



(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



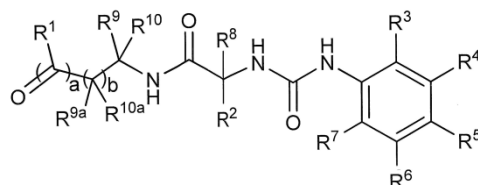
1-0039563

(51)⁷ A61K 31/17; C07C 275/28; A61P 27/02 (13) B

- (21) 1-2014-01498 (22) 23/10/2012
(86) PCT/US2012/061448 23/10/2012 (87) WO/2013/062947 02/05/2013
(30) 61/551,772 26/10/2011 US
(45) 25/04/2024 433 (43) 25/09/2014 318A
(73) ALLERGAN, INC. (US)
2525 Dupont Drive, Irvine, California 92612, United States of America
(72) BEARD, Richard L. (US); DUONG, Tien T. (US); DONELLO, John E. (US);
VISWANATH, Veena (US); GARST, Michael E. (US).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT AMIT CỦA AXIT AMIN ĐƯỢC THỂ N-URÊ LÀM CHẤT ĐIỀU HÒA THỤ THỂ (FPRL-1) TỨC THỤ THỂ FORMYL PEPTIT LOẠI 1 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các hợp chất amit của các axit amin được thể N-urê, quá trình điều chế các hợp chất này, các dược phẩm có chứa các hợp chất này và các hợp chất này được sử dụng làm dược phẩm với vai trò là các chất điều hòa thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1.



Công thức II

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất amit mới của các axit amin được thế N-urê, quá trình điều chế các hợp chất này, các dược phẩm có chứa các hợp chất này để sử dụng làm dược phẩm với vai trò là chất điều hòa thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1 như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ. Cụ thể, sáng chế đề cập đến các hợp chất và các dược phẩm chứa chúng để sử dụng trong việc điều trị các rối loạn liên quan đến tác dụng điều hòa thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1.

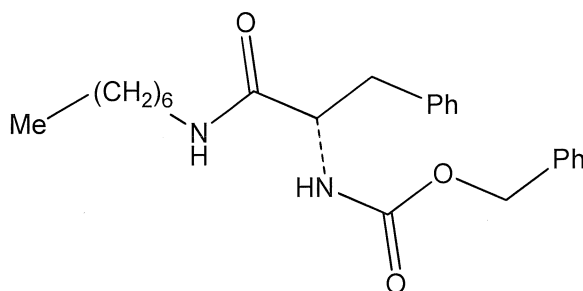
Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1 là thụ thể bắt cặp với protein G được biểu hiện trên các tế bào viêm như các bạch cầu đơn nhân và các bạch cầu đa nhân trung tính, cũng như các tế bào T và đã được chứng minh là đóng một vai trò quan trọng trong việc vận chuyển bạch cầu trong quá trình viêm và quá trình bệnh lý ở người. FPRL-1 là một thụ thể kết hợp khác biệt đáp ứng một dãy lớn các phối tử ngoại sinh và nội sinh, trong đó có Amyloid huyết thanh A (Serum amyloid A, SAA), biến thể của chemokin sCK β 8-1, eicosanoid lipoxin A4 (LXA4) kháng viêm, ở người dạng peptit bảo vệ thần kinh và protein annexin A1 được điều hòa bởi glucocorticoid. FPRL-1 chuyển đổi tác dụng kháng viêm của LXA4 trong nhiều hệ thống, nhưng nó cũng có thể điều chỉnh từng đợt tín hiệu tiền viêm của các peptit như SAA. Khả năng của thụ thể trong việc điều hòa hai tác động ngược lại được đề xuất là do các vùng thụ thể khác nhau được sử dụng bởi các chất chủ vận khác nhau (Parmentier, Marc et al. Cytokine & Growth Factor Reviews 17 (2006) 501–519).

Sự kích hoạt FPRL-1 bởi LXA4 hoặc các dạng tương tự của nó và bởi protein Annexin I đã được chứng minh là tạo ra hoạt tính kháng viêm bằng cách thúc đẩy tiêu viêm hiệu quả trong đó bao gồm khả năng ức chế sự di cư bạch cầu trung tính đa nhân (polymorphonuclear neutrophil, PMN) và bạch cầu ái toan và còn kích thích sự di cư bạch cầu đơn nhân cho phép giải phóng hết các tế bào tự hủy khỏi vị trí viêm theo kiểu không viêm. Ngoài ra, FPRL-1 đã được chứng minh là gây ức chế hoạt tính gây độc tế bào của tế bào giết tự nhiên (natural killer, NK) và thúc đẩy sự hoạt hóa của các tế bào

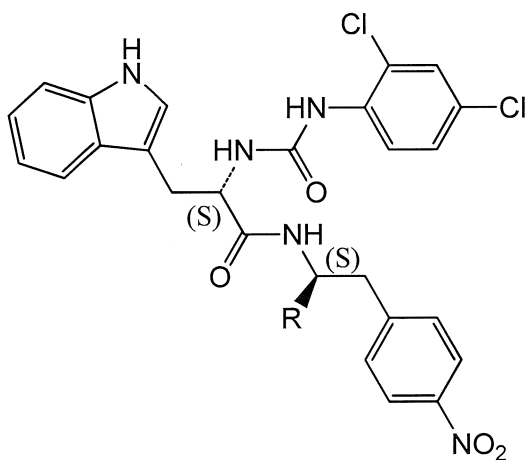
T mà sự hoạt hóa này còn góp phần thêm vào việc giảm điều hòa các tín hiệu viêm gây tổn hại mô. Sự tương tác FPRL-1/ LXA4 đã được chứng minh là có lợi trong các mô hình thực nghiệm về tổn thương tái tưới máu do thiếu máu cục bộ, sự tạo mạch, viêm da, rụng tóc do hóa trị liệu gây ra, viêm mắt như bệnh viêm màng bồ đào do nội độc tố gây ra, chữa lành vết thương giác mạc, tái tạo biểu mô, v.v. Vì vậy, FPRL-1 là một đích phân tử mới thúc đẩy tiêu viêm để phát triển các tác nhân điều trị mới ở các bệnh có các đáp ứng viêm quá mức.

Đơn sáng chế JP 06172288 bộc lộ cách điều chế các dẫn xuất phenylalanin có Công thức tổng quát:

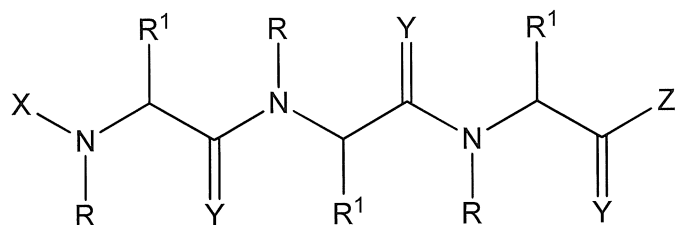


làm các chất ức chế axyl-coenzym A: các dẫn xuất cholesterol axyltransferaza hữu ích trong điều trị các bệnh khác nhau liên quan đến xơ cứng động mạch như chứng đau thắt ngực, nhồi máu cơ tim, co thắt thiếu máu cục bộ tạm thời, huyết khối ngoại vi hoặc tắc nghẽn mạch.

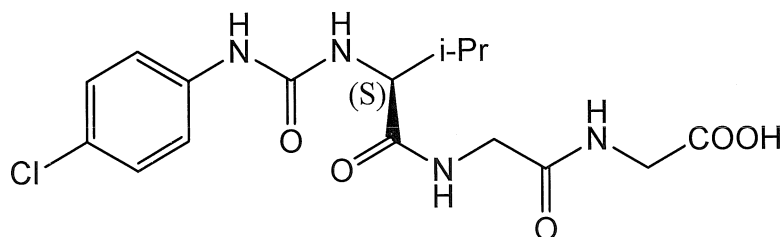
Tạp chí Hóa học tổ hợp (Journal of Combinatorial Chemistry) (2007), 9(3), 370-385 đề cập đến thư viện thymidiny dipeptit urê với cấu trúc tương tự với nhóm peptit nucleozit của các chất kháng sinh:



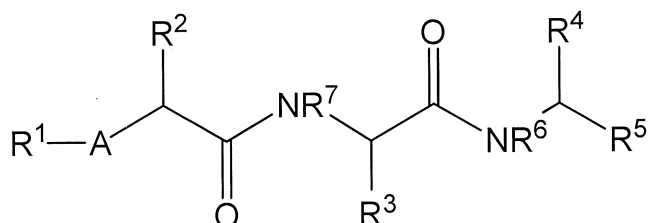
Công bố đơn quốc tế số WO 9965932 bộc lộ các hợp chất tetrapeptit hoặc các dạng tương tự hoặc các dạng bất chước cấu trúc peptit mà chúng gắn kết có chọn lọc các thụ thể opioid ở động vật có vú:



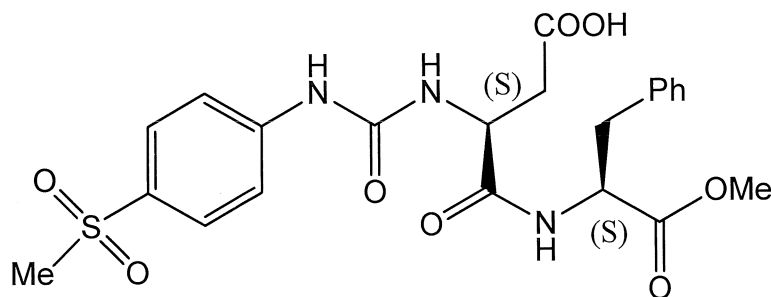
Tài liệu Helvetica Chimica Acta (1998), 81(7), 1254-1263 đề cập đến quá trình tổng hợp và đặc tính quang phổ của các sản phẩm cộng 4-clophenyl isoxyanat (1-clo-4-isoxyanatobenzen) với các axit amin theo các liều lượng kế tiềm năng dùng để quan trắc sinh học sự tiếp xúc với isoxyanat:



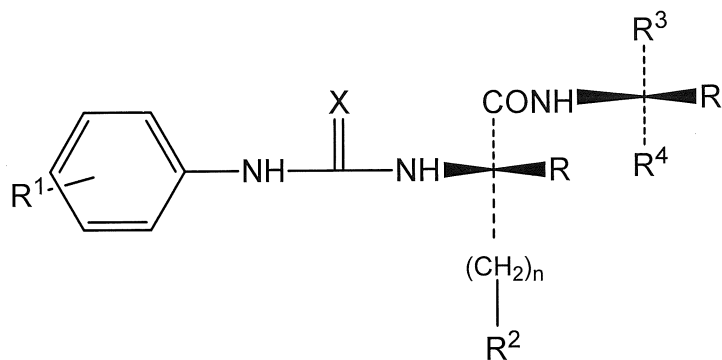
Đơn sáng chế EP 457195 bộc lộ cách điều chế các peptit có hoạt tính đối kháng endothelin và các dược phẩm chứa các hợp chất này:



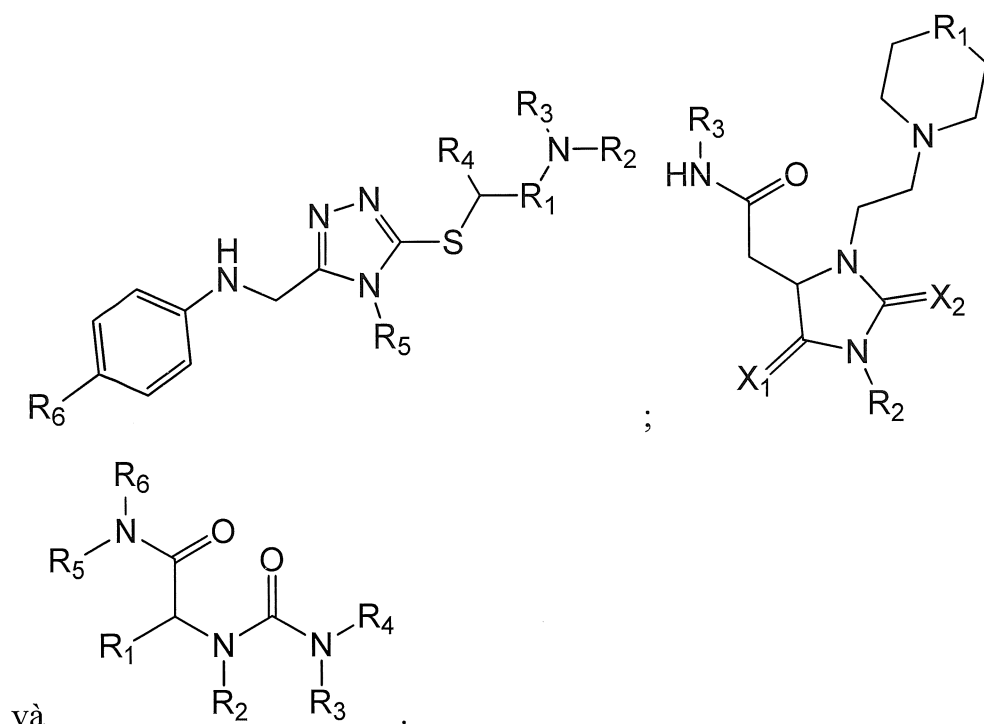
Tài liệu Yingyong Huaxue (1990), 7(1), 1-9 đề cập đến các mối quan hệ giữa cấu trúc và hoạt tính của các chất làm ngọt dạng di- và tripeptit và của các dẫn xuất L-phenyl alanin:



Đơn sáng chế FR 2533210 bộc lộ các dẫn xuất L-phenyl alanin với vai trò là các chất làm ngọt tổng hợp:



Công bố đơn quốc tế số WO2005047899 bộc lộ các hợp chất hoạt hóa một cách có chọn lọc thụ thể FPRL-1 được biểu diễn bằng các giàn cấu trúc sau đây:



US 5 492 894 A mô tả các dẫn xuất phenyl ure amit là các hợp chất giả peptit mới có tính kháng virus.

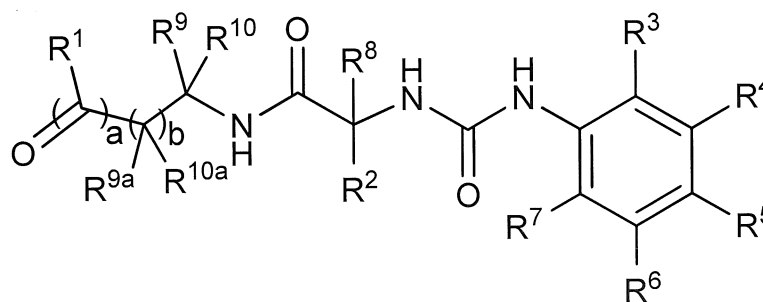
WO 2005/047899 A1 đề cập đến việc sử dụng thụ thể lipoxin, FPRL1, làm công cụ để xác định các hợp chất có hiệu quả trong điều trị các chứng đau và viêm và liên quan đến vấn đề này, tài liệu nêu trên cũng đề cập đến các dẫn xuất phenyl ure amit.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Các nhà nghiên cứu đã phát hiện ra nhóm các dẫn xuất amit của các axit amin được thế N-ure, mà các dẫn xuất này là các chất điều hòa FPRL-1 chọn lọc và có hiệu lực. Như vậy, các hợp chất được mô tả và yêu cầu bảo hộ ở đây hữu dụng trong việc điều trị rất nhiều rối loạn liên quan đến sự điều hòa của thụ thể FPRL-1. Thuật ngữ “chất điều hòa” như được sử dụng ở đây, bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở: chất

chủ vận thụ thể, chất đối kháng, chất chủ vận ngược, chất đối kháng ngược, chất chủ vận một phần, chất đối kháng một phần.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất được biểu diễn bởi Công thức II hoặc các dạng đồng phân hình học, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang, tautome, iôn lưỡng tính, hydrat, dạng tinh thể, solvat và muối được dụng của hợp chất đó:



Công thức II

trong đó:

a bằng 1 và b bằng 0;

a bằng 0 và b bằng 1; hoặc

a bằng 1 và b bằng 1;

R¹ là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế, -NR¹¹R¹² hoặc -OR¹³;

R² là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R³ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁴ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁵ là halogen, -CF₃ hoặc -S(O)_nR¹⁴;

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R⁶ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁷ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, - COOR¹⁵, - OR¹³, - NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁸ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R⁹ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R¹⁰ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R^{9a} là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R^{10a} là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R¹¹ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R¹² là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R¹³ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R¹⁴ là hydro, CF₃ hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

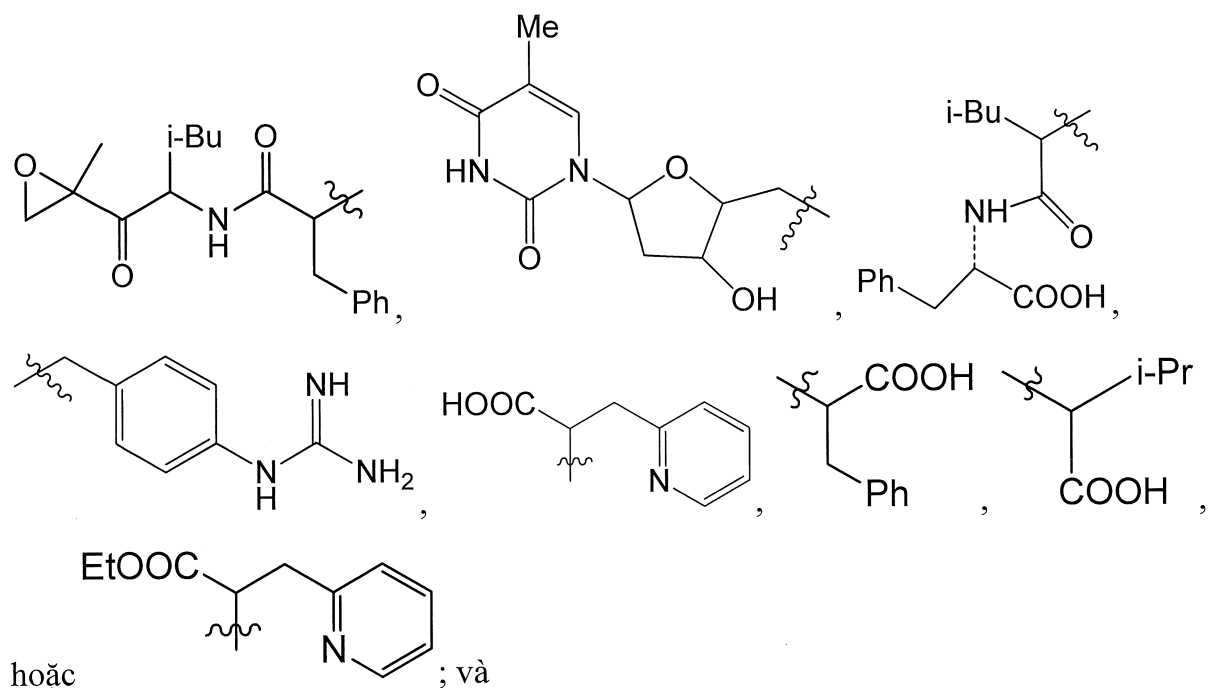
R¹⁵ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

với điều kiện:

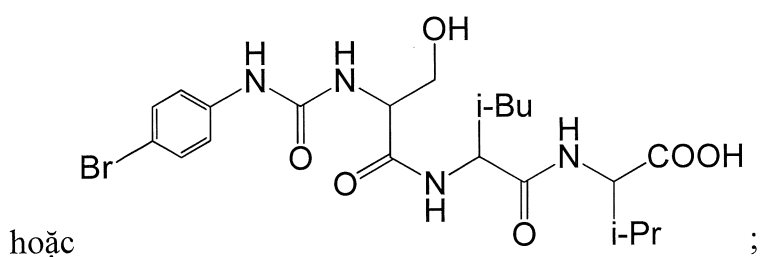
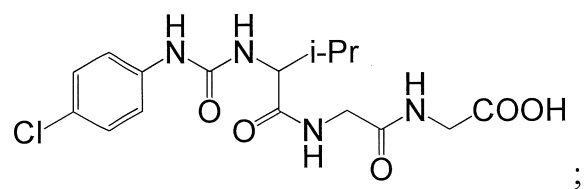
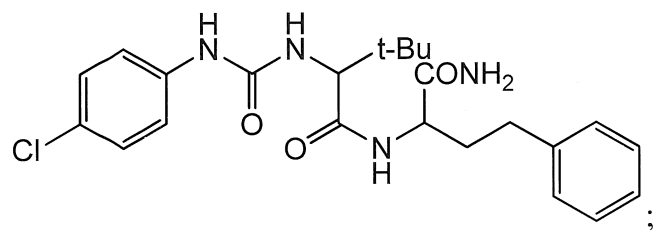
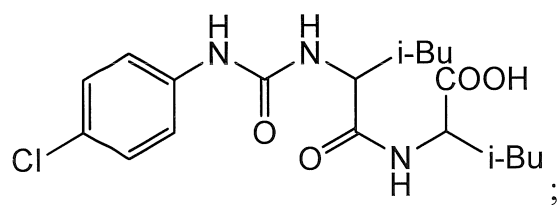
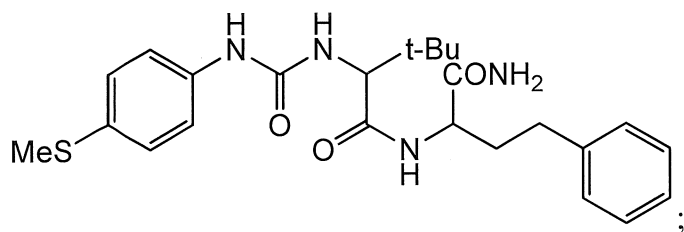
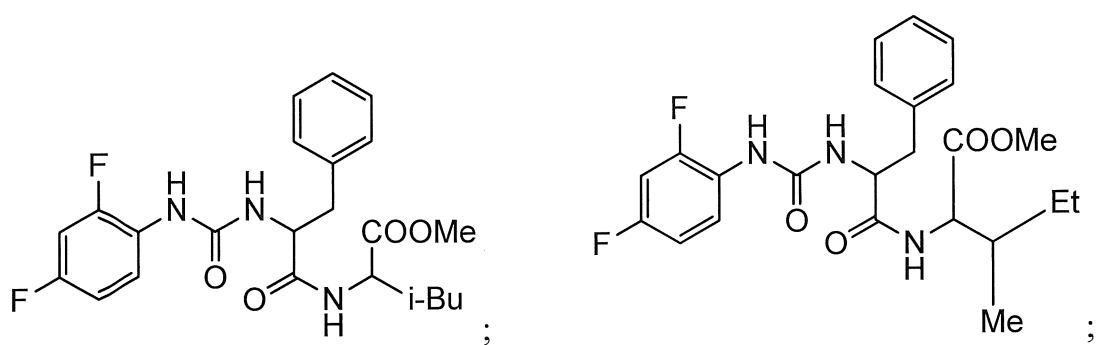
a). khi $a=1$ và $b=0$ thì:

