Bảng 7 Đánh giá công hiệu của hợp chất 1 và hợp chất tham chiếu OP-0595 trong mô hình thử nghiệm sự lây nhiễm ở cơ đùi của chuột nhắt

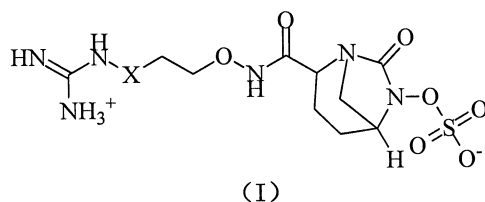
Nhóm	Lớp của chủng	Liều lượng	Đường dùng	Quy trình thử nghiệm	Số con chuột
1		nước muối bình thường		Sau khi lây	4
2		ceftazidim (50mpk)		nhễm vi	5
3		ceftazidim (25mpk)& avibactam (001) (6,25mpk)		khuẩn, liều thử nhất được sử	5
4	Klebsiella pneumoniae (ATCC BAA-1705, KPC-2)	ceftazidim (25mpk)& OP-0595 (088) (6,25mpk)		dụng sau 2 giờ, liều thử hai	5
5		ceftazidim (25mpk)& hợp chất 1 (189) (6,25mpk)	tiêm trong màng bụng (ip)	được sử dụng sau 10 giờ, và	5
6		ceftazidim (50mpk)& avibactam (001) (12,5mpk)		lượng tải lượng vi khuẩn trong	5
7		ceftazidim (50mpk)& OP-0595 (088) (12,5mpk)		phổi của mỗi nhóm chuột	5
8		ceftazidim (50mpk) & hợp chất 1 (12,5mpk)		nhất được kiểm tra tại thời điểm 24 giờ.	5

Kết quả thử nghiệm được thể hiện trên Fig. 1.

Kết luận: Kết quả cho thấy rằng lượng tải lượng vi khuẩn trong nhóm hợp chất 1 trong mô hình thử nghiệm ở chuột nhắt được làm giảm 0,5-1,5 log so với lượng tải lượng vi khuẩn trong nhóm hợp chất tham chiếu OP-0595 ở hai liều lượng khác nhau. Hợp chất 1 có hiệu lực hơn một cách đáng kể so với hợp chất tham chiếu OP-0595.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức (I) hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

X là O hoặc N(R₁);

R₁ là C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, hoặc aryl và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R;

R là F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂ hoặc COOH, hoặc được chọn từ nhóm bao gồm C₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ heteroalkyl, C₃₋₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl có từ 3 đến 6 cạnh, phenyl và heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh, mỗi trong số này tùy ý được thế bằng 1, 2, hoặc 3 R';

R' là F, Cl, Br, I, OH, CN, NH₂, COOH, Me, Et, CF₃, CHF₂, CH₂F, NHCH₃ hoặc N(CH₃)₂;

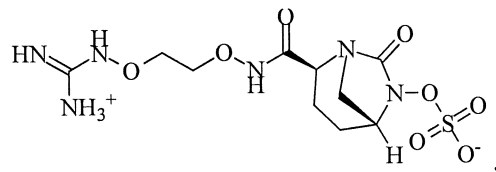
“hetero” là nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại, được chọn từ nhóm bao gồm -C(=O)N(R)-, -N(R)-, -C(=NR)-, -S(=O)₂N(R)-, -S(=O)N(R)-, -O-, -S-, =O, =S, -O-N=, -C(=O)O-, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)-, -S(=O)₂- và -N(R)C(=O)N(R)-;

trong trường hợp bất kỳ trong số các trường hợp nêu trên, số lượng nguyên tử khác loại hoặc nhóm nguyên tử khác loại độc lập bằng 1, 2 hoặc 3.

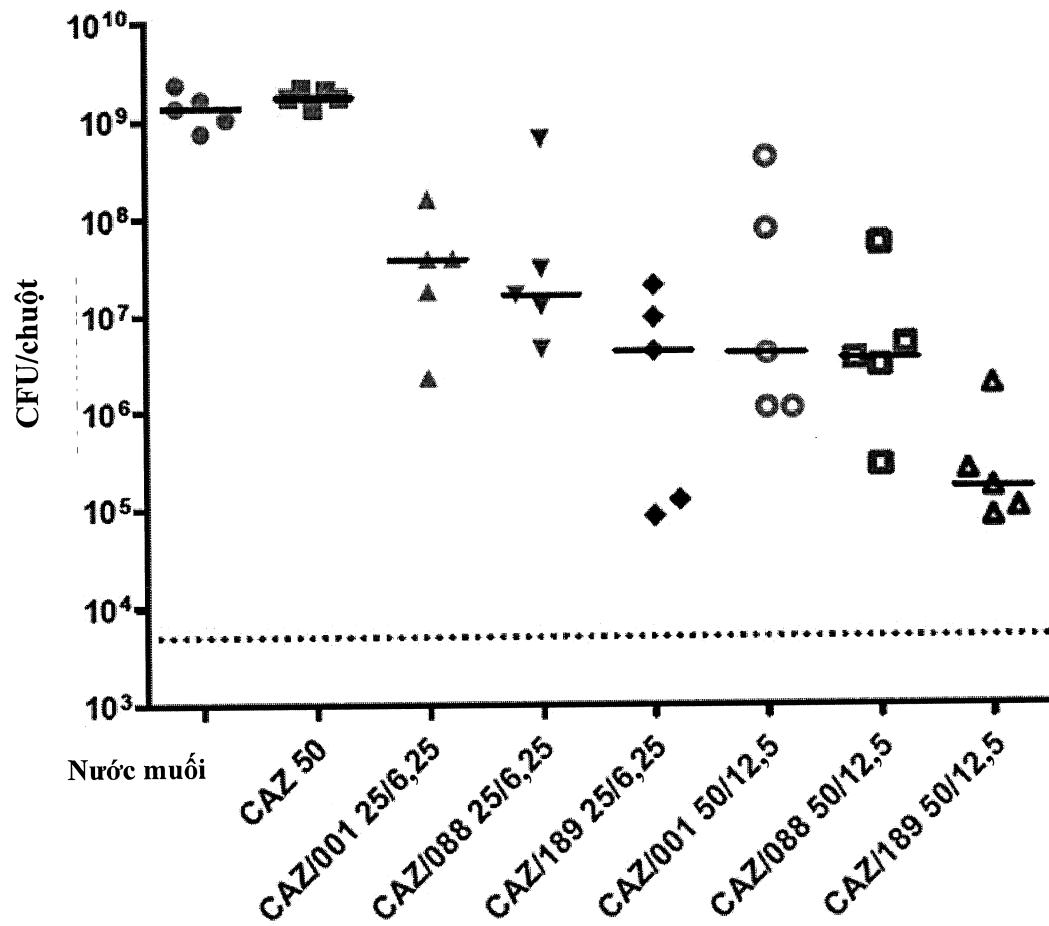
2. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1, trong đó R là F, Cl, Br, I, CN, OH, NH₂, COOH, Me, Et, CF₃, CHF₂, CH₂F, NHCH₃, N(CH₃)₂ hoặc metoxy.

3. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó X là O.

4. Hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này là:



5. Dược phẩm, chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất hoặc muối được dụng của nó như được xác định trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, và chất mang được dụng.



1), Đường dùng: trong màng bụng; 2). CAZ (Ceftazidim), 001 (Avibactam), 088 (OP-0595), 189 (hợp chất 1); 3). CFU/chuột (Đơn vị hình thành khuẩn lạc/chuột); 4). Nước muối (nước muối sinh lý)

Fig.1