R⁹ không phải là benzyl tùy ý được thế; và

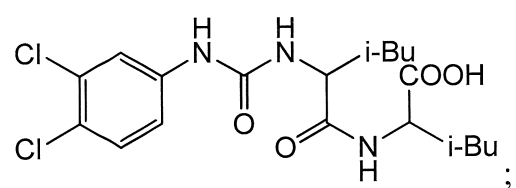
R^{11} không phải là:

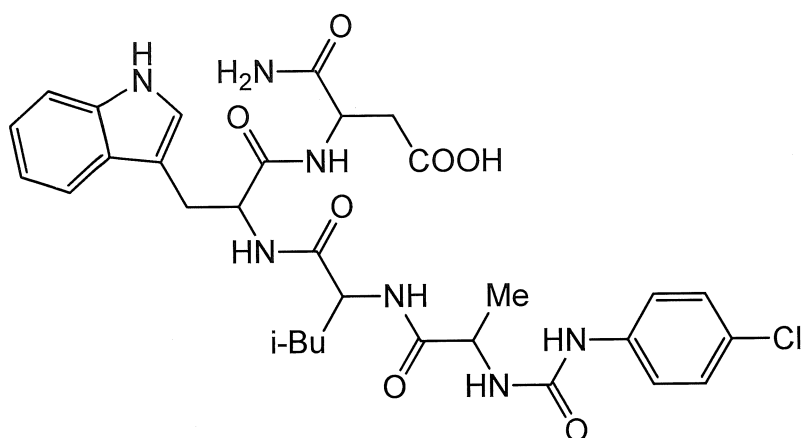
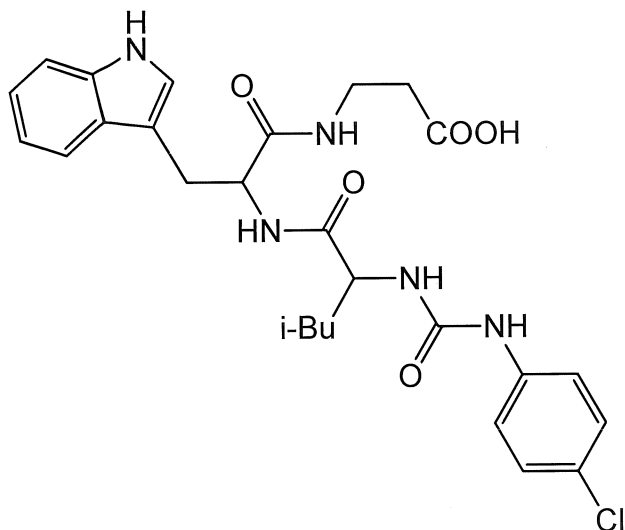
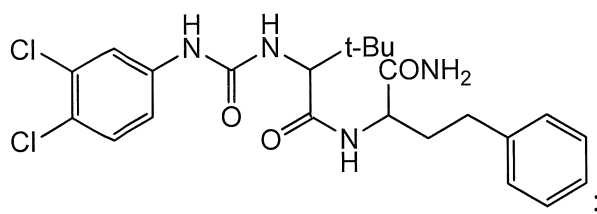


hợp chất có Công thức II không phải là hợp chất có các cấu trúc:

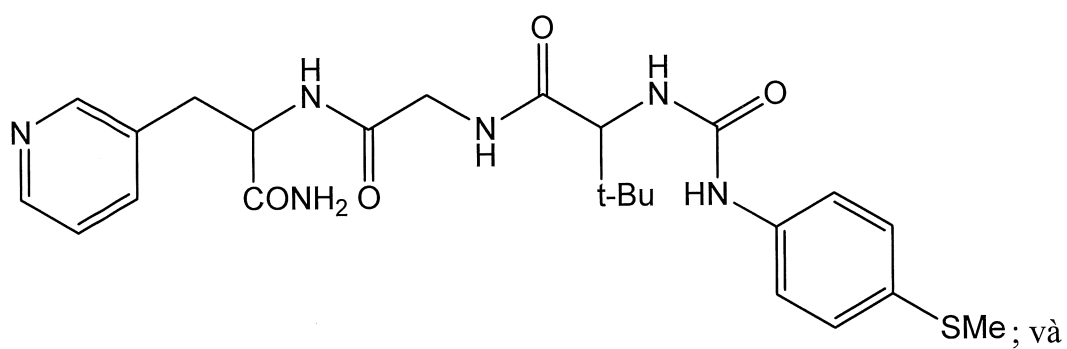


hoặc

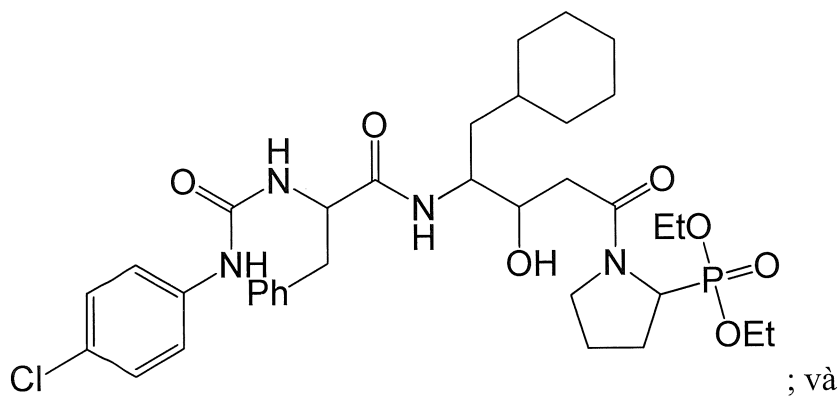




hoặc

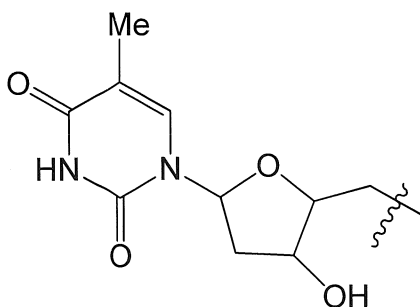
b). khi $a=0$ và $b=1$ thì: R^1 là OR^{13} ; và

hợp chất có Công thức II không phải là hợp chất có cấu trúc:



c). khi $a=1$ và $b=1$ thì:

R^{11} không phải là:



Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất như được xác định trong các điểm yêu cầu bảo hộ.

Thuật ngữ "alkyl", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ các gốc hydrocacbon hóa trị một hoặc hóa trị hai bão hòa có các gốc mạch thẳng hoặc nhánh hoặc các dạng kết hợp của chúng và chứa từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon. Một nhóm metylen ($-\text{CH}_2-$), của nhóm alkyl có thể được thế bởi oxi, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, cacboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bởi C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bởi dị vòng hóa trị hai, hoặc nhóm aryl hóa trị hai. Các nhóm alkyl có thể có một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng. Các nhóm alkyl có thể độc lập được thế bởi các nguyên tử halogen, các nhóm hydroxyl, các nhóm xycloalkyl, các nhóm amino, các nhóm dị vòng, các nhóm aryl, các nhóm axit cacboxylic, các nhóm axit phosphonic, các nhóm axit sulphonic, các nhóm axit phosphoric, các nhóm nitro, các nhóm amit, các nhóm sulfonamit.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được dẫn xuất từ hydrocacbon mạch vòng bão hòa. Các nhóm xycloalkyl có thể là các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng. Xycloalkyl có thể độc lập được thế bởi các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl C_{1-8}

alkyl, các nhóm sulfoxit C_{1-8} alkyl, các nhóm sulfonamit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm $-OC_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-SC_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-C_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “xycloalkenyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon được dẫn xuất từ xycloalkyl bão hòa có ít nhất một liên kết đôi. Các nhóm xycloalkenyl có thể là các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng. Các nhóm xycloalkenyl có thể độc lập được thế bởi các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl, các nhóm sulfoxit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm $-OC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-SC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-C_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “halogen”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ một nguyên tử clo, brom, flo, iot.

Thuật ngữ “alkenyl”, như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, được dẫn xuất từ alkyl bão hòa, có ít nhất một liên kết đôi. Một nhóm metylen ($-CH_2-$), của alkenyl có thể được thế bởi oxi, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, cacboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bởi C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bởi dị vòng hóa trị hai, hoặc nhóm aryl hóa trị hai. C_{2-6} alkenyl có thể có cấu hình E hoặc Z. Các nhóm alkenyl có thể được thế bởi các nhóm alkyl, theo định nghĩa ở trên hoặc bởi các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “alkynyl”, như được sử dụng ở đây, chỉ gốc hóa trị một hoặc hóa trị hai có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon, được dẫn xuất từ alkyl bão hòa, có ít nhất một liên kết ba. Một nhóm metylen ($-CH_2-$), của alkynyl có thể được thế bởi oxi, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, cacbonyl, cacboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bởi C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bởi dị vòng hóa trị hai, hoặc nhóm aryl hóa trị hai. Các nhóm alkynyl có thể được thế bởi các nhóm alkyl, theo định nghĩa ở trên, hoặc bởi các nguyên tử halogen.

Thuật ngữ “dị vòng” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ vòng có từ 3 đến 10 cạnh trên vòng, vòng này có thể thơm hoặc không thơm, bão hòa hoặc không bão hòa, chứa ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ oxi, nitơ, lưu huỳnh, hoặc các dạng kết hợp chứa ít nhất hai trong số các nguyên tử này, làm gián đoạn cấu trúc vòng cacbon. Dị vòng này có thể bị làm gián đoạn bởi liên kết $C=O$; các nguyên tử khác loại

S và N có thể bị oxi hóa. Các dị vòng có thể là các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng. Các gốc dị vòng có thể được thế bởi các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl, các nhóm sulfoxit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm $-OC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-SC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-C_{1-8}$ alkyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl.

Thuật ngữ “aryl” như được sử dụng ở đây, dùng để chỉ gốc hữu cơ được dẫn xuất từ hydrocacbon thơm bao gồm vòng chứa từ 6 đến 10 nguyên tử cacbon, bằng cách loại bỏ một nguyên tử hydro. Aryl có thể được thế bởi các nguyên tử halogen, các nhóm sulfonyl C_{1-6} alkyl, các nhóm sulfoxit C_{1-6} alkyl, các nhóm sulfonamit, các nhóm axit carbocyclic, các nhóm C_{1-6} alkyl cacboxylat (este), các nhóm amit, các nhóm nitro, các nhóm xyano, các nhóm $-OC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-SC_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-C_{1-6}$ alkyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, các nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, các nhóm keton, các aldehyt, các nhóm alkylamino, các nhóm amino, các nhóm aryl, các nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc các nhóm hydroxyl. Các aryl có thể là các nhóm đơn vòng hoặc đa vòng.

Thuật ngữ “hydroxyl” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-OH”.

Thuật ngữ “cacbonyl” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-C(O)-”.

Thuật ngữ “keton” như được sử dụng ở đây, là hợp chất hữu cơ có nhóm cacbonyl liên kết với nguyên tử cacbon như $-(CO)R^x$ trong đó R^x có thể là alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng theo định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “amin” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-NR^xR^y”, trong đó R^x và R^y có thể giống nhau hoặc độc lập là H, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng theo định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “cacboxyl” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-C(O)O-”.

Thuật ngữ “sulfonyl” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-SO₂-”.

Thuật ngữ “sulfat” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-O-S(O)₂-O-”.

Thuật ngữ “sulfonat” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-S(O)₂-O-”.

Thuật ngữ “axit cacboxylic” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-C(O)OH”.

Thuật ngữ “nitro” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-NO₂”.

Thuật ngữ “xyano” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-CN”.

Thuật ngữ “amit” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-C(O)NR^xR^y,” trong đó R^x và R^y có thể giống nhau hoặc độc lập là H, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng theo định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “sulfonamit” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-S(O)₂NR^xR^y” trong đó R^x và R^y có thể giống nhau hoặc độc lập là H, alkyl, aryl, xycloalkyl, xycloalkenyl, dị vòng theo định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ “sulfoxit” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-S(O)-”.

Thuật ngữ “axit phosphonic” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-P(O)(OH)₂”.

Thuật ngữ “axit phosphoric” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-OP(O)(OH)₂”.

Thuật ngữ “axit sulphonic” như được sử dụng ở đây, là nhóm hợp chất có Công thức “-S(O)₂OH”.

Công thức “H-”, như được sử dụng ở đây, là nguyên tử hydro.

Công thức “O-”, như được sử dụng ở đây, là nguyên tử oxi.

Công thức “N-”, như được sử dụng ở đây, là nguyên tử nitơ.

Công thức “S-”, như được sử dụng ở đây, là nguyên tử lưu huỳnh.

Một số hợp chất có Công thức II và một số chất trung gian của các hợp chất này có ít nhất một trung tâm bất đối xứng trong cấu trúc của chúng. Trung tâm bất đối xứng này có thể có mặt trong cấu hình R hoặc S, ký hiệu R và S này được sử dụng tương ứng với những quy tắc được mô tả trong tài liệu của Pure Appl. Chem. (1976), 45, 11-13.

Thuật ngữ “các muối dược dụng” dùng để chỉ các muối hoặc các phức chất vẫn giữ hoạt tính sinh học mong muốn của các hợp chất xác định nêu trên và biểu hiện tối thiểu hoặc không có tác dụng độc không mong muốn nào. “Các muối dược dụng” theo

sáng chế bao gồm các dạng muối của axit hoặc bazơ không độc, có hoạt tính trị liệu, mà hợp chất có Công thức II có thể tạo thành.

Dạng muối cộng axit của hợp chất có Công thức II mà tồn tại dưới dạng tự do của hợp chất này như một bazơ có thể được thu nhận bằng cách xử lý bazơ tự do với một axit thích hợp như axit vô cơ, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphoric, axit nitric và các axit khác tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit hydroxyaxetic, axit propanoic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit fumaric, axit maleic, axit oxalic, axit tetric, axit succinic, axit malic, axit ascorbic, axit benzoic, axit tanic, axit pamoic, axit xitric, axit metylsulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit formic và các axit tương tự (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Dạng muối cộng bazơ của hợp chất có Công thức II mà tồn tại dưới dạng axit của hợp chất này có thể được thu nhận bằng cách xử lý axit với một bazơ thích hợp như bazơ vô cơ, ví dụ, natri hydroxit, magie hydroxit, kali hydroxit, canxi hydroxit, amoniac và các bazơ tương tự; hoặc bazơ hữu cơ như ví dụ, L-Acginin, etanolamin, betain, benzathin, morpholin và các bazơ tương tự. (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahl & Camille G. Wermuth (Eds), Verlag Helvetica Chemica Acta- Zürich, 2002, 329-345).

Hợp chất có Công thức II và các muối của chúng có thể là có dạng solvat, dạng này có trong phạm vi của sáng chế. Các dạng solvat này bao gồm, ví dụ, các hydrat, các alcoholat và các dạng tương tự.

Các Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới nhiều dạng đa hình khác nhau. Mặc dù không được chỉ định rõ ràng trong Công thức nêu trên, nhưng các dạng này được dự định là nằm trong phạm vi của sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế được chỉ định để sử dụng trong việc điều trị hoặc ngăn ngừa các tình trạng trong đó có khả năng là có một thành phần liên quan đến thụ thể là thụ thể N-formyl peptit loại 1.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất các dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế có dạng chất mang dược dụng.

Theo phương án nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong các phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến sự điều hòa thụ thể là thụ thể N-formyl peptit loại 1.

Các phương pháp như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cấp cho đối tượng cần điều trị dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế.

Các tiện ích điều trị của thụ thể là thụ thể N-formyl peptid loại 1 các chất điều hòa là các bệnh viêm mắt bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (age-related macular degeneration, ARMD) dạng ướt và khô, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh mắt khô, bệnh viêm giác mạc, bệnh mắt dị ứng và các tình trạng ảnh hưởng đến phần sau của mắt, như các bệnh lý điểm vàng và thoái hóa võng mạc bao gồm thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác thể khô, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác thể ướt, tân mạch hắc mạc, bệnh võng mạc tiểu đường (tăng sinh), bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non (retinopathy of prematurity, ROP), bệnh lý thần kinh võng mạc điểm vàng cấp tính, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, phù thũng điểm vàng trong mắt/võng mô, và phù điểm vàng do tiểu đường; bệnh viêm giác mạc nhiễm trùng, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm giác mạc ecpet, sự tạo mạch giác mạc, sự tạo mạch bạch huyết, bệnh viêm màng bồ đào, viêm võng mạc, và viêm màng mạch như bệnh biểu mô sắc tố nhiều ổ dạng vảy cá cấp tính, bệnh Behcet, bệnh võng mạc - mạch mạc do viêm có các đám sáng hình trứng xung quanh đĩa thị, bệnh lây nhiễm (bệnh giang mai, bệnh lyme, bệnh lao, bệnh Toxoplasma), bệnh viêm màng bồ đào trung gian (viêm màng bồ đào chu biên, pars planitis), bệnh viêm màng mạch đa ổ, hội chứng võng mạc chấm trắng tự khỏi (multiple evanescent white dot syndrome, mewds), bệnh sarcoit ở mắt, viêm màng cứng sau, viêm màng mạch dạng ecpet, xơ hóa dưới màng lưới và hội chứng viêm màng bồ đào hội chứng, hội chứng Vogt-Koyanagi-và Harada; các bệnh mạch máu/ các bệnh dạng ướt như bệnh tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, phù thũng điểm vàng trong mắt/võng mô, bệnh đông máu nội mạch phổ biến, tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, những biến đổi của đáy mắt trên bệnh nhân tăng huyết áp, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, phình mao mạch động mạch võng mạc, bệnh Coat, giãn mao mạch xung quanh hố mắt, bệnh tắc tĩnh mạch nửa võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm ở thanh thiếu niên, bệnh tắc động mạch võng mạc trung tâm, tắc động mạch võng mạc nhánh, bệnh động mạch cảnh (carotid artery disease, CAD), bệnh viêm mạch máu dạng phân nhánh phủ sương, bệnh võng mạc hồng cầu hình liềm và các bệnh hemoglobin khác, vệt giả mạch, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, và bệnh Eales; các tình trạng chấn thương/ phẫu thuật như viêm mắt giao cảm, bệnh võng mạc do viêm màng

bồ đào, chứng bong võng mạc, chấn thương, chữa lành vết thương giác mạc sau phẫu thuật, các tình trạng do tia laze gây ra, các tình trạng do liệu pháp quang động, ngưng kết quang học, giảm thông máu trong khi phẫu thuật, bệnh lý võng mạc do bức xạ, và bệnh lý võng mạc do cấy ghép tủy xương; các rối loạn tăng sinh như bệnh võng mạc dịch kính tăng sinh và màng tăng sinh trước võng mạc, và bệnh võng mạc tiểu đường tăng sinh; các rối loạn lây nhiễm như bệnh nấm Histoplasma ở mắt, bệnh toxocara ở mắt, hội chứng ở mắt nghi do nấm Histoplasma (Presumed ocular histoplasmosis syndrome, POHS), bệnh viêm nội nhãn, bệnh Toxoplasma, các bệnh võng mạc liên quan đến nhiễm HIV, bệnh hắc mạc liên quan đến nhiễm HIV, bệnh viêm màng bồ đào liên quan đến nhiễm HIV, viêm võng mạc do virus, hoại tử võng mạc cấp tính, hoại tử võng mạc ngoài tiền triển, bệnh võng mạc do nấm, bệnh giang mai ở mắt, bệnh lao ở mắt, bệnh viêm thần kinh võng mạc tỏa lan bán cấp ở một mắt, và bệnh nhiễm giòi; các rối loạn gen như viêm võng mạc sắc tố, các rối loạn hệ thống kèm theo các chứng loạn dưỡng võng mạc, chứng quáng gà không tiến triển bẩm sinh, chứng loạn dưỡng tế bào nón, bệnh Stargardt và bệnh đáy mắt có nhiều chấm vàng, bệnh Best, loạn dưỡng hình dạng do bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, chứng tách võng mạc bẩm sinh liên kết với X, chứng loạn dưỡng đáy mắt Sorsby, bệnh điểm vàng đồng tâm lạnh tính, loạn dưỡng dạng thể thủy tinh Bietti, và bệnh giả u vàng sợi đàn hồi; các vết rách/các lỗ võng mạc như chứng bong võng mạc, bệnh lỗ hoàng điểm, và rách võng mạc không lỗ; các khối u như bệnh võng mạc liên quan đến các khối u, chứng phì đại bẩm sinh do bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, khối u ác tính màng bồ đào sau, u mạch hắc mạc, u xương hắc mạc, u di căn hắc mạc, tình trạng kết hợp của u mô thừa võng mạc và bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, các khối u tăng sinh mạch ở đáy mắt, u bào hình sao võng mạc, và các khối u bạch huyết bào nội nhãn; và các bệnh hỗn hợp khác ảnh hưởng đến phần sau của mắt như bệnh màng mạch trong có đốm nhỏ, bệnh biểu mô sắc tố nhiều ổ dạng vảy cá cấp tính, thoái hóa võng mạc cận thị, và bệnh biểu mô sắc tố võng mạc cấp tính, các bệnh viêm hệ thống như bệnh đột quy, bệnh động mạch vành, bệnh đường hô hấp tắc nghẽn, các bệnh nhiễm Retrovirus qua trung gian HIV, các rối loạn tim mạch trong đó có bệnh động mạch vành, bệnh viêm thần kinh, các rối loạn thần kinh, các rối loạn đau và rối loạn miễn dịch, bệnh hen, các rối loạn dị ứng, viêm, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, các rối loạn hệ thần kinh trung ương (Central nervous system, CNS) như bệnh Alzheimer, bệnh viêm khớp, nhiễm khuẩn huyết, bệnh viêm ruột, chứng suy mòn, chứng đau thắt ngực, viêm giác mạc sau phẫu

thuật, viêm mi mắt, rối loạn chức năng tuyến meibomian (Meibomian gland dysfunction, MGD), chữa lành vết thương ở da, bỏng, trứng cá đỏ, viêm da dị ứng, mụn trứng cá, bệnh vẩy nến, viêm da tiết bã, bệnh dày sừng quang hóa, mụn cóc do virus, viêm khớp dạng thấp gây lão hóa da do ánh nắng mặt trời và các rối loạn viêm có liên quan, chứng rụng tóc, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tắc tĩnh mạch nhánh, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng lòng đỏ trứng Best, viêm võng mạc sắc tố, bệnh dịch kính-võng mạc tăng sinh (proliferative vitreoretinopathy, PVR), và bất kỳ bệnh thoái hóa khác do hoặc các tế bào thụ thể ánh sáng hoặc các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc (Perretti, Mauro et al. *Pharmacology & Therapeutics* 127 (2010) 175-188.)

Các hợp chất này thì hữu ích trong điều trị cho các loài động vật có vú, bao gồm cả con người, mắc một loạt các tình trạng và các bệnh được làm thuyên giảm bằng cách điều hòa thụ thể là thụ thể N-formyl peptid loại 1: bao gồm, nhưng không giới hạn ở việc điều trị bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác dạng ướt và khô (ARMD), bệnh võng mạc tiểu đường (tăng sinh), bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non (ROP), bệnh phù điểm vàng do tiểu đường, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh tắc tĩnh mạch võng mạc, bệnh phù thũng điểm vàng trong mắt/võng mô, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tắc tĩnh mạch nhánh, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng lòng đỏ trứng Best, viêm võng mạc sắc tố, bệnh dịch kính-võng mạc tăng sinh (PVR), và bất kỳ bệnh thoái hóa khác do hoặc các tế bào thụ thể ánh sáng hoặc các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc (RPE).

Theo một phương án khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong các phương pháp điều trị các rối loạn liên quan đến sự điều hòa thụ thể FPRL-1. Các phương pháp như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cấp cho đối tượng cần điều trị một lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế, hoặc dạng kết hợp bất kỳ của chúng, hoặc các muối được dụng, các hydrat, các solvat, các dạng tinh thể và các chất đồng phân riêng biệt, các chất đồng phân đối ảnh, và các chất đồng phân không đối quang của chúng.

Phần mô tả sáng chế cũng đề cập đến việc sử dụng hợp chất có Công thức II hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất dược phẩm nhằm điều trị các bệnh viêm mắt bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác (ARMD) dạng ướt và khô, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh mắt khô, Bệnh viêm giác mạc, bệnh mắt dị ứng và các tình trạng ảnh hưởng đến phần sau của mắt, như các bệnh lý điểm vàng và thoái hóa võng mạc bao gồm thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi

tác thể khô, thoái hóa điểm vàng liên quan đến tuổi tác thể ướt, tân mạch hắc mạc, bệnh võng mạc tiểu đường (tăng sinh), bệnh lý võng mạc ở trẻ đẻ non (ROP), bệnh lý thần kinh võng mạc điểm vàng cấp tính, bệnh hắc võng mạc trung tâm thanh dịch, phù thũng điểm vàng trong mắt/võng mô, và phù điểm vàng do tiểu đường; bệnh viêm giác mạc nhiễm trùng, bệnh viêm màng bồ đào, bệnh viêm giác mạc ecpet, sự tạo mạch giác mạc, sự tạo mạch bạch huyết, bệnh viêm màng bồ đào, viêm võng mạc, và viêm màng mạch như bệnh biểu mô sắc tố nhiều ổ dạng vảy cá cấp tính, bệnh Behcet, bệnh võng mạc - mạch mạc do viêm có các đốm sáng hình trứng xung quanh đĩa thị, bệnh lây nhiễm (bệnh giang mai, bệnh lyme, bệnh lao, bệnh Toxoplasma), bệnh viêm màng bồ đào trung gian (viêm màng bồ đào chu biên), bệnh viêm màng mạch đa ổ, hội chứng võng mạc chấm trắng tự khỏi (mewds), bệnh sarcoit ở mắt, viêm màng cứng sau, viêm màng mạch dạng ecpet, xơ hóa dưới màng lưới và hội chứng viêm màng bồ đào hội chứng, hội chứng Vogt-Koyanagi-và Harada; các bệnh mạch máu/ các bệnh dạng ướt như bệnh tắc động mạch võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, phù thũng điểm vàng trong mắt/võng mô, bệnh đông máu nội mạch phổ biến, tắc tĩnh mạch võng mạc nhánh, những biến đổi của đáy mắt trên bệnh nhân tăng huyết áp, hội chứng thiếu máu cục bộ mắt, phình mao mạch động mạch võng mạc, bệnh Coat, giãn mao mạch xung quanh hố mắt, bệnh tắc tĩnh mạch nửa võng mạc, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm ở thanh thiếu niên, bệnh tắc động mạch võng mạc trung tâm, tắc động mạch võng mạc nhánh, bệnh động mạch cảnh (CAD), bệnh viêm mạch máu dạng phân nhánh phủ sương, bệnh võng mạc hồng cầu hình liềm và các bệnh hemoglobin khác, vệt giả mạch, bệnh dịch kính - võng mạc xuất tiết gia đình, và bệnh Eales; các tình trạng chấn thương/ phẫu thuật như viêm mắt giao cảm, bệnh võng mạc do viêm màng bồ đào, chứng bong võng mạc, chấn thương, chữa lành vết thương giác mạc sau phẫu thuật, các tình trạng do tia laser gây ra, các tình trạng do liệu pháp quang động, ngưng kết quang học, giảm thông máu trong khi phẫu thuật, bệnh lý võng mạc do bức xạ, và bệnh lý võng mạc do cấy ghép tủy xương; các rối loạn tăng sinh như bệnh võng mạc dịch kính tăng sinh và màng tăng sinh trước võng mạc, và bệnh võng mạc tiểu đường tăng sinh; các rối loạn lây nhiễm như bệnh nấm Histoplasma ở mắt, bệnh toxocara ở mắt, hội chứng ở mắt nghi do nấm Histoplasma (POHS), bệnh viêm nội nhãn, bệnh Toxoplasma, các bệnh võng mạc liên quan đến nhiễm HIV, bệnh hắc mạc liên quan đến nhiễm HIV, bệnh viêm màng bồ đào liên quan đến nhiễm HIV, viêm võng mạc do virus, hoại tử võng mạc cấp tính, hoại tử võng mạc ngoài tiến triển, bệnh võng mạc do

nấm, bệnh giang mai ở mắt, bệnh lao ở mắt, bệnh viêm thần kinh võng mạc tỏa lan bán cấp ở một mắt, và bệnh nhiễm giời; các rối loạn gen như viêm võng mạc sắc tố, các rối loạn hệ thống kèm theo các chứng loạn dưỡng võng mạc, chứng quáng gà không tiến triển bẩm sinh, các chứng loạn dưỡng tế bào nón, bệnh Stargardt và bệnh đáy mắt có nhiều chấm vàng, bệnh Best, loạn dưỡng hình dạng do bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, chứng tách võng mạc bẩm sinh liên kết với X, chứng loạn dưỡng đáy mắt Sorsby, bệnh điểm vàng đồng tâm lành tính, loạn dưỡng dạng thể thủy tinh Bietti, và bệnh giả u vàng sợi đàn hồi; các vết rách/ các lỗ võng mạc như chứng bong võng mạc, bệnh lỗ hoàng điểm, và rách võng mạc khổng lồ; các khối u như bệnh võng mạc liên quan đến các khối u, chứng phôi đại bẩm sinh do bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, khối u ác tính màng bồ đào sau, u mạch hắc mạc, u xương hắc mạc, u di căn hắc mạc, tình trạng kết hợp của u mô thừa võng mạc và bệnh biểu mô sắc tố võng mạc, các khối u tăng sinh mạch ở đáy mắt, u bào hình sao võng mạc, và các khối u bạch huyết bào nội nhãn; và các bệnh hỗn hợp khác ảnh hưởng đến phần sau của mắt như bệnh màng mạch trong có đốm nhỏ, bệnh biểu mô sắc tố nhiều ổ dạng vảy cá cấp tính, thoái hóa võng mạc cận thị, và bệnh biểu mô sắc tố võng mạc cấp tính, các bệnh viêm hệ thống như bệnh đột quỵ, bệnh động mạch vành, bệnh đường hô hấp tắc nghẽn, các bệnh nhiễm Retrovirus qua trung gian HIV, các rối loạn tim mạch trong đó có bệnh động mạch vành, bệnh viêm thần kinh, các rối loạn thần kinh, các rối loạn đau và rối loạn miễn dịch, bệnh hen, các rối loạn dị ứng, viêm, lupus ban đỏ hệ thống, bệnh vẩy nến, các rối loạn hệ thần kinh trung ương (Central nervous system, CNS) như bệnh Alzheimer, bệnh viêm khớp, nhiễm khuẩn huyết, bệnh viêm ruột, chứng suy mòn, chứng đau thắt ngực, viêm giác mạc sau phẫu thuật, viêm mi mắt, rối loạn chức năng tuyến meibomian (Meibomian gland dysfunction, MGD), chữa lành vết thương ở da, bỏng, trứng cá đỏ, viêm da dị ứng, mụn trứng cá, bệnh vẩy nến, viêm da tiết bã, bệnh dày sừng quang hóa, mụn cóc do virus, viêm khớp dạng thấp gây lão hóa da do ánh nắng mặt trời và các rối loạn viêm có liên quan, chứng rụng tóc, bệnh tăng nhãn áp, bệnh tắc tĩnh mạch nhánh, bệnh thoái hóa điểm vàng dạng lòng đỏ trứng Best, viêm võng mạc sắc tố, bệnh dịch kính-võng mạc tăng sinh (PVR), và bất kỳ bệnh thoái hóa khác do hoặc các tế bào thụ thể ánh sáng hoặc các tế bào biểu mô sắc tố võng mạc.

Bác sĩ điều trị sẽ xác định lượng thực tế của hợp chất được chỉ định cho dùng trong trường hợp nhất định bất kỳ có tính đến các tình trạng có liên quan, như mức độ

nghiêm trọng của tình trạng bệnh, tuổi tác và cân nặng của bệnh nhân, tình trạng thể chất tổng thể của bệnh nhân, nguyên nhân của tình trạng, và đường dùng thuốc.

Bệnh nhân sẽ được cấp hợp chất theo đường miệng với dạng chế phẩm cho phép bất kỳ, như viên nén, chất lỏng, viên nang, bột và các dạng tương tự, hoặc các đường dùng thuốc khác có thể được mong muốn hoặc cần thiết, đặc biệt nếu bệnh nhân bị buồn nôn. Các đường dùng thuốc khác như vậy có thể bao gồm, mà không có trường hợp ngoại lệ, dùng qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong mũi, qua ống stent cấy dưới da, nội tủy mạc, trong mắt, bôi lên mắt, tiêm vào sau mắt, trong cơ, trong tĩnh mạch, và các phương thức phân phối thuốc trong trực tràng. Ngoài ra, các dạng chế phẩm có thể được thiết kế để làm chậm sự phóng thích của hợp chất hoạt tính trong một khoảng thời gian nhất định, hoặc để kiểm soát một cách cẩn thận lượng thuốc được phóng thích tại một thời gian nhất định trong quá trình điều trị.

Theo một phương án khác của sáng chế, sáng chế đề xuất các dược phẩm bao gồm ít nhất một hợp chất theo sáng chế có dạng chất mang dược dụng của nó. Cụm từ "dược dụng" có nghĩa là chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải tương thích với các thành phần khác trong dạng chế phẩm và không gây hại đến người tiếp nhận thuốc đó.

Các dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng chất rắn, dung dịch, nhũ dịch, chất phân tán, miếng dán, mixen (vi hạt), liposome (hạt mỡ), và các dạng tương tự, trong đó chế phẩm thu được chứa một hoặc nhiều hợp chất theo sáng chế, với vai trò là hoạt chất, trong hỗn hợp với chất mang vô cơ hoặc hữu cơ hoặc tá dược thích hợp cho việc dùng thuốc trong ruột hoặc ngoài đường tiêu hóa. Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp, ví dụ, với các chất mang dược dụng, không độc hại thông dụng dùng cho các viên nén, các viên thuốc tròn, các viên nang, thuốc đạn, dung dịch, nhũ dịch, hỗn dịch, và bất kỳ một dạng nào khác thích hợp để sử dụng. Các chất mang mà có thể được sử dụng bao gồm glucoza, lactoza, gôm arabic (gôm cây keo), gelatin, manitol, hồ tinh bột, magie trisilicat, hoạt thạch, tinh bột ngô, keratin (chất sừng), silica dạng keo, tinh bột khoai tây, urê, các triglyxerit có chiều dài mạch trung bình, các dextran, và các chất mang khác thích hợp để sử dụng trong việc sản xuất các chế phẩm, dưới dạng rắn, bán rắn, hoặc lỏng. Ngoài ra chất phụ trợ, chất tạo ổn định, chất làm đặc và chất tạo màu và các hương liệu có thể được sử dụng. Các hợp chất theo sáng chế được bao gồm trong dược phẩm với một lượng vừa đủ để tạo ra hiệu quả mong muốn theo tình trạng quá trình hoặc tình trạng bệnh.

Các dược phẩm chứa các hợp chất theo sáng chế có thể có dạng thích hợp để dùng qua đường miệng, ví dụ, dưới dạng các viên nén, viên ngậm hình bầu dục, viên ngậm hình thoi, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, dạng bột hoặc viên cốm phân tán, nhũ dịch, viên nang cứng hoặc mềm, hoặc xi-rô hoặc cốm ngọt. Các chế phẩm đã được nhằm để dùng qua đường miệng có thể được điều chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này để sản xuất các dược phẩm và các chế phẩm như vậy có thể chứa một hoặc nhiều chất được lựa chọn từ nhóm bao gồm chất làm ngọt như sucroza, lactoza, hoặc sacarin, chất tạo hương như bạc hà, dầu lộc đề hoặc anh đào, chất tạo màu và chất bảo quản để đem lại các chế phẩm dược gây ấn tượng và dễ chịu khi sử dụng. Các viên nén chứa các hợp chất theo sáng chế trong hỗn hợp với các tá dược được dùng không độc cũng có thể được sản xuất bởi các phương pháp đã biết. Các tá dược được sử dụng có thể là, ví dụ, (1) các chất pha loãng trợ như canxi cacbonat, lactoza, canxi phosphat hoặc natri phosphat; (2) chất tạo hạt và làm tan rã như tinh bột ngô, tinh bột khoai tây hoặc axit alginic; (3) chất kết dính như gôm tragacanth, tinh bột ngô, gelatin hoặc gôm cây keo, và (4) chất bôi trơn như magie stearat, axit stearic hoặc hoạt thạch. Các viên nén có thể để trần hoặc chúng có thể được bọc ngoài theo các phương pháp kỹ thuật đã biết để làm chậm sự tan rã và hấp thu ở đường tiêu hóa và do đó mang lại tác dụng kéo dài trong một khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, có thể sử dụng vật liệu có tác dụng làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat.

Trong một số trường hợp, các dạng chế phẩm dùng qua đường miệng có thể ở dạng viên nang gelatin cứng trong đó các hợp chất theo sáng chế được trộn với một chất pha loãng trợ rắn, ví dụ, canxi cacbonat, canxi phosphat hoặc cao lanh. Các chế phẩm đó cũng có thể ở dạng viên nang gelatin mềm trong đó các hợp chất theo sáng chế được trộn với nước hoặc môi trường dầu, ví dụ, dầu lạc, parafin lỏng hoặc dầu ôliu.

Các dược phẩm có thể ở dạng hỗn dịch tiêm vô trùng. Dạng hỗn dịch này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các chất làm phân tán hoặc các chất làm ẩm thích hợp và các chất tạo hỗn dịch. Chế phẩm tiêm vô trùng này cũng có thể là có dạng dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc cho phép dùng ngoài đường tiêu hóa, ví dụ, như dung dịch trong 1,3-butandiol. Các loại dầu không bay hơi, vô trùng thông thường được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Vì mục đích này, có thể sử dụng loại dầu

không bay hơi thơm dịu bất kỳ bao gồm mono- hoặc diglyxerit, các axit béo (trong đó có axit oleic), các loại dầu thực vật có trong tự nhiên như dầu vừng, dầu dừa, dầu lạc, dầu hạt bông, v.v., hoặc các chất dẫn béo tổng hợp như etyl oleat hoặc các chất tương tự. Các chất đệm, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, và các chất tương tự có thể được đưa vào chế phẩm khi cần thiết.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được cấp ở dạng thuốc đạn để dùng thuốc theo đường trực tràng. Các chế phẩm này có thể được điều chế bằng cách trộn các hợp chất theo sáng chế với một tá dược không gây khó chịu thích hợp, như bơ ca cao, các este glyxerit tổng hợp của các polyetylen glycol, chất này ở thể rắn ở nhiệt độ bình thường, nhưng hóa lỏng và/hoặc hòa tan trong khoang trực tràng để phóng thích thuốc.

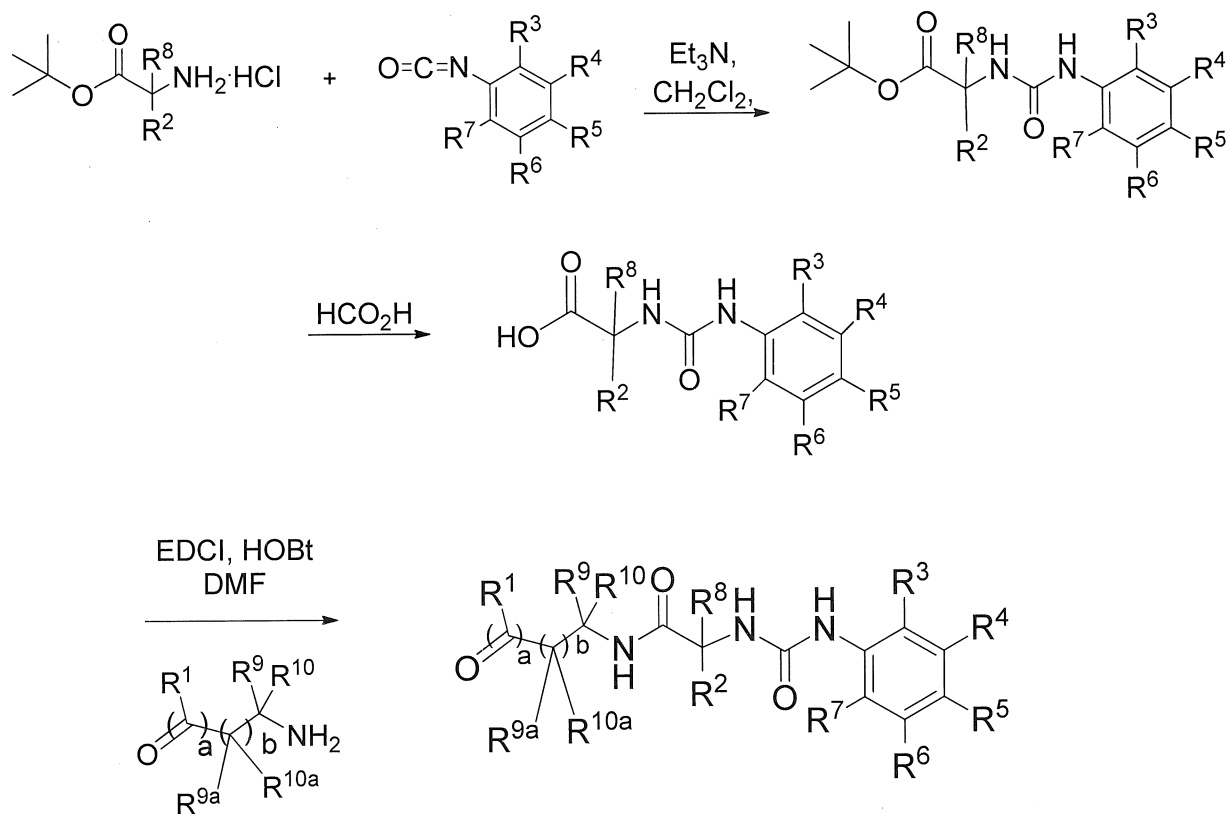
Do từng đối tượng riêng biệt có thể có sự khác biệt lớn về mức độ nghiêm trọng của các triệu chứng và mỗi loại thuốc có các đặc tính điều trị độc đáo của nó, nên phương thức dùng thuốc và liều lượng thuốc chính xác được sử dụng cho từng đối tượng được để tùy theo quyết định của bác sĩ.

Các hợp chất và các dược phẩm được mô tả và yêu cầu bảo hộ ở đây thì hữu ích với vai trò là dược phẩm ở các loài động vật có vú, bao gồm cả con người, để điều trị các bệnh và/hoặc làm thuyên giảm các tình trạng mà dễ đáp ứng điều trị bởi các chất chủ vận hoặc các chất đối kháng chức năng của thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1. Do đó, theo các phương án khác nữa của sáng chế, sáng chế đề xuất các hợp chất và các dược phẩm theo sáng chế để sử dụng trong các phương pháp điều trị rối loạn liên quan đến sự điều hòa thụ thể (FPRL-1) tức thụ thể N-formyl peptit loại 1. Các phương pháp như vậy có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cấp cho đối tượng cần điều trị dược phẩm chứa một lượng hữu hiệu điều trị của ít nhất một hợp chất theo sáng chế. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" có nghĩa là lượng hợp chất hoặc dược phẩm mà sẽ đem lại đáp ứng y tế hoặc đáp ứng sinh học của đối tượng cần điều trị đang được nhà nghiên cứu, bác sĩ thú y, bác sĩ y khoa hoặc bác sĩ lâm sàng khác xem xét. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là động vật có vú. Theo một số phương án, loài động vật có vú này là con người.

Phần mô tả sáng chế cũng đề cập đến các quy trình điều chế hợp chất có Công thức I. Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo cách tương tự với các phương pháp thường qui như một người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trung bình trong lĩnh vực tổng hợp hóa hữu cơ đã biết. Sơ đồ Tổng hợp 2 nêu dưới đây,

minh họa cách thức điều chế các hợp chất có công thức II và các hợp chất theo sáng chế.

Sơ đồ 2



Sơ đồ 2 mô tả quy trình điều chế hợp chất có Công thức II. Nhìn chung, cho dẫn xuất t-butyl este của axit amin phản ứng với phenylisoxyanat đã thế để tạo ra dẫn xuất phenylure. Sau đó, loại bỏ nhóm bảo vệ t-butyl este trong các điều kiện có tính axit để thu được ure axit amin. Sau đó, nhóm axit cacboxylic được chuyển hóa thành amit bằng cách xử lý hợp chất này với các thuốc thử hoạt hóa, như 1-etyl-3-(3-dimetylamino)propyl carbodiimide (EDCI) và Hydroxybenzotriazol (HOBt) với sự có mặt của amin, hoặc bằng các phương pháp khác đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ở giai đoạn này, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ nhận thức được rằng có thể điều chế nhiều hợp chất bổ sung nằm trong phạm vi của sáng chế bằng cách thực hiện các phản ứng hóa học phổ biến khác nhau. Thông tin chi tiết về một số quá trình biến đổi hóa học cụ thể được cung cấp trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể thường xuyên thay đổi và/hoặc điều chỉnh Sơ đồ sau để tổng hợp các hợp chất bất kỳ theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Cần phải hiểu rằng cả phần mô tả khái quát trên đây và phần mô tả chi tiết sau đây là chỉ dùng để làm ví dụ và để giải thích và không làm giới hạn sáng chế được yêu cầu bảo hộ. Như được sử dụng ở đây, việc sử dụng dạng số ít bao gồm cả dạng số nhiều trừ khi có quy định cụ thể khác.

Sẽ thật dễ dàng trở nên sáng tỏ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này rằng một số các hợp chất theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều trung tâm bất đối xứng, sao cho các hợp chất có thể tồn tại ở các dạng đồng phân đối ảnh cũng như ở các dạng đồng phân không đối quang. Trừ khi có quy định đặc biệt khác, phạm vi của sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang và các hỗn hợp racemic. Một số các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành các muối với các axit hoặc các bazơ được dùng, và các muối được dùng của các hợp chất như vậy được mô tả ở đây cũng nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm tất cả các hợp chất được làm giàu đồng vị được dùng. Hợp chất bất kỳ theo sáng chế có thể chứa một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị được làm giàu hoặc khác so với tỷ lệ tự nhiên như đơteri ^2H (hoặc D) thay vì hydro ^1H (hoặc H) hoặc sử dụng vật liệu được làm giàu ^{13}C thay vì ^{12}C và vật liệu tương tự. Các nhóm thế tương tự có thể được sử dụng cho N, O và S. Việc sử dụng các chất đồng vị có thể hỗ trợ trong các khía cạnh phân tích cũng như điều trị của sáng chế. Ví dụ, sử dụng đơteri có thể làm tăng chu kỳ bán hủy in vivo bằng cách thay đổi (tốc độ) trao đổi chất của các hợp chất theo sáng chế. Có thể điều chế các hợp chất này theo các quy trình điều chế được mô tả bằng cách sử dụng các thuốc thử được làm giàu đồng vị.

Như sẽ trở nên rõ ràng đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này, các dạng đồng phân riêng biệt có thể được thu nhận bằng cách tách hỗn hợp của chúng theo cách thông thường. Ví dụ, trong trường hợp các chất đồng phân không đối quang, thì có thể sử dụng phương pháp tách sắc ký.

Tên của các hợp chất đã được tạo ra với phiên bản ACD 12.5. Nhìn chung, việc mô tả đặc điểm của các hợp chất được thực hiện theo các phương pháp sau đây, phổ NMR được ghi trên máy Varian 300 hoặc 600 MHz và đặt được ở nhiệt độ trong

phòng. Độ dịch chuyển hóa học được biểu thị bằng đơn vị ppm tham chiếu đến hoặc chất nội chuẩn TMS hoặc đến tín hiệu dung môi.

Toàn bộ các loại thuốc thử, dung môi, chất xúc tác cho quá trình tổng hợp không được mô tả được mua từ các nhà cung cấp hóa chất như Sigma Aldrich, Fluka, Bio-Blocks, Combi-blocks, TCI, VWR, Lancaster, Oakwood, Trans World Chemical, Alfa, Fisher, Maybridge, Frontier, Matrix, Ukrorgsynth, Toronto, Ryan Scientific, SiliCycle, Anaspec, Syn Chem, Chem-Impex, MIC-scientific, Ltd; tuy nhiên một số chất trung gian đã biết, được điều chế theo các quy trình đã được công bố.

Thông thường, các hợp chất theo sáng chế được tinh chế bằng phương pháp sắc ký lỏng áp suất trung bình, trừ khi có quy định khác.

Các chữ viết tắt sau đây được sử dụng trong phần các ví dụ thực hiện sáng chế:

Et ₃ N	trietylamin
CH ₂ Cl ₂	diclometan
CDCl ₃	cloroform được đơtêri hóa
MeOH	metanol
CD ₃ OD	metanol được đơtêri hóa
Na ₂ SO ₄	natri sulfat
DMF	N,N dimetylformamit
EDCI	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl) carbodiimit
HOBt	Hydroxybenzotriazol
THF	tetrahydrofuran
ClCO ₂ Et	etylcloroformat
NH ₃	amoniac

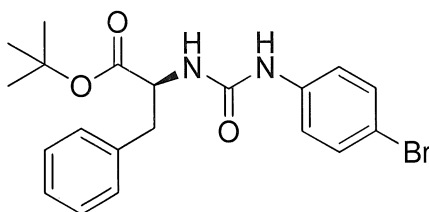
Các sơ đồ tổng hợp dưới đây minh họa cách thức điều chế các hợp chất theo sáng chế. Các người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thường thay đổi và/hoặc điều chỉnh các sơ đồ dưới đây để tổng hợp hợp chất bất kỳ theo sáng chế.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

Chất trung gian 1

tert-Butyl (2S)-2-{[(4-Bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoat

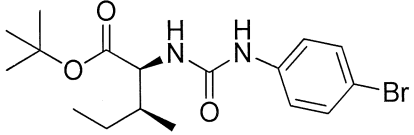
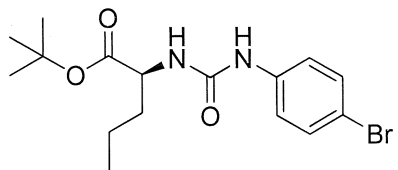


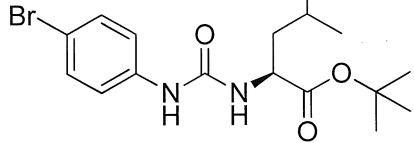
Cho 4-brom-phenyl isoxyanat (81mg, 0,41mmol) và trietylamin (62mg, 0,62mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl este của L-phenyl-alanin (100mg, 0,41mmol) và 6ml metylen clorua ở nhiệt độ 25°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 30 phút. Cô đặc hỗn hợp này và tinh chế phần cặn bằng sắc ký lỏng áp suất trung bình trên silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat : hexan (20:80) để tạo ra Chất trung gian 1, là chất rắn màu trắng.

^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,20 - 7,35 (m, 5H), 7,13 - 7,20 (m, 2H), 7,01 - 7,10 (m, 2H), 6,79 (br. s., NH), 5,52 (br. s., NH), 4,70 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 2,91 (ddd, $J = 19,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H), 1,47 (m, 9H).

Điều chế các chất trung gian 2, 3 và 4 từ axit amin tương ứng theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 1 cho Chất trung gian 1, bắt đầu với axit amin thích hợp. Các kết quả được mô tả dưới đây trong Bảng 1.

Bảng 1

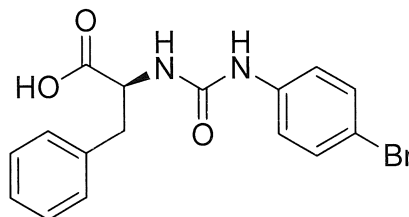
Chất trung gian Số	Cấu trúc tên IUPAC	^1H NMR δ (ppm)
2	<i>tert</i> -Butyl (2S,3S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoat 	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,29 - 7,39 (m, 2H), 7,10 - 7,22 (m, 2H), 6,83 (br. s., 1H), 4,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 1,81 - 1,99 (m, 1H), 1,36 - 1,46 (m, 1H), 1,08 - 1,31 (m, 1H), 0,86 - 1,02 (m, 6H).
3	<i>tert</i> -Butyl (2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-pentanoat 	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,26 - 7,36 (m, 2H), 7,09 - 7,18 (m, 2H), 6,95 (br. s., NH), 4,40 - 4,50 (m, 1H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,52 - 1,72 (m, 1H), 1,25 - 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 2H).

4	tert-butyl (2S)-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoat 	$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,20 - 7,33 (m, 2H), 7,04 - 7,15 (m, 2H), 4,44 (dd, $J = 9,1, 5,3$ Hz, 1H), 1,74 (dd, $J = 12,9, 6,4$ Hz, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,40 - 1,47 (m, 1H), 0,97 (d, $J = 3,5$ Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
---	---	--

Ví dụ 2

Chất trung gian 5

Axit (2S)-2-{[(4-Bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoic



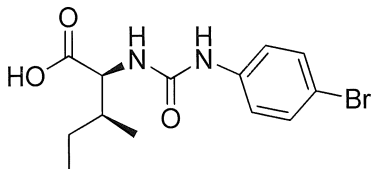
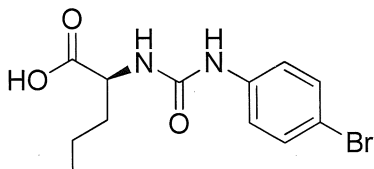
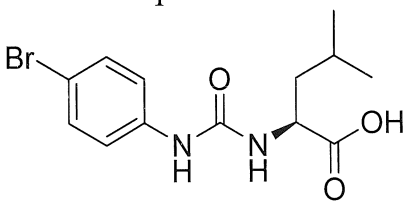
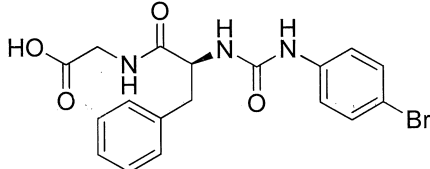
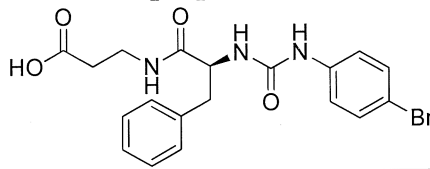
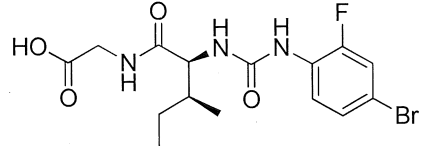
Khuấy dung dịch chứa Chất trung gian 1 (60mg, 0,15mmol) và 0,5ml axit formic ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 3 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp thu được bằng nước (1ml) sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc phần dịch lọc dưới môi trường áp suất giảm. Rửa qua phân cận 4 lần bằng metylen clorua : hexan (1:1) để tạo ra Chất trung gian 5 là chất rắn màu trắng.

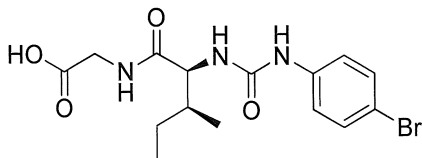
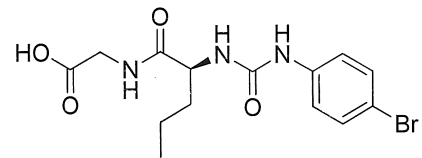
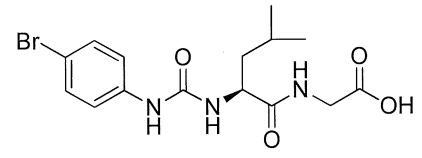
$^1\text{H NMR}$ (axeton- d_6 , 300MHz) δ : 8,29 (s, NH), 7,40 – 7,50 (m, 2H), 7,32 – 7,40 (m, 2H), 7,18 – 7,31 (m, 5H), 5,98 (d, $J = 7,9$ Hz, NH), 4,67 (m, 1H), 3,02 (ddd, $J = 19,0$ Hz, $J = 6,0$ Hz, 2H).

Điều chế các chất trung gian 6, 7 và 8 và các Hợp chất từ 1 đến 6 từ dẫn xuất urê tương ứng theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 2 cho Chất trung gian 5. Các kết quả được mô tả ở dưới trong Bảng 2.

Bảng 2

Chất trung gian Số	Cấu trúc tên IUPAC	$^1\text{H NMR}$ δ (ppm)
6	axit (2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-3-metyl pentanoic	$^1\text{H NMR}$ (axeton- d_6 , 300MHz) δ : 8,24 (br. s., 1H), 7,44 - 7,53 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 6,08 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,44 (dd, $J = 8,6, 4,8$ Hz, 1H), 1,86 - 2,00 (m, $J = 9,1, 6,9, 4,6, 4,6$ Hz, 1H),

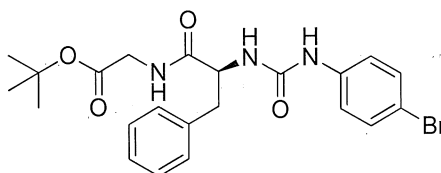
		1,43 - 1,61 (m, 1H), 1,15 - 1,33 (m, 1H), 0,88 - 1,04 (m, 6H).
7	axit (2S)-2-[[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino]-pentanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,43 - 7,52 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,08 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,38 - 4,50 (m, 1H), 1,77 - 1,92 (m, 1H), 1,61 - 1,76 (m, 1H), 1,36 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 1,00 (m, 3H).
8	axit (2S)-2-[[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino]-4-metyl pentanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,35 - 7,41 (m, 2H), 6,04 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,73 (m, 2H), 0,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
Hợp chất Số	Cấu trúc tên IUPAC	¹ H NMR δ (ppm)
1	axit {[(2S)-2-[[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino]-3-phenylpropanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,26 (s, NH), 7,71 (br. s., NH), 7,32 - 7,46 (m, 4H), 7,13 - 7,31 (m, 5H), 6,03 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,71 (td, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 3,14 - 3,26 (m, 1H), 3,01 (dd, 1H).
2	axit 3-[[(2S)-2-[[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino]-3-phenylpropanoyl]amino] propanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,44 (s, NH), 7,33 - 7,43 (m, 4H), 7,15 - 7,30 (m, 5H), 6,03 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,53 - 4,65 (m, 1H), 3,34 - 3,51 (m, 2H), 2,93 - 3,15 (m, 2H), 2,47 (td, 2H).
3	axit {[(2S,3S)-2-[[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino]-3-metyl pentanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (br. s., NH), 7,67 (br. s., NH), 7,34 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 6,57 (d, J = 9,4 Hz, NH), 4,37 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 3,89 - 4,08 (m, 2H), 1,86 - 1,98 (m, 1H), 1,53 - 1,67 (m, 1H), 1,10 - 1,27 (m, 1H), 0,98 (d, J = 6,7 Hz,

		3H), 0,85 - 0,94 (m, 3H).
4	axit {[(2S,3S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino} -3-metyl]pentanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,66 (br. s., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,08 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,34 (dd, J = 8,6, 5,7 Hz, 1H), 3,88 - 4,09 (m, 2H), 1,81 - 1,96 (m, 1H), 1,49 - 1,67 (m, 1H), 1,06 - 1,27 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,86 - 0,93 (m, 3H).
5	axit {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino} pentanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,25 (s, NH), 7,67 (br. s., NH), 7,41 - 7,51 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 6,13 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,42 (td, J = 7,7, 5,4 Hz, 1H), 3,89 - 4,08 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,69 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
6	axit {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino} -4-metyl]pentanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,70 (br. s., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,07 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,46 (ddd, J = 9,6, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 3,87 - 4,07 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,72 (m, 1H), 1,46 - 1,59 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).

Ví dụ so sánh 3

Hợp chất tham chiếu 7

tert-Butyl {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino} -3-phenyl]propanoyl]amino}axetat



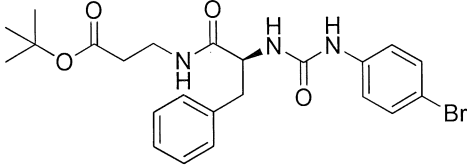
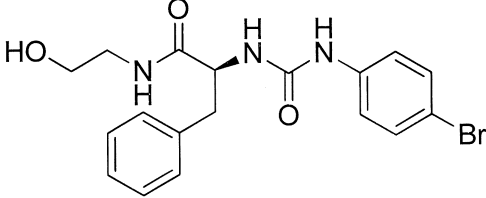
Cho EDCI (64mg, 0,33mmol), HOBt (45mg, 0,33 mmol), tert-butyl este của glyxin (44mg, 0,33mmol) và N-metylmorpholin (44mg, 0,44mmol) vào dung dịch chứa Chất trung gian 5 (80mg, 0,22mmol) và 2ml DMF khan ở nhiệt độ 25°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 12 giờ. Làm lạnh đột ngột hỗn hợp

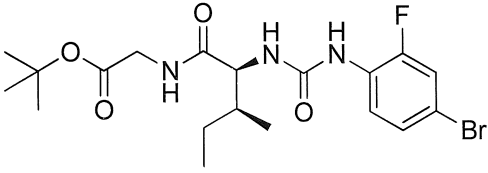
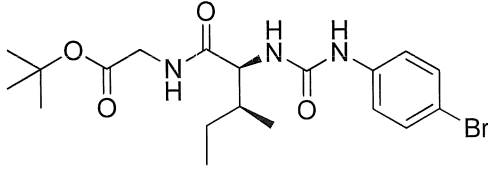
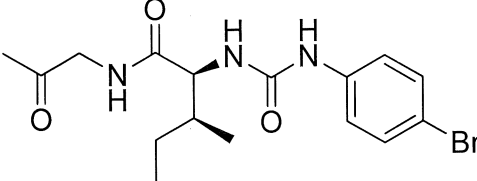
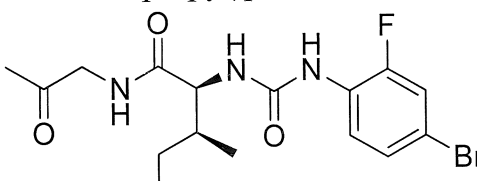
này bằng nước (1ml), và chiết sản phẩm bằng etyl axetat (20ml). Tách các lớp, và rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô đặc phần dịch lọc dưới môi trường áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký lỏng áp suất trung bình trên silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat : hexan (40:60) để tạo ra Hợp chất tham chiếu 7 là chất rắn màu trắng.

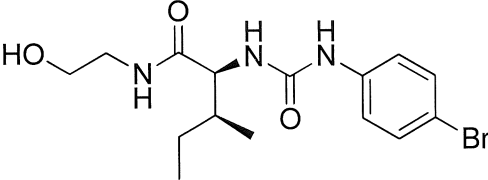
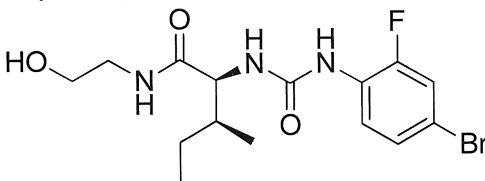
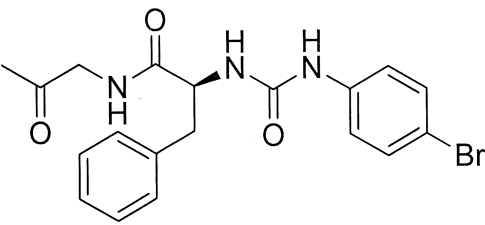
^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,18 - 7,35 (m, 7H), 7,03 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,85 (br. s., 1H), 4,69 (t, $J = 7,5$ Hz, 1H), 3,74 - 3,96 (m, 2H), 2,98 - 3,19 (m, 2H), 1.42 (s, 9H).

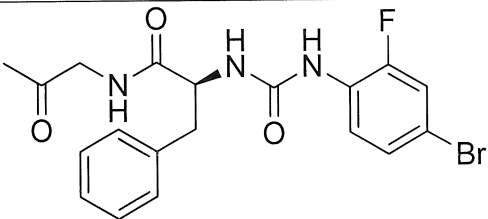
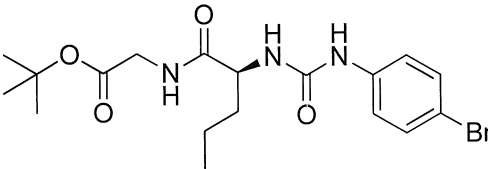
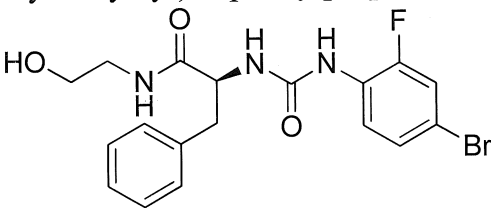
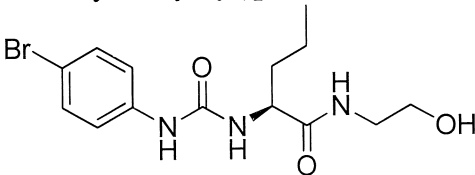
Điều chế các Hợp chất tham chiếu từ 8 đến 27 và Chất trung gian 9 từ dẫn xuất urê tương ứng theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ so sánh 3 cho Hợp chất tham chiếu 7. Các kết quả được mô tả dưới đây trong Bảng 3.

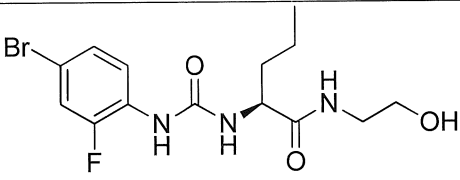
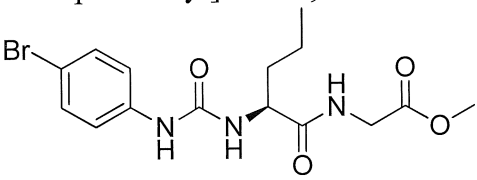
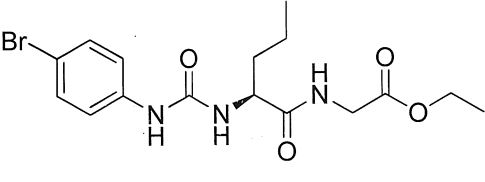
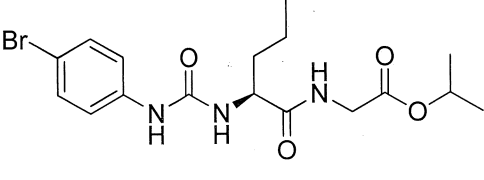
Bảng 3

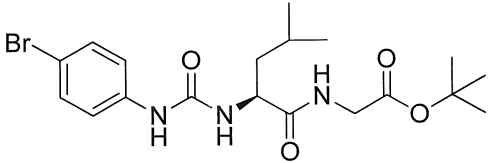
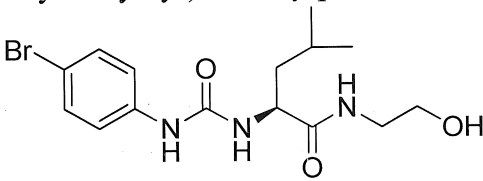
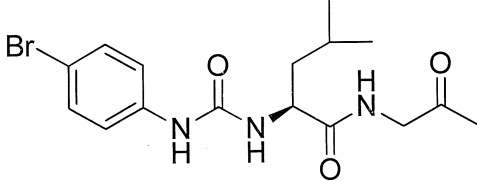
Hợp chất Số	Cấu trúc tên IUPAC	^1H NMR δ (ppm)
8 (tham chiếu)	tert-butyl 3-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}propanoat 	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,18 - 7,35 (m, 7H), 7,08 - 7,17 (m, 2H), 4,54 - 4,64 (m, 1H), 3,28 - 3,52 (m, 2H), 2,94 - 3,17 (m, 2H), 2,18 - 2,40 (m, 2H), 1,41 (s, 9H).
9 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit 	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,30 - 7,37 (m, 2H), 7,17 - 7,30 (m, 7H), 4,50 (dd, $J = 7,8, 6,3$ Hz, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,30 (m, 2H), 3,05 - 3,15 (m, 1H), 2,90 - 3,01 (m, 1H).
10 (tham chiếu)	tert-butyl {[(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,92 - 7,99 (t, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,40

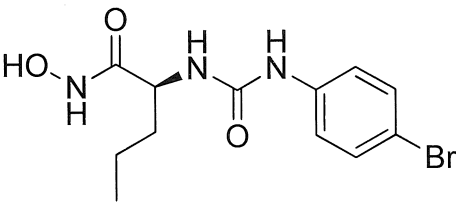
	methylpentanoyl]amino}axetat 	(br. s., NH), 7,07 - 7,16 (m, 2H), 6,67 (s, NH), 6,54 (br. s., NH), 4,21 - 4,27 (m, 1H), 4,05 - 4,15 (m, 1H), 3,83 - 3,92 (m, 1H), 1,79 - 1,88 (m, 1H), 1,57 - 1,64 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,19 - 1,24 (m, 1H), 1,00 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (t, 3H).
11 (tham chiếu)	tert-butyl {[(2S,3S)-2- {[(4-bromophenyl) carbamoyl] amino } -3-methylpentanoyl] amino } axetat 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8,55 (s, NH), 8,36 (br. s., NH), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,28 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,20 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,72 - 3,97 (m, 2H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 1,56 - 1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,13 - 1,31 (m, 1H), 1,01 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
12 (tham chiếu)	(2S,3S)-2- {[(4-bromophenyl) carbamoyl] amino } -3-methyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,34 (m, 2H), 4,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,80 - 1,94 (m, 1H), 1,53 - 1,68 (m, 1H), 1,14 - 1,26 (m, 1H), 0,81 - 1,07 (m, 6H).
13 (tham chiếu)	(2S,3S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino } -3-methyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,16 - 7,27 (m, 1H), 4,22 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,94 - 4,14 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,84 - 1,96 (m, 1H), 1,52 - 1,67 (m, 1H), 1,14 - 1,32 (m,

		1H), 1,01 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
14 (tham chiếu)	(2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-metylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,42 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,12 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,55 - 3,65 (m, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 1H), 1,76 - 1,91 (m, 1H), 1,48 - 1,63 (m, 1H), 1,09 - 1,31 (m, 2H), 0,90 - 0,99 (m, 6H).
15 (tham chiếu)	(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-metylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 4,13 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,65 (m, 2H), 3,31 - 3,37 (m, 1H), 1,77 - 1,89 (m, 1H), 1,50 - 1,61 (m, 1H), 1,10 - 1,26 (m, 1H), 0,88 - 1,01 (m, 6H).
16 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,23 (s, NH), 7,59 (br. s., NH), 7,32 - 7,47 (m, 4H), 7,15 - 7,29 (m, 5H), 6,01 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,70 (td, J = 7,7, 5,7 Hz, 1H), 4,05 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,12 - 3,24 (m, 1H), 2,95 - 3,06 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).
17 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,22 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (br. s., NH), 7,61 (br. s., NH), 7,32 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,15 - 7,29 (m, 6H), 6,51 (d, J = 7,3 Hz,

		NH), 4,72 (td, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 4,05 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 2H), 3,14 - 3,24 (m, 1H), 2,95 - 3,05 (m, 1H), 2,10 (s, 3H).
18 (tham chiếu)	tert-butyl {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} - pentanoyl] amino} axetat 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,60 (br. s., NH), 7,42 - 7,51 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,07 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,41 (td, J = 7,9, 5,3 Hz, 1H), 3,75 - 3,99 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,53 - 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,37 - 1,48 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
19 (tham chiếu)	(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} - N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,91 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,17 - 7,34 (m, 7H), 4,50 (dd, J = 8,2, 6,2 Hz, 1H), 3,44 - 3,59 (m, 2H), 3,23 - 3,27 (m, 2H), 3,05 - 3,17 (m, 1H), 2,87 - 2,99 (m, 1H).
20 (tham chiếu)	(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} - N-(2-hydroxyetyl)pentanamit 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 4,23 (dd, J = 8,2, 5,6 Hz, 1H), 3,56 - 3,63 (m, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,29 - 1,51 (m, 2H), 0,91 - 1,02 (m, 3H).
21 (tham chiếu)	(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} - N-(2-hydroxyetyl) pentanamit	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,97 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 8,1, 5,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m,

		2H), 1,68 - 1,83 (m, 1H), 1,54 - 1,68 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 0,91 - 1,03 (m, 3H).
22 (tham chiếu)	metyl {[[(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-pentanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,71 (br. s., NH), 7,42 - 7,52 (m, 2H), 7,31 - 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,34 - 4,47 (m, 1H), 3,86 - 4,10 (m, 2H), 3,66 (s, 3H), 1,73 - 1,87 (m, 1H), 1,55 - 1,71 (m, 1H), 1,35 - 1,51 (m, 2H), 0,92 (t, 3H).
23 (tham chiếu)	etyl {[[(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-pentanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,19 (s, NH), 7,69 (br. s., NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,40 (m, 2H), 6,07 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,42 (td, J = 7,9, 5,6 Hz, 1H), 4,13 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,85 - 4,06 (m, 2H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,55 - 1,69 (m, 1H), 1,34 - 1,51 (m, 2H), 1,20 (t, J = 7,3, 3H), 0,92 (t, J = 7,3, 3H).
24 (tham chiếu)	isopropyl {[[(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-pentanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,20 (s, NH), 7,67 (br. s., NH), 7,43 - 7,51 (m, 2H), 7,33 - 7,42 (m, 2H), 6,07 (d, J = 9,7 Hz, NH), 4,97 (dt, J = 12,5, 6,2 Hz, 1H), 4,41 (td, J = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 3,82 - 4,04 (m, 2H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,55 - 1,70 (m, 1H), 1,34 - 1,50 (m, 2H), 1,22 (s, 3H), 1,20 (s, 3H), 0,92

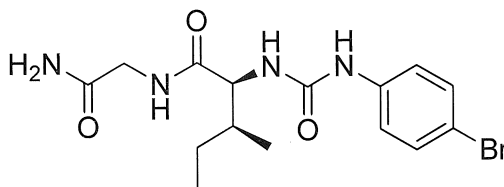
		(t, J = 7,3, 3H).
25 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino} axetat 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,16 (s, NH), 7,62 (br. s., NH), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,03 (d, J = 8,8 Hz, NH), 4,40 - 4,51 (m, 1H), 3,76 - 3,95 (m, 2H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,73 (m, 1H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
26 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-4-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,34 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,24 - 4,33 (m, 1H), 3,55 - 3,64 (m, 2H), 3,32 - 3,35 (m, 2H), 1,64 - 1,79 (m, 1H), 1,48 - 1,62 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 3,8 Hz, 3H).
27 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,61 (br. s., NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,42 (m, 2H), 6,06 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,45 (ddd, J = 9,7, 8,1, 5,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,72 - 1,84 (m, 1H), 1,60 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,58 (m, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
Chất trung gian Số	Tên IUPAC Cấu trúc	¹ H NMR δ (ppm)
9	(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-hydroxypentanamit	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 10,27 (br. s., OH), 8,18 (br. s.,

		NH), 8,03 (s, NH), 7,42 - 7,50 (m, 2H), 7,32 - 7,41 (m, 2H), 6,11 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,23 - 4,34 (m, 1H), 1,52 - 1,80 (m, 2H), 1,27 - 1,49 (m, 2H), 0,87 - 0,95 (t, J = 7,3 Hz, 3H),
--	--	--

Ví dụ 4

Hợp chất tham chiếu 28

(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-([(4-bromophenyl) carbamoyl]amino)-3-methylpentanamid

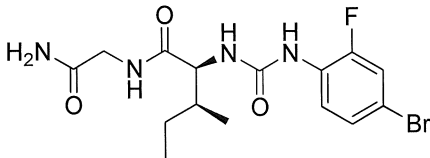
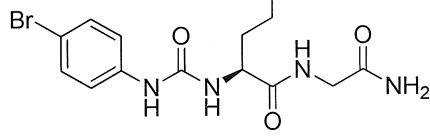
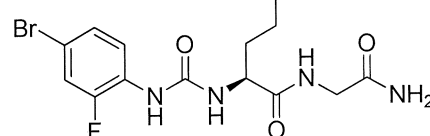


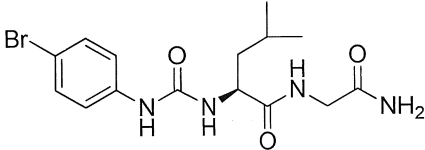
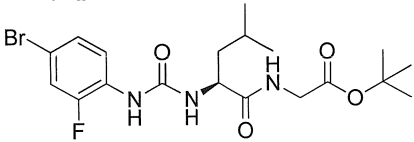
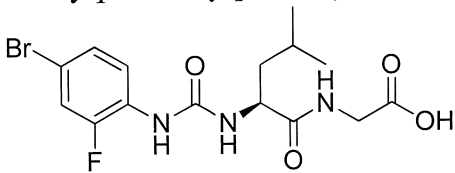
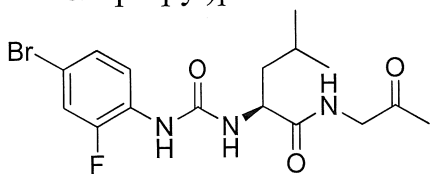
Cho triethylamin (24mg, 0,17 mmol) và etyl cloroformat (17mg, 0,16mmol) vào dung dịch chứa Hợp chất tham chiếu 11 (50mg, 0,13mmol) và 5ml tetrahydrofuran khan trong môi trường khí argon ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ -78°C trong thời gian 30 phút, và sau đó sục khí amoniac vào bình phản ứng trong thời gian 1 phút. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 25°C trong thời gian 2 giờ. Làm lạnh đột ngột phản ứng bằng nước (1ml), và chiết phần cạn bằng etyl axetat (20ml). Tách các lớp, và rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô đặc phần dịch lọc dưới môi trường áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm thu được bằng sắc ký áp suất trung bình trên silica gel bằng cách sử dụng dung môi rửa giải chứa metanol : diclometan (10:90) để tạo ra Hợp chất tham chiếu 28 là chất rắn màu trắng.

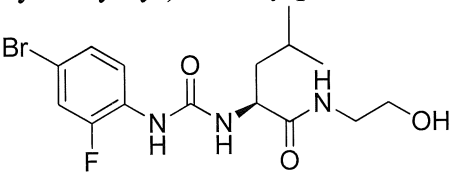
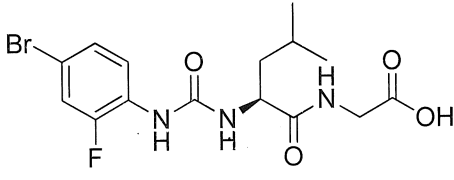
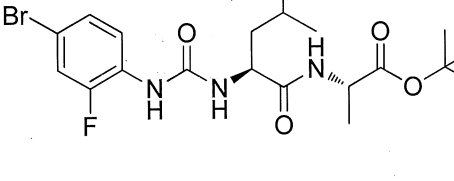
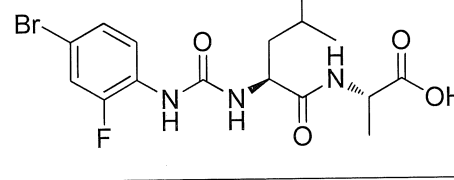
¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,05 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,85 (q, J = 17,0 Hz, 2H), 1,78 - 1,91 (m, 1H), 1,54 - 1,69 (m, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).

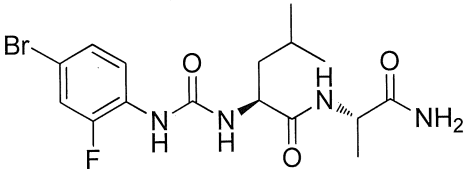
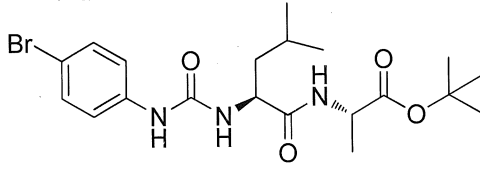
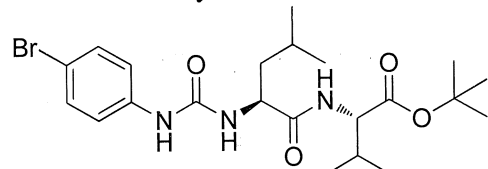
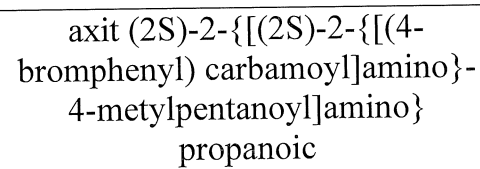
Điều chế các Hợp chất và các Hợp chất tham chiếu từ 29 đến 85 cũng như các Chất trung gian từ 10 đến 35 từ dẫn xuất axit tương ứng theo cách tương tự với quy trình được mô tả trong Ví dụ 4 cho Hợp chất tham chiếu 28.

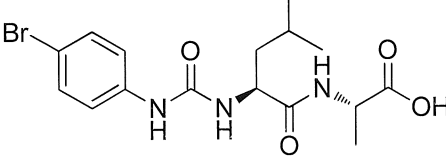
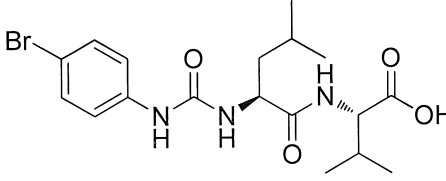
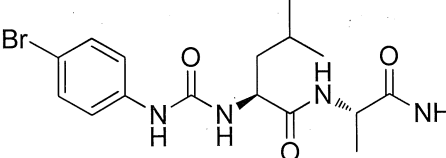
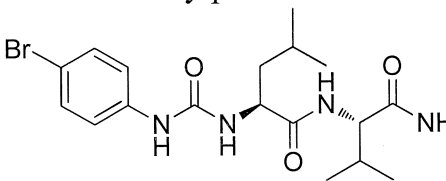
Bảng 4

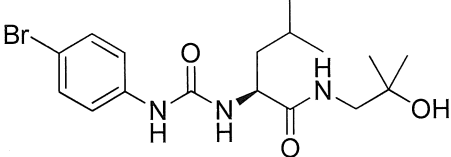
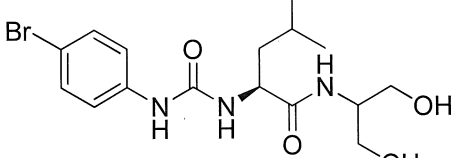
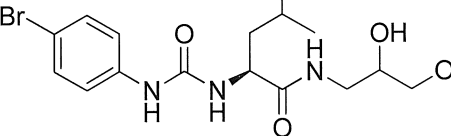
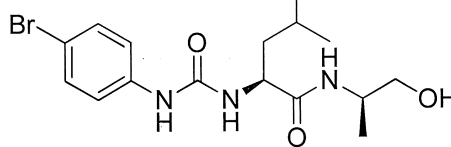
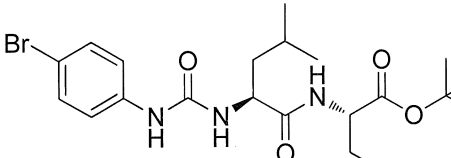
Hợp chất Số	Cấu trúc tên IUPAC	^1H NMR δ (ppm)
29 (tham chiếu)	(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)- 2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-3- methylpentanamit 	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 8,00 (t, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 10,7$, 2,2 Hz, 1H), 7,18 - 7,26 (m, 1H), 4,05 (d, $J = 6,4$ Hz, 1H), 3,74 - 3,95 (m, 2H), 1,80 - 1,91 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 1H), 1,18 - 1,32 (m, 1H), 1,00 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 0,92 - 0,98 (m, 3H).
30 (tham chiếu)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-pentanamit 	^1H NMR (axeton- d_6 , 300MHz) δ : 8,27 (s, NH), 7,70 (br. s., NH), 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,02 (s, NH), 6,30 (s, NH), 6,22 (d, $J = 5,3$ Hz, NH), 4,22 - 4,32 (m, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 2H), 1,73 - 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,71 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 0,88 - 0,97 (m, 3H).
31 (tham chiếu)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2- {[(4-brom-2-flophenyl] carbamoyl} amino)pentanamit 	^1H NMR (axeton- d_6 , 300MHz) δ : 8,23 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,13 (br. s., NH), 7,72 (s, NH), 7,35 (dd, $J =$ 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,26 (dt, $J = 8,9$, 1,9 Hz, 1H), 7,00 (s, NH), 6,66 (d, $J = 6,7$ Hz, NH), 6,34 (s, NH), 4,29 (dd, $J = 12,2$, 8,1 Hz, 1H), 3,82 (dd, $J = 5,9$, 1,8 Hz, 2H), 1,75 - 1,90 (m, 1H), 1,58 - 1,73 (m, 1H), 1,37 - 1,53 (m, 2H), 0,89 - 0,98 (m, 3H).
32 (tham chiếu)	(2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2- {[(4-bromphenyl)	^1H NMR (axeton- d_6 , 300MHz) δ : 8,20 (s, NH),

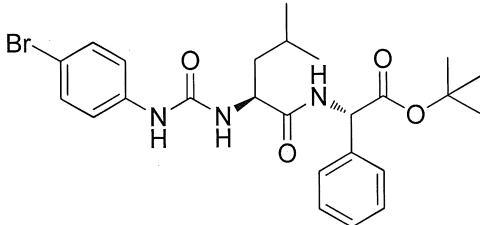
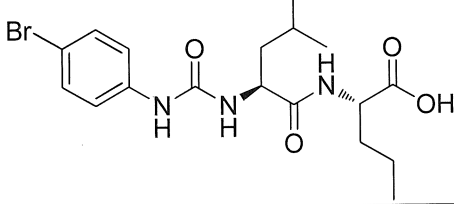
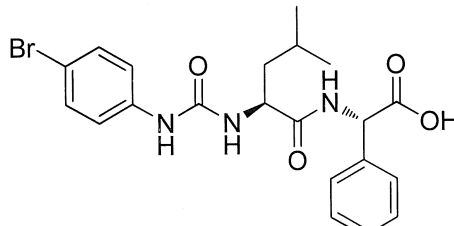
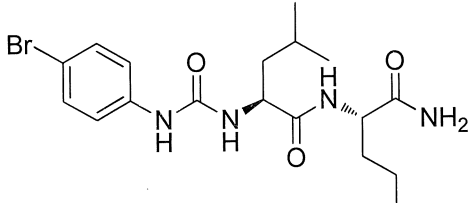
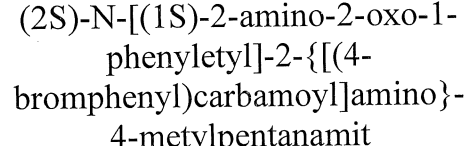
	carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	7,77 (br. s., NH), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,32 - 7,39 (m, 2H), 7,04 (br. s., NH), 6,38 (br. s., NH), 6,18 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,31 (ddd, J = 9,4, 7,0, 5,3 Hz, 1H), 3,71 - 3,93 (m, 2H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,49 - 1,69 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 3,2 Hz, 3H).
33 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-2-[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino}-4-methylpentanoyl] amino}axetat 	¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7,89 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 (br. s., NH), 7,07 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 6,95 - 7,04 (m, 1H), 6,84 (br. s., NH), 4,43 (br. s., NH), 4,00 - 4,16 (m, 1H), 3,81 - 3,92 (m, 1H), 1,69 - 1,88 (m, 1H), 1,56 - 1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
34	axit {[[(2S)-2-[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino} axetic 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,27 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (br. s., NH), 7,71 (br. s., NH), 7,34 (dd, J = 10,8, 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 8,8 Hz, NH), 4,42 - 4,53 (m, 1H), 3,93 - 4,01 (m, 2H), 1,72 - 1,86 (m, 1H), 1,63 - 1,74 (m, 1H), 1,46 - 1,60 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
35 (tham chiếu)	(2S)-2-[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,30 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (br. s., NH), 7,62 (br. s., NH), 7,31 - 7,38 (m, 2H), 7,24 - 7,30 (m, 2H), 6,52 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,39 - 4,53 (m, 1H), 4,04 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 2,10 - 2,15 (m, 3H), 1,70 - 1,86 (m, 1H), 1,61 - 1,71 (m, 1H), 1,47 - 1,62 (m, 1H), 0,96 (s, 3H), 0,93

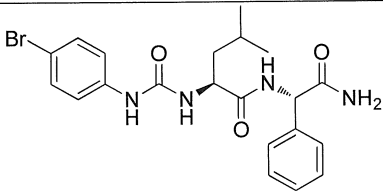
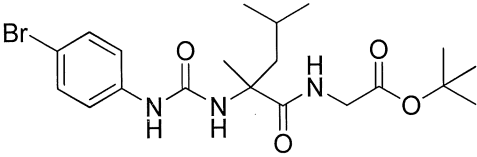
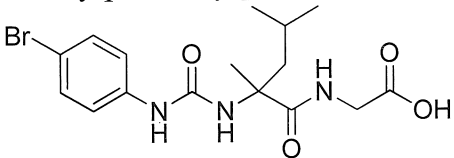
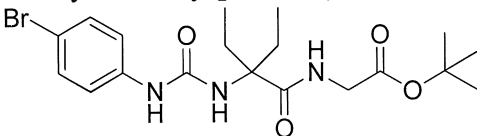
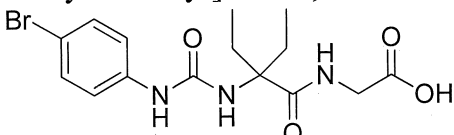
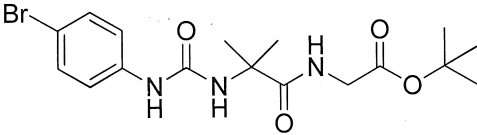
		(s, 3H).
36 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-4-metylpentanamit 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,97 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,18 - 7,27 (m, 1H), 4,28 (dd, J = 9,2, 5,4 Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 2H), 1,64 - 1,80 (m, 1H), 1,50 - 1,62 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
37	(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,22 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (br. s., NH), 7,77 (br. s., NH), 7,34 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dt, J = 8,9, 1,7 Hz, 1H), 6,99 (br. s., NH), 6,62 (d, J = 7,0 Hz, NH), 6,37 (br. s., NH), 4,33 (ddd, J = 9,6, 7,0, 5,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,92 (m, 2H), 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,94 (d, 3H).
38 (tham chiếu)	tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoat 	¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) δ: 7,90 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,45 (br. s., NH), 7,02 - 7,15 (m, 2H), 6,92 (s, NH), 6,61 (br. s., NH), 4,37 - 4,54 (m, 2H), 1,79 (dt, J = 13,2, 6,9 Hz, 1H), 1,56 - 1,69 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,40 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,97 (s, 3H), 0,95 (s, 3H).
39	axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoic 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,26 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (br. s., NH), 7,67 (d, J = 7,0 Hz, NH), 7,33 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,27 (dt, J = 8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 9,1 Hz, NH), 4,40 - 4,54 (m, 2H), 1,72 - 1,87 (m, 1H),

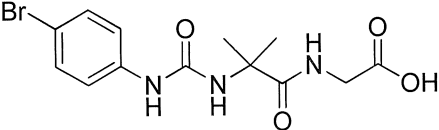
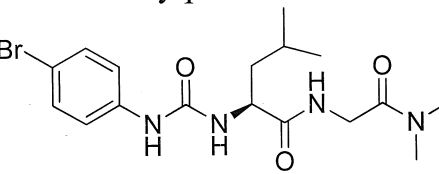
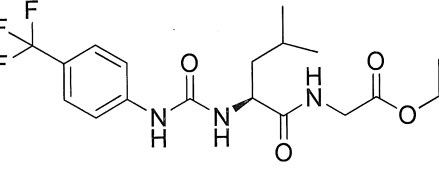
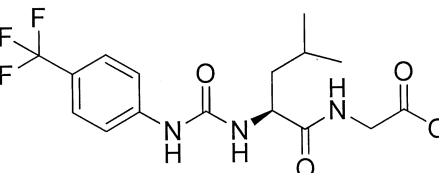
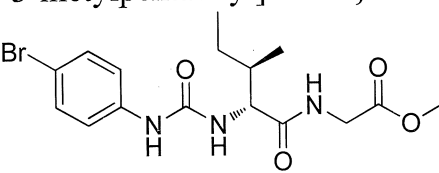
		1,59 - 1,72 (m, 1H), 1,45 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,93 (s, 3H).
40 (tham chiếu)	(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metyl-2-oxoetyl]-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,25 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (br. s., NH), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, NH), 7,35 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,22 - 7,31 (m, 1H), 6,92 (br. s., NH), 6,54 (d, J = 7,3 Hz, NH), 6,29 (br. s., NH), 4,30 - 4,44 (m, 2H), 1,73 - 1,90 (m, 1H), 1,47 - 1,72 (m, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,93 (d, 3H).
41 (tham chiếu)	tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-({[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino)-4-metylpentanoyl]amino}propanoat 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7,62 (br. s., NH), 7,21 - 7,29 (m, 2H), 7,08 - 7,16 (m, 2H), 6,90 (br. s., NH), 4,39 - 4,50 (m, 1H), 4,35 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 1,73 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,67 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,38 (d, 3H), 0,97 (d, J = 2,9 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 2,9 Hz, 3H).
42 (tham chiếu)	tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-({[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-3-metylbutanoat 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7,45 (br. s., NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
43	axit (2S)-2-{[(2S)-2-({[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,22 (s, NH), 7,66 (d, J = 6,4 Hz, NH), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,34 - 7,41 (m, 2H), 6,05 (d, J =

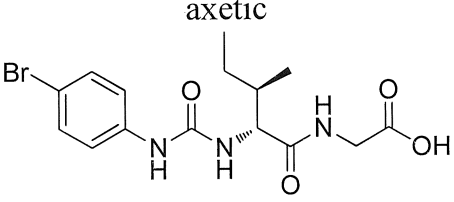
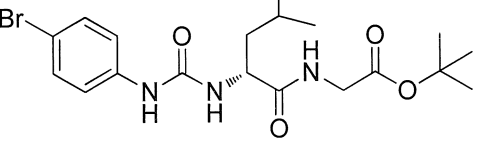
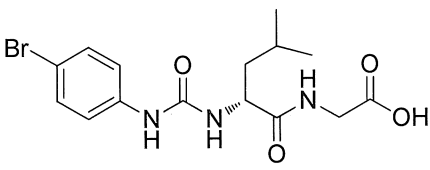
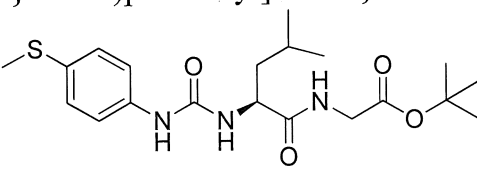
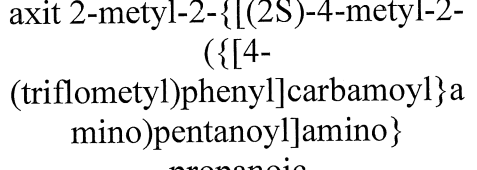
		7,9 Hz, NH), 4,39 - 4,52 (m, 2H), 2,81 (br. s., 4H), 1,71 - 1,86 (m, 1H), 1,57 - 1,71 (m, 1H), 1,43 - 1,57 (m, 1H), 1,39 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,94 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).
44	axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-3-methylbutanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 7,45 (br. s., NH), 7,21 - 7,30 (m, 2H), 7,10 - 7,18 (m, 2H), 4,45 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 4,32 (dd, J = 8,5, 5,0 Hz, 1H), 2,07 - 2,20 (m, 1H), 1,77 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (d, J = 2,3 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H), 0,93 (s, 3H), 0,91 (s, 3H).
45 (tham chiếu)	(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metyl-2-oxoetyl]-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,21 (s, NH), 7,56 (s, NH), 7,42 - 7,49 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,06 - 6,12 (s, NH), 4,28 - 4,44 (m, 2H), 1,70 - 1,89 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,47 - 1,59 (m, 1H), 1,30 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 0,95 (s, 3H), 0,92 (s, 3H).
46 (tham chiếu)	(2S)-N-[(1S)-1-(amino-3metyl-1-oxobutan-2-yl]-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,34 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 2,02 - 2,16 (m, 1H), 1,67 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 1H), 0,94 - 1,00 (m, 9H).
47 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-methylpentanamit	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,93 (s, NH), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 6,28 (br. s., NH), 4,25 - 4,36 (m, 1H),

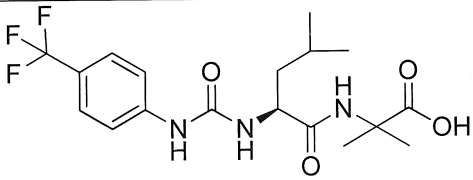
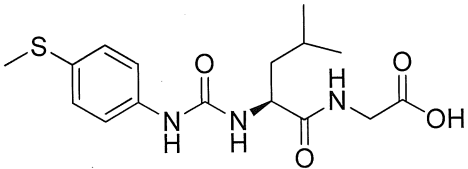
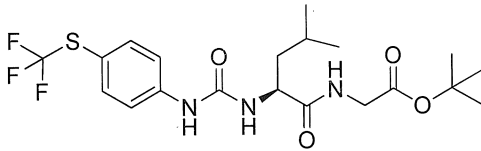
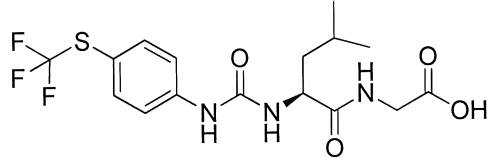
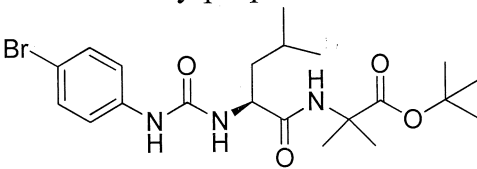
		3,15 - 3,27 (m, 2H), 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,50 - 1,67 (m, 2H), 1,17 (s, 6H), 0,99 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,97 (d, 3H).
48 (tham chiếu)	(2S)-2-([(4-bromophenyl)carbamoyl]amino)-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-methylpentanamid 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,30 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,86 - 3,96 (m, 1H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 4H), 1,67 - 1,81 (m, 1H), 1,52 - 1,67 (m, 2H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
47 (tham chiếu)	(2S)-2-([(4-bromophenyl)carbamoyl]amino)-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-methylpentanamid 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,27 - 7,34 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 8,9, 5,1 Hz, 1H), 3,64 - 3,76 (m, 1H), 3,46 - 3,52 (m, 2H), 3,33 - 3,42 (m, 1H), 3,15 - 3,27 (m, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,48 - 1,67 (m, 2H), 0,98 (d, J = 4,7 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
48 (tham chiếu)	(2S)-2-([(4-bromophenyl)carbamoyl]amino)-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-methylpentanamid 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 8,2, 6,7 Hz, 1H), 3,88 - 3,99 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 5,4, 1,3 Hz, 2H), 1,72 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 1,50 - 1,60 (m, 2H), 1,14 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,96 (d, 3H).
49 (tham chiếu)	tert-butyl (2S)-2-([(2S)-2-([(4-bromophenyl)carbamoyl]amino)-4-methyl pentanoyl]amino}propanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,5, 5,4 Hz, 1H), 4,26 (dd, J = 8,6, 5,4 Hz, 1H), 1,49 - 1,84 (m, 6H), 1,45 (s, 9H), 1,36 - 1,43 (m, 1H), 0,99 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 4,1

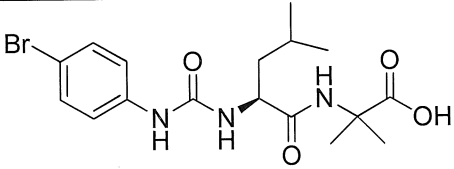
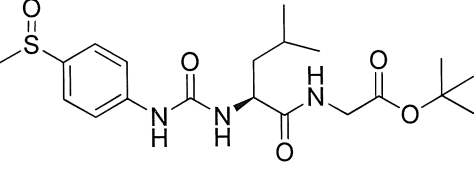
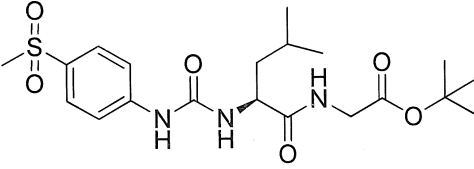
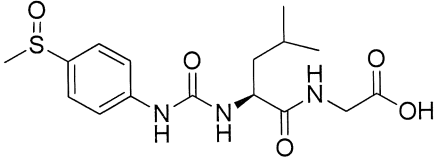
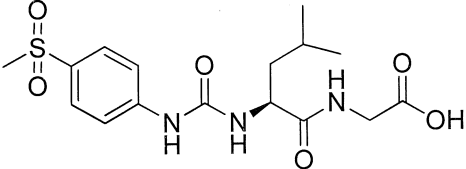
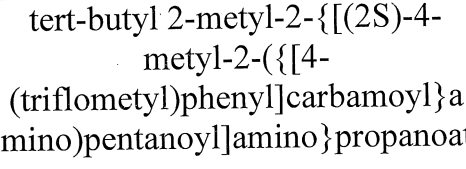
		Hz, 3H), 0,90 - 0,96 (m, 3H).
50 (tham chiếu)	tert-butyl (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}(phenyl)etanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,32 - 7,43 (m, 6H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 4,41 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,17 - 1,19 (m, 0H), 0,99 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
51	axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}pentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,40 (m, 2H), 7,25 - 7,33 (m, 2H), 4,32 - 4,44 (m, 2H), 1,35 - 1,90 (m, 7H), 0,99 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 0,91 - 0,96 (m, 3H).
52	axit (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}(phenyl)etanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,23 - 7,39 (m, 7H), 4,41 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 1,70 - 1,84 (m, 1H), 1,48 - 1,69 (m, 2H), 0,98 (t, 6H).
53 (tham chiếu)	(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-yl]-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,30 (ddd, J = 16,0, 9,4, 5,1 Hz, 1H), 1,50 - 1,86 (m, 5H), 1,33 - 1,48 (m, 2H), 0,95 - 1,01 (m, 6H), 0,89 - 0,96 (m, 3H).
54 (tham chiếu)	(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenyletyl]-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,41 - 7,48 (m, 2H), 7,24 - 7,42 (m, 7H), 4,36 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz,

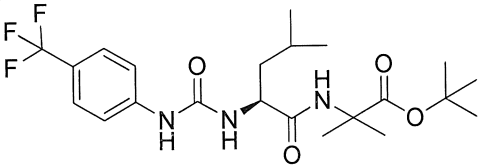
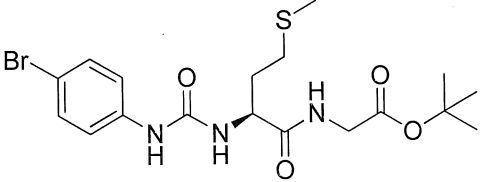
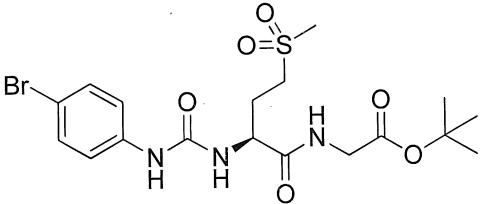
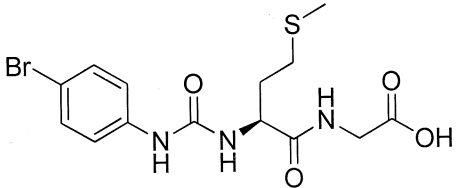
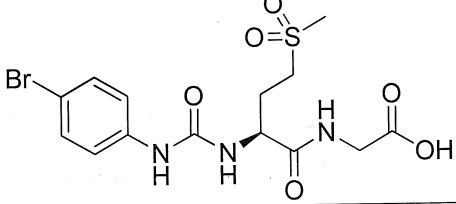
		^1H , 1,52 - 1,82 (m, 3H), 0,92 - 1,02 (m, 6H).
55 (tham chiếu)	tert-butyl {[2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-2,4- dimethylpentanoyl]amino}axetat 	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,15 - 7,23 (m, 2H), 6,82 (br. s., 1H), 2,15 - 2,32 (m, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,93 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
56	axit {[2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-2,4- dimethylpentanoyl] amino} axetic 	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,31 (d, J = 14,4 Hz, 2H), 3,92 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 2,03 - 2,15 (m, 1H), 1,70 - 1,86 (m, 2H), 1,58 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
57 (tham chiếu)	tert-butyl {[2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-2- etylbutanoyl] amino}axetat 	^1H NMR (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,247,39 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 6,50 (s, NH), 3,85 (s, 2H), 2,21 - 2,40 (m, 2H), 1,82 (dq, J = 14,2, 7,3 Hz, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,85 (t, J = 7,3 Hz, 6H).
58	axit {[2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-2- etylbutanoyl]amino} axetic 	^1H NMR (CD_3OD , 600MHz) δ : 7,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 - 7,30 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 2,23 - 2,34 (m, 2H), 1,78 - 1,89 (m, 2H), 0,85 (t, J = 7,5 Hz, 6H).
59 (tham chiếu)	tert-butyl {[2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-2- metylpropanoyl]amino}axetat 	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz) δ : 7,23 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 3,81 (s, 2H), 1,52 (s, 6H), 1,45 (s, 9H).
60	axit {[2-{[(4-bromophenyl)	^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz)

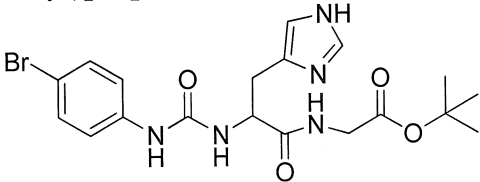
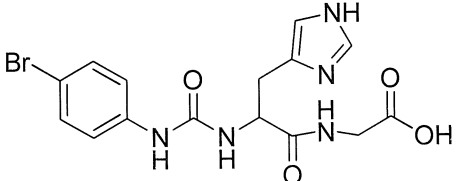
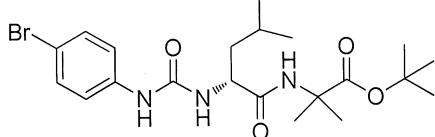
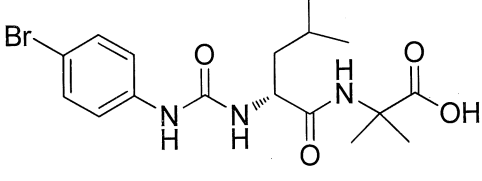
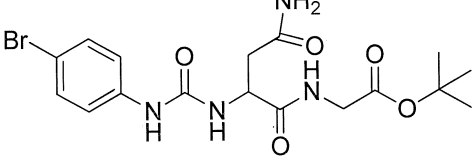
	carbamoyl]amino}-2-methylpropanoyl] amino} axetic 	δ: 7,23 - 7,40 (m, 4H), 3,81 (s, 2H), 1,51 (s, 6H).
61 (tham chiếu)	(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-4-methylpentanamit 	^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,33 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 3,97 - 4,13 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,51 - 1,83 (m, 3H), 0,94 - 1,03 (m, 6H).
62 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl]amino)pentanoyl]amino}axetat 	^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,49 - 7,56 (m, 4H), 4,36 (dd, J = 9,7, 5,3 Hz, 1H), 3,70 - 3,95 (m, 2H), 1,69 - 1,86 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 1,43 - 1,46 (m, 9H), 0,99 (dd, J = 6,4, 4,1 Hz, 6H).
63	axit {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl]amino)pentanoyl]amino}axetic 	^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,50 - 7,56 (m, 4H), 6,37 (d, J = 7,6 Hz, NH), 4,38 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,79 - 4,04 (m, 2H), 1,69 - 1,87 (m, 1H), 1,50 - 1,70 (m, 2H), 0,99 (dd, J = 6,4, 3,8 Hz, 6H).
64 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2R,3R)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoyl]amino}axetat 	^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 6,29 (s, NH), 4,17 - 4,24 (m, 0H), 3,73 - 3,95 (m, 2H), 1,87 (dtd, J = 9,8, 6,5, 3,2 Hz, 0H), 1,61 (ddt, J = 17,0, 7,4, 3,6 Hz, 0H), 1,43 - 1,47 (m, 9H), 1,11 - 1,27 (m, 0H), 0,90 - 1,03 (m, 6H).
65	axit {[[(2R,3R)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoyl]amino}	^1H NMR (CD_3OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,27 - 7,32 (m, 2H),

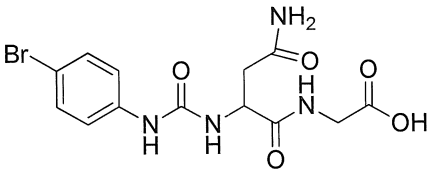
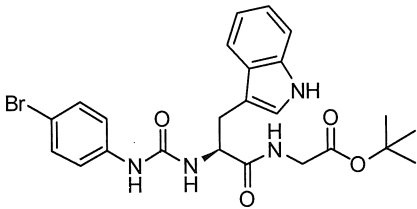
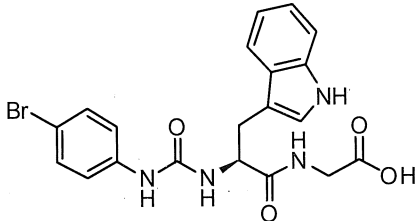
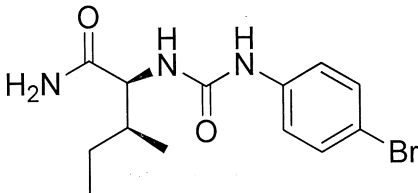
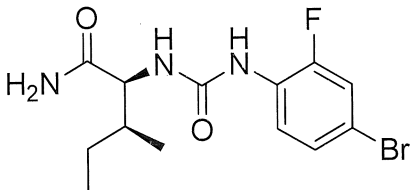
	axetic 	6,29 (s, NH), 4,19 - 4,26 (m, 1H), 3,81 - 4,00 (m, 2H), 1,84 - 1,94 (m, 1H), 1,60 (ddd, J = 13,2, 7,6, 3,5 Hz, 1H), 1,13 - 1,30 (m, 2H), 1,13 - 1,30 (m, 2H), 0,96 (d, J = 17,6 Hz, 3H).
66 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2R)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetat 	¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7,35 - 7,38 (m, 2H), 7,28 - 7,31 (m, 2H), 4,34 (dd, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,91 (m, 2H), 1,73 - 1,80 (m, 1H), 1,63 - 1,68 (m, 1H), 1,53 - 1,59 (m, 1H), 1,44 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
67	axit {[[(2R)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetic 	¹H NMR (CD₃OD, 600MHz) δ: 7,34 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,32 - 4,38 (m, 1H), 3,84 - 4,00 (m, 2H), 1,72 - 1,81 (m, 1H), 1,63 - 1,70 (m, 1H), 1,52 - 1,60 (m, 1H), 0,99 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
68 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfanyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,27 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 6,24 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,30 - 4,40 (m, 1H), 3,72 - 3,95 (m, 2H), 2,40 - 2,43 (m, 3H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,44 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (dd, J = 6,4, 4,7 Hz, 6H).
69	axit 2-metyl-2-{[(2S)-4-metyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoic 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8,27 (s, NH), 7,52 (d, J = 19,9 Hz, 4H), 6,29 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,27 - 4,43 (m, 1H), 1,70 - 1,85 (m, 1H), 1,45 - 1,67 (m, 8H), 0,98 (dd, J = 6,4, 2,9 Hz, 6H).

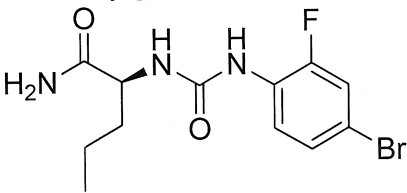
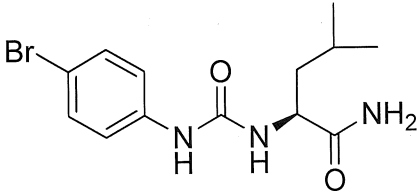
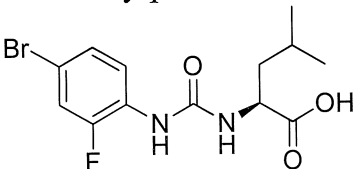
		
70	axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(metylsulfanyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino} axetic 	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,26 - 7,34 (m, 2H), 7,17 - 7,24 (m, 2H), 4,30 - 4,41 (m, 1H), 3,80 - 4,03 (m, 2H), 2,39 - 2,43 (m, 3H), 1,49 - 1,84 (m, 3H), 0,98 (dd, $J = 6,4, 4,1$ Hz, 6H).
71 (tham chiếu)	tert-butyl {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)sulfanyl]phenyl)carbamoyl]amino]pentanoyl]amino} axetat 	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,52 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 4,32 - 4,40 (m, 1H), 3,72 - 3,95 (m, 2H), 1,69 - 1,84 (m, 1H), 1,50 - 1,68 (m, 2H), 1,42 - 1,47 (m, 9H), 0,99 (dd, $J = 6,3, 4,2$ Hz, 6H).
72	axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)sulfanyl]phenyl)carbamoyl]amino]pentanoyl]amino} axetic 	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,47 - 7,57 (m, 4H), 4,37 (dd, $J = 9,5, 5,1$ Hz, 1H), 3,83 - 4,02 (m, 2H), 1,70 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 0,99 (d, $J = 3,8$ Hz, 3H), 0,97 (d, $J = 3,8$ Hz, 3H).
73 (tham chiếu)	tert-butyl 2- {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metyl]pentanoyl]amino}-2-metylpropanoat 	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,31 (dd, $J = 9,1, 5,6$ Hz, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 1,39 - 1,44 (m, 15H), 0,97 (dd, $J = 6,6, 3,1$ Hz, 6H).
74	axit 2- {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metyl]pentanoyl]amino}-2-metylpropanoic	$^1\text{H NMR}$ (CD_3OD , 300MHz) δ : 8,46 (s, NH), 8,26 (s, NH), 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,25 - 7,31 (m, 2H), 4,32 (dd, $J = 9,2, 5,4$ Hz, 1H), 1,68 - 1,80 (m,

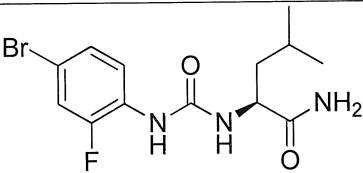
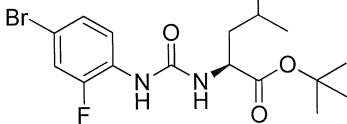
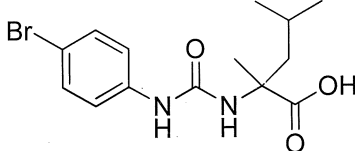
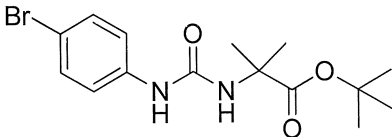
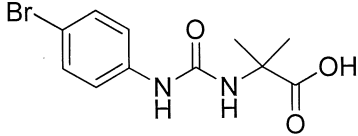
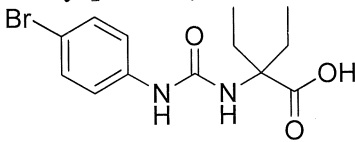
		1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 3H).
75 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfinyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,61 (s, 4H), 4,37 (dd, J = 9,8, 5,1 Hz, 1H), 3,72 - 3,96 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 0,94 - 1,05 (m, 6H).
76 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,77 - 7,86 (m, 2H), 7,57 - 7,67 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,71 - 3,96 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,69 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,70 (m, 2H), 1,40 - 1,49 (m, 9H), 0,94 - 1,03 (m, 6H).
77	axit {[[(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfinyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,57 - 7,66 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 9,7, 5,0 Hz, 1H), 3,81 - 4,03 (m, 2H), 2,77 (s, 3H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,48 - 1,68 (m, 2H), 0,92 - 1,03 (m, 6H).
78	axit {[[(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,76 - 7,87 (m, 2H), 7,57 - 7,68 (m, 2H), 6,43 (d, J = 8,5 Hz, NH), 4,32 - 4,45 (m, 1H), 3,81 - 4,04 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,71 - 1,83 (m, 1H), 1,49 - 1,70 (m, 2H), 0,98 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 6H).
79 (tham chiếu)	tert-butyl 2-metyl-2-{[(2S)-4-metyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,46 - 7,58 (m, 2H), 4,33 (dd, J = 9,2, 5,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,86 (m, 1H), 1,46 - 1,66 (m, 2H),

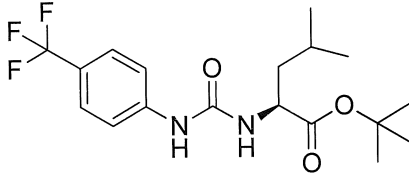
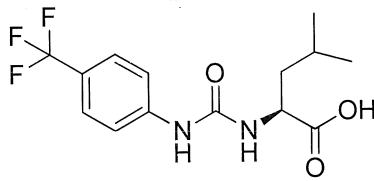
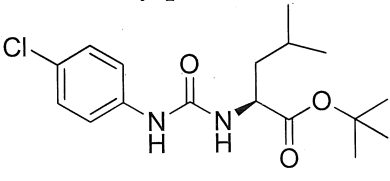
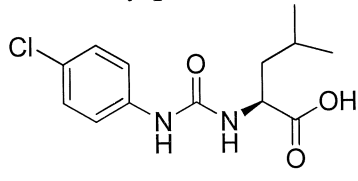
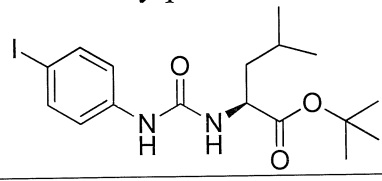
		1,36 - 1,46 (m, 15H), 0,94 - 1,04 (m, 6H).
80 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-(methylsulfanyl)butanoyl]amino}a xetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,24 - 7,41 (m, 4H), 4,44 (dd, J = 7,8, 5,4 Hz, 1H), 3,70 - 3,99 (m, 2H), 2,54 - 2,68 (m, 2H), 2,12 - 2,18 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,85 - 2,02 (m, 1H), 1,41 - 1,50 (m, 9H). [α] _D = -21,8 (c=1,00, MeOH)
81 (tham chiếu)	tert-butyl {[[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-(methylsulfonyl)butanoyl]amino}a xetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,26 - 7,43 (m, 4H), 4,43 - 4,57 (m, 1H), 3,70 - 4,03 (m, 2H), 3,24 (s, 2H), 2,99 (s, 4H), 2,28 - 2,42 (m, 1H), 2,11 - 2,26 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).
82	axit {[[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-(methylsulfanyl)butanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,25 - 7,44 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,53 (m, 1H), 3,79 - 4,10 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,26 - 2,42 (m, 1H), 2,20 (m, 1H).
83	axit {[[(2S)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-(methylsulfonyl)butanoyl]amino} axetic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,26 - 7,42 (m, 4H), 6,55 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,47 - 4,58 (m, 1H), 3,80 - 4,11 (m, 2H), 3,25 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,28 - 2,43 (m, 1H), 2,11 - 2,27 (m, 1H).
84 (tham chiếu)	tert-butyl {[2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,61 (s, 1H),

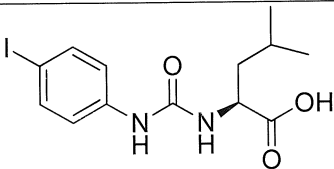
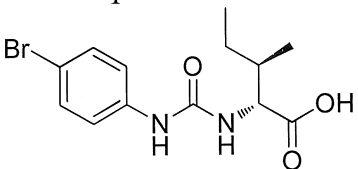
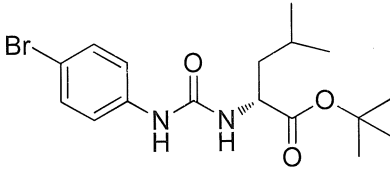
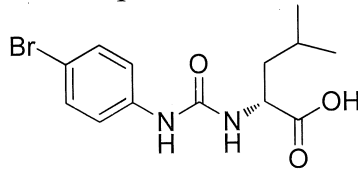
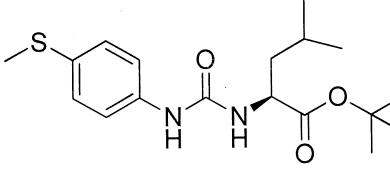
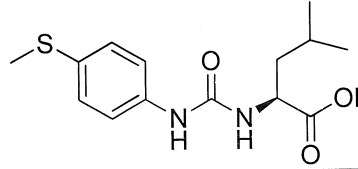
	3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]amino}axetat 	7,21 - 7,41 (m, 4H), 6,94 (s, 1H), 4,51 - 4,64 (m, 1H), 3,75 - 3,96 (m, 2H), 3,07 - 3,22 (m, 1H), 2,93 - 3,06 (m, 1H), 1,49 (s, 9H).
85	axit {[2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]amino}axetic 	¹H NMR (DMSO-D₆, 300MHz) δ: 8,93 (NH, 1H), 8,42 (br. s., NH), 7,67 (s, 1H), 7,34 (d, J = 4,1 Hz, 4H), 6,88 (s, 1H), 6,28 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,44 (m, 1H), 3,55 - 3,90 (m, 2H), 2,93 (m, 2H).
86 (tham chiếu)	tert-butyl 2-{[(2R)-2-{[(4-bromophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-2-methylpropanoat 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,38 (m, 2H), 7,26 - 7,32 (m, 2H), 4,31 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 1,67 - 1,80 (m, 1H), 1,45 - 1,63 (m, 2H), 1,39 - 1,44 (m, 15H), 0,97 (dd, J = 6,6, 3,1 Hz, 6H).
87	Axit 2-{[(2R)-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl] amino}-2-methyl propanoic 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 8,46 (s, NH), 8,23 (s, 2NH), 7,33 - 7,39 (m, 2H), 7,26 - 7,31 (m, 2H), 6,19 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,31 (m 1H), 1,73 (m, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 0,98 (d, J = 3,8 Hz, 6H), 0,96 (d, J = 3,5 Hz, 6H).
88 (tham chiếu)	tert-butyl {[4-amino-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-oxobutanoyl]amino}axetat 	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,27 - 7,42 (m, 4H), 4,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,94 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
89	axit 4-amino-2-{[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino}-4-oxobutanoic	¹H NMR (CD₃OD, 300MHz) δ: 7,26 - 7,44 (m,

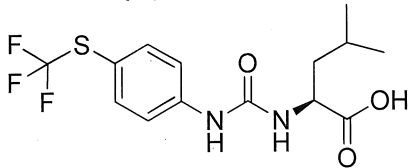
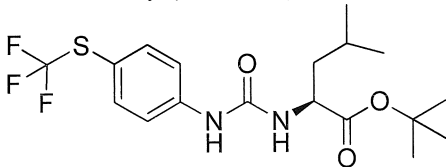
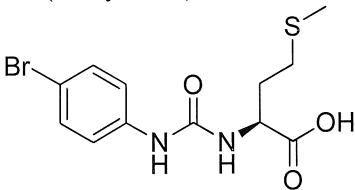
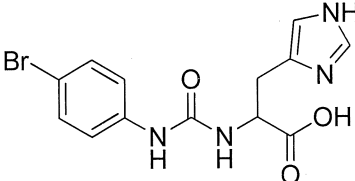
		4H), 4,62 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 2,70 - 2,94 (m, 2H).
90 (tham chiếu)	tert-butyl {[2-[[[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino]-3-(1H-indol-3-yl) propanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,56 - 7,61 (m, 1H), 7,30 - 7,36 (m, 3H), 7,23 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (s, NH), 7,08 (td, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 6,95 - 7,02 (m, 1H), 6,13 (d, J = 7,3 Hz, NH), 4,60 - 4,68 (m, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 1H), 3,11 - 3,23 (m, 1H), 1,43 - 1,47 (m, 9H).
91	tert-butyl {[4-amino-2-[[[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino]-4-oxobutanoyl]amino}axetat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,27 - 7,42 (m, 4H), 4,69 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,75 - 3,94 (m, 2H), 2,70 - 2,78 (m, 2H), 1,45 (s, 9H).
Chất trung gian Số	Cấu trúc tên IUPAC	¹ H NMR δ (ppm)
10	(2S,3S)-2-[[[(4-bromophenyl) carbamoyl]amino]-3-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,33 - 7,41 (m, 2H), 7,26 - 7,33 (m, 2H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,74 - 1,91 (m, 1H), 1,50 - 1,66 (m, 1H), 1,11 - 1,33 (m, 1H), 0,99 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,91 - 0,97 (m, 3H).
11	(2S,3S)-2-[[[(4-brom-2-fluorophenyl) carbamoyl]amino]-3-methylpentanamit 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,99 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 10,7, 2,2 Hz, 1H), 7,19 - 7,27 (m, 1H), 4,18 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,78 - 1,95 (m, 1H), 1,49 - 1,65 (m, 1H), 1,10 - 1,27 (m, 1H), 1,00 (d, J =

		6,7 Hz, 3H), 0,91 - 0,98 (m, 3H).
12	(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-pentanamit 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (br. s., NH), 7,33 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (dt, J = 8,9, 1,9 Hz, 1H), 7,07 (br. s., NH), 6,55 (d, J = 7,0 Hz, NH), 6,40 (br. s., NH), 4,38 (td, J = 7,8, 5,3 Hz, 1H), 1,73 - 1,89 (m, 1H), 1,54 - 1,70 (m, 1H), 1,24 - 1,49 (m, 2H), 0,92 (t, J = 7,3 Hz, 3H).
13	(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,41 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,40 (m, 2H), 6,03 (d, J = 8,2 Hz, NH), 4,39 (ddd, J = 9,4, 8,2, 5,0 Hz, 1H), 3,58 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 3,26 - 3,37 (m, 2H), 1,66 - 1,81 (m, 1H), 1,44 - 1,67 (m, 2H), 0,94 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 1,4 Hz, 3H).
14	(2S)-2-({[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoat 	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,27 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (br. s., NH), 7,34 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,25 - 7,31 (m, 1H), 6,53 (d, J = 7,0 Hz, NH), 4,43 - 4,55 (m, 1H), 1,73 - 1,87 (m, 1H), 1,53 - 1,71 (m, 2H), 0,98 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 1,5 Hz, 3H).
15	(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit	¹H NMR (axeton-d₆, 300MHz) δ: 8,28 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (br. s., NH), 7,33 (dd, J = 10,8, 2,3 Hz, 1H), 7,23 - 7,30 (m, 1H), 7,10 (br. s., NH), 6,50 (d, J

		= 8,2 Hz, NH), 6,38 (br. s., NH), 4,42 (ddd, J = 9,6, 8,3, 5,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,87 (m, 1H), 1,59 - 1,70 (m, 1H), 1,44 - 1,59 (m, 1H), 0,95 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 0,93 (d, 3H).
16	tert-butyl (2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl]amino}-4-metylpentanoat 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7,89 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,14 (dd, J = 10,4, 2,2 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 2,6 Hz, NH), 5,79 (br. s., NH), 4,45 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 1,69 - 1,85 (m, 1H), 1,57 - 1,69 (m, 1H), 1,52 (s, 9H), 1,41 - 1,48 (m, 1H), 0,97 (d, J = 3,5 Hz, 3H), 0,95 (d, 3H).
17	2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-2,4-dimetylaxit pentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,31 - 7,39 (m, 2H), 7,22 - 7,30 (m, 2H), 1,80 - 1,92 (m, 2H), 1,71 - 1,82 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 0,98 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 1,2 Hz, 3H).
18	tert-butyl {[2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-2-metylpropanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 9,29 (br. s., NH), 8,58 - 8,75 (m, 4H), 7,33 (br. s., NH), 2,65 - 2,75 (m, 9H).
19	axit 2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-2-metylpropanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,32 - 7,37 (m, 2H), 7,24 - 7,29 (m, 2H), 1,52 (s, 6H).
20	axit 2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-2-etylbutanoic 	¹ H NMR (axeton-d ₆ , 300MHz) δ: 8,76 (br. s., 1H), 7,44 - 7,52 (m, 2H), 7,31 - 7,40 (m, 2H), 6,30 (br. s., 1H), 2,29 - 2,48 (m, 2H), 1,75 - 1,92 (m, 2H),

		0,76 - 0,86 (m, 6H).
21	tert-butyl (2S)-4-methyl-2-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoate 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,50 (s, 4H), 4,27 (dd, J = 9,1, 5,6 Hz, 1H), 1,68 - 1,86 (m, 1H), 1,52 - 1,66 (m, 2H), 1,45 - 1,50 (s, 9H), 0,95 (t, J = 6,9 Hz, 6H).
22	axit (2S)-4-methyl-2-({[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,49 - 7,57 (m, 4H), 4,38 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,69 - 1,87 (m, 1H), 1,51 - 1,69 (m, 2H), 0,92 - 1,01 (m, 6H).
23	tert-butyl (2S)-2-({(4-chlorophenyl)carbamoyl}amino)4-methylpentanoate 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,30 - 7,39 (m, 2H), 7,17 - 7,28 (m, 1H), 4,25 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 1,74 (dd, J = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 6H).
24	axit (2S)-2-({(4-chlorophenyl)carbamoyl}amino)4-methylpentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,29 - 7,38 (m, 2H), 7,17 - 7,27 (m, 2H), 4,36 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 18,3, 5,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,68 (m, 2H), 0,98 (dd, J = 6,4, 3,5 Hz, 6H).
25	tert-butyl (2S)-2-({(4-iodophenyl)carbamoyl}amino)4-methylpentanoate 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,50 - 7,59 (m, 2H), 7,12 - 7,23 (m, 2H), 4,25 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,49 - 1,63 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,91 - 1,03 (m, 6H).
26	axit (2S)-2-({(4-iodophenyl)carbamoyl}amino)4-methylpentanoic	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,50 - 7,58 (m, 2H), 7,13 - 7,21 (m, 2H), 4,35 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,50 - 1,86 (m, 2H), 1,01 (m, 6H).

		
27	axit (2R,3R)-2-((4-bromophenyl)carbamoyl)amino)3-methylpentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,35 - 7,39 (m, 2H), 7,28 - 7,32 (m, 2H), 4,32 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 1,92 (dq, J = 6,8, 4,6 Hz, 1H), 1,46 - 1,60 (m, 1H), 1,16 - 1,33 (m, 1H), 0,93 - 1,02 (m, 6H).
28	tert-butyl (2R)-2-((4-bromophenyl)carbamoyl)amino)4-methylpentanoat 	¹ H NMR (CDCl ₃ , 300MHz) δ: 7,33 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,17 (s, 2H), 4,43 (dd, J = 9,1, 5,3 Hz, 1H), 1,68 - 1,79 (m, 1H), 1,56 - 1,67 (m, 1H), 1,48 (s, 9H), 1,44 (s, 1H), 0,97 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 4,4 Hz, 3H).
29	axit (2R)-2-((4-bromophenyl)carbamoyl)amino)4-methylpentanoic 	¹ H NMR (axeton-D ₆ , 300MHz) δ: 8,17 (s, NH), 7,43 - 7,50 (m, 2H), 7,33 - 7,41 (m, 2H), 6,04 (d, J = 7,9 Hz, NH), 4,42 - 4,52 (m, 1H), 1,71 - 1,87 (m, 1H), 1,52 - 1,69 (m, 2H), 0,97 (d, J = 2,1 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 2,3 Hz, 3H).
30	tert-butyl (2S)-4-methyl-2-([4-(methylthio)phenyl]carbamoyl)amino)pentanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,27 - 7,32 (m, 2H), 7,18 - 7,23 (m, 2H), 4,22 - 4,29 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,70 - 1,79 (m, 1H), 1,51 - 1,61 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
31	axit (2S)-4-methyl-2-([4-(methylthio)phenyl]carbamoyl)amino)pentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,25 - 7,31 (m, 2H), 7,14 - 7,20 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,2, 5,1 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,68 - 1,83 (m, 1H), 1,51 - 1,67 (m, 2H), 0,96 (dd, J = 6,2,

		2,3 Hz, 6H).
32	axit (2S)-4-metyl-2-((4- [(triflometyl)thio]phenyl) carbamoyl}amino) pentanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,52 - 7,58 (m, 2H), 7,47 - 7,52 (m, 2H), 4,37 (dd, J = 9,4, 5,0 Hz, 1H), 1,70 - 1,82 (m, 1H), 1,53 - 1,69 (m, 2H), 0,99 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 3,2 Hz, 3H).
33	tert-butyl (2S)-4-metyl-2-((4- [(triflometyl)thio]phenyl) carbamoyl}amino)pentanoat 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,53 - 7,57 (m, 2H), 7,47 - 7,51 (m, 2H), 4,26 (dd, J = 8,9, 5,7 Hz, 1H), 1,74 (td, J = 13,6, 6,7 Hz, 1H), 1,51 - 1,65 (m, 2H), 1,47 (s, 9H), 0,97 (t, J = 6,7 Hz, 6H).
34	axit (2S)-2-((4-bromphenyl) carbamoyl}amino)4- (metylthio)butanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 7,23 - 7,41 (m, 4H), 4,31 - 4,42 (m, 1H), 2,56 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 2,12 - 2,23 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,98 (dt, J = 14,0, 7,2 Hz, 1H).
35	axit 2-((4-bromphenyl) carbamoyl}amino)3-(1H- imidazol-4-yl) propanoic 	¹ H NMR (CD ₃ OD, 300MHz) δ: 8,76 (s, 1H), 7,23 - 7,40 (m, 6H), 4,65 (m, 1H), 3,03 - 3,27 (m, 2H).

Dữ liệu Sinh học

Hoạt tính sinh học của các hợp chất theo sáng chế và Công thức II được trình bày trong Bảng 5 dưới đây. Các tế bào CHO-Gα16 biểu hiện FPRL1 ổn định được nuôi cấy trong môi trường (F12, FBS 10%, PSA 1%, genetixin 400 µg/ml và hygromyxin 50 µg/ml) và các tế bào HEK-Gq15 biểu hiện FPR1 ổn định được nuôi cấy trong môi trường (DMEM glucoza cao, FBS 10%, PSA 1%, genetixin 400µg/ml và hygromyxin 50µg/ml). Nhìn chung, vào ngày trước khi thí nghiệm, 18.000 tế bào/giếng được dàn mỏng trong đĩa sạch có 384 giếng được phủ poly-d-lysin ở đáy.

Ngày hôm sau, hoạt tính canxi do hợp chất sàng lọc gây ra được cho thử nghiệm trên máy FLIPR^{Tetra}. Các đĩa thuốc được chuẩn bị trong các đĩa vi thể có 384 giếng bằng cách sử dụng các hệ thống xử lý chất lỏng bằng máy EP3 và MultiPROBE. Các Hợp chất được kiểm tra ở các nồng độ nằm trong khoảng từ 0,61 đến 10.000 nM. Các kết quả được thể hiện dưới dạng các giá trị EC₅₀ (nM) và hiệu suất.

Bảng 5

Hợp chất tên IUPAC	FPRL-1 Ga16-CHO EC ₅₀ (nM) (Hiệu suất tương đối)
axit {[2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	10,0 (0,95)
tert-butyl {[2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyl]amino}axetat	263 (0,95)
axit {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-4-(metylsulfonyl)butanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	247 (1,01)
tert-butyl {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-4-(metylsulfonyl)butanoyl]amino}axetat	1238 (0,97)
axit {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-4-(metylsulfanyl)butanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	7 (1,03)
tert-butyl {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyl}amino}}-4-(metylsulfanyl)butanoyl]amino}axetat	127 (0,98)
axit 2-metyl-2-{{(2S)-4-metyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoic (theo sáng chế)	2,3 (0,92)
tert-butyl 2-metyl-2-{{(2S)-4-metyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoat	1016 (1,07)
axit {[{(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	459 (1,12)
tert-butyl {[{(2S)-4-metyl-2-({[4-(metylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat	1083 (0,90)

axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(metylsulfinyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	358 (1,21)
tert-butyl {[(2S)-4-metyl-2-([4-(metylsulfinyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetat	668 (0,97)
axit 2-{[(2S)-2-([4-bromphenyl]amino)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl] amino}-2-metylpropanoic	1 (0,96)
tert-butyl 2-{[(2S)-2-([4-bromphenyl]carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-2-metylpropanoat	133 (1,16)
axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)sulfanyl]phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetic	560 (1,07)
tert-butyl {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)sulfanyl]phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetat	3103 (0,78)
axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(metylsulfanyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	2,95 (1,05)
tert-butyl {[(2S)-4-metyl-2-([4-(metylsulfanyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetat	116 (0,98)
axit {[(2R)-2-([4-bromphenyl]carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	1229 (0,97)
tert-butyl {[(2R)-2-([4-bromphenyl]carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetat	3657 (0,92)
axit {[(2R,3R)-2-([4-bromphenyl]carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	19315 (0,45)
tert-butyl {[(2R,3R)-2-([4-bromphenyl]carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetat	3974 (0,44)
axit {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	1,8 (0,99)
tert-butyl {[(2S)-4-metyl-2-([4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl)amino]pentanoyl]amino}axetat	309 (0,81)

axit {[(2R)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	1489 (0,87)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-[2-(dimetylamin)-2-oxoetyl]-4-metylpananamit	1,4 (0,90)
axit [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2-metylpropanoyl)amino]axetic (theo sáng chế)	480 (0,99)
tert-butyl [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2-metylpropanoyl)amino]axetat	114 (1,02)
axit [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2-etylbutanoyl)amino]axetic(theo sáng chế)	19 (1,04)
tert-butyl [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2-etylbutanoyl)amino]axetat	31 (1,03)
axit [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2,4-dimetylpananoyl)amino]axetic (theo sáng chế)	22 (0,98)
tert-butyl [(2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-2,4-dimetylpananoyl)amino]axetat	58 (0,98)
(2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenyletyl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananamit	84 (0,99)
axit (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananoyl]amino}(phenyl)etanoic (theo sáng chế)	9,1 (1,08)
tert-butyl (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananoyl]amino}(phenyl)etanoat	122 (1,02)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-yl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananamit	6,4 (1,03)
axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananoyl]amino}pentanoic (theo sáng chế)	1,0 (0,89)
tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpananoyl]amino}pentanoat	13 (1,06)

(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-4-metylpentanamit	3,0 (1,00)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-metylpentanamit	5,1 (0,98)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-4-metylpentanamit	7,4 (0,96)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4-metylpentanamit	2,1 (1,01)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-3-metyl-1-oxobutan-2-yl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit	1,3 (1,03)
axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-3-metylbutanoic (theo sáng chế)	1,83 (1,13)
tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-3-metylbutanoat	68 (0,98)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-yl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit	24 (0,96)
axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoic (theo sáng chế)	11 (1,05)
tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoat	147 (0,96)
(2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopropan-2-yl]-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit	31 (1,05)
axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoic (theo sáng chế)	12 (0,95)
tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}propanoat	174 (1,00)
(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-4-metylpentanamit	77 (1,05)

(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit	20 (0,99)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit	4,5 (0,95)
axit {[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	3,6 (1,10)
tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetat	134 (1,19)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}pentanamit	5,2 (0,98)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanamit	2,5 (0,97)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit	4,7 (0,82)
(2S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanamit	1,05 (1,08)
axit {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	0,88 (0,91)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-4-metylpentanamit	11 (0,92)
tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}axetat	140 (0,85)
axit {[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetic	4,8 (0,92)
tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetat	83 (0,95)
(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-oxopropyl)pentanamit	92 (0,92)

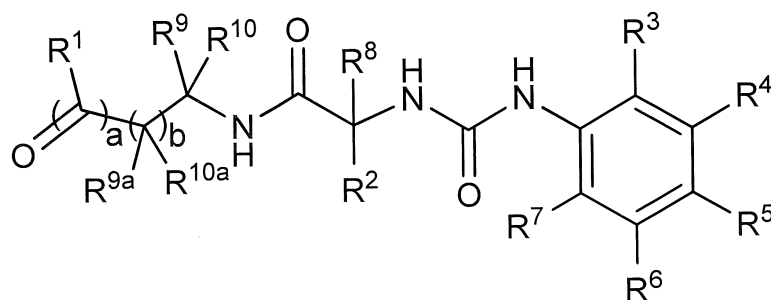
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-oxopropyl)pentanamit	35 (1,05)
propan-2-yl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}pentanoyle]amino}axetat	14 (1,04)
etyl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}pentanoyle]amino}axetat	57 (1,18)
metyl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}pentanoyle]amino}axetat	17 (0,88)
(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-hydroxyetyl)pentanamit	105 (0,87)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-hydroxyetyl)pentanamit	38 (0,92)
(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit	16 (0,98)
axit {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}pentanoyle]amino}axetic (theo sáng chế)	3,2 (0,91)
tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}pentanoyle]amino}axetat	31 (0,95)
(2S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit	12 (0,94)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit	29 (0,96)
(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-metylepentanamit	62 (1,00)
(2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyle]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-metylepentanamit	24 (1,00)
(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle]amino}-3-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit	36 (1,01)

(2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit	10 (0,97)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanamit	10 (1,00)
(2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoetyl)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanamit	4,6 (0,81)
axit {[(2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	2,7 (1,00)
tert-butyl {[(2S,3S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetat	280 (0,85)
axit {[(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	5,5 (0,95)
tert-butyl {[(2S,3S)-2-{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-metylpentanoyl]amino}axetat	757 (0,86)
(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit	6 (0,92)
axit 3-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}propanoic (theo sáng chế)	18 (0,98)
tert-butyl 3-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}propanoat	255 (1,00)
axit {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}axetic (theo sáng chế)	7,7 (0,99)
tert-butyl {[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}axetat	118 (0,91)
tert-butyl 2-{[(2R)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-2-metylpropanoat	2725 (0,74)
axit 2-{[(2R)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-metylpentanoyl]amino}-2-metyl propanoic (theo sáng chế)	490 (0,74)

axit {[2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoyl]amino} axetic (theo sáng chế)	0,73 (0,97)
tert-butyl {[2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoyl]amino} axetat	305 (1,03)
axit [(4-amino-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-oxobutanoyl)amino]axetic	2938 (0,81)
tert-butyl [(4-amino-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-oxobutanoyl)amino]axetat	2306 (0,90)

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được biểu diễn bằng công thức II, các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các tautome, hoặc muối được dụng của nó:



Công thức II

trong đó:

a bằng 1 và b bằng 0;

R¹ là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, dị vòng tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế, -NR¹¹R¹² hoặc -OR¹³;

R² là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R³ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁴ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁵ là halogen ;

R⁶ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁷ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹², NO₂, dị vòng tùy ý được thế, C₃₋₈ xycloalkyl tùy ý được thế, C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế hoặc C₃₋₈ xycloalkenyl tùy ý được thế;

R⁸ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế hoặc C₆₋₁₀ aryl tùy ý được thế;

R⁹ là hydro;

R¹⁰ là hydro;

R¹¹ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R¹² là hydro;

R^{13} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^{15} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

trong đó alkyl được thế là alkyl trong đó một nhóm metylen ($-CH_2-$), của nhóm alkyl này có thể được thế bằng oxy, lưu huỳnh, sulfoxit, nitơ, carbonyl, carboxyl, sulfonyl, sulfat, sulfonat, amit, sulfonamit, bằng C_{3-8} xycloalkyl hóa trị hai, bằng dị vòng hóa trị hai, hoặc bằng nhóm aryl hóa trị hai,

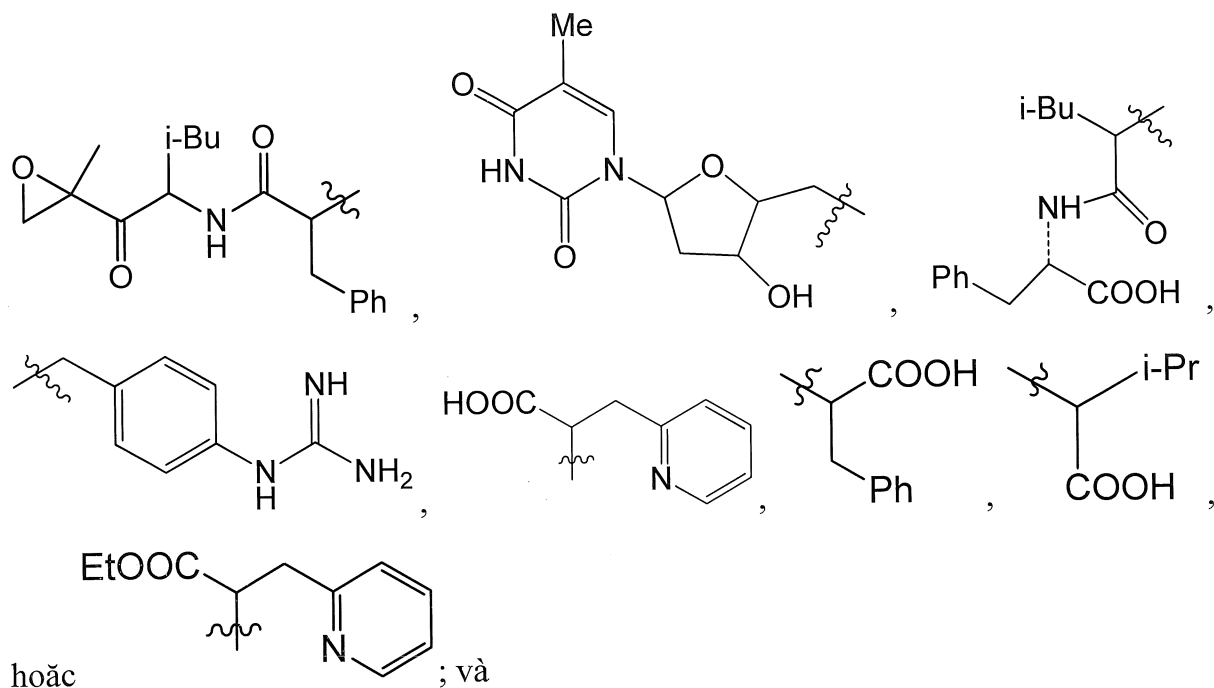
và có thể độc lập được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xycloalkyl, nhóm amino, nhóm dị vòng, nhóm aryl, nhóm axit carboxylic, nhóm axit phosphonic, nhóm axit sulphonc, nhóm axit phosphoric, nhóm nitro, nhóm amit, nhóm sulfonamit, trong đó xycloalkyl là nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có 3 đến 8 nguyên tử cacbon thu được từ hydrocacbon vòng bão hòa, mà có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, độc lập được thế bằng các nguyên tử halogen, nhóm sulfonyl C_{1-8} alkyl, nhóm sulfoxit C_{1-8} alkyl, nhóm sulfonamit, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm $-OC_{1-8}$ alkyl, nhóm $-SC_{1-8}$ alkyl, nhóm $-C_{1-8}$ alkyl, nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, nhóm keton, nhóm alkylamino, nhóm amino, nhóm aryl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc nhóm hydroxyl,

và trong đó xycloalkenyl là nhóm hóa trị một hoặc hóa trị hai có 3 đến 8 nguyên tử cacbon thu được từ xycloalkyl bão hòa có ít nhất một liên kết đôi, mà có thể là đơn vòng hoặc đa vòng, độc lập được thế bằng các nguyên tử halogen, nhóm sulfonyl, nhóm sulfoxit, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm $-OC_{1-6}$ alkyl, nhóm $-SC_{1-6}$ alkyl, nhóm $-C_{1-6}$ alkyl, nhóm $-C_{2-6}$ alkenyl, nhóm $-C_{2-6}$ alkynyl, nhóm keton, nhóm alkylamino, nhóm amino, nhóm aryl, nhóm C_{3-8} xycloalkyl hoặc nhóm hydroxyl

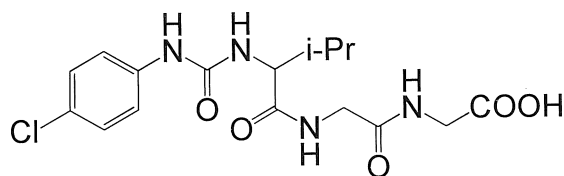
với điều kiện:

a) khi $a = 1$ và $b=0$ thì:

R^{11} không phải là:



hợp chất có công thức II không có cấu trúc:



2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a bằng 1 và b bằng 0;

R¹ là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, -NR¹¹R¹² hoặc -OR¹³;

R² là C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R³ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹²;

R⁴ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹²;

R⁵ là halogen;

R⁶ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹²;

R⁷ là hydro, C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế, halogen, -COOR¹⁵, -OR¹³, -NR¹¹R¹²;

R⁸ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R⁹ là hydro;

R¹⁰ là hydro;

R¹¹ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế;

R¹² là hydro;

R¹³ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế; và

R¹⁵ là hydro hoặc C₁₋₈ alkyl tùy ý được thế.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a bằng 1 và b bằng 0;

R^1 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế, $-NR^{11}R^{12}$ hoặc $-OR^{13}$;

R^2 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là hydro;

R^5 là halogen;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro;

R^{11} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^{12} là hydro; và

R^{13} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

a bằng 1 và b bằng 0;

R^1 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế, $-NR^{11}R^{12}$ hoặc $-OR^{13}$;

R^2 là C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^3 là hydro hoặc halogen;

R^4 là hydro;

R^5 là halogen;

R^6 là hydro;

R^7 là hydro;

R^8 là hydro, hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^9 là hydro;

R^{10} là hydro;

R^{11} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế;

R^{12} là hydro; và

R^{13} là hydro hoặc C_{1-8} alkyl tùy ý được thế.

5. Hợp chất theo điểm 1 được chọn từ:

axit {[2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoyl]amino}
axetic;

tert-butyl {[2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-3-(1H-indol-3-yl)propanoyle}amino}axetat;

axit [(4-amino-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-oxobutanoyle)amino]axetic;

tert-butyl [(4-amino-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-oxobutanoyle)amino]axetat;

axit {[2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyle}amino}axetic;

tert-butyl {[2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-3-(1H-imidazol-4-yl)propanoyle}amino}axetat;

axit {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-(metylsulfonyl)butanoyle}amino}axetic;

tert-butyl {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-(metylsulfonyl)butanoyle}amino}axetat;

axit {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-(metylsulfanyl)butanoyle}amino}axetic;

tert-butyl {[{(2S)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-(metylsulfanyl)butanoyle}amino}axetat;

axit {[{(2R)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-metylpentanoyle}amino}axetic;

tert-butyl {[{(2R)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-4-metylpentanoyle}amino}axetat;

axit {[{(2R,3R)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-3-metylpentanoyle}amino}axetic;

tert-butyl {[{(2R,3R)-2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-3-metylpentanoyle}amino}axetat;

axit [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2-metylpropanoyle)amino]axetic;

tert-butyl [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2-metylpropanoyle)amino]axetat;

axit [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2-etylbutanoyle)amino]axetic;

tert-butyl [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2-etylbutanoyle)amino]axetat;

axit [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2,4-dimetylpentanoyle)amino]axetic;

tert-butyl [(2-{{(4-bromphenyl)carbamoyle}amino}-2,4-dimetylpentanoyle)amino]axetat;

(2S)-2-{{(4-brom-2-flophenyl)carbamoyle}amino}-4-metyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit;

(2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit;
 axit {[[(2S)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetic;
 tert-butyl {[[(2S)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetat;
 (2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}pentanamit;
 (2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanamit;
 (2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit;
 (2S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanamit;
 axit {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetic;
 tert-butyl {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}axetat;
 etyl {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetat;
 methyl {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetat;
 axit {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetic;
 tert-butyl {[[(2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetat;
 (2S)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit;
 (2S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-oxopropyl)-3-phenylpropanamit;
 (2S,3S)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-methyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit;
 (2S,3S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-methyl-N-(2-oxopropyl)pentanamit;
 (2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanamit;
 (2S,3S)-N-(2-amino-2-oxoethyl)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanamit
 axit {[[(2S,3S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoyl]amino}axetic;
 tert-butyl {[[(2S,3S)-2-{{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoyl]amino}axetat;
 axit {[[(2S,3S)-2-{{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}-3-methylpentanoyl]amino}axetic;

tert-butyl {[(2S,3S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -3-metyl pentanoyl] amino} axetat;

isopropyl {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -pentanoyl] amino} axetat;

axit {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -3-phenylpropanoyl] amino} axetic;

tert-butyl {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -3-phenylpropanoyl] amino} axetat;

(2S,3S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl pentanamit;

(2S,3S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl pentanamit;

(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit;

axit 3- {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -3-phenylpropanoyl] amino} propanoic;

(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl) pentanamit;

(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl) pentanamit;

(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl)-4-metyl pentanamit;

axit {[(2R)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} axetic;

(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -N-(2-hydroxyetyl)-4-metyl pentanamit;

tert-butyl (2S)-2- {[(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} propanoat;

axit (2S)-2- {[(2S)-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} propanoic;

(2S)-N-[(1S)-2-amino-1-metyl-2-oxoetyl]-2- {[(4-brom-2-flophenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanamit;

tert-butyl (2S)-2- {[(2S)-2- ({[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} propanoat;

tert-butyl (2S)-2- {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} -3-metylbutanoat;

axit (2S)-2- {[(2S)-2- {[(4-bromphenyl) carbamoyl] amino} -4-metyl pentanoyl] amino} propanoic;

axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-
 3-methylbutanoic;
 (2S)-N-[(1S)-2-amino-1-methyl-2-oxoethyl]-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-N-[(1S)-1-(amino-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]
 amino}-4-methylpentanamit;
 (2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-(2,3-dihydroxypropyl)-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-[2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)ethyl]-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-[(1R)-2-hydroxy-1-methylethyl]-4-
 methylpentanamit;
 tert-butyl (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methyl pentanoyl]
 amino}propanoat;
 tert-butyl (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]
 amino}(phenyl)etanoat;
 axit (2S)-2-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}
 pentanoic;
 axit (2S)-{[(2S)-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}
 (phenyl)etanoic;
 (2S)-N-[(2S)-1-amino-1-oxopentan-2-yl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-N-[(1S)-2-amino-2-oxo-1-phenylethyl]-2-{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-
 methylpentanamit;
 (2S)-2-{[(4-bromphenyl) carbamoyl]amino}-N-[2-(dimethylamino)-2-oxoethyl]-4-
 methylpentanamit;
 tert-butyl {[(2S)-4-methyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]
 amino}axetat;
 axit {[(2S)-4-methyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]
 amino}axetic;

tert-butyl {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat;

axit 2-methyl-2- {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoic;

axit {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfanyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic;

tert-butyl ((2S)-4-methyl-2-[(4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}carbamoyl)amino]pentanoyl}amino)axetat;

axit ((2S)-4-methyl-2-[(4-[(triflometyl)sulfanyl]phenyl}carbamoyl)amino]pentanoyl}amino)axetic;

tert-butyl 2- {[[(2S)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-2-methylpropanoat;

axit 2- {[[(2S)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-2-methylpropanoic;

tert-butyl {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfinyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat;

tert-butyl {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetat;

axit {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfinyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic;

axit {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(methylsulfonyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}axetic;

tert-butyl 2-methyl-2- {[[(2S)-4-methyl-2-({[4-(triflometyl)phenyl]carbamoyl}amino)pentanoyl]amino}propanoat;

tert-butyl 3- {[[(2S)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-3-phenylpropanoyl]amino}propanoat;

tert-butyl 2- {[[(2R)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-2-methylpropanoat;

axit 2- {[[(2R)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-4-methylpentanoyl]amino}-2-methylpropanoic;

(2S)-2- {[[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino}-N-(2-hydroxyetyl)-3-phenylpropanamit;

và

axit {[[(2S)-2- {[[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino}pentanoyl]amino}axetic.

6. Hợp chất là axit $\{[(2S)-2-\{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino\}-4-methylpentanoyl]amino\}axetic$.
7. Hợp chất là axit $\{[(2S)-2-\{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino\}-4-methylpentanoyl]amino\}axetic$.
8. Hợp chất là axit $\{[(2S,3S)-2-\{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino\}-3-methylpentanoyl]amino\}axetic$.
9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, được phẩm này được dùng để điều trị bệnh khô mắt, làm lành vết thương ở màng sừng, các tình trạng chấn thương, làm lành vết thương ở màng sừng sau phẫu thuật hoặc viêm màng sừng sau phẫu thuật.
10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit $\{[(2S)-2-\{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino\}-4-methylpentanoyl]amino\}axetic$.
11. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit $\{[(2S)-2-\{[(4-brom-2-flophenyl)carbamoyl]amino\}-4-methylpentanoyl]amino\}axetic$.
12. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó hợp chất này là axit $\{[(2S,3S)-2-\{[(4-bromphenyl)carbamoyl]amino\}-3-methylpentanoyl]amino\}axetic$